

Aus dem Forschungsdepartment Lebensmittel und Ernährung  
Technische Universität München/Weihenstephan  
Lehrstuhl für Ernährungsmedizin

In Zusammenarbeit mit  
der Klinik und Poliklinik für Chirurgie  
des Klinikums der Universität Regensburg

**Einfluss einer 6-wöchigen postoperativen  
immunmodulierenden Substratzufuhr auf Lebensqualität  
und biochemische sowie anthropometrische Parameter  
nach Gastrektomie**

Annette Niebauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät  
Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung  
und Umwelt der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Haushalts- und Ernährungswissenschaften  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. H. Daniel

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner
2. Priv.-Doz. Dr. U. Bolder  
Universität Regensburg

**Die Dissertation wurde am 27.07.2006  
bei der Technischen Universität München eingereicht und durch  
die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung,  
Landnutzung und Umwelt am 13.11.2006 angenommen.**



## **DANKSAGUNG**

An erster Stelle gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. H. Hauner für die Übernahme des Amtes des Doktorvaters und seine Aufgeschlossenheit bei der Betreuung dieser Arbeit. Durch zahlreiche Ratschläge und wertvolle Anregungen hat er maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Insbesondere gilt mein Dank PD Dr. med. U. Bolder, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum der Universität Regensburg für die Vergabe des Themas und die unermüdliche Betreuung der Arbeit. Ohne sein ständiges Engagement und seine konstruktive Unterstützung wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Chirurgischen Ernährungsteams, Herrn Dr. A. Herrmann und Frau Melanie Wintersberger für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung im Rahmen der Studie.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. K.W. Jauch in seiner Funktion als Direktor der Klinik und Poliklinik für Chirurgie bis September 2003 und in der Nachfolge bei Herrn Prof. H.J. Schlitt der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums der Universität Regensburg für die Schaffung der notwendigen Rahmenbedingungen und Freiräume, die mit zu einem stets angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben.

Ebenso danke ich Frau Prof. H. Daniel für die wegweisenden Gespräche und die Übernahme des Amtes der Vorsitzenden dieser Dissertation.

Für die Bearbeitung der Laborproben und die Bereitstellung der daraus gewonnenen Labordaten danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität Regensburg, allen voran Direktor Prof. Dr. med. G. Schmitz und Oberarzt PD Dr. S. Barlage.

Für die Beratung bei der Auswertung der statistischen Ergebnisse danke ich dem akademischen Oberrat Herrn Dipl. Math. Walter vom Institut für angewandte Mathematik und Statistik der Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Universität Regensburg.

Schließlich möchte ich mich auch sehr herzlich bei Frau Dr. rer. nat. Tatjana Schütz von der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Charité in Berlin bedanken, die mir eine große Hilfe bei organisatorischen Belangen der Dissertation war und mir durch ihr Vorbild Mut gemacht hat.



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>7</b>
2.1. Studiendesign .....	7
2.1.1. Patientenselektion.....	7
2.1.1.1. Patientenzahl.....	7
2.1.1.2. Einschlusskriterien.....	7
2.1.1.3. Ausschlusskriterien.....	8
2.1.1.4. Randomisierung .....	8
2.1.2. Behandlungsschema der Studien- und Kontrollgruppe .....	9
2.2. Untersuchungsparameter .....	12
2.2.1. Anthropometrische Parameter .....	12
2.2.1.1. Gewicht und BMI .....	12
2.2.1.2. Oberarmumfang .....	13
2.2.1.3. Trizepshautfaltendicke.....	13
2.2.1.4. Handkraft.....	14
2.2.2. Bioimpedanzanalyse .....	14
2.2.3. Indirekte Kalorimetrie .....	17
2.2.4. Laborparameter .....	20
2.2.4.1. Probengewinnung und Probenaufarbeitung .....	20
2.2.4.1.1. Blutproben.....	20
2.2.4.1.2. Urinproben .....	21
2.2.4.2. Bestimmungsmethodik .....	22
2.2.4.2.1. Blutbild .....	22
2.2.4.2.2. Serumglukose .....	22
2.2.4.2.3. Albumin, Präalbumin und Retinolbindendes Protein .....	23
2.2.4.2.4. C-Reaktives Protein und Transferrin im Serum.....	24
2.2.4.2.5. Triglyceride und Cholesterin im Serum .....	24
2.2.4.2.6. Kreatinin und Harnstoff in Serum und Urin .....	25
2.2.4.2.7. IGF-1,IGFBP-3, GHBP.....	26
2.2.4.2.8. Leptin .....	28
2.2.4.2.9. HLA-DR .....	29
2.2.5. Karnofsky-Index .....	30
2.2.6. Lebensqualität.....	30
2.2.7. Ernährungsprotokoll.....	31
2.3. Statistik .....	32
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
3.1. Gruppen .....	33
3.1.1. Allgemeine Patientendaten .....	33
3.1.2. Tumorstadien .....	34
3.1.3. Morbidität .....	35
3.1.4. Mortalität .....	36
3.1.5. Krankenhausverweildauer.....	37

3.2. Anthropometrische Parameter .....	38
3.2.1. Gewicht und BMI .....	38
3.2.2. Oberarmumfang.....	40
3.2.3. Trizepshautfaltendicke .....	41
3.2.4. Handkraft .....	43
3.3. Bioimpedanzanalyse.....	45
3.3.1. Fettmasse .....	45
3.3.2. Magermasse .....	46
3.3.3. Gesamtkörperwasser.....	48
3.4. Indirekte Kalorimetrie .....	49
3.5. Laborparameter .....	52
3.5.1. Blutbild .....	52
3.5.1.1. Lymphozyten.....	52
3.5.1.2. Monozyten.....	53
3.5.1.3. Basophile .....	54
3.5.1.4. Eosinophile.....	54
3.5.1.5. Neutrophile.....	55
3.5.1.6. Leukozyten.....	56
3.5.1.7. Thrombozyten .....	57
3.5.1.8. Erythrozyten .....	58
3.5.1.9. Hämatokrit.....	59
3.5.1.10. Hämoglobin .....	60
3.5.2. Glucose im Serum .....	60
3.5.3. Albumin, Präalbumin und RBP .....	61
3.5.4. C-reaktives Protein und Transferrin .....	64
3.5.5. Triglyzeride und Cholesterin .....	66
3.5.6. Kreatinin und Harnstoff in Serum und Urin .....	67
3.5.7. IGFBP-3, IGF-1 und GH-BP .....	71
3.5.8. Leptin .....	75
3.5.9. Humanes Leukozyten Antigen (HLA-DR) .....	76
3.6. Karnofsky-Index .....	77
3.7. Lebensqualität.....	78
3.7.1. Körperliche Belastbarkeit.....	78
3.7.2. Arbeitsfähigkeit .....	79
3.7.3. Kurzatmigkeit.....	80
3.7.4. Schmerzen .....	82
3.7.5. Erschöpfung.....	83
3.7.6. Schlafstörungen.....	84
3.7.7. Appetitmangel.....	85
3.7.8. Übelkeit und Erbrechen .....	87
3.7.9. Obstipation und Diarrhoe.....	88
3.7.10. Kognitive Belastbarkeit .....	90
3.7.11. Emotionales Befinden.....	92
3.7.12. Soziale Belastbarkeit .....	93
3.7.13. Finanzielle Belastung.....	94
3.7.14. Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität.....	95
3.7.15. Dysphagie und Odynophagie.....	96
3.7.16. Gastrointestinale Probleme .....	97
3.7.17. Esserlebnis .....	99
3.7.18. Existentielle Situation.....	100

3.8. Kostaufbau .....	101
3.8.1. Erste Stuhlentleerung.....	102
3.8.2. Energiezufuhr.....	102
3.8.3. Fettzufuhr.....	104
3.8.4. Eiweißzufuhr .....	105
3.8.5. Kohlenhydratzufuhr .....	106
3.8.6. Calciumzufuhr .....	107
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>108</b>
4.1. Vorstellung der Pilotstudie .....	108
4.2. Begriffsbestimmung Immunonutrition.....	110
4.3. Gruppen .....	112
4.3.1. Allgemeine Patientendaten .....	112
4.3.2. Tumorstadien .....	114
4.3.3. Morbidität und Krankenhausverweildauer .....	115
4.3.4. Mortalität .....	123
4.4. Anthropometrische Parameter .....	125
4.4.1. Gewicht und Body Mass Index.....	125
4.4.2. Oberarmumfang, Trizepshautfaltendicke und Handkraft.....	128
4.5. Bioimpedanzanalyse .....	130
4.6. Indirekte Kalorimetrie .....	132
4.7. Laborparameter .....	134
4.7.1. Lymphozyten.....	134
4.7.2. Blutglucose im Serum .....	136
4.7.3. Albumin, Präalbumin und Retinolbindendes Protein .....	137
4.7.4. C-reaktives Protein und Transferrin .....	139
4.7.5. Triglyceride und Cholesterin .....	143
4.7.6. Creatinin und Harnstoff in Serum und Urin .....	144
4.7.7. IGFBP-3, IGF-1 und GH-BP.....	148
4.7.8. Leptin .....	149
4.7.9. HLA-DR.....	150
4.8. Karnofsky-Index .....	151
4.9. Lebensqualität.....	152
4.10. Erste Stuhlentleerung .....	161
4.11. Ernährungsprotokoll im Rahmen des Kostaufbaus.....	162
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>165-168</b>
<b>6. Literatur .....</b>	<b>169-190</b>

## ANHANG

- Tabelle 1: Gesamtanalyse von IMPACT<sup>®</sup>
- Tabelle 2: Beispiel für das Ernährungsregime in der Studiengruppe
- Tabelle 3: Gesamtanalyse MERITENE<sup>®</sup> flüssig
- Tabelle 4: Beispiel für das Ernährungsregime in der Kontrollgruppe
- Tabelle 5: Karnofsky-Score
- Tabelle 6: EORTC-QLQ-C30 (Version 2.0)
- Tabelle 7: EORTC-QLQ STO22 Zusatzmodul für Magenkarzinom
- Tabelle 8: Anthropometrie, Körperzusammensetzung, Ruheenergiebedarf  
– Mittelwerte und SEM zu allen Beobachtungszeitpunkte
- Tabelle 9: Laborwerte – Mittelwerte und SEM zu allen  
Beobachtungszeitpunkten
- Tabelle 10: Lebensqualität nach EORTC
- Tabelle 11: Orale Energie-, Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydrat- und Calciumzufuhr  
während des Kostaufbaus zwischen Tag 6 und Tag 11
- Tabelle 12: Tatsächlicher Verzehr von MERITENE<sup>®</sup> in der Kontrollgruppe



## Verzeichnis der Abkürzungen

BCM	Körperzellmasse (body cell mass)
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECW	Extrazelluläres Wasser
FKJ	Feinnadelkatheterjejunostomie
GH	Wachstumshormon (growth hormone)
GH-BP	Wachstumshormon-Bindungsprotein
Hb	Hämoglobin
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor-Bindungsprotein-3
LBM	Magermasse (lean body mass)
LOS	Krankenhausverweildauer
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (LYM, PER, HEP, PUL etc.)
m	männlich
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-6 Lymphknoten befallen
N2	7-15 Lymphknoten befallen
N3	> 15 Lymphknoten befallen
NO	Stickstoffmonoxid
o.A.	ohne Angaben
OAU	Oberarmumfang
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
P.E.	Parenterale Ernährung
RBP	Retinolbindendes Protein
REE	Resting Energy Expenditure (Ruheenergieverbrauch)

RNA	Ribonucleinsäure
RQ	Respiratorischer Quotient
R0	kein Residualtumor nachweisbar
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SIRS	Systemisches Inflammationssyndrom
T	Ausdehnung des Primärtumors
Tis	präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria oder Submucosa
T1a	Tumor infiltriert die Lamina propria
T1b	Tumor infiltriert die Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria oder die Subserosa
T2a	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T2b	Tumor infiltriert die Subserosa
T3	Penetration der Serosa ohne Invasion benachbarter Strukturen
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen und/oder Organe
TBW	Körperwasser (Total body water)
TEN	Total enterale Ernährung
TG	Triglyceride
THD	Trizephshautfaltendicke
TPN	Total parenterale Ernährung
u. a.	unter anderem
UICC	Union Internationalis Contra Cancrum
u. U.	unter Umständen
v. a.	vor allem
( $V_{CO_2}$ )	Kohlendioxidproduktion
( $V_{O_2}$ )	Sauerstoffverbrauch
w	weiblich

## 1. Einleitung

Das Magenkarzinom verzeichnet unter Ausklammerung der Adenokarzinome des gastroösophagealen Überganges weltweit eine abnehmende Tendenz. Dennoch ist das Magenkarzinom in den alten Bundesländern nach dem Mamma- u. Kolonkarzinom der Frau und dem Lungen-, Prostata- und Kolonkarzinom beim Mann die dritt- bzw. vierthäufigste krebbedingte Todesursache. Nach Lungen-, Brust- und colorektalem Krebs gehört das Magenkarzinom weltweit zu den am vierthäufigsten auftretenden malignen Tumoren (Ferlay et al., 2004). Der Erkrankungsgipfel liegt für beide Geschlechter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Das männliche Geschlecht ist mit einem Verhältnis von 1,5:1 stärker betroffen. Die Mortalitätsraten zeigen für das Magenkarzinom ein deutliches Süd-Nord-Gefälle (Heiss et al., 2001). Die geschätzte Zahl der Magenkrebsneuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2000 betrug für Männer 11107 und für Frauen 9865 (RKI 2004). Die höchsten Magenkarzinomraten treten in Japan, China und Südamerika auf, wohingegen westliche Länder einschließlich den Vereinigten Staaten eine wesentlich niedrigere Inzidenz aufzuweisen haben (Parkin et al., 1988). Bei allgemein abnehmender Inzidenz des Magenkarzinoms und einer gleichzeitigen Zunahme der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs sowie einer steigenden Anzahl betroffener Patienten im höheren Lebensalter muss die Behandlung des Magenkarzinoms vielfältigen medizinischen und auch ethischen Anforderungen gerecht werden (Kocher et al. 2001). In einer aktuellen Studie an 2613 Patienten in China betrug die Überlebensrate nach Tumorresektionen wegen Magenkarzinom nach einem Jahr 82,7%, nach 3 Jahren 46,3% und nach 5 Jahren 31,1% (Zhang et al., 2004). Genetische Faktoren (Blutgruppe A, familiäre Karzinomhäufigkeit) und chronisch atrophische Gastritis Typ A und B gelten als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Magenkarzinoms (Heiss et al., 2001).

In Hinblick auf ernährungsbezogene Einflussfaktoren gehört der Magentumor zu den am besten recherchierten Krebsarten. Zahlreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, dass ein reichlicher und regelmäßiger Verzehr von frischem Obst und Gemüse das Magenkrebsrisiko vermindern kann (Liu et al., 2001; Li et al., 2001; Ward et al., 1999; Hill<sup>131</sup> 1998; Kono et al., 1996; Neugut et al., 1996; Steinmetz et al., 1996; La Vecchia et al., 2000; Palli 2000; Forman 1991). Die isolierte Gabe von Antioxidantien zeigte jedoch keine magenkrebspräventive Wirkung (Bjelakovic et al.,

2004; Botterweck et al., 2000). Ebenso konnten viele Studien einen hohen Konsum an stark salzhaltigen Lebensmitteln wie salzkonservierten Fisch-, Fleisch- und Gemüsekonserven per se als Risikofaktor für Magenkrebs mit epidemiologischer Evidenz identifizieren (Wu et al., 2000; Deng 2000; Ye et al., 1998; Ji et al., 1998; Tsugane 2005; Jossens et al., 1996; Lee et al., 1995; Hansson et al., 1993; Ramon et al., 1993; Boeing et al., 1990; Graham et al., 1990; Buiatti et al., 1989; Hill<sup>132</sup> 1998; Van den Brandt et al., 2003). So wurden auch im Bericht des WHO/FAO-Expertenkomitees von 2003 ein geringer Verzehr von Obst und Gemüse sowie ein erhöhter Konsum von salzreichen bzw. salzkonservierten Lebensmitteln als Risikofaktoren für Magenkrebs bewertet (WHO 2003). Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein exzessiver Salzkonsum zu Microläsionen an der Magenschleimhaut führen kann, wodurch möglicherweise einer Infektion mit *Helicobacter pylori* Vorschub geleistet wird und in synergistischer Wirkung die Entstehung von Magenkrebs begünstigt wird (Tsugane et al., 2004). Das gramnegative spiralförmige Bakterium *Helicobacter pylori* wurde von der WHO als Klasse-1-Karzinogen v. a. in Hinblick auf Nicht-Cardia-Karzinome eingestuft, wobei schätzungsweise 15% der Helicobacterträger ein Magen- oder Duodenalgeschwür und nur eine Minderheit von unter 1% ein Magenkarzinom entwickelt (IARC 1994). Die genauen Mechanismen der karzinogenen Wirkung sind jedoch nicht hinreichend geklärt.

In der erst kürzlich veröffentlichten EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) zur Erforschung des Einflusses von Ernährungs- und Lifestylefaktoren auf das Krebsrisiko, in der 521468 Männer und Frauen aus 23 Untersuchungszentren in 10 europäischen Länder seit nunmehr über 6 Jahren teilnehmen, wurde eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Verzehr von roten und weiterverarbeitetem Fleisch und dem Auftreten von Nicht-Cardia-Karzinomen (nicht jedoch von Cardia-Karzinomen) herausgefunden, wobei das Risiko bei Personen mit *Helicobacter Pylori*-Infektionen erhöht war (Gonzalez et al., 2006). Zwischen der Aufnahme von Nitrosodimethylaminen und dem Auftreten von Magenkarzinom konnte zwar keine Korrelation ermittelt werden, jedoch war das Auftreten von Nicht-Cardia-Karzinomen signifikant mit der endogenen Bildung von Nitrosoverbindungen im Körper assoziiert (Jakszyn et al., 2006). Auch der Einfluß von Vitamin C als Antioxidans und Inhibitor von im Magen entstehenden Nitrosoverbindungen wurde im Rahmen der EPIC-Studie untersucht. Zwar wurde keine Assoziation zwischen der exogenen Vitamin-C-Zufuhr und dem Auftreten von Magenkrebs ermittelt, jedoch waren hohe

Plasma-Vitamin-C-Spiegel mit einem verringerten Auftreten von Magenkrebs verbunden und dies unabhängig von der Tumorlokalisierung und dem Vorhandensein von *Helicobacter Pylori* (Jenab M et al, 2006). Weiterhin konnte keine Assoziation zwischen Gemüse- und Obstverzehr und Magenkrebsrisiko gefunden werden, mit Ausnahme einer schwach negativen Assoziation zwischen dem Gesamtgemüseverzehr (inclusive Zwiebel und Knoblauch) und dem Auftreten von Magenkrebs vom intestinale Typ sowie einer schwach negativen nicht signifikanten Assoziation zwischen Citrusfrüchteverzehr und dem Auftreten von Cardia-Karzinomen (Gonzalez et al., 2006).

Weitere Studien haben für hohe vs. niedrige nitrathaltige Ernährung ein schwaches, nicht signifikant erhöhtes Risiko für Magenkrebs berichtet (Kono et al., 1996; Buiatti et al., 1990; Gonzalez et al., 1994; La Vecchia et al., 1994; Hansson et al.<sup>114</sup>, 1994). Obwohl die Assoziation zwischen Rauchen und Magenkrebs intensiv untersucht wurde, bleibt die Wertigkeit unklar. Die meisten Studien fanden eine schwache bis moderate Assoziation (Hansson et al.<sup>116</sup>, 1994; Mc Laughlin et al., 1995; Ji et al., 1996; Gammon et al., 1997; Chow et al., 1999).

Die Arbeitsgruppe um Franceschi folgerte in ihrem Übersichtsartikel von über 50 Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Magenkrebs untersuchten, dass der Alkoholkonsum nicht direkt mit der Magenkrebsentstehung in Verbindung steht (Franceschi et al., 1994). Auch nachfolgende Studien haben diese Schlussfolgerung nicht in Frage gestellt (Hansson et al.<sup>114</sup>, 1994; Ji et al., 1996; Nomura et al., 1995).

Trotz erheblicher Fortschritte im medikamentösen Bereich ist die Resektion von Magentumoren derzeit die einzig potentiell kurative Behandlungsform. Obwohl bezüglich der optimalen Operationstechnik der Gastrektomie bislang kein Konsens existiert, so scheint zumindest im Hinblick auf die Vermeidung von Gallensäurereflux und operativ bedingten gastrointestinalen Obstruktionen die Roux-en-Y-Rekonstruktion die Methode der Wahl zu sein, wobei es von entscheidender Bedeutung zu sein scheint, die Roux-Schlinge ausreichend lang zu belassen (Liedman 1999).

Die Rekonvaleszenz nach Gastrektomie ist sogar nach kurativer Behandlung langsam und die metabolischen und ernährungsbezogenen Folgeerscheinungen der Gastrektomie sind beträchtlich. Sie reichen von unspezifischen Symptomen wie Sodbrennen, Völlegefühl, Dysphagie, Schmerzen bzw. intestinale Druckgefühl nach der Nahrungsaufnahme, Appetitmangel und Gewichtsverlust bis hin zu weniger

häufig auftretenden speziellen Problemen wie Dumpingsyndrom, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, bakterieller Überwucherung und Durchfällen (Siewert et al., 1980; TZ Regsbg., 2002), wobei eine Darlegung der exakten Mechanismen, die für den Gewichtsverlust und die gastrointestinalen Probleme verantwortlich sind, immer noch aussteht. Als Spätfolgen einer Gastrektomie treten häufig Osteoporose und Anämie auf. An einer Patientenpopulation von 227 Patienten konnte herausgefunden werden, dass durchschnittlich 90% der betroffenen Frauen und 70% der Männer der Residualpopulation an Anämie litten, wenn die Gastrektomie über 20 Jahre zurück lag (Tovey et al., 2000). In einer aktuellen Langzeitstudie konnte gezeigt werden, dass eine Osteoporose in Abhängigkeit vom Alter bei 71% der Frauen und 18% der Männer auftrat (Adachi et al., 2000). Die Arbeitsgruppe um Tovey fand heraus, dass eine im Rahmen der Gastrektomie eingetretene Osteoporose nicht durch Calciumsubstitution beeinflusst werden kann (Tovey et al., 1994).

Außer Frage steht, dass die Gestaltung der Ernährungstherapie nach Magenresektion bedeutenden Einfluss auf die Rekonvaleszenz der betroffenen Patienten hat. Welchen Stellenwert die sog. Immunonutrition, also die mit immunmodulierenden Nahrungsbestandteilen angereicherte Ernährung, einnimmt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Wenngleich die Indikationsstellung für den Einsatz von immunmodulierender Sondennahrung immer enger gezogen wird, gehören Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen gemäß aktuellen Konsensusstatements deutscher und amerikanischer Fachgesellschaften zu der Patientengruppe, die von einer frühen postoperativen enteralen Ernährung mit Immunonutrition profitieren. So wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin der Einsatz immunmodulierender Substrate bei Gastrektomierten mit dem höchsten Evidenzgrad (A) (Weimann et al., 2003) bzw. im US-Experten-Summit unter der zusätzlichen Voraussetzung einer moderaten oder schweren Mangelernährung empfohlen (US-Summit, 2001). Diesbezüglich konnten Khuri und Mitarbeiter in einer multivariaten Analyse an über 87000 Patienten eine nachgewiesene Mangelernährung als größten Risikofaktor für die postoperative Mortalität identifizieren (Khuri et al., 1997).

Die Studiengruppe um Beale fand in ihrem Review über das klinische Outcome von Immunonutrition für die Subgruppe der chirurgischen Patienten eine signifikante Reduktion des Infektionsrisikos und der Krankenhausverweildauer (Beale et al., 1999). Wenngleich auch aggressiv durchgeführte frühe postoperative Immunonutrition nicht

in der Lage ist, die Immunsuppression in der ersten postoperativen Woche zu verhindern (Senkal et al., 1999), konnte an Patienten nach tumorchirurgischen Eingriffen an Magen und Colon gezeigt werden, dass der Einsatz immunmodulierender Formulierungen hinsichtlich der zellvermittelten Immunität und der Synthese von Akutphaseproteinen im Vergleich zu herkömmlichen Standarddiäten überlegen ist (Gianotti et al., 1999).

In Hinblick auf die optimale Applikationstechnik erbringt insbesondere die jejunale Ernährung Vorteile gegenüber der gastralen Ernährung in Hinblick auf ein reduziertes Aspirations- und Regurgitationsrisiko, vermindertes Erbrechen und eine beschleunigte Wiederherstellung metabolischer Vorgänge, wobei es gleichzeitig möglich wird, größere Applikationsvolumina zu verabreichen (Heyland et al., 2002). Auch von der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin wird die Feinnadelkatheterjejunostomie als Zugangsweg für die enterale Ernährung mit dem Evidenzgrad A empfohlen (Weimann et al., 2003). In einer Studie von Myers und Mitarbeitern waren 2022 konsekutive FKJ-Implantationen bei standardisierter Technik mit einem minimalen Komplikationsrisiko von 1,5% verbunden. Mit 0,74% traten dabei Katheterokklusionen oder -dislokationen am häufigsten auf, die schwerwiegendste Komplikation stellte mit einem Anteil von 0,15% das Auftreten von FKJ-bedingten Darmnekrosen dar (Myers et al., 1995).

Unterschiedlichste Studiendesigns hinsichtlich Beginn (prä-, peri- oder postoperativ), Dauer, Dosierung, Route (enteral oder parenteral), Ernährungsregime der Kontrollgruppe (nihil, total parenteral, supplementierend enteral oder parenteral u.ä.) und nicht zuletzt hinsichtlich der Klassifikation der betrachteten Patientenpopulation (internistische, chirurgische, kritisch kranke bzw. internistisch-intensive Patienten usw.) machen die Studienlage unübersichtlich, erschweren die unmittelbare Vergleichbarkeit und lassen in keinem Fall einheitliche Aussagen zur Immunonutrition zu.

In aller Regel wird heute aber zumindest beim kritisch Kranken die kombinierte enterale/parenterale Ernährungstherapie nach der Maßgabe „soviel enterale Ernährung wie möglich, so viel parenterale Ernährung wie nötig“ favorisiert (Suchner et al., 2000). Die Arbeitsgruppe um Buchmann konnte zeigen, dass eine frühe postoperative Ernährung ergo die Menge der Darmfüllung nicht zu einer Zunahme der Anastomoseninsuffizienzen führt (Buchmann et al., 1998). Im Tierversuch konnte sogar gezeigt werden, dass eine enterale im Vergleich zu einer parenteralen Ernährung die Belastbarkeit von chirurgischen Anastomosen gerade in der frühen postoperativen

Phase signifikant verbessert (Khalili et al., 2001; Kiyama et al., 1998). Gemessen am Hydroxyprolinegehalt implantierter Hautschwämme konnte Farreras an gastrektomierten Patienten, die postoperativ mit einer Immunonutrition ernährt wurden, eine verbesserte Wundheilung erzielen (Farreras et al., 2005).

Daneben hat sich neben den harten Outcomeparametern auch die Lebensqualität i.d.R. verstanden als somatisches, psychisches und soziales Wohlbefinden in der chirurgischen Forschung verankert und etabliert (Lorenz et al., 1996).

### **Zielsetzung**

In diesem Zusammenhang war es Ziel des vorliegenden Pilotprojektes herauszufinden, welchen Einfluss eine 6-wöchige supplementierende immunonutritive Sondenernährung nach Gastrektomie auf Lebensqualität, anthropometrische Messgrößen, Körperzusammensetzung, Kalorienverbrauch, Laborparameter und Outcomeparameter wie Morbidität und Krankenhausverweildauer in den ersten 6 Monaten nach Gastrektomie im Vergleich zu einer Gruppe mit konventionellem Kostenaufbau ohne Sondenernährung hat, um aus diesem Blickwinkel spezielle Erkenntnisse bezüglich der optimalen Ernährungstherapie nach Gastrektomie zu gewinnen. Die Entscheidung für eine Dauer der jejunalen Supplementierung von genau 6 Wochen im Studiendesign ist auf den Kompromiss zwischen der Notwendigkeit einer enteralen Supplementierung und der Patientencompliance zurückzuführen: einerseits führen die Patienten in der ersten Zeit nach der Gastrektomie auf oralem Wege noch unzureichend Nährstoffe zu, andererseits nimmt mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der Operation die subjektive Toleranz der jejunalen Substratapplikation stark ab, da die Patienten sowohl die Sondenernährung als auch den Feinnadelkatheter zunehmend als störende Beeinträchtigung empfinden.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Die Patientenrekrutierung der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Pilotstudie erfolgte im Zeitraum von Juli 2001 bis Februar 2005. Die Durchführung der Studie war durch die Ethik-Kommission des Klinikums der Universität Regensburg genehmigt worden und wurde gemäß den Richtlinien der Good Clinical Practice der internationalen Kommission für Harmonisierung durchgeführt. Einer der beiden projektleitenden Ärzte des chirurgischen Ernährungsteams klärte die Patienten vor Studienbeginn über Bedeutung und Ablauf der Studie sowie über die per Randomisierung ermittelten Zuteilungsmöglichkeiten in die Studien- oder die Kontrollgruppe auf. Die Patienten erhielten ein Informationsblatt über den Ablauf und den Inhalt der Studie und gaben vor Studienbeginn ihre schriftliche Einverständniserklärung ab. Diese wurde zusammen mit den Untersuchungsunterlagen, die nur dem Untersuchungsteam zugänglich waren, in separaten Patientenordnern aufbewahrt.

#### 2.1.1. Patientenselektion

Die Patientenselektion erfolgte aus der Grundgesamtheit der allgemeinchirurgischen Stationen 55, 56 und 57 des Klinikums der Universität Regensburg.

##### 2.1.1.1. Patientenzahl

Insgesamt 45 Patienten, die sich aufgrund eines Magenkarzinoms einer Gastrektomie nach Maßgabe der Roux-en-Y-Rekonstruktion unterzogen, wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten erfolgte eine R0-Resektion in sano, d.h. es lag postoperativ kein Residualtumor vor.

Von diesen 45 Patienten mussten fünf Patienten als Dropouts aus dem laufenden Studienprotokoll herausgenommen werden: drei Patienten (zwei aus der Studiengruppe, einer aus der Kontrollgruppe) brachen die Studie aufgrund von Non-Compliance ab. Zwei Patienten verstarben noch innerhalb des Beobachtungszeitraumes (Studiengruppe: akute Arrosionsblutung; Kontrollgruppe: Tod infolge des fortgeschrittenen Tumorleidens). 40 Patienten durchliefen das Studienprotokoll. Davon wurden per Randomisierungsschema 20 Patienten der Kontrollgruppe und 20 Patienten der Studiengruppe zugeordnet.

### 2.1.1.2. Einschlusskriterien

Alle Studienpatienten erfüllten folgende Einschlusskriterien:

- Resektables Magenkarzinom/Karzinom des gastroösophagealen Übergangs Typ II/III
- Alter über 18 Jahre bis einschließlich 80 Jahre
- schriftliche Einverständniserklärung der Patienten
- Karnofsky Index > 50 %
- Body-Mass-Index (BMI) > 15 kg/m<sup>2</sup>

### 2.1.1.3. Ausschlusskriterien

Patienten mit nachfolgenden Erkrankungen oder Merkmalen konnten nicht an der Studie teilnehmen:

- Vorliegen eines Zweitkarzinoms
- Karnofsky < 50 %, Bettlägrigkeit, Demenz
- chronische Niereninsuffizienz/Dialyse
- Begleiterkrankung: NYHA (New York Heart Association) Schweregrad IV, ASA IV
- BMI < 15 kg/m<sup>2</sup>
- fehlende Einverständnis des Patienten

### 2.1.1.4. Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten erfolgte mittels numerisch kodierter verschlossener Briefumschläge intraoperativ durch eine dritte Person, die nicht an der Operation beteiligt war und keinen Einblick in die Patientendaten vornehmen konnte. Die Möglichkeit, entweder in die Studiengruppe oder in die Kontrollgruppe alloziert zu werden, wurde mit dem Patienten im Rahmen der Aufklärung besprochen. Die Zuordnung in die jeweiligen Gruppe erfolgt gemäß dem UICC (Union internationalis contra cancerum)-Klassifikationsschema stratifiziert in:

- Limitierte Tumorerkrankung (T1 bis T3,N0/T2)
- Fortgeschrittene Tumorerkrankung (T3; N1 bis T4, N3)

Auf den Patientenfragebögen wurden keine Patientennamen, sondern lediglich die ersten beiden Initialen des Vor- und Nachnamens sowie die Codenummer der Randomisierung vergeben.

### 2.1.2. Behandlungsschema der Studien- und Kontrollgruppe

Die Behandlungsschemata der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe mit immunmodulierender Zusatzernährung waren bis zum 5. postoperativen Tag isokalorisch und isonitrogen. Die Kontrollgruppe wurde dabei bis zum 5. postoperativen Tag total parenteral ernährt (TPN). Die Verumgruppe erhielt bis zum 5. postoperativen Tag eine kombinierte enterale/parenterale Ernährung, da eine rein enterale Ernährung bei notwendiger einschleichender Dosierung die Forderung nach Isokalorität und Isonitrogenität in diesem Zeitraum nicht erfüllt hätte. Die Patienten der Studien- und Kontrollgruppe konnten ab dem 1. postoperativen Tag Tee trinken, mussten aber eine viertägige Nahrungskarenz einhalten. Der orale Kostaufbau erfolgte in beiden Gruppen ab dem 5. postoperativen Tag nach den Maßgaben der gastroenterologischen Basisdiät, wenn der Gastrographinschluck ohne Befund war.

Nach der Beschreibung der Ernährungsregimes der Studien- und der Kontrollgruppe wird ein Behandlungsschema abgebildet und ein Zeitschema für die Erfassung der Studienparameter gezeigt.

#### Studiengruppe

Die 20 Patienten der Studiengruppe erhielten eine enterale Supplementierung mit einer mit Arginin,  $\omega$ -3-Fettsäuren und Ribonukleotiden angereicherten immunmodulierenden Sondenernährung (Impact<sup>®</sup>, Fa. Novartis Nutrition, Zusammensetzung siehe Tabelle 1 im Anhang) mit einer einschleichenden Dosierung von 10 ml/h über 24 Stunden am 1. postoperativen Tag über eine intraoperativ angelegte Feinnadelkatheterjejunostomie und unter Zuhilfenahme einer Ernährungspumpe. Bis zum 4. postoperativen Tag wurde die Applikationsrate schrittweise auf 40 ml/h gesteigert und bis zum 11. postoperativen Tag auf diesem Niveau gehalten. Bis zum 5. postoperativen Tag erhielten die Patienten der experimentellen Gruppe zur Deckung ihres Energie- und Nährstoffbedarfes parenterale Nahrungskomponenten über Einzellösungen (GX<sup>®</sup> 35%, Aminoplasma<sup>®</sup> 10%, Lipofundin<sup>®</sup> LCT/MCT 20%), um zusammen mit der enteralen Ernährung eine Dosierung von 1,5 g Aminosäuren/kg präoperatives Körpergewicht und eine Zufuhr der Nicht-Protein-Kalorien von 25 kcal/kg Körpergewicht zu erreichen. Das Verhältnis zwischen den parenteralen Kohlenhydrat- und den Fettkalorien betrug dabei 1:1. Ab dem 11. postoperativen Tag bis einschließlich 6 Wochen nach der Gastrektomie erhielten die Patienten der Studiengruppe eine nächtliche enterale Sondierung von 500 ml Sondenkost mit einer Applikationsgeschwindigkeit

keit von 60 ml/h. Der Feinnadelkatheter wurde bei allen Patienten der Testgruppe 6 Wochen nach der Gastrektomie entfernt. In Tabelle 2 (im Anhang) ist am Beispiel eines 70 kg schweren Patienten das Ernährungsregime der Testgruppe veranschaulicht.

#### Kontrollgruppe:

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten bis zum 5. postoperativen Tag zur Deckung ihres Energie- und Nährstoffbedarfes im Verhältnis zur Studiengruppe eine isokalorische und isonitrogene total parenterale Ernährung über Einzellösungen als Infusionsbausteine (GX<sup>®</sup> 35%, Aminoplasma<sup>®</sup> 10%, Lipofundin<sup>®</sup> LCT/MCT 20%). Dabei wurden ausschließlich parenteral Aminosäuren in einer Dosierung von 1,5 g/kg Körpergewicht über 24 Stunden via Infusomat zugeführt. Darüber hinaus wurden ebenso Nicht-Protein-Kalorien im Verhältnis von 1:1 und einem Energiewert von 25 kcal /kg präoperatives Körpergewicht infundiert. Aufgrund der Randomisierung in die Kontrollgruppe wurde der intraoperativ angelegte Feinnadelkatheter nicht befahren. Analog zur Studiengruppe erfolgte der orale Kostaufbau ab dem 5. postoperativen Tag, wenn der Gastrografinschluck intakte Anastomosenverhältnisse zeigte. Vom 6. bis zum 10. postoperativen Tag erhielten die Patienten der Kontrollgruppe isokalorisch im Bezug zur enteralen Supplementierung und parallel zum oralen Kostaufbau eine parenterale Substitution mit 3000 ml Periamin X (entsprechend 75 g Aminosäuren und 150 g Xylit, insgesamt 900 kcal). Ab dem 10. postoperativen Tag bis einschließlich 6 Wochen nach der Gastrektomie konnten die Patienten zusätzlich zur oralen Kost nach Wunsch bis zu 500 ml einer eiweißreichen Trinknahrung (MERITENE<sup>®</sup>, Fa. Novartis Nutrition, Zusammensetzung siehe Tabelle 3 im Anhang) zu sich nehmen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Trinknahrung dem Patienten gekühlt angeboten wurde. In Tabelle 4 (im Anhang) ist das Ernährungsregime eines Patienten der Kontrollgruppe am Beispiel eines 70 kg schweren Patienten veranschaulicht.

In der nachfolgenden Abbildung 2.2-1 sind die Ernährungsregimes der Studien- und der Kontrollgruppe schematisch dargestellt.

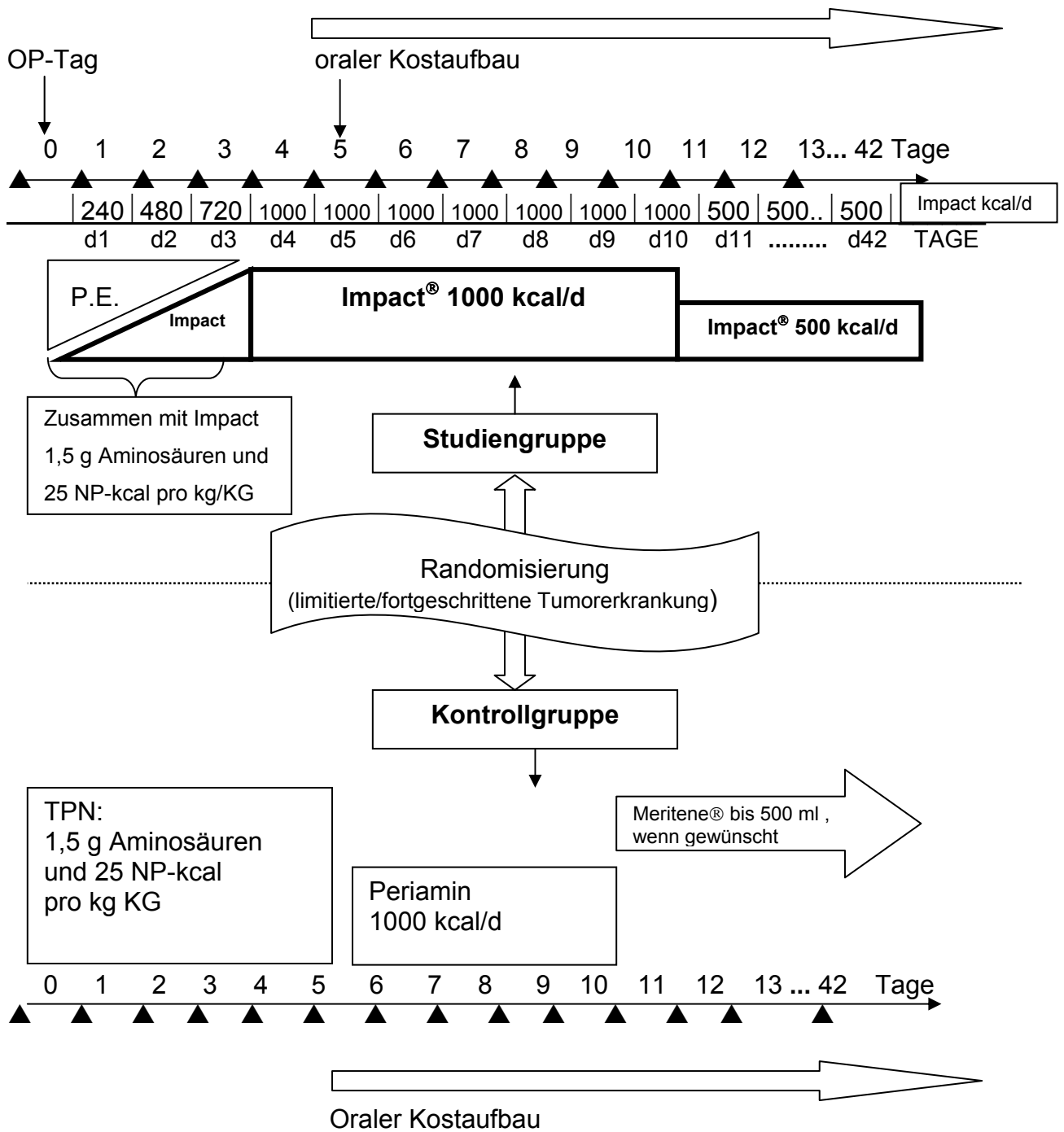


Abbildung 2.2-1: Schema der Ernährungsregimes der Studien- und Kontrollgruppe

Zeitschema für die Erfassung der Studienparameter:

Die Messungen an den Studienpatienten wurden zu sieben verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Welche Verlaufparameter zu diesen Zeitpunkten bestimmt wurden, ist in Tabelle 2.2-1 dargestellt.

**Tabelle 2-2-1: Zeitpunkte der Datenerhebung**

Erhebungszeitpunkte	Untersuchungsparameter						
	A	L1	L2	L3	U	K	LQ
präoperativ	x	x	x	x	x	x	x
1. postoperativer Tag		x	x		x		
5.-7. postoperativer Tag		x		x	x	x	
14. postoperativer Tag	x	x	x			x	x
6 Wochen	x	x	x	x			x
3 Monate	x	x	x			x	x
6 Monate	x	x	x				x

wobei:

A	Anthropometrie (Größe, Gewicht, THD, OAU, BIA)
L1	Labor : Blutbild, Differentialblutbild, Albumin, Triglyceride, Cholesterin, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker, Präalbumin, RBP, Transferrin
L2	Leptin, IGF-1, IGFBP-3, GH-Bindungsprotein
L3	HLA-DR, Immunstatus Monocyten
U	Urindiagnostik: Kreatinin, Harnstoff im Urin
K	Indirekte Kalorimetrie
LQ	Lebensqualität nach EORTC, Karnofsky-Index

## 2.2. Untersuchungsparameter

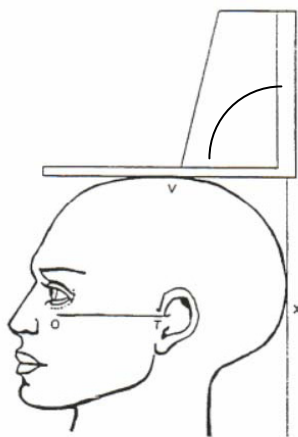
Zu den Untersuchungsparametern der Studie gehörten ernährungsspezifische Laborparameter und die Veränderung der Lebensqualität der Patienten nach Gastrektomie in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während des stationären Aufenthaltes erfolgte eine Ernährungsanamnese des oralen postoperativen Kostaufbaus. Darüber hinaus dienten Morbidität, Mortalität, anthropometrische Messgrößen sowie Daten aus Bioimpedanzanalyse und indirekter Kalorimetrie als Untersuchungskriterien.

### 2.2.1. Anthropometrische Parameter

Im Rahmen der Studie wurden neben Größe und Gewicht auch der Oberarmumfang und die Trizepshautfaldendicke der Patienten nach standardisierten Verfahren gemessen.

### 2.2.1.1. Gewicht und BMI

Zur Erfassung der Größe wurde der Studienpatient gebeten, sich ohne Schuhe mit parallel gerichteten Fersen und geradeausblickend auf ebenem Boden aufrecht mit dem Rücken an die Wand zu stellen. Die Kopfhaltung entsprach dabei der „Frankfurter Linie“, worunter eine gedachte Linie von der unteren Kante der Augenhöhle bis zum Ende des Backenknochens verstanden wird. Mit Hilfe eines Lineals, das nun auf den höchsten Punkt des Kopfes aufgelegt wurde und einen rechten Winkel zum Meterstab bildete, konnte die Körpergröße bis auf 0,1 cm genau der Messwert abgelesen (vgl. Abbildung 2.3.1.1-1).



**O – T = „Frankfurter Linie“**  
V = Vertex  
O = Orbital  
T = Tragion  
X = Körperhöhe

**Abbildung 2.2.1-1:Frankfurter Linie (nach School Physical Activity & Nutrition (SPAN) Project Height Protocol, 2003)**

Bei der Messung des Gewichtes mit einer geeichten Säulen-Digitalwaage (Fa. Seca, Vogel & Halke Hamburg, Modell 930; Messgenauigkeit 0,1 kg) waren die Patienten nur leicht bekleidet, ohne Schuhwerk und Jacke, mit entleerter Blase und i.d.R. nüchtern.

### 2.2.1.2. Oberarmumfang

Die Messung des Oberarmumfanges erfolgte mit einem flexiblen, nicht dehnbaren Maßband. Um Trainingseffekte auszuschließen, wurde am nicht dominanten Oberarm gemessen. Dazu markierte die Messperson mit einem Filzstift den halben Abstand zwischen Akromionspitze (Schulter) und Olekranfortsatz (Ellbogen) bei rechtwinklig abgebogenen Unterarm und maß anschließend auf der Hinterseite des entspannt herabhängenden Oberarmes auf Höhe der zuvor angebrachten Markierung den Oberarmumfang mit einer Messgenauigkeit von 0,1 cm dreimal in Folge ab. Aus den drei Messungen wurde sodann der arithmetische Mittelwert berechnet.

### 2.2.1.3. Trizepshautfaltendicke

Die Messung der Trizepshautfaltendicke erfolgte mit einem Handgerät zur Messung der Hautfaltendicke (Kaliper, Fa. Holtain LTD, Crymych, U.K.). Mittels einer kalibrierten Federspannung wird bei allen Spannweiten ein konstanter Druck von  $10\text{g/mm}^2$  auf die angehobenen Hautfalten ausgeübt. Wie bei der Messung des Oberarmumfangs wurde zunächst an der Rückseite des rechtwinklig abgewinkelten, nicht dominanten Oberarmes die Stelle auf halber Strecke zwischen Akromionspitze und Olekranfortsatz mit einem Filzstift markiert. Bei entspannt herabhängenden Arm wurde die hintere Hautfalte mit Daumen und Zeigefinger 1 cm oberhalb der Markierung gefasst. Die Hautfalte wurde soweit zusammengedrückt, bis nur noch Fettgewebe zwischen den Fingern zu spüren war. Der Kaliper wurde an der markierten Stelle angesetzt, dann erst wurden Daumen und Zeigefinger losgelassen. Um eine Kompression des Fettgewebes zu vermeiden, musste die Hautfaltendicke innerhalb von vier Sekunden abgelesen werden. Das Messergebnis wurde dann bis auf 0,2 Millimeter genau abgelesen, wenn der Zeiger zum Stillstand gekommen war. Der gesamte Messvorgang wurde dreimal in Folge wiederholt und der arithmetische Mittelwert gebildet.

### 2.2.1.4. Handkraft

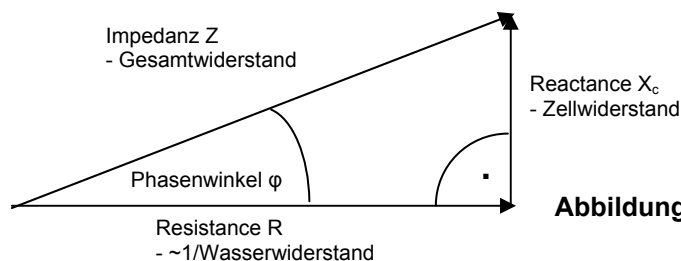
Die Handkraft wurde mit einem Druckmanometer (Fa. Holtain LTD, Crymych U.K.) gemessen. Die Patienten waren dazu angehalten, das Manometer 3-mal in Folge mit der Hand des nicht dominanten Armes (zum Ausschluss von Trainingseffekten) mit maximaler Kraft zusammenzudrücken, ohne dabei die zweite Hand zu Hilfe zu nehmen. Die Stärke des ausgeübten Druckes konnte aus der am Manometer angebrachten Skala mit einer Genauigkeit von 2,0 kg abgelesen werden. Aus den drei Werten wurde wiederum der arithmetische Mittelwert gebildet.

## 2.2.2. Bioimpedanzanalyse (BIA)

Die bioelektrische Impedanzanalyse ist eine elektrische Widerstandsmessung in einem organischen Körper. Sie basiert auf dem Zusammenhang zwischen Wechselstromwiderstand und Flüssigkeitsgehalt des menschlichen Körpers und beruht auf der Annahme, dass fettfreie Körpergewebe niederfrequenten Wechselstrom besser leiten als Fettmasse. Über tetrapolare Hautelektroden wird ein homogenes elektrisches Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke in der Messperson erzeugt und der Gesamtwiderstand, die sog. Impedanz (Z) in Ohm gemessen. Die Resistance ist



der reine Widerstand eines Leiters gegen Wechselstrom und ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Die Reactance als Maß für die Körperzellmasse ist der Widerstand, den die Zellmembranen mit ihren Protein-Lipid-Schichten als Mini-kondensatoren dem Wechselstrom entgegensetzen. Bei niedrigen Frequenzen (1-5 kHz) wirken die Zellmembranen als Kondensatoren und die Ermittlung des extrazellulären Wassers wird möglich. Höhere Frequenzen (50-100 kHz) passieren die Zellmembranen leichter und das Gesamtkörperwasser kann so ermittelt werden. Aus der Resistance lässt sich das Gesamtkörperwasser unter Annahme eines zylindrischen Körpers mit einheitlichem Querschnitt errechnen. Der mathematische Zusammenhang zwischen der Impedanz und den Teilwiderständen ist durch die Gleichung nach dem Satz von Pythagoras  $Z^2 = R^2 + X_c^2$  wiedergegeben. Die Unterscheidung und Bestimmung von R und  $X_c$  wird durch die Messung des Phasenwinkels  $\varphi$  ermöglicht (vgl. Abb. 2.3.2-1) (Dörhöfer et al., 2005). Da die fettfreie Masse (FFM) überwiegend aus ionenhaltigem Wasser besteht, ist eine Abschätzung der fettfreien Magermasse und damit indirekt über den Differenzbetrag eine Abschätzung der Fettmasse möglich.



**Abbildung 2.3.2-1: Bestimmung von R und  $X_c$  aus Impedanz und Phasenwinkel  $\varphi$**

In dieser Studie kam das Analysegerät BIA 2000-M (Fa. Data Input, 64293 Darmstadt) zum Einsatz. Dieses arbeitet mit vier fixen Frequenzen (1, 5, 50 und 100 Hz). Auf die Einhaltung von folgenden Messbedingungen wurde streng geachtet:

Die Patienten wurden im nüchternen Zustand mit entleerter Blase gemessen. Der Patient lag flach auf dem Rücken, die Extremitäten auf Körperhöhe, Beine um 45° gespreizt, Arme um 30° vom Körper abgespreizt. Dabei bestand kein Kontakt zu äußeren Metallgegenständen wie etwa dem Bettgestell. Die Messung erfolgte nach einer ca. 15-minütigen Ruhezeit immer an der dominanten Körperseite. Je zwei Gelelektroden (Classic, Fa. Data Input, 64293 Darmstadt) wurden an definierten anatomischen Positionen an Hand und Fuß aufgeklebt, nachdem die Hand- und Fußoberseite zuvor mit einem Alkoholtupfer gesäubert worden war. An der Hand wurde die sensitive Elektrode längs einer durch das Ulnarköpfchen führenden fingierten Linie befestigt. Die Eingabeelektrode wurde etwas distal vom Fingergrundgelenk des Mittel-

fingers zwischen dem 2. und 3. Mittelhandknochen angelegt. Am Fuß wurde die sensitive Elektrode auf dem Fußrücken entlang einer horizontal durch den Innenknöchel gedachten Linie platziert. Die Eingabeelektrode wurde etwas proximal vom Zehengrundgelenk hinter den mittleren Zehen zwischen dem 2. und 3. Mittelfußknochen befestigt.

Die gemessenen Daten wurden in die Multifrequenz-Software Nutri 4.0 Version 1.9 (Fa. Data Input, Landwehrstr. 54, 64293 Darmstadt) übertragen, die u.a. Fettmasse, Körperwasser, Magermasse (die sich wiederum aus Körperzellmasse, Extrazellulärmasse zusammensetzt) und den prozentualen Zellanteil berechnet. Das Gesamtkörperwasser wurde dabei aus der gemessenen Resistance bei höherfrequenten (50 und 100 Hz) Wechselströmen und den Personendaten nach der Formel (modifiziert) von Kushner et al berechnet (Kushner et al., 1986), da höherfrequente Ströme die Zellmembranen zu 2/3 bei 50 Hz oder gänzlich bei 100 Hz überwinden:

$$TBW = \frac{0,396 \times L^2}{R} + 0,143 \times W + 8,399 \quad (\text{Männer})$$

$$TBW = \frac{0,382 \times L^2}{R} + 0,105 \times W + 8,315 \quad (\text{Frauen})$$

wobei:  $L$  = Körpergröße [m],  $W$  = Gewicht [kg],  $R$  = Resistanz bei 50 Hz

Die Magermasse (LBM) wird aus dem berechneten Körperwasser abgeleitet. Beim gesunden euhydrierten Menschen ist die Magermasse konstant zu 73,2% hydratisiert. Die Berechnung der Magermasse erfolgt daher nach der Formel:

$$LBM = \frac{TBW}{0,732}$$

Das Körperfett wird schließlich indirekt als Differenzbetrag zwischen Magermasse und Körpergewicht bestimmt.

Die Körperzellmasse (BCM) wird aus der Magermasse abgeleitet auf der Grundlage:

$$BCM = LBM \times \text{Phasenwinkel} \times \text{Konst.}$$

Die Extrazellulärmasse (ECM) ist der Differenzbetrag zwischen Magermasse (LBM) und BCM:

$$ECM = LBM - BCM$$

Das extrazelluläre Wasser (ECW) wird gemäß einer Formel von Deurenberg (Deurenberg et al., 1992) berechnet:

$$ECW = \frac{2728,1xL^2}{R_1} + 3,08$$

### 2.2.3. Indirekte Kalorimetrie

Zur Ermittlung des Energieumsatzes stehen die Methoden der direkten und indirekten Kalorimetrie zur Verfügung. Da bei der direkten Kalorimetrie unter hohem Aufwand die vom Körper an die Umgebung abgegebene Wärme gemessen werden muss, gab man im Rahmen dieser Studie der einfacheren Methode der indirekten Kalorimetrie den Vorzug, bei der der Ruheenergiebedarf anhand des Gasaustausches ermittelt wird. Dies ist möglich, da der Sauerstoffverbrauch und die Energiegewinnung in Form der Synthese von ATP direkt miteinander korrelieren und jedes Mol ATP mit der Freisetzung einer bestimmten Wärmemenge verbunden ist. Man legt dabei zu Grunde, dass der Organismus den gesamten aufgenommenen Sauerstoff beim oxidativen Abbau von Nährstoffen zur Energiegewinnung in den Zellen verbraucht und das ausgeatmete Kohlendioxid vollständig aus diesen Oxidationsreaktionen stammt. Damit kann der Sauerstoffverbrauch ( $V_{O_2}$ ) indirekt zur Ermittlung der Wärmemenge verwendet werden.

Die Oxidation von Glucose verläuft nach folgender Reaktionsgleichung:



Hieraus geht hervor, dass beim Abbau von Glucose die gleiche Menge Sauerstoff verbraucht wird, wie Kohlendioxid gebildet wird. Der Respiratorische Quotient (RQ), definiert als Verhältnis von Kohlendioxidproduktion ( $V_{CO_2}$ ) zu  $V_{O_2}$ , beträgt für Glucose demnach 1,00. Nach demselben Prinzip lässt sich bei bekannter Stöchiometrie der RQ für Fett- und Aminosäuren errechnen. Da diese Verbindungen weniger Sauerstoff enthalten als Kohlenhydrate, wird mehr Sauerstoff zur Oxidation benötigt, der RQ reduziert sich dementsprechend auf 0,71 bei Fettsäuren und auf 0,81 bei Proteinen. Der RQ ermöglicht somit Rückschlüsse auf die Substrate, die zur ATP-Bildung oxidiert wurden (Reid et al., 1998).

Theoretisch sind ATP-Bildung (in Mol) und  $VO_2$  in einem Verhältnis von 3:1 gekoppelt. Dieses Verhältnis ist unabhängig von der Art des oxidierten Substrates. Daher können aus dem Gasaustausch der Energieverbrauch und die Substratoxidationsrate

über den RQ berechnet werden. Der RQ entspricht der „Mischung“ der oxidierten Hauptnährstoffe. Ist die Harnstoffausscheidung im Urin nicht bekannt, wird der Ruheenergieverbrauch unter der Annahme einer Proteinoxidationsrate von 12% des Energieverbrauchs ermittelt (Müller et al., 2006).

Der Ruheenergiebedarf wurde im Rahmen dieser Studie mit Hilfe eines indirekten Kalorimeters (DELTATRAC™ Metabolic Monitor, Datex Ohmeda Division, Instrumentarium Corp., FIN-00031 Datex-Ohmeda Finland, siehe auch „Clinical Handbook of gas exchange and indirect calorimetry“) bestimmt. Dieses Gerät misst anhand der im Flow-Generator gesammelten Atemgase Volumina und Konzentrationen von ( $V_{O_2}$ ) mittels Elektromagnetik, wobei ( $V_{O_2}$ ) mit der Aufnahme von Sauerstoff aus dem Respiratorgas gleichzusetzen ist. Die Messung von ( $V_{CO_2}$ ) erfolgt mittels Infrarottechnik. Es legt dabei die Haldan Transformation zugrunde: aus der Messung der Kohlendioxidproduktion wird der Sauerstoffverbrauch abgeleitet, da man davon ausgeht, dass nur die Gase Sauerstoff und Kohlendioxid in den Lungen ausgetauscht werden und die übrigen Atemgase mit Ausnahme von Wasserdampf dabei das gleiche Volumen besitzen. Um eine Energiemenge von einer Kalorie aus Kohlenhydraten bereitzustellen, werden 207ml  $O_2$  verbraucht sowie 207ml  $CO_2$  produziert, für 1kcal aus Fett 213ml  $O_2$  und 151ml  $CO_2$  sowie für 1 kcal aus Protein 223ml Sauerstoff verbraucht und 181ml  $CO_2$  produziert. Bei anaerober Stoffwechselsituation reflektiert die gemessene Sauerstoffmenge nicht den Sauerstoffbedarf des Gewebes, da dieses eine Sauerstoffschuld eingeht.

Der DELTATRAC erzeugt einen konstanten Flow von ca. 40 l/min beim Erwachsenen durch die Haube (Canopy), die 1964 von Kinney (Kinney et al., 1964) entwickelt wurde, zum Gerät. Die gesamte ausgeatmete Luft wird in diesem konstanten Flow gesammelt. Die Genauigkeit der Konstante wird durch die Gaskalibration gewährleistet und ist individuell von Gerät zu Gerät bestimmt. Aus dem konstanten Luftflow und dessen Gaskonzentrationen nach der Ausatmung werden über folgende Formeln der  $O_2$ -Verbrauch, die  $CO_2$ -Produktion und der Respiratorische Quotient (RQ) berechnet:

$$V_{CO_2} = Q \times F_{DCO_2}$$

$$V_{O_2} = \frac{Q}{I} - F_{iO_2} \times (F_{DO_2} - F_{iO_2} \times F_{DCO_2})$$

$$RQ = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}}$$

*Wobei gilt:*

$F_{DCO_2}$  ist der Mittelwert von  $F^*_{CO_2} - FiCO_2$  der letzten Minute,  $F_{DO_2}$  der Mittelwert von  $FiO_2 - FeO_2$  der letzten Minute.

Die eingeatmete  $O_2$ -Konzentration wird immer mit 20,93% ( $FiO_2 = 0,2093$ ) angenommen.

Der DELTATRAC kann den Energieumsatz (EE) nicht direkt messen. Er kann jedoch indirekt über die ermittelten ( $V_{CO_2}$ ) und ( $V_{O_2}$ )-Werte nach folgender Formel berechnet werden:

$$REE = 5,50 \times V_{O_2} + 1,76 \times V_{CO_2}$$

wobei  $REE$ =der Ruhe-Energieumsatz (resting energy expenditure) in kcal/24h

$V_{O_2}$  = die  $O_2$ -Produktion in ml/min

$V_{CO_2}$ =die  $CO_2$ -Produktion in ml/min ist.

Diese Formel entspricht annähernd der Formel von Weir (Weir 1949):

$$REE \text{ (kcal/d)} = (3,9 \times VO_2 \text{ [l/min]} + 1,1 \times VCO_2 \text{ [l/min]})$$

Die Messungen im Rahmen der Studie wurden im sog. Spontanmodus durchgeführt, der eine spontane Atmung der Studienpatienten voraussetzt. Vor Beginn der Messung wurde der DELTATRAC nach einer Warmlaufzeit von 30 Minuten mittels einer speziellen Eichgas Mischung (QUICK CAL<sup>TM</sup>, 95%  $O_2$  / 5%  $CO_2$ , Datex-Engstrom Division, Instrumentarium Corp., Helsinki Finland) kalibriert. Nachdem sich der Patient 15 Minuten auf der Patientenliege ausgeruht hatte, wurde der Kopf des Patienten mit einer transparenten Kunststoffhaube (Canopy) abgedeckt. Der die Atemhaube umschließende Plastikmantel wurde unter das Kissen gefaltet, damit die Luftzufuhr nur über den Atemhaubeneinlass erfolgen konnte. Anschließend wurde der Schlauch der Atemhaube mit dem Flowgeneratoreinlass verbunden. Der inspiratorische Proben-schlauch wurde am Lufteinlass der Atemhaube plaziert, über den die Aufnahme reiner Umgebungsluft möglich war. Anschließend wurde über 30 Minuten eine Messung des Kalorienverbrauchs durchgeführt. Der Deltatrac lieferte dabei minütlich Werte des Sauerstoffverbrauchs (ml/min), der Kohlendioxidproduktion (ml/min), des Respiratorischen Quotienten sowie des Ruheenergiebedarfes (in kcal pro 24 h).

## 2.2.4. Laborparameter

Blut und Urin der Studienpatienten dienten als Untersuchungsmaterial für die Labor-  
diagnostik. Nachfolgend werden die Probengewinnung und die Darstellung der ein-  
zelnen Bestimmungsmethoden der Laborparameter dargestellt.

### 2.2.4.1. Probengewinnung und Probenaufarbeitung

Unmittelbar nach der Blutentnahme bzw. der Bereitstellung des Urins wurden die  
Proben dem Zentrallabor des Klinikums der Universität Regensburg über das elekt-  
ronische Transportsystem zur weiteren klinisch-chemischen Bestimmung zugestellt.

#### 2.2.4.1.1. Blutproben

Die Entnahme des Blutes erfolgte in der Regel periphervenös nach vorheriger gründ-  
licher alkoholischer Hautdesinfektion (Softasept N, Fa. B. Braun, D-34209 Melsun-  
gen) und einer weiteren Keimverminderung durch mechanisches Verreiben mit ei-  
nem Tupfer. Nur am 1. postoperativen Tag wurde das Blut an dem i.d.R. vorliegen-  
den zentralen Zugang entnommen, nachdem über diesen zentralen Zugang zuvor 20  
ml Blut abgenommen und verworfen wurden, um damit eine eventuelle vorliegende  
Verdünnung mit Infusionslösungen auszuschalten. Die Blutentnahme erfolgte nüch-  
tern, also vor dem Frühstück der Patienten.

Für das Blutbild und das Differentialblutbild wurde eine EDTA-Monovette à 3 ml, für  
die Bestimmung von HLA-DR zwei Lithium-Heparin-Monovetten à 7,5 ml und für alle  
anderen Blutlaborparameter Serum-Monovetten à 5 ml (alle Monovetten: Fa.  
SARSTEDT, D-51588 Nürnberg) verwendet. Für die Parameter IGF-1, Leptin, GH-  
Bindungsprotein und Retinolbindenes Protein wurde eine separate Serummonovette  
abgenommen, die im Labor bei 1000 U/min für drei Minuten zentrifugiert, anschlie-  
ßend abgesert und für die spätere Bestimmung bei -80°C weggefroren wurde.

Am aufwendigsten war die Aufbereitung des in den beiden Lithium-Heparin-  
Monovetten heparinisierten Blutes zur Bestimmung des Immunparameters HLA-DR.  
Hierbei wurde unter einer Sterilbank mit Abzug in einem klimatisierten Raum gearbei-  
tet.

Zunächst wurden 800 µl Blut in einen Eppendorf-Cup abpipettiert und zur Überprü-  
fung von HLA-DR zur Durchflusszytometrie gebracht.

Für die weitere Abtrennung der mononuklearen Zellen vom Vollblut wurden drei bis  
vier Vacutainer CPT (cell preparation tube with sodium citrate for the separation of

mononuclear cells from whole blood, Fa. Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, N.J. 07417-1885) vorbereitet. Hierbei können aus Vollblut mononukleare Zellen durch ein Polyestergel mit hoher Dichte abgetrennt werden. Die Erythrozyten sinken unter die Gelschicht (sog. Zellseparation nach Viccole). Die Lymphozyten bilden dabei eine weiße Schicht über dem Gel, aus welcher die mononuklearen Zellen gewonnen werden.

Hierfür wurde das Blut aus den Lithium-Heparin-Monovetten auf zwei 15 ml Tubes mit Einweg-Transferpipetten verteilt und in die Tubes die gleiche Menge Zellkulturmedium RPMI 1640 Medium-L-Glutamine (Fa. Gibco, Grand Island, N.Y. U.S.A.) wie Blut zugegeben, was einer Verdünnung von 1:2 entsprach. Das so verdünnte Blut wurde auf 3 Vacutainer verteilt. Diese wurden nach Verschluss mit einem Gummistopfen bei 3000 Umdrehungen für die Dauer von 30 Minuten ohne Bremse zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand bis auf 1 cm über der „weißen Schicht“ von mononukleären Zellen abpipetiert und verworfen. Der 1 cm dicke Überstand wurde mit der Schicht der mononukleären Zellen resuspendiert und wieder auf 15 ml Tubes verteilt. Diese Proben wurden zweimal mit je 15 ml RPMI mit 20%-igem fetalem Kälberserum (FCS, SEBAK GmbH, Stuben, Österreich) bei 1500 Umdrehungen für 5 Minuten gewaschen. Danach setzte sich über einer roten Sedimentschicht wieder ein Überstand ab, der bis auf 1 cm abpipetiert und dann resuspendiert wurde. Ein Milliliter der so gewonnenen Probe wurde mit Phosphatpuffer (PBS-Dulbecco, Fa. Biochrom AG) in einem Verhältnis von 1:10 verdünnt, um anschließend am Messgerät ADVIA 1650 (Fa. Bayer) den Verdünnungsfaktor zu ermitteln, um dadurch zwischen 3 und 4 Millionen Zellen zu erhalten. Die resuspendierte Probe wurde mit einer dem jeweiligen Verdünnungsfaktor entsprechenden Menge an 15%-iger DMSO-Konservierungslösung (Dimethylsulfoxid, Fa. Sigma, 82024 Taufkirchen) und RPMI + 20% FCS vorsichtig verdünnt. Je nach Menge wurde die Probe schließlich auf 3-5 Proben in Eppendorf-Cups verteilt und zur späteren Bestimmung bei minus 80° C eingefroren.

#### 2.2.4.1.2. Urinproben

Nachdem die Studienpatienten über 24 Stunden ihren Urin je nach Urinmenge in einem oder mehreren 2,5 l-Behältern selbstständig oder über einen Blasenkatheter gesammelt hatten, wurde der Urin in einen 5-Liter-Messbehälter gefüllt und die Urinmenge an der Meßskala des Behältnisses abgelesen. Nach gutem Durchmischen

des Urins wurde mit einer 10 ml-Urinmonovette (Fa. SARSTEDT, D- 51588 Nürnberg) die Urinprobe aufgezogen. Um einen Anhalt darüber zu bekommen, ob der Urin vollständig gesammelt wurde und um eine Niereninsuffizienz auszuschließen, wurde der Kreatiningehalt im Urin bestimmt.

#### 2.2.4.2. Bestimmungsmethodik

In diesem Kapitel ist ein kurzer Umriss der klinischen Bedeutung des jeweiligen Parameters der Bestimmungsmethode vorangestellt, die die Abteilung für Klinische Chemie des Klinikums der Universität in Regensburg jeweils anwendete.

##### 2.2.4.2.1. Blutbild

Die Bestimmung des Blutbildes und des Differentialblutbildes aus EDTA-Vollblut erfolgte mit dem Gerät ADVIA 120 der Fa. Bayer, das nach dem Prinzip der Lichtströmungsmessung und der cytochemischen Färbung der Zelle arbeitet. Im Blutbild sind die Anteile von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten dargestellt. Das Differentialblutbild lässt eine weitergehende qualitative und quantitative Differenzierung der Leukozyten in Granulozyten (Ermittlung des Anteils von basophilen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten), Monozyten und Lymphozyten sowie die Beurteilung der Morphologie von Thrombozyten und Erythrozyten zu.

##### 2.2.4.2.2. Serumglukose

Die Bestimmung der Blutglukose diente u.a. der Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels und dem Ausschluss einer Hypo- oder Hyperglykämie. Die Bestimmung erfolgte vollautomatisch am ADVIA 1650/2400 Chemistry System (Fa Bayer Corporation, 511 Benedict Avenue, Tarrytown, NY 10591-5097 USA).

##### Testprinzip

Die Bestimmung erfolgt in einer Durchflusszelle mit Hilfe von membrangebundener Glukoseoxidase. Das bei der Reaktion entstehende Wasserstoffperoxid wird amperometrisch erfasst und ist ein Maß der Glukosekonzentration.

##### Referenzbereiche

Der Referenzbereich für Nüchternglukose liegt zwischen 80 und 110 mg/dl. Die Diagnose einer pathologischen Glucosetoleranz wird bei Nüchternblutzuckerwerten von > 110 mg/dl und bei einem 2h-Wert nach oralem Glucosetoleranztest von > 140 mg/dl gestellt (Expert Committee, 1997).



### 2.2.4.2.3. Albumin, Präalbumin und Retinolbindendes Protein (RBP) im Serum

#### Diagnostische Bedeutung

*Albumin* ist das mengenmäßig vorherrschende Plasmaprotein. Es macht normalerweise einen Anteil von mehr als der Hälfte des Gesamtproteins im Serum aus. Albumin wird ausschließlich in der Leber gebildet und dient als Transportprotein für Calcium, Fettsäuren, Bilirubin, Hormone, Vitamine und Spurenelemente. Es trägt maßgeblich zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks bei. Verminderte Serumkonzentrationen von Albumin treten bei stark eingeschränkter Syntheseleistung der Leber (z.B. bei Leberzirrhose, schwerer Hepatitis oder chronischer Mangelernährung) sowie bei ausgeprägten Proteinverlusten auf (Whicher et al., 1987). Der Referenzbereich gesunder Erwachsener liegt zwischen 35,0 – 52,0 g/l (Dati et al., 1996).

*Präalbumin und RBP* werden ebenfalls in der Leber synthetisiert. Präalbumin fungiert als Bindungsprotein für Thyroxin und RBP. RBP ist das Transportprotein für extrazelluläres Retinol aus der Leber in periphere Gewebe (Reiber et al., 1987), da Vitamin A als extrem hydrophobes Molekül nur gebunden an spezifische Proteine transportiert werden kann (Löffler et al., 1998). Die Serumkonzentration beider Proteine reflektiert ebenfalls die Syntheseleistung der Leber. Diese ist beispielsweise bei Mangelernährung stark vermindert. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit von ca. 2 Tagen bzw. 12 Stunden eignen sich Präalbumin und RBP zur Überwachung des Ernährungszustandes und der Effektivität von künstlicher Ernährung (Bernstein et al., 1989).

#### Prinzip der Methode

Die im menschlichen Serum enthaltenen Proteine bilden in einer immunochemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern, die durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen werden, Immunkomplexe, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichts ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe.

#### Referenzbereiche

Protein	2,5. – 97,5. Perzentile
Albumin (Dati et al., 1996)	35,0 – 52,0 g/l
Präalbumin (Dati et al., 1996)	0,2 – 0,4 g/l
RBP (Gressner et al., 1995)	0,03 – 0,06 g/l

#### 2.2.4.2.4. C-Reaktives Protein und Transferrin im Serum

##### Diagnostische Bedeutung

CRP als klassisches Akut-Phase-Protein und Entzündungsindikator wird in der Leber synthetisiert. Darüber hinaus wirkt CRP als nicht-adaptiver Abwehrmechanismus durch Opsonierung eindringender Mikroorganismen für die Phagozytose (Thomas et al., 2005).

Transferrin dient dem Transport von Eisen im Blut zu den Eisendepots in Leber, Milz und Knochenmark sowie zu den Eisen-verbrauchenden Organen, v. a. den blutbildenden Geweben. Die Transferrin-Synthese in der Leber wird vom Eisenstoffwechsel beeinflusst: Bei Eisenmangel steigt die Synthese und damit die Serumkonzentration, bei Eisenüberladung ist sie erniedrigt. Transferrin ist ein negatives Akut-Phase-Protein, d.h. seine Serumkonzentration ist bei entzündlichen und malignen Erkrankungen vermindert (Johnson et al., 1999).

##### Testprinzip

Zur Bestimmung von CRP wurde ein Polyethylenglykol-verstärkter immunturbidimetrischer Assay verwendet (Fa. Bayer<sup>®</sup>, Prod.-Nr. B01-4158-01). Die Probe reagiert mit einem spezifischen Antiserum zu einem Präzipitat, das turbidimetrisch im chemischen Analyseautomaten Bayer ADVIA 1650<sup>®</sup> gemessen wird. Das Prinzip der Transferrinbestimmung besteht ebenso darin, dass das Transferrin in einer immunochemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern (Fa. Dade Behring, Marburg) Immunkomplexe bildet, an denen eingestrahlichtes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der Transferrinkonzentration. Anhand einer Standardkurve, die aus den Absorptionswerten von Standards erstellt wurde, lässt sich die Konzentration von Transferrin ermitteln (Rifai et al., 1999).

#### 2.2.4.2.5. Triglyceride und Cholesterin im Serum

##### Diagnostische Bedeutung

Exogene *Triglyceride* werden mit der Nahrung aufgenommen und im Darm in Monoacylglycerine und freie Fettsäuren gespalten. Nach Resorption und anschließender Resynthese im Blut werden sie in Chylomikronen transportiert. Endogene Triglyceride werden v. a. in der Leber, Niere und Herzmuskel aus Glycerin-3-phosphat über die Zwischenstufen Phosphatidsäuren und Diacylglycerine synthetisiert und im Blut in Very Low Density Lipoproteins (VLDL) transportiert. Physiologisch haben sie Be-

deutung v. a. als Energielieferant und werden in Form von Depotfett gespeichert (Hildebrandt et al., 1998).

*Cholesterin* ist essentieller Bestandteil der Zellmembranen und Lipoproteine. Es fungiert als Präkursor für die Biosynthese der Steroidhormone und Gallensäuren. Die endogene Produktion beträgt bei gemischter Kost ca. 50%. Nach der Resorption im Darm wird es in Chylomikronen, sonst überwiegend in Form von Low Density Lipoproteins (LDL) transportiert und in der Leber in VLDL eingebaut. Aus peripheren Zellen mobilisiertes Cholesterin wird in Form von HDL zur Leber transportiert. Speicher- und Transportform des Cholesterins sind v. a. seine Ester mit ungesättigten Fettsäuren (Hildebrandt et al., 1998).

#### Testprinzip

Die Messung der *Triglyzeride* im Serum basiert auf der dreistufigen enzymatischen Reaktion nach Fossati (Fossati et al., 1982) mit Endpunktverfahren nach Trinder (Trinder 1969). Mit dieser Methode, für die nur ein Reagenz benötigt wird, erfolgt die Quantifizierung der Gesamtriglyceride, einschließlich der Mono- und Diglyzeride sowie der freien Glycerin-Fractionen. Die Triglyzeride werden durch Lipoproteinlipase zu Glycerin und freien Fettsäuren umgesetzt. Glycerin wird dann durch Glycerinkinase in Anwesenheit von Glycerin-3-phosphatoxidase zu Glycerin-3-phosphat und Wasserstoffperoxid umgesetzt.

Die Messung des *Gesamtcholesterins* basiert auf einem enzymatischen Verfahren, bei dem Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase umgewandelt werden und anschließend eine Endpunktmessung der Trinder-Reaktion (siehe Testprinzip Triglyzeride) erfolgt. Die Cholesterinester werden durch Cholesterinesterase oxidiert, wobei Wasserstoffperoxid entsteht (Roeschlau et al., 1974).

Sowohl bei der Cholesterin- als auch bei der Triglyzeridbestimmung kommt es unter dem katalytischen Einfluss von Peroxidase zur Bildung eines farbigen Komplexes aus Wasserstoffperoxid, 4-Aminophenazon und Chlorphenol. Die Absorption des Komplexes wird in einer Endpunktreaktion bei 505 nm gemessen.

#### 2.2.4.2.6. Kreatinin und Harnstoff in Serum und Urin

##### Diagnostische Bedeutung

*Kreatinin* als Ausscheidungsform von Kreatin entsteht endogen im Muskelstoffwechsel aus Kreatinin und Kreatininphosphat. Die täglich mit dem Harn ausgeschiedene

Menge von 1,0 – 1,5 g ist eine individuelle Konstante und der Muskelmasse direkt proportional. Kreatinin wird in der Niere vollständig glomerulär filtriert und tubulär nicht sezerniert oder rückresorbiert, weshalb es sich zur Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate eignet (Whelton 1994).

Die Kreatininausscheidung im Urin (gemessen über einen Zeitraum von 24 Stunden) ist, anders als der Kreatininspiegel im Serum, ein guter biochemischer Marker für den Muskelanteil. Da die Synthese von Kreatinin aus Kreatininphosphat im Skelettmuskel im Wesentlichen konstant ist und enzymabhängig abläuft, ist die Kreatininausscheidung im Urin bei uneingeschränkter Nierenfunktion proportional zur Skelettmuskelmasse. Die Ausscheidung von Kreatinin ist bei Frauen bedingt durch den geringeren Muskelanteil niedriger (durchschnittlich 18mg/kg KG/d) als bei Männern (durchschnittlich 23 mg/kg KG/d) (Welle et al., 1996).

*Harnstoff* ist das wichtigste Endprodukt des Proteinstoffwechsels und Hauptausscheidungsform von Stickstoff. Der beim Abbau der Aminosäuren entstehende Ammoniak wird im sog Harnstoffzyklus der Leber in Harnstoff umgewandelt und renal über den Mechanismus der glomerulären Filtration ausgeschieden. Im Mittel enthält das Nahrungsprotein 16% Stickstoff. Von diesen werden 90% nicht für metabolische Prozesse benötigt und in Harnstoff umgewandelt. Täglich werden etwa 16 g Harnstoff von Erwachsenen gebildet (Atkinson 1992).

### Testprinzip

Die Kreatinin-Bestimmung beruht auf einem enzymatischen Farbtest im Rahmen der bewährten Bestimmung von Sarcosin nach Umwandlung des Kreatinins mit Hilfe der Kreatinase und Sarcosinoxidase sowie der anschließenden Messung des gebildeten Wasserstoffperoxides über eine modifizierte Trinderreaktion (Mazzachi BC et al., 2000).

Die Harnstoffstickstoff-Methode basiert auf der enzymatischen Reaktion nach Roch-Ramel unter Verwendung von Urease und Glutamatdehydrogenase. Harnstoff wird in Gegenwart von Wasser und Urease zu Ammoniak und Kohlendioxid hydrolysiert. Das gebildete Ammoniak wird mit 2-Oxoglutarat in Anwesenheit von Glutamathydrogenase und NADH umgesetzt. Die Oxidation von NADH zu NAD wird anhand der Absorptionsabnahme bei 340 nm gemessen.

#### 2.2.4.2.7. IGF-1,IGFBP-3, GHBP

##### Diagnostische Bedeutung

Der Insulin-like Growth Factor IGF-1 (Somatomedin C, 70 Aminosäuren) entspricht als hochwirksames anabolisches Polypeptid in seiner Struktur dem Insulin (Daughaday et al., 1989). Die IGF's werden unter dem Einfluss von Somatotropin (Growth Hormon, GH) in Leber, Niere und Bindegewebe gebildet und wirken als Mediatoren des Zellwachstums, sind aber auch an der Tumorentstehung beteiligt. Im Serum und anderen biologischen Flüssigkeiten sind die IGF's an sechs verschiedene spezifische, strukturell homologe Bindungsproteine (IGFBP's) in einem tertiären Komplex gebunden, wobei über 75% des IGF-1 als trinärer Komplex von IGFBP-3 zirkuliert (Rosenfeld et al., 1990). Die IGFBP's wurden in der Reihenfolge ihrer molekularen Charakterisierung der Reihe nach durchnummeriert (Baxter et al., 1986). Humanes IGFBP-3 ist ein Peptid bestehend aus 264 Aminosäuren mit einem Signalpeptid aus 27 Aminosäuren und 18 Cystinresten (Report 1992). Ebenso wie IGF-1 ist IGFBP-3 GH-abhängig, d.h. niedrige Spiegel weisen auf einen GH-Mangel hin. Die IGFBP-3-Spiegel sind jedoch weniger von Alter und Nahrungsentzug abhängig als die IGF-1-Spiegel. Die Gesamt-IGF-Spiegel zeigen eine engere Korrelation mit GH-Suffizienz als nur IGF-1 allein genommen. Die IGFBP-3-Spiegel entsprechen den Gesamt-IGF-Spiegeln, so dass die IGFBP-3-Meßwerte die GH-Aktivität wiedergeben (Powell et al., 1986). So sind bei einem GH-Mangel die IGFBP-3-Spiegel gleichbleibend niedrig (Blum et al., 1990). Bei Fehlernährung sind die IGFBP-3-Spiegel ebenfalls niedrig, selbst wenn erhöhte Serum-GH-Konzentrationen vorliegen (Guevara-Aguirre et al., 1993). In vivo wird die IGF-1 Synthese durch das Wachstumshormon (GH) und durch Nahrungsaufnahme stimuliert. IGF-1 ist daher neben der Beurteilung von Wachstumsstörungen hilfreich bei der Bewertung von Veränderungen des Ernährungszustandes (Lee et al., 1987). Im Plasma ist GH an das hochaffine GHBP gebunden. Eine verstärkte Sekretion von GH liegt vor drei Stunden nach einer Mahlzeit, im Tiefschlaf, bei emotionalem Stress, körperlicher Arbeit, Hypoglykämie und nach Aminosäureinfusionen, insbesondere von Arginin. Die GH-Konzentration im Blut ist durch pulsatile Anstiege, denen sehr niedrige Werte folgen, charakterisiert. Im Blut wird GH an GHBP gebunden. GBBP dient als intravaskuläres Hormonreservoir, das die GH-Oszillationen, verursacht durch die pulsatile Sekretion der Adenohypophyse, dämpft (Thomas 2005, Baumann 1993).

## Testprinzip

### *IGF-1*

Die IGF-1-Bestimmung beruht auf einem Festphasen-, enzym-markierten, immunometrischen Chemilumineszenz-Assay (IMMULITE® 1000 IGF-1, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). Die Serumproben müssen vor der Messung im IMMULITE (1000) Testgerät mit einer IGF-1-Vorbehandlungslösung in einem Verhältnis von 1: 10 verdünnt werden.

### *GH-BP*

Die Bestimmung von humanem Wachstumshormon-Bindungsprotein im Serum erfolgt in einem enzymatischen ELISA „One-step-sandwich“-Immunoassay (DSL ACTIVE® hGHBP-ELISA Katalog Nr. DSL-10-48100, Diagnostic Systems Laboratories Cor., Texas, USA). Standards, Kontrollen und unbekannte Serumproben werden zusammen mit biotinylierten hGHBP-Antikörpern inkubiert. Nach einem Waschschrift erfolgt eine Inkubation mit Streptavidin gekoppelt an das Enzym Meerrettichperoxidase (HRP), in einem zweiten Waschschrift mit Tetramethylbenzidin (TMB). Durch Zugabe von Schwefelsäure wird die Farbreaktion gestoppt und die Absorption durch duale Wellenlängenmessung bei 450 nm und 620 nm gemessen. Die Absorption ist direkt proportional zur Konzentration des vorhandenen GHBP's.

### *IGFBP-3*

In einem enzymatisch verstärkten Assay (IGFBP-3 ELISA®, DSL-10-6600, Diagnostic Systems Laboratories Cor., Texas, USA) werden Standards, Kontrollen und Proben in Mikrotitervertiefungen inkubiert, die mit polyklonalen IGFBP-3-Antikörpern beschichtet sind. Nach zweimaligem Inkubieren und Waschen werden die Vertiefungen mit einem anderen polyklonalen IGFBP-3-Antikörper behandelt und mit dem Substrat Tetramethylbenzidin inkubiert. Anschließend wird eine saure Stopplösung zugegeben. Die nun bei 450 und 620 nm gemessene Absorption ist direkt proportional zu der Konzentration von vorhandenem IGFBP-3.

#### 2.2.4.2.8. Leptin

### Diagnostische Bedeutung

Leptin ist ein Hormon, das im weißen Fettgewebe von Fettzellen gebildet wird. Es verfügt über eine appetit- und gewichtsregulierende Wirkung über die Bindung an einen membranständigen Rezeptor, der über neuronale Zentren des Hypothalamus die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Die labordiagnostisch im Serum zirkulierende

Leptin-Konzentration korreliert beim Menschen direkt mit der Masse des Fettgewebes. Die Referenzbereiche von Leptin liegen für Männer zwischen 0,2 - 7,4 ng/l und für Frauen 0,1 – 14,8 ng/ml (Auwerx et al., 1998).

#### Testprinzip

In einem kompetitiven Enzymimmunoassay (RE 53051, Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie, Hamburg) konkurriert das in der Probe vorhandene Leptin mit einer definierten Menge an Leptin-Konjugat, das auf der Solid-Phase um die Bindungsstellen eines polyklonalen Antiserums immobilisiert ist. In einem zweiten Schritt wird ein Enzymkomplex an das Antiserum gebunden. Der nicht gebundene Enzymkomplex wird durch einen zweiten Waschriff entfernt. Anschließend wird Farbreaktion zugegeben. Die Leptinkonzentration der Probe ist umgekehrt proportional zu der bei 450 nm gemessenen optischen Dichte.

#### 2.2.4.2.9. HLA-DR

##### Diagnostische Bedeutung:

Das humane Leukozyten-Antigen-System ist ein komplexes membranassoziertes System von Gewebeanantigenen des Menschen, das auf den Zellen fast aller Gewebe vorkommt und sich besonders gut auf Leukozyten nachweisen lässt. Es entspricht dem Haupthistokompatibilitätskomplex und umfasst eine Gruppe von Genen, die wesentlichen Einfluss in der immunologischen Erkennung zwischen „körperfremd“ und „körpereigen“ nehmen. Der auf dem kleinen Arm des Chromosoms 6 lokalisierte HLA-Genkomplex enthält zahlreiche Genloci mit multipler Allelie. Die HLA-Antigene spielen eine wichtige physiologische Rolle bei immunologischen Abwehrmechanismen. Sie sind individualspezifisch und variabel, also polymorph. HLA-DR wurde chronologisch nach den Klasse-I-Antigenen HLA-A, B und C entdeckt und zählt daher zu den Klasse II Antigenen. Die Antigene werden auf einigen wenigen Zelltypen angetroffen, z.B. auf Monozyten. Die grundlegende Funktion von HLA-Molekülen ist die Präsentation von körpereigenen oder körperfremden Peptiden, wobei die Präsentation der letzteren zu einer T-Zellaktivierung und einer Elimination aller Körperzellen führt, die diese Fremdpeptide über ihre HLA-Moleküle präsentieren (Seidl et al., 2005).

### Testprinzip/Reagenzien und Testkomponenten

Das Testprinzip und die verwendeten Reagenzien zur Separation mononuklearer Zellen aus Vollblut nach Ficoll entsprechen dem bereits in Kapitel 2.3.4.1.1. „Gewinnung der Blutproben“ geschilderten Verfahren.

#### 2.2.5. Karnofsky-Index

Als sog. Aktivitätsindex stellt der Karnofsky-Index eine Skala zur Bewertung des Allgemeinzustandes von Patienten dar. Er wurde 1948 von Karnofsky (Karnofsky et al., 1948) entwickelt und dient der Beurteilung der Aktivität von Patienten unter Berücksichtigung körperlicher und sozialer Faktoren. Anhand des Karnofsky-Scores wurde der Allgemeinzustand der Studienpatienten zu den definierten Studienzeitpunkten durch den Untersucher beurteilt. Die 10 Stufen des Karnofsky-Scores sind in Tabelle 5 im Anhang abgebildet.

#### 2.2.6. Lebensqualität

In den letzten Jahren hat sich die Lebensqualität zunehmend als wichtiges Forschungsgebiet innerhalb der Medizin etabliert. Sie wird neben traditionellen sog. harten klinischen Zielvariablen wie der Komplikations- und Mortalitätsrate sowie der Krankenhausverweildauer nebst biochemischen Variablen zunehmend als Endpunkt klinischer Studien gewählt und ist ein Teil des Konstruktes Outcome. Anders als bei den klassischen Outcomeparametern wird die Lebensqualität in erster Linie nicht vom Arzt, sondern vom Patienten selbst beurteilt (Lorenz et al., 1999).

So war es auch eines der Hauptzielkriterien dieser Studie, die Lebensqualität der Patienten nach Gastrektomie zu untersuchen. Die Messung der Lebensqualität erfolgt üblicherweise mit Hilfe standardisierter Fragebögen. Als Instrument zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität von Krebspatienten in der vorliegenden Studie diente der standardisierte und validierte Kernfragebogen QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) der EORTC-Studiengruppe, der das krankheitsunabhängige Wertesystem verschiedener Lebensqualitätsbereiche in drei Dimensionen abbildet: der somatischen (Intensität und Häufigkeit körperlicher Beschwerden), der psychischen und der sozialen Befindlichkeit (siehe Tabelle 6 im Anhang) (Aaronson et al., 1993). Die funktionalen Skalen des EORTC-QLQ-C30 umfassen körperliche, emotionale, soziale und kognitive



Funktionen sowie die Rollenfunktion. Über einen mathematischen Algorithmus werden die Werte auf eine Skala zwischen 0 und 100 transformiert. Eine vollständige Funktionsfähigkeit ist mit 100% wiedergegeben. Darüber hinaus enthält der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen für die Merkmale Müdigkeit, Schmerz und Übelkeit bzw. Erbrechen sowie für die Einzelitems Atemnot, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe und die im Rahmen der Erkrankung eingetretenen finanzielle Beeinträchtigung. Bei diesen sog. Symptomskalen spiegelt eine niedrige Prozentzahl eine geringe Ausprägung des Symptoms wieder.

Neben dem Kernfragebogen wurde das krankheitsspezifische Zusatzmodul EORTC-QLQ STO-22 für Patienten mit Magenkarzinom verwendet. Bei der Beurteilung der Lebensqualität schätzt der Patient seine subjektive Befindlichkeit zum Zeitpunkt der Befragung selbst ein. Um zu einer Standardisierung der Messsituation beizutragen und methodenabhängige Messartefakte auszuschließen, wurde der Fragebogen stets von der Studienkordinatorin zusammen mit dem Patienten besprochen und ausgefüllt (Koller et al., 1994), was durchschnittlich ca. 20 bis 30 Minuten in Anspruch nahm. Die Scorebildung und sowie die zugrunde liegenden mathematischen Algorithmen zur Auswertung der verwendeten Lebensqualitätsbögen EORTC-QLQ-C30 und STO-22 gehen auf die vorliegenden Manuale von Aaronson zurück. Die EORTC-Gruppe fand im Rahmen ihrer Studien heraus, dass die Unterschiede zwischen einer Befragung im Rahmen von Interviews und dem selbständigen Ausfüllen des Fragebogens durch den Patienten nicht signifikant waren. Die Wahl fiel auf die Fragebögen der EORTC-Gruppe, da die Validität und Reliabilität von internationalen Krebsforschungsgesellschaften aus 13 Ländern in Nordamerika und Europa sichergestellt wurde, die wesentlichen Dimensionen der Lebensqualität vollständig abgebildet sind und der Fragebogen auch in der Praxis für die Patienten leicht verständlich und rasch zu bearbeiten ist (Aaronson et al., 1993).

### 2.2.7. Ernährungsprotokoll

Die Patienten der Studien- und Kontrollgruppe waren ab dem 5. postoperativen Tag nach der Gastrektomie dazu angehalten, mit dem oralen Kostaaufbau zu beginnen. Um die Nährstoffzufuhr zu erfassen und den Energieverbrauch zu berechnen, wurde während des stationären Aufenthaltes zusammen mit dem Patienten zwischen dem 6. und 11. postoperativen Tag täglich ein Ernährungsprotokoll ausgefüllt. Darin wurde Art und Menge der verzehrten Nahrungsmittel und Getränke festgehalten. Bei ab-

gepackten Portionsgebinden (z.B. Butter, Joghurt) sowie bei flüssigen Speisen und Getränken konnte die verzehrte Menge anhand der Packungsgrößen bzw. anhand des einheitlichen Patientengeschirrs im Rahmen des Tablettsystems relativ genau bestimmt werden. Bei stückigen Speisen wurde die verzehrte Menge unter Zuhilfenahme einer Demonstrationsmappe mit darin abgebildeten unterschiedlichen Portionsgrößen abgeschätzt. Zur Berechnung der Makronährstoffe und des Energiewertes kam das Nährwertberechnungsprogramm EBIS PRO Windows 2000 Version 6.0 (Ernährungsanamnese, Beratungs- und Informationssystem, Ehrhardt J., Kastanienweg 5, 77731 Willstätt), welches den Bundeslebensmittelschlüssel mit 13046 Lebensmitteln zugrunde legt, zum Einsatz.

### **2.3. Statistik**

Die Statistikberechnungen aller ermittelten Messwerte erfolgten mit dem SPSS-Softwarepaket SPSS 12.0 sowie SigmaStat 3.0. Die Grafiken wurden mit dem Softwareprogramm Sigma Plot 7.0 (SPSS Inc.) erstellt. Innerhalb der deskriptiven Statistik sind die Ergebnisse, falls nicht anders angegeben, als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittelwertes) dargestellt.

Die Untersuchung auf die Verteilung der Häufigkeiten der demographischen Merkmale, der Tumorstadien und der Morbidität erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Nach der Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung kam beim interindividuellen Vergleich der Werte zwischen Verum- und Kontrollgruppe bei normalverteilten Stichproben der t-Test für unverbundene Stichproben, bei nicht normalverteilten Stichproben der Whitney-Mann-Rangsummentest, der auf der gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben basiert, zur Anwendung. Beim intraindividuellen Vergleich von Werten innerhalb der Testgruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, bei denen die Werte also aus der gleichen Grundgesamtheit entstammen, kam für parametrische Stichproben der verbundene t-Test und bei nicht normalverteilten Stichproben der Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde jeweils auf die Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=0,05$  festgesetzt (Sachs 1992). Das kumulative Überleben wurde mit dem Kaplan-Meier-Modul, die statistische Überlebenswahrscheinlichkeit mit dem Breslow-Modul berechnet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Gruppen

40 der in die Studie eingeschlossenen Patienten haben das Studienprotokoll erfüllt. Davon wurden entsprechend der Randomisierung 20 Patienten der Studiengruppe und 20 Patienten der Kontrollgruppe zugeordnet. Ausgeschlossen wurden alle Personen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder nach den Ausschlusskriterien ungeeignet waren (siehe 2.1).

Wegen fehlender Compliance mussten zwei Patienten aus der Studiengruppe und ein Patient aus der Kontrollgruppe vom Studienprotokoll herausgenommen werden. Jeweils ein Patient aus der Testgruppe und ein Patient aus der Kontrollgruppe konnten aufgrund des stark verschlechterten Allgemeinzustandes, der in Zusammenhang mit dem fortgeschrittenen Magenkarzinom aufgetretenen war, zum Kontrolltermin sechs Monate nach der Operation nicht mehr erscheinen. Die Messparameter mussten daher zu diesem Zeitpunkt im Studienprotokoll als fehlende Werte (missing values) angegeben werden.

#### 3.1.1. Allgemeine Patientendaten

Das durchschnittliche *Alter* der Patienten in der Verumgruppe betrug  $65,6 \pm 2,5$  (SEM) Jahre, das der Kontrollgruppe  $58,4 \pm 2,6$  Jahre. Beim Vergleich der Altersgruppen zwischen experimenteller und Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,288$ ). Im gesamten Patientenkollektiv gehörte kein Patient der Altersgruppe zwischen 18-35 Jahren an. 20% der Patienten in der experimentellen Gruppe hatten ein Alter zwischen 36 und 54 Jahren vs. 35% in der Kontrolle. In der Altersgruppe zwischen 55 und 80 Jahren befanden sich 80% der Patienten in der Testgruppe vs. 65% in der Kontrolle. Der Anteil an Frauen in der Studiengruppe betrug 35% (13m/7w), wohingegen der Frauenanteil in der Kontrollgruppe bei 25% lag (15m/5w). Die Unterschiede in der *Geschlechtsverteilung* erwiesen sich als nicht signifikant ( $p = 0,5$ ).

Bezüglich der *Operationsdauer* ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) ( $253,3 \pm 17,2$  vs.  $264,8 \pm 16,0$  Minuten;  $p = 0,6$ ). Die Operationsdauer der einzelnen Studienpatienten ist in Tabelle 3.1.1-1 aufgeführt.

**Tabelle 3.1.1-1: Operationsdauer**

<b>Pat.Nr. Verum</b>	<b>OP-dauer Verum [Minuten]</b>	<b>Pat. Nr. Kontrolle</b>	<b>OP-Dauer Kontrolle [Minuten]</b>
501	248	503	411
502	223	505	165
504	198	506	225
508	196	507	298
511	204	509	150
514	175	512	224
515	180	513	189
522	290	517	246
523	337	518	303
525	o.A.	521	309
527	228	524	180
528	315	526	232
530	280	529	311
531	332	532	188
534	290	533	300
537	475	535	264
540	229	538	352
541	201	539	380
543	231	542	280
544	180	545	288
<b>MW <math>\pm</math> SEM</b>	<b>253,3 <math>\pm</math> 17,2</b>	<b>MW <math>\pm</math> SEM</b>	<b>264,8 <math>\pm</math> 16,0</b>

### 3.1.2. Tumorstadien

Aus den intraoperativ im Rahmen der Gastrektomie entnommenen Histologiepräparaten konnte das Tumorstadium der Patienten bestimmt werden. In Tabelle 3.1.2-1 ist die Verteilung der Tumorstadien sowohl nach dem UICC-Schema als auch nach der TNM-Klassifikation dargestellt, wobei T die Tiefenausdehnung des Primärtumors, N das Ausmaß von regionären Lymphknotenmetastasen und M das Vorliegen von Fernmetastasen bezeichnet (Wittekind et al., 2005). Dabei ist das Frühkarzinom definiert als Karzinom, das nur die Mukosa bzw. die Submukosa infiltriert hat, unabhängig vom Nachweis von Lymphknotenmetastasen. Definitionsgemäß handelt es sich um ein oberflächliches Karzinom und nicht um ein frühes Karzinom im chronologisch-

histologischen Sinn, das überwiegend im distalen Magenabschnitt gelegen ist (Heiss 2001).

Das Verhältnis von limitierten zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (vgl. Randomisierung 2.1.4) betrug in der experimentellen Gruppe 11:9 und in der Kontrollgruppe 14:6. In der Kontrollgruppe hatten damit 3 Patienten mehr ein frühes bzw. limitiertes Tumorstadium als in der Verumgruppe, jedoch waren die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen nicht signifikant ( $p = 0,327$ ).

**Tabelle 3.1.2-1 Verteilung der Tumorstadien**

UICC-Klass.	T	N	M	Verum	Kontrolle
<b>Stadium 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Stadium IA</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>Stadium IB</b>	<b>T1</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>	<b>1</b>	
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Stadium II</b>	<b>T1</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
	<b>T2</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>		<b>3</b>
	<b>Limitierte Tumorstadien</b>			<b>11</b>	<b>14</b>
Stadium IIIA	T2	N2	M0	-	-
	T3	N1	M0	3	3
	T4	N0	M0	-	-
Stadium IIIB	T3	N2	M0	2	1
Stadium IV	T1,T2,T3	N3	M0	1	
	T4	N1,N2,N3	M0	1	
	jedes T	jedes N	M1	2	2
	Fortgeschrittene Tumorstadien			9	6
Verteilung frühe Tumorstadien: fortgeschrittene Tumorstadien ( $p = 0,327$ )				11:9	14:6

### 3.1.3. Morbidität

Die Morbidität wurde in Komplikationen pulmonalen oder gastrointestinalen Ursprungs sowie in infektiöse Komplikationen und sonstige Komplikationen eingeteilt. Neben der Auflistung der einzelnen Komplikationen sind für jede Gruppe in Tabelle 3.1.3-1 die Komplikationen insgesamt, die infektiösen Komplikationen und die Anzahl der Patienten mit Komplikationen angegeben. Die Patienten, bei denen mehrere Komplikationen gleichzeitig auftraten, sind in kursiver, fettgedruckter Schrift hervorgehoben.

Die Anzahl der Patienten mit Komplikationen war in der Kontrollgruppe mit 12/20 signifikant höher ( $p < 0,025$ ) als in der Testgruppe mit 5/20. Die Anzahl der infektiösen Komplikationen war in der Kontrollgruppe mit 5/20 höher als in der experimentellen Gruppe mit 2/20 ( $p = 0,212$ ).

**Tabelle 3.1.3-1: Morbidität**

MORBIDITÄT		Verum n = 20	Pat- nr.	Kontrolle n = 20	Pat. nr.
<b>Pneumonale Komplikationen</b>	Respiratorische Insuffizienz			1	509
				1	515
	Pleuraergüsse beidseits	1	521	1	504
				1	510
	Pneumonisches Infiltrat im re. Ober- u. Unterlappen, ausgeprägte Pneumonie			1	<b>559</b>
	Seropneumothorax mit Erguss auf der linken Seite			1	541
<b>Gastrointestinale Komplikationen</b>	Intermittierendes Erbrechen nach den Mahlzeiten			1	538
	persistierender Singultus, Dünndarmileus	1	534		
	Passagere Abflussstörung im Bereich einer Jejunalschlinge	1	554		
<b>Infektiöse Komplikationen</b>	Subcutaner Wunddefekt	1	530		
	Eitriger Abszess an der FKJ-Eintrittsstelle			1	539
	Abszess rechte Bauchdecke			1	<b>551</b>
	Intermittierend Fieber bis 39 ° C bis 5. postop. Tag			1	512
	Harnwegsinfekt	1	546		
	febrile Temp. und Anstieg der Infektparameter			1	<b>551</b>
	persistierend hohe Entzündungszeichen			1	<b>556</b>
	Abszess rechte Pleura paravertebral			1	<b>556</b>
	Schüttelfrost und Fieber bis 39,5 ° C			1	<b>559</b>
	<b>Sonstige</b>	Hemiparästhesien re. Körperhälfte durch frische cerebrale Ischämie			1
<b>Komplikationen insgesamt</b>		<b>*p &lt; 0,002</b>	<b>5/20</b>	<b>15/20</b>	
<b>Anzahl der Patienten mit infektiösen Komplikationen</b>		<b>p = 0,212</b>	<b>2/20</b>	<b>5/20</b>	
<b>Anzahl der Patienten mit Komplikationen</b>		<b>*p &lt; 0,025</b>	<b>5/20</b>	<b>12/20</b>	

### 3.1.4. Mortalität

In der Kontrollgruppe verstarben innerhalb der ersten 6 Monate nach der Gastrektomie 3 Patienten, wohingegen in der Studiengruppe in diesem Zeitraum alle Patienten überlebten ( $p = 0,07$ ). Diese Patienten wurden aufgrund der kurzen Teilnahmedauer am Studienprotokoll aus der Studie herausgenommen und daher nicht mit ausgewertet. Die mittlere Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum von 40 Monaten betrug in der Verumgruppe  $34,5 \pm 2,61$  und in der Kontrolle  $26,9 \pm 2,58$  Monate. Die Kaplan-Meier-Kurve in Grafik 3.1-1 veranschaulicht das kumulative Überleben ( $n = 40$ ) über den Beobachtungszeitraum von Juli 2001 bis Januar 2005. Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums starben 3 Patienten in der Kontrollgruppe und 0 Patienten in der Studiengruppe.

bachtungszeitraums von 42 Monaten verstarben in der experimentellen Gruppe 3 Patienten wohingegen in der Kontrollgruppe 6 Patienten verstarben ( $p=0,14$ ). Die Todesursache stellte bei allen Patienten ein im Rahmen des fortgeschrittenen Tumorleidens eingetretenes Multiorganversagen dar.

## Überlebensfunktionen

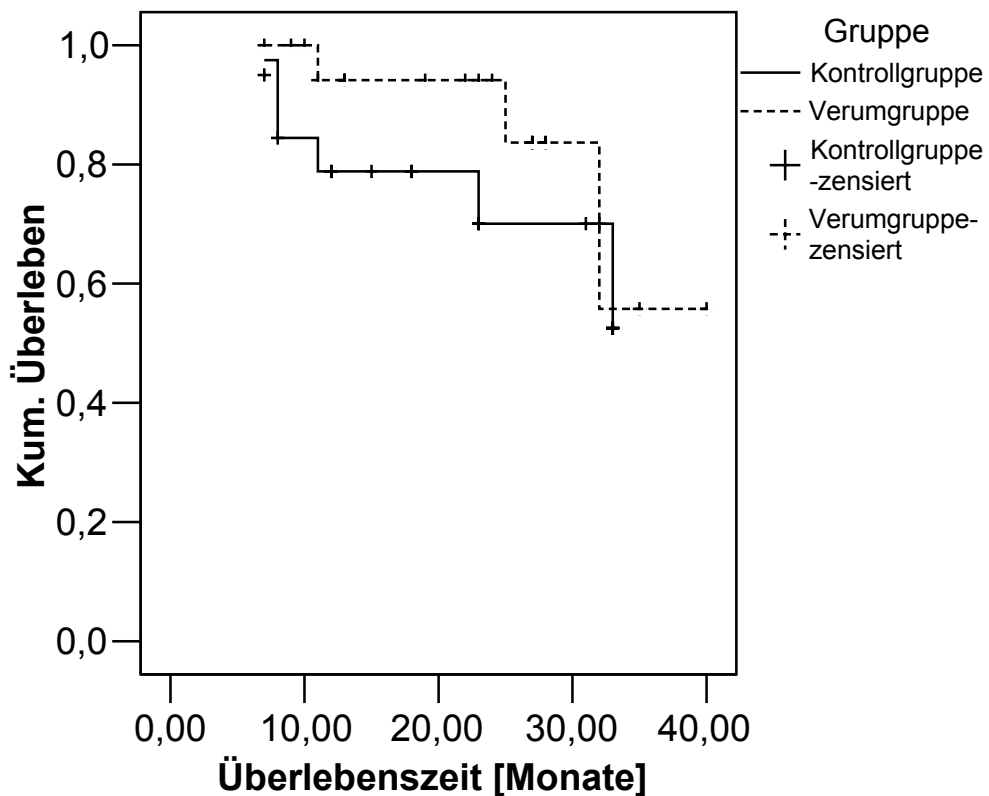


Abbildung 3.1.4-1: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion (Verum:  $n = 20$ , Kontrolle  $n = 20$ )

### 3.1.5. Krankenhausverweildauer

Die Krankenhausverweildauer wurde als die Zeitspanne vom Tag der Operation bis zum Entlassungstag in Tagen gerechnet. Sie war in der Kontrollgruppe mit  $16,9 \pm 1,2$  Tagen um 2,2 Tage höher als in der Testgruppe mit  $14,7 \pm 0,7$  Tagen, wenngleich kein Signifikanzniveau erzielt wurde ( $p = 0,1$ ). In Tabelle 3.1.5-1 ist die Krankenhausverweildauer der einzelnen Patienten in beiden Gruppen angegeben.

Tabelle 3.1.5-1: Krankenhausverweildauer

<b>Verum</b> (n=20)	postoperative Verweiltage	<b>Kontrolle</b> (n=20)	postoperative Verweiltage
<i>Pat.nr.</i>		<i>Pat.nr.</i>	
501	15	503	18
502	13	505	14
504	13	506	15
508	13	507	18
511	12	509	15
514	16	512	15
515	15	513	38
522	21	517	16
523	21	518	16
525	12	521	15
527	10	524	15
528	12	526	16
530	15	529	15
531	15	532	12
534	11	533	12
537	18	535	16
540	14	538	13
541	16	539	22
543	17	542	15
544	14	545	21
<b>MW ± SEM</b>	<b>14,7 ± 0,7</b>	<b>MW ± SEM</b>	<b>16,9 ± 1,2</b>

### 3.2. Anthropometrische Parameter

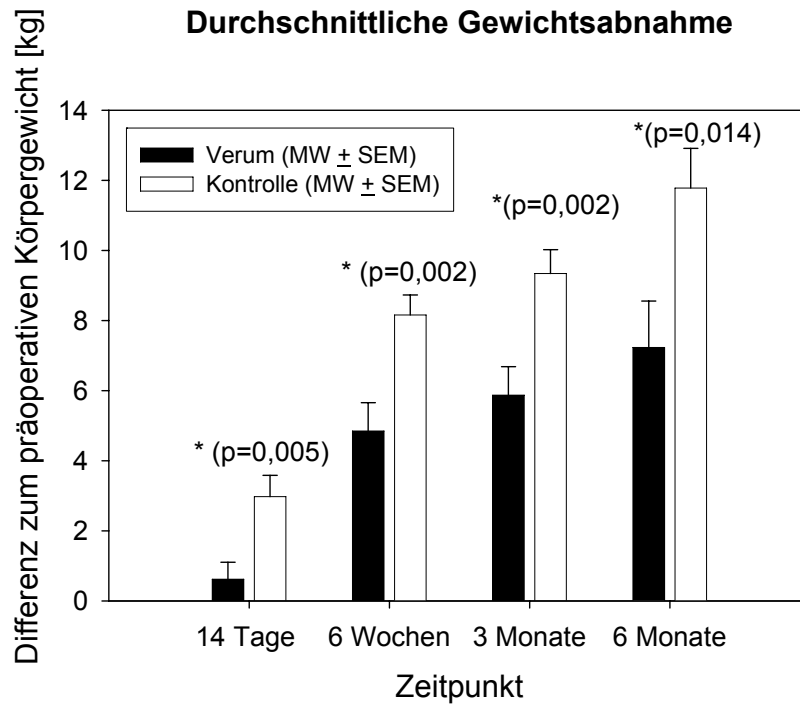
Die Mittelwerte der anthropometrischen Parameter, der Bioimpedanzanalyse und der Kalorimetrie von Studien- und Kontrollgruppe zu allen Beobachtungszeitpunkten sind in Tabelle 8 im Anhang zusammengefasst.

#### 3.2.1. Gewicht und BMI

Die Patienten der Studiengruppe wogen durchschnittlich zum präoperativen Zeitpunkt  $72,7 \pm 3,3$  vs.  $78,1 \pm 2,4$  (SEM) kg in der Kontrollgruppe. Der präoperative BMI lag durchschnittlich bei  $25,3 \pm 0,9$  (SEM) in der Studiengruppe vs.  $26,6 \pm 0,7$  kg/m<sup>2</sup> in der Kontrolle und nach 6 Monaten bei  $22,5 \pm 0,8$  vs.  $22,7 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>. Die Gewichtsverluste waren zu allen Beobachtungszeitpunkten in der Testgruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Im Vergleich zur experimentellen Gruppe verlor die Kontrollgruppe bezogen auf das präoperative Gewicht signifikant mehr Gewicht zu den Messzeit-



punkten 14 Tage ( $-0,6 \pm 0,5$  vs.  $-3,0 \pm 0,6$  kg;  $p = 0,005$ ) (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ), 6 Wochen ( $-4,8 \pm 0,8$  vs.  $-8,2 \pm 0,6$  kg;  $p = 0,002$ ), 3 Monate ( $-5,9 \pm 0,8$  vs.  $-9,3 \pm 0,7$  kg;  $p = 0,002$ ) und 6 Monate ( $-8,2 \pm 1,3$  vs.  $-11,8 \pm 1,1$  kg;  $p = 0,014$ ) nach der Operation. Prozentual betrachtet betrug 6 Monate nach der Gastrektomie der durchschnittliche Gewichtsverlust vom präoperativen Ausgangswert in der Testgruppe 11,3 % und in der Kontrollgruppe 15,0 %.



**Abbildung 3.2.1-1: Durchschnittliche Gewichtsabnahme – Differenz zum präoperativen Körpergewicht [kg]**

### 3.2.2. Oberarmumfang

Der OAU betrug in der Verumgruppe zum präoperativen Ausgangszeitpunkt  $300,1 \pm 6,2$  (SEM) vs.  $314,6 \pm 5,7$  mm in der Kontrollgruppe ( $p = 0,157$ ). Er nahm bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Gastrektomie in der Testgruppe auf  $274,8 \pm 6,9$  mm (entsprechend einer Abnahme von 8,4% vom präoperativen Ausgangswert) vs.  $280,2 \pm 5,3$  mm (entsprechend einer Abnahme von 10,9%) in der Kontrolle ab. Zum Zeitpunkt 3 Monate nach der Gastrektomie ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen zugunsten der Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle MW  $\pm$  SEM) ( $268,5 \pm 8,0$  vs.  $289,7 \pm 6,3$  mm;  $p = 0,043$ ). Die Differenzen der Oberarmumfänge beider Untersuchungsgruppen zwischen dem präoperativen Zeitpunkt und dem Zeitpunkt nach 14 Tagen ( $-10,3 \pm 2,7$  vs.  $-13,6 \pm 2,1$  mm;  $p = 0,3$ ) nach 6 Wochen ( $-22,2 \pm 2,6$  vs.  $-25,5 \pm 3,3$  mm;  $p = 0,6$ ) 3 Monaten ( $-31,6 \pm 5,6$  vs.  $-27 \pm 3,4$  mm;  $p = 0,5$ ) und 6 Monaten ( $-24,5 \pm 5,1$  vs.  $-34,7 \pm 3,19$  mm;  $p=0,1$ ) waren nicht signifikant unterschiedlich. Abbildung 3.2.2-1 zeigt die prozentuale Veränderung des OAU's beider Gruppen ausgehend von den präoperativen Ausgangswerten. Der OAU nahm innerhalb beider Untersuchungsgruppen im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt nach 6 Monaten, 3 Monaten, 6 Wochen und 14 Tagen signifikant ab (siehe Tabelle 3.2.2-1).

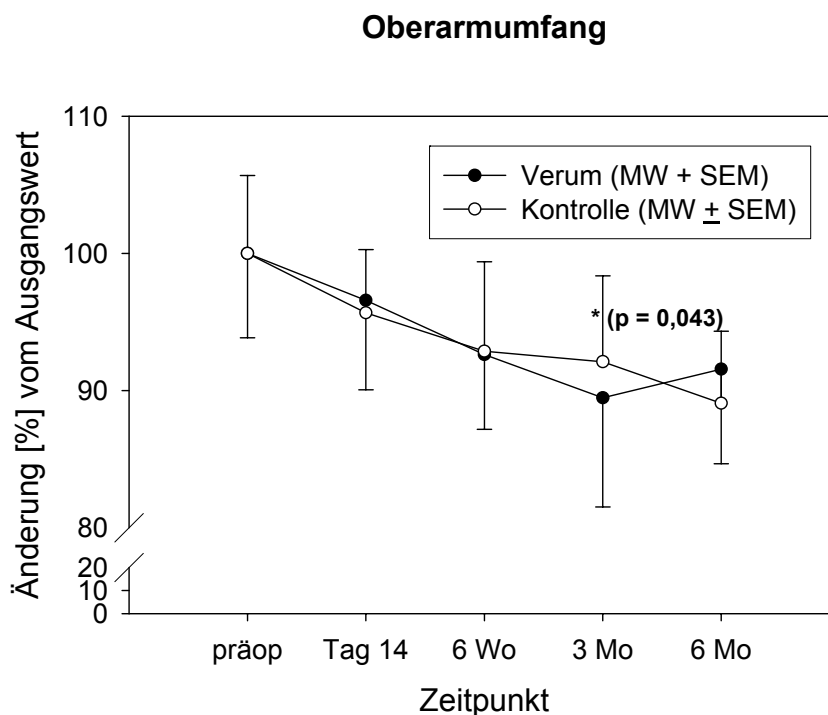


Abbildung 3.2.2-1: Prozentuale Änderung des OAU

**Tabelle 3.2.2-1: Vergleich des OAU's innerhalb der Untersuchungsgruppen**

OAU [mm]	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. 6 Mo	300,1 $\pm$ 6,2 vs. 274,8 $\pm$ 6,9 mm	< 0,001 *	314,6 $\pm$ 5,7 vs. 280,2 $\pm$ 5,2 mm	< 0,001 *
präop. vs 3 Mo	300,1 $\pm$ 6,2 vs. 268,5 $\pm$ 7,9 mm	< 0,001 *	314,6 $\pm$ 5,7 vs. 289,7 $\pm$ 6,3 mm	< 0,001 *
präop. vs. 6Wo	300,1 $\pm$ 6,2 vs. 277,9 $\pm$ 5,4 mm	< 0,001 *	314,6 $\pm$ 5,7 vs. 292,2 $\pm$ 6,5 mm	< 0,001 *
präop. vs. 14d	300,1 $\pm$ 6,2 vs. 289,8 $\pm$ 6,6 mm	< 0,001 *	314,6 $\pm$ 5,7 vs. 300,9 $\pm$ 4,6 mm	< 0,001 *

### 3.2.3. Trizepshautfaltendicke

Die Trizepshautfaltendicke THD betrug in der experimentellen Gruppe zum Ausgangszeitpunkt 14,1  $\pm$  0,9 (MW  $\pm$  SEM) vs. 13,5  $\pm$  1,3 mm in der Kontrolle und nach 6 Monaten 12,2  $\pm$  0,8 vs. 9,4  $\pm$  0,9 mm. 6 Monate nach der Operation hatte die Interventionsgruppe eine signifikant höhere THD als die Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM: 12,2  $\pm$  0,8 vs. 9,4  $\pm$  0,9 mm; p = 0,025). Abbildung 3.2.3-1 zeigt die absoluten Werte, Abbildung 3.2.3-2 die prozentuale Veränderung der THD beider Gruppen ausgehend von den präoperativen Ausgangswerten. Innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich in der Kontrollgruppe dabei ein signifikanter Unterschied beim Vergleich des präoperativen Ausgangswertes mit dem Werten 6 Monate, 3 Monate und 6 Wochen nach der Operation, ebenso in der Studiengruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten nach 6 Monaten; 3 Monaten und 6 Wochen (vgl. Tabelle 3.2.3-1).

### Trizepshautfaltendicke

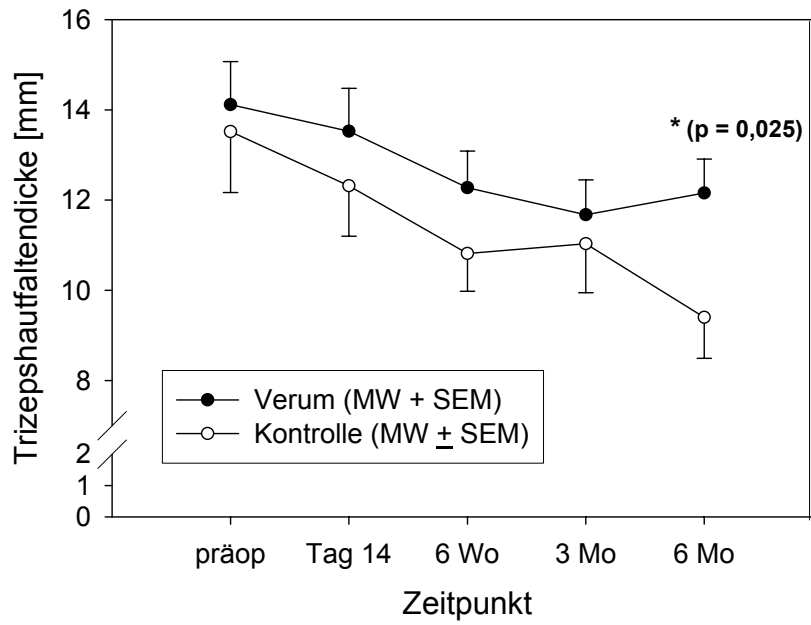


Abbildung 3.2.3-1: Trizepshautfaltendicke [mm]

### Trizepshautfaltendicke

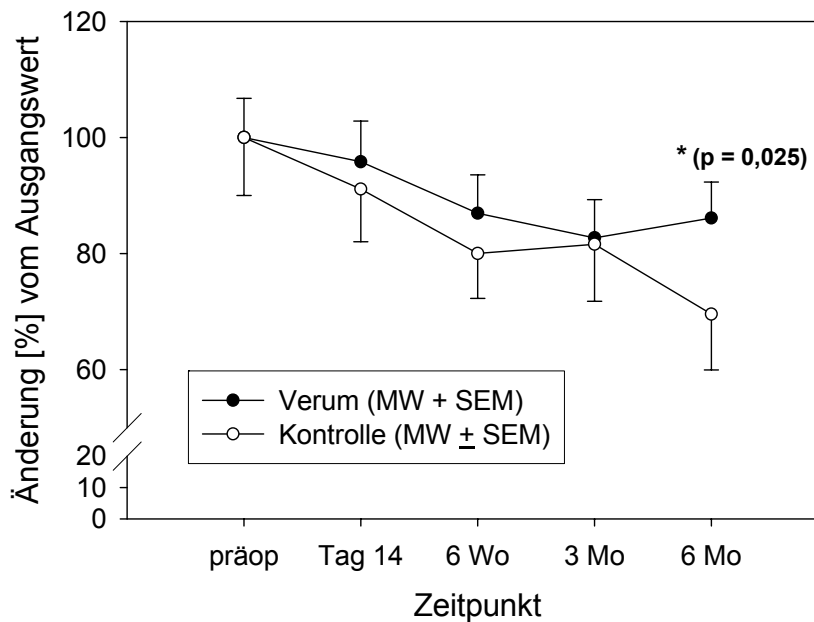


Abbildung 3.2.3-2: Prozentuale Veränderung der THD

**Tabelle 3.2.3-1: Vergleich der THD innerhalb der Untersuchungsgruppen**

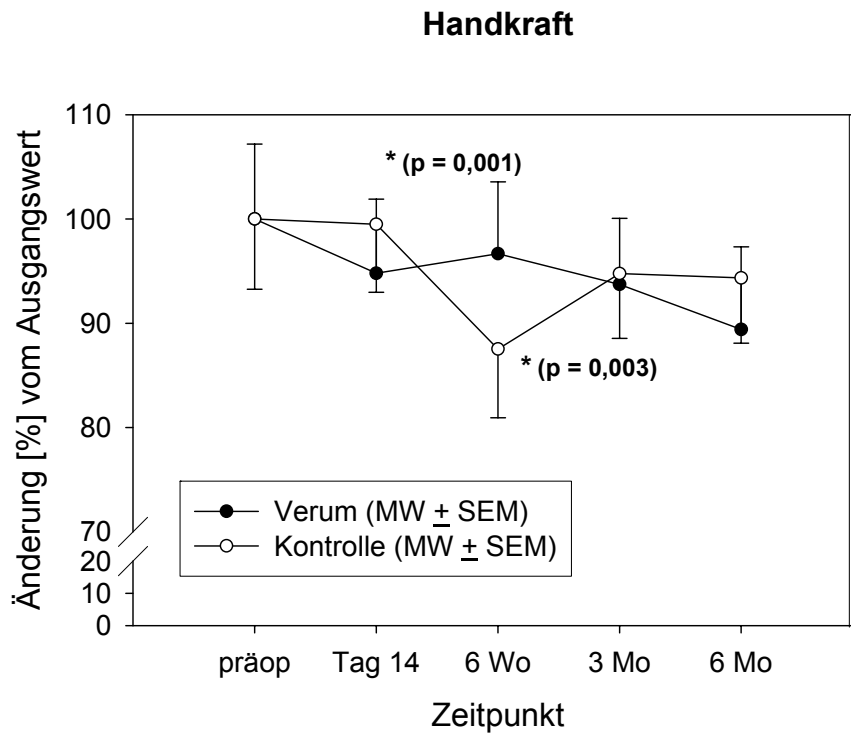
THD [mm]	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. 6 Mo	14,1 $\pm$ 0,9 vs. 12,2 $\pm$ 0,8 mm	= 0,005 *	13,5 $\pm$ 1,3 vs. 9,4 $\pm$ 0,9 mm	= < 0,001 *
präop. vs 3 Mo	14,1 $\pm$ 0,9 vs. 11,7 $\pm$ 0,8 mm	< 0,001 *	13,5 $\pm$ 1,3 vs. 11,0 $\pm$ 1,1 mm	= 0,002 *
präop. vs. 6 Wo	14,1 $\pm$ 0,9 vs. 12,3 $\pm$ 0,8 mm	< 0,001 *	13,5 $\pm$ 1,3 vs. 10,8 $\pm$ 0,8 mm	< 0,001 *
präop. vs. 14d	14,1 $\pm$ 0,9 vs. 13,5 $\pm$ 0,9 mm	= 0,110	13,5 $\pm$ 1,3 vs. 12,3 $\pm$ 1,1 mm	= 0,055

### 3.2.4. Handkraft

Da die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen vergleichbar war (siehe Kapitel 3.1.1), können die Mittelwerte von Verum- und Kontrollgruppe ohne eine geschlechtsspezifische Aufspaltung der Gruppen miteinander verglichen werden. Aus Gründen der Vollständigkeit ist die Handkraft zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten aufgeteilt nach dem Geschlecht in Tabelle 8 im Anhang zu finden. Die Handkraft betrug in der Testgruppe zum präoperativen Zeitpunkt  $37,3 \pm 2,6$  (MW  $\pm$  SEM) vs.  $42,2 \pm 2,8$  kg in der Kontrolle. Sie nahm bis zum Erhebungszeitpunkt nach 6 Monaten in der Studiengruppe auf  $33,4 \pm 2,6$  vs.  $39,8 \pm 2,5$  kg in der Kontrollgruppe ab, entsprechend einer prozentualen Abnahme von 10,6 % in der Studiengruppe vs. 5,4 % in der Kontrolle. Beim Vergleich der Handkraft zwischen Verum- und Kontrollgruppe ergaben sich über die gesamte Studienperiode keine signifikanten Unterschiede.

Abbildung 3.2.4-1 zeigt die prozentuale Änderung der Handkraft von Verum- und Kontrollgruppe ausgehend vom präoperativen Beobachtungszeitpunkt im Studienverlauf. Es ergaben sich beim Vergleich zwischen den Untersuchungsgruppen signifikante Veränderungen bei den Differenzwerten zwischen 6 Wochen und 14 Tagen zugunsten der Testgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) ( $0,92 \pm 1,2$  kg vs.  $-4,9 \pm 1,1$  kg; p = 0,001) und bei der Differenz zwischen den 6 Wochen- und 3 Monatsdurchschnittswerten zugunsten der Kontrollgruppe ( $-1,05 \pm 1,0$  vs.  $2,9 \pm 0,7$  kg; p = 0,003). In der Verumgruppe ergaben sich beim intraindividuellen Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten 6 Monate, 3 Monate und 14 Tage nach der

Gastrektomie signifikante Unterschiede, in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit der Handkraft zu den Zeitpunkten 3 Monate und 6 Wochen nach der Operation (vgl. Tab. 3.2.4-1).



**Abbildung 3.2.4-1: Prozentuale Änderung der Handkraft**

**Tabelle 3.2.4-1: Vergleich der Handkraft innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Handkraft [kg] Untersuchungs- zeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	37,3 ± 2,6 vs. 33,4 ± 2,6 kg	= 0,037 *	42,2 ± 2,8 vs. 39,8 ± 2,5 kg	= 0,497
präop. vs 3 Mo	35,0 ± 2,2 vs. 11,7 ± 0,8 kg	= 0,046 *	42,2 ± 2,8 vs. 40,0 ± 2,5 kg	= 0,021 *
präop. vs. 6 Wo	37,3 ± 2,6 vs. 36,1 ± 2,5 kg	= 0,303	42,2 ± 2,8 vs. 36,9 ± 2,4 kg	< 0,001 *
präop. vs. 14d	37,3 ± 2,6 vs. 35,4 ± 2,5 kg	= 0,021 *	42,2 ± 2,8 vs. 42,0 ± 2,7 kg	= 0,959

### 3.3. Bioimpedanzanalyse

#### 3.3.1. Fettmasse

Bezüglich der Messung der Fettmasse im Rahmen der Bioimpedanzanalyse konnte festgestellt werden, dass die Testgruppe im Zeitraum zwischen dem 14. postoperativen Tag und dem 6-Wochentermin, also während der immunonutritiven Supplementierung, signifikant weniger Körperfett verlor als die Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $-2,8 \pm 0,6$  vs.  $-7,0 \pm 0,9$  kg). Aber auch beim Vergleich der Differenzen zwischen dem präoperativen Zeitpunkt und 6 Wochen (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $-3,4 \pm 0,8$  vs.  $-6,7 \pm 0,9$  kg;  $p = 0,01$ ), 3 Monaten ( $-3,6 \pm 0,7$  vs.  $-7,2 \pm 0,7$  kg;  $p = 0,02$ ) und 6 Monaten ( $-6,4 \pm 1,2$  vs.  $-9,7 \pm 1,0$  kg;  $p = 0,04$ ) nach der Gastrektomie war der Verlust an Körperfettmasse in der Kontrollgruppe noch signifikant höher als im Vergleich zur Testgruppe. Abbildung 3.3.1-1 zeigt den Verlust an Fettmasse als prozentuale Änderung vom präoperativen Ausgangswert. Beim Vergleich der Körperfettmasse innerhalb der Untersuchungsgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede beim Vergleich des präoperativen Zeitpunktes und dem Beobachtungszeitpunkt nach 6 Monaten in der Studiengruppe und nach 6 Monaten und 6 Wochen in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 3.3.1-1).

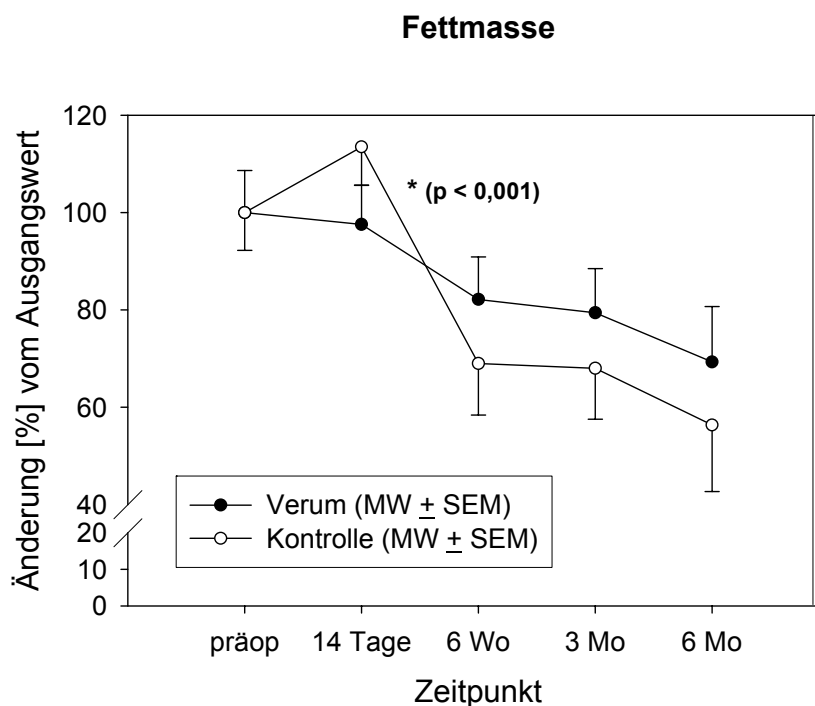


Abbildung 3.3.1-1: Prozentuale Änderung der Fettmasse

**Tabelle 3.3.1-1: Vergleich der Fettmasse innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Fettmasse [kg]	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
Untersuchungszeitpunkte				
präop. vs.6 Mo	18,45 ± 1,6 vs. 12,8 ± 1,5 kg	= 0,004 *	21,5 ± 1,7 vs. 12,1 ± 1,5 kg	< 0,001 *
präop. vs 3 Mo	18,45 ± 1,6 vs. 14,7 ± 1,3 kg	= 0,145	21,5 ± 1,7 vs. 14,4 ± 1,5 kg	= 0,152
präop. vs. 6 Wo	18,45 ± 1,6 vs. 15,2 ± 1,3 kg	= 0,234	21,5 ± 1,7 vs. 14,8 ± 1,6 kg	< 0,001 *
präop.vs. 14d	18,45 ± 1,6 vs. 18,0 ± 1,5 kg	= 0,959	21,5 ± 1,7 vs. 22,4 ± 1,9 kg	= 0,479

### 3.3.2. Magermasse

Die Kontrollgruppe verlor im Laufe des stationären Aufenthaltes zwischen präoperativem Zeitpunkt und 14. postoperativen Tag signifikant mehr Magermasse als die Verumgruppe, die in diesem Zeitraum sogar eine Zunahme von 0,1 kg zu verzeichnen hatte (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $0,1 \pm 0,9$  vs.  $-3,7 \pm 0,6$  kg;  $p = 0,003$ ) (vgl. Abb.3.3.2-1 und Abb. 3.3.2-2). Es traten jedoch zu keinem weiteren Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auf. Zwischen dem Beobachtungszeitpunkt 6 Wochen und 6 Monaten konnte in beiden Untersuchungsgruppen die Magermasse auf einem relativ konstanten Niveau gehalten werden. Innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten nach 6 Monaten und 3 Monaten eine signifikante Abnahme der Magermasse (vgl. Tabelle 3.3.2-1).

**Tabelle 3.3.2-1: Vergleich der Magermasse innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Magermasse [kg]	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
Untersuchungszeitpunkte				
präop. vs.6 Mo	53,3 ± 2,5 vs. 51,8 ± 2,2 kg	= 0,704	56,6 ± 2,1 vs. 54,3 ± 2,2 kg	= 0,048 *
präop. vs 3 Mo	53,3 ± 2,5 vs. 51,9 ± 2,5 kg	= 0,644	56,6 ± 2,1 vs. 54,4 ± 2,0 kg	< 0,001 *
präop. vs. 6 Wo	53,3 ± 2,5 vs. 52,4 ± 2,4 kg	= 0,716	56,6 ± 2,1 vs. 55,1 ± 2,1 kg	= 0,071
präop.vs. 14d	53,3 ± 2,5 vs. 53,7 ± 2,6 kg	= 0,975	56,6 ± 2,1 vs. 52,2 ± 2,1 kg	= 0,232



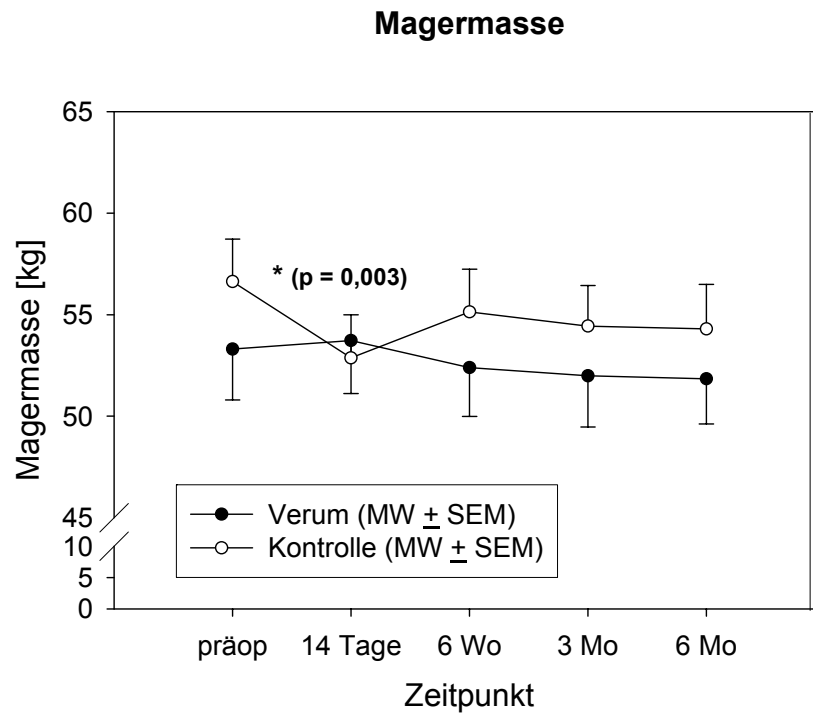


Abbildung 3.3.2-1: Magermasse [kg]

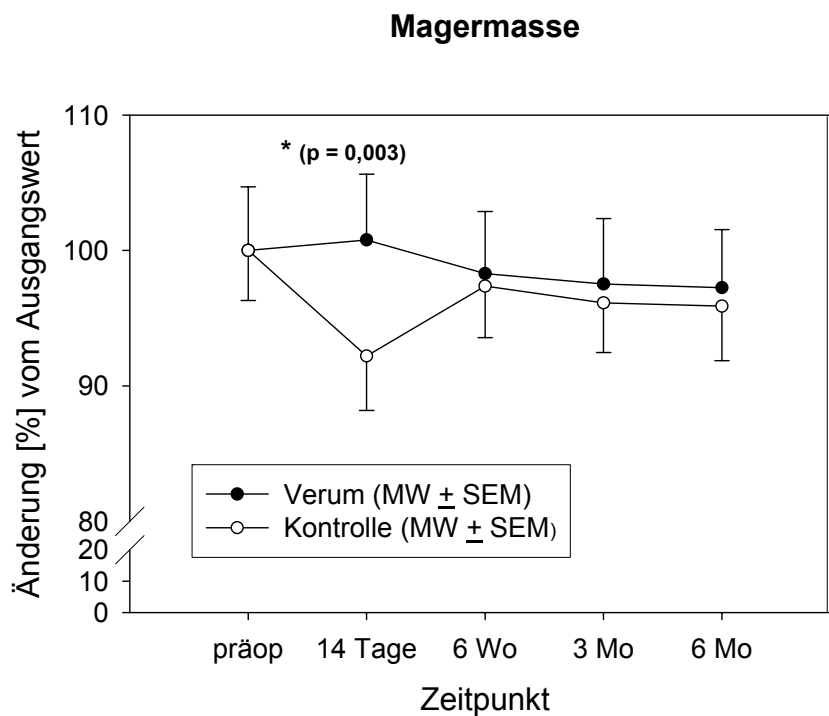
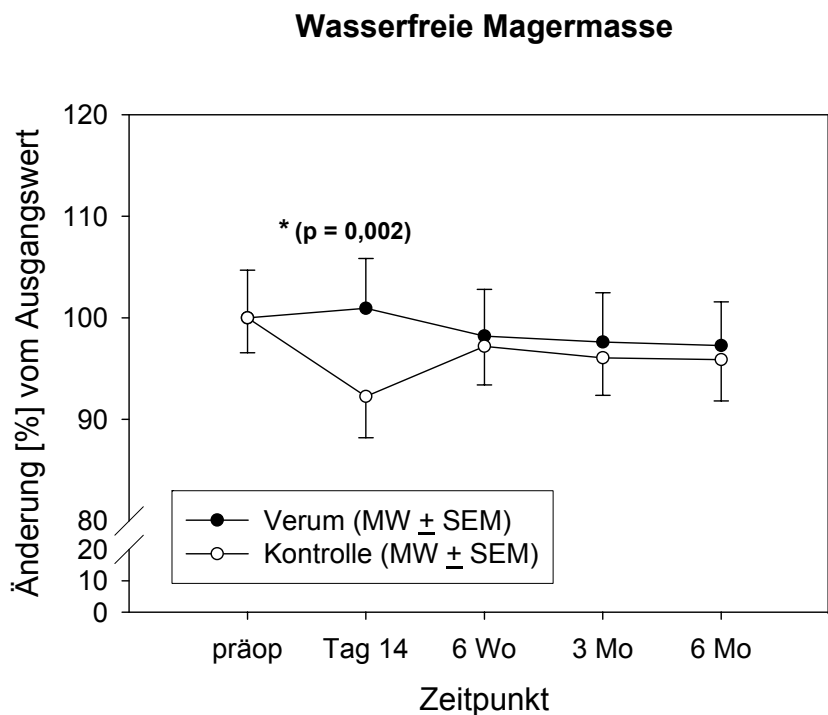


Abbildung 3.3.2-2: Prozentuale Änderung der Magermasse

Bereinigt man die Magermasse vom Wasseranteil, so kann die wasserfreie Magermasse berechnet werden. Wie bei der Magermasse kam es beim Vergleich der Differenzen zwischen dem präoperativen Beobachtungszeitpunkt und Tag 14 in der Kontrollgruppe zu einem signifikanten Abfall der wasserfreien Magermasse im Vergleich zur Studiengruppe (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $+0,1 \pm 0,3$  vs.  $-1,0 \pm 0,2$  kg;  $p = 0,002$ ). Abb. 3.3.2-3 zeigt die prozentuale Veränderung der wasserfreien Magermasse. Im Verlauf war die wasserfreie Magermasse in der experimentellen Gruppe insgesamt weniger Schwankungen ausgesetzt als in der Kontrollgruppe.



**Abbildung 3.3.2-3: Prozentuale Änderung der wasserfreien Magermasse**

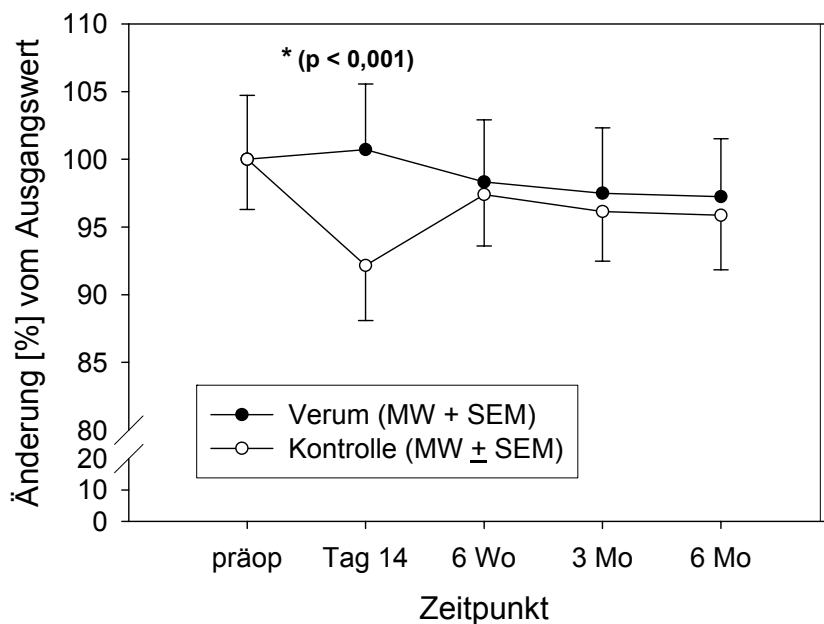
### 3.3.3. Gesamtkörperwasser

Beim Gesamtkörperwasser ergab sich ebenfalls ein ausgeprägter Unterschied zwischen dem präoperativen Beobachtungszeitpunkt und Tag 14: die Kontrollgruppe verlor in diesem Zeitraum signifikant mehr Gesamtkörperwasser als die Testgruppe ( $0,6 \pm 0,7$  vs.  $-3,3 \pm 0,4$  kg;  $p < 0,001$ ) (Verum vs. Kont:  $MW \pm SEM$ ) (siehe Abb. 3.3.3-1).

Innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten nach 6 Monaten und 3 Monaten eine signifikante Abnahme des Gesamtkörperwassers (vgl. Tabelle 3.3.3-1).

**Tabelle 3.3.3-1: Vergleich des Gesamtkörperwassers innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Gesamtkörperwasser [kg]	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	39,0 ± 1,8 vs. 37,9 ± 1,6 kg	= 0,704	41,5 ± 1,5 vs. 39,7 ± 1,6 kg	= 0,048 *
präop. vs 3 Mo	39,0 ± 1,8 vs. 38,1 ± 1,8 kg	= 0,642	41,5 ± 1,5 vs. 39,9 ± 1,5 kg	< 0,001 *
präop. vs. 6 Wo	39,0 ± 1,8 vs. 38,4 ± 1,8 kg	= 0,702	41,5 ± 1,5 vs. 40,4 ± 1,5 kg	= 0,074
präop. vs. 14d	39,0 ± 1,8 vs. 39,3 ± 1,9 kg	= 0,970	41,5 ± 1,5 vs. 38,2 ± 1,5 kg	= 0,229

**Gesamtkörperwasser****Abbildung 3.3.3-1: Prozentuale Änderung des Gesamtkörperwassers****3.4. Indirekte Kalorimetrie**

Der Ruheenergiebedarf zeigt in beiden Gruppen eine ähnliche Entwicklung über den Beobachtungszeitraum. Bei beiden Gruppen steigt der Ruheenergiebedarf ausgehend vom präoperativen Messzeitpunkt bis zum Tag 5-7 um rund 5% (Verum: 4,3%; Kontrolle: 4,9%) an, fällt dann aber zum Beobachtungszeitpunkt nach 14 Tagen in den Bereich der präoperativen Ausgangswerte ab, um dann 3 Monate nach der Operation unter das präoperative Ausgangsniveau abzusinken. Zwischen Tag 5-7 und

Tag 14 fiel der Ruheenergiebedarf in der Kontrollgruppe vergleichsweise stärker ab als in der Verumgruppe, zwischen 3 Monaten und Tag 14 sank der Ruheenergiebedarf in der Verumgruppe stärker als in der Kontrolle. Abbildung 3.4-1 zeigt die Entwicklung des Ruheenergiebedarfes zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten in beiden Untersuchungsgruppen. Es traten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auf. Innerhalb der Untersuchungsgruppen traten in der Studiengruppe und in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Messwerten 3 Monate nach der Operation signifikante Unterschiede auf (vgl. Tab. 3.4-1).

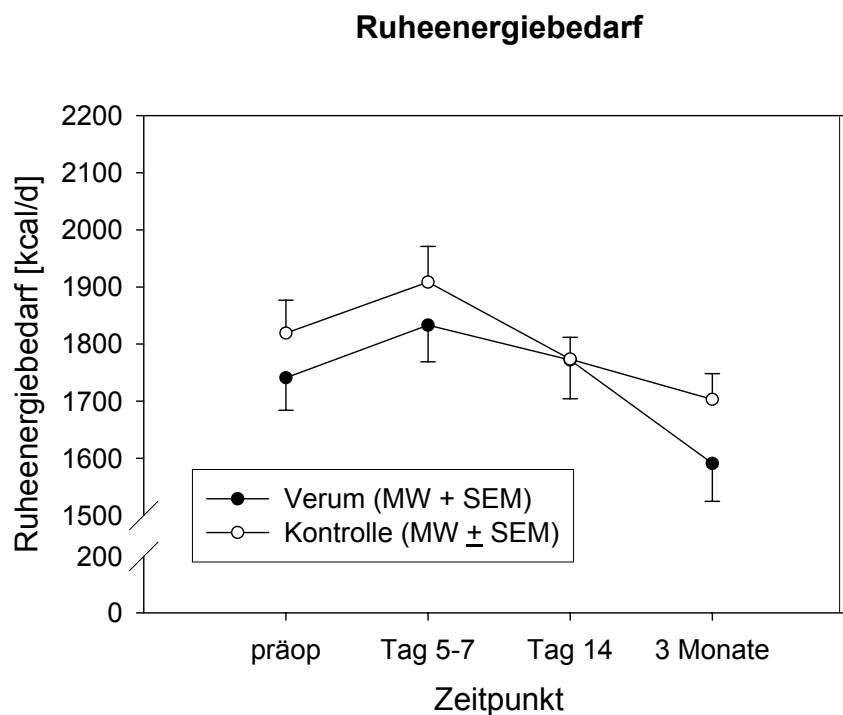


Abbildung 3.4-1 Ruheenergiebedarf [kcal/d]

**Tabelle 3.3.3-1: Vergleich des Ruheenergiebedarfes innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Gesamtkörperwasser [kg]	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 3 Mo	1741 ± 56,9 vs. 1591 ± 66,3 kg	= 0,003 *	1819 ± 57,8 vs. 1703 ± 45,1 kg	= 0,009 *
präop. vs Tag 14	1741 ± 56,9 vs. 1772 ± 67,9 kg	= 0,524	1819 ± 57,8 vs. 1773 ± 38,5 kg	= 0,325
präop. vs. Tag 5-7	1741 ± 56,9 vs. 1833 ± 64,0 kg	= 0,069	1819 ± 57,8 vs. 1908 ± 62,5 kg	= 0,287

Der Respiratorische Quotient (RQ) bewegte sich zu allen vier Messzeitpunkten in beiden Untersuchungsgruppen zwischen Werten von 0,82 und 0,87. Auffällig ist die gegenläufige Entwicklung von steigendem Ruheenergiebedarf und sinkendem RQ in der ersten postoperativen Woche. In Bezug auf den RQ ergaben sich keine signifikante Unterschiede oder Schwankungen zwischen den Untersuchungsgruppen (siehe Abbildung 3.4-2). Innerhalb der Kontrollgruppe trat zwischen präoperativen Zeitpunkt und dem Tag 14 nach der Gastrektomie ein signifikanter Unterschied auf (vgl. Tab. 3.3.3-2).

### Respiratorischer Quotient

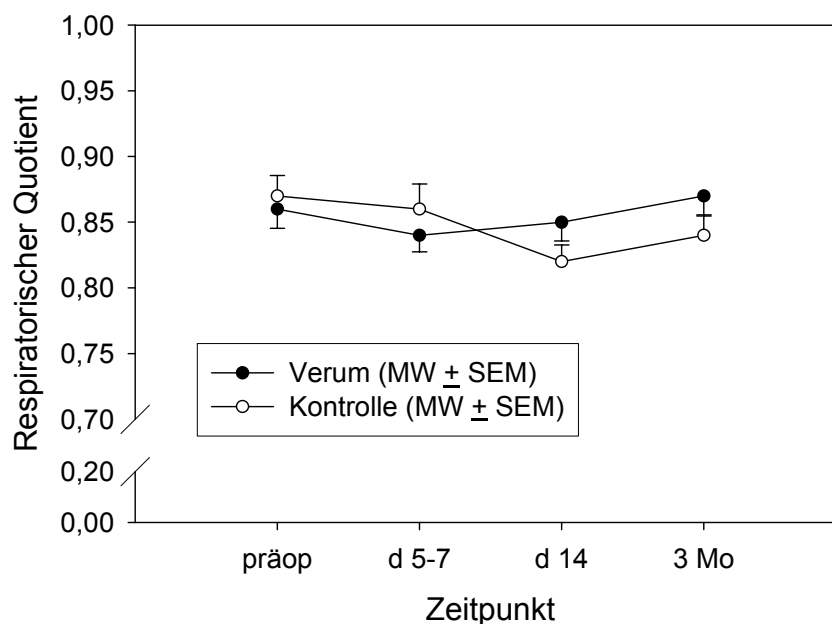


Abbildung 3.4-2 Respiratorischer Quotient ( $VCO_2$  [ml/min] /  $VO_2$  [ml/min])

Tabelle 3.3.3-1: Vergleich des Respiratorischen Quotienten innerhalb der Untersuchungsgruppen

Respiratorischer Quotient (RQ)	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
Untersuchungszeitpunkte				
präop. vs. 3 Mo	0,86 ± 0,02 vs. 0,87 ± 0,01 kg	= 0,913 *	0,87 ± 0,02 vs. 0,84 ± 0,02 kg	= 0,102
präop. vs Tag 14	0,86 ± 0,02 vs. 0,85 ± 0,01 kg	= 0,642	0,87 ± 0,02 vs. 0,82 ± 0,01 kg	= 0,035 *
präop. vs. Tag 5-7	0,86 ± 0,02 vs. 0,84 ± 0,01 kg	= 0,298	0,87 ± 0,02 vs. 0,86 ± 0,02 kg	= 0,634

### 3.5. Laborparameter

Die Mittelwerte der Laborwerte von Test- und Kontrollgruppe zu allen Beobachtungszeitpunkten sind in Tabelle 9 im Anhang zusammengefasst.

#### 3.5.1. Blutbild

##### 3.5.1.1. Lymphozyten

Innerhalb der Untersuchungsgruppen waren ausgehend von präoperativen Normalwerten signifikante Änderungen im Vergleich zum Zeitpunkt nach 3 Monaten, 14 Tagen, Tag 5-7 und Tag 1 in der experimentellen Gruppe und nach 3 Monaten, 6 Wochen, 14 Tagen, Tag 5-7 und Tag 1 in der Kontrollgruppe festzustellen. Ausserhalb des Normalbereiches (22,4 - 47,9%) lagen die Lymphozytenspiegel in beiden Gruppen nur zwischen Tag 1 und Tag 14, also während des stationären Krankenhausaufenthaltes. Ab dem Zeitpunkt von 6 Wochen nach der Operation kehrten die Werte in den Referenzbereich zurück. Zwischen den Untersuchungsgruppen ergaben sich durchwegs keine signifikanten Unterschiede, jedoch waren die Lymphozytenspiegel bis auf Tag 1 und Tag 14 nach der Operation in der Testgruppe höher als in der Kontrollgruppe (siehe Abb. 3.5.1-1).

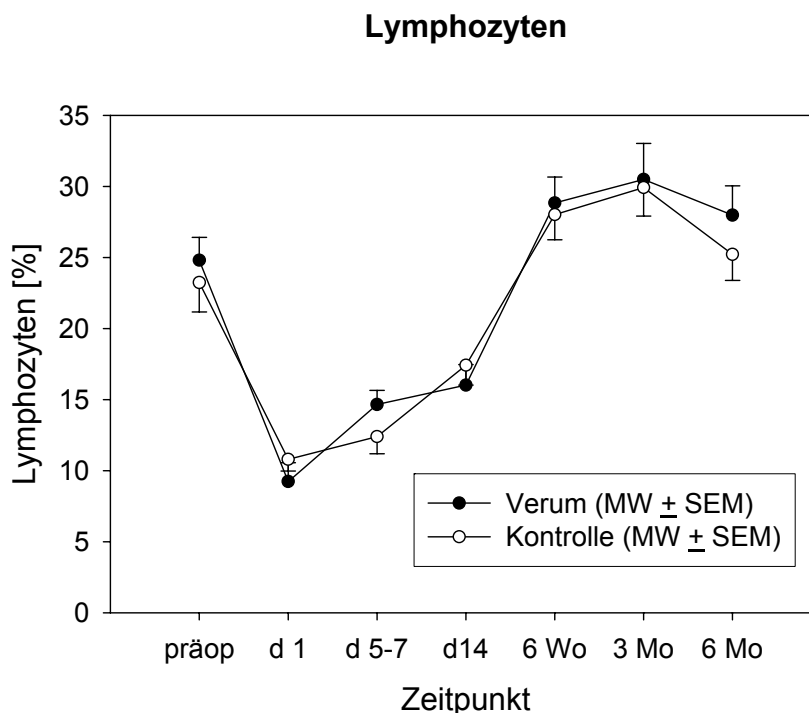


Abbildung 3.5.1-1: Lymphozyten [%]

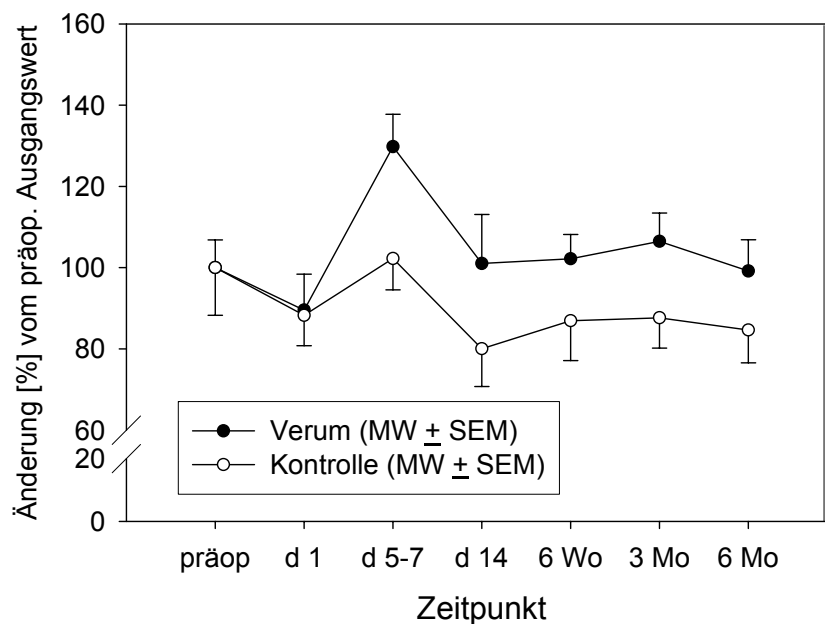
**Tabelle 3.5.1-1: Vergleich des Lymphozytenspiegels innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Lymphozyten [%]	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
Untersuchungszeitpunkte				
präop. vs. 6 Mo	24,8 $\pm$ 1,6 vs. 27,9 $\pm$ 2,1 %	= 0,185	23,2 $\pm$ 2,1 vs. 25,2 $\pm$ 1,8 %	= 0,507
präop. vs 3 Mo	24,8 $\pm$ 1,6 vs. 30,5 $\pm$ 2,5 %	= 0,02 *	23,2 $\pm$ 2,1 vs. 29,9 $\pm$ 2,0%	= 0,006 *
präop. vs. 6 Wo	24,8 $\pm$ 1,6 vs. 28,8 $\pm$ 1,8 %	p = 0,065	23,2 $\pm$ 2,1 vs. 28,0 $\pm$ 1,8 %	= 0,021 *
präop. vs. 14d	24,8 $\pm$ 1,6 vs. 16,0 $\pm$ 1,4 %	< 0,001 *	23,2 $\pm$ 2,1 vs. 17,4 $\pm$ 1,4 %	= 0,009 *
präop. vs. d 5-7	24,8 $\pm$ 1,6 vs. 14,7 $\pm$ 1,0 %	< 0,001 *	23,2 $\pm$ 2,1 vs. 12,4 $\pm$ 1,2 %	< 0,001 *
präop. vs. d 1	24,8 $\pm$ 1,6 vs. 9,2 $\pm$ 1,3 %	< 0,001 *	23,2 $\pm$ 2,1 vs. 10,8 $\pm$ 0,8 %	< 0,001 *

### 3.5.1.2. Monozyten

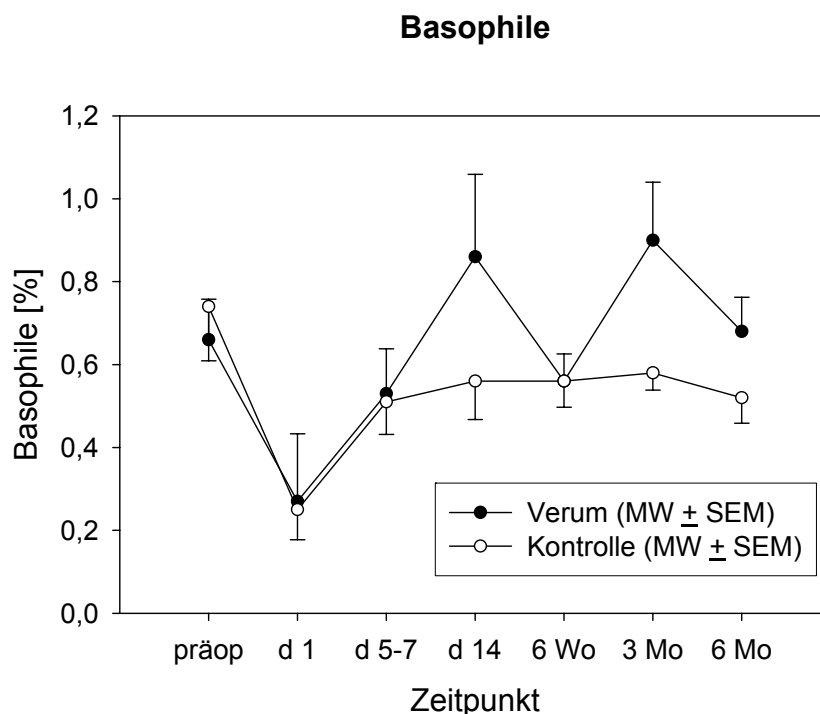
Beim Anteil der Monozyten am Gesamtblutbild zeigten sich über die gesamte Studienperiode hinweg zwischen den Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung 3.5.1-2). Lediglich ein stärkerer Anstieg ( $p = 0,005$ ) von Tag 1 nach Tag 5-7 über die Normalwerte von 2-6% konnte in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.

#### Monozyten

**Abbildung 3.5.1-2: Monozyten [%]**

### 3.5.1.3. Basophile

Der Verlauf der basophilen Granulozyten war in Studien- und Kontrollgruppe mit Ausnahme von Tag 14 und 3 Monate nach der Gastrektomie weitgehend vergleichbar. Ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt sank der Basophilenspiegel zum 1. postoperativen Tag innerhalb beider Gruppen stark ab (Verum:  $p = 0,004$ ; Kontrolle:  $p < 0,001$ ). Zwischen den Untersuchungsgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (vgl. Abbildung 3.5.1-3). Die Basophilenspiegel befanden in beiden Gruppen zu allen Beobachtungszeitpunkten im Referenzbereich zwischen 0,2 und 1,3 %.

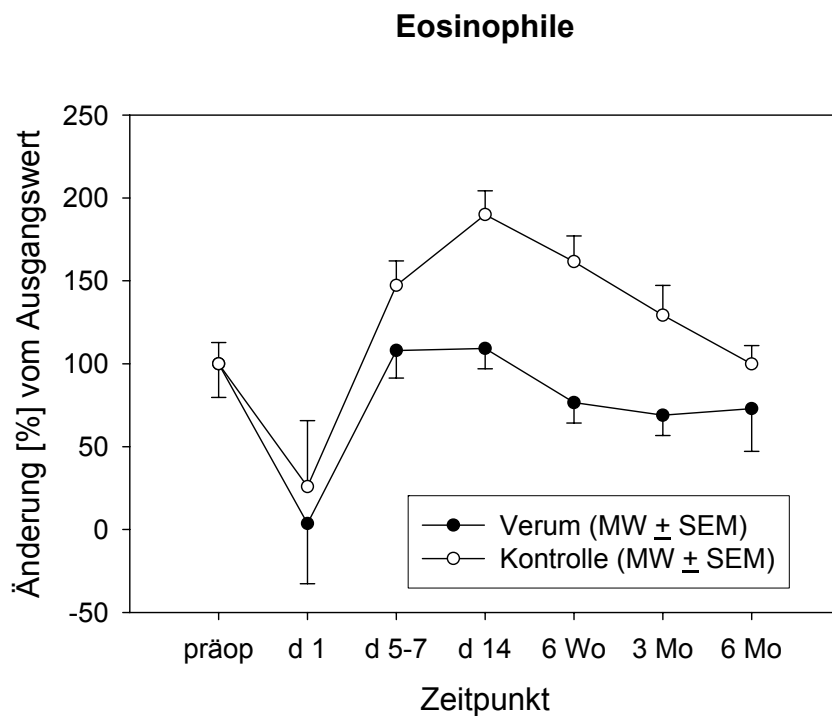


**Abbildung 3.5.1-3: Basophile [%]**

### 3.5.1.4. Eosinophile

Unmittelbar nach der Operation, also zwischen dem präoperativen Messzeitpunkt und Tag 1 fiel innerhalb beider Untersuchungsgruppen der Eosinophilenspiegel deutlich ab ( $p < 0,001$ ). Zwischen Tag 5-7 und 14 Tage nach der Gastrektomie stiegen die eosinophilen Granulozyten in der Kontrollgruppe stärker an als in der Testgruppe, ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen. Experimentelle Gruppe und Kontrollgruppe zeigten ansonsten ähnliche Entwicklungstendenzen im Studienverlauf (vgl. Abbildung 3.5.1-4). Außer am 1. postoperativen Tag blieben alle gemessenen Werte im Normalbereich zwischen 0,8 und 6,2 %.

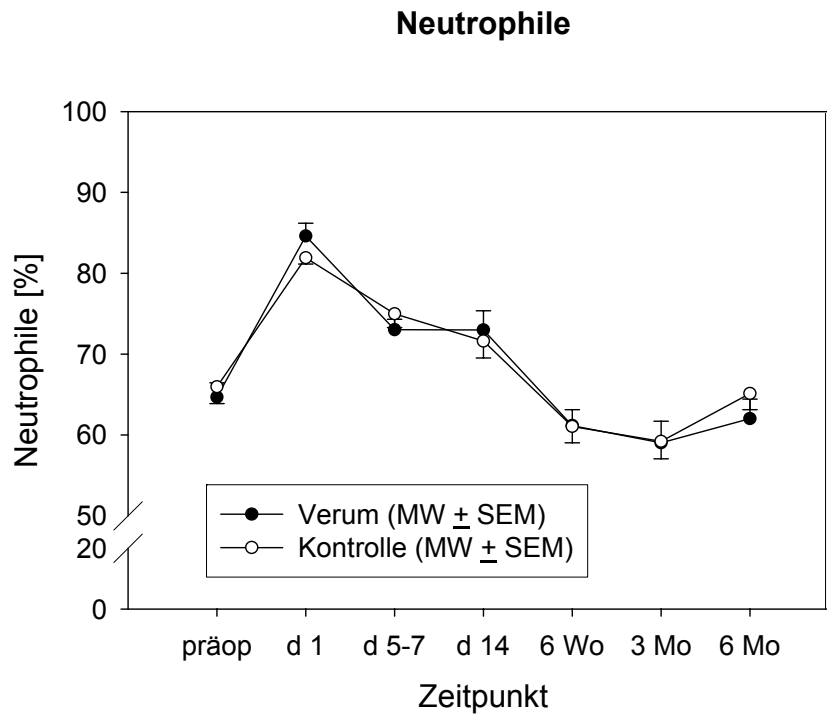




**Abbildung 3.5.1-4: Prozentuale Änderung der Eosinophilenspiegel**

#### 3.5.1.5. Neutrophile

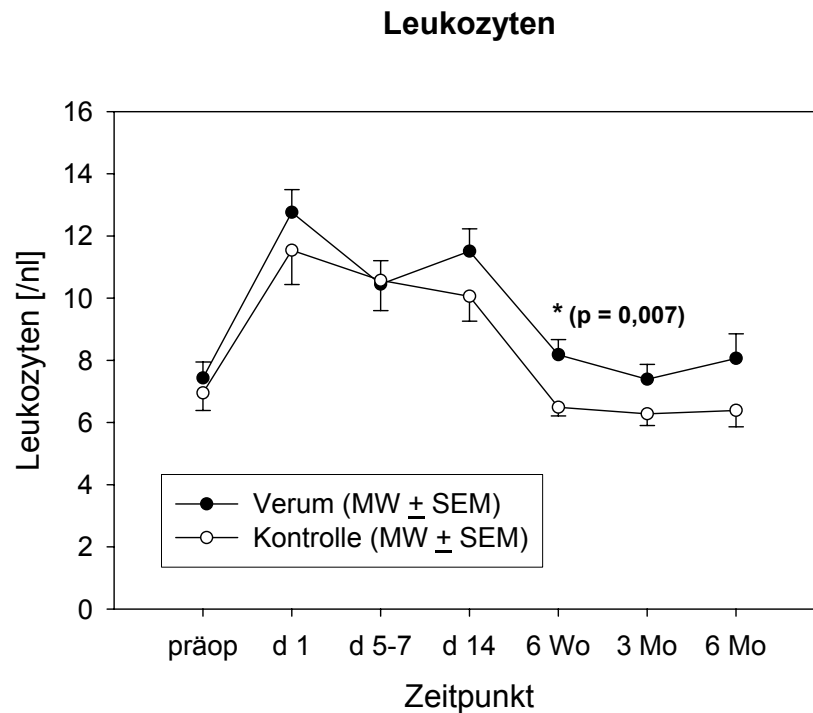
Die neutrophilen Granulozyten lagen in beiden Untersuchungsgruppen nur während der ersten 14 postoperativen Tage außerhalb des Referenzbereiches zwischen 41,2-70,1%. Nach einem signifikanten Anstieg ( $p < 0,001$ ) innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen zwischen dem präoperativen Beobachtungszeitpunkt und dem 1. postoperativen Tag näherten sich die Neutrophilenspiegel allmählich wieder dem präoperativen Ausgangswert an (vgl. Abbildung 3.5.1-5). Zwischen experimenteller Gruppe und Kontrollgruppe traten zu keinem Beobachtungszeitpunkt signifikante Unterschiede auf.



**Abbildung 3.5.1-5: Neutrophile [%]**

### 3.5.1.6. Leukozyten

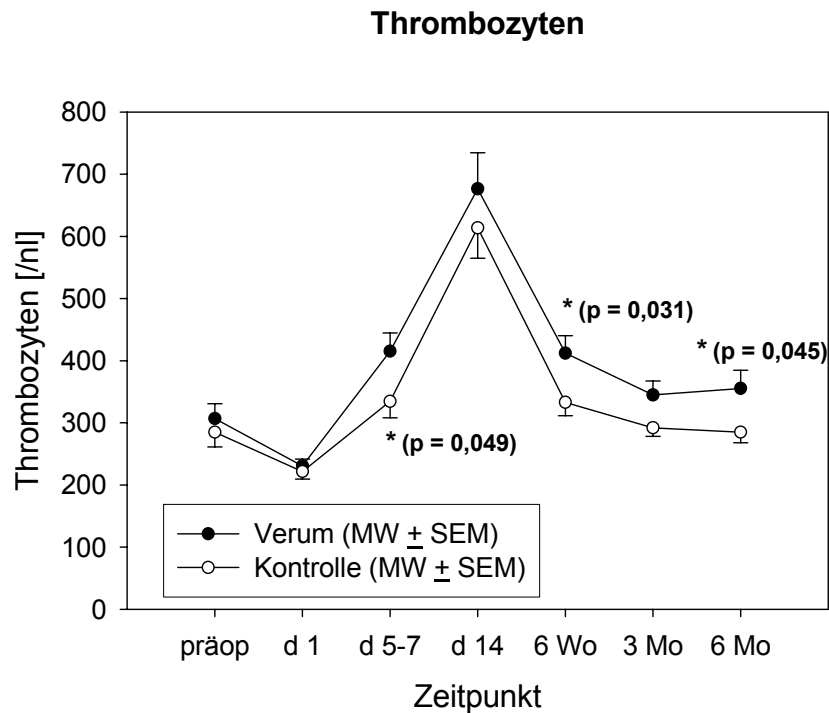
Die Leukozyten als übergeordnete Gruppe der Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten zeigten in Studien- und Kontrollgruppe insgesamt einen oszillierenden Verlauf mit signifikant höheren Leukozytenspiegeln zum Zeitpunkt 6 Wochen nach der Gastrektomie bei den Patienten der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $8,2 \pm 0,5$  vs.  $6,5 \pm 0,3$  /nl;  $p = 0,007$ ) (vgl. Abbildung 3.5.1-6). Studien- und Kontrollgruppe erreichten nach einem signifikanten Anstieg innerhalb der Untersuchungsgruppen (Verum:  $p < 0,001$ ; Kontrolle:  $p = 0,003$ ) in der unmittelbar postoperativen Periode zwischen Tag 1 und Tag 14 über die Referenzwerte ( $4,8-10$  /nl) die Normwerte ab dem Beobachtungszeitpunkt 6 Wochen nach der Gastrektomie wieder.



**Abbildung 3.5.1-6: Leukozyten [\*/nl]**

### 3.5.1.7. Thrombozyten

Die Thrombozytenspiegel stiegen vom 1. postoperativen Tag in beiden Gruppen bis zum Tag 14 nach der Gastrektomie kontinuierlich an, erreichten dort ihr Maximum und fielen dann bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Operation sukzessive in den Bereich der präoperativ gemessenen Werte ab. Zu den Beobachtungszeitpunkten Tag 5-7 (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $415 \pm 29,5$  vs.  $334,6 \pm 26,5$  /nl;  $p = 0,05$ ), 6 Wochen ( $412,0 \pm 28,0$  vs.  $332,9 \pm 21,6$  /nl;  $p = 0,03$ ) und 6 Wochen ( $355,3 \pm 29,4$  vs.  $284,9 \pm 16,8$  /nl;  $p = 0,05$ ) hatte die Verumgruppe signifikant höhere Thrombozytenspiegel als die Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 3.5.1-7). Mit Ausnahme von Tag 14 lagen die Durchschnittswerte beider Beobachtungsgruppen stets im Normalbereich zwischen 130 – 440 /nl.



**Abbildung 3.5.1-7: Thrombozyten [1/nl]**

#### 3.5.1.8. Erythrozyten

Die Entwicklung der Erythrozytenspiegel zeigte für postoperative Verhältnisse nach Gastrektomie keine ungewöhnlichen Schwankungen. Nach einem postoperativen Abfall zum 1. postoperativen Tag und persistierend niedrigen Werten bis zum Tag 14, in dessen Zeitraum die Werte auch den Referenzbereich von 3,8 – 6,1 /nl unterschritten, lagen die Erythrozytenwerte 6 Wochen nach der Gastrektomie wieder im Bereich der präoperativen Ausgangswerte. Hinsichtlich der roten Blutkörperchen ergaben sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen (vgl. Abbildung 3.5.1-8)

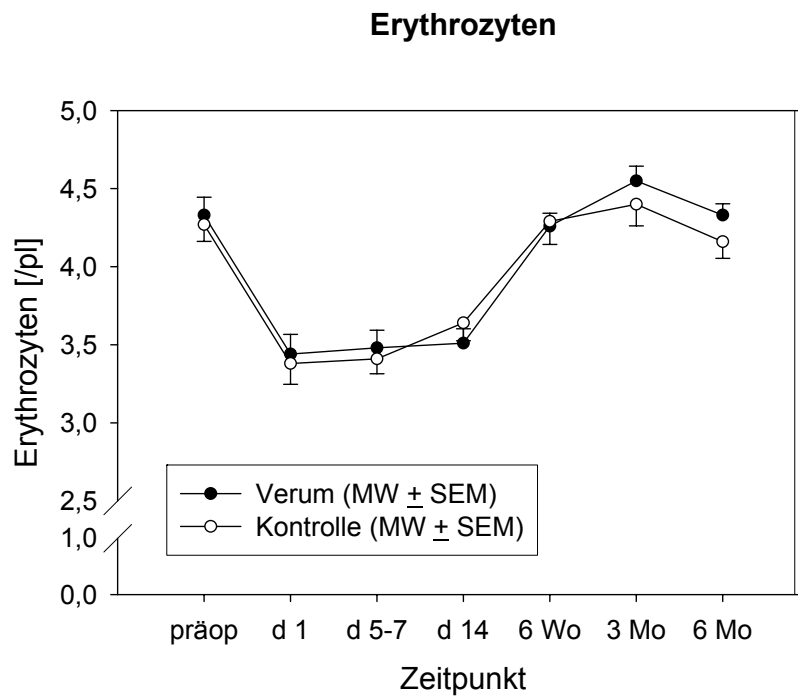


Abbildung 3.5.1-8: Erythrozyten [p/l]

#### 3.5.1.9. Hämatokrit

Vom präoperativen Zeitpunkt bis zum 1. postoperativen Tag fiel der Hämatokrit innerhalb beider Gruppen signifikant ab ( $p < 0,01$ ). Zwischen dem 1. postoperativen Tag und Tag 14 lagen die Hämatokritwerte unterhalb des Referenzbereiches von 40 bis 52%. Danach kehrten die Werte wieder in den präoperativen Normalbereich zurück (vgl. Abbildung 3.5.1-9).

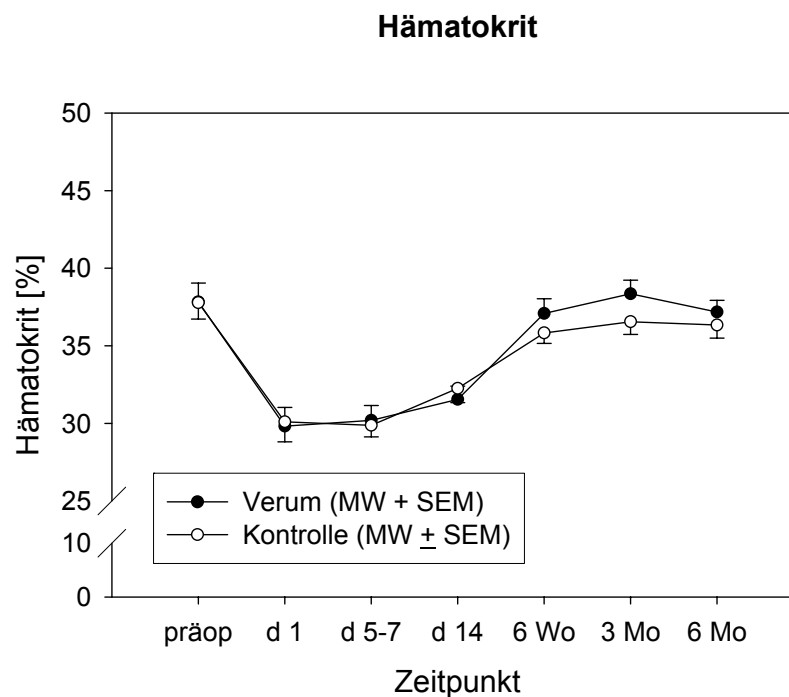
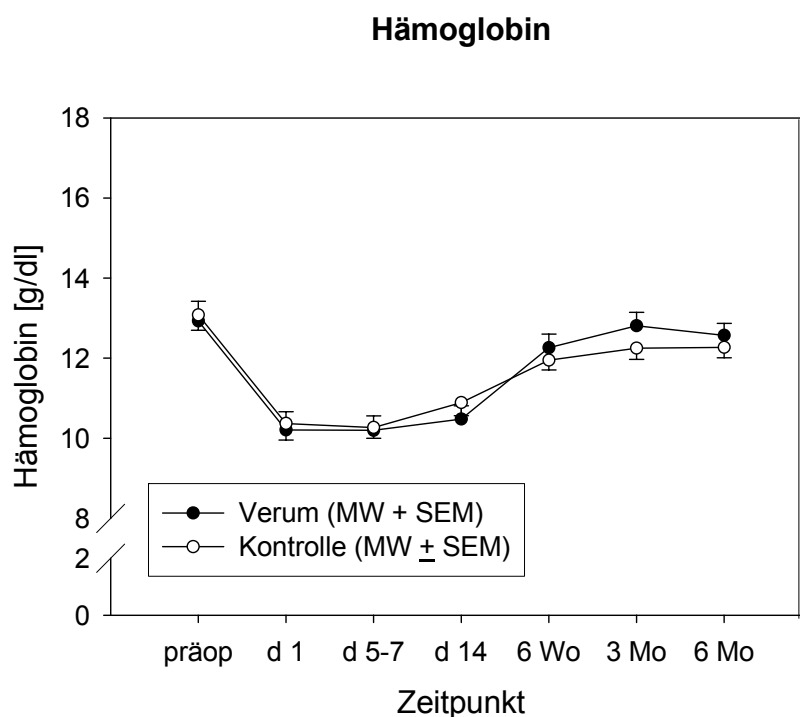


Abbildung 3.5.1-9: Hämatokrit [%]

### 3.5.1.10. Hämoglobin

Die Hämoglobinspiegel fielen innerhalb beider Untersuchungsgruppen ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt zum 1. postoperativen Tag, zum Tag 5-7 und zum Tag 14 mit einer Signifikanz von jeweils  $p < 0,001$  unter den Normalbereich von 13,3 bis 17,7 g/dl für Männer und 12,0 bis 16,0 g/dl für Frauen ab. Anschließend näherten sich die Hämoglobinspiegel wieder sukzessiv den präoperativen Werten an (vgl. Abbildung 3.5.1-10). Zu keinem Beobachtungszeitpunkt ergaben sich zwischen den Untersuchungsgruppen signifikante Unterschiede.

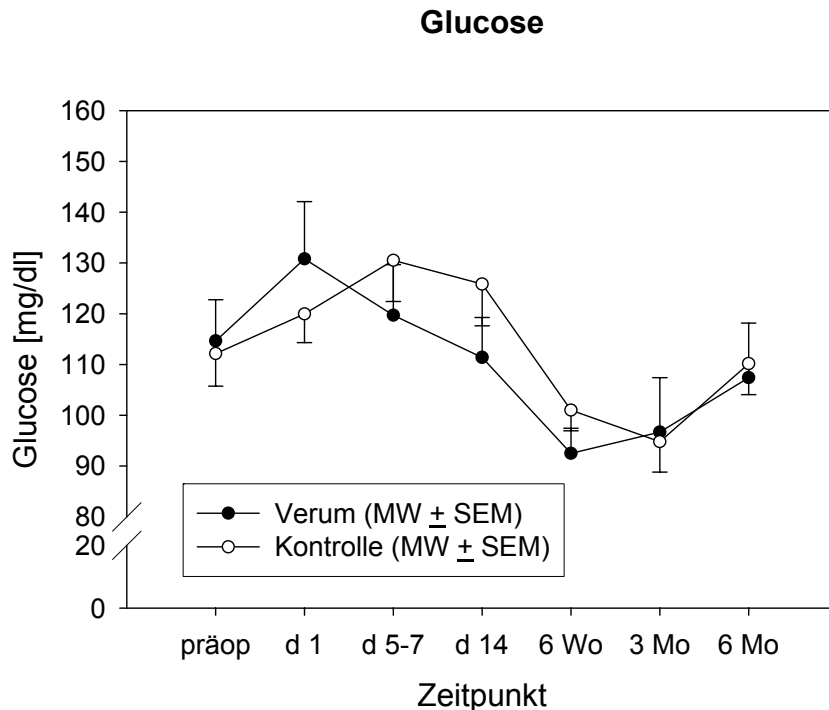


**Abbildung 3.5.1-10: Hämoglobin [g/dl]**

### 3.5.2. Glucose im Serum

Die Serumglucosewerte lagen während der gesamten Studienperiode im Mittel zwischen 90 und 130 mg/dl. Da es sich bei den gemessenen Werten i.d.R. nicht um Nüchternblutzucker handelte und die Diagnose der pathologischen Glucosetoleranz bei einem 2h-Wert nach oralem Glucosetoleranztest von  $> 140$  mg/dl gestellt wird, lagen die Glucosewerte stets im Normalbereich. Die Verabreichung der supplementären Immunonutrition in der experimentellen Gruppe führte somit zu keiner Zeit zu einem signifikanten Anstieg der Blutzuckerwerte im Vergleich zur Kontrolle. Beim

Vergleich der Änderungen der Glucosespiegel im Zeitraum von Tag 1 und Tag 5-7 zwischen den Untersuchungsgruppen kam es in der Kontrolle zu einem Anstieg der Serumglucosewerte, während diese in der Studiengruppe in diesem Zeitraum abfielen (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $-11,4 \pm 9,9$  vs.  $10,5 \pm 7,6$  mg/dl;  $p = 0,02$ ) (vgl. Abbildung 3.5.2-1). Der Vergleich der Glucosespiegel zwischen den Untersuchungsgruppen ergab keine Signifikanzen.



**Abbildung 3.5.2-1: Blutglucose [mg/dl]**

### 3.5.3. Albumin, Präalbumin und RBP

Die *Albuminwerte* fielen innerhalb beider Untersuchungsgruppen ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt bis zum 1. postoperativen Tag und zum 5.-7. postoperativen Tag mit einer Signifikanz von jeweils  $p < 0,001$  unter den Referenzbereich zwischen 37 und 53 g/l ab und kehrten ab dem 14. postoperativen Tag wieder in den Normalbereich zurück. Zwischen den Gruppen ergaben sich durchwegs keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 3.5.3-1)

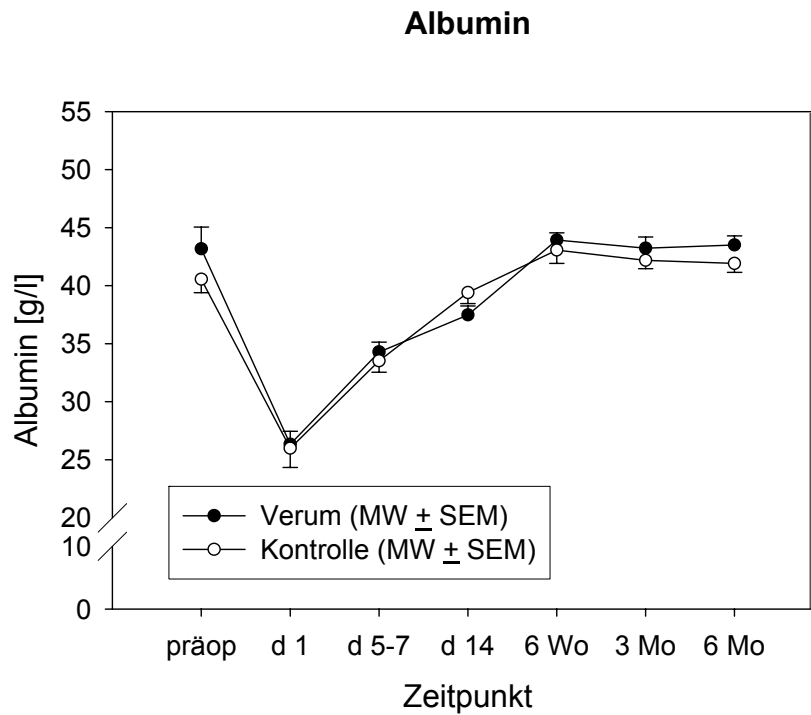
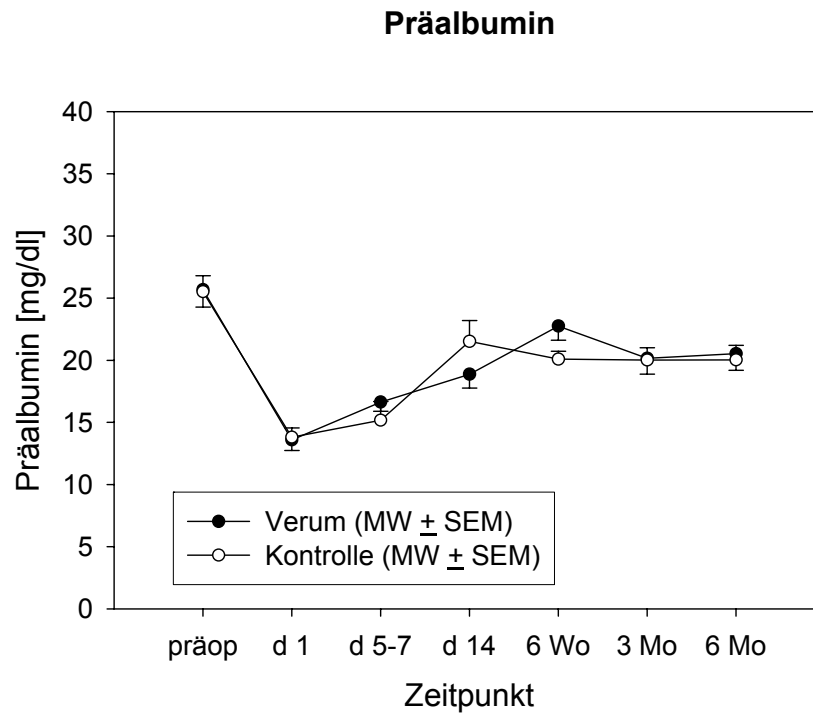


Abbildung 3.5.3-1: Albumin [g/l]

Die Verläufe der *Präalbuminspiegel* beider Gruppen waren in weiten Teilen kongruent. Die Präalbuminwerte fielen innerhalb beider Untersuchungsgruppen ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt bis zum ersten postoperativen Tag und ausgehend vom präoperativen Tag bis zum Tag 5-7 signifikant ab (jeweils  $p < 0,001$ ). Der Vergleich der Präalbuminspiegel innerhalb der Gruppen zwischen präoperativem Zeitpunkt und dem Tag 14 ergab innerhalb der Verumgruppe zwar einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,002$ ), jedoch nicht in der Kontrollgruppe.

Erst ab dem 6-Wochen-Termin erreichten die Präalbuminspiegel in beiden Gruppen den Referenzbereich zwischen 20 und 40 mg/dl wieder. Die präoperativen Werte wurden bis zum Termin 6 Monate nach der OP jedoch noch nicht erreicht. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (vgl. Abbildung 3.5.3-2).

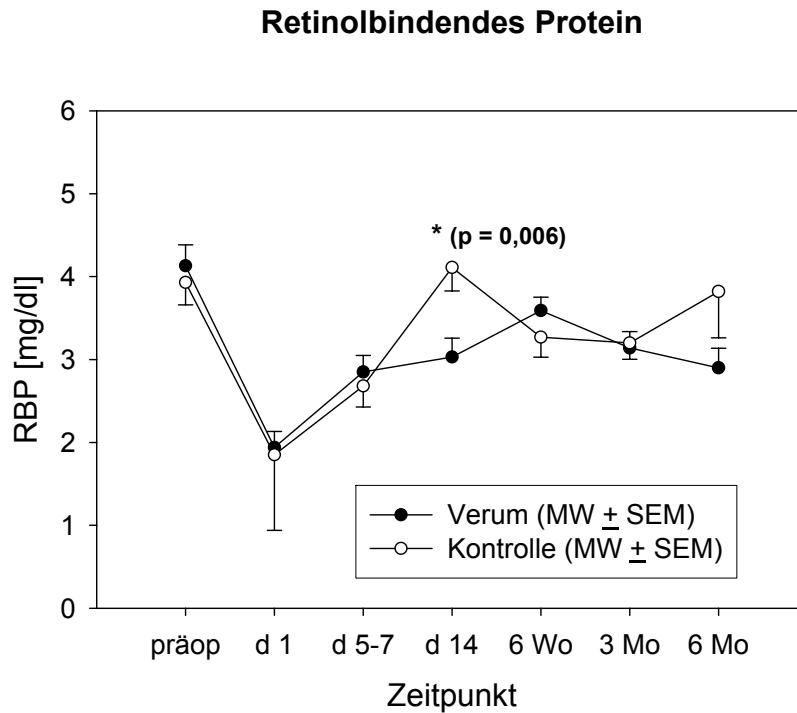




**Abbildung 3.5.3-2: Präalbumin [mg/dl]**

Beim Vergleich der präoperativen RBP-Spiegel mit den Werten am 1. postoperativen Tag innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (jeweils  $p < 0,001$ ). Beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den RBP-Werten an Tag 5-7 ergab sich innerhalb der Studiengruppe ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,005$ ), ebenso innerhalb der Kontrollgruppe ( $p = 0,003$ ).

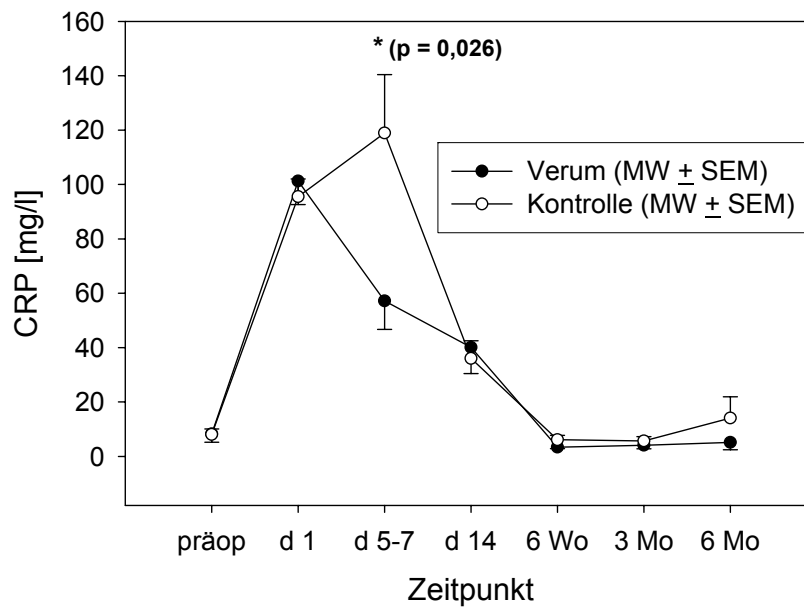
Die RBP-Spiegel lagen lediglich in der ersten postoperativen Woche unterhalb des Referenzbereiches zwischen 3-6 mg/dl. Ab dem 14. postoperativen Tag erreichten die RBP-Werte in beiden Gruppen wieder den Referenzbereich. Es traten in der Kontrollgruppe signifikant höhere RBP-Werte an Tag 14 im Vergleich zur experimentellen Gruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $3,0 \pm 0,3$  vs.  $4,1 \pm 0,3$  mg/dl) ( $p = 0,006$ ) auf. Ebenso waren die RBP-Spiegel in der Kontrollgruppe 6 Monate nach der Gastrektomie im Vergleich zur Verumgruppe erhöht. Dieses Ergebnis war jedoch aufgrund der hohen Varianz der einzelnen Werte nicht signifikant (siehe Abbildung 3.5.3-3).



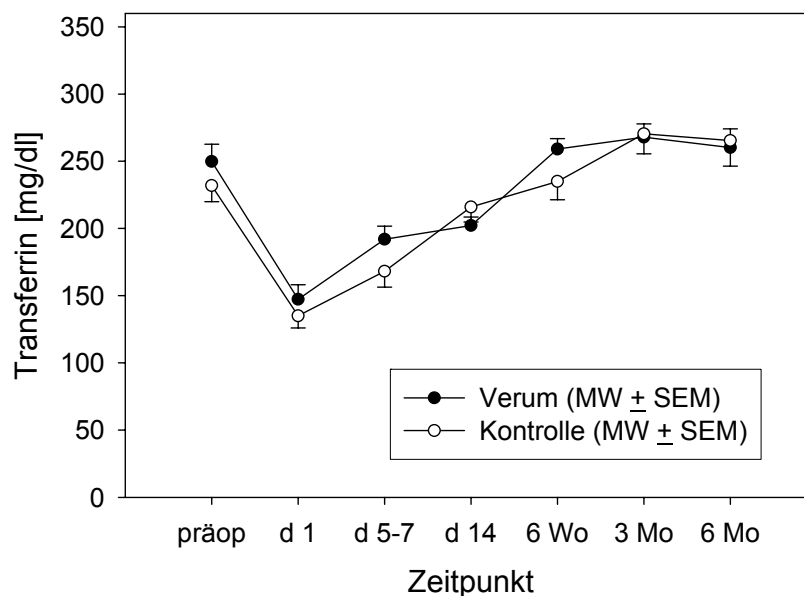
**Abbildung 3.5.3-3: Retinolbindendes Protein [mg/dl]**

#### 3.5.4. C-reaktives Protein und Transferrin

Die *CRP-Werte* stiegen in beiden Gruppen innerhalb der ersten vierzehn Tage nach der Gastrektomie auf Werte deutlich überhalb des Normbereiches (<5,0 mg/l) an. Beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den CRP-Spiegeln zum Tag 1 und beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den CRP-Spiegeln an Tag 5-7 ergaben sich signifikante Unterschiede innerhalb beider Untersuchungsgruppen (jeweils  $p < 0,001$ ). Ab dem Messzeitpunkt 6 Wochen nach der Gastrektomie kehrten die CRP-Spiegel in beiden Gruppen wieder in den Referenzbereich zurück. An Tag 5-7 hatte die Kontrollgruppe mit  $118,9 \pm 21,5$  (SEM) mg/l signifikant höhere CRP-Werte als die Testgruppe mit  $57,20 \pm 10,5$  mg/l ( $p = 0,026$ ) (vgl. Abbildung 3.5.4-1).

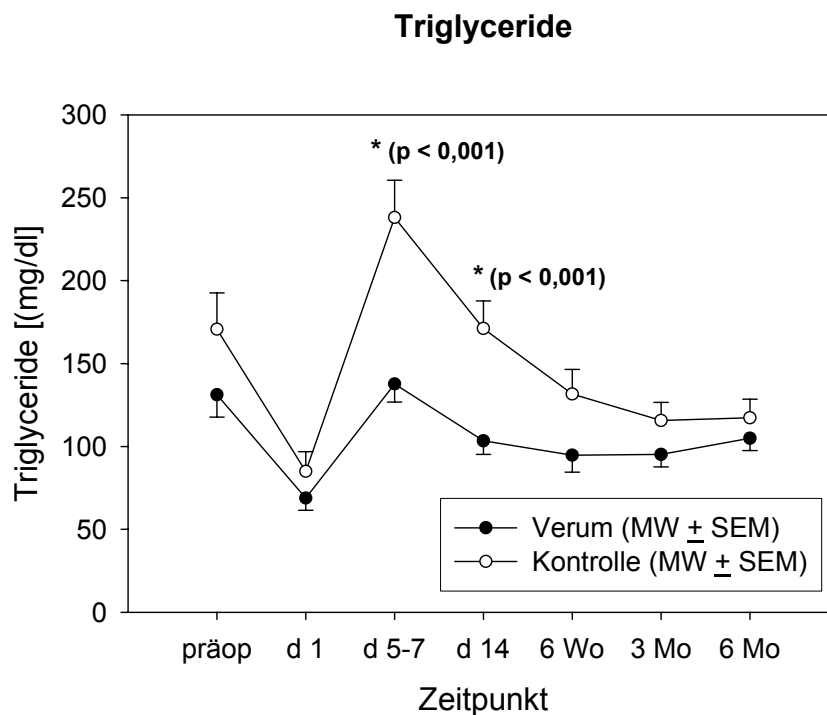
**C-reaktives Protein****Abbildung 3.5.4-1: CRP-Werte [mg/l]**

Nach einem signifikanten Abfall der *Transferrinspiegel* ausgehend von den präoperativen Ausgangswerten im Vergleich zum 1. postoperativen Tag ( $p < 0,001$ ) und zum Tag 5-7 ( $p < 0,001$ ) innerhalb der beiden Gruppen, lagen die Transferrinwerte bereits 6 Wochen nach der Gastrektomie wieder im Bereich der präoperativen Ausgangswerte (vgl. Abbildung 3.5.4-2). Die Mittelwerte der Transferrinspiegel lagen in beiden Gruppen nur an Tag 1 und Tag 5-7 unterhalb des Referenzbereiches von 200 bis 360 mg/dl.

**Transferrin****Abbildung 3.5.4-2: Transferrin [mg/dl]**

### 3.5.5. Triglyzeride und Cholesterin

Die *Triglyzeride* befanden sich zu allen Messzeitpunkten im Referenzbereich von unter 200 mg/dl, mit Ausnahme der Kontrollgruppe an Tag 5-7. Beim Vergleich der präoperativen Triglyceridspiegel mit den Werten am 1. postoperativen Tag innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (jeweils  $p < 0,001$ ). An Tag 5-7 (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $137,7 \pm 10,9$  vs.  $238,1 \pm 22,5$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) und an Tag 14 ( $103,5 \pm 8,2$  vs.  $171,1 \pm 16,7$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) konnten in der Kontrollgruppe signifikant höhere Triglyceridspiegel im Vergleich zur Testgruppe ermittelt werden. Die Entwicklung der Triglyceridkonzentrationen ist in Abbildung 3.5.5-1 dargestellt.



**Abbildung 3.5.5-1: Triglyzeride [mg/dl]**

Die *Cholesterinwerte* lagen in beiden Gruppen nach präoperativ geringfügig über den Referenzwerten von 200 mg/dl erhöhten Spiegeln durchwegs im Normalbereich von unter 200 mg/dl. Mit durchschnittlich  $175,8 \pm 6,2$  (SEM) mg/dl an Tag 14 war der Cholesterinspiegel in der Kontrollgruppe signifikant gegenüber der experimentellen Gruppe mit Werten von  $147,25 \pm 23,6$  erhöht ( $p < 0,001$ ). Beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Cholesterinwerten am 1. postoperativen und am 5-7. postoperativen Tag innerhalb beider Untersuchungsgruppen ergab sich jeweils ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) (siehe Abbildung 3.5.5-2).

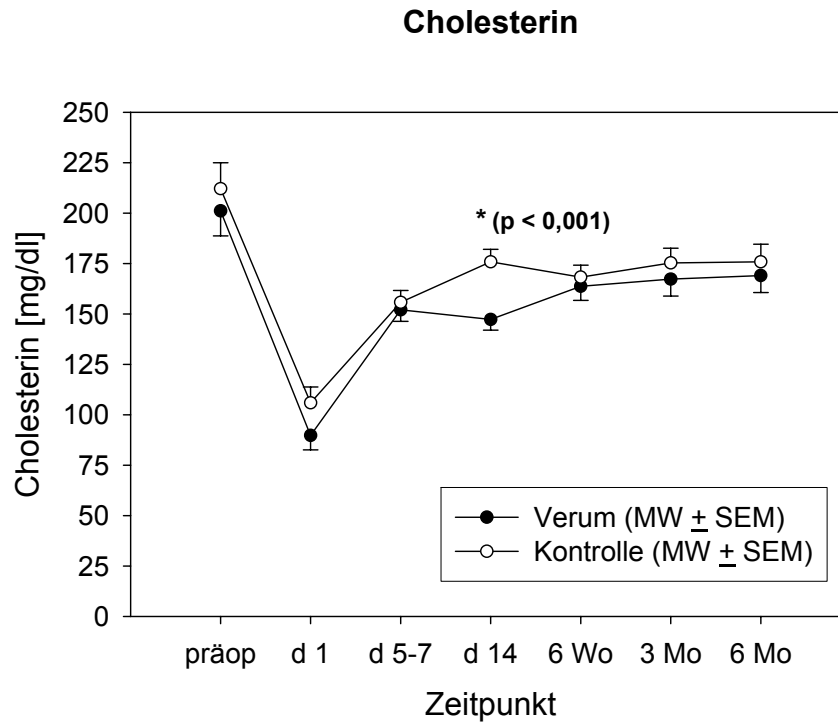
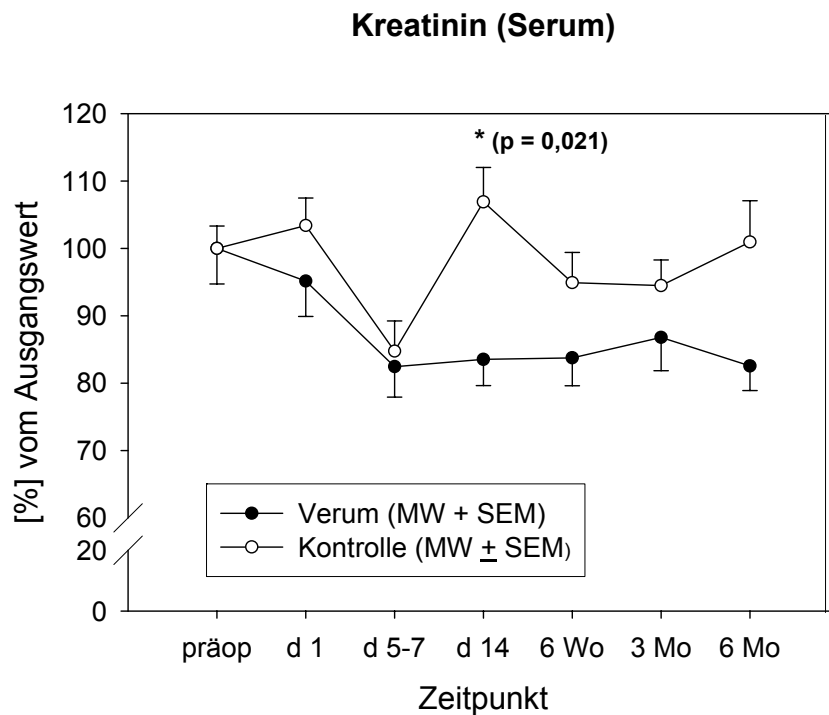


Abbildung 3.5.5-2: Cholesterin [mg/dl]

### 3.5.6. Kreatinin und Harnstoff in Serum und Urin

#### Kreatinin im Serum

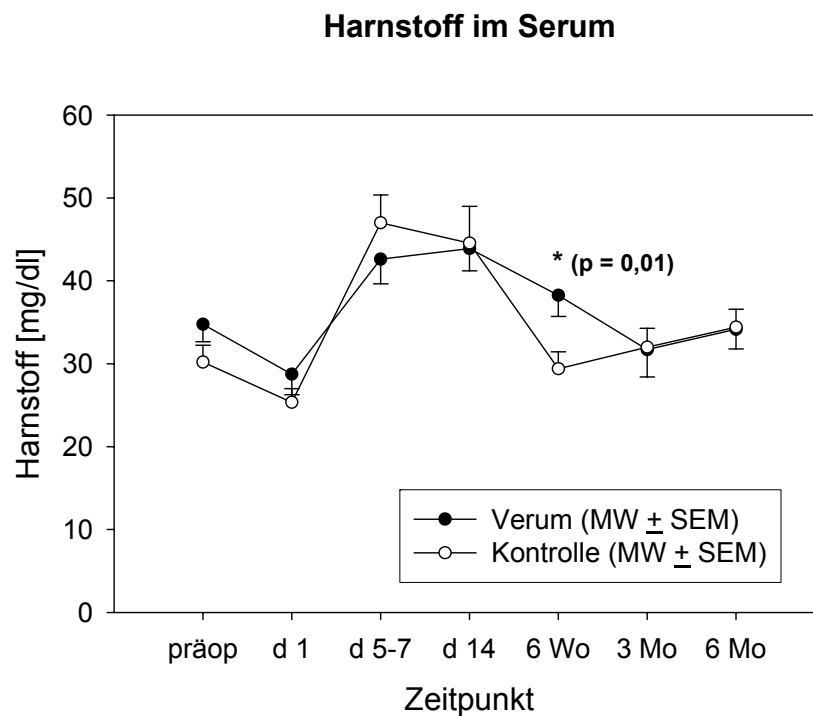
Die Durchschnittswerte beider Beobachtungsgruppen lagen durchwegs im Referenzbereich zwischen 0,5 und 1,1 mg/dl. An Tag 14 hatte die Kontrollgruppe einen signifikant höheren Serumkreatininwert (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $0,77 \pm 0,03$  vs.  $0,92 \pm 0,05$  mg/dl;  $p = 0,021$ ) im Vergleich zur experimentellen Gruppe. Diesbezüglich stiegen zwischen Tag 5-7 und Tag 14 die Kreatininwerte in der Kontrollgruppe stärker an (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $0,01 \pm 0,03$  vs.  $0,2 \pm 0,03$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) und fielen zwischen dem Termin 14 Tage und 6 Wochen nach der Gastrektomie stärker ab ( $0,0 \pm 0,01$  vs.  $-0,1 \pm 0,04$  mg/dl;  $p = 0,002$ ) (vgl. Abbildung 3.5.6-1).



**Abbildung 3.5.6-1: Prozentuale Änderung von Kreatinin im Serum**

### Harnstoff im Serum

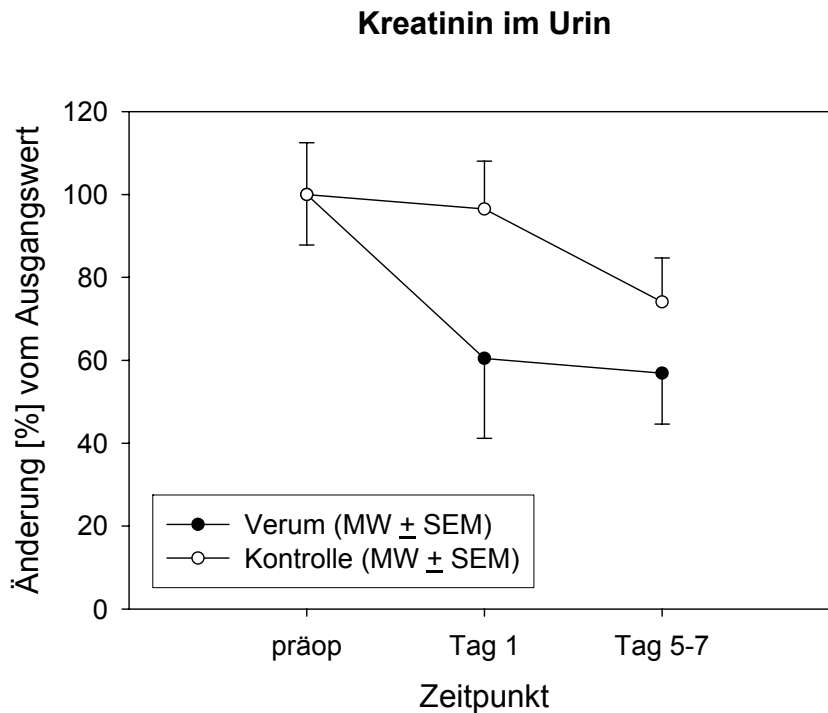
Beim Vergleich der Serumharnstoffwerte vom 1. postoperativen Tag mit den Werten vom 5.-7. postoperativen Tag innerhalb beider Untersuchungsgruppen konnte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden ( $p < 0,001$ ). An Tag 5-7 wurde in beiden Gruppen die höchste Serumharnstoffkonzentration innerhalb der Beobachtungsperiode gemessen. Signifikante Unterschiede zwischen Verum und Kontrollgruppe konnten 6 Wochen nach der Gastrektomie gemessen werden: Die Verumgruppe hatte zum Zeitpunkt 6 Wochen nach der Operation höhere Harnstoffwerte als die Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $38,3 \pm 2,5$  vs.  $29,4 \pm 2,0$  mg/dl;  $p = 0,01$ ). Vom Zeitpunkt 6 Wochen bis 3 Monate nach der OP fielen die Serumharnstoffspiegel in der Studiengruppe um  $-6,5 \pm 1,9$  (SEM) mg/dl ab, während sie in der Kontrolle um  $2,6 \pm 1,1$  mg/dl zunahmen ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 3.5.6-2). Zu keinem Beobachtungszeitpunkt lagen die Harnstoffspiegel außerhalb des Referenzbereiches (10 – 50 mg/dl).



**Abbildung 3.5.6-2: Harnstoff im Serum [mg/dl]**

### Urinkreatinin:

Zu keinem Beobachtungszeitpunkt traten signifikanten Unterschiede zwischen der experimentellen Gruppe und der Kontrolle auf. In der Verumgruppe fielen zum 1. postoperativen Tag die Urinkreatininwerte stärker ab, während sie in der Kontrolle nahezu unverändert blieben (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $-32,9 \pm 20,9$  vs.  $-3,6 \pm 14,6$  mg/dl;  $p = 0,024$ ) (vgl. Abbildung 3.5.6-3). Postoperativ lagen die Durchschnittswerte in beiden Gruppen unterhalb des Referenzbereiches von 90 – 300 mg/dl (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) (d1:  $75,7 \pm 14,6$  vs.  $83,9 \pm 9,7$  mg/dl; d5-7:  $71,3 \pm 8,8$  vs.  $64,5 \pm 6,8$  mg/dl).



**Abbildung 3.5.6-3: Prozentuale Änderung von Urinkreatinin**

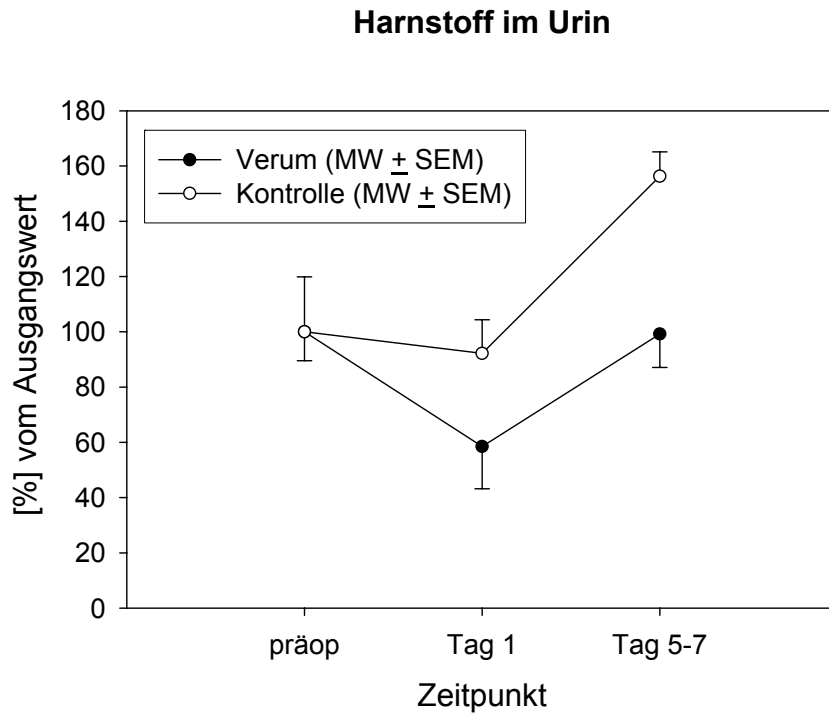
### Urinharnstoff

Die Harnstoffausscheidung im Urin fiel zum 1. postoperativen Tag in der Verumgruppe stärker ab als im Vergleich zur Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $-6,1 \pm 1,9$  vs.  $-0,9 \pm 1,3$  g/l;  $p = 0,035$ ) (vgl. Abbildung 3.5.6-4 und Tab. 3.5.6-4). Innerhalb beider Untersuchungsgruppen konnte ein signifikanter Anstieg des Urinharnstoffes von Tag 1 nach Tag 5-7 beobachtet werden: (Verum: MW ± SEM) (d1:  $8,5 \pm 1,3$  g/l vs. d5-7:  $14,4 \pm 1,7$  g/l;  $p = 0,012$ ); (Kont.: MW ± SEM) (d1:  $8,8 \pm 1,1$  vs. d5-7:  $14,9 \pm 1,3$  g/l). Zu allen Beobachtungszeitpunkten lagen die gemessenen Werte im Normbereich zwischen 8,5 – 29,7 g/l.

**Tabelle 3.5.6-4: Vergleich des Urinharnstoffes innerhalb und zwischen den Untersuchungsgruppen**

Urinharnstoff	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. d 1	$13,4 \pm 1,4$ vs. $8,5 \pm 1,3$ g/l	= 0,002*	$9,6 \pm 1,1$ vs. $8,8 \pm 1,1$ g/l	= 0,484
präop. vs. d 5-7	$13,4 \pm 1,4$ vs. $14,4 \pm 1,7$ g/l	= 0,500	$9,6 \pm 1,1$ vs. $14,9 \pm 1,3$ g/l	= 0,018*
d 1 vs. d 5-7	$8,5 \pm 1,3$ vs. $14,4 \pm 1,7$ g/l	= 0,009*	$8,8 \pm 1,1$ vs. $14,9 \pm 1,3$ g/l	< 0,001*
interindividuell	MW ± SEM (Verum)		MW ± SEM (Kontrolle)	
Diff. d1 - präop.	$-6,1 \pm 1,9$ g/l		$-0,9 \pm 1,3$ g/l	
Diff. d 1 - d 5-7	$7,4 \pm 1,8$ g/l		$6,1 \pm 1,5$ g/l	
				= 0,035*
				= 0,576





**Abbildung 3.5.6-4: Prozentuale Änderung des Urinharnstoffes**

### 3.5.7. IGFBP-3, IGF-1 und GH-BP

Die *IGFBP-3-Werte* sind unter Berücksichtigung der signifikant unterschiedlichen präoperativen Ausgangswerte zu vergleichen (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $2,9 \pm 0,3$  vs.  $4,0 \pm 0,3$  µg/ml;  $p = 0,012$ ). Daher sind die signifikanten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe an Tag 1 (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $1,54 \pm 0,2$  vs.  $2,5 \pm 0,3$  µg/ml;  $p = 0,007$ ) und Tag 14 ( $2,2 \pm 0,2$  vs.  $3,3 \pm 0,3$  µg/ml;  $p = 0,006$ ) zu relativieren, insbesondere angesichts des nahezu kongruenten Kurvenverlaufes zwischen präoperativem Zeitpunkt und Tag 14. Während in der Kontrollgruppe die IGFBP-3-Spiegel nach der Entlassung bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach der Operation stagnierten, stiegen diese in der experimentellen Gruppe an (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $0,9 \pm 0,3$  vs.  $-0,002 \pm 0,3$  mcg/ml;  $p = 0,028$ ) (vgl. Abbildung 3.5.7-1 und Abbildung 3.5.7-2). Zu allen Beobachtungszeitpunkten befanden sich die IGFBP-3 Spiegel im Referenzbereich von 1,5 bis 4,6 mcg/ml.

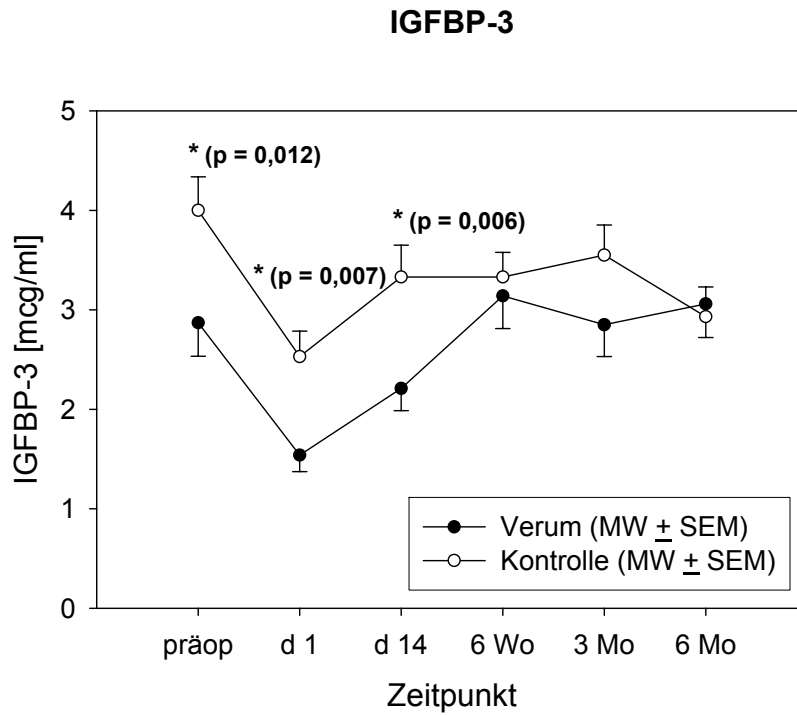


Abbildung 3.5.7-1: IGFBP-3 [mcg/ml]

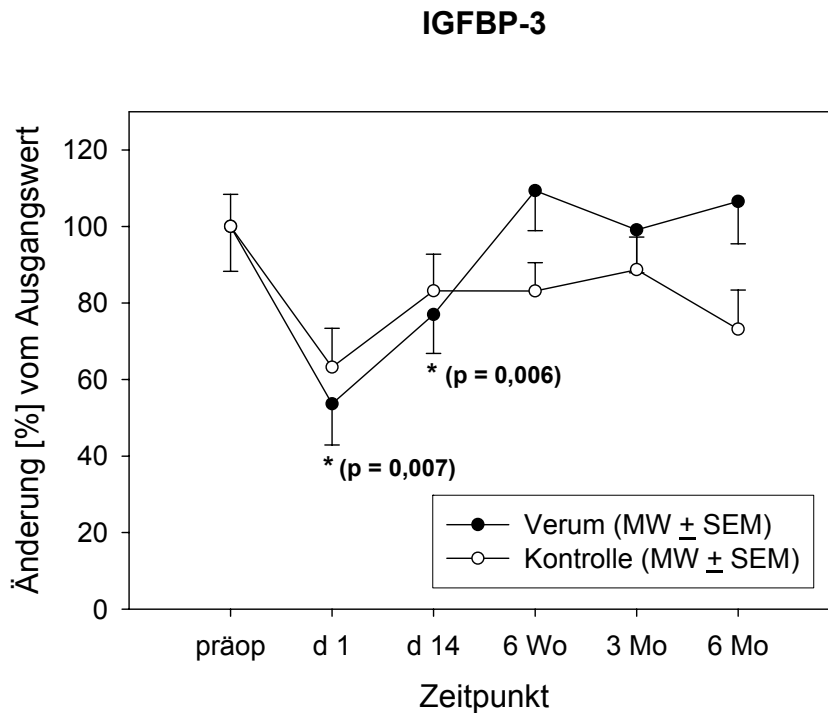
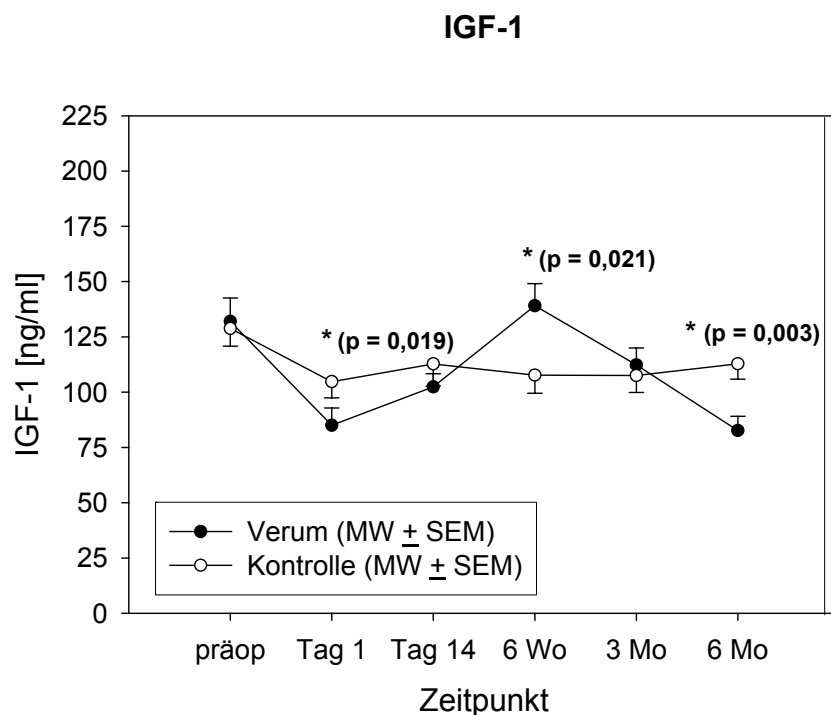


Abbildung 3.5.7-2: Prozentuale Änderung von IGFBP-3

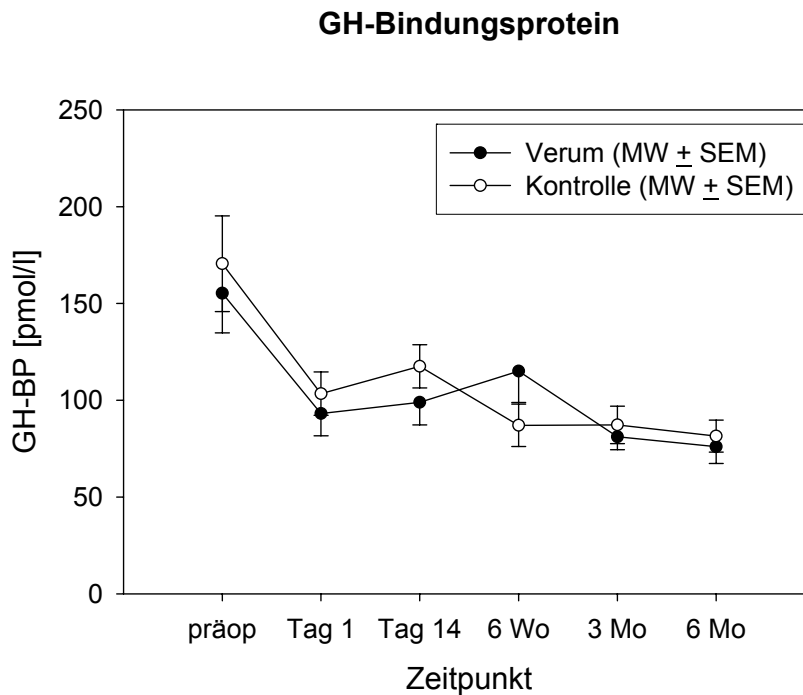
Die Studiengruppe erreichte 6 Wochen nach der Gastrektomie die höchsten *IGF-1*-Spiegel während der gesamten Studienperiode und hatte zudem signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) ( $139,1 \pm 10,1$  vs.  $107,7 \pm 8,2$  ng/ml;  $p=0,021$ ). An Tag 1 und 6 Monate nach der Gastrektomie waren signifikant höhere *IGF-1* Spiegel in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Testgruppe zu beobachten (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) (d1:  $85,0 \pm 7,8$  ng/ml vs.  $104,7 \pm 7,3$  ng/ml;  $p = 0,019$ ); (6 Mo:  $82,6 \pm 6,4$  vs.  $112,8 \pm 6,9$  ng/ml;  $p = 0,003$ ). Vom Zeitpunkt 6 Wochen bis 6 Monate nach der Gastrektomie fielen die *IGF-1*-Werte der experimentellen Gruppe ab während sie in der Kontrolle ungefähr auf demselben Niveau blieben (vgl. Abbildung 3.5.7-3). Alle beobachteten Werte lagen innerhalb des Referenzbereiches von 70-250 ng/ml.



**Abbildung 3.5.7-3: IGF-1 [ng/ml]**

Innerhalb der Studiengruppe fielen die *GH-BP*-Spiegel ausgehend vom präoperativen Ausgangswert zum Zeitpunkt Tag 1 ( $p=0,006$ ), Tag 14 ( $p=0,005$ ), 3 Monate ( $p < 0,001$ ) und 6 Monate ( $p < 0,001$ ) nach der Operation signifikant ab. In der Kontrolle sanken die *GH-BP*-Werte ausgehend vom präoperativen Ausgangswert zum Zeitpunkt Tag 1 ( $p=0,001$ ), 6 Wochen ( $p=0,003$ ) 3 Monate ( $p=0,004$ ) und 6 Monate ( $p < 0,001$ ) signifikant ab (vgl. Tab. 3.5.7-4). Eine gegenläufige Entwicklung der *GH-BP*-

Werte der Untersuchungsgruppen trat zwischen Tag 14 und zum Messzeitpunkt nach 6 Wochen auf, jedoch war diese nicht statistisch signifikant: während die GH-BP-Spiegel in der experimentellen Gruppe von Tag 14 bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach der Gastrektomie anstiegen, fielen diese in der Kontrollgruppe ab (vgl. Abbildung 3.5.7-4).



**Abbildung 3.5.7-4: GH-Bindungsprotein [pmol/l]**

**Tabelle 3.5.7-4: Vergleich der GH-BP-Konzentrationen innerhalb der Untersuchungsgruppen**

GH-BP Zeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	53,3 ± 2,5 vs. 76,0 ± 8,7 pmol/l	< 0,001 *	170,5 ± 24,7 vs. 81,5 ± 8,3 pmol/l	< 0,001 *
präop. vs 3 Mo	53,3 ± 2,5 vs. 81,1 ± 6,6 pmol/l	< 0,001 *	170,5 ± 24,7 vs. 87,2 ± 9,7 pmol/l	= 0,004 *
präop. vs. 6 Wo	53,3 ± 2,5 vs. 115,1 ± 16,2 pmol/l	= 0,060	170,5 ± 24,7 vs. 87,1 ± 10,9 pmol/l	= 0,003 *
präop. vs. 14d	53,3 ± 2,5 vs. 98,9 ± 11,6 pmol/l	= 0,005 *	170,5 ± 24,7 vs. 117,5 ± 11,2 pmol/l	= 0,275
präop. vs. d1	53,3 ± 2,5 vs. 93,1 ± 11,5 pmol/l	= 0,006 *	170,5 ± 24,7 vs. 103,4 ± 11,2 pmol/l	= 0,001 *

### 3.5.8. Leptin

Am 1. postoperativen Tag war in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg der Leptinspiegel in Bezug auf den präoperativen Messzeitpunkt zu beobachten. Vom ersten postoperativen Tag bis zum Tag 14 nach der Gastrektomie fielen die Leptinwerte innerhalb beider Gruppen deutlich ab (d1 vs. d14: MW  $\pm$  SEM) (Verum: 7,4  $\pm$  1,8 ng/ml vs. 3,6  $\pm$  0,4 ng/ml;  $p = 0,093$ ) (Kontrolle 7,5  $\pm$  1,3 ng/ml vs. 3,1  $\pm$  0,5 ng/ml;  $p = 0,007$ ). Tendenziell fielen die Leptinkonzentrationen in der Kontrollgruppe stärker ab als in der Studiengruppe. Die Leptinwerte pendelten sich bis zum Tag 14 nach der Gastrektomie wieder auf ein Niveau unter den präoperativen Werten ein. Die Verumgruppe verzeichnete bis zum Termin 6 Wochen nach der Operation nochmals einen leichten Anstieg der Leptinwerte, während diese in der Kontrolle etwas abfielen. Bis zum 6 Monats-Termin blieben die Leptinkonzentrationen - in der Verumgruppe mit leicht abnehmender und in der Kontrollgruppe mit schwach zunehmender Tendenz - auf konstant niedrigem Niveau (vgl. Abbildung 3.5.8-1). Die Durchschnittswerte der Leptinspiegel lagen zu allen Messzeitpunkten im Referenzbereich von 0,2 bis 14,8 ng/ml.

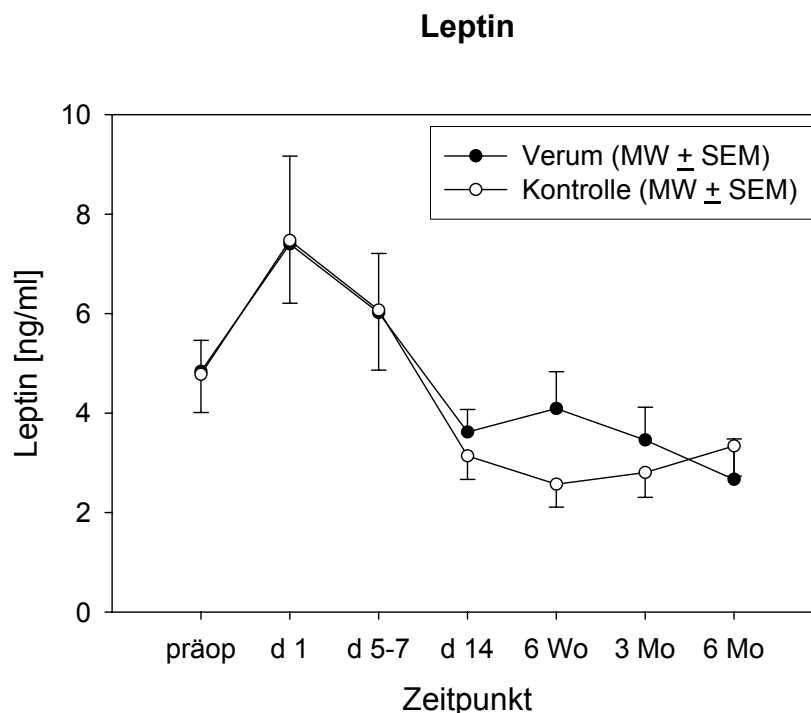


Abbildung 3.5.8-1: Leptin [ng/ml]

### 3.5.9. Humanes Leukozyten Antigen (HLA-DR)

Innerhalb der Kontrollgruppe war ausgehend vom präoperativen Messzeitpunkt bis zum Tag 5-7 nach der Operation im Vergleich zur experimentellen Gruppe ein stärkerer Abfall der HLA-DR exprimierenden Lymphozyten ( $p=0,008$ ), aber auch ein stärkerer Anstieg der HLA-DR-Spiegel von Tag 5-7 nach der Operation bis 6 Wochen nach der Gastrektomie ( $p < 0,001$ ) zu verzeichnen (vgl. Tab. 3.5.9-1). Beim Vergleich der HLA-DR-Konzentrationen zwischen den Untersuchungsgruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) (Tag 5-7:  $76,7 \pm 15,5\%$  vs.  $58,2 \pm 12,5\%$ ,  $p = 0,9$ ; 6 Wochen:  $111,4 \pm 17,2\%$  vs.  $124,7 \pm 10,1\%$ ,  $p = 0,09$ ). Insgesamt waren die HLA-DR-Spiegel in der experimentellen Gruppe weniger starken Schwankungen unterworfen als im Vergleich zur Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 3.5.9-1)

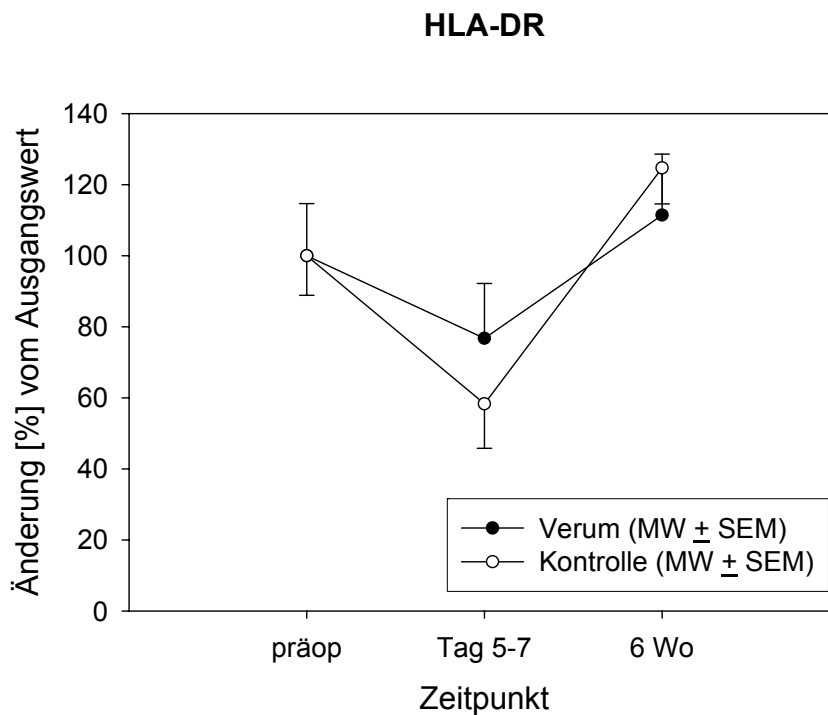


Abbildung 3.5.9-1: Prozentuale Änderung von HLA-DR

**Tabelle 3.5.9-1: Vergleich von HLA-DR innerhalb der Untersuchungsgruppen**

HLA-DR [mittlere Fluoreszenzintensität]	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. Tag 5-7	219,1 $\pm$ 32,1 vs. 168,2 $\pm$ 26,0	= 0,095	270,5 $\pm$ 30,1 vs. 157,7 $\pm$ 19,7	= 0,008 *
Tag 5-7 vs. 6 Wochen	168,2 $\pm$ 26,0 vs. 244,2 $\pm$ 41,9	= 0,023 *	157,7 $\pm$ 19,7 vs. 337,4 $\pm$ 34,1	< 0,001 *
präop. vs. 6 Wochen	219,1 $\pm$ 32,1 vs. 244,2 $\pm$ 41,9	= 0,644	270,5 $\pm$ 30,1 vs. 337,4 $\pm$ 34,1	= 0,218

### 3.6. Karnofsky-Index

Innerhalb beider Beobachtungsgruppen fiel vom präoperativen Zeitpunkt zum Tag 14, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Operation der Karnofsky-Index signifikant ab (vgl. Tabelle 3.6-1). Der Karnofsky-Index war am niedrigsten zum Entlassungszeitpunkt und erreichte 6 Monate nach der Gastrektomie 90,8 % in der experimentellen Gruppe und 87,6% in der Kontrollgruppe bezogen auf den präoperativen Ausgangswert (vgl. Abbildung 3.6-1). Beim Karnofsky-Index ergaben sich über die gesamte Beobachtungsperiode hinweg zwischen den beiden Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

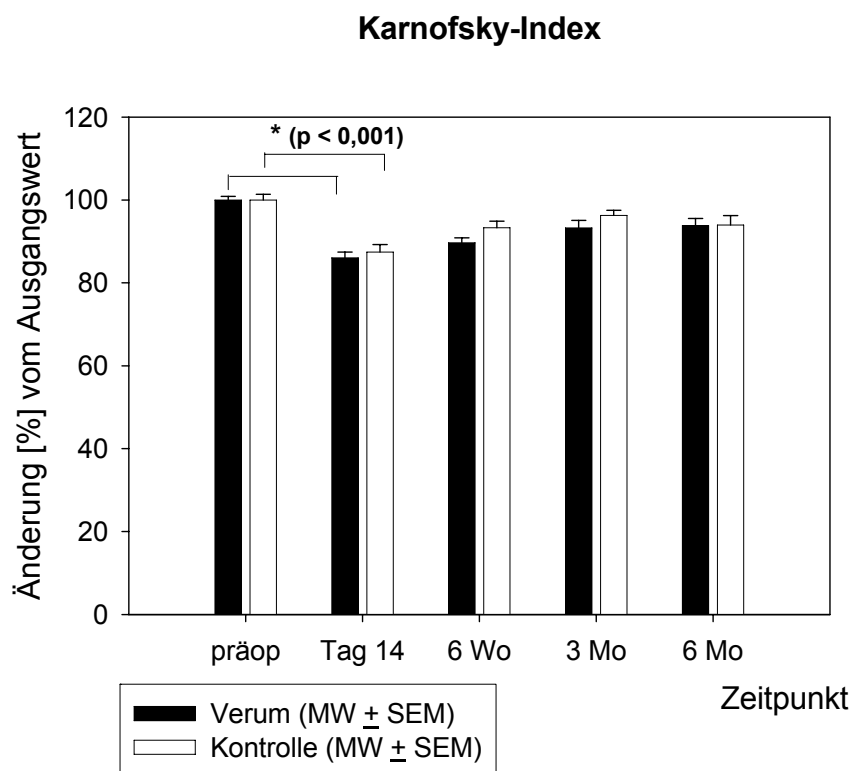


Abbildung 3.6-1: Prozentuale Änderung des Karnofsky-Index

**Tabelle 3.6-1: Vergleich des Karnofsky-Index innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Karnofsky-Index Zeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6Mo	96,7 ± 0,8 vs. 90,8 ± 1,5 %	= 0,005 *	93,3 ± 1,3 vs. 87,6 ± 1,9 %	= 0,012 *
präop. vs. 3 Mo	96,7 ± 0,8 vs. 90,3 ± 1,6 %	= 0,002 *	93,3 ± 1,3 vs. 89,7 ± 1,1 %	= 0,049 *
präop. vs. 6 Wo	96,7 ± 0,8 vs. 86,6 ± 1,0 %	< 0,001 *	93,3 ± 1,3 vs. 87,0 ± 1,4 %	< 0,001 *
präop. vs. 14d	96,7 ± 0,8 vs. 83,3 ± 1,2 %	< 0,001 *	93,3 ± 1,3 vs. 81,5 ± 1,5 %	< 0,001 *

### 3.7. Lebensqualität

Die Mittelwerte und Standardabweichungen des Mittelwertes aller ermittelten Skalen können der Tabelle 10 im Anhang entnommen werden.

Bei den Funktionsskalen „körperliche Belastbarkeit“, „Arbeitsfähigkeit“, „kognitive/emotionale/soziale Belastbarkeit“, „Esserlebnis“ und „existentielle Situation“ spiegelt eine Prozentzahl von 100 die volle Funktionsfähigkeit wieder. Bei den Symptomskalen „Kurzatmigkeit“, „Schmerzen“, „Erschöpfung“, „Schlafstörungen“, „Appetitmangel“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Verstopfung“, „Durchfall“, „finanzielle Belastung“, „eigene Einschätzung der Gesundheit und Lebensqualität“, „Dysphagie“ und „gastrointestinale Probleme“ drückt eine Prozentzahl von 100 die stärkste Ausprägung des jeweiligen Symptoms wieder. Bei den Symptomskalen ist daher eine niedrige Prozentzahl als positiv zu bewerten, bei den Funktionsskalen spricht eine niedrige Prozentzahl für Funktionsverluste und ist daher für sich alleine genommen als negativ zu beurteilen.

#### 3.7.1. Körperliche Belastbarkeit

In beiden Untersuchungsgruppen war die körperliche Belastbarkeit zum Untersuchungszeitpunkt 14 Tage nach der Gastrektomie noch deutlich eingeschränkt, wobei in der Verumgruppe eine bessere körperliche Konstitution im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden konnte (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) (d14: 73,0  $\pm$  3,9% vs. 57,0  $\pm$  6,0%;  $p = 0,049$ ). Bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach der Operation erholte sich die physische Belastbarkeit auf Werte von 85  $\pm$  5,0% in der Verumgruppe und auf 83  $\pm$  3,6% in der Kontrollgruppe. Im weiteren Verlauf waren bezüglich der körperlichen Belastbarkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen feststellbar (vgl. Abbildung 3.7.1-1). In der Studiengruppe ergaben sich beim intraindividuellen Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten 14 Tage, 6 Wochen und 3 Monate nach der Gastrektomie signifikante Unterschiede, in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit der körperlichen Belastbarkeit zu den Zeitpunkten 6 Wochen und 14 Tage nach der Operation (vgl. Tabelle 3.7.1-1).



### Körperliche Belastbarkeit

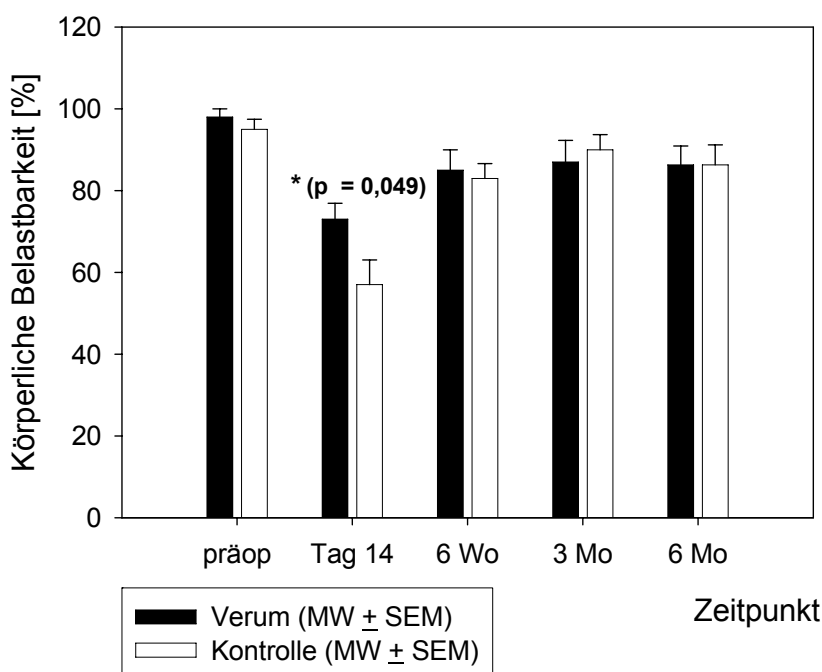


Abbildung 3.7.1-1: Funktionskala - Körperliche Belastbarkeit [%]

**Tabelle 3.7.1-1: Vergleich der körperlichen Belastbarkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Zeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	98,0 ± 2,0 vs. 86,3 ± 3,7 %	= 0,078	95,0 ± 2,5 vs. 86,3 ± 4,9 %	= 0,094
präop. vs. 3 Mo	98,0 ± 2,0 vs. 87,0 ± 5,3 %	= 0,039 *	95,0 ± 2,5 vs. 90,0 ± 3,7 %	= 0,188
präop. vs. 6 Wo	98,0 ± 2,0 vs. 85,0 ± 5,0 %	= 0,004 *	95,0 ± 2,5 vs. 83,0 ± 3,6 %	< 0,001 *
präop. vs. 14d	98,0 ± 2,0 vs. 73,0 ± 3,9 %	< 0,001 *	95,0 ± 2,5 vs. 57,0 ± 6,0 %	< 0,001 *

### 3.7.2. Arbeitsfähigkeit

Am 14. postoperativen Tag lag in beiden Gruppen eine deutlich reduzierte Arbeitsfähigkeit vor. Beim Vergleich zwischen den Gruppen wurde jedoch kein Signifikanzniveau erreicht. Bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Operation konnte weder die Verum- noch die Kontrollgruppe ihre ursprüngliche Arbeitsfähigkeit, die sie vor der Operation hatten, wiedererreichen. (vgl. Abbildung 3.7.2-1). In der Studiengruppe ergaben sich beim intraindividuellen Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit der Arbeitsfähigkeit 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Gastrektomie

signifikante Unterschiede, in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit der Arbeitsfähigkeit 14 Tage und 6 Wochen nach der Operation (vgl. Tabelle 3.7.2-1).

### Arbeitsfähigkeit

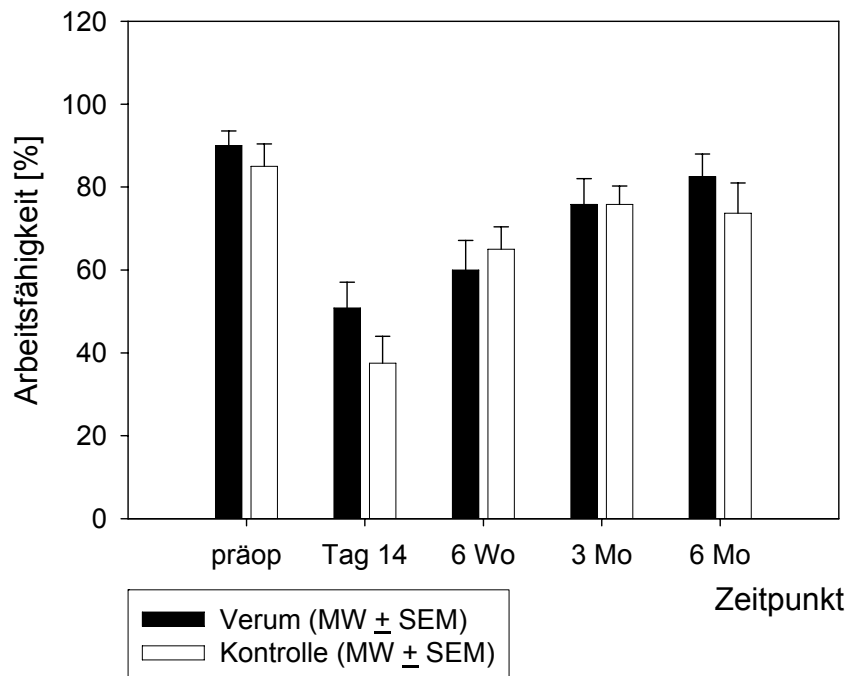


Abbildung 3.7.2-1: Funktionsskala – Arbeitsfähigkeit [%]

**Tabelle 3.7.2-1 Vergleich der Arbeitsfähigkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	90,0 ± 3,5 vs. 82,5 ± 5,5 %	= 0,037 *	85,0 ± 5,4 vs. 73,7 ± 7,3 %	= 0,275
präop. vs. 3 Mo	90,0 ± 3,5 vs. 75,8 ± 6,3 %	= 0,007 *	85,0 ± 5,4 vs. 75,8 ± 4,4 %	= 0,217
präop. vs. 6 Wo	90,0 ± 3,5 vs. 60,0 ± 7,1 %	< 0,001 *	85,0 ± 5,4 vs. 65,0 ± 5,4 %	= 0,006 *
präop. vs. 14d	90,0 ± 3,5 vs. 50,8 ± 6,2 %	< 0,001 *	85,0 ± 5,4 vs. 37,5 ± 6,5 %	< 0,001 *

### 3.7.3. Kurzatmigkeit

Die Kurzatmigkeit war bei den Patienten der Kontrollgruppe 14 Tage, aber auch noch 3 und 6 Monate nach der Gastrektomie deutlich stärker in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Verumgruppe ausgeprägt (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) (Tag 14: 9,9 ±

4,3 vs.  $31,7 \pm 8,2\%$  ( $p = 0,09$ ); 3 Monate:  $6,6 \pm 3,1$  vs.  $21,6 \pm 6,5\%$  ( $p = 0,13$ ); 6 Monate:  $3,5 \pm 2,4$  vs.  $15,7 \pm 5,3\%$ ;  $p = 0,15$ ), wobei jedoch aufgrund der starken Variabilität der Werte zwischen den Gruppen kein Signifikanzniveau erreicht wurde (vgl. Abbildung 3.7.3-1). Beim Vergleich der Kurzatmigkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich nur in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativen Ausgangswert und der Kurzatmigkeit 14 Tage nach der Gastrektomie (vgl. Tab. 3.7.3-1).

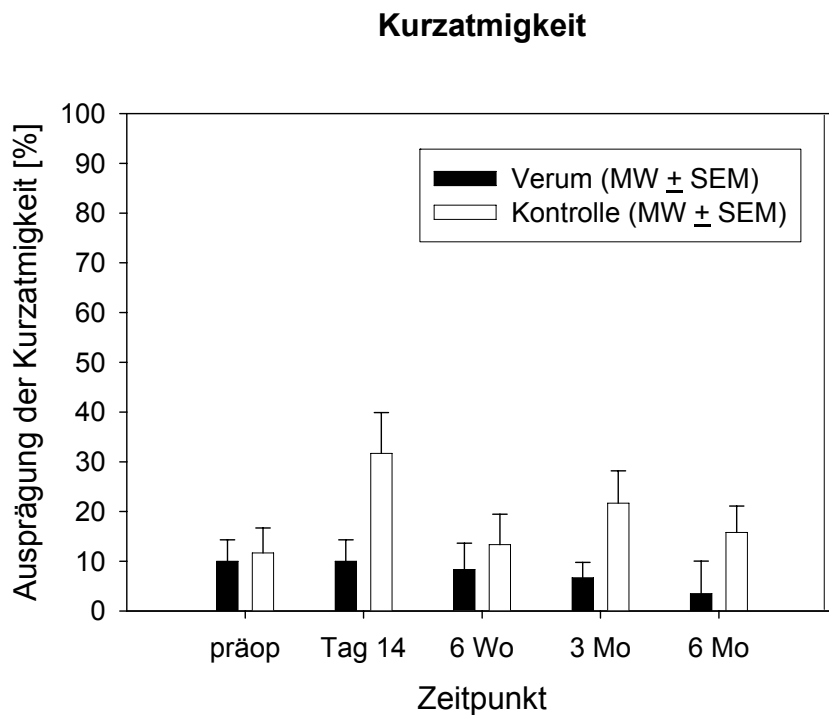


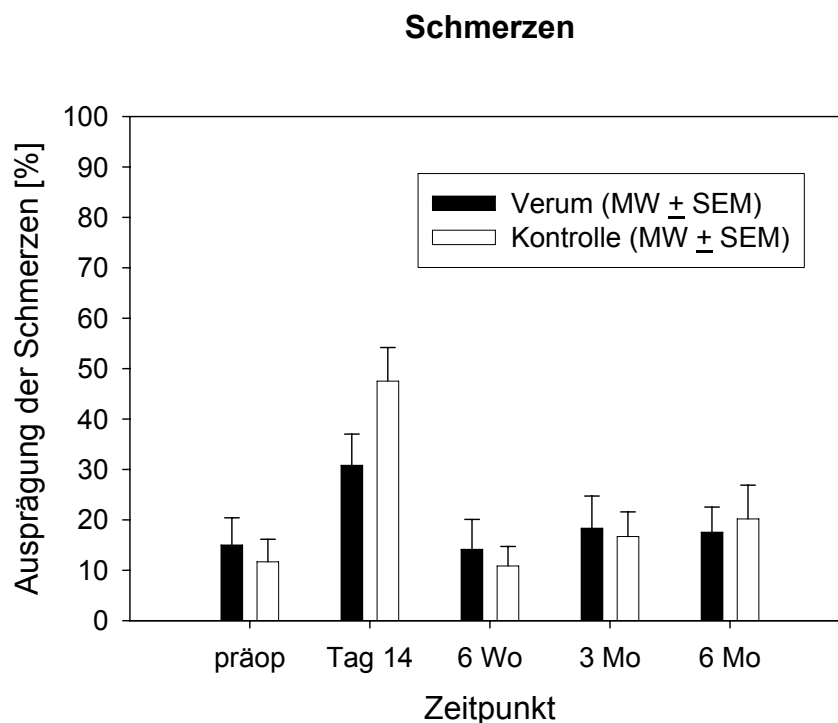
Abbildung 3.7.3-1: Symptomskala - Kurzatmigkeit [%]

**Tabelle 3.7.3-1: Vergleich der Kurzatmigkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	10,0 ± 4,3 vs. 3,5 ± 2,4 %	= 0,188	11,7 ± 5,0 vs. 15,8 ± 5,3 %	= 0,813
präop. vs. 3 Mo	10,0 ± 4,3 vs. 6,7 ± 3,1 %	= 0,625	11,7 ± 5,0 vs. 21,7 ± 6,5 %	= 0,156
präop. vs. 6 Wo	10,0 ± 4,3 vs. 8,3 ± 5,4 %	= 0,875	11,7 ± 5,0 vs. 13,3 ± 6,1 %	= 1,0
präop. vs. 14d	10,0 ± 4,3 vs. 10,0 ± 4,3 %	= 1,0	11,7 ± 5,0 vs. 31,7 ± 8,2 %	= 0,032 *

### 3.7.4. Schmerzen

Beim Vergleich der Schmerzen innerhalb der Untersuchungsgruppen zeigte nur die Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen dem präoperativen Ausgangswert und der Schmerzsymptomatik 14 Tage nach der Gastrektomie (vg. Tabelle 3.7.4-1). Die Patienten der Kontrollgruppe gaben an Tag 14 eine stärkere Ausprägung der Schmerzen an als die Patienten der experimentellen Gruppe (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $30,8 \pm 6,2$  vs.  $47,5 \pm 6,7$  %;  $p = 0,07$ ), wobei ein Patient der Kontrollgruppe mit einer ausgeprägten postprandialen Schmerzsymptomatik auffiel. Die Schmerzsymptomatik schwächte sich in beiden Gruppen ab dem Zeitpunkt von 6 Wochen nach der Operation ab und stieg danach wieder geringfügig an (vgl. Abbildung 3.7.4-1). Nach 6 Monaten gaben in beiden Gruppen circa 50% der Patienten eine Schmerzsymptomatik an, die anderen 50% erklärten sich bei entsprechendem Ernährungsverhalten, d.h. der Berücksichtigung des Verzehrs von kleinen Portionen, für weitgehend schmerzfrei. Insgesamt waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen zu beobachten.



**Abbildung 3.7.4-1: Symptomskala - Schmerzen [%]**

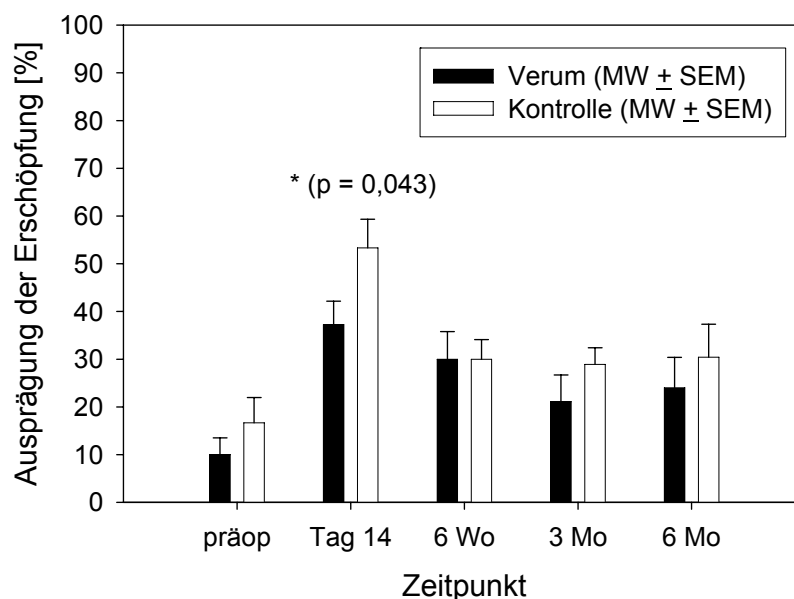
**Tabelle 3.7.4-1: Vergleich der Schmerzsymptomatik innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Zeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. 6 Mo	15,0 $\pm$ 5,4 vs. 17,5 $\pm$ 5,0 %	= 0,482	11,7 $\pm$ 4,5 vs. 20,2 $\pm$ 6,7 %	= 0,278
präop. vs. 3 Mo	15,0 $\pm$ 5,4 vs. 18,3 $\pm$ 6,4 %	= 0,688	11,7 $\pm$ 4,5 vs. 16,7 $\pm$ 5,0 %	= 0,424
präop. vs. 6 Wo	15,0 $\pm$ 5,4 vs. 14,2 $\pm$ 5,9 %	= 0,922	11,7 $\pm$ 4,5 vs. 10,8 $\pm$ 3,9 %	= 1,0
präop. vs. 14d	15,0 $\pm$ 5,4 vs. 30,8 $\pm$ 6,2 %	= 0,054	11,7 $\pm$ 4,5 vs. 47,5 $\pm$ 6,6 %	< 0,001 *

### 3.7.5. Erschöpfung

Das Symptom der Erschöpfung war in der Kontrollgruppe 14 Tage nach der Operation signifikant stärker ausgeprägt als in der Testgruppe (Ver. vs. Kontr.: MW  $\pm$  SEM) (37,2  $\pm$  5,8 vs. 53,3  $\pm$  6,0 %; p = 0,043). Auch nach 3 und 6 Monaten litten die Patienten der Kontrolle durchschnittlich mehr an Erschöpfung als die Patienten der Testgruppe, wobei aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten (vgl. Abbildung 3.7.5-1). Bezogen auf den präoperativen Ausgangszeitpunkt ergab sich beim Vergleich der Erschöpfung innerhalb der Untersuchungsgruppen sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied 14 Tage und 6 Wochen nach der Gastrektomie. Nach 3 und 6 Monaten litten die Patienten beider Gruppen zwar immer noch mehr an Erschöpfung als vor der Operation, jedoch waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant (vgl. Tabelle 3.7.5-1).

### Erschöpfung



**Abbildung 3.7.5-1: Symptomskala- Erschöpfung [%]**

**Tabelle 3.7.5-1: Vergleich der Erschöpfungssymptomatik innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	10,0 ± 3,5 vs. 24,0 ± 6,4 %	= 0,095	16,7 ± 5,3 vs. 30,4 ± 7,0 %	= 0,092
präop. vs. 3 Mo	10,0 ± 3,5 vs. 21,1 ± 5,6 %	= 0,107	16,7 ± 5,3 vs. 28,9 ± 3,5 %	= 0,083
präop. vs. 6 Wo	10,0 ± 3,5 vs. 30,0 ± 5,8 %	= 0,003 *	16,7 ± 5,3 vs. 30,0 ± 4,1 %	= 0,006 *
präop. vs. 14d	10,0 ± 3,5 vs. 37,2 ± 4,9 %	< 0,001 *	16,7 ± 5,3 vs. 53,3 ± 5,9 %	< 0,001 *

### 3.7.6. Schlafstörungen

Die Patienten der Kontrollgruppe litten zu allen Messzeitpunkten durchschnittlich stärker an Schlafstörungen als die Patienten der Studiengruppe, mit Ausnahme zum Beobachtungszeitpunkt 14 Tage nach der Operation (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $58,3 \pm 7,6$  vs.  $50,0 \pm 7,8\%$ ). In der Studiengruppe ergaben sich beim intraindividuellen Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Schlafstörungen 14 Tage nach der Gastrektomie signifikante Unterschiede, in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit der Arbeitsfähigkeit 14 Tage und 6 Monate nach der Operation (vgl. Tabelle 3.7.6-1). Die größten Unterschiede traten 6 Wochen nach der Gastrektomie auf. Zu diesem Zeitpunkt litten die Patienten der Kontrollgruppe stärker an Schlafstörungen als die Patienten der Testgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $15,0 \pm 5,7$  vs.  $31,7 \pm 7,4\%$ ;  $p = 0,13$ ). Nach 6 Monaten gaben in jeder Gruppe 60% der Patienten an, überhaupt keine Schlafstörungen mehr zu haben. Es traten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Beobachtungsgruppen auf (vgl. Abbildung 3.7.6-1).

## Schlafstörungen

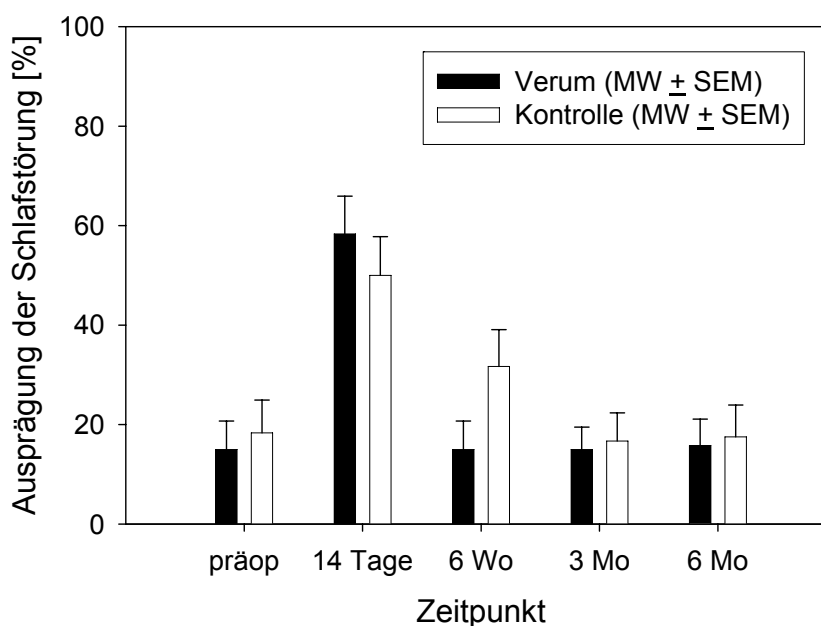


Abbildung 3.7.6-1: Symptomskala - Schlafstörungen [%]

Tabelle 3.7.6-1: Vergleich der Schlafstörungen innerhalb der Untersuchungsgruppen

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	15,0 ± 5,7 vs. 15,8 ± 5,3 %	= 0,813	18,3 ± 6,6 vs. 17,5 ± 6,4 %	= 0,009 *
präop. vs. 3 Mo	15,0 ± 5,7 vs. 15,0 ± 4,5 %	= 0,742	18,3 ± 6,6 vs. 16,7 ± 5,7 %	= 1,0
präop. vs. 6 Wo	15,0 ± 5,7 vs. 15,0 ± 5,6 %	= 1,0	18,3 ± 6,6 vs. 31,7 ± 7,4 %	= 0,214
präop. vs. 14d	15,0 ± 5,7 vs. 58,3 ± 7,6 %	< 0,001 *	18,3 ± 6,6 vs. 50,0 ± 7,8 %	= 0,005 *

## 3.7.7. Appetitmangel

Innerhalb beider Untersuchungsgruppen war ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt eine signifikante Änderung des Appetitmangels zum Tag 14 nach der Gastrektomie im Sinne einer Zunahme des Appetitmangels zu beobachten (vgl. Tabelle 3.7.7-1). An Tag 14 war sowohl die stärkste Ausprägung als auch der größte Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich des Appetitmangels zu verzeichnen: in der experimentellen Gruppe traten die Appetitstörungen mit einer Ausprägung von  $31,7 \pm 8,2\%$  auf, während die Patienten in der Kontrollgruppe eine

Symptomstärke von  $50,0 \pm 8,6\%$  erreichten (MW  $\pm$  SEM). Zu diesem wie auch zu den anderen Beobachtungszeitpunkten wurde jedoch kein Signifikanzniveau beim Vergleich der Untersuchungsgruppen untereinander erreicht. 6 Monate nach der Operation waren die Appetitstörungen in beiden Gruppen im Mittel stärker ausgeprägt als vor der Operation. Nach 6 Monaten gaben aber immerhin 65% der Patienten der Verumgruppe und 55% der Patienten der Kontrollgruppe an, keine Appetitstörungen mehr zu haben (vgl. Abbildung 3.7.7-1).

### Appetitmangel

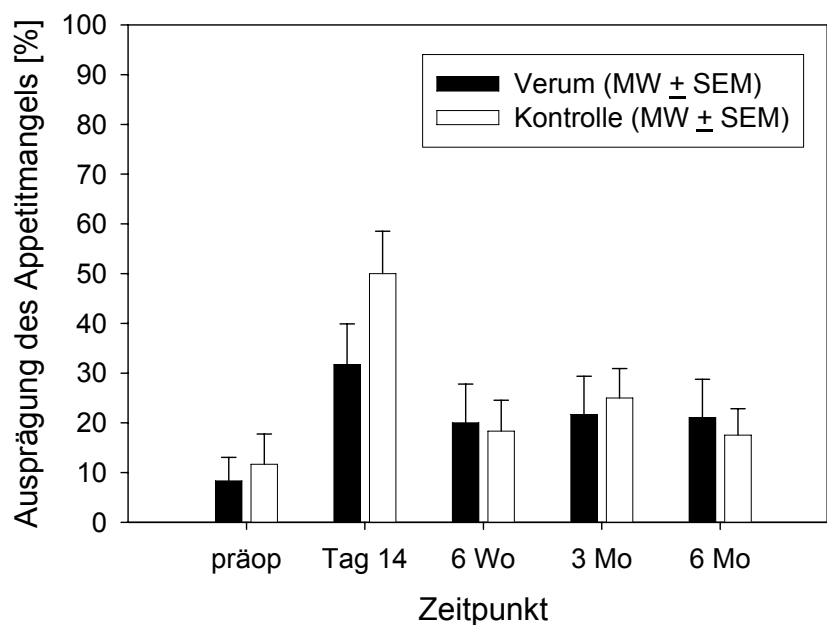


Abbildung 3.7.7-1: Symptomskala- Appetitmangel [%]

**Tabelle 3.7.7-1: Vergleich des Appetitmangels innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. 6 Mo	8,3 $\pm$ 4,8 vs. 21,1 $\pm$ 7,7 %	= 0,094	95,0 $\pm$ 2,5 vs. 17,5 $\pm$ 5,3 %	= 0,547
präop. vs. 3 Mo	8,3 $\pm$ 4,8 vs. 21,7 $\pm$ 7,8 %	= 0,109	95,0 $\pm$ 2,5 vs. 25,5 $\pm$ 5,9 %	= 0,064
präop. vs. 6 Wo	8,3 $\pm$ 4,8 vs. 20,0 $\pm$ 7,8 %	= 0,219	95,0 $\pm$ 2,5 vs. 18,3 $\pm$ 6,2 %	= 0,496
präop. vs. 14d	8,3 $\pm$ 4,8 vs. 31,7 $\pm$ 8,2 %	= 0,019 *	95,0 $\pm$ 2,5 vs. 50,0 $\pm$ 8,5 %	= 0,001 *



### 3.7.8. Übelkeit und Erbrechen

Die Symptomskala zeigte an Tag 14 für die Kontrollgruppe eine höhere Ausprägung an Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zur Testgruppe (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $7.5 \pm 2,6$  vs.  $15,8 \pm 5,1\%$ ;  $p = 0,472$ ). Nach 6 Wochen ( $15,0 \pm 5,3$  vs.  $5,8 \pm 2,2\%$ ;  $p = 0,202$ ), 3 Monaten ( $16,7 \pm 5,5$  vs.  $5,8 \pm 3,5 \%$ ;  $p = 0,087$ ) und 6 Monaten ( $13,2 \pm 5,2$  vs.  $10,5 \pm 5,1\%$ ;  $p = 0,63$ ) litten allerdings die Patienten der Studiengruppe häufiger an Übelkeit und Erbrechen als die Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 3.7.8-1). Beim Vergleich von experimenteller Gruppe mit der Kontrollgruppe wurden jedoch zu keinem Beobachtungszeitpunkt signifikante Unterschiede erreicht. Nach 6 Monaten waren 60% der Patienten in der experimentellen Gruppe und 70% der Patienten in der Kontrollgruppe frei von Übelkeit und Erbrechen. In der Studiengruppe ergaben sich beim intraindividuellen Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Gastrektomie signifikante Unterschiede, in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten 14 Tage nach der Operation. In beiden Gruppen war die Beschwerdesymptomatik hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen postoperativ stärker als vor der Operation (vgl. Tabelle 3.7.8-1).

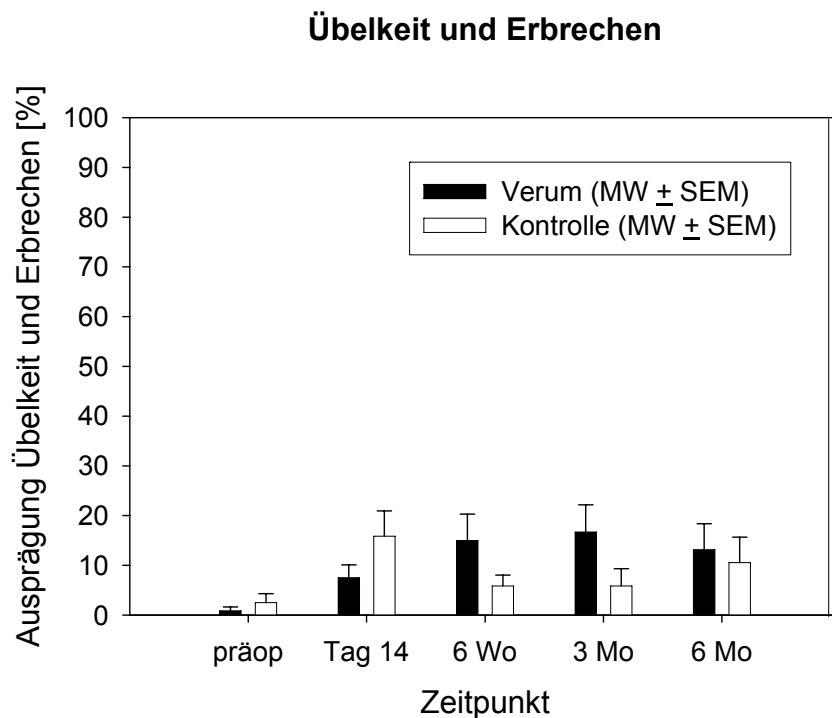


Abbildung 3.7.8-1: Symptomskala- Übelkeit und Erbrechen [%]

**Tabelle 3.7.8-1: Vergleich von Übelkeit und Erbrechen innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	0,8 ± 0,8 vs. 13,2 ± 5,2 %	= 0,016 *	2,5 ± 1,8 vs. 10,5 ± 5,1 %	= 0,219
präop. vs. 3 Mo	0,8 ± 0,8 vs. 16,7 ± 5,5 %	= 0,004 *	2,5 ± 1,8 vs. 5,8 ± 3,5 %	= 0,438
präop. vs. 6 Wo	0,8 ± 0,8 vs. 15,0 ± 5,3 %	= 0,007 *	2,5 ± 1,8 vs. 5,8 ± 2,2%	= 0,125
präop. vs. 14d	0,8 ± 0,8 vs. 7,5 ± 2,6 %	= 0,039 *	2,5 ± 1,8 vs. 15,8 ± 5,1 %	= 0,016 *

### 3.7.9. Obstipation und Diarrhoe

Die Patienten der Studiengruppe litten durchwegs häufiger an *Obstipation* als die Kontrollgruppe. Am deutlichsten war dieser Unterschied an Tag 14 ausgeprägt, wobei zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu ermitteln war (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) (Tag 14: 16,7 ± 7,1 vs. 3,3 ± 2,3%, p = 0,4; 6 Wochen, 11,6 ± 5,0 vs. 5,0 ± 5,0%, p = 0,3; 3 Monate, 6,7 ± 4,6 vs. 0,0 ± 0,0% p = 0,6; 6 Monate, 8,7 ± 4,3 vs. 3,5 ± 2,4% p = 0,6). In Abbildung 3.7.9-1 ist der Verlauf des Symptoms „Verstopfung“ veranschaulicht. Drei Monate nach der Gastrektomie klagte kein einziger Patient der Kontrollgruppe über Obstipation, wohingegen in der Verumgruppe zwei Patienten zu diesem Zeitpunkt angaben, an Verstopfung zu leiden. Hinsichtlich der Obstipation konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb beider Untersuchungsgruppen ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt im Vergleich mit den anderen Beobachtungszeitpunkten festgestellt werden (vgl. Tabelle 3.7.9-1).

### Obstipation

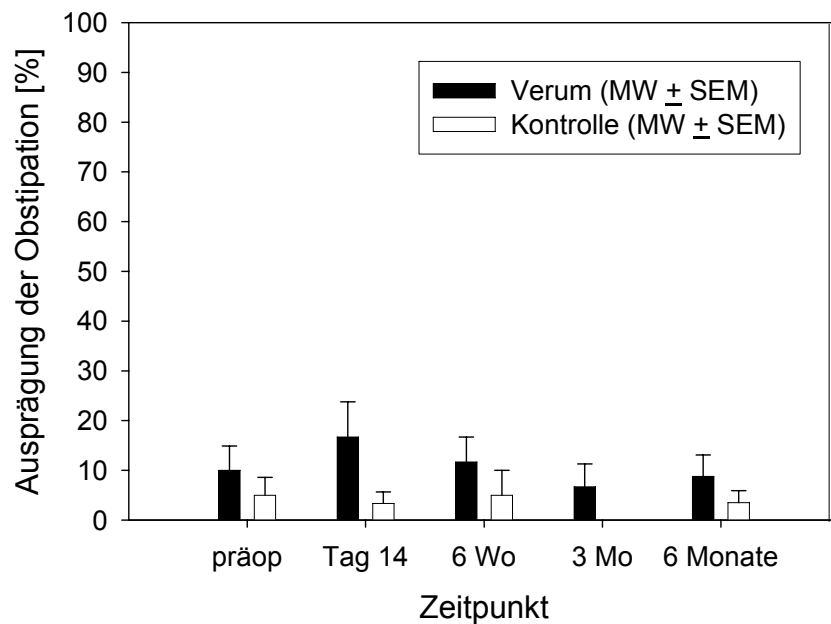


Abbildung 3.7.9-1: Symptomskala- Obstipation [%]

**Tabelle 3.7.9-1: Vergleich der Obstipationssymptomatik innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	10,0 ± 4,9 vs. 8,7 ± 4,3 %	= 0,844	5,0 ± 3,6 vs. 3,5 ± 2,4 %	= 0,875
präop. vs. 3 Mo	10,0 ± 4,9 vs. 6,7 ± 4,6 %	= 0,844	5,0 ± 3,6 vs. 0,0 ± 0,0 %	= 0,500
präop. vs. 6 Wo	10,0 ± 4,9 vs. 11,7 ± 5,0 %	= 1,0	5,0 ± 3,6 vs. 5,0 ± 5,0 %	= 1,0
präop. vs. 14d	10,0 ± 4,9 vs. 16,7 ± 7,1 %	= 0,461	5,0 ± 3,6 vs. 3,3 ± 2,3 %	= 0,500

Die Patienten der Kontrollgruppe litten an Tag 14 signifikant stärker unter *Diarrhoen* im Vergleich zu den Patienten der Studiengruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $4,9 \pm 2,7$  vs.  $35,0 \pm 7,8$  %;  $p = 0,01$ ). Anders ausgedrückt gaben 14 Tage nach der Gastrektomie 55% der Patienten in der Kontrollgruppe, aber nur 15% der Patienten der Verumgruppe Diarrhoen an. Insbesondere hatten 6 Monate nach der Gastrektomie 30% der Patienten in der Verumgruppe und 35% der Patienten der Kontrollgruppe Diarrhoen, wobei die Durchfälle in der Kontrollgruppe wesentlich stärker ausgeprägt waren, weshalb die Mittelwerte auch höher ausfielen (vgl. Abbildung 3.7.9-2). Beim Vergleich innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich nur in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativen Ausgangszeitpunkt

und dem Zeitpunkt 14 Tage und 3 Monate nach der Gastrektomie hinsichtlich einer postoperativ verstärkten Diarrhoeerkrankung (vgl. Tabelle 3.7.9-2).

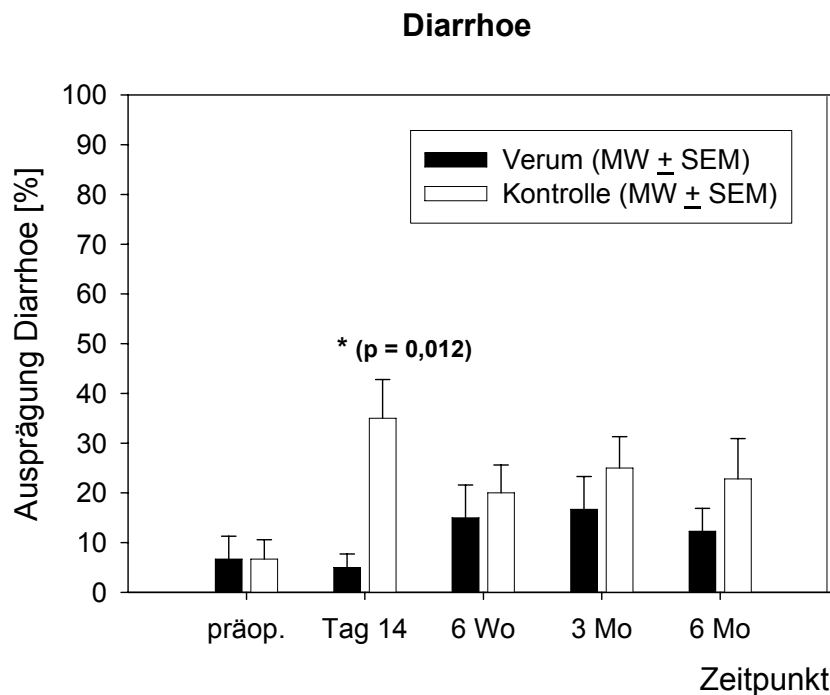


Abbildung 3.7.9-2: Symptomskala - Diarrhoe [%]

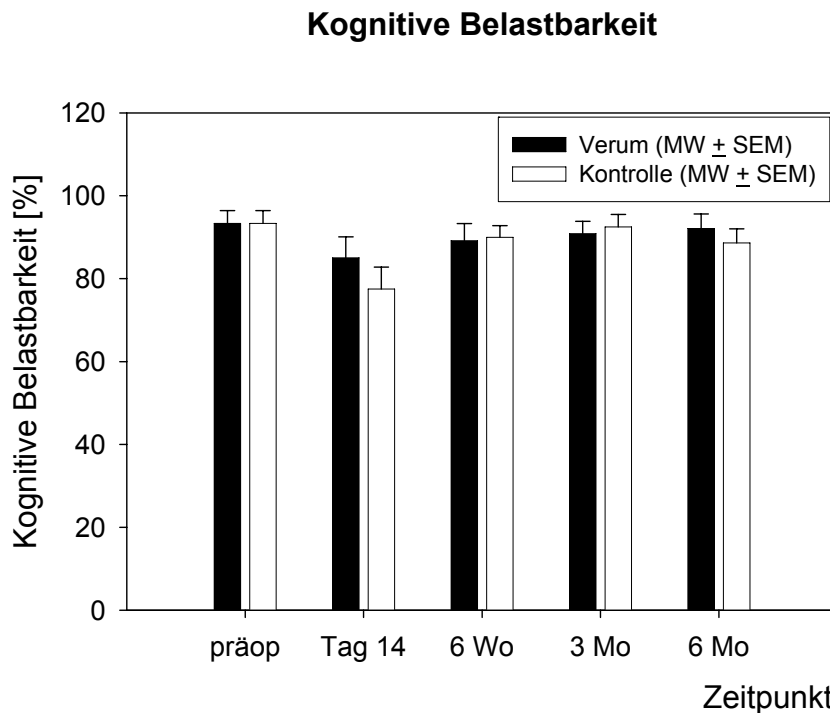
**Tabelle 3.7.9-2: Vergleich der Diarrhoesympptomatik innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	6,7 ± 4,6 vs. 12,3 ± 4,6 %	= 0,688	6,7 ± 3,9 vs. 22,8 ± 8,1 %	= 0,129
präop. vs. 3 Mo	6,7 ± 4,6 vs. 16,7 ± 6,6 %	= 0,313	6,7 ± 3,9 vs. 25,0 ± 6,3 %	= 0,032 *
präop. vs. 6 Wo	6,7 ± 4,6 vs. 15,0 ± 6,6 %	= 0,469	6,7 ± 3,9 vs. 20,0 ± 5,6 %	= 0,098
präop. vs. 14d	6,7 ± 4,6 vs. 5,0 ± 2,7 %	= 0,813	6,7 ± 3,9 vs. 35,0 ± 7,8 %	= 0,003 *

### 3.7.10. Kognitive Belastbarkeit

Die Patienten in der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt an Tag 14 in ihrer kognitiven Funktion weniger belastbar als die Testgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $85,0 \pm 5,1\%$  vs.  $77,5 \pm 5,3\%$ ;  $p = 0,2$ ) (vgl. Abbildung 3.7.10-1). Beim Vergleich innerhalb der Untersuchungsgruppen ergab sich nur in der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativen Ausgangszeitpunkt und dem Zeit-

punkt 14 Tage nach der Gastrektomie hinsichtlich einer postoperativ verschlechterten kognitiven Funktion (vgl. Tabelle 3.7.10). 6 Monate nach der Operation hatte die mentale Belastbarkeit in beiden Untersuchungsgruppen wieder weitgehend das präoperative Niveau erreicht.



**Abbildung 3.7.10-1: Funktionsskala - Kognitive Belastbarkeit [%]**

**Tabelle 3.7.10-1: Vergleich der kognitiven Belastbarkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	93,3 ± 3,1 vs. 92,1 ± 3,5 %	= 0,844	93,3 ± 3,1 vs. 88,6 ± 3,4 %	= 0,275
präop. vs. 3 Mo	98,0 ± 2,0 vs. 90,8 ± 3,1 %	= 0,496	93,3 ± 3,1 vs. 92,5 ± 3,1 %	= 0,813
präop. vs. 6 Wo	98,0 ± 2,0 vs. 89,2 ± 4,1 %	= 0,250	93,3 ± 3,1 vs. 90,0 ± 2,8 %	= 0,250
präop. vs. 14d	98,0 ± 2,0 vs. 85,0 ± 5,1 %	= 0,147	93,3 ± 3,1 vs. 77,5 ± 5,3 %	= 0,002 *

### 3.7.11. Emotionales Befinden

Das emotionale Befinden der Patienten der Testgruppe war zu allen Beobachtungszeitpunkten besser als das der Kontrollgruppe. An Tag 14 (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) ( $83,8 \pm 3,2$  vs.  $70,4 \pm 5,5\%$ ;  $p = 0,044$ ) und 6 Monate ( $88,16 \pm 4,2\%$  vs.  $71,0 \pm 6,1\%$ ;  $p = 0,045$ ) nach der Gastrektomie war das Befinden der Verumgruppe sogar signifikant besser als das der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 3.7.11-1). Die Verumgruppe beurteilte das emotionale Befinden nach der Gastrektomie allgemein sogar etwas besser als vor der Operation. Innerhalb der Kontrollgruppe verbesserte sich das emotionale Befinden 6 Wochen nach der Operation im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation signifikant (vgl. Tabelle 3.7.11-1).

#### Emotionales Befinden

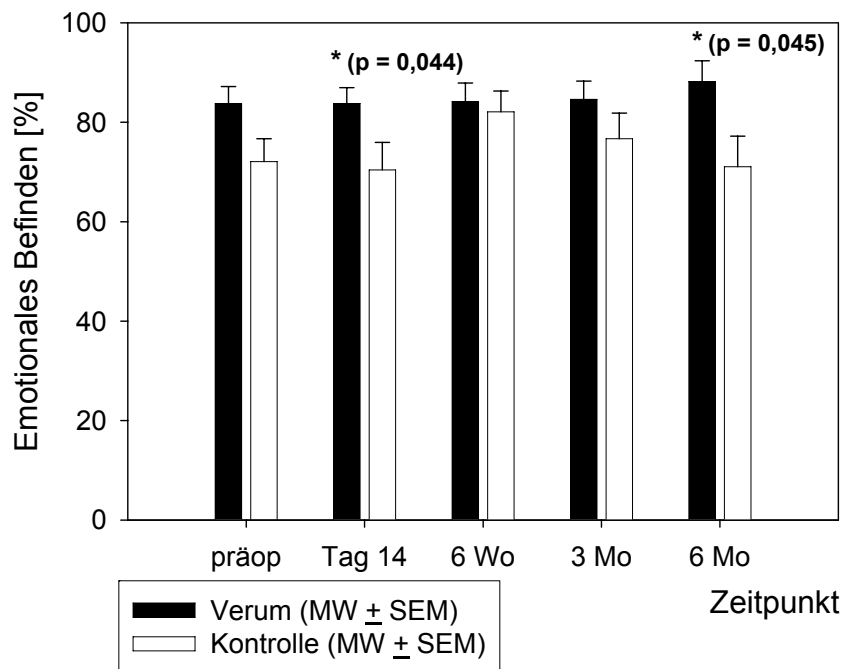


Abbildung 3.7.11-1: Funktionsskala - Emotionales Befinden

Tabelle 3.7.11-1: Vergleich der emotionalen Belastbarkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. 6 Mo	83,8 $\pm$ 3,4 vs. 88,2 $\pm$ 4,2 %	= 0,376	72,1 $\pm$ 4,6 vs. 71,1 $\pm$ 6,1 %	= 1,0
präop. vs. 3 Mo	83,8 $\pm$ 3,4 vs. 84,6 $\pm$ 3,7 %	= 0,715	72,1 $\pm$ 4,6 vs. 76,7 $\pm$ 5,2 %	= 0,378
präop. vs. 6 Wo	83,8 $\pm$ 3,4 vs. 84,2 $\pm$ 3,7 %	= 0,765	72,1 $\pm$ 4,6 vs. 82,1 $\pm$ 4,2 %	= 0,040 *
präop. vs. 14d	83,8 $\pm$ 3,4 vs. 83,8 $\pm$ 3,3 %	= 1,0	72,1 $\pm$ 4,6 vs. 70,4 $\pm$ 5,5 %	= 0,783

## 3.7.12. Soziale Belastbarkeit

Bezüglich der sozialen Belastbarkeit ergaben sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Lediglich 6 Monate nach der Operation beurteilten die Patienten der Studiengruppe ihre soziale Belastbarkeit besser als in der Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle:  $MW \pm SEM$ ) ( $92,9 \pm 3,9$  vs.  $82,5 \pm 5,9\%$ ,  $p = 0,2$ ) (siehe Abbildung 3.7.12-1). Die soziale Belastbarkeit war jedoch in beiden Untersuchungsgruppen 6 Monate nach der Gastrektomie nicht mehr ganz so hoch wie vor der Operation. Innerhalb der Kontrollgruppe verschlechterte sich die soziale Funktion 6 Wochen und 6 Monate nach der Operation im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation signifikant (vgl. Tabelle 3.7.12-1).

## Soziale Belastbarkeit

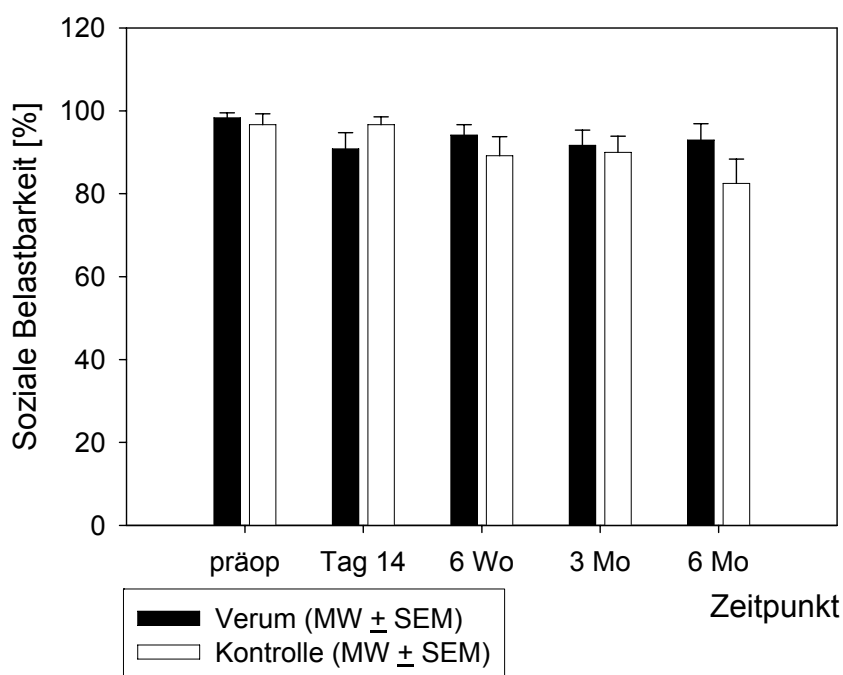


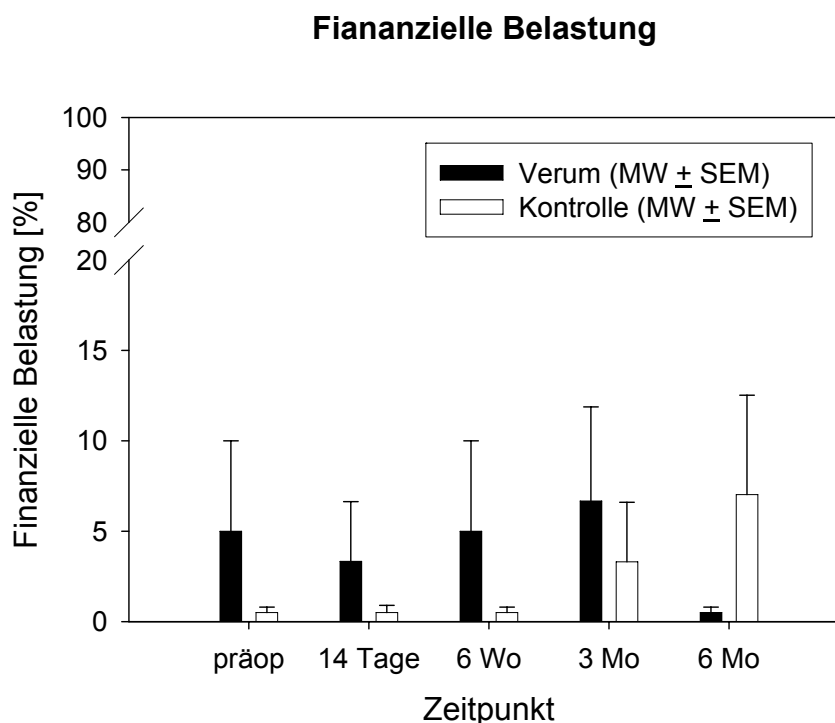
Abbildung 3.7.12-1: Funktionsskala - Soziale Belastbarkeit [%]

**Tabelle 3.7.12-1: Vergleich der sozialen Belastbarkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	98,3 ± 1,2 vs. 93,0 ± 3,9 %	= 0,125	96,7 ± 2,6 vs. 82,5 ± 5,9 %	= 0,031 *
präop. vs. 3 Mo	98,3 ± 1,2 vs. 91,7 ± 3,7 %	= 0,125	96,7 ± 2,6 vs. 90,0 ± 3,9 %	= 0,156
präop. vs. 6 Wo	98,3 ± 1,2 vs. 94,2 ± 2,5 %	= 0,250	96,7 ± 2,6 vs. 89,2 ± 4,6 %	= 0,031 *
präop. vs. 14d	98,3 ± 1,2 vs. 90,8 ± 3,9 %	= 0,063	96,7 ± 2,6 vs. 96,7 ± 1,9 %	= 1,0

### 3.7.13. Finanzielle Belastung

Die finanzielle Belastung wurde in beiden Gruppen während des gesamten Studienverlaufes nur als geringfügig, d.h. mit einer Symptomstärke unter 10% angegeben (vgl. Abbildung 3.7.13-1). Es ergaben sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Testgruppe und Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) (präop: 5  $\pm$  5,0 vs. 0  $\pm$  0,0%; 6 Mon: 0,0  $\pm$  0,0 vs. 7,0  $\pm$  5,5%). Auch innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der präoperativen Ausgangssituation mit den anderen Beobachtungszeitpunkten (vgl. Tabelle 3.7.13-1). Beachtenswert ist das niedrige Niveau der finanziellen Belastung in beiden Gruppen. Die Patienten währnten sich trotz der längeren Krankheitsperiode in finanziell weitgehend gesicherten Verhältnissen. Letztlich gaben zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Gastrektomie kein Patient in der experimentellen Gruppe und zwei Patienten in der Kontrollgruppe finanzielle Probleme an.



**Abbildung 3.7.13-1: Symptomskala - Finanzielle Belastung [%]**



**Tabelle 3.7.13-1: Vergleich der finanziellen Belastung innerhalb der Untersuchungsgruppen**

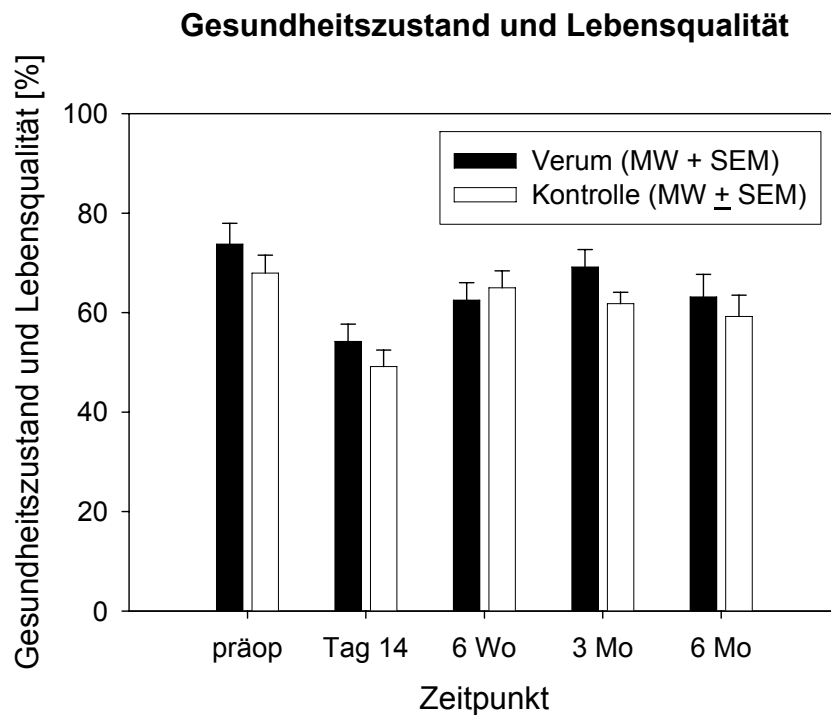
Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	5,0 ± 5,0 vs. 0,0 ± 0,0 %	= 1,0	0,0 ± 0,0 vs. 7,0 ± 5,5 %	= 0,5
präop. vs. 3 Mo	5,0 ± 5,0 vs. 6,7 ± 5,2 %	= 1,0	0,0 ± 0,0 vs. 3,3 ± 3,3 %	= 1,0
präop. vs. 6 Wo	5,0 ± 5,0 vs. 5,0 ± 5,0 %	= 1,0	0,0 ± 0,0 vs. 0,0 ± 0,0 %	= 1,0
präop. vs. 14d	5,0 ± 5,0 vs. 3,3 ± 3,3 %	= 1,0	0,0 ± 0,0 vs. 0,0 ± 0,0 %	= 1,0

### 3.7.14. Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität

In der Studiengruppe ergaben sich beim intraindividuellen Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten 14 Tage, 6 Wochen und 6 Monate nach der Gastrektomie signifikante Unterschiede, in der Kontrollgruppe beim Vergleich der präoperativen Ausgangssituation mit der eigenen Einschätzung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität 14 Tage nach der Operation (vgl. Tabelle 3.7.14-1). Mit Ausnahme des Zeitpunktes 6 Wochen nach der Gastrektomie wurden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität in der Studiengruppe durchwegs besser bewertet als in der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede konnten zwischen den Untersuchungsgruppen nicht festgestellt werden (vgl. Abbildung 3.7.14-1). In beiden Gruppen wurden der Gesundheitszustand und die Lebensqualität 14 Tage nach der Gastrektomie am schlechtesten beurteilt. Diese Einschätzung besserte sich jedoch zu den nachfolgenden Messzeitpunkten. Sie blieb in beiden Gruppen 6 Monate nach der Operation aber immer noch unter den präoperativen Ausgangswerten.

**Tabelle 3.7.14-1: Vergleich von Gesundheit und Lebensqualität innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	73,6 ± 4,2 vs. 63,2 ± 4,5 %	= 0,008 *	67,9 ± 3,6 vs. 59,2 ± 4,3 %	= 0,220
präop. vs. 3 Mo	73,6 ± 4,2 vs. 69,2 ± 3,5 %	= 0,225	67,9 ± 3,6 vs. 61,2 ± 2,3 %	= 0,125
präop. vs. 6 Wo	73,6 ± 4,2 vs. 62,5 ± 3,5 %	= 0,025 *	67,9 ± 3,6 vs. 65,0 ± 3,4 %	= 0,477
präop. vs. 14d	73,6 ± 4,2 vs. 54,2 ± 3,5 %	< 0,001 *	67,9 ± 3,6 vs. 49,2 ± 3,3 %	< 0,001 *



**Abbildung 3.7.14-1: Funktionsskala - Gesundheitszustand und Lebensqualität [%]**

### 3.7.15. Dysphagie und Odynophagie

Mit Ausnahme des Zeitpunktes von 6 Wochen nach der Gastrektomie waren die Probleme und Beschwerden bei der Aufnahme flüssiger und fester Nahrung in der Kontrollgruppe an Tag 14 sowie 6 Monate nach der Operation etwas stärker ausgeprägt als im Vergleich zur Testgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) (Tag 14:  $13,7 \pm 4,1$  vs.  $9,2 \pm 4,3\%$ ,  $p = 0,68$ ; 6 Mon:  $13,6 \pm 5,2$  vs.  $17,1 \pm 5,9\%$ ,  $p = 0,78$ ) (vgl. Abbildung 3.7.15-1). Im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation wurden innerhalb der Testgruppe die Beschwerden beim Essen und Trinken zu allen späteren Beobachtungszeitpunkten, innerhalb der Kontrollgruppe nach 14 Tagen, 3 Monaten und 6 Monaten signifikant schlechter bewertet (vgl. Tabelle 3.7.15-1). Sechs Monate nach der Gastrektomie gaben 60% der Patienten der experimentellen Gruppe und 40% der Patienten der Kontrollgruppe an, nur mehr wenig Beschwerden beim Essen und Trinken zu haben, wenn sie ihre Mahlzeiten gut kauten und mehrere kleinere Portionen über den Tag verzehrten.

## Dysphagie/Odynophagie

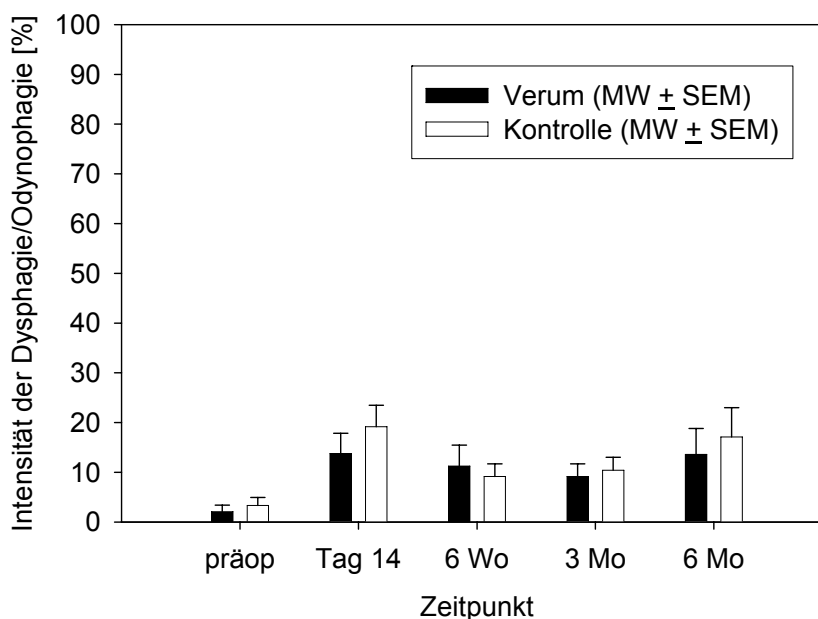


Abbildung 3.7.15-1: Symptomskala - Dysphagie/Odynophagie [%]

Tabelle 3.7.15-1: Vergleich der Dysphagie/Odynophagie innerhalb der Untersuchungsgruppen

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	2,1 ± 1,4 vs. 13,6 ± 5,2 %	= 0,016 *	3,3 ± 1,6 vs. 17,1 ± 6,0 %	= 0,032 *
präop. vs. 3 Mo	2,1 ± 1,4 vs. 9,2 ± 2,5 %	= 0,002 *	3,3 ± 1,6 vs. 10,4 ± 2,6 %	= 0,01 *
präop. vs. 6 Wo	2,1 ± 1,4 vs. 11,3 ± 4,2 %	= 0,034 *	3,3 ± 1,6 vs. 9,2 ± 2,5 %	= 0,105
präop. vs. 14d	2,1 ± 1,4 vs. 13,6 ± 4,1 %	= 0,016*	3,3 ± 1,6 vs. 19,2 ± 4,3 %	= 0,002 *

## 3.7.16. Gastrointestinale Probleme

Die gastrointestinalen Probleme (Blähungen, Aufstoßen, Sodbrennen, Völlegefühl, Schmerzen und Beschwerden im Magenbereich) waren an Tag 14 (Verum vs. Kontrolle: MW ± SEM) ( $14,8 \pm 2,6$  vs.  $19,1 \pm 4,3\%$ ;  $p = 0,68$ ) und 6 Monate ( $11,5 \pm 2,7$  vs.  $16,3 \pm 4,9\%$ ;  $p = 0,78$ ) nach der Operation in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt als in der experimentellen Gruppe (vgl. Abbildung 3.7.16-1). Es traten zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auf. Nur 15% der Patienten der Verumgruppe und 20% der Patienten der

Kontrollgruppe gaben 6 Monate nach der Gastrektomie an, frei von Beschwerden der gastrointestinalen Passage zu sein. Die Kontrollgruppe beurteilte beim intraindividuellen Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit den Werten nach 14 Tagen die gastrointestinale Problematik signifikant schlechter (vgl. Tab. 3.7.16-1).

### Gastrointestinale Probleme

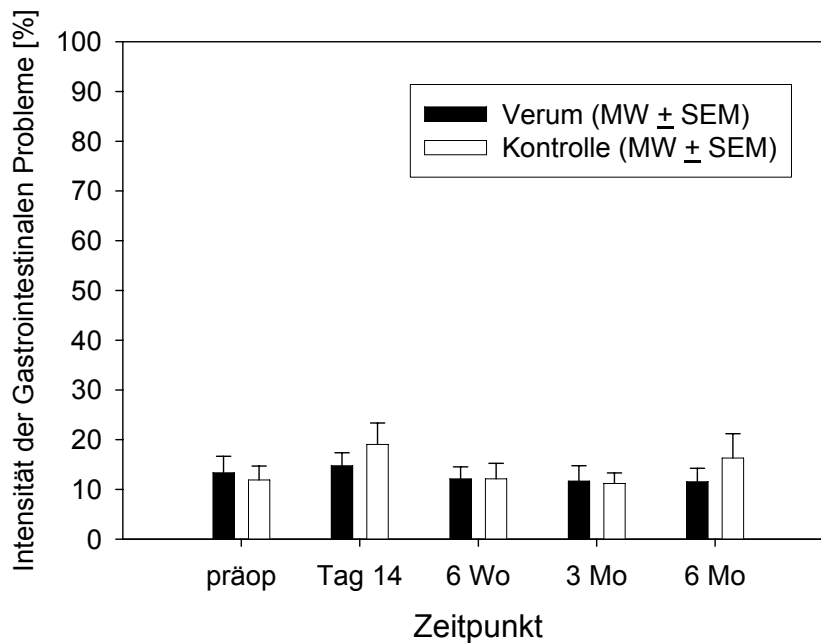


Abbildung 3.7.16-1: Symptomskala - Gastrointestinale Probleme [%]

**Tabelle 3.7.16-1: Vergleich der gastrointestinalen Probleme innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW ± SEM	p	MW ± SEM	p
präop. vs. 6 Mo	13,3 ± 3,3 vs. 11,5 ± 2,7 %	= 0,836	11,9 ± 2,8 vs. 16,3 ± 4,9 %	= 0,487
präop. vs. 3 Mo	13,3 ± 3,3 vs. 11,7 ± 3,1 %	= 0,353	11,9 ± 2,8 vs. 11,2 ± 2,1 %	= 0,811
präop. vs. 6 Wo	13,3 ± 3,3 vs. 12,1 ± 2,4 %	= 0,768	11,9 ± 2,8 vs. 12,1 ± 3,2 %	= 0,762
präop. vs. 14d	13,3 ± 3,3 vs. 14,8 ± 2,6 %	= 0,721	11,9 ± 2,8 vs. 19,1 ± 4,3 %	= 0,049 *

### 3.7.17. Esserlebnis

Die Antworten der Befragung zum Esserlebnis (Geschmacksveränderungen, Essen im Beisein anderer, trockener Mund, Essensdauer, Essensgenuss) waren beim Vergleich zwischen Kontroll- und Verumgruppe zu den einzelnen Beobachtungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. In beiden Gruppen war das Esserlebnis 14 Tage nach der Gastrektomie am stärksten beeinträchtigt. 6 Monate nach der Operation wurden die präoperativen Ausgangswerte noch nicht erreicht, d.h. die Freude am Essen war noch etwas geschmälert (vgl. Abbildung 3.7.17-1). Innerhalb beider Untersuchungsgruppen war das Esserlebnis im Vergleich zu den präoperativen Durchschnittswerten signifikant verringert an Tag 14 und nach 6 Wochen nach der Operation und innerhalb der experimentellen Gruppe auch beim Vergleich der präoperativen Ausgangswerte mit dem Esserlebnis 3 und 6 Monate nach der Gastrektomie (vgl. Tabelle 3.7.17-1).

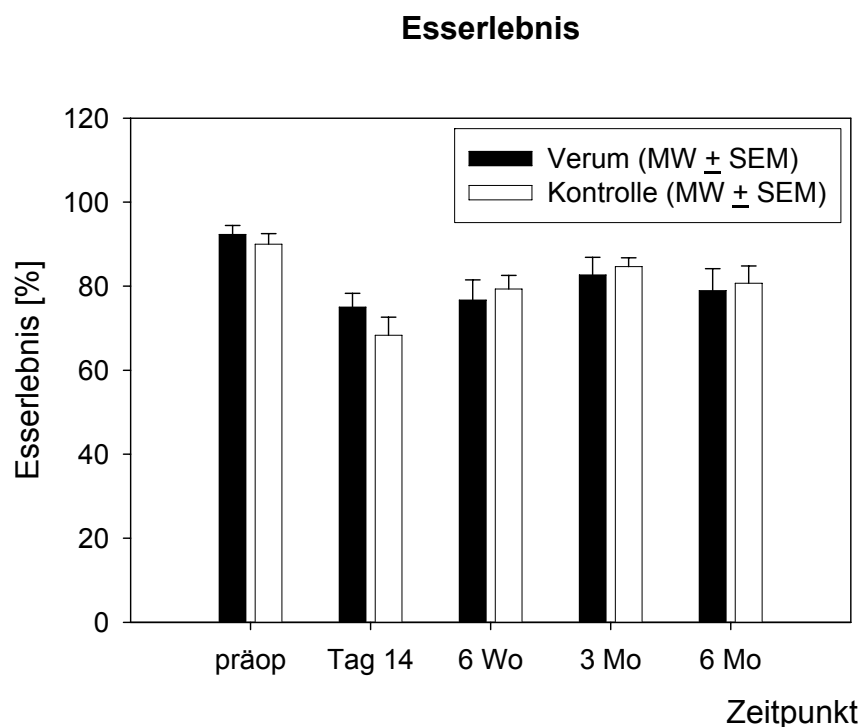


Abbildung 3.7.17-1: Funktionsskala - Esserlebnis [%]

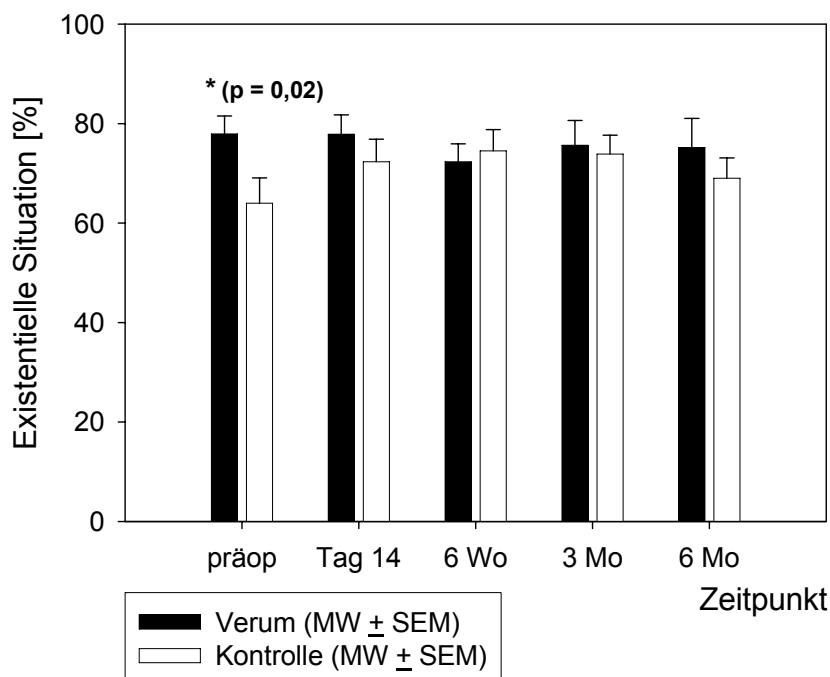
**Tabelle 3.7.17-1: Vergleich des Esserlebnisses innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte.	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. 6 Mo	92,3 $\pm$ 2,1 vs. 79,0 $\pm$ 5,3 %	= 0,002 *	90,0 $\pm$ 2,5 vs. 80,7 $\pm$ 4,1 %	= 0,068
präop. vs. 3 Mo	92,3 $\pm$ 2,1 vs. 82,7 $\pm$ 3,2 %	= 0,018 *	90,0 $\pm$ 2,5 vs. 84,7 $\pm$ 2,1 %	= 0,076
präop. vs. 6 Wo	92,3 $\pm$ 2,1 vs. 76,7 $\pm$ 4,3 %	= 0,002 *	90,0 $\pm$ 2,5 vs. 79,3 $\pm$ 3,2 %	= 0,003*
präop. vs. 14d	92,3 $\pm$ 2,1 vs. 75,0 $\pm$ 3,3 %	< 0,001 *	90,0 $\pm$ 2,5 vs. 68,3 $\pm$ 4,3 %	< 0,001 *

### 3.7.18. Existentielle Situation

Der Vergleich der existentiellen Situation der Patienten (Zukunftsängste, Haarausfall, Körperbild, Sorgen bezüglich Gewichtsabnahme und Krankheit) zwischen den Untersuchungsgruppen ergab mit Ausnahme von der präoperativen Ausgangssituation keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung 3.7.18-1). Innerhalb der Kontrollgruppe wurde die existentielle Situation 6 Wochen und 3 Monate nach der Operation im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation signifikant besser beurteilt, innerhalb der Studiengruppe ergaben sich jedoch keine signifikanten Schwankungen in Bezug auf die präoperative Situation (vgl. Tabelle 3.7.18-1).

#### Existenzielle Situation



**Abbildung 3.7.18-1: Funktionsskala - Existentielle Situation [%]**

**Tabelle 3.7.1-18: Vergleich der existentiellen Situation innerhalb der Untersuchungsgruppen**

Untersuchungszeitpunkte	Verum		Kontrolle	
	MW $\pm$ SEM	p	MW $\pm$ SEM	p
präop. vs. 6 Mo	77,9 $\pm$ 3,6 vs. 75,2 $\pm$ 5,9 %	= 0,361	64,0 $\pm$ 5,1 vs. 69,0 $\pm$ 4,1 %	= 0,305
präop. vs. 3 Mo	77,9 $\pm$ 3,6 vs. 75,6 $\pm$ 5,1 %	= 0,492	64,0 $\pm$ 5,1 vs. 73,8 $\pm$ 3,9 %	= 0,040 *
präop. vs. 6 Wo	77,9 $\pm$ 3,6 vs. 72,3 $\pm$ 3,6 %	= 0,061	64,0 $\pm$ 5,1 vs. 74,5 $\pm$ 4,3 %	= 0,019 *
präop. vs. 14d	77,9 $\pm$ 3,6 vs. 77,8 $\pm$ 3,9 %	= 0,588	64,0 $\pm$ 5,1 vs. 72,3 $\pm$ 4,5 %	= 0,112

### 3.8. Kostaufbau

In Tabelle 10 des Anhangs sind Mittelwerte einschließlich der Standardfehler des Mittelwertes (SEM) von Energie-, Fett-, Eiweiß-, Kohlehydrat- und Calciumzufuhr von Tag 6 bis Tag 11 des oralen Kostaufbaus in Studien- und Kontrollgruppe aufgeführt. In Tabelle 12 im Anhang ist die Häufigkeit und die Regelmäßigkeit des Verzehrs der eiweißreichen Trinknahrung MERITENE<sup>®</sup> in der Kontrollgruppe aufgelistet. Dabei haben 9 Patienten (entsprechend 45% der Kontrollgruppe) das Trinken von MERITENE<sup>®</sup> generell ablehnt, da sie die Trinknahrung schon kannten oder bereits eine Abneigung gegen süße Getränke auf Milchbasis bestand. 7 Patienten (35% der Kontrollgruppe) haben MERITENE<sup>®</sup> in der stationären Phase nur sporadisch (zwischen ein- bis fünfmal in einer Menge von ca. 250ml/d) probiert, dann aber aufgrund von Übelkeit, Durchfällen bzw. Lactoseunverträglichkeit und/oder Geschmacksaversionen das weitere Trinken von MERITENE<sup>®</sup> abgelehnt. 3 Patienten (15% der Kontrollgruppe) haben MERITENE<sup>®</sup> zwar während des stationären Aufenthaltes nicht getrunken, da bereits die normale Krankenhauskost ein Völlegefühl hervorrief, haben jedoch nach dem stationären Aufenthalt bis 6 Wochen nach der Gastrektomie 250 ml MERITENE<sup>®</sup> alle 1-2 Tage regelmäßig getrunken. Nur ein Patient der Kontrollgruppe (5%) hat MERITENE<sup>®</sup> während des stationären Aufenthaltes sporadisch probiert und nach der Entlassung bis 6 Wochen nach der Gastrektomie 250 ml MERITENE<sup>®</sup> täglich getrunken. Kein Patient der Kontrollgruppe hat also MERITENE<sup>®</sup> kontinuierlich von Tag 11 bis 6 Wochen postoperativ verzehrt. Die Aufnahme von Kalorien, Hauptnährstoffen und Calcium durch MERITENE<sup>®</sup> wurde der oralen Energie-, Fett-, Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Calciumzufuhr der Kontrollgruppe hinzugerechnet.

### 3.8.1. Erste Stuhlentleerung

Die postoperative Zeitspanne bis zur *ersten Stuhlentleerung* unterschied sich in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen. Sie betrug in der Verumgruppe (MW  $\pm$  SEM)  $4,3 \pm 0,3$  Tage und in der Kontrollgruppe  $4,5 \pm 0,3$  Tage ( $p = 0,5$ ). In beiden Gruppen gab es einen Ausreißer mit einer Zeitspanne zur ersten postoperativen Defäkation von 7 Tagen.

### 3.8.2. Energiezufuhr

Trotz der zusätzlichen Gabe von Sondenkost verzehrte die Verumgruppe während des Kostaufbaus zwischen Tag 6 und Tag 11 durchwegs mehr Kalorien, wenn auch ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) (durchschnittlich zwischen Tag 6-11:  $957,7 \pm 44,2$  kcal/d vs.  $861,3 \pm 37,7$  kcal/d). Die enterale Zufuhr an Kalorien sank in der Testgruppe zu keinem Zeitpunkt unter den Wert von 1500 kcal, wohingegen die Kontrollgruppe bezogen auf die enterale Zufuhr bis Tag 11 nur bis zu knapp 1000 kcal verkostete. Rechnet man die enterale Energiezufuhr der immunonutritiven Supplementierung in der Verumgruppe zur oralen Kalorienzufuhr hinzu, ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe von Tag 6 bis einschließlich Tag 11 ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die enterale Energiezufuhr ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 3.8.2-1).

#### Energiebilanz:

Beim Vergleich der enteralen Energieaufnahme am 7. postoperativen Tag in der Verumgruppe, die sich aus 1000 kcal enteraler Immunonutrition und durchschnittlich  $842 \pm 73$  kcal (MW  $\pm$  SEM) oraler Kalorienzufuhr zusammensetzte, mit der enteralen Energiezufuhr der Kontrollgruppe, die mit  $752 \pm 74$  kcal aus dem oralen Kostaufbau stammte (incl. MERITENE<sup>®</sup> ab Tag 10), ergab sich in Zusammenschau mit dem über die indirekte Kalorimetrie ermittelten Ruheenergiebedarf (REE) an Tag 5-7, dass in der Verumgruppe die enterale Energiezufuhr in Einklang mit dem tatsächlichen REE stand (Zufuhr vs. REE  $\pm$  SEM) ( $1842 \pm 73$  vs.  $1833 \pm 64$  kcal). Dagegen lag an Tag 5-7 in der Kontrollgruppe die enterale Zufuhr an Kalorien signifikant unter dem gemessenen Ruheenergiebedarf (Zufuhr vs. REE: MW  $\pm$  SEM) ( $752 \pm 74$  vs.  $1908 \pm 64$  kcal,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 3.8.2-2). Da die Patienten bei der Messung an Tag 5-7 nüchtern waren bzw. keine nahrungsinduzierte Thermogenese zu erwarten war und die arbeitsinduzierte Thermogenese aufgrund der Bettlägrigkeit nur sehr gering aus-



geprägt gewesen sein dürfte, müsste der REE zu diesem Messzeitpunkt dem Gesamtkalorienbedarf nahekommen.

### Enterale Energiezufuhr nach Gastrektomie

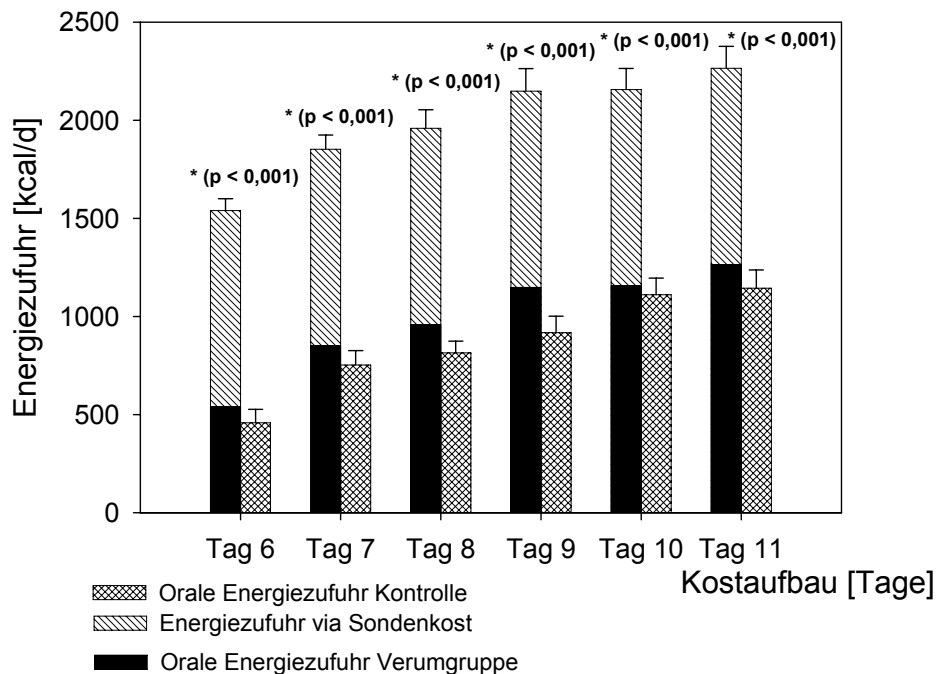


Abbildung 3.8.2-1: Enterale Energiezufuhr nach Gastrektomie [kcal/d]

### Enterale Zufuhr versus Ruheenergiebedarf

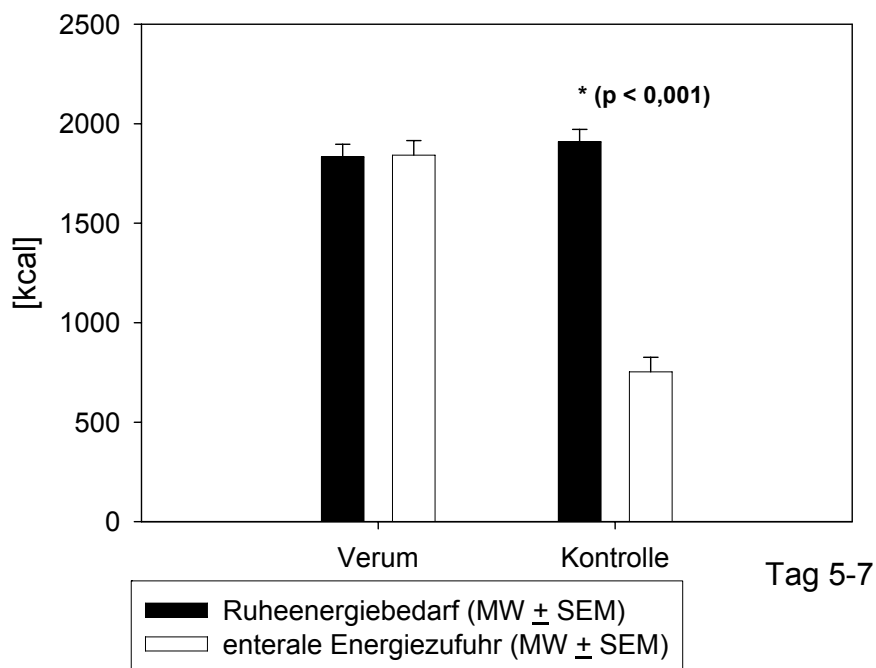


Abbildung 3.8.2-2: Enterale Zufuhr vs. Ruhenenergiebedarf [kcal]

### 3.8.3. Fettzufuhr

Die Patienten der experimentellen Gruppe nahmen im Rahmen ihres Kostaufbaus zwischen Tag 6 und Tag 11 durchwegs höhere Fettmengen als die Patienten der Kontrollgruppe zu sich. Signifikante Unterschiede beim ausschließlich oralen Fettverzehr zwischen den Untersuchungsgruppen traten dabei an Tag 6 (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) ( $22 \pm 3$  g/d vs.  $15 \pm 3$  g/d;  $p = 0,028$ ) und an Tag 9 ( $43 \pm 5$  g/d vs.  $31 \pm 3$  g/d;  $p = 0,035$ ) auf. Der durchschnittliche orale Fettverzehr zwischen Tag 6 und 11 betrug in der Studiengruppe  $36 \pm 2$  g/d und in der Kontrollgruppe  $28 \pm 2$  g/d (Verum  $\pm$  SEM). Bei der Betrachtung der enteralen Fettzufuhr kam in der experimentellen Gruppe zum oralen Fettverzehr eine Fettmenge von 28g/d aus der jejunalen Immunonutrition hinzu, so dass sich an allen Tagen des Kostaufbaus von Tag 6 bis einschließlich Tag 11 ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab, der diese zusätzliche jejunale Fettzufuhr fehlte (vgl. Abbildung 3.8.3-1).

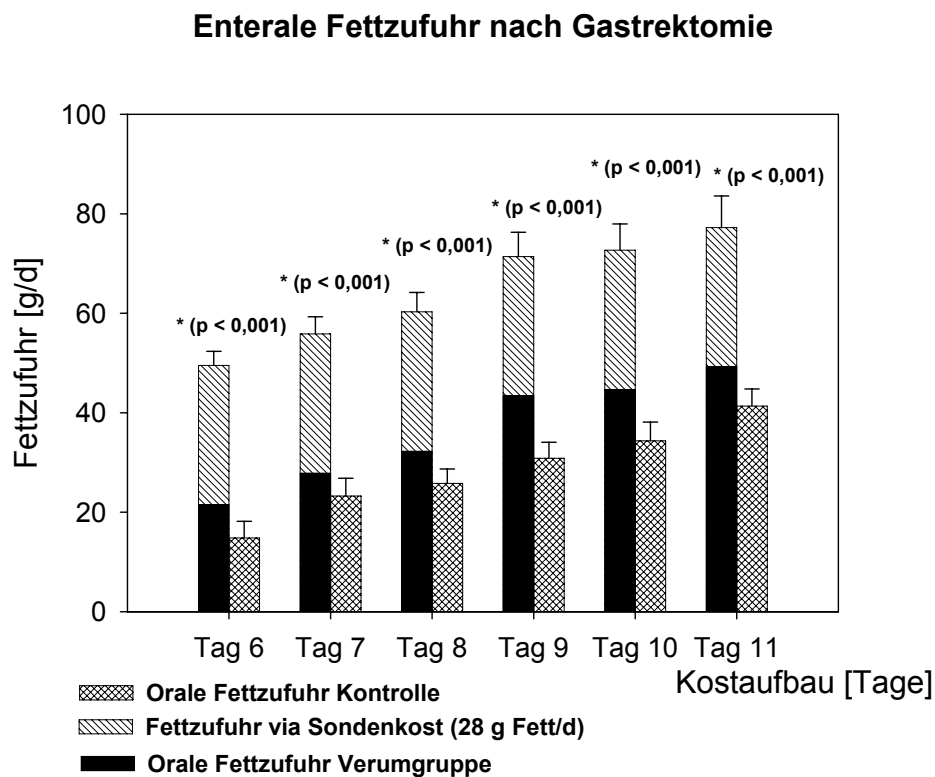


Abbildung 3.8.3-1: Enterale Fettzufuhr nach Gastrektomie [g/d]

### 3.8.4. Eiweißzufuhr

Die orale Eiweißzufuhr der experimentellen Gruppe war an Tag 7, Tag 8 und Tag 11 höher als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Geringfügig mehr Eiweiß aßen die Patienten der Kontrollgruppe an Tag 6 und 10 im Vergleich zur Testgruppe. Signifikant mehr Eiweiß nahmen die Patienten der Studiengruppe an Tag 9 im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Verum vs. Kontrolle: MW  $\pm$  SEM) ( $44,5 \pm 5,1$  g/d vs.  $31,7 \pm 3,6$  g/d;  $p = 0,044$ ). Rechnet man die Eiweißzufuhr aus der supplementären Immunonutrition dem oralen Eiweißverzehr der Testgruppe hinzu, so ergab sich beim Vergleich dieser enteralen Eiweißzufuhr mit der Kontrollgruppe an allen Tagen des Kostaufbaus zwischen Tag 6 bis einschließlich Tag 11 ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 3.8.4-1). Der durchschnittliche Eiweißverzehr zwischen Tag 6 und 11 betrug in der Verumgruppe  $36,5 \pm 2,0$  g/d vs.  $33,9 \pm 1,9$  g/d in der Kontrolle.

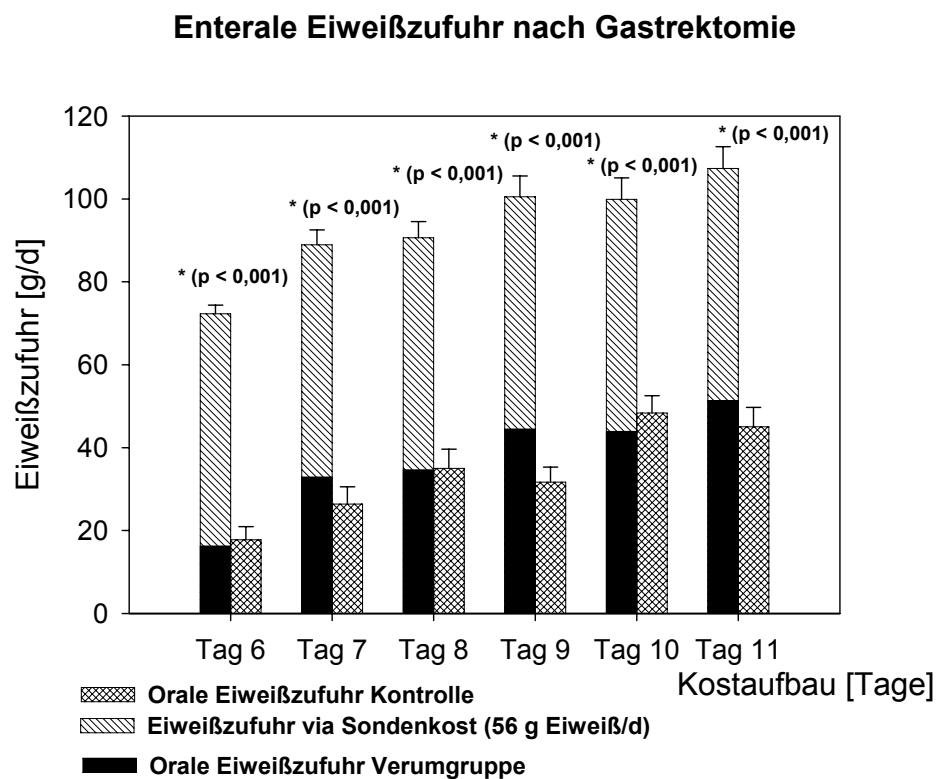


Abbildung 3.8.4-1: Enterale Eiweißzufuhr nach Gastrektomie [g/d]

### 3.8.5. Kohlenhydratzufuhr

Die Menge der oral zugeführten Kohlenhydrate von Test- und Kontrollgruppe im Rahmen des Kostaufbaus war im Studienverlauf vergleichbar. Errechnete man einen Durchschnittswert der oral aufgenommenen Kohlenhydrate zwischen Tag 6 und Tag 11, so verzehrte die Verumgruppe rund  $120,1 \pm 5,9$  g/d und die Kontrolle  $115,0 \pm 5,8$  g/d. Zu keinem Zeitpunkt traten signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen bezüglich des oralen Kohlenhydratverzehrs auf. Zählte man zu der oralen Kohlenhydratzufuhr der Verumgruppe die Kohlenhydratzufuhr aus der supplementären Immunonutrition hinzu, ergab sich beim Vergleich mit dem enteralen Kohlenhydratverzehr der Kontrollgruppe an allen Tagen des Kostaufbaus ausgehend von Tag 6 bis einschließlich Tag 11 ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 3.8.5-1).

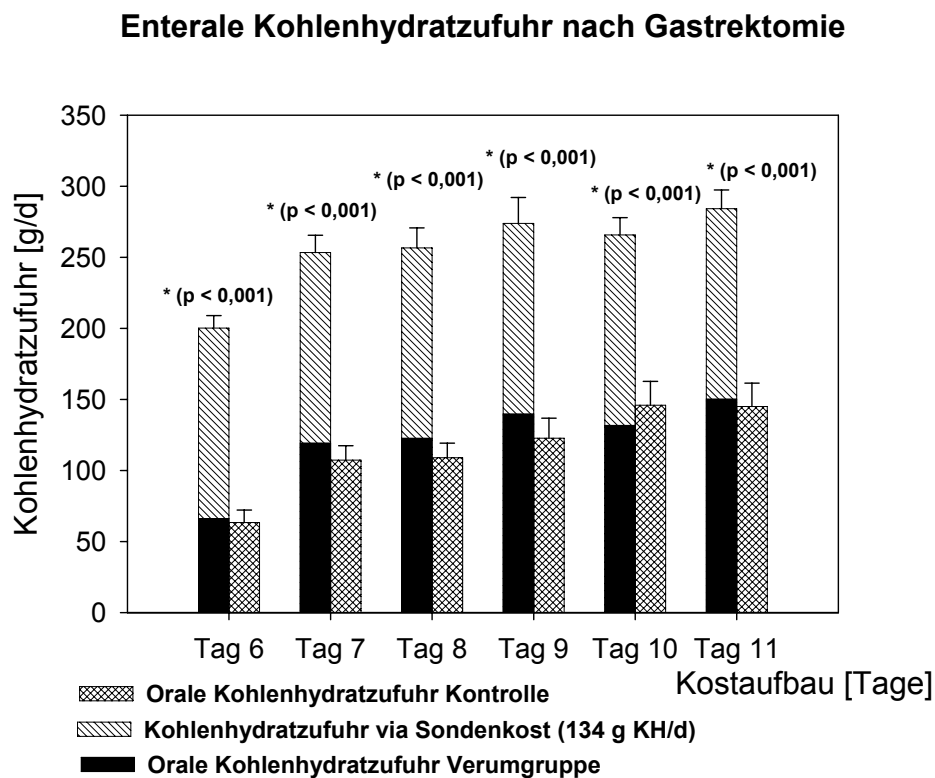


Abbildung 3.8.5-1: Enterale Kohlenhydratzufuhr nach Gastrektomie [g/d]

### 3.8.6. Calciumzufuhr

Mit Ausnahme von Tag 6 nahmen die Patienten der experimentellen Gruppe zwischen Tag 6 und Tag 11 im Rahmen ihres oralen Kostaufbaus mehr Calcium zu sich als die Patienten der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 3.8.6-1). Errechnete man den Durchschnittswert zwischen Tag 6 und Tag 11, so nahm die Verumgruppe täglich rund  $450,6 \pm 26,1$  mg/d Calcium und die Kontrollgruppe rund  $406,2 \pm 26,9$  mg/d Calcium auf. Bezüglich der oralen Calciumzufuhr wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Bei Betrachtung der enteralen Calciumzufuhr waren die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen an allen Tagen des Kostaufbaus von Tag 6 bis einschließlich Tag 11 signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ), wenn die enterale Calciumzufuhr der Sondenkost bei den Patienten der Verumgruppe mit eingerechnet wurde.

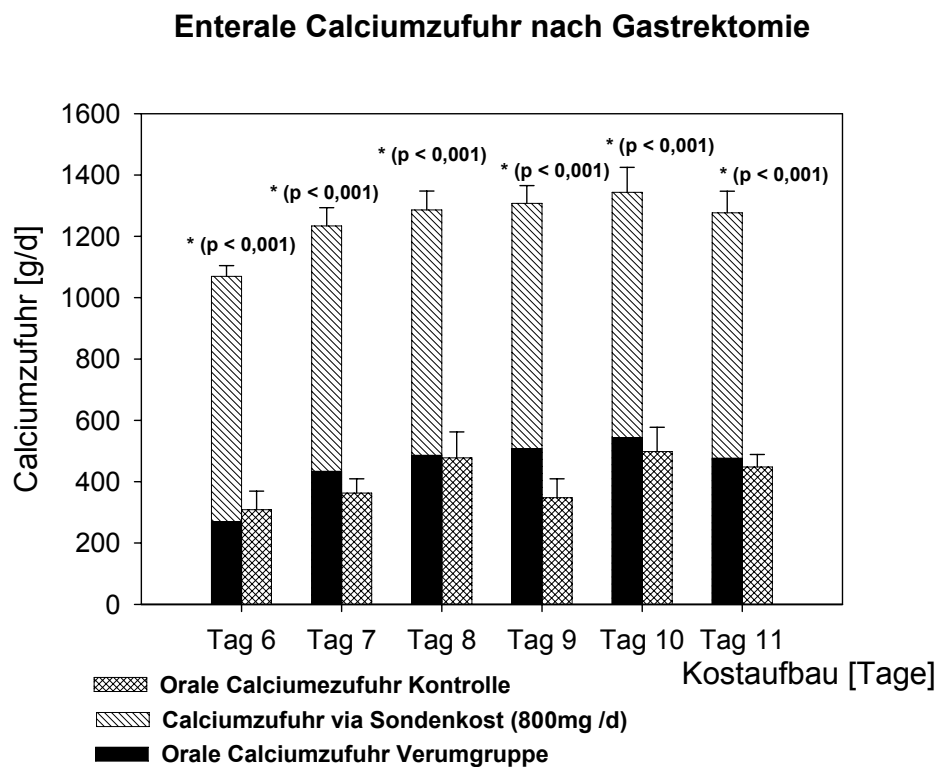


Abbildung 3.8.6-1: Enterale Calciumzufuhr nach Gastrektomie [mg/d]

## 4. Diskussion

Zur Erleichterung der Zusammenschau soll in Punkt 4.1. der eigentlichen Diskussion der relevanten Resultate ein kurzer Umriss des vorliegenden Pilotprojektes, dessen wesentliche Ergebnisse und eine kurze Erläuterung zur Begriffsbestimmung der Immunonutrition vorangestellt werden.

### 4.1. Vorstellung der Pilotstudie

Im Ernährungsteam der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums der Universität Regensburg wurden im Zeitraum von 07/2001 bis 02/2005 40 Patienten der allgemeinchirurgischen Stationen, bei denen aufgrund ihres Magenkarzinoms eine Gastrektomie erfolgen musste, in die vorliegende Studie eingeschlossen. Jeweils 20 Patienten wurden mittels eines Randomisierungsschemas der Verumgruppe oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Die experimentelle Gruppe erhielt postoperativ über 6 Wochen eine jejunale Supplementierung mit einer immunonutritiven Sondenkost (IMPACT<sup>®</sup>), die Kontrollgruppe dagegen einen konventionellen Kostaufbau ohne jejunale Supplementierung. Bei beiden Gruppen erfolgte der orale Kostaufbau ab dem 5. postoperativen Tag (siehe Kap. 2.2 Behandlungsschema).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob sich Ernährungszustand (beurteilt anhand anthropometrischer Daten, Körperzusammensetzung, Ruheenergiebedarf und Ernährungsanamnese), biochemische Parameter, klassische Outcomeparameter wie Morbidiät und Mortalität sowie Lebensqualität in Studien- und Kontrollgruppe durch die unterschiedliche Ernährungstherapie in den ersten 6 Monaten nach der Gastrektomie unterscheiden.

Die wesentlichen Ergebnisse der Pilotstudie sollen vor Beginn der Diskussion nochmals in Kürze dargestellt werden:

- Beide Untersuchungsgruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und Operationsdauer vergleichbar.
- Ebenso war das Verhältnis von limitierten zu fortgeschrittenen Tumorerkrankungen in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar.
- Die Patienten der experimentellen Gruppe hatten signifikant weniger Komplikationen und eine um 2,2 Tage kürzere Krankenhausverweildauer als die Vergleichsgruppe. Die Mortalität unterschied sich nicht signifikant.

- Bezüglich der anthropometrischen Daten verlor die Kontrollgruppe im Vergleich zur experimentellen Gruppe bezogen auf das präoperative Gewicht signifikant mehr Gewicht zu den Messzeitpunkten 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate. Der Oberarmumfang nahm innerhalb beider Untersuchungsgruppen 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Gastrektomie signifikant ab. Die Studiengruppe hatte 6 Monate nach der Operation eine signifikant höhere Trizepshautfaltendicke als die Kontrollgruppe.
- Im Rahmen der Bioimpedanzanalyse verlor die Verumgruppe zwischen dem 14. postoperativen Tag und dem 6-Wochen-Termin signifikant weniger Körperfett als die Kontrolle. Zudem verlor die Kontrollgruppe zwischen präoperativem Zeitpunkt und 14. postoperativen Tag signifikant mehr Magermasse als die Verumgruppe.
- Betrachtet man die enterale Zufuhr an Energie und Nährstoffen in beiden Untersuchungsgruppen, so hatte die Studiengruppe an allen Tagen des Kostaufbaus von Tag 6 bis einschließlich Tag 11 infolge der immunonutritiven Supplementierung eine signifikant höhere Zufuhr an Energie, Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten und Calcium als die Kontrollgruppe. Während an Tag 5-7 in der Kontrollgruppe die enterale Zufuhr an Kalorien signifikant unter dem gemessenen Ruheenergiebedarf lag, konnte dieser in der Verumgruppe gedeckt werden.
- Bei Betrachtung der Laborparameter ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen bei CRP an Tag 5-7, bei den Leukozyten nach 6 Wochen, bei den Triglyzeriden an Tag 5-7 und Tag 14, bei Cholesterin an Tag 14, bei den Thrombozyten an Tag 5-7, nach 6 Wochen und 6 Monaten, bei RBP an Tag 14, bei Serumkreatinin an Tag 14, Serumharnstoff nach 6 Wochen, IGF-1 an Tag 1, nach 6 Wochen und 6 Monaten, sowie bei IGFBP-3 an Tag 1 und Tag 14.
- Die Patienten der Kontrollgruppe litten in Hinblick auf ihre Lebensqualität an Tag 14 signifikant mehr an Erschöpfung und Diarrhoen. Das emotionale Befinden war 14 Tage und 6 Monate nach der Gastrektomie in der Verumgruppe signifikant besser als das der Kontrollgruppe. Die körperliche Belastbarkeit war an Tag 14 nach der Operation in der Kontrollgruppe signifikant im Vergleich zur experimentellen Gruppe erniedrigt.

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse sollen nun mit den Erkenntnissen anderer Studien, Metaanalysen, Übersichtsarbeiten und Fachliteraturstellen verglichen und diskutiert werden, nachdem zuvor der Begriff der Immunonutrition bestimmt wurde.

## 4.2. Begriffsbestimmung Immunonutrition

Im weitesten Sinne werden heute verschiedene Formen der Ernährung und eine Vielzahl von Nahrungsinhaltsstoffen dem Bereich der Immunonutrition zugeordnet.

Im engeren klinischen Sinne bedeutet Immunonutrition jedoch die Supplementierung klinischer Ernährungsregime mit immunmodulatorischen Substanzen i.d.R. in Form von speziell konzipierter Trink- oder Sondennahrung (Heyland et al.<sup>125</sup>, 2001). In den aktuellen Richtlinien der österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung sind Diäten mit immunomodulierenden Substanzen als enterale Diäten definiert, die mindestens eine das Immunsystem beeinflussende Nährsubstanz (Aminosäuren: Arginin, Glutamin; Ribonukleotide; Fettsäuren:  $\omega$ -3 Fettsäuren; Selen) in höherer als üblicher Konzentration enthalten und deren sonstigen Nährstoffe einer standardisierten Nährlösung entsprechen (AKE 2004).

Immunomodulierenden Stoffen werden Wirkungen auf das Immunsystem zugeschrieben, von denen L-Arginin,  $\omega$ -3 Fettsäuren und Nucleotide zu den bedeutendsten Nahrungsbestandteilen gehören (Schloerb 2001). Welche spezifischen Nähr- und Wirkstoffe für die erzielten positiven Wirkungen in dieser oder in anderen Arbeiten zur klinischen Immunonutrition singulär oder in Kombination verantwortlich gemacht werden können, lässt sich nicht mit Sicherheit bestimmen.

Die konditionell essentielle Aminosäure *L-Arginin* wird unter normalen Stoffwechselbedingungen aus L-Citrullin synthetisiert. Bei Wachstum, Krankheit und metabolischem Stress ist die Synthese i.d.R. nicht ausreichend (Barbul 1990). Es verbessert die N-Bilanz und wirkt thymotrop (Evoy et al., 1998). Arginin stimuliert die Freisetzung von Insulin (Fajans et al., 1967), Glukagon (Palmer et al., 1975), Somatostatin (Utsumi et al., 1979), Katecholaminen (Imms et al., 1969); Wachstumshormon und IGF-1 (Nass et al., 2002). Arginin, eingesetzt im Rahmen einer postoperativ verabreichten enteralen Immunonutrition (Impact<sup>®</sup>) verbessert die Hydroxyprolinsynthese und beschleunigt die Wundheilung nach Tumoroperationen bei Magenkarzinom (Farreras et al., 2005). Arginin wird wegen seiner Rolle als NO-Donator eine Verbesserung der Gewebepfusion zugeschrieben. NO ist ein wichtiger Modulator des basa-



len gastrointestinalen Gefäßtonus (Salzman et al., 1995). In physiologischen Dosierungen wirkt NO protektiv, indem es einen schützenden Einfluss auf die intestinale Mikrozirkulation ausübt. Es führt zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu einer verbesserten Durchblutung sowie zu einer gesteigerten Proteinsynthese. Daneben vermindert NO die Leukozytenadhäsion und reagiert mit dem Superoxidradikal, so dass es als Antioxidans wirken kann (Hutcheson et al., 1990). Ebenso gehören die *ω-3-Fettsäuren* zu den maßgeblichen Bestandteilen einer Immunonutrition. Die essentiellen *ω-3-Fettsäuren* kommen in der menschlichen Nahrung als *α-Linolensäure* in bestimmten pflanzlichen Ölen oder in Form von Eicosapentaen- (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) in Fischölen vor. Sie werden je nach Verfügbarkeit und Substratangebot in die Zellmembranen eingebaut (Biesalski 1999). Sie beeinflussen dadurch einerseits die Membranfunktionen, können aber auch nach Freisetzung durch Phospholipasen zur Synthese von Mediatorsubstanzen zur Verfügung stehen (Kinsella et al., 1990). *ω-3-Fettsäuren* haben keine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem, jedoch konkurrieren sie mit Arachidonsäure um das gleiche Cyclo-Oxygenase-Enzymsystem. Arachidonsäure als *ω-6-Fettsäure* unterdrückt in höheren Konzentrationen die Immunfunktion und wirkt inflammatorisch. Das Verhältnis von Arachidonsäure zu Eicosapentaensäure ist maßgeblich für die Produktion spezifischer Eicosanoide. Die Empfehlungen für optimale Spannweite des Verhältnisses von *ω-6* zu *ω-3-Fettsäuren* liegen im Bereich zwischen 1:1 bis 4:1 in Abhängigkeit von der Erkrankung (Simopoulos, 2003; Suter 2002). Arachidonsäure wird zu Prostaglandinen der 2-er und Leukotrienen der 4-er Reihe verstoffwechselt. Diese wirken immunsuppressiv und entzündungsfördernd. Der Metabolismus der EPA bringt Prostaglandine der 5-er und Leukotriene der 3-er Reihe hervor, die ihrerseits weniger inflammatorisch und immunsuppressiv wirken (Wachtler et al., 1995). Weiterhin reduziert EPA die Bildung des Plättchen-aktivierenden Faktors. Dieser wirkt proinflammatorisch und triggert die Aggregation von Thrombozyten (Alexander 1998). Ferner wurde in epidemiologischen und experimentellen Studien eine protektive Wirkung von EPA und DHA gegen Brust- und Dickdarmkrebs gezeigt (Chajes et al., 2003).

*Nucleotide* sind strukturelle Bestandteile von Desoxyribonucleinsäure (DNA) und Ribonucleinsäure (RNA). Ebenso sind sie Bausteine zahlreicher energiereicher Phosphate. Ribonucleotide dienen als Substrat für Gewebe mit hoher Proliferationsrate. Die Synthese von DNA und RNA ist daher unverzichtbare Voraussetzung für die

Zellteilung, die Proteinsynthese, den Energietransfer und damit den Metabolismus der Hauptnährstoffe. Nucleotide können sowohl über endogene Synthese oder exogen über die Nahrungszufuhr bereitgestellt werden. Da die endogene de-novo-Synthese einen energieaufwendigen Prozess darstellt, bevorzugt der Körper exogene Nahrungsquellen, insbesondere in Zeiten von erhöhtem Bedarf wie z.B. im Stressestoffwechsel oder Wachstum. Ohne adäquate Zufuhr an Nucleotiden nimmt die Replikation schnell proliferierender Zellen wie denen der Darmmucosa, den Lymphozyten oder den Makrophagen ab (Carver 1994). Tierexperimentell führte der diätetische Entzug von Nucleotiden zu einem Abfall des RNA-Gehaltes im Dünn- und Dickdarm (168)(LeLeiko et al., 1983).

Daneben können Vitamine, wie Vitamin C, A, D, E oder Vitamin B6 sowie Spurenelemente wie Selen neben Eisen und Zink das Konzept der Immunonutrition komplettieren. Dabei verfügen Vitamin C, E, Carotinoide und Selen über antioxidative Eigenschaften (DeBiase et al., 1994; Demling et al., 1995). Obwohl konkrete Empfehlungen für die Anwendung von Vitaminen bei Kranken fehlen, ist es v. a. im Rahmen der enteralen Ernährung in der poststationären Phase sinnvoll, Multivitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente für eine begrenzte Zeit großzügig einzusetzen (Spittler et al., 1999).

### **4.3. Gruppen**

#### **4.3.1. Allgemeine Patientendaten**

Bezüglich *Alter und Geschlecht* lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen vor.

Repräsentative Patientenzahlen von Magentumorpatienten sind überwiegend aus epidemiologischen Studien zu beziehen. Diese haben jedoch i.d.R. keine Daten in Hinblick auf den Ernährungszustand oder die Ernährungstherapie erfasst.

Im Jahr 2001 konnte in einer britischen epidemiologischen Studie gezeigt werden, dass die Inzidenz von Kardia-Karzinomen bei Männern ansteigt, wohingegen das Auftreten von Tumoren des gastroösophagealen Übergangs bei beiden Geschlechtern um das dreifache zunimmt. In den übrigen Magenkompartimenten nahm die Häufigkeit der Tumore ab (Kocher et al., 2001). Auch das Robert-Koch-Institut fand bei einer Datenanalyse von Männern und Frauen aus dem Saarland einen Rückgang von Magenkrebs in allen Altersbereichen, insbesondere jedoch in den höheren Altersgruppen (RKI 2004). In einer Studie von Maehara und Mitarbeitern hatten von 2152

Patienten mit Magenkarzinom 23,5% ein Alter von über 70 Jahren (Maehara et al., 2002).

Die Arbeitsgruppe um Zhang erfasste zwischen 1972 und 2000 in ihrer Studie 1498 Patienten mit Magenkarzinom. Dabei waren 1,3% unter 30 Jahre, 61,8% waren zwischen 30 und 60 Jahre und 36,9 % waren über 60 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei 2613 Patienten betrug hier  $55,6 \pm 2,5$  a, der Frauenanteil lag bei 21%. Das Durchschnittsalter der Zhang-Studie entspricht damit eher dem der Kontrollgruppe unserer Arbeit mit 58,4 Jahren, wohingegen das Durchschnittsalter der Verumgruppe mit 65,5 Jahren und einem Anteil der 55- bis 80-jährigen von über 80% um ca. 10 Jahre höher als bei der chinesischen Populationsgruppe ausfällt. Insgesamt tritt der Erkrankungsgipfel in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur chinesischen Population in höherem Lebensalter auf. Der Frauenanteil lag mit 25% in der Kontrolle und 35% in der Verumgruppe etwas höher als in der Studie von Zhang (Zhang et al., 2004).

Das Durchschnittsalter aller Patienten unseres Pilotprojektes von 62 Jahren und der Frauenanteil von 30% ist vergleichbar mit dem einer aktuellen japanischen Studie, bei der 1183 Magenkrebspatienten ein Durchschnittsalter von 59 Jahren und einen Frauenanteil von 33% hatten (Otsuji et al., 2001). In einer niederländischen Multicenterstudie hatten 711 Patienten mit Magentumor ein durchschnittliches Alter von 66 Jahren und einen Frauenanteil von 44% (Bonenkamp et al., 1999). In einer Studie von Nogueira hatten 91 portugiesischen Magentumorpatienten einen Frauenanteil von rund 33% und ein durchschnittliches Alter von 60,2 Jahren (Nogueira et al., 2002).

Diese Studie hat also in Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen gezeigt, dass Männer in etwa doppelt so häufig wie Frauen am Magenkarzinom erkranken und dass die Magenkrebsinzidenz mit fortschreitendem Alter ansteigt.

Bezüglich der *Operationsdauer* ergaben sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (V:  $253,3 \pm 17,2$  vs. K:  $264,8 \pm 16,0$  Minuten). In einer Studie von Daly zum Vergleich von Immunonutrition versus Standardsondenkost an 60 Patienten nach Ösophagus- (n=22), Magen- (n=16) und Pankreasresektionen (n=22) dauerten die Operationen im Durchschnitt  $363 \pm 119$  min in der Gruppe mit Immunonutrition und  $360 \pm 106$  Minuten in der Standardgruppe (Daly et al., 1995). Die Operationsdauer in der vorliegenden Arbeit scheint daher bei eingeschränkter Vergleichbarkeit im Rahmen der üblichen Operationszeiten zu liegen.

### 4.3.2. Tumorstadien

Das Verhältnis von limitierten Tumorstadien zu fortgeschrittenen Magenkarzinomstadien unterschied sich mit 11:9 in der Testgruppe versus 14:6 in der Kontrolle nicht signifikant und war somit vergleichbar. In beiden Gruppen war damit ein leichter Überhang auf der Seite der limitierten Tumorstadien zu beobachten. Dabei sind die limitierten Tumorstadien (Stadium 0 bis Stadium II) der UICC-Stadieneinteilung, wie sie als Grundlage für das Randomisierungsschema der Studie benutzt wurden, nicht gleichzusetzen mit dem Magenfrühkarzinom im eigentlichen Sinne, bei dem die Tumorinvasion unabhängig von der Lymphknotenmetastasierung maximal bis auf die Submucosa begrenzt sein darf (entsprechend einer Infiltrationstiefe des Primärtumors T1 im TNM-Schema, bis Mucosa: pT1a, bis Submucosa: pT1b). Das Magenfrühkarzinom als solches wird wiederum in drei Wachstumsstadien gemäß der japanischen Forschungsgesellschaft für Magenkarzinome unterteilt. Ebenso wenig dürfen die fortgeschrittenen Tumorstadien der UICC-Stadiengruppierung (Stadien III bis IV), wie sie für die Randomisierung der vorliegenden Studie zugrunde gelegt wurden, mit der makroskopischen Klassifikation der lokal fortgeschrittenen Magenkarzinome in vier Haupttypen nach Borrmann gleichgesetzt werden (Hiddemann et al., 2004; Wittekind et al., 2005).

Die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Magenfrühkarzinomrate von 25% in der Verumgruppe und von 30% in der Kontrollgruppe liegt damit etwas überhalb der Magenfrühkarzinomrate europäischer Studien, wie beispielsweise einer portugiesischen Studie mit einer Magenfrühkarzinomrate von 21,4% (Nogueira et al., 2002) und der Magenfrühkarzinomrate von 15-20% in Deutschland (Heiss et al., 2001).

Jedoch ist man damit immer noch weit entfernt von Verhältnissen wie beispielsweise in Japan, wo weitaus höhere Raten an Magenfrühkarzinomen diagnostiziert werden. Vermutlich nimmt der Gastrointestinaltrakt in Japan einen höheren Stellenwert in der Medizin ein als in Europa und die Patienten haben eine höhere Motivation zum Screening. So konnte die Arbeitsgruppe um Otsuji in einer aktuellen Studie bei 1187 Magenkarzinompatienten eine Magenfrühkarzinomrate von 70% konstatieren (Otsuji et al., 2001). Anders scheinen die Verhältnisse in China zu sein, da Zhang in seiner neuesten Studie mit 2613 chinesischen Magenkarzinompatienten nur bei 31% der Patienten ein Magenfrühkarzinom und bei 69% der Fälle ein fortgeschrittenes Magenkarzinom fand (299) (Zhang et al., 2004).

### 4.3.3. Morbidität und Krankenhausverweildauer

Zu den Kriterien des Erfolgs einer supplementierenden Ernährungstherapie gehören die Outcomeparameter Sterblichkeits- und Komplikationsrate sowie die Krankenhausverweildauer. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben den Zusammenhang verschiedener Ernährungstherapien mit diesen klassischen Parametern untersucht. Dementsprechend umfangreich ist dieses Thema in der Literatur untermauert.

In der vorliegenden Arbeit traten in der mit Immunonutrition supplementierten Studiengruppe signifikant weniger Komplikationen auf als in der konventionell - mit normalem oralem Kostaufbau und 10-tägiger parenteraler Supplementierung - ernährten Kontrollgruppe. Die Krankenhausverweildauer war in der experimentellen Gruppe um 2,2 Tage kürzer als in der Vergleichsgruppe, ohne aber ein Signifikanzniveau zu erreichen. Bezüglich der Mortalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Zur Diskussion dieser Ergebnisse können Studienkonstrukte wie der Vergleich von früher vs. später enteraler Ernährung, von enteralen Standardsubstraten vs. parenteraler Ernährung, von enteraler Standardtherapie vs. oralem Kostaufbau sowie von enteraler Immunonutrition vs. kombinierter parenteraler und enteraler Standardsondenernährung herangezogen werden. Darüber hinaus sollen die FKJ-bedingten Komplikationen in der Literatur beleuchtet werden.

#### Frühe vs. Späte enterale Ernährung

Es konnte gezeigt werden, dass nach gastrointestinalen Resektionen die Motilität des Dünndarmes bereits 6-8 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff wieder einsetzt, auch wenn keine äußerlichen Zeichen einer Peristaltik erkennbar sind. Eine frühe minimal-enterale Ernährung innerhalb von 12 Stunden nach dem chirurgischen Ereignis ist i.d.R. sicher durchführbar und gut verträglich. Trotz minimaler Applikationsraten an enteraler Ernährung können jedoch bei einem nicht unerheblichen Anteil der chirurgischen Patienten persistente Unverträglichkeitsreaktionen wie abdominelle Distension einhergehend mit Unwohlsein, Völlegefühl und Krämpfen zu einem Abbruch der Ernährungstherapie zwingen (Braga et al., 2002).

Die DGEM empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien für enterale Ernährung in der Chirurgie (Weimann et al., 2003) eine frühe enterale Ernährung mit einem Evidenzgrad von Ia in Hinblick auf eine Verminderung des Infektionsrisikos und eine Reduktion der Krankenhausverweildauer (Lewis et al., 2001; Marik et al., 2001). Die Arbeitsgruppe um Lewis konnte in ihrer Metaanalyse bei einem Vergleich von 11 kontrollierten Studien mit insgesamt 837 Patienten nach chirurgischen Eingriffen am Gastroin-

testinaltrakt für die Gruppe der früh enteral Ernährten gegenüber Patienten mit traditionell geführtem Ernährungsregime (parenterale Substituierung während der oralen Fastenperiode und ggf. spätere enterale Supplementierung) eine signifikante Reduzierung des Risikos von Infektionen und der Krankenhausverweildauer zeigen. Patienten, denen eine frühe enterale Ernährung oder ein früher oraler Kostaufbau verwehrt war, hatten ein höheres Risiko für Anastomoseninsuffizienz, Wundinfektion, Pneumonie, intraabdominelle Abszesse und eine höheres Sterberisiko. Lediglich das Risiko für Erbrechen war in dieser Gruppe verringert (Lewis et al., 2001).

#### Vergleich enteraler Standardsubstrate mit parenteraler Ernährung

Bereits 1989 konnten Moore und Mitarbeiter in einer Studie an 75 Patienten mit einem abdominellen Traumaindex zwischen 15 und 40 zeigen, dass TEN (Total Enterale Ernährung) mit einer elementaren Standarddiät gegenüber der TPN (Total Parenterale Ernährung) signifikante Vorteile bei der Verringerung der infektiösen und septischen Komplikationen bringt (Moore 1989).

Der Effekt einer enteralen Standardernährung auf die Prognose chirurgischen Patienten wird in der Literatur nicht einheitlich beurteilt. Sagar fand eine kürzere Krankenhausverweildauer (LOS) beim Vergleich nasojejunal verabreichter enteraler mit total parenteraler Ernährung bei 30 visceralchirurgischen Patienten (Sagar et al., 1979). Signifikant weniger Infektionen konnte Beier-Holgersen an 30 visceralchirurgischen Patienten zeigen, bei denen eine nasojejunal verabreichte enterale Standardernährung im Vergleich zu einer parenteralen Placebogruppe getestet wurde (Beier-Holgersen et al., 1996). Weniger Komplikationen konnten auch Carr in einer Studie an 30 visceralchirurgischen Patienten nachweisen. Hier wurde eine über FKJ verabreichte Standardsondennahrung einer parenteralen Ernährung gegenübergestellt (Carr et al., 1996). Bozetti stellte in einer Multicenterstudie an 317 visceralchirurgischen Patienten bei einem Vergleich von enteraler Standardnahrung mit parenteraler Ernährung signifikant weniger Komplikationen und einen kürzeren LOS fest (Bozetti et al., 2001).

Keinen Vorteil einer enteralen Standardernährung gegenüber der TPN bezüglich Komplikationen und Mucosabarriere fand Reynolds bei 67 Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen (Reynolds et al., 1997). Auch Pacelli fand in einer aktuellen Studie bei 241 Patienten ebenfalls nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen keine Vorteile einer frühen postoperativen jejunalen Ernährung gegenüber einer TPN bezüglich der postoperativen Komplikationen (Pacelli et al., 2001).

In einer Metaanalyse von Braunschweig, die sowohl chirurgische als auch internistische Patienten berücksichtigt, zeigt sich bei einem Vergleich von 27 Studien mit insgesamt 1828 Patienten eine signifikant niedrigere Infektionsrate, wenn enterale Ernährung oder ein konventioneller oraler Kostaufbau anstelle einer rein parenteralen Ernährung zum Einsatz kamen. Selbst wenn die Fälle von Kathetersepsis im Rahmen der parenteralen Ernährung ausgeschlossen wurden, blieb das relative Risiko für Infektionen bei den parenteral ernährten Patienten höher als bei mit Standardsondenkost oder mit einer Standardtrinknahrung ernährten Patienten (Braunschweig et al., 2001).

Die Arbeitsgruppe um Peter führte eine Metaanalyse von 30 randomisierten, kontrollierten Studien durch, in der sie frühe enterale Ernährung mit früher parenteraler Ernährung verglich. Dabei war die parenterale Ernährungstherapie verbunden mit einem signifikanten Anstieg der infektiösen und nicht-infektiösen Komplikationen (210)(Peter et al., 2005).

Dagegen zeigt Lipman in seiner Übersichtsarbeit u.a., dass die enterale Ernährung gegenüber der parenteralen keine Vorteile in Hinblick auf ein verbessertes Outcome erbringt, mit Ausnahme einer verringerten septischen Morbidität nach abdominellem Trauma (Lipman 1998).

#### Vergleich von oraler/enteraler Supplementierung in Form von Standardpräparaten mit ausschließlich oralem Kostaufbau

Die DGEM empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien postoperative orale Zusatznahrungen bzw. die Fortführung einer Sondenernährung nur für Patienten, die mit der oralen Zufuhr ihren Kalorienbedarf nicht adäquat abdecken können (Weimann et al., 2003).

So konnte die Arbeitsgruppe um Delmi zeigen, dass nur durch die Gabe von täglich 250ml einer Standardtrinknahrung signifikant niedrigere Komplikations- und Letalitätsraten bei älteren Patienten mit Oberschenkelhalsfrakturen im Vergleich zu Patienten ohne Supplementierung erzielt wurden (75)(Delmi et al., 1990). Sullivan fand bei nächtlicher Sondierung von älteren Patienten nach Hüftfraktur mit Standardsondenkost im Vergleich zu oraler Kost zwar keine signifikanten Unterschiede in der Morbidität während des stationären Aufenthaltes, jedoch in der 6-Monats-Letalität (254)(Sullivan et al., 1998). In den Arbeiten von Beattie (Beattie et al., 2000) und Keele (Keele et al., 1997), die ein Ernährungsregime von oraler Kost mit und ohne Supplementierung mit einer hochkalorischen Trinknahrung verglichen, konnte eben-

falls eine geringere Morbiditätsrate bei Supplementierung mit Trinknahrung festgestellt werden. Avenell und Handoll konnten in ihrer Übersichtsarbeit über 17 randomisierte Studien zum Einsatz von oralen Nahrungssupplementen nach Hüftfrakturen einen positiven Einfluss auf die Morbiditätsrate herausfinden (Avenell et al., 2004). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bereits mit einer kontinuierlichen Supplementierung von durchschnittlich 500 kcal pro Tag über 6 Wochen deutliche Vorteile bezüglich der Komplikationsraten erzielt werden können.

#### Immunonutrition vs. Standardsondenkost/ parenterale Ernährung

Viele andere Studien, die die Wirkung von Immunonutrition untersucht haben, bestätigen in ähnlicher Weise die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

So verglich die Studiengruppe um Daly bei 85 Patienten nach Tumoroperationen am oberen Gastrointestinaltrakt (Ösophagusresektionen, Gastrektomie, Whipple-OP) eine mit Arginin,  $\omega$ -3 und RNA angereicherte jejunal applizierte Sondenkost (Impact<sup>®</sup>) mit einer isokalorischen, aber nicht isonitrogenen Standardsondennahrung (Osmolite<sup>®</sup>). Diese Studie war die erste publizierte Arbeit im Bereich der klinischen Immunonutrition. In der supplementierten Gruppe traten signifikant weniger infektiöse Komplikationen und Wundkomplikationen auf als in der Standardgruppe. Ebenso konnte in der immunonutritiv supplementierten Gruppe eine signifikant verkürzte Krankenhausverweildauer erzielt werden (Daly et al., 1992). Vier Jahre nach der Daly-Studie berichtete die Arbeitsgruppe um Braga (Braga et al.<sup>43</sup>, 1996) von 60 Patienten nach Magen- und Pankreasresektionen, von denen jeweils 20 Patienten eine TPN, eine isokalorisch-isonitrogene Standardsondenkost oder eine immunmodulierende Formuladiät (Impact<sup>®</sup>) erhielten. Die immunonutritiv ernährte Gruppe hatte im Vergleich zur parenteral und zur mit Standardsondenkost ernährten Gruppe eine Abnahme des Schweregrades der Infektionen zu verzeichnen. Als Kritikpunkt könnte hier jedoch angebracht werden, dass die parenteral ernährte Gruppe mit einer Fettlösung aus überwiegend  $\omega$ -6 Fettsäuren versorgt wurde, denen aufgrund ihrer Rolle als Präkursoren für Prostacycline und Thromboxane der 2-er Reihe sowie Leukotriene der 4-er Reihe vasokonstriktive, die Thrombozytenaggregation und Immunreaktion fördernde und inflammatorische Effekte zugeschrieben werden (Grimm et al., 1994, 1998; Wolfram 1995).

In einer späteren Arbeit von Daly wurden 60 Patienten nach chirurgischen Eingriffen wegen maligner Tumoren an Ösophagus, Magen und Pankreas in 4 Gruppen stratifiziert. Jeweils eine Gruppe erhielt eine immunmodulierende Sondenkost (Impact<sup>®</sup>)



oder eine isonitrogene Standardsondenkost (Traumacal<sup>®</sup>) ausschließlich während des stationären Aufenthaltes, die anderen beiden Gruppen erhielten zusätzlich nach Abschluss des stationären Krankenhausaufenthaltes bis zu 12 bis 16 Wochen nach ihrer Entlassung entweder Impact<sup>®</sup> oder die Standardsondennahrung in einer nächtlichen Dosierung von 1000 kcal/d. In der immunonutritiv supplementierten Gruppe traten signifikant weniger infektiöse Komplikationen und Wundkomplikationen sowie eine signifikant reduzierte Krankenhausverweildauer auf. Dabei war die Rehospitalisationsrate in der auch poststationär mit Immunonutrition versorgten Gruppe geringer als in der nur stationär immunonutritiv ernährten Gruppe (Daly et al., 1995).

Bower konnte in einer Multicenterstudie bei 168 intensivmedizinisch behandelten Patienten nach Operationen, Trauma und Sepsis beim Vergleich von Impact<sup>®</sup> mit einer enteralen isonitrogenen Standarddiät (Osmolite<sup>®</sup>) eine signifikante Verringerung der Infektionsrate aufzeigen, wenn den Patienten der Verumgruppe mindestens 821 ml/d der Immunonutrition appliziert wurden. Kein Unterschied wurde jedoch bezüglich der Patientensterblichkeit gefunden (Bower et al., 1995). Ähnliche Beobachtungen machte die Studiengruppe um Atkinson an kritisch krankem Intensivpatientengut. 101 Patienten erhielten entweder Impact<sup>®</sup> oder eine isokalorisch-isonitrogene Standardsondenkost in der Kontrollgruppe. In der Testgruppe konnte eine signifikante Senkung der Beatmungstage verbunden mit einer signifikant reduzierten Morbidität und LOS beobachtet werden (Attkinson et al., 1998).

In der Arbeitsgruppe um Senkal erhielten 77 Tumorpatienten nach großen Oberbaucheingriffen eine Immunonutrition (Impact<sup>®</sup>) und eine Kontrollgruppe von ebenfalls 77 Patienten eine isokalorische und isonitrogene Kontrolldiät. In beiden Gruppen wurde die enterale Ernährung jejunale über FKJ mit einer Einschleichrate von 20 ml/h und einer schrittweisen Steigerung bis zur maximalen Rate von 80 ml/h am 5. postoperativen Tag appliziert. Das Einschleichregime ist hier gut mit dem in der Verumgruppe der vorliegenden Arbeit verwendeten Regime vergleichbar. In der Kontrollgruppe entwickelten 41,5% der Patienten, in der Testgruppe dagegen nur 28,6% der Patienten postoperative Komplikationen. Die Patienten der experimentellen Gruppe entwickelten damit signifikant weniger Komplikationen im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch lediglich nach dem 5. postoperativen Tag (5 vs. 13 Komplikationen) (Senkal et al., 1997). 2 Jahre später veröffentlichte die Studiengruppe um Senkal eine weitere Arbeit zur perioperativen enteralen Immunonutrition. Hier erhielten 114 chirurgische Patienten nach elektiven Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt

präoperativ für die Dauer von 5 Tagen in einer Dosierung von 1000 ml/d und postoperativ über 10 Tag via FKJ immunmodulierende Supplemente (Impact<sup>®</sup>) für 10 Tage oder die entsprechende isoenergetische/isokalorische Supplementierung mit Standardsubstraten in der Kontrollgruppe. In der Gruppe mit immunmodulierender Supplementierung traten signifikant weniger infektiöse Komplikationen auf als in der Kontrollgruppe (Senkal et al., 1999).

In der ein Jahr später veröffentlichten Studie von Galban wurden 176 intensivpflichtige kritisch kranke internistische, chirurgische oder Trauma-Patienten mit Sepsis entweder mit einer immunmodulierenden Sondennahrung (Impact<sup>®</sup>) oder einer eiweißreichen isonitrogenen Standardsondennahrung (Precitene Hiperproteico<sup>®</sup>) ernährt. In der immunonutritiv ernährten Gruppe konnten die infektiösen Komplikationen signifikant gesenkt werden (Galban et al., 2000).

In einer Metaanalyse verglich Beale anhand von 12 randomisierten und kontrollierten Studien das klinische Outcome von insgesamt 1482 analysierten kritisch kranken Patienten nach Trauma, Sepsis oder großen abdominalchirurgischen Eingriffen, die entweder mit einer enteralen Standardsondenkost oder einem immunmodulierenden Substrat (10 Studien mit Impact<sup>®</sup>, 2 Studien mit Immune Aid<sup>®</sup>) ernährt wurden. Im Rahmen der Metaanalyse erhielt die Interventionsgruppe 0,04 g/kg/Tag mehr Stickstoff als die Kontrollgruppe, wobei der Unterschied in der N-Zufuhr bei den chirurgischen und internistischen Patienten nicht signifikant war. Während das immunmodulierende Konzept von Impact<sup>®</sup> im Wesentlichen auf einer Supplementierung mit L-Arginin (13 g/l),  $\omega$ -3-Fettsäuren (3,3 g/l) und Selen (47  $\mu$ g/l) nebst einer erhöhten Eiweißzufuhr von 56 g/l beruht, kommt in Immune Aid<sup>®</sup> ein etwas aggressiveres Konzept der Immunonutrition mit höheren Mengen Arginin (15,4 g/l) und Selen (100  $\mu$ g/l) und Eiweiß (80 g/l) als in Impact, mit 1,1 g/l  $\omega$ -3-Fettsäuren und einer zusätzlichen Gabe von Glutamin (12,5 g/l) und verzweigtkettigen Aminosäuren, die in Impact nicht enthalten sind, zur Anwendung. Für die Gruppe der immunonutritiv ernährten Patienten ergab sich in Beale's Analyse eine signifikante Reduktion der infektiösen Komplikationen und der LOS, vor allem bei den chirurgischen Patienten. Die Mortalität konnte dagegen nicht signifikant gesenkt werden (Beale et al. 1999).

Eine im selben Jahr veröffentlichte Metaanalyse von Heys zur Untersuchung des Einflusses von Immunonutrition auf das Outcome kritisch kranker Patienten, die im Unterschied zur Beale-Metaanalyse bis auf drei Studien von Braga (Braga et al., 1995), Mendez (Mendez et al., 1997) und Saffle (Saffle et al., 1997) dieselben Stu-

dien auswertete (2 Studien mit Immun Aid<sup>®</sup>, 9 Studien mit Impact<sup>®</sup>), kam im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen wie Beale: in der immunonutritiv ernährten Gruppe war eine signifikante Abnahme der infektiösen Komplikationen und der LOS zu verzeichnen (Heys et al., 1999).

In einem Review der Arbeitsgruppe um Heyland wurde in 22 randomisierten Studien bei 2419 elektiv chirurgischen und kritisch kranken Patienten u.a. nach schwerem Trauma und Verbrennungen der Gebrauch immunmodulierender Sondennahrung mit enteraler Standardsondenkost verglichen (16 Studien mit Impact, 2 Studien mit Immun Aid und 4 mit experimentell angefertigter Immunonutrition). Dabei war die Kontrolldiät in 16 Studien isonitrogen und in 6 Studien nicht isonitrogen. Bei Betrachtung der Ergebnisse aller ausgewerteten Studien war hier bezüglich der Mortalität bei den immunonutritiv ernährten Patienten kein Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe ermittelbar. Weiterhin traten in der Zusammenschau aller in diesen Review eingeschlossenen Studien in der experimentellen Gruppe signifikant weniger infektiöse Komplikationen sowie eine signifikant verkürzter LOS auf. Wurden bezüglich dem Argininhalt der verabreichten immunmodulierenden Substrate Subgruppen gebildet, so waren bei Sondennahrungen mit hohem Argininhalt (Impact<sup>®</sup>, Immun-Aid<sup>®</sup>) keine Unterschiede in der Mortalität zu verzeichnen, wohingegen bei den experimentell verwendeten Substraten mit niedrigerem Argininhalt eine höhere Mortalität gefunden wurde. In der Subgruppe der elektiv chirurgischen Patienten wurde bezüglich der Mortalität kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen gefunden. Jedoch traten in der experimentellen Gruppe der elektiv chirurgischen Patienten signifikant weniger infektiöse Komplikationen und ein signifikant verkürzter LOS auf, was sich bei gewissermaßen eingeschränkter Vergleichbarkeit mit dem Ergebnis aus unserem Pilotprojekt deckt. In der Subgruppe der kritisch kranken Patienten war dagegen keine signifikante Reduktion der infektiösen Komplikationen zu verzeichnen. Die Mortalität in der experimentellen Gruppe war sogar signifikant angestiegen (Heyland et al.<sup>124</sup>, 2001).

In einer aktuellen Studie von Ferreras hatten 66 Patienten nach Gastrektomie, die postoperativ mit einer siebentägigen Immunonutrition versorgt wurden, signifikant weniger Komplikationen als eine mit isokalorischer/isonitrogener Standardsondenkost ernährte Kontrollgruppe, in der verhältnismäßig mehr Wundheilungskomplikationen auftraten. Die Krankenhausverweildauer war in der Studiengruppe mit 13 Tagen signifikant kürzer als in der Kontrolle mit 15 Tagen (Ferreras et al., 2004).

Cerra und Mitarbeiter konnten beim Vergleich einer enteralen Immunonutrition (Impact<sup>®</sup>) mit einer isokalorischen/isonitrogenen Standardsondenkost (Osmolite<sup>®</sup>) bei 20 Intensivpatienten mit Polytrauma, Infektion oder nach großen abdominalchirurgischen Operationen keine Langzeiteffekte nach 6 und 12 Monaten bezüglich der Morbidität ermitteln (Cerra et al., 1991). In einer Studie der Arbeitsgruppe um Gianotti wurden insgesamt 160 Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen drei unterschiedlichen Ernährungsregimes unterzogen, nämlich einer immunmodulierenden Sondennahrung (Impact<sup>®</sup>), einer nichtkommerziellen isokalorischen/isonitrogenen Standardsondenernährung und einer isokalorischen/isonitrogenen TPN. Die postoperativen infektiösen Komplikationen waren mit 14,9% am niedrigsten in der immunonutritiv ernährten Gruppe, gefolgt von der Gruppe mit Standardsondennahrung mit 22,9% und der total parenteral ernährten Gruppe mit der höchsten Komplikationsrate von 27,9% (Gianotti et al., 1997). Heslin konnte dagegen an 195 Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen keinen Unterschied bezüglich der Komplikationen zwischen einer frühen enteralen Immunonutrition (Impact<sup>®</sup>) via FKJ und einer TPN ermitteln (Heslin 1997). Diese Arbeit rief eine große Diskussion über die Notwendigkeit und den Nutzen der enteralen Ernährung an sich hervor (Sax 2001). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Patienten der Heslin-Studie über einen relativ guten Ernährungszustand verfügten, da nur 6% der Patienten einen präoperativen Gewichtsverlust von über 10% erlitten und der Serumalbuminspiegel im Durchschnitt zwischen 4,0 und 4,1 mg/dl lag und die TPN weder isokalorisch noch isonitrogen im Vergleich zur enteralen Ernährung der Interventionsgruppe war.

### FKJ-bedingte Komplikationen

In der vorliegenden Arbeit traten bei insgesamt zwei Patienten - entsprechend einer Rate von 5% - FKJ-bedingte Komplikationen auf (Kontrollgruppe: eitriger Abzess an der FKJ-Eintrittsstelle, Verumgruppe: Abflussstörung an einer Jejunalschlinge). In vergleichbaren Studien traten derartige Komplikationen in ähnlicher Häufigkeit auf.

In einer Studie von Braga wurde 650 Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen eine frühe enterale Ernährung verabreicht. 402 Patienten erhielten eine Feinnadelkatheterjejunostomie und 248 eine nasojejunale Sonde. Sondenernährungsbedingte Komplikationen traten bei 29,8% der Patienten und schwere FKJ-bedingte Komplikationen (Sondendislokation, Sondenokklusion) in 1,7% der Fälle auf (Braga et al., 2002). In der Studiengruppe um Myers waren 2022 konsekutive FKJ-Implantationen bei standardisierter Technik mit einem minimalen Komplikationsrisiko

von 1,5% verbunden. Mit 0,74% traten dabei Katheterokklusionen oder Katheterdislokationen am häufigsten auf. Die schwerwiegendste Komplikation stellte mit 0,15% das Auftreten von Darmnekrosen dar (Myers et al., 1995).

In einer retrospektiven Studie von Homann und Mitarbeitern wurde im Rahmen von großen Oberbaucheingriffen 311 Patienten ein jejunaler Feinnadelkatheter implantiert. Von 41 katheterbedingten Komplikationen (13,2%) waren fünf behandlungsbedürftig (1,5%), davon eine lebensbedrohlich (0,3%). Bemerkenswert war dabei, dass bei frühzeitigem Beginn der enteralen Ernährung ab dem 1. postoperativen Tag mit nährstoffdefinierten Sondensubstraten im Vergleich zu einem verspäteten Beginn mit Oligopeptiddiäten ab dem 5. postoperativen Tag die gastrointestinalen Nebenwirkungen von anfangs 40% auf 18% reduziert werden konnten (Homann et al., 1993). In einer aktuellen Übersichtsarbeit konnte Heyland in zehn randomisierten, klinischen Studien an kritisch krankem Patientengut zeigen, dass jejunale Ernährung im Vergleich zu gastral Applikation mit höheren Zielvolumina an enteraler Ernährung bei gleichzeitig verminderter Rate an gastroösophagealen Regurgitationen und dadurch verursachten Pneumonien einhergeht (Heyland et al., 2002).

#### 4.3.4. Mortalität

Beim Vergleich der Mortalität von experimenteller und Kontrollgruppe ergaben sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede. Die Studienlage im Bereich der Immunonutrition bezüglich Mortalität ist kontrovers und stark abhängig vom untersuchten Patientengut, wobei bei der Mehrzahl der Studien jedoch keine signifikante Verbesserung der Mortalität durch Immunonutrition eintritt.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit untersuchte McClave an insgesamt 12 prospektiv randomisierten Studien bei Patienten nach Trauma, nach großen elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen, nach Verbrennungen und bei kritisch kranken Intensivpatienten den Einfluss von immunmodulierenden Formuladiäten auf die Mortalität (McClave 2001). Die Ergebnisse der in diese Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Mortalität waren widersprüchlich. Sieben Studien konnten eine Abnahme der Mortalität zeigen: Studien von Heslin (Heslin et al., 1997) (Chirurgie), Weimann (Weimann et al. 1998) (Trauma), Mendez (Mendez et al., 1997) (ITS), Moore (Moore et al., 1994) (Trauma), Gianotti (Gianotti et al., 1997) (Chirurgie), Daly (Daly 1995) (Chirurgie) und Braga (Braga et al., 1999) (Chirurgie). Dagegen zeigten fünf Studien, nämlich Arbeiten von Saffle (Saffle et al., 1997) (Verbrennungen),

Kudsk (Kudsk et al., 1996) (Trauma), Attkinson (Attkinson et al., 1998) (ITS), Senkal (Senkal et al. 1997) (Chirurgie) und Daly (Daly et al., 1992) (Chirurgie), einen Anstieg der Mortalitätsrate. Betrachtet man nur die Subgruppe der wegen Tumor abdominell resezierten Patienten, so sprechen 4 Studien für eine Senkung der Mortalität durch immunmodulierende Substrate (Heslin et al., 1997; Gianotti et al., 1997; Daly et al., 1995; Braga et al., 1999) und zwei Studien für eine Erhöhung der Mortalität (Senkal et al., 1997; Daly et al., 1992).

In einer Studie an 176 septischen Intensivpatienten einer chirurgischen Intensivstation konnte Galban eine signifikante Abnahme der Mortalitätsrate in der mit Impact<sup>®</sup> ernährten gegenüber der mit Standardsondenkost ernährten Kontrollgruppe zeigen, wobei dieser Effekt vorwiegend bei den moderat schwer erkrankten Patienten mit einem APACHE II-Score zwischen 10 und 15 zu beobachten war (Galban et al., 2000). Dagegen untersuchte die Arbeitsgruppe um Bertolini in ihrer Studie den Einsatz von früher enteraler Immunonutrition (Perative<sup>®</sup>, Abbott: immunmodulierende Inhaltsstoffe sind die gleichen wie in Impact, jedoch in Impact doppelt soviel Arginin und  $\omega$ -3-Fettsäuren enthalten) u.a. an kritisch krankem Patientengut mit schwerer Sepsis (vorwiegend pulmonalen Ursprungs) im Vergleich zu einer mit früher TPN ernährten Gruppe. Dabei war bei den immunonutritiv ernährten Patienten im Vergleich zu den parenteral ernährten Patienten die Mortalität signifikant erhöht (Bertolini 2003). Auch Heyland fand in seiner Metaanalyse an Sepsispatienten in der immunonutritiv ernährten Gruppe eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu einer mit enteraler Standardnährlösung ernährten Gruppe (Heyland<sup>122</sup> 2001).

Ebenso untersuchten im Rahmen von Metaanalysen Beale (Beale et al., 1999) in 12 Studien und Heys (Heys et al., 1999) in 11 Studien bei Patientenpopulationen nach Trauma, Verbrennungen und großen abdominalchirurgischen Operationen den Einfluss von Immunonutrition auf die Sterblichkeit. Beide kamen hier zur Schlussfolgerung, dass der Einsatz von Immunonutrition keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsraten der genannten Patientenpopulationen hat.

Der Zusammenhang von Immunonutrition und Mortalität zeigt demnach eine starke Abhängigkeit von der Erkrankung bzw. der Schwere der Erkrankung. Die meisten Fachgesellschaften sprechen sich jedoch zumindest bei Patienten mit schwerer Sepsis hinsichtlich des Einsatzes von Immunonutrition eher zurückhaltend aus:

In den Consensus-Empfehlungen des US-Summits wird aufgrund der kontroversen Studienlage zu den Auswirkungen der immunmodulierenden Sondennahrungen auf Patienten mit schwerer Sepsis keine Empfehlung für diese Substrate ausgespro-

chen. Dagegen sollten u.a. Patienten nach elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen mit moderater bis schwerer Mangelernährung sowie Traumatpatienten in jedem Fall eine immunmodulierende Sondenernährung erhalten (Consensus Recommendations 2001).

Das kanadische Expertenkomitee lehnt in ihren klinischen Praxisleitlinien für beatmete, kritisch kranke erwachsene Patienten den Einsatz von immunmodulierenden Diäten generell ab (Heyland et al., 2003).

Die österreichische Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE) empfiehlt Diäten mit immunmodulierenden Substanzen nach elektiven abdominalchirurgischen Operationen, nach Polytrauma und für Intensivpatienten mit niedrigem Krankheitschweregrad. Bei Patienten mit schwerer katecholaminpflichtiger Sepsis sei der Effekt der Immunonutrition mit erhöhtem Anteil von Arginin,  $\omega$ -3 Fettsäuren, Ribonukleotiden und Selen nicht gesichert bzw. umstritten (AKE 2004).

In den enteralen Leitlinien der DGEM wird die postoperative Gabe von immunmodulierenden Sondennahrungen bei Patienten nach großen Kiefer- und visceralchirurgischen Tumoroperationen oder nach schwerem Polytrauma empfohlen (Weimann et al., 2003). Nicht-chirurgische Patienten mit einer leichten Sepsis sollten demnach mit einer immunmodulierenden Sondennahrung ernährt werden. Bei Patienten mit einer schweren Sepsis sei dagegen eine Standardformulierung überlegen (Kreymann et al., 2003).

#### **4.4. Anthropometrische Parameter**

Die anthropometrischen Parameter spiegeln das Grundgerüst des Ernährungsstatus wieder und gehören zu den wichtigsten Determinanten des klinischen Outcomes nach Gastrektomie. Obwohl Körpergewichts- und Größenmessungen nichtinvasiv, schnell, sicher, kostengünstig und nach einiger Übung einfach durchzuführen sind, haben sich nur wenige Arbeitsgruppen mit diesen Messgrößen bei Patienten nach Gastrektomie detailliert beschäftigt.

##### **4.4.1. Gewicht und Body Mass Index**

Der Body Mass Index (BMI) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht gilt aktuell als Standard für die Beurteilung des aktuellen Körpergewichts unter der Prämisse, dass keine akuten Hydratationsstörungen vorliegen (Pirlich et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit waren die Gewichtsverluste in der Verumgruppe zu allen Beobachtungszeitpunkten geringer als in der Kontrollgruppe. Dabei verlor die Kontrollgruppe im Vergleich zur experimentellen Gruppe bezogen auf das präoperative Körpergewicht signifikant mehr Gewicht zu den Messzeitpunkten 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate. Nach 6 Monaten betrug der durchschnittliche Gewichtsverlust ausgehend vom präoperativen Ausgangswert in der experimentellen Gruppe 8,2 kg (11,3%) und in der Kontrollgruppe 11,7 kg (15%). Vergleicht man die BMI-Werte mit den geschlechts- und altersspezifischen BMI-Werten ( $\text{kg KG/m}^2$ ) nach Mensink, so liegen diese für die Patientinnen der Verumgruppe präoperativ etwas über der 10. Perzentile, nach 6 Monaten unter der 10. Perzentile. Für die weiblichen Patientinnen der Kontrolle lagen diese präoperativ knapp über dem Median sowie nach 6 Monaten knapp über der 10. Perzentile. Für die männlichen Patienten beider Beobachtungsgruppen lagen die BMI-Werte präoperativ im unmittelbaren Bereich des Medians und 6 Monate postoperativ noch knapp über der 10. Perzentile (Mensink et al., 2002).

Schon DeWys fand 1980 in einer groß angelegten Studie mit 3047 Tumorpatienten eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten eines Tumors und dem damit in Verbindung stehenden Gewichtsverlust bereits vor Beginn einer Chemotherapie. Von allen Tumorpatienten hatten Patienten mit Pankreas- oder Magenkarzinom die höchste Inzidenz an Gewichtsverlust, die zwischen 83% und 87% lag, wobei ein Drittel dieser Patienten einen Gewichtsverlust von über 10% hatte (DeWys et al., 1980).

Der Gewichtsverlust bei Tumorpatienten ist von entscheidender prognostischer Bedeutung und ein verlässlicherer Vorhersageparameter für die Mortalität als beispielsweise das Aktivitätsniveau des Patienten, der Zelltyp des Tumors oder die Art der Chemotherapie (Costa et al., 1989). Dabei darf hier der im Rahmen von Tumorkrankheiten eintretende Gewichtsverlust nicht mit dem Gewichtsverlust nach Gastrektomie gleichgesetzt werden, da die Gastrektomie unabhängig vom Tumorstoffwechsel Störungen der Verdauungs- und Resorptionsfunktion mit sich bringt. Andererseits sind Gewichtsverlust als postoperative Folgeerscheinung nach Gastrektomie und der vor allem bei fortgeschrittenen Karzinomen tumorbedingte Gewichtsverlust kaum als einzelne Faktoren separat voneinander quantifizierbar. Therapieerfolg und Überlebenszeit korrelieren bereits vor Therapiebeginn negativ mit dem Ausmaß des Gewichtsverlustes (Nixon et al., 1980). Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass ein Gewichtsverlust klinischer Ausdruck einer negativen Energie- und Proteinbilanz ist (Windsor et al., 1988).



Gewichtsverlust ist ein weit verbreitetes, multifaktoriell verursachtes Problem insbesondere nach Gastrektomie. Die Hauptursachen umfassen im Wesentlichen die verringerte Nahrungsaufnahme und die Malabsorption Gastrektomierter (Armbrecht et al., 1988). Ebenso zog die Arbeitsgruppe um Bae in ihrer Studie an gastrektomierten Patienten das Fazit, dass für den Gewichtsverlust von durchschnittlich 15% in erster Linie die verringerte Nahrungsaufnahme und die Fettmalabsorption verantwortlich waren. Die fäkale Fettausscheidung war bei den Gastrektomierten um das 4-fache erhöht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bakterielle Fehlbesiedelung und Malabsorption von Kohlenhydraten konnte dagegen nicht festgestellt werden (Bae 1998). Pancreaticocibale Asynchronie - d.h. die suboptimale Vermischung von Nahrungsbestandteilen mit Pankreasenzymen und konjugierten Gallensäuren - und eine Verkürzung der Passagezeit im Dünndarm sind weitere häufig dargelegte Erklärungsmechanismen für den Gewichtsverlust (Siewert et al., 1980).

Erst kürzlich wurde entdeckt, dass Ghrelin, ein Hormon, das bei Menschen und Nagetieren kurz vor den Mahlzeiten ansteigt und danach abfällt, in noch nicht gekläarter Weise die Nahrungsaufnahme und die Gewichtsregulierung beeinflusst. Obwohl in unserer Studie nicht untersucht, soll es nicht versäumt werden, diesen bedeutenden Einflussfaktor der Gewichtsregulierung in der Diskussion zu erwähnen.

In einer aktuellen Studie an übergewichtigen Patienten, bei denen chirurgisch ein Roux-en-Y-Magen-Bypass angelegt wurde, konnte gezeigt werden dass die chirurgische Intervention mit einer deutlichen Supprimierung von Ghrelin einhergeht. Da Ghrelin v.a. im Epithel des Magenfundus gebildet wird, vermutet man hier, dass die funktionale Ausschaltung des Magenfundus möglicherweise mit der Supprimierung von Ghrelin in Verbindung steht. Die Patienten aßen deutlich weniger Mahlzeiten und verzehrten Speisen mit geringerer Energiedichte als die Kontrollgruppe. Ebenso fehlten bei den Testpatienten die typischen mahlzeitenbezogenen Schwankungen und der Tag-Nacht-Rhythmus der Nahrungsaufnahme. Ein Gewichtsverlust von 17% des Ausgangsgewichtes im Rahmen einer 3-monatigen 1000 kcal-Reduktionsdiät war dagegen begleitet von einem Anstieg der Ghrelinspiegel um 24%. Der Gewichtsverlust führt also bei intakter Eptihelfunktion des Magenfundus zu einem Anstieg von Ghrelin (Cummings et al., 2002).

Popovic konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigen, dass mit der Gastrektomie eine erworbene chronische Hypoghrelinämie mit 55% des normalen Ghrelinspiegels einhergeht und möglicherweise ebenso mit der chirurgischen Entfernung des Ghrelin-produzierenden Gewebes im Magenfundus in Verbindung steht (Popovic

et al., 2005). In einer aktuellen Studie wurden gastrektomierten Mäuse, bei denen die Ghrelinspiegel nach der Gastrektomie um 80% reduziert waren, über 8 Wochen mit Ghrelininjektionen behandelt. Weder die Ghrelinapplikation noch der Ghrelinmangel in der Kontrollgruppe veränderte die Nahrungsaufnahme der Mäuse. Jedoch konnte der gastrektomiebedingte Verlust an Körpergewicht, insbesondere an Körperfett und Magermasse, nicht jedoch der Knochenmasse ausgeglichen werden (Dornonville et al., 2005). In einer neuen Studie an unterschiedlichen Patientengruppen konnte gezeigt werden, dass total Gastrektomierte mit deutlichem Abstand die niedrigsten Ghrelinspiegel hatten, gefolgt von übergewichtigen Patienten nach Magen-Bypass-Operation, dann von Patienten nach Gastric banding, Übergewichtigen und normalgewichtigen Kontrollen. Die Patientengruppen mit operativen Eingriffen am Magen zeigten keine mahlzeitenbezogenen Ghrelinschwankungen im Vergleich zu den übergewichtigen und normalgewichtigen Kontrollen (Leonetti et al., 2005).

Die dargelegten Studien legen die Vermutung nahe, dass auch reduzierte Ghrelinspiegel einen Einfluss auf die verringerte Nahrungsaufnahme und den Gewichtsverlust Gastrektomierter haben.

In einer aktuellen Studie von Kiyama an 108 Patienten (72 Männer; 36 Frauen) nach Gastrektomie betrug das durchschnittliche Körpergewicht präoperativ  $57,6 \pm 10,7$  kg und der durchschnittliche BMI  $22,5 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>. Als absolute Größe ist das Körpergewicht der Japaner nicht mit dem Durchschnittsgewicht von weit über 70 kg in unserer Studie vergleichbar. Jedoch nahmen die total Gastrektomierten in der japanischen Studie, bei der keine Supplementierung erfolgte, um 9 kg entsprechend 16% vom präoperativen Gewicht ab, wohingegen in unserer Studie die Patienten in der Verumgruppe lediglich 11,2% und in der Kontrolle um 13,5% abnahmen (Kiyama et al., 2005). Frühere Arbeiten berichten von einem Gewichtsverlust nach Gastrektomie von 15 bis 24% (Adams et al., 1968; Bradley et al., 1975; Huguier et al., 1976).

In einer Studie von Liedmann an 75 gastrektomierten Patienten und einer weiteren Studie mit 32 Patienten konnte ein Gewichtsverlust von 10% in den ersten 6 Monaten nach der Operation beobachtet werden, danach stabilisierte sich das Körpergewicht (Liedman et al., 1997; Liedmann et al., 2001).

#### 4.4.2. Oberarmumfang, Trizepshautfaltendicke und Handkraft

Der Oberarmumfang (OAU) reflektiert sowohl das subkutane Fettgewebe als auch die Muskelmasse am Oberarm. Da annähernd 50% des gesamten Depotfetts im

subkutanen Fettgewebe liegen, kann die Trizepshautfaltendicke (THD) zur Beurteilung des Fettanteils herangezogen werden, was einer doppelt indirekten Methode mit entsprechender Fehleranfälligkeit entspricht. Allgemein stellt eine Hautfaltendicke von weniger als 3 mm eine sehr ernste Beeinträchtigung der Energiereserven dar (Butters et al., 1996).

In der vorliegenden Arbeit ergaben sich während des Studienverlaufes bei der THD signifikante Unterschiede zwischen der Studien- und Kontrollgruppe. Bezogen auf den präoperativen Ausgangszeitpunkt war der Verlust der THD in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Gastrektomie signifikant höher als in der Verumgruppe. Zieht man zum Vergleich die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der Normalbevölkerung von Frisancho heran, so stellt sich heraus, dass nach 6 Monaten für die weiblichen Patienten der Kontroll- und Verumgruppe der Oberarmumfang knapp über den Werten der 10. Perzentile und die Trizeptshautfaltendicke in beiden Untersuchungsgruppen knapp über der 5. Perzentile lagen. Der OAU und die THD der männlichen Patienten beider Untersuchungsgruppen lagen 6 Monate nach der Gastrektomie deutlich über der 10. Perzentile. Bisher liegen leider keine anderen Referenzdaten zur Anthropometrie als diese mittlerweile über 30 Jahre alten amerikanischen Referenzdaten von Frisancho vor (Frisancho 1981).

In einer aktuellen spanischen Studie an 517 gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Handkraft mit Alter, Geschlecht und Körpergröße korreliert: Hier wurde bei Frauen durchschnittlich eine Handkraft von  $22,8 \pm 7,2$  kg und bei Männern eine Handkraft von  $35,1 \pm 12,4$  kg ermittelt. Im Vergleich mit den alters- und geschlechtsspezifischen Durchschnittswerten dieser Studie lag die in unserer Studie ermittelte Handkraft in den jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppen zu keinem Untersuchungszeitpunkt unter den Durchschnittswerten dieser gesunden Population (Luna-Heredia 2005). Dies weist darauf hin, dass die gastrektomierten Patienten in unserer Studie trotz des Gewichtsverlustes ihre Muskelkraft relativ gut aufrechterhalten konnten.

Auch Liedmann beobachtete in seiner Studie an 75 gastrektomierten Patienten eine ausgeprägte Abnahme der THD übereinstimmend mit einem gleichzeitig über die Bioimpedanzanalyse (BIA) gemessenen selektiven Verlust an Körperfett, wohingegen die Magermasse und die Handkraft nur geringfügig abnahmen (Liedman et al., 1997). In der vier Jahre später veröffentlichten Studie fand Liedmann ebenso eine signifikante Abnahme der Trizepshautfaltendicke nach Gastrektomie, die mit einem

selektiven Verlust an Körperfett in der BIA-Messung korrelierte (Liedmann et al., 2001). In ähnlicher Weise konnten Bae und Mitarbeiter eine signifikante Abnahme der Trizepshautfaltendicke und damit des Körperfettgewebes gastrektomierter Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen (Bae et al., 1998): OAU und THD gastrektomierter Patienten unterschieden sich in dieser Studie signifikant von der koreanischen Normalbevölkerung.

#### **4.5. Bioimpedanzanalyse**

Die Validität der Bioimpedanzanalyse (BIA) als indirekte Methode zur Bestimmung des Hydratationsstatus und der fettfreien Magermasse ist neben anderen Referenzmethoden an gesunden Personen ohne signifikanten Flüssigkeits- und Elektrolyt-schwankungen gut belegt. Bei den anderen Referenzmethoden wie z.B. dem Unterwasserwiegen im Rahmen der Densitometrie, der DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry bzw. Dual-Röntgen-Absorptions-Spektrometrie), mit der u.a. auch die Mineralmasse bestimmt werden kann, der Isotopenverdünnungsmethode und der Gesamtkörperkaliumbestimmung (Pietrobelli et al., 1998) besitzt jede einzelne ihre speziellen Limitationen (Kyle et al., 2001). Die erste Beschreibung von elektrischen Impedanzmessungen an Körpergeweben geht auf Thomasset im Jahre 1962 zurück, der über subkutan eingeführte Nadeln den Körperwasserindex bestimmte (Thomasset A 1962). Hoffer and Nyboer führten als erste die tetrapolare BIA-Messung ein (Hoffer et al., 1969; Nyboer 1970). Erste Monofrequenz-BIA-Messungen erfolgten im Jahr 1970. Multifrequenzanalysegeräte kamen dagegen erst ab 1990 auf den Markt. Die Annahme eines Zwei-Komponenten-Modells aus Fettmasse und fettfreier Masse stellt eine zulässige und sinnvolle Vereinfachung dar, die sich im klinischen Alltag als ein sehr nützliches Konzept darstellt. Eine Erweiterung auf das Drei-Komponenten-Modell (Fett + Wasser + wasserfreie, fettfreie Masse) kann die Aussagekraft erhöhen. Die bisherigen Studien sprechen jedoch dafür, dass die BIA eher für längerfristige Verlaufsuntersuchungen als für die Messung akuter Änderungen des Hydratationszustandes geeignet ist. Akute Änderungen des Ganzkörperwassers unterhalb zwei Liter oder im Peritoneum kompartimentierte Flüssigkeit können mit der BIA nicht genau erfasst werden (Pirlich et al., 2000).

Die Änderungen der Körperzusammensetzung nach Gastrektomie zur besseren Beurteilung des Ernährungszustandes waren auch Gegenstand der vorliegenden Studie.

Dabei konnte gezeigt werden, dass im Verlauf von sechs Monaten die Magermasse weitgehend erhalten werden konnte, während die Fettreserven besonders stark in der Kontrollgruppe abgebaut wurden. Beim Vergleich mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten von Kyle (Kyle et al., 2001) lag die prozentuale Fettmasse in unserer Studie bei den Frauen sechs Monate nach der Gastrektomie in beiden Beobachtungsgruppen unter der 5. Perzentile. Bei allen Männern der Testgruppe lagen die Körperfettwerte präoperativ über der 10. Perzentile, wohingegen 6 Monate nach der Operation alle männlichen Patienten der Testgruppe unter die 5. Perzentile fielen, mit Ausnahme des mit einem Alter von 51 Jahren jüngsten Patienten der Testgruppe, der auch nach 6 Monaten mit seinem Gewicht über der 10. Perzentile lag. In der Kontrollgruppe lagen präoperativ alle männlichen Patienten mit ihren Körperfettanteilen über der 10. Perzentile, bis auf den mit 41 Jahren jüngsten Patienten und mit 79 Jahren ältesten Patienten, deren Gewicht schon vor der Operation unter der 5. Perzentile lag. Sechs Monate nach Gastrektomie lagen alle männlichen Patienten der Kontrolle unter der 5. Perzentile des Körperfetts, bis auf vier Patienten in der Altersgruppe zwischen 55 und 64 Jahre, die auch nach 6 Monaten noch deutlich über der 10. Perzentile lagen.

Auffällig ist dagegen, dass sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern in beiden Untersuchungsgruppen die Magermasse zu allen Beobachtungszeitpunkten nach der Operation über der 10. Perzentile lagen.

Nun sollen einige biochemische Hintergrundinformationen zum besseren Verständnis des „Phänomens“ des selektiven Fettverlustes dargelegt werden.

Viele Organe und Zellen nutzen Glucose (und nicht Fett) als ihre primäre Energiequelle (Jacobs et al., 1996). Obwohl die Fettreserven die größten Energiespeicher im Körper darstellen, kann Fett in den Körpergeweben aller Säugetiere nicht unmittelbar zur Energiegewinnung zur Verfügung stehen. Nach der Zerlegung der Fette bzw. Triglyceride in Fettsäuren und Glycerin, können die Fettsäuren durch deren Oxidation in Ketonkörper umgewandelt werden, die in der Leber zur Energiegewinnung genutzt werden können. Glycerin kann dagegen in die Gluconeogenese eingeschleust werden (Moore 1980). Bei einer Nahrungskarenz von über 4 bis 5 Tagen kann sich auch das Gehirn umstellen und zur Energiegewinnung die Oxidation der Ketonkörper um das 20-fache steigern. Bei kurzzeitigem Hungern stellt die Muskelproteolyse durch vermehrte Aminosäurefreisetzung Substrate für die Gluconeogenese bereit. Bei länger andauerndem Fasten über einige Wochen nimmt die Muskelproteolyse wieder ab. Der Organismus kann im Sinne eines Sparmechanismus die Geschwin-

digkeit der Glucoseneubildung in der Leber reduzieren. Gleichzeitig adaptiert sich das Zentralnervensystem an die hohen Ketonkörperspiegel im Blut und ist in der Lage, diese zur Energiegewinnung zu oxidieren (Loeffler et al., 1997).

Zur Körperzusammensetzung nach Gastrektomie gibt es bislang nur wenige wissenschaftliche Beobachtungen.

Kiyama verglich in einer aktuellen Studie die Körperzusammensetzung durch BIA von Patienten, die sich verschiedenen Operationstypen einer Gastrektomie unterzogen hatten. Dabei konnte er beobachten, dass zwischen dem 14. postoperativen Tag und dem Messtag 6 Monate nach der totalen Gastrektomie im Vergleich zur laparoskopisch assistierten und distalen Gastrektomie keine Unterschiede in der Magermasse auftraten. Die mittlere Fettmasse nahm jedoch bei den total Gastrektomierten um durchschnittlich 4,1 kg und damit mehr als im Vergleich zu den anderen Operationsmethoden ab (Kiyama et al., 2005). Das Einschmelzen der Fettreserven nach Gastrektomie ist also durchaus mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar.

Ebenso sind die Ergebnisse konsistent mit den Erkenntnissen vorhergehender Studien an Patienten nach Gastrektomie von Liedman et al. In zwei prospektiven Studien an gastrektomierten Patienten blieb die Magermasse im ersten postoperativen Jahr nahezu unverändert, während ein selektiver Verlust an Körperfettmasse um 40% bei einem durchschnittlichen Körpergewichtsverlust von 10% zu verzeichnen war. Die weitgehende Verschonung der Magermasse bei gleichzeitigem Aufbrauch der Fettmasse scheint Teil eines adäquaten Adaptationsprozesses an die veränderte gastrointestinale Situation nach Gastrektomie zu sein (Liedman et al., 1997; Liedmann et al., 2001).

#### **4.6. Indirekte Kalorimetrie**

Allgemein stellt der tägliche oder 24-Stunden-Energieverbrauch (energy expenditure) die Summe aus Ruheenergieverbrauch (REE, resting energy expenditure), aus der für die körperlichen Aktivitäten aufzuwendenden Energie (arbeitsinduzierte Thermogenese oder active energy expenditure, AEE) und aus der nahrungsinduzierten Thermogenese (DIT, diet-induced thermogenesis) dar. Im Schlaf ist der Energieverbrauch (sleeping energy expenditure) um etwa 10% niedriger als der REE. Der REE ersetzt heute den sog. Grundumsatz oder die basale metabolische Rate (Müller et al., 2006).

Im Vergleich zu den deutschen Referenzdaten einer gesunden Population aus einer retrospektiven Analyse von Müller lag der in unserer Studie ermittelte REE bei den Frauen der Verumgruppe in der Altersgruppe der 30 bis 59-jährigen nur zum Untersuchungszeitpunkt 3 Monate nach der Gastrektomie unter dem Referenzbereich von  $1516 \text{ kcal} \pm 277 \text{ kcal}$  der gesunden Population, in der Altersgruppe der 60- bis 80-jährigen dagegen stets im Referenzbereich von  $1333 \pm 164,83 \text{ kcal/d}$ . Bei den Frauen der Kontrollgruppe lag der REE in beiden Altersgruppen zu allen Untersuchungszeitpunkten in den genannten Referenzbereichen. Bei den Männern der Verum- und Kontrollgruppe lag der REE zu allen Untersuchungszeitpunkten im Referenzbereich von  $1899 \pm 327 \text{ kcal/d}$  der 30 bis 59-jährigen und von  $1644 \pm 236 \text{ kcal/d}$  bei den 60 bis 80-jährigen (Müller et al., 2004). Allgemein konnten also keine besonderen Abweichungen im Vergleich zu den geschlechts- und altersspezifischen REE's dieser Datenbank im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten gefunden werden.

Hill und Mitarbeiter konnten bei Patienten nach mittelgroßen gastrointestinalen Resektionen eine Steigerung der metabolischen Rate zwischen 25% und 50% für die Dauer von etwa einer Woche beobachten (Hill et al.<sup>130</sup>, 1998). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte in der ersten postoperativen Woche eine Steigerung des Ruheenergieumsatzes beobachtet werden. Diese war jedoch mit einer Steigerung von 4,3% in der Testgruppe und 4,9% in der Kontrollgruppe nur geringfügig ausgeprägt.

Suchner und Mitarbeiter sahen die Vorteile einer frühen minimalenteralen Ernährung in einer verminderten Freisetzung von Stresshormonen und Mediatoren und infolgedessen in einer verminderten Stressantwort, die sich in einem geringeren Energieverbrauch und in einer verminderten Katabolie der Patienten auswirkt (Suchner et al., 2000). Diese Aussage kann bezüglich der Effekte der frühen enteralen Ernährung durch die Ergebnisse unserer Studie nicht gestützt werden, da keine bemerkenswerten Unterschiede oder Differenzen des Ruheenergieumsatzes zwischen oder innerhalb der Untersuchungsgruppen gemessen wurden.

Obwohl in unserer Studie in der ersten postoperativen Woche beide Gruppen ein Regime erhielten, das den Energiebedarf in etwa deckte, blieben die beobachteten respiratorischen Quotienten während der gesamten Untersuchungsperiode auffallend niedrig (zwischen 0,82 und 0,87). Diese RQ-Werte unterhalb von 1,0 weisen auf eine trotz der bedarfsdeckenden Kohlenhydratzufuhr hohe oxidative Verwertung von Protein und möglicherweise Fett hin. Augenfällig erscheint weiterhin die gegenläufige Entwicklung des steigenden Energieumsatzes zum Tag 5-7 einerseits und des abfallenden RQ andererseits. Von Tag 5-7 bis zum Tag 14 nach Gastrektomie stieg der

RQ dagegen wieder an, wohingegen er in der Kontrollgruppe etwas abfiel. Dies würde für eine tendenzielle Umstellung des Energiestoffwechsels in Richtung der Kohlenhydratverbrennung in der Verumgruppe sprechen. Ähnliche Beobachtungen machte die Arbeitsgruppe um Nanni an septischen Intensivpatienten: mit ansteigendem Energiebedarf nahmen die RQ-Werte ab. Der sich im Stressstoffwechsel befindliche Organismus griff in zunehmendem Maß auf Lipide als Energiedonatoren zurück (Nanni et al., 1984).

Analog dazu könnte gesehen werden, dass Stoner ebenso wie Askanazi und Mitarbeiter (Askanazi 1980) in ihren Untersuchungen zur TPN bei septischen Patienten herausfanden, dass die Oxidationsraten statistisch gesichert mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierten, d.h. es wurde umso weniger Glukose und um so mehr Fett verbrannt, je schwerer der klinisch, anhand des Sepsis-Scores dokumentierte Verlauf der Sepsis war. Dies erhärtete die Hinweise auf eine eingeschränkte Kapazität zur oxidativen Utilisation von Glucose im septischen Stressstoffwechsel (Stoner et al., 1983; Askanazi et al., 1980).

Da die Patienten unserer Studie nicht septisch waren, ist ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen von Stoner und Askanazi nicht möglich. Anhand der tendenziell ähnlichen Ergebnisse erscheint deren Argumentation jedoch durchaus plausibel.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in unserer Studie trotz des Postaggressionsstoffwechsels die Stoffwechselverhältnisse in beiden Untersuchungsgruppen in Hinblick auf Ruheenergieumsatz und RQ relativ stabil waren.

## **4.7. Laborparameter**

Aufgrund der zunehmenden Erkenntnis, dass Schlüsselsubstanzen in immunmodulierenden Sondennahrungen wie  $\omega$ 3-Fettsäuren, RNA und Arginin inflammatorische, metabolische und immunologische Prozesse günstig beeinflussen können, wurden spezielle Sondensubstrate für den klinischen Gebrauch entwickelt. Wie der Einfluss der Immunonutrition auf die ermittelten biochemischen Parameter in dieser Arbeit zu werten ist, soll anhand geeigneter Literaturdaten nachfolgend erörtert werden.

### **4.7.1. Lymphozyten**

Lymphozyten werden im Knochenmark und in den sekundären Lymphorganen wie Milz und Lymphknoten gebildet. Im Unterschied zu den Granulozyten können die Lymphozyten die Zirkulation frei verlassen und zwischen den Kompartimenten pen-



deln, ein Vorgang der als Rezirkulation bezeichnet wird. Trotz der Rezirkulation besteht ein Gleichgewicht mit einer konstanten Lymphozytenzahl im Blut (Boggs et al., 1983). Lymphozyten sind Immunzellen und werden je nach ihren immunspezifischen Merkmalen auf der Zelloberfläche in T-Zellen (65-80%), B-Zellen (8-15%) und Natürliche Killerzellen (10%) eingeteilt (Westermann et al., 1992).

Die Bestimmung der absoluten Lymphozytenzahl gilt als gut evaluierte und praktisch umsetzbare Methode zur Beurteilung der Immunfunktion. Eine absolute Lymphozytenzahl von  $<1200$  /nl gilt als pathologisch. Werte zwischen 800 und 1200/nl korrelieren mit einer moderaten, Werte  $<800$ /nl mit einer schweren Fehlernährung (Buzby et al., 1980).

In unserer Studie fielen ausgehend von präoperativen Normalwerten die Lymphozytenspiegel in beiden Gruppen signifikant zum Tag 5-7 und zum Tag 14 unterhalb des Referenzbereiches von 22,4 - 47,9% ab. Diese erholten sich jedoch bis zum Zeitpunkt 6 Wochen nach der Gastrektomie in den Bereich der Normalwerte. Dabei traten zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die Lymphozytenspiegel waren jedoch bis auf Tag 1 und Tag 14 nach der Operation in der Testgruppe tendenziell höher als in der Kontrollgruppe. Insgesamt konnte die postoperative Immunsuppression jedoch dadurch nicht verhindert werden. In einer Studie von Farreras war eine im Verhältnis zur mit Standardsondenkost ernährten Kontrollgruppe geringere, wenn auch nicht signifikante Abnahme der absoluten Lymphozytenzahl gastrektomierter Patienten nach siebentägiger postoperativer Ernährung mit immunmodulierender Sondenkost zu verzeichnen (Farreras et al., 2004). Engel verglich an 30 polytraumatisierten Patienten mit einem Apache II-Score von  $>10$  eine enterale Standardernährung mit einer immunmodulierenden enteralen Ernährung und einer TPN nach dem traumatischen Ereignis. Dabei konnte in der immunonutritiv supplementierten Gruppe an Tag 7 ein Anstieg der Lymphozyten im Vergleich zu der mit Standardsondenkost und der total parenteral ernährten Gruppe beobachtet werden, der jedoch ebenfalls nicht signifikant war (Engel et al., 1997).

Moore und Mitarbeiter konnten in einer Multicenterstudie an 98 Traumapatienten beim Vergleich einer posttraumatisch verabreichten siebentägigen immunmodulierenden Supplementierung mit einer Standardsondenkost dagegen einen signifikanten Anstieg der Lymphozytenzahl in der immunonutritiven Gruppe an Tag 7 herausfinden (Moore et al., 1994).

Die meisten vergleichbaren Studien fanden demnach eine leichte, jedoch nicht signifikante Verbesserung der Lymphozytenproliferation, was sich letztlich auch mit den Ergebnissen unserer Studie deckt.

#### 4.7.2. Blutglucose im Serum

In der unmittelbaren postoperativen Phase besteht die Situation eines systemischen Inflammationssyndroms (SIRS) mit erhöhten Spiegeln an proinflammatorischen Mediatoren und katabol wirkenden Faktoren. Die SIRS beschreibt das klinische Syndrom des kritisch Kranken unabhängig von der Ursache. Unter dem Einfluss von Katecholaminen, Glukagon und Kortisol kommt es zu einer Abnahme der peripheren Insulinwirkung und damit zu einem Anstieg der Serumglucosekonzentrationen. Auch die Spiegel an humanem Wachstumshormon steigen und verstärken die Insulinresistenz im peripheren Gewebe (Bolder et al., 2003).

Die Arbeitsgruppe um Cerra verglich in ihrer Studie an 20 chirurgischen Intensivpatienten eine 7- bis 10-tägige immunmodulierende Sondenernährung (Impact<sup>®</sup>) mit einer herkömmlichen Standardsondenernährung (Osmolite<sup>®</sup>). Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich Blutglucose, Albumin, Präalbumin, Transferrin, Triglyceride, Serumkreatinspiegel und der N-Bilanz zwischen den untersuchten Gruppen (Cerra et al., 1991)

Senkal und Mitarbeiter verglichen an 154 Patienten nach tumorchirurgischen Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt eine perioperative Immunonutrition, die sowohl präoperativ über 5 Tage als auch postoperativ verabreicht wurde, mit einer prä- und postoperativ gegebenen isoenergetischen Standarddiät. Es wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede bei Serumkreatinin, Serumharnstoff, Albumin, Triglyceriden und Glucose gefunden (Senkal et al., 1999).

In unserer Studie kam es trotz isokalorischen Bedingungen zwischen Tag 1 und Tag 5-7 nach Gastrektomie in der Kontrollgruppe zu einem Anstieg der Serumglucosewerte, während in der experimentellen Gruppe im gleichen Zeitraum die Glucosepiegel abfielen. Möglicherweise führte die Verabreichung der Sondenkost in der Versuchsgruppe zu einer besseren Glucoseverwertung bzw. Insulinresponse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Glucosewerte blieben jedoch zu allen Beobachtungszeitpunkten im Referenzbereich. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen gefunden werden. Die Ernährungsregimes waren

sowohl in der Kontroll- als auch in der Studiengruppe in Hinblick auf die Glucosepiegel sicher durchführbar.

#### 4.7.3. Albumin, Präalbumin und Retinolbindendes Protein

In der vorliegenden Arbeit fielen die RBP-, die Albumin- und Präalbuminspiegel ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt zum Tag 1 und Tag 5-7 in beiden Untersuchungsgruppen signifikant ab. Die Referenzbereiche wurden bei Albumin 6 Wochen und bei RBP 14 Tage nach Gastrektomie auf präoperativem Ausgangsniveau wieder erreicht. Bei Präalbumin konnten in beiden Gruppen ab 6 Wochen nach der Operation die unteren Referenzwerte, nicht aber das präoperative Ausgangsniveau, erreicht werden. Der Verlauf der Albumin- und Präalbuminspiegel erfolgte in der Verum- und Kontrollgruppe weitgehend kongruent und ohne signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Lediglich die RBP-Spiegel waren an Tag 14 in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Testgruppe merklich höher. Möglicherweise war der Akkumulationseffekt der enteralen Immunonutrition in den beiden ersten postoperativen Wochen zu gering. Zudem gilt das RBP nicht als ausgesprochen sensitiver Ernährungsparameter. An dieser Stelle muss jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Ernährungsregimes beider Untersuchungsgruppen bis zum 5. postoperativen Tag isokalorisch und isonitrogen waren und daher keine ausgeprägten Effekte auf kurzlebige Proteine zu erwarten waren. Weder das bedarfsdeckende Ernährungsregime der Verum- noch das der Kontrollgruppe war in der Lage, die Suppression der ernährungsspezifischen Plasmaproteine in der unmittelbar postoperativen Periode der ersten Wochen nach der Operation zu verhindern.

Klinische Bedeutung hat die Albuminbestimmung zur Abschätzung der Proteinsynthese der Leber oder der Proteinmangelernährung. Es gilt als gesichert, dass die Synthese des negativen Akut-Phasen-Proteins Albumin in einer Akut-Phase-Reaktion wie dem Postaggressionsstoffwechsel zugunsten der Akut-Phase-Proteine kompensatorisch heruntergeregelt wird, was in der vorliegenden Arbeit den Abfall des Albumins in der postoperativen Phase mit erklären könnte. Eine Hypalbuminämie kann jedoch auch entzündungsbedingt sein wie z.B. im Rahmen von Tumorerkrankungen (Reuben et al., 1997). Andererseits wurde erst kürzlich bekannt, dass trotz vorliegender Hypalbuminämie die Leber bei Krebserkrankungen vermehrt Albumin synthetisiert (Barber et al., 2000). Allgemein erwiesen sich in einer Studie des Veteran's Administration Hospital's an 54215 chirurgischen Patienten die Serumal-

buminkonzentrationen als Vorhersageparameter u.a. für die Mortalität der Patienten. Der präoperative Serumalbuminspiegel hatte in dem Patientengut mit 78% hinsichtlich Mortalität und mit 68% bezüglich der Morbidität die höchste Vorhersagegenauigkeit vor weiteren Faktoren wie der ASA-(American Society of Anesthesiology) Klassifikation und dem Patientenalter (Gibbs et al., 1999). Die positive Korrelation der fehlenden Signifikanz der Albuminspiegel und der Mortalität zwischen den Untersuchungsgruppen der vorliegenden Arbeit ist dahingehend zumindest in sich schlüssig. In der Metaanalyse von Peter, die randomisierte Studien zum Vergleich von früher enteraler mit früher parenteraler Ernährung auswertete, konnte dagegen keine Korrelation zwischen Albuminwert und der Mortalität ermittelt werden (Peter et al., 2005).

RBP hat eine Halbwertszeit von 12 Stunden und reagiert deshalb im Gegensatz zu Albumin oder Transferrin empfindlich auf einen Protein- oder Energiemangel. Eine verminderte RBP-Konzentration ist jedoch eher als Indikator einer mangelnden Energiezufuhr als einer Proteinrestriktion zu sehen (Shenkin et al., 1996). Ob die postoperativ erniedrigten Albumin-, Präalbumin- und RBP-Spiegel unserer Patienten mit auf einen Energie- oder gar Proteinmangel zurückzuführen sind, kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden, insbesondere da keiner dieser Marker sehr spezifisch Ernährungsstörungen reflektiert und eine große Anzahl von nicht ernährungsbedingten Faktoren zur Veränderung der Messwerte führen kann.

Eine Arbeit, die die Präalbuminwerte speziell bei Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen in drei – einer immunonutritiv ernährten Gruppe, einer Gruppe mit Standardsondenkost und einer TPN-Gruppe – Untersuchungsgruppen unter isokalorischen und isokalorischen Bedingungen untersucht hat, wurde von der Studiengruppe um Gianotti und Braga durchgeführt. Hier erreichten die Präalbuminspiegel in der Gruppe mit Immunonutrition bereits am 8. postoperativen Tag das präoperative Ausgangsniveau. In der Standard- und der TPN-Gruppe erholten sich dagegen die Präalbuminkonzentrationen in diesem Zeitraum kaum (Gianotti et al., 1997). In einer weiteren Studie konnte die gleiche Arbeitsgruppe um Gianotti mit ähnlichen Ergebnissen aufwarten. 50 Patienten nach Resektionen an Magen und Colorektum wurde eine Woche vor der Operation eine immunmodulierende Trinknahrung oder eine isokalorische und isonitrogene Standardtrinknahrung verabreicht. Es zeigte sich, dass 8 Tage nach der Operation in der Kontrollgruppe die RBP- und Präalbuminspiegel signifikant niedriger als in der Verumgruppe waren (Gianotti et al., 1999). Braga und Mitarbeiter konnten an 77 wegen Magen- oder Pankreascarcinom rese-

zierten Patienten beim Vergleich einer immunmodulierenden Sondenernährung (Impact®) mit einer vergleichbaren Standardsondenernährung oder einer TPN in der immunonutritiv ernährten Gruppe einen signifikanten Anstieg von Präalbumin und RBP am 8. postoperativen Tag beobachten (Braga et al., 1995).

In der Studiengruppe um Farreras hatten 60 gastrektomierte Patienten nach 7-tägiger postoperativer Applikation mit Impact® im Vergleich zu mit einer isokalorischen/isonitrogenen Standardsondenkost ernährten Kontrollgruppe eine geringere Abnahme von Albumin und Präalbumin am 4. postoperativen Tag und einen schnelleren Wiederanstieg der Werte bis zum 8. postoperativen Tag zu verzeichnen (Farreras et al., 2004). Moore und Mitarbeiter konnten in einer Multicenterstudie an 98 posttraumatischen Patienten jedoch keinen Unterschied in den Albuminspiegeln beim Vergleich einer immunmodulierenden enteralen Therapie (Immun-Aid®) mit einer isokalorischen aber nicht isonitrogenen enteralen Standardsondenkost (Vivonex®) finden (Moore 1994).

In einer erst kürzlich veröffentlichten Arbeit konnten Chen und Mitarbeiter an 40 Patienten nach totaler oder subtotaler Gastrektomie, bei denen je 20 Patienten entweder eine über 7 Tage jejunally verabreichte Standardsondenkost (Nutrison Standard®) oder eine Immunonutrition (Stresson®) erhielten, zeigen, dass an Tag 9 nach der Operation die Präalbuminspiegel in der immunonutritiv supplementierten Gruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht waren. Als Kritikpunkt hinsichtlich der Veröffentlichung dieser Studie muss jedoch angemerkt werden, dass genauere Angaben zur Art der chirurgischen Intervention fehlten und die Standardsondenkost nicht isokalorisch und isonitrogen im Vergleich zur eingesetzten Immunonutrition war (Chen et al., 2005).

Bezüglich der Albumin-, Präalbumin- und RBP-Spiegel konnte in unserem Projekt im Gegensatz zu der Mehrzahl der in diesem Kapitel aufgeführten Studien kein klarer Vorteil der immunonutritiv supplementierten Gruppe gegenüber der Standardtherapie aufgezeigt werden.

#### 4.7.4. C-reaktives Protein und Transferrin

CRP ist das klassische Akute-Phase-Protein und historisch eines der zuerst entdeckten (Tillet et al., 1930). Seine Synthese erfolgt in der Leber nach Stimulation durch inflammatorische Zytokine, insbesondere Interleukin-6. Die Erhöhung der CRP-

Konzentration im Serum ist somit ein deutlicher Hinweis auf eine Entzündung. Andererseits kann bei chronischen Erkrankungen mit minimaler Akute-Phase-Antwort ein CRP-Anstieg ausbleiben (Kushner 2001). Bakterielle Endotoxine sind die potentesten Stimuli der Akute-Phase-Reaktion. Die höchsten CRP-Spiegel werden bei gramnegativen Infektionen, gelegentlich bis zu 500 mg/l, erreicht (Whicher et al., 1985).

Alle chirurgischen Interventionen verursachen eine Entzündung und eine Akute-Phase-Antwort, die grob in Beziehung zum Ausmaß der Gewebeschädigung steht. Das Ausmaß der CRP-Erhöhung reflektiert die Masse des entzündeten Gewebes und bei akuten Infektionen korreliert die Höhe des CRP-Wertes mit der Entzündungsaktivität. In unkomplizierten Fällen wird der Wert von 10 mg/l nach 6h überschritten, erreicht nach 48h ein Maximum von selten höher als 150 mg/l und fällt nach 7-10 Tagen wieder in den Referenzbereich ab. Postoperative Komplikationen wie Infektionen, Gewebenekrosen, Hämatome und Thrombosen halten, abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens, den CRP-Wert länger als 48h erhöht oder verursachen einen Zweitanstieg. In vielen Fällen geht der CRP-Anstieg der Verschlimmerung des klinischen Zustandes um bis zu 24h voraus (Shakespeare et al., 1989). Dafür spricht in der vorliegenden Arbeit die signifikant erhöhte Morbiditätsrate in der Kontrollgruppe, die mit signifikant erhöhten CRP-Spiegeln an Tag 5-7 im Vergleich zur Testgruppe vergesellschaftet war. Allerdings ist es auch möglich, dass die erhöhte Anzahl an entzündlichen Komplikationen in der Kontrollgruppe zu sekundär erhöhten CRP-Spiegeln führte.

Aufgrund der enormen Spannweite des Referenzbereiches ist der Verlaufsmessung generell der Vorzug zu geben vor der Einzelbestimmung. So kann bei einer Person die CRP-Konzentration um den Faktor zehn ansteigen und sich trotzdem noch im Referenzbereich befinden. Deshalb muss der CRP-Wert immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des Patienten beurteilt werden (Whicher et al., 1985).

Unsere Beobachtung der erhöhten CRP-Konzentrationen an Tag 5-7 in der Kontrollgruppe deckt sich mit dem Ergebnis einer Studie von Sand, bei der Patienten nach Gastrektomie, die jejunally mit einer Standardsondenkost (Nutrison Standard<sup>®</sup>) ernährt wurden, an Tag 6 niedrigere CRP-Spiegel hatten als im Vergleich zu der rein parenteral ernährten Gruppe. Als Kritikpunkt an der Sandstudie muss jedoch das Fehlen von Aminosäuren in der parenterale Ernährung und damit die mangelnde Isonitrogenität der beiden Regimes angebracht werden (Sand et al., 1997).

Die Frage, ob die Erniedrigung der CRP-Spiegel in der vorliegenden Arbeit durch die enterale Ernährung als solche oder etwa durch einen der darin enthaltenen antiinflammatorischen Inhaltsstoffe wie z.B. den  $\omega$ -3 Fettsäuren hervorgerufen wurde, lässt sich nicht mit Sicherheit beantworten.

Als ein bedeutendes antiinflammatorisches Pharmakonutrient haben sich die  $\omega$ -3-Fettsäuren etabliert. Der Austausch von  $\omega$ -6-Fettsäuren gegen  $\omega$ -3-Fettsäuren vermindert die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen, die aus Arachidonsäure, einem Abbauprodukt der mehrfach ungesättigten  $\omega$ -6-Fettsäuren, zugunsten der biologisch weniger aktiven  $\omega$ -3-Fettsäuren entstehen. Hierdurch können Entzündungsreaktionen im Bereich des Intestinaltraktes moduliert werden (van Staden et al., 1993).

Die antiinflammatorische Wirkung lässt sich im Wesentlichen auf die Fähigkeit von  $\omega$ -3 Fettsäuren, die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL-1 und IL-6 zu drosseln, zurückführen. Durch die diätetische Supplementierung mit  $\omega$ -3 Fettsäuren, die mit der  $\omega$ -6 Fettsäure Arachidonsäure um dasselbe Enzymsystem konkurrieren, wird vermehrt Eicosapentaensäure (EPA) in den Substratpool der Zellmembranen eingebaut. Die Zufuhr von EPA als Präkursor für entzündungshemmende Eicosanoide wie Prostaglandin-3 oder Leukotrien-5 bewirkt eine kompetitive Verdrängung von Arachidonsäure, einem Präkursor für eine Reihe von entzündungsfördernden Eicosanoiden, wie Prostaglandin-2 oder Leukotrien-4 (Endres et al., 1989). EPA konkurriert also mit Arachidonsäure, wobei die von  $\omega$ -3 Fettsäuren abgeleiteten Mediatoren geringeres pro-inflammatorische Potential besitzen als Arachidonsäuremetabolite (Heller et al., 1996). Neuere Studien zeigen, dass v. a. ein Verhältnis von  $\omega$ -6 zu  $\omega$ -3 Fettsäuren von 1:1 antiinflammatorische Effekte durch die Unterdrückung von IL-1, IL-6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und der CRP-Spiegel bewirken kann (Simopoulos et al., 2003).

Parallel zu den Beobachtungen in unserer Pilotstudie hatten auch in einer Studie von Weimann und Mitarbeitern Traumapatienten mit einer jejunally verabreichten immunmodulierenden Sondennahrung (Impact<sup>®</sup>, n=16) an Tag 4 nach dem Trauma signifikant niedrigere CRP-Spiegel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit isokalorischer, isonitrogener Kontrolldiät (n=13) (Weimann et al., 1998).

In einer Studie der Arbeitsgruppe um Braga erhielten jeweils 20 Patienten nach Colon- und Magenresektionen entweder eine immunmodulierende Formuladiät (Impact<sup>®</sup>) oder zur Kontrolle eine isonitrogene/isokalorische Standarddiät, die sieben

Tage vor der Operation als Trinknahrung und nach der Operation 7 Tage als Sondennahrung verabreicht wurde. In der experimentellen Gruppe war der Anstieg der CRP-Spiegel signifikant niedriger als im Vergleich zur Kontrollgruppe (Braga et al.<sup>39</sup>, 1996). Drei Jahre später verglichen Braga und Mitarbeiter abermals bei insgesamt 206 Patienten mit dem gleichen Studienansatz eine immunonutritiven Formuladiät mit einer isokalorischen/isonitrogenen Standarddiät jeweils sieben Tage vor und nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen. Die CRP-Produktion war am 1. postoperativen Tag in der supplementierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. Acht Tage nach der Operation waren die Präalbumin- und RBP-Werte in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Die Autoren führten dies auf einen Umlagerungseffekt der Synthese von Akutphaseproteinen auf Visceralproteine vermutlich aufgrund positiver Effekte der  $\omega$ -3 Fettsäuren auf die Eicosanoidsynthese zurück (Braga et al., 1999).

Neueren Erkenntnissen zufolge wirkt sich auch eine fehlende enterale Ernährung fördernd auf die Entwicklung bakterieller Translokationsphänomene aus (Alverdy et al., 1988). Im Gegensatz zur parenteralen Ernährung übt die enterale Nährstoffzufuhr trophische Effekte auf die intestinale Mukosa aus. Integrität und Funktionsfähigkeit schließen die Resorptionseigenschaften ebenso wie die Barrierefunktion der intestinalen Mukosa gegenüber der intestinalen bakteriellen Flora ein und werden unter luminaler Nährstoffzufuhr wieder hergestellt (Feldman et al., 1976). Zudem wird dem Darm bei der Entstehung der generalisierten Entzündungsreaktion und der Entwicklung von Funktionsstörungen der Organsysteme eine erhebliche Bedeutung beigemessen (Swank et al., 1996). Insbesondere unter den Bedingungen des Postaggressionsstoffwechsels scheint die enterale Ernährung von herausragender Bedeutung zu sein. Zunehmend wird deutlich, dass enterale Ernährung einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der intestinalen Mukosa liefern kann (Bristol et al., 1988).

Nach einem Abfall der *Transferrinspiegel* in der unmittelbar postoperativen Periode kehrten in unserer Studie die Werte bis zum Messzeitpunkt 6 Wochen nach der Operation wieder in den Bereich des präoperativen Ausgangsniveaus zurück. Es traten zu keinem Zeitpunkt signifikante Änderungen zwischen den Untersuchungsgruppen auf. Dies entspricht dem bereits bekannten Faktum, dass die Synthese von Transferin als negatives Akut-Phasen-Protein bei inflammatorischen Prozessen herunterregelt wird (Johnson et al., 1999).



Ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der Transferrinkonzentrationen zwischen Verum- und Kontrollgruppe traten in der Studie von Farreras auf, der eine enterale immunonutritive Therapie mit einer Standardtherapie an gastrektomierten Patienten verglich (Farreras et al., 2004).

Auch Moore konnte in seiner Multicenterstudie an Traumapatienten nur äquivalente Serum-Transferrinspiegel beim Vergleich einer enteralen Immunonutrition mit einer Standardsondenkost beobachten (Moore et al 1994).

In einer erst kürzlich veröffentlichten Arbeit konnten Chen und Mitarbeiter an 40 Patienten nach totaler oder subtotaler Gastrektomie, bei denen je 20 Patienten entweder eine über 7 Tage jejunale verabreichte Standardsondenkost oder eine Immunonutrition erhielten, zeigen, dass an Tag 9 nach der Operation die Transferrinspiegel in der immunonutritiv supplementierten Gruppe signifikant höher als im Vergleich zur Kontrollgruppe waren. Am Design dieser Studie muss auch hier wieder der Kritikpunkt angebracht werden, dass die Patientengruppe bezüglich des operativen Eingriffes nicht homogen war und die Standardsondenkost nicht isokalorisch und isonitrogen im Vergleich zur eingesetzten Immunonutrition war (Chen et al., 2005).

#### 4.7.5. Triglyceride und Cholesterin

Cholesterin wird im Körper ubiquitär synthetisiert und ist ein essentieller Bestandteil von Zellmembranen und Lipoproteinen sowie ein Präkursor für die Synthese der Steroidhormone und der Gallensäuren. Im Gegensatz zu den ebenfalls endogen synthetisierten Triglyceriden und Phospholipiden kann der Sterolring des Cholesterinmoleküls nicht mehr abgebaut werden. Es ist daher erforderlich, das peripher synthetisierte oder im Darm resorbierte Cholesterin zur Leber zu transportieren, wo es zu einem Teil in Gallensäuren umgewandelt wird, zum anderen Teil unverändert über die Galle in den Darm ausgeschieden wird. Im Plasma liegt Cholesterin zu 25-40% als „freies“ unverestertes Cholesterin und zu 60-75% mit ungesättigten Fettsäuren verestert vor. Beide Formen werden gewöhnlich gemeinsam als Gesamt-Cholesterin bestimmt (Artiss et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit fielen zum 1. postoperativen Tag die Triglyceridspiegel und die Cholesterinspiegel innerhalb beider Gruppen signifikant ab. An Tag 5-7 hatte die Kontrollgruppe signifikant höhere Triglyceridspiegel im Vergleich zur Verumgruppe und überschritt damit den Referenzbereich der Triglyceride. Ebenso waren die Triglyceride an Tag 14 signifikant gegenüber der Testgruppe erhöht, ohne jedoch

den Normalbereich zu überschreiten. Innerhalb des Referenzbereiches trat an Tag 14 ebenso ein signifikant erhöhter Cholesterinspiegel in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Verumgruppe auf. Da bekannt ist, dass  $\omega$ -3 Fettsäuren ab einer Menge von 1,5 – 3g/d die Triglyceridsynthese in der Leber verringern (Wahrburg et al., 1999), hat vermutlich der  $\omega$ -3 Fettsäuren-Anteil in Impact seine triglyceridsenkende Eigenschaft in der Verumgruppe ausgeübt.

Auf eine gesteigerte Lipolyserate und die damit in Verbindung stehende Hypertriglyceridämie als prägnantes Charakteristikum der umfassenden Stoffwechselveränderungen nach Trauma oder septischen Prozessen verweisen die Arbeitsgruppen um Carpentier (Carpentier et al., 1997) und Wiener (Wiener et al., 1987), die den Fettstoffwechsel nach hyperkalorischen Glucoseinfusionen u.a. bei Sepsispatienten untersuchten. Wolfe und Mitarbeiter (Wolfe et al., 1983) kamen in ihren Arbeiten an septischen Patienten zur Schlussfolgerung, dass wenn die kapazitive Leistung des Organismus zur Fettoxidation überschritten wird, eine Reveresterung der im Überschuss freigesetzten Fettsäuren in den Adipocyten oder in der Leber stattfindet. Dies sei als sinnvolle Maßnahme des Organismus zur Wahrung und zum Aufbau der Energiereserven zu interpretieren.

In der Studie der Arbeitsgruppe um Senkal wurde eine prä- und postoperative Immunonutrition mit einer isoenergetischen perioperativen Standardernährung an 144 Patienten nach tumorchirurgischen Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt verglichen. Dabei ergaben sich bei der Untersuchung der Triglyceridspiegel an Tag 1, 5 und 10 nach der Operation keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (Senkal et al., 1999).

Nur bedingt vergleichbar sind unsere Daten mit einer Studie der Arbeitsgruppe um Chuntrasakul an Traumpatienten, die eine enterale Immunonutrition oder eine Standardformulierung für Traumapatienten erhielten. Hier konnte an Tag 11 nach dem Trauma ein signifikant erhöhter Triglyceridspiegel in der Gruppe mit der Standardernährung gefunden werden (Chuntrasakul et al., 2003).

Wie auch die Ergebnisse unserer Studie zeigen, scheint die enterale Immunonutrition günstige Effekte auf die Fettstoffwechselsituation der Patienten in Hinblick auf die Cholesterin- und Triglyceridspiegel auszuüben, wenn auch die ursächlichen Mechanismen nicht genau offen gelegt werden können.

#### 4.7.6. Creatinin und Harnstoff in Serum und Urin

##### Creatinin

Creatin, der Vorläufer von Creatinin, wird von der Leber gebildet und nach deren Abgabe von der Muskulatur und den Geweben aufgenommen. Als Ausscheidungsform von Creatin im Urin wird Creatinin als Parameter zur Überprüfung der Nierenfunktion verwendet. Ein 70 kg schwerer Mann hat einen Creatinpool von etwa 120 Gramm, davon befinden sich 98% in der Muskulatur. 20-30% sind Creatin, der Rest ist Creatinphosphat, das dem Muskel als Energiespeicher dient. Creatinin entsteht durch nicht-enzymatische Dehydrierung von muskulärem Creatin. Durchschnittlich 1,5% des Creatinpools werden täglich in Creatinin umgewandelt, was einer Menge von 1,8 Gramm entspricht (Rapoport et al., 1969). Maßgeblich für die Größe des Creatinpools ist die Muskelmasse. Alter und Geschlecht als determinierende Faktoren der Muskelmasse haben erheblichen Einfluss auf den Creatininpool. Die Proteinaufnahme über die Nahrung etwa über Verzehr von Fleisch erhöht, mangelnde Eiweißzufuhr vermindert den Creatininpool, da die Aminosäuren Arginin und Glycin als Vorläufer der Creatinsynthese nicht oder zu wenig zugeführt werden. Bei Intensivpatienten ist bei verminderter Muskelmasse die Creatininkonzentration im Serum im normalen Bereich erniedrigt und die Creatininausscheidung im Harn vermindert. Erst bei starker Reduktion der glomerulären Filtrationsrate übersteigt die Creatininkonzentration im Serum den oberen Referenzbereichswert (Wyss et al., 2000).

In der vorliegenden Arbeit lagen die Durchschnittswerte der Serumcreatininwerte bei beiden Untersuchungsgruppen durchwegs im Referenzbereich. Zum Zeitpunkt 14 Tage nach der Operation waren die Werte in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Verumgruppe, was vermutlich auf einen stärker ausgeprägten Muskelabbau in der Kontrolle hinweisen könnte. Da die Patienten 14 Tage nach der Operation schon geringe Mengen an Fleisch verzehrten, kann dieser Umstand als Störfaktor nicht ausgeschlossen werden. Die Urinkreatininausscheidung war an Tag 1 und Tag 5-7 nach der Gastrektomie in beiden Untersuchungsgruppen auf gleichem Niveau unterhalb der Referenzwerte vermindert. Diese Beobachtung ist konsistent mit den an Tag 5-7 in beiden Gruppen abgefallenen Serumcreatininwerten, was möglicherweise auf eine geringere Creatininsyntheserate in dieser Zeit schließen lässt. Die niedrigen Urin-creatininwerte deuten u. U. darauf hin, dass im Stoffwechsel Sparmechanismen einsetzten, die den Muskelabbau in dieser Zeit verlangsamt.

## Harnstoff

Im Wesentlichen bestimmen drei Faktoren die Höhe des Harnstoffwertes im Serum: die Menge des ausgeschiedenen Wassers, die Harnstoff-Bildungsrate und der Wert der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bei Diurese ist die Harnstoffrückdiffusion gering. Es wird viel Harnstoff im Urin ausgeschieden und der Harnstoff im Serum ist niedrig. Bei Antidiurese, z.B. bei Durst oder Exsikkose diffundiert tubulär vermehrt Harnstoff zurück und der Harnstoff im Serum steigt an. Die Harnstoffbildungsrate hängt von der täglichen exogenen Eiweißzufuhr und der endogen abgebauten Eiweißmenge ab. Insbesondere bei Durst oder fieberhaften Zuständen kann es zu Harnstoffkonzentrationen bis 100 mg/dl im Serum kommen. Eine dauerhafte Erhöhung des Serumharnstoffs spricht für eine wesentliche Erhöhung der GFR (Rodger et al., 1985). Aus dem Anteil von Harnstoff im Urin lässt sich der Stickstoffanteil ermitteln. Die Stickstoffbilanz reflektiert Veränderungen der Zellmasse. Eine Veränderung des Stickstoffgehaltes um 15g entspricht dabei einer Veränderung der Körpermagermasse um 0,45 kg (Schutz 1999).

In der vorliegenden Studie waren die Serumharnstoffspiegel in der Testgruppe 6 Wochen nach der Operation signifikant höher als in der Kontrolle. Es liegt nahe, dass dieser Effekt wohl in erster Linie auf die zusätzliche 6-wöchige Proteinzufuhr der verabreichten Sondenkost und damit auf die erhöhte Stickstoffaufnahme in der Verumgruppe nach dem 10. postoperativen Tag zurückzuführen war.

Beim Urinharnstoff traten an Tag 1 und Tag 5-7 nach der Operation keine signifikanten Unterschiede auf. Dies ist nicht überraschend, da während dieser Zeit die Patienten isokalorisch und isonitrogen ernährt wurden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit einer Studie von Fletcher, der bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen wegen Aortenaneurysma die N-bilanz bei drei verschiedenen Ernährungs- und Infusionsregimes über fünf Tage hinweg verglich: die Patientengruppe „1“ erhielt täglich ein rein parenterales aminosäurefreies Infusionsregime mit maximal 100g Dextrose. Die Gruppe „2“ erhielt täglich 250g Dextrose und 40g Aminosäuren über Infusionen, Gruppe 3 wurde über 5 Tage jejunally mit einer Elementardiät isokalorisch und isonitrogen im Vergleich zu Gruppe 2 ernährt. Dass die N-Bilanz in Gruppe „1“ im Vergleich zu Gruppe „2“ und „3“ signifikant erniedrigt war, ist nicht überraschend, da Gruppe „1“ exogen keinerlei Aminosäuren zugeführt wurden. Beim Vergleich der früh enteral ernährten Gruppe „3“ mit der parental ernährten Gruppe „2“ war die N-bilanz dagegen vergleichbar (Fletcher et al., 1986). Daraus lässt sich ableiten, dass hinsichtlich der N-bilanz die enterale Ernährung gegenüber der parenteralen Ernährung

unter isonitrogenen und isokalorischen Voraussetzungen keine Vorteile erbringt. Dies lässt sich u. U. auch auf das Fehlen von Unterschieden zwischen den Untersuchungsgruppen in der unmittelbar postoperativen Periode in unserer Arbeit übertragen.

In einer Studie an 85 Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen verglich Daly ein 7-tägiges postoperatives Ernährungsregime mit immunmodulierender Sondenkost mit einer Standardsondennahrung. Die mittlere N-aufnahme und die N-bilanz - ermittelt über das 24-h-Urinkreatinin nach der Kjeldahl-Methode - waren bei vergleichbarer postoperativer Kalorienzufuhr in der immunonutritiv supplementierten Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit Standardsondenkost (Daly et al., 1992). Die Ergebnisse sind jedoch dahingehend zu relativieren, als die N-Zufuhr über Impact<sup>®</sup> höher war als über die Standardsondennahrung Osmolite<sup>®</sup>. Dies spricht andererseits aber auch für die Plausibilität der Ergebnisse unserer Studie, insofern dass unter den isonitrogenen Bedingungen unserer Studie auch keine signifikanten Unterschiede beim Urinharnstoff ermittelt werden konnten.

In einer weiteren Studie von Daly an Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen wurde bei graduell applizierter enteralen Standarddiät die isonitrogene Gabe von Arginin (n=16) versus Glycin (n=14) verglichen. Dabei wurde zwar kein signifikanter Unterschied in der N-bilanz, jedoch eine positive mittlere N-bilanz zwischen dem 5. und 7. postoperativen Tag in der Arginingruppe erzielt (Daly et al., 1988).

Frankenfield konnte an 30 parenteral ernährten Traumatpatienten durch Variation der Kalorienzufuhr über die infundierte Fettmenge in drei verschiedenen Kalorienregimes aufzeigen, dass keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf N-Bilanz und Harnstoffproduktion auftraten. Alle drei Gruppen erhielten 1,7 g Aminosäuren/kg KG und 4,5 g Glucose/kg KG. Nur Fett wurde in drei verschiedenen Dosierungen gegeben. Der Autor zog daraus die Schlussfolgerung, dass eine Deckung des Energiebedarfes im Vergleich zu moderatem Energiedefizit zu keiner Veränderung in der N-bilanz führt, u.a. weil die gezeigte Unsensibilität der N-Utilisation ein Ergebnis im Rahmen des SIRS (Septic Inflammatory Response Syndrome) sei (Frankenfield et al., 1997).

Beim Vergleich mit den vorliegenden Studien scheinen die Ergebnisse aus unserer Arbeit stimmig zu sein: der Serumharnstoff war 6 Wochen nach der Gastrektomie in der Verumgruppe aufgrund der zusätzlichen enteralen Substratzufuhr signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Während der unmittelbar postoperativen Periode, in der in beiden Gruppen das Ernährungsregime isonitrogen und isokalorisch war, ergaben sich keine Unterschiede beim Urinharnstoff.

#### 4.7.7. IGFBP-3, IGF-1 und GH-BP

In der vorliegenden Arbeit fielen die IGFBP-3-, IGF-1- und GH-BP- Spiegel zum 1. postoperativen Tag in beiden Gruppen stark ab und kehrten nach 14 Tagen in den Bereich der präoperativen Ausgangswerte zurück. Die IGFBP-3 Werte waren an Tag 1 und Tag 14 in der Kontrollgruppe signifikant gegenüber der Testgruppe erhöht. Die IGF-1-Konzentrationen waren an Tag 1 und 6 Monate nach der Operation in der Kontrolle und 6 Wochen nach der Gastrektomie in der Interventionsgruppe signifikant erhöht.

Allgemein ist IGF-1 im Plasma zu 95% an das Bindeprotein IGFBP-3 gebunden (Scharla et al., 1994). IGFBP-3 schützt den Organismus durch Komplexierung von IGF-1 vor einer zu hohen Insulinaktivität und vor einer zu schnellen Degradation des eigentlich wirksamen IGF-1. Dabei ist IGFBP-3 weniger ausgeprägt ernährungsabhängig als IGF-1 (Straßburger et al., 1994). IGF-1 und IGFBP-3 sind beide abhängig von GH und sprechen langsam auf dessen Sekretion an. Bei Mangelernährung nimmt die Konzentration von IGF-1 ab, wobei IGFBP-3 weniger abhängig von Nahrungsentzug und katabolen Zuständen ist als IGF-1 (Woods et al., 1996).

Für verschiedene Wachstumsfaktoren, wie humanes Wachstumshormon (GH) oder IGF-1 wurden anabole Effekte und ein Erhalt der Gewebsmasse mit Verbesserung der intestinalen Barriere- und Immunfunktion in Zusammenhang mit enteraler Ernährung nachgewiesen (Parks et al., 1996). Insbesondere Arginin ist für seine stimulierende Wirkung auf die Produktion von GH, das indirekt wieder die IGF-1 Ausschüttung anregt, bekannt (Van den Berghe et al., 2000). Immerhin waren in unserer Studie sechs Wochen nach der Supplementierung mit Immunonutrition die GH-Spiegel in der Testgruppe höher als in der Kontrollgruppe und die IGF-1 Konzentrationen zum gleichen Zeitpunkt sogar signifikant gegenüber der Kontrolle erhöht. Die IGFBP-3 Werte dagegen waren an Tag 1 und Tag 14 nach der Operation in der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die rein postoperative Ernährungstherapie unserer Studie greift an diesem Problempunkt zeitlich vermutlich zu spät an. Möglicherweise ließen sich in Kombination mit einer präoperativen Immunonutrition die Vorteile der postoperativen Immunonutrition im Sinne einer synergistischen Wirkung verstärken (Senkal et al., 1999).

#### 4.7.8. Leptin

Leptin, ein Fettzellhormon, das als lange gesuchtes „missing link“ in der Kommunikation zwischen peripherem Fettgewebe und zentralnervöser Appetitregulation 1994 entdeckt wurde und vom sog. Obesity-Gen aus 167 Aminosäuren exprimiert wird, wird ausschließlich im weißen Fettgewebe gebildet. Es gelangt über die Bluthirnschranke in das Gehirn und wirkt dort vermutlich als Sättigungsfaktor. In Tieren bewirkt die Applikation von Leptin eine Bremsung der Futteraufnahme, aber auch eine Steigerung der Bewegungsaktivität und einen Verlust der Fettmasse (Zhang et al., 1994).

Da die Leptinproduktion von Zahl und Größe der Fettzellen abhängt, werden bei Personen mit Adipositas wesentlich höhere Leptinkonzentrationen gemessen als bei Schlanken. Die Leptinspiegel reflektieren folglich die Körperfettmasse. Da adipöse Menschen gewöhnlich mehr Kalorien verzehren als schlanke Personen, geht man davon aus, dass erhöhte Leptinspiegel ohne adäquate zentralnervöse Wirkung bei Adipösen Ausdruck einer Art von Leptinresistenz sind (Hauner 1998). Leptin hemmt auf direktem Weg die intrazellulären Lipidkonzentrationen durch Verminderung der Fettsäuren- und Triglyceridsynthese bei gleichzeitiger Anhebung der Lipidoxidation (Shimabukuro et al., 1997).

Wenngleich Bezugsstudien fehlen, bei denen die Leptinspiegel Gastrektomierter untersucht wurden, können die geschilderten Erkenntnisse bezüglich Leptin im Wesentlichen auch durch die Beobachtungen unserer Studie gestützt werden. Dies zeigt sich beispielsweise an zwei adipösen Patienten der Studie (jeweils ein Patient aus der Studien- und Kontrollgruppe), die bei einem BMI zwischen 27 und 32 vierfach erhöhte Leptinspiegel im Vergleich zu den anderen Studienpatienten hatten und daher bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Am Rande sei erwähnt, dass bei diesen beiden Patienten die Leptinkonzentrationen im Rahmen des ausgeprägten Gewichtsverlustes bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Gastrektomie beträchtlich abfielen. Diese Beobachtung deckt sich mit einer aktuellen Studie von Cummings im Jahre 2002, bei der eine Gruppe übergewichtiger Personen im Rahmen einer 1000kcal-Formuladiät eine durchschnittliche Gewichtsabnahme von 17% in 3 Monaten verzeichnete und dabei signifikante Erniedrigungen der Leptin-Spiegel aufwies ( $26,8 \pm 4,4$  vs.  $16,7 \pm 3,5$  ng/ml) (Cummings et al., 2002). Ebenso konnte Maffei zeigen, dass der Gewichtsverlust beim Menschen mit einer Abnahme der Serumleptinspiegel einhergeht (Maffei et al., 1995).

In unserer Studie stiegen die Leptinwerte in beiden Untersuchungsgruppen zum 1. postoperativen Tag merklich an und fielen dann sukzessive bis zum 14. postoperativen Tag auf ein niedriges Niveau ab, auf dem beide Gruppen bis zum Termin 6 Monate nach der Gastrektomie persistierten. Bezüglich des Anstiegs der Leptinwerte zum ersten postoperativen Tag in beiden Gruppen kann nur vermutet werden, dass u. U. eine positive Korrelation mit den postoperativ erhöhten Glucose- und damit Insulinwerten und der Insulinresistenz besteht, was jedoch nicht mit entsprechenden Daten belegt werden kann. Auwerx berichtet lediglich darüber, dass Insulin und Glucocorticoide in der Lage sind, die Leptinproduktion im menschlichen Fettgewebe zu erhöhen (Auwerx 1998). Bornstein berichtet von erhöhten Plasmaleptinspiegeln in der Phase der akuten Sepsis (Bornstein et al., 1998). Auch in der unmittelbaren postoperativen Periode bis Tag 5-7 waren die Leptinspiegel in unserer Studie noch deutlich erhöht, wenngleich aufgrund der Unterschiedlichkeit des Krankengutes keine direkten Parallelen zu den Sepsispatienten von Bornstein gezogen werden können.

#### 4.7.9. HLA-DR

In unserer Studie konnte in der Kontrollgruppe ausgehend vom präoperativen Ausgangszeitpunkt ein stärkerer Abfall der HLA-DR exprimierenden Lymphozyten an Tag 5-7 im Vergleich zur Testgruppe gemessen werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen wurden dabei nicht erreicht. Dies kann als Ausdruck für eine verschlechterte Immunfunktion in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Testgruppe verstanden werden. Von Tag 5-7 bis 6 Wochen nach der Gastrektomie stiegen in beiden Gruppen die HLA-DR-spiegel auf Werte über das präoperativen Ausgangsniveau an, u. U. ein Zeichen für die wieder aufgehobene Immunsuppression in der unmittelbar postoperativen Phase.

Ebenso konnte Daly bei seinem Vergleich einer enteralen siebentägigen Immunonutrition versus Standardsondenkost bei Patienten nach großen abdominalchirurgischen Patienten postoperativ keine Unterschiede bezüglich HLA-DR feststellen (Daly et al., 1992). Auch Engel konnte bei einem Vergleich von posttraumatisch verabreichter enteraler Standardsondennahrung mit enteraler Immunonutrition und TPN an traumatisierten Patienten keine Unterschiede in den HLA-DR-Spiegeln zeigen (Engel et al., 1997).

Mehrere Studiengruppen fanden allerdings auch signifikante Ergebnisse bei HLA-DR. So konnten Cheadle und Mitarbeiter an 24 elektiv laparotomierten Patienten zei-



gen, dass postoperative Infektionen und Sepsis mit signifikant erniedrigten Prozentsätzen der HLA-DR exprimierenden Monozyten und einer reduzierten mittleren Fluoreszenzintensität einhergehen. Cheadle folgerte daraus, dass die HLA-DR-Expression von Monozyten ein verlässlicher Marker für das Risiko infektiöser Komplikationen sei (Cheadle et al., 1991).

In der Studiengruppe um Senkal wurde bei 42 Patienten mit malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes eine jejunale verabreichte Immunonutrition mit einer isokalorischen und isonitrogenen Standarddiät verglichen. Am 7. und 16. postoperativen Tag war der prozentuale Anteil der HLA-DR exprimierenden Monozyten in der Gruppe mit der supplementierten Diät signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die mittlere Fluoreszenzintensität als Maß für die Antigenpräsentation des einzelnen Monozyten war in der Gruppe mit der Verumdiät am 7. postoperativen Tag signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (Kemen et al., 1995).

Signifikante Ergebnisse bezüglich der mittleren Fluoreszenzintensität der HLA-DR-Antigenpräsentation auf peripheren Monozyten konnten auch Weimann und Mitarbeiter in ihrer Studie an einer kleinen Gruppe von 29 traumatisierten Patienten, die entweder eine Immunonutrition oder eine isokalorisch-isonitrogene jejunale Ernährung erhielten, darstellen. So hatte die Testgruppe an Tag 7 nach dem Trauma signifikant höhere HLA-DR Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe (Weimann et al., 1998).

#### **4.8. Karnofsky-Index**

Der Karnofsky-Index ist ein eindimensionaler Parameter, der sich auf die Beschreibung der physischen Dimension der Lebensqualität beschränkt.

Ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt erfolgte in unserer Studie bis zum 14. postoperativen Tag eine signifikante Abnahme des Karnofsky-Index in beiden Untersuchungsgruppen. Ab dem Zeitpunkt 6 Wochen bis 6 Monate nach der Gastrektomie besserte sich der Karnofsky-Index langsam, aber sukzessive. Die präoperative Ausgangslage wurde 6 Monate nach der Gastrektomie in beiden Gruppen noch nicht wiedererreicht. Ein anderes Ergebnis wäre nach einem schwerwiegenden Eingriff wie dem der Gastrektomie wohl nicht glaubwürdig. Zwischen den Untersuchungsgruppen wurde zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Karnofsky-Indexes beobachtet.

In einer Studie von Elbers und Mitarbeitern wurden bei gastrektomierten und subtotal gastrektomierten Patienten in einer über 3 Wochen mit Trinknahrung supplementier-

ten Gruppe diskret höhere Karnofsky-Werte als im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit normalem Kostaubau beobachtet. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wurden die niedrigsten Karnofskywerte wie erwartet sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe in der unmittelbar postoperativen Periode zwischen Tag 5 und Tag 14 gemessen (Elbers et al., 1997).

#### **4.9. Lebensqualität**

Die Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das emotionale, soziale und physische Aspekte umfasst (Cella et al., 1990). Während der letzten Jahre hat sie sich als zusätzliches Messinstrument des therapeutischen Outcomes in der chirurgischen Therapie etabliert. Sie wird als bedeutendes Zielkriterium angesehen, wenn es darum geht, den Erfolg einer Therapie zu beurteilen (Buhl et al., 1995). Es besteht allgemein ein zunehmendes Interesse daran, die Fähigkeit zur Bewältigung der alltäglichen Tätigkeiten, das Wohlbefinden und die persönliche Beurteilung des Gesundheitszustandes zu bewerten. Hinderlich bei der Erfassung der Lebensqualität ist der Mangel an einer allgemeingültigen Definition des Begriffes der Lebensqualität einerseits und der Mangel an einheitlichen Instrumentarien zur Messung derselben andererseits (Schwarz et al., 1989). Neben selbst erstellten Fragebögen kommt eine Vielzahl an unterschiedlichsten Scores und Fragebögen zur Erfassung verschiedener Teildimensionen der Lebensqualität zum Einsatz, was die Vergleichbarkeit der Lebensqualitätsstudien untereinander sehr erschwert. So kommen neben den EORTC-Instrumentarien beispielsweise auch der Fragebogen SF-36, das Sickness Impact Profil (SIP), die Body Symptom Scale oder der Health Index (HI) neben vielen anderen Scores und Fragebögen zum Einsatz. Der Mangel an einem einheitlichem Konzept ist wohl auch der Grund für die sehr dünne und bruchstückhafte Studienlage bezüglich der Lebensqualität gastrektomierter Patienten, insbesondere wenn es nicht darum geht, verschiedene Rekonstruktionstechniken, sondern verschiedene ernährungstherapeutische Ansätze zu vergleichen. Meist werden nur einzelne Kriterien der Lebensqualität untersucht und nicht die Lebensqualität als gesamtes mehrdimensionales Konstrukt.

Einige Autoren kamen im Rahmen ihrer Studien zur Schlussfolgerung, dass die nach Gastrektomie eingetretene Malnutrition im ersten Jahr nach der Operation nicht schwer genug war, um die Lebensqualität der Patienten im Allgemeinen signifikant zu beeinträchtigen, wenn die Patienten engmaschig von erfahrenen Medizinern und

Ernährungsfachkräften überwacht wurden (Liedmann et al., 2001; Buhl et al., 1995). In der Tat ist es unstrittig, dass es vor allem während der postoperativen Adaptionsphase sinnvoll und notwendig ist, den Gastrektomierten eine engmaschige fachärztliche Kontrolle und ernährungstherapeutische Beratung zukommen zu lassen, um übermäßigem Gewichtsverlust und Mangelernährungszuständen frühzeitig mit geeigneten Maßnahmen entgegenwirken zu können (Ambrecht et al., 1988).

Die schwedische Studiengruppe um Forsberg verglich anhand des Health Index, das mit 10 Items einen Querschnitt verschiedener Bereiche der Lebensqualität darstellt, die Lebensqualität von Magenkrebspatienten mit der der Normalbevölkerung. Dabei waren ein Jahr nach der Gastrektomie die Unterschiede zur Normalbevölkerung insgesamt nur geringfügig ausgeprägt. Sie betrafen vorwiegend die Bereiche von Mobilität, Erschöpfung und die gastrointestinalen Beschwerden. Die Lebensqualität war sechs Wochen nach der Gastrektomie am stärksten beeinträchtigt, was sich innerhalb eines Jahres nach der Operation wieder besserte (Forsberg et al., 1996).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben jedoch gezeigt, dass trotz engmaschiger Kontrolle die Lebensqualität der Gastrektomierten zumindest in einigen Teilbereichen während der ersten sechs postoperativen Monate erheblich beeinträchtigt wurde.

Obwohl die Studien zur Lebensqualität nach Gastrektomie aufgrund der eingangs des Kapitels geschilderten Problematik schwer miteinander zu vergleichen sind, soll nachfolgend ein Abgleich der Ergebnisse aus unserer Studie mit ähnlichen Untersuchungen aufgeteilt nach den unterschiedlichen Scores erfolgen.

#### Körperliche Belastbarkeit und Arbeitsfähigkeit

In der vorliegenden Arbeit hatten trotz der nachgewiesenen Validität und Reliabilität der EORTC-Instrumentarien einige Patienten leichte Schwierigkeiten, sich mit den Fragen zur Einschränkung der Arbeitsfähigkeit und zur Einschränkung bei Hobbys und Freizeit zu identifizieren, da die Patienten während ihres stationären Aufenthaltes und in einer evtl. anschließenden Rehabilitationsmaßnahme keine Möglichkeit hatten, sich intensiv körperlich zu betätigen, einem Hobby oder gar einer Arbeit nachzugehen. Zum anderen war ein großer Teil der Patienten schon in Rente, so dass die Frage nach der Beurteilung der Arbeitsfähigkeit sich meist auf die häuslichen Tätigkeiten, die zudem i.d.R. ohne Zeitdruck ausgeübt wurden, beschränken musste. Innerhalb des ersten halben Jahres nach der Gastrektomie gingen bis auf

drei Patienten mit einem Alter von unter 50 Jahren keiner mehr einer beruflichen Tätigkeit nach.

Ähnliche Probleme mit den Fragen im Bereich der funktionalen Einschränkungen in den Sparten Arbeit und Freizeit beschreibt bereits Aaronson in seiner Studie zum EORTC-QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993).

Die funktionalen Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit und Arbeitsfähigkeit nach Gastrektomie beschreibt Svedlund in einer Studie, deren Ergebnisse in zwei unterschiedlichen Veröffentlichungen präsentiert wurden. Er verglich darin die Lebensqualität bei unterschiedlichen Rekonstruktionstechniken der Magenresektion. Bei der Subgruppe der Total-Gastrektomierten verschlechterte sich drei Monate nach der Operation die körperliche Beeinträchtigung am stärksten. Es wurde der physische Index des Sickness Impact Profiles, der insgesamt 136 Fragen umfasst, verwendet. Nach einem Jahr war in etwa das präoperative Niveau der physischen Belastbarkeit wieder erreicht, in den nachfolgenden vier Jahren folgten Verschlechterungen und Verbesserungen im Wechsel. Obwohl bei Svedlund andere Befragungsinstrumentarien zum Einsatz kamen, konnten in der vorliegenden Arbeit von der Tendenz her ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Der stärkste Abfall der körperlichen Belastbarkeit und Arbeitsfähigkeit wurde in unserer Studie 14 Tage nach der Gastrektomie beobachtet, wobei die Arbeitsfähigkeit sich im Verhältnis stärker verschlechterte als die allgemeine körperliche Belastbarkeit. Nach einem halben Jahr konnte in den beiden Svedlund-Studien das präoperative Ausgangsniveau nur zu etwa 80% wiedererlangt werden, was auch unseren Studienergebnissen annäherungsweise entspricht (Svedlund et al., 1997,1999).

### Kurzatmigkeit

In der vorliegenden Arbeit war die Kurzatmigkeit bei den Patienten der Kontrollgruppe 14 Tage, aber auch noch 3 und 6 Monate nach der Gastrektomie stärker im Vergleich zur Studiengruppe ausgeprägt. Es kann vermutet werden, dass die verschlechterte Kurzatmigkeit in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 14 Tage nach der Operation mit einer etwaigen stärkeren physischen Wassereinlagerung bedingt durch die 10-tägige parenterale Substitution in Zusammenhang steht.

In einer Lebensqualitätsstudie zur perioperativen enteralen Ernährung von Schuereen wurden 49 mangelernährte Patienten nach chirurgischen Eingriffen wegen HNO-Tumoren in drei Gruppen stratifiziert: eine Gruppe, die weder eine prä- oder postoperative enterale Ernährung erhielt, eine Gruppe mit prä- und postoperativ verabreich-

ter Standardsondenernährung und eine Gruppe mit isokalorischer und isonitrogener argininangereicherter Sondenernährung. Dabei zeigte sich, dass sich neben der körperlichen und emotionalen Belastbarkeit auch die Kurzatmigkeit in den beiden supplementierten Gruppen signifikant im Vergleich zu der nicht supplementierten Gruppe verbesserte (Schueren et al., 2000). Auch die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten weniger pulmonale Funktionsstörungen in der supplementierten Gruppe, wenngleich diese nicht signifikant erniedrigt waren.

### Schmerzen

In einer Studie von Svedlund an gastrektomierten Patienten waren die abdominellen Schmerzen 3 und 12 Monate nach der Operation geringer ausgeprägt als präoperativ (Svedlund et al., 1997, 1999). Diese Beobachtung entspricht jedoch nicht den Ergebnissen unserer Untersuchung. Hier gaben zumindest 50% der Patienten 6 Monate nach der Gastrektomie in der Verum- und der Kontrollgruppe an, mehr als im Vergleich zur präoperativen Situation an operationsbezogenen Schmerzen zu leiden. Nicht überraschend ist, dass in unserer Studie die stärkste Schmerzsymptomatik 14 Tage nach der Gastrektomie angegeben wurde.

### Fatigue/Erschöpfung

In der vorliegenden Studie war die Müdigkeit in beiden Untersuchungsgruppen am stärksten 14 Tage nach der Gastrektomie ausgeprägt. Dabei litt die Kontrollgruppe an Tag 14 signifikant mehr an Erschöpfung als die Studiengruppe. Die Erschöpfungssymptomatik war in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auch zu den Zeitpunkten 3 und 6 Monate nach der Operation weniger stark ausgeprägt. Jedoch war die Erschöpfung 6 Monate nach der Operation in beiden Gruppen beinahe immer noch doppelt so stark wie vor der Operation.

In einer Untersuchung von Keele stieg die Erschöpfungssymptomatik bei Patienten nach großen Oberbaucheingriffen zum Entlassungszeitpunkt in der Kontrollgruppe, die nur einen normalen oralen Kostaufbau ohne Supplementierung von Trinknahrung erhielt, im Vergleich zu einer mit hochkalorischer Trinknahrung supplementierten Interventionsgruppe signifikant über die präoperativen Ausgangswerte an (Keele et al., 1997). Auch in der Verumgruppe unserer Untersuchung konnte zum Entlassungszeitpunkt eine signifikant niedrigere Erschöpfungssymptomatik gemessen werden.

Bei einer Gruppe enteral ernährter Patienten nach Colonresektionen war die postoperative Müdigkeit im Vergleich zu einer mit hypokalorischem Infusionsregime und gleichzeitigem oralen Kostaufbau ernährten Kontrollgruppe gleichermaßen ausge-

prägt (Schroeder et al., 1991). An dem Ergebnis unserer Arbeit kann man sehen, dass die positiven Effekte einer supplementierenden enteralen Ernährung in Hinblick auf eine Verminderung der Erschöpfung offensichtlich erst bei stärkerer operativ bedingter traumatischer Beeinträchtigung, wie dies bei einer Gastrektomie der Fall ist, wirksam werden.

### Schlafstörungen

Ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt bis zum Tag 14 trat innerhalb beider Untersuchungsgruppen eine signifikante Zunahme der Schlafstörungen ein. Überraschend war, dass sich die Patienten der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt sechs Wochen nach der Gastrektomie deutlich mehr über Schlafstörungen als die Verumgruppe beklagten. Durch die nächtliche Sondenapplikation per Ernährungspumpe fühlten sich die Patienten der Verumgruppe scheinbar nicht gestört, wie man das u. U. hätte annehmen können. Sechs Monate nach der Gastrektomie hatten 60% der Patienten beider Untersuchungsgruppen keine Schlafstörungen mehr. Es konnten keine vergleichbaren Daten zu Schlafstörungen in vergleichbaren Untersuchungen gefunden werden.

### Appetitmangel

Vom präoperativen Zeitpunkt bis zum Tag 14 nach der Gastrektomie nahm der Appetitmangel innerhalb beider Gruppen signifikant zu. Die Patienten der Verumgruppe, die ab dem 11. postoperativen Tag nächtlich sondiert wurden, litten während der Supplementierung nicht stärker unter Appetitmangel als die Kontrollgruppe. An Tag 14 klagte sogar die Kontrollgruppe in höherem Maße über Appetitstörungen als die Interventionsgruppe, was sich auch in einem geringeren spontanen oralen Kalorienverzehr der Kontrollgruppe während des Kostaufbaus äußerte. 6 Monate nach der Operation waren die Appetitstörungen in beiden Gruppen im Durchschnitt immer noch stärker ausgeprägt als vor der Operation.

In ähnlicher Weise fand Bastow bei Frauen nach Oberschenkelhalsfraktur heraus, dass jejunale zugeführte Nahrungssupplementierung zu keinerlei Appetitminderung führt, was sich schließlich auch in unseren Untersuchungen bestätigte, da die Patienten mit jejunaler Supplementierung sogar mehr Kalorien verzehrten als die Kontrollgruppe (Bastow et al., 1983). Dagegen beobachtete die Studiengruppe um Yeung bei Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen keinen Unterschied in der Menge der spontanen oralen Nahrungszufuhr der über Feinnadelkatheterjejunostomie ernährten Patienten im Vergleich zu einer nicht enteral ernährten Kontrollgruppe (Yeung et al., 1979).

### Übelkeit und Erbrechen

An Tag 14 litten die Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich mehr an Übelkeit. Nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten waren es die Patienten der Testgruppe, die mehr Übelkeit beklagten als die Kontrollgruppe, was u.U. mit der 6-wöchigen Sondierung der Verumgruppe in Verbindung stehen könnte. Nach 6 Monaten waren in beiden Gruppen über 50% der Patienten frei von diesen Beschwerden. Die Hinweise in der Literatur zu Übelkeit und Erbrechen konnten nicht als Einzelsymptome spezifiziert werden, da sie übergeordneten Körpersymptomskalen zugeordnet waren.

### Diarrhoe und Obstipation

Die Obstipation war im vorliegenden Projekt über die gesamte Studierperiode hinweg wenig ausgeprägt. Jedoch litten die Patienten der Verumgruppe durchwegs, vor allem aber an Tag 14, mehr an Verstopfung als die Patienten der Kontrollgruppe. Dies mag überraschen, da in der klinischen Praxis die enterale Ernährung gerne in Verbindung mit Diarrhoen gebracht wird und die Diarrhoe mit zu den am häufigsten genannten Beschwerden nach Gastrektomie gehört (Siewert et al., 1980).

Liedmann fand bei seiner Studie an 32 gastrektomierten Patienten heraus, dass die Diarrhoe zusammen mit gastrointestinalen Beschwerden zu den Hauptproblemen gehörten (Liedmann et al., 2001). Nach Veröffentlichungen einiger Autoren nehmen die Diarrhoen im Laufe der Zeit ab, wobei diese vermutlich auf die nach Gastrektomie verschlechterte Fettresorption aufgrund exokriner Pankreasinsuffizienz, daraus folgender pancreaticocibaler Asynchronie und verkürzter Darmpassagezeit zurückzuführen wären (Armbrecht et al., 1988; Curran et al., 1990; Friess et al., 1996).

Svedlund und Mitarbeiter beobachteten dagegen in ihrer Studie, dass die Diarrhoe nach totaler Gastrektomie sich sukzessive verschlechterte und ihre maximale Ausprägung erst 24 Monate nach der Gastrektomie erreichte, wohingegen die Obstipation nach der Operation geringer ausgeprägt war als präoperativ (Svedlund et al., 1997, 1999).

In einer Übersichtsarbeit von Beale über 12 Studien, die an traumatischen, septischen und chirurgischen Patienten eine enterale Immunonutrition mit einer Standardsondennahrung verglichen, waren nur in 3 Studien Angaben zur Inzidenz von Diarrhoen zu verzeichnen (Atkinson et al., 1998; Bower et al., 1995; Galban et al., 1998). Sie ermittelten keinen Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

Unseren Beobachtungen zufolge traten bezüglich der Diarrhoen im Laufe von sechs Monaten vor allem in der Kontrollgruppe eher Besserungstendenzen ein: an Di-

arrhoen hatten die Patienten der Kontrollgruppe an Tag 14 zu 55% vs. 15% in der Verumgruppe zu leiden. Bis zum Zeitpunkt sechs Monate nach der Gastrektomie hatten 30% der Patienten in der Testgruppe und 35% der Patienten in der Kontrollgruppe Durchfälle.

### Kognitive (mentale) Belastbarkeit

In unserer Untersuchung nahm die kognitive Belastbarkeit in der Kontrollgruppe ausgehend vom präoperativen Zeitpunkt bis zum Tag 14 signifikant ab. Darüber hinaus waren die Patienten in der Kontrollgruppe im Durchschnitt an Tag 14 in ihrer kognitiven Funktion weniger belastbar als die Testgruppe. Sechs Monate nach der Operation hatte sich die mentale Belastbarkeit in beiden Untersuchungsgruppen wieder weitgehend auf das präoperative Niveau erholt.

Dagegen berichtete Svedlund bei Patienten nach Gastrektomie über persistierende Konzentrationsschwierigkeiten, was durch die Ergebnisse unserer Studie nicht bestätigt werden kann (Svedlund et al., 1999, 1997).

Schneider und Mitarbeiter untersuchten an 38 Patienten mit mindestens zweimonatiger heimenteraler Ernährung u.a. die mentale Belastbarkeit der Patienten. Dabei kamen die Fragebogeninstrumentarien SF-36 und EuroQoL zum Einsatz. Sie kamen zu dem Ergebnis, das sich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation bei 45% der Patienten der mentale Status der heimenteral ernährten Gruppe gebessert hatte, bei 37% gleichblieb und bei 18% schlechter wurde (Schneider et al., 2000). Obwohl kein direkter Vergleich mit dieser heimenteralen Studie möglich ist, konnte auch in unserer Studie gezeigt werden, dass unter enteraler Supplementierung die mentale Funktionsfähigkeit erhalten bleibt.

### Emotionales Befinden

In einer Lebensqualitätsstudie von Svedlund an 64 Patienten nach Magenresektionen zum Vergleich verschiedener rekonstruktiver Techniken wurde das emotionale Befinden unabhängig von der Operationsmethode 3 Monate und 12 Monate nach der Gastrektomie signifikant besser beurteilt als vor der Operation (Svedlund et al., 1999, 1997). Auch in unserer Studie beurteilten die Patienten beider Untersuchungsgruppen 3 Monate nach der Gastrektomie das emotionale Befinden besser als vor der Operation. 6 Monate nach der Operation hielten nur die Patienten der Studiengruppe ihre emotionale Belastbarkeit für besser als vor der Operation, bei der Kontrollgruppe blieb sie nahezu unverändert. Darüber hinaus beurteilte die Verumgruppe das emotionale Befinden nach der Gastrektomie an Tag 14 und 6 Monate nach der Gastrekto-



mie signifikant besser als im Vergleich zur Kontrollgruppe. Da die Kontrollgruppe 14 Tage und 6 Monate nach der Gastrektomie mehr an gastrointestinalen Problemen litt als die Interventionsgruppe, kann es sein, dass diese Beschwerden sich auch in einer schlechteren Beurteilung des emotionalen Befindens in der Kontrolle niederschlagen haben. Ob dagegen die Stimmungsverbesserung in der Studiengruppe auf die immunonutritive Supplementierung zurückzuführen ist und welche Inhaltsstoffe in diesem Fall dafür verantwortlich gemacht werden können, kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden. Studien von Hawkes (Hawkes et al., 1996), Sher (Sher 2001) und Finley (Finley et al., 1998) weisen beispielsweise darauf hin, dass eine zu geringe Selenzufuhr mit schlechterem emotionalen Befinden vergesellschaftet ist bzw. durch Supplementierung mit Selen eine Stimmungsverbesserung und eine Abnahme der Ängstlichkeit eintritt. Auch Benton (Benton et al., 1990) konnte zeigen, dass Patienten nach fünfwöchiger Supplementierung mit 100 µg Selen pro Tag eine substantielle Verbesserung der Stimmungslage im Vergleich zur Placebogruppe erfuhren. Da die Interventionsgruppe unserer Studie innerhalb der 6-wöchigen immunonutritiven Supplementierung zwischen 25 und 50 µg Selen pro Tag erhielt, können derartige positive Effekte der Selenzufuhr nicht ausgeschlossen werden.

#### Soziale Belastbarkeit

Ähnlich wie bei der total gastrektomierten Subgruppe Svedlunds ergaben sich in der vorliegenden Studie keine nennenswerten Schwankungen zwischen den Untersuchungsgruppen. Die soziale Belastbarkeit konnte im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten nicht wieder vollständig hergestellt werden (Svedlund et al., 1997, 1999).

#### Finanzielle Probleme

Über die gesamte Beobachtungsperiode hinweg zeigte sich die finanzielle Belastung in beiden Gruppen nur geringfügig ausgeprägt, d.h. die Patienten kamen gut mit den ihnen zur Verfügung stehenden finanziellen Mitteln zurecht. Andere Studien zur finanziellen Belastung gastrektomierter Patienten konnten nicht gefunden werden.

#### Eigene Einschätzung der Gesundheit und der Lebensqualität

Zwischen den Untersuchungsgruppen ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede bezüglich der Selbsteinschätzung ihrer Gesundheit und Lebensqualität. Am schlechtesten wurde die Lebensqualität und der Gesundheitszustand 14 Tage nach der Operation beurteilt. 6 Monate nach der Operation wurden die präoperativen Ausgangswerte zu ca. 85% wiedererlangt. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass

die Gastrektomie die Einschätzung der Gesundheit und der Lebensqualität in den ersten 6 Monaten nach Gastrektomie deutlich verschlechtert. Dass die Vorteile einer immunonutritiven Ernährungsintervention die negativen Auswirkungen der Gastrektomie auf die allgemeine Lebensqualität nicht aufwiegen können, erscheint jedoch plausibel. Vergleichsdaten aus der Literatur konnten nicht gefunden werden.

#### Dysphagie/Odynophagie

6 Monate nach der Gastrektomie gaben 60% der Patienten der experimentellen Gruppe und 40% der Patienten der Kontrollgruppe an, keine Probleme und Beschwerden bei der Aufnahme flüssiger und fester Nahrung zu haben, wenn sie sich an den Verzehr gut zerkauter kleinerer Portionen hielten. In Hinblick auf Beschwerden beim Essen und Trinken scheint die Interventionsgruppe von der 6-wöchigen Supplementierung über den Zeitraum des Ernährungssupports hinweg profitiert zu haben. Entsprechende Daten aus der Literatur konnten zu dieser Symptomskala nicht ermittelt werden.

#### Gastrointestinale Probleme

In der bereits mehrfach zitierten Studie von Svedlund wurden bis zu 5 Jahre nach der Gastrektomie beträchtliche postalimentäre Beschwerden nach dem Verzehr von Speisen und Getränken beklagt. Sie erreichten ihren Gipfel erst nach 24 Monaten (Svedlund et al., 1997, 1999). Ebenso waren in der vorliegenden Studie Probleme bei der gastrointestinalen Passage wie Sodbrennen, Völlegefühl, Aufstoßen oder Blähungen während der gesamten Beobachtungsdauer von sechs Monaten in beiden Beobachtungsgruppen mit einer Symptomausprägung von ca. 20% persistent. Diese waren in der Kontrollgruppe 14 Tage und 6 Wochen nach der Gastrektomie etwas stärker ausgeprägt als in der Verumgruppe, so dass dies im Gegenzug als Hinweis auf den positiven Einfluss der 6-wöchigen Supplementierung auf die gastrointestinalen Beschwerden in der experimentellen Gruppe gedeutet werden kann.

#### Esserlebnis und existentielle Situation

In beiden Gruppen war das Esserlebnis 14 Tage nach der Gastrektomie am stärksten beeinträchtigt. 6 Monate nach der Operation wurden die präoperativen Ausgangswerte noch nicht erreicht, d.h. die Freude am Essen war noch etwas geschmälert. Die präoperativen Ausgangswerte bezüglich Geschmacksveränderung, Toleranz des Essens im Beisein anderer, Essensdauer und Essensgenuss wurden in beiden

Gruppen sechs Monate nach der Gastrektomie nur zu ca. 85% bezogen auf den präoperativen Ausgangswert wiedererlangt.

Im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation änderte sich die Einschätzung der existentiellen Situation in beiden Gruppen während der gesamten Studienperiode nicht wesentlich. Es konnten keine vergleichbaren Daten aus anderen Studien zu den Bereichen Esserlebnis und existentielle Situation gefunden werden.

#### **4.10. Erste Stuhlentleerung**

Die erste Stuhlentleerung wird im chirurgischen Alltag als Indikator für die zurückgekehrte Motilität des Colons und damit die Funktionalität des Gastrointestinums gesehen. U.a. hängt der Zeitpunkt einer möglichen Entlassung des Patienten von der ersten Defäkation ab.

Die postoperative Zeitspanne bis zur ersten Stuhlentleerung war in der experimentellen Gruppe mit 4,3 Tagen zwar etwas kürzer als in der Kontrollgruppe mit 4,5 Tagen, jedoch waren die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse fand Schroeder in seiner Studie an 22 Patienten nach Darmresektionen, bei der eine Gruppe postoperativ eine Standardsondenkost auf jejunalem Wege über drei Tage, die andere Gruppe dagegen einen konventionellen oralen Kostaufbau parallel zur standardmäßigen Verabreichung von hypokalorischen Infusionslösungen erhielt. Die enteral substituierte Gruppe hatte den ersten Stuhlgang im Schnitt nach drei Tagen, die Kontrollgruppe nach vier Tagen (Schroeder et al., 1991). Auch Moore konnte in einer manometrischen Studie zeigen, dass die enterale Ernährung als solche keine intestinalen Motilitätskomplexe induziert und somit auch keine entscheidenden Vorteile für die Peristaltik erbringt (Moore et al., 2001). Ebenso konnte Tournadre zeigen, dass enterale Ernährung bei elektiv chirurgisch behandelten Patienten keine typischen postprandialen Motilitätsmuster im Rahmen manometrischer Messungen verursacht und damit die digestive Motilität nicht maßgeblich verbessert (Tournadre et al., 2001). Lediglich durch die Gabe von motilitätsfördernden Medikamenten lässt sich die Rate der enteralen Ernährung erhöhen, wie Heyland an 59 beatmeten Intensivpatienten zeigen konnte (Heyland et al., 2004).

#### 4.11. Ernährungsprotokoll im Rahmen des Kostaufbaus

Die Nährstoffzufuhr kann je nach Fragestellung und Durchführbarkeit mit verschiedenen Methoden erfasst werden: der Wiegemethode, dem Ernährungsprotokoll, dem 24-h-Recall bzw. dem 7-Tage-Recall oder der Ernährungsanamnese (Bingham 1987). In dieser Studie kam das Ernährungsprotokoll zur Anwendung. Die Patienten waren angehalten, nach Möglichkeit selbst Art und Menge der verzehrten Speisen und Getränke auf die vorbereiteten Erhebungsbögen aufzuschreiben. In jedem Fall wurden die Patienten während des Kostaufbaus täglich aufgesucht, um mit ihnen zusammen möglichst zu den Zeiten der Hauptmahlzeiten die verzehrten Speisen und Getränke zu dokumentieren. Fehler wie im 7-Tage-Recall, die aufgrund eines schlechten Erinnerungsvermögens zustande kommen können und das Problem des „Overreportings“ zur Beschönigung der verringerten Nahrungsaufnahme bei Gastrektomierten konnten auf diese Weise weitgehend vermieden werden (Liedmann 1999).

Durch die Verwendung eines Computerprogramms können zwar Berechnungsfehler vermieden werden, jedoch lassen sich aufgrund der erfolgten Schätzung des Portionsgewichtes moderat ungenaue Angaben der Portionsgrößen und Abweichungen der Realrezepturen von den in der Software verwendeten Standardrezepturen zubereiteter Speisen nicht vermeiden (Bingham 1987). Daher wurden den Patienten feste Richtgrößen, die sich am Patientengeschirr orientierten (z.B. 1 Kännchen, 1 Tasse, 1 Nachspeisenschälchen usw.) an die Hand gegeben. Stückige Lebensmittel wurden gemäß der von den Patienten in der verzehrten Anzahl angegebenen Menge, z. B. 1 Scheibe Brot, 1 abgepackte Portion Butter, berechnet. Die Abschätzung der Portionsgrößen beim Mittagessen gestaltete sich schwieriger und wurde daher i.d.R. durch das fachkundige Studienteam im Patientenzimmer vorgenommen.

Auffallend ist, dass bei zahlreichen klinischen Studien, die den Einfluss unterschiedlicher Ernährungstherapien untersuchten, detaillierte Angaben zur oralen Nährstoffzufuhr der Patienten nicht existieren. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher u.a., die postoperative Nährstoffaufnahme zumindest in der Zeit des stationären Kostaufbaus, in der die Nährstoff- und Kalorienaufnahme noch gut kontrolliert werden konnte, zu bestimmen und zu überprüfen, inwieweit sich diese Zufuhr durch eine 6-wöchige Supplementierung mit immunmodulierender Sondenkost bei den Gastrektomierten im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert.

Die durchschnittliche orale Kalorienzufuhr der gastrektomierten Patienten betrug zwischen Tag 6 und 11  $957,7 \pm 44,2$  kcal in der Verumgruppe und  $861,3 \pm 37,7$  kcal/d in

der Kontrollgruppe. Der Vergleich der oralen Kalorien- und Nährstoffzufuhr zwischen Studien- und Kontrollgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede. Verglichen mit der durchschnittlichen Energieaufnahme von rund 2516 kcal deutscher Bundesbürger in einem Alter zwischen 25 und 65 Jahren (DGE 2000), dessen Datengrundlage auf die geschätzten Lebensmittelverzehrdaten von 38924 gesunden Studienteilnehmern der Einkommens- und Verbrauchsstichprobe des statistischen Bundesamtes zurückgeht, liegt die orale Kalorienzufuhr unserer gastrektomierter Patienten in den ersten beiden postoperativen Wochen erwartungsgemäß weit unter dem Bundesdurchschnitt. Dies gilt folglich auch für den Vergleich des durchschnittlichen Verzehr zwischen Tag 6 und 11 mit den Bundesdurchschnittswerten (BDW) an täglich verzehrten Fett (BDW:104g/d, V:36g/d, K:28g/d), Protein (BDW: 84g/d, V: 37g/d, K: 34g/d), Kohlenhydraten (BDW: 275g/d, V:120g/d, K: 115g/d) und Calcium (BDW: 872 g/d, V: 451g/d, K: 406 g/d). Die gastrektomierten Patienten aßen während des Kostaufbaus durchschnittlich von allen Nährstoffen weniger als der Bundesdurchschnitt und weniger als es gemäß ihrem Bedarf notwendig wäre. Durch die supplementierende Verabreichung von 1000 ml immunmodulierender Sondenkost von Tag 1 bis Tag 11 in der Testgruppe ergab sich eine zusätzliche Energie- und Nährstoffzufuhr von rund 1000 kcal, 56 g Eiweiß, 28 g Fett, 134 g Kohlenhydraten (KH) und 800 mg Calcium, wodurch zumindest die Bundesdurchschnittswerte von Eiweiß und Calcium, nicht jedoch von Fett und KH erzielt werden konnten. Geht man vom Durchschnittsgewicht sechs Monate nach der Gastrektomie in der Verumgruppe von 64,5 kg und in der Kontrollgruppe von 68,4 kg aus, so ergibt sich parallel zur Gegenüberstellung mit den BDW beim Vergleich mit den Empfehlungen zur Nährstoffzufuhr der DGE für Gesunde (Protein: 0,8 g/kg KG, Fett 30 En%, mind. 50% KH, Calcium 1000 mg/d), dass bei Protein und Calcium die empfohlenen Werte erreicht wurden und für Fett und KH die zugeführten Werte nur geringfügig unterhalb der empfohlenen Mengen lagen (DGE 2000).

Verschiedene Ursachen wie Verlust der Magenreservoirfunktion, Appetitmangel, Dyspepsie oder gastrointestinale Beschwerden werden dieser verringerten Nahrungs- und Energieaufnahme zu Grunde gelegt (Adams 1968).

Keele verglich die zusätzliche Gabe einer hochkalorischen Trinknahrung, die von der Interventionsgruppe zusätzlich zur normalen Krankenhauskost ad libitum getrunken werden konnte, mit einer normalen oralen Kost bei chirurgischen Patienten nach elektiven Oberbaucheingriffen. Durch die Verabreichung dieser Supplemente zur oralen Kost konnte die Energie- und Proteinaufnahme in der Interventionsgruppe signifi-

kant im Vergleich zur Kontrollgruppe gesteigert werden (Keele et al., 1997). Ähnliches konnte Szezerbak bei onkologischen Patienten beobachten, denen eine eiweißreiche Trinknahrung als orales Supplement in einer Empfehlung von bis zu 500 ml/d zur üblichen Ernährung als Zwischenmahlzeit gereicht wurde. Die Zufuhr aller berechneten Nährstoffe ließ sich in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine Supplemente erhielt, steigern, ohne dass dabei die Zufuhr anderer Nahrungsmittel verdrängt wurde (Szezerbak et al., 1992).

Liedmann konnte in einer Langzeitstudie zeigen, dass Patienten ein Jahr nach Gastrektomie wieder durchschnittlich 2138 kcal, 83 g Protein, 273 g KH und 96 g Fett pro Tag verzehrten (Liedmann et al., 1998).

In Korea betrug die durchschnittliche Kalorienaufnahme zwei Jahre nach Gastrektomie 1586 kcal. Damit lag die Kalorienaufnahme der Gastrektomierten 250 kcal unter der durchschnittlichen Kalorienzufuhr der koreanischen Normalbevölkerung mit 1838 kcal (Bae et al., 1998).

Ähnliche Ergebnisse wie in dem vorliegenden Projekt konnte Schroeder bei 22 Patienten nach Colonresektionen beobachten. Der Testgruppe wurde dabei unmittelbar nach der Operation eine Standardsondenkost (Osmolite®) mit 1000 bis 2000 ml/d für die ersten drei postoperativen Tage appliziert. Am 4. postoperativen Tag wurde die Ernährungssonde entfernt. Die Kontrollgruppe erhielt einen normalen oralen Kostaufbau mit hypokalorischer parenteraler Supplementierung (5%-ige Dextrose). Die durchschnittliche orale Kalorienaufnahme war hier mit 1179 kcal in der enteral ernährten Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 382 kcal (Schroeder et al., 1991). Wie in unserer Studie konnte hier gezeigt werden, dass eine jejunale Zusatzernährung die oral aufgenommene Kaloreinzufuhr erhöhte.

Braga berichtete von ernährungsbezogenen Nachsorgeuntersuchungen bei 23 Patienten nach Gastrektomie. Die Patienten nahmen im ersten postoperativen Monat 1457 kcal und im 6. postoperativen Monat bereits 2118 kcal zu sich (Braga et al., 1988).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnene Erkenntnis, dass die supplementäre enterale Ernährung über eine FKJ im Stande ist, die orale Kalorienaufnahme und die Nährstoffzufuhr gerade in der für einen eventuellen Gewichtsverlust kritischen Phase zu steigern, hat bedeutende Auswirkungen für die Praxis der enteralen Ernährung.

## 5. Zusammenfassung

In einer prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie an gastrektomierten Patienten wurde der Nutzen einer 6-wöchigen, zusätzlichen immunmodulierenden Substratzufuhr in Hinblick auf biochemische und anthropometrische Parameter sowie auf die Lebensqualität während der ersten 6 postoperativen Monate im Vergleich zu einer nicht supplementierten Placebogruppe untersucht.

Von insgesamt 40 aufgrund eines Magenkarzinoms gastrektomierten Patienten wurden per Randomisierungsschema 20 Patienten der Kontrollgruppe und 20 Patienten der Studiengruppe zugeordnet. Die 20 Patienten der Interventionsgruppe erhielten ab dem 1. postoperativen Tag eine mit Arginin,  $\omega$ 3-Fettsäuren und Ribonukleotiden angereicherte immunmodulierende Sondenernährung (Impact<sup>®</sup>) über eine intraoperativ angelegte Katheterjejunostomie. Bis zum 5. postoperativen Tag erhielten die Patienten der experimentellen Gruppe eine parenterale Substitution, um zusammen mit der enteralen Ernährung 1,5 g Aminosäuren/kg KG und eine Zufuhr an Nicht-Proteinkalorien von 25 kcal/kg KG zu erreichen. Die 20 Patienten aus der Kontrollgruppe wurden auf parenteralem Weg bis zum 5. postoperativen Tag isokalorisch und isonitrogen und vom 6. bis zum 10. postoperativen Tag isokalorisch ernährt. Der orale Kostaufbau erfolgte in beiden Gruppen ab dem 5. postoperativen Tag. Beide Gruppen konnten von diesem Zeitpunkt ihre orale Nahrung ad libitum zuführen. In der Testgruppe wurde die Supplementierung mit Impact<sup>®</sup> ab dem 11. postoperativen Tag mit 500 kcal über Nacht bis 6 Wochen nach der Operation fortgeführt. Allgemein könnte an dieser Stelle die Frage auftreten, warum die tägliche Applikationsmenge nicht auch nach dem 11. postoperativen Tag mit 1000 ml der immunonutritiven Sondenkost weitergeführt wurde, um möglicherweise die positiven Effekte, die in dieser Studie aufgezeigt wurden, zu verstärken. Dies ist jedoch aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen bei höheren Laufgeschwindigkeiten und aufgrund des Wunsches der Patienten auf ausschließlich nächtliche Sondierung kaum durchführbar. Auch eine potentielle Verlängerung der supplementierenden Periode auf einen Zeitraum von über 6 Wochen wäre nach unserer Erfahrung bei den Patienten häufig auf eine mit fortschreitender Dauer der Sondenernährung zunehmende Non-compliance gestoßen.

In der Kontrollgruppe wurde der FKJ nicht befahren. Es war den Patienten der Kontrollgruppe jedoch erlaubt, auf eigenen Wunsch bis zu 500 ml eiweißreiche Trinknahrung (Meritene<sup>®</sup>) pro Tag vom 11. postoperativen Tag bis zur 6. postoperativen Wo-

che zu sich zu nehmen. Jedoch haben 80% der Patienten der Kontrollgruppe die Trinknahrung überwiegend wegen geschmacklicher Aversionen oder Unverträglichkeiten entweder gar nicht getrunken oder nur wenige Tage probiert. Kein einziger Patient hat also Meritene von Tag 11 bis 6 Wochen nach der Operation durchgehend getrunken (siehe 3.8). Anthropometrische Parameter, Körpergewicht, Körperzusammensetzung, Kalorienverbrauch und Laborparameter wurden gemäß dem Untersuchungsschema präoperativ und postoperativ an Tag 1, Tag 5-7, Tag 14, Tag 42 sowie nach 3 und 6 Monaten erfasst.

Die Untersuchungsgruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Operationsdauer und Tumorstadien nicht signifikant unterschiedlich und somit vergleichbar.

Die Patienten der Verumgruppe hatten signifikant weniger Komplikationen und eine um 2,2 Tage kürzere Krankenhausverweildauer als die Kontrollgruppe. Innerhalb des Beobachtungszeitraums bis Februar 2005 verstarben in der Studiengruppe 3 Patienten, wohingegen in der Kontrollgruppe 6 Patienten verstarben. Die Mortalität unterschied sich dabei nicht signifikant.

Bezüglich der anthropometrischen Daten verlor die Kontrollgruppe im Vergleich zur experimentellen Gruppe bezogen auf das präoperative Gewicht signifikant mehr Körpergewicht zu den Messzeitpunkten 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate. Dabei betrug der durchschnittliche Gewichtsverlust nach 6 Monaten ausgehend vom präoperativen Gewicht in der experimentellen Gruppe 8,2 kg (11,3%) und in der Kontrollgruppe 11,7 kg (15%). Der OAU nahm innerhalb beider Untersuchungsgruppen 14 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Gastrektomie bezogen auf den präoperativen Ausgangswert signifikant ab. 6 Monate nach der Operation hatte die Interventionsgruppe eine signifikant höhere THD als die Kontrollgruppe.

Im Rahmen der Bioimpedanzanalyse verlor die Verumgruppe zwischen dem 14. postoperativen Tag und dem 6-Wochen-Termin, also während des Zeitraums der jejunalen Supplementierung, signifikant weniger Körperfett und Magermasse als die Kontrollgruppe. Der dabei eintretende Gewichtsverlust war dabei in beiden Untersuchungsgruppen im Wesentlichen geprägt von selektiver Einschmelzung des Körperfettes. Im Rahmen der indirekten Kalorimetrie konnte am 5.-7. postoperativen Tag eine ca. 5%-ige Steigerung des Ruheenergieumsatzes beobachtet werden. Dieser fiel innerhalb beider Untersuchungsgruppen 3 Monate nach der Operation deutlich unter das präoperative Ausgangsniveau ab. Die nach der Gastrektomie langfristig verringerte Kalorienzufuhr führte hier vermutlich zu einer Erniedrigung des Ruheenergieverbrauches.



Hinsichtlich der biochemischen Parameter ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen bei CRP an Tag 5-7, bei den Leukozyten nach 6 Wochen, bei den Triglyzeriden an Tag 5-7 und Tag 14 sowie bei Cholesterin an Tag 14 zugunsten der Studiengruppe. Insgesamt war in der experimentellen Gruppe das Ausmaß der Entzündungsreaktion geringer und die Fettstoffwechselsituation vermutlich durch eine verringerte Lipolyse in Hinblick auf die Entwicklung der Triglycerid- und Cholesterinspiegel verbessert. Die IGFBP-3 Spiegel waren an Tag 1 und Tag 14 in der Kontrollgruppe gegenüber der Testgruppe signifikant erhöht. Die IGF-1 Spiegel waren an Tag 1 und 6 Monate nach der Operation in der Kontrollgruppe und 6 Wochen nach der Gastrektomie in der Verumgruppe erhöht. An Tag 5-7 nach der Operation fielen die HLA-DR-Konzentrationen in der Kontrollgruppe stärker ab als in der Interventionsgruppe. Demnach profitierten die Patienten der experimentellen Gruppe von einer verbesserten Immunkompetenz und der antiinflammatorischen Wirkung der Immunonutrition. Die postoperativen Serumspiegel von Albumin, Präalbumin und Transferrin waren vergleichbar, wobei aber berücksichtigt werden muss, dass das Ernährungsregime in Verum- und Kontrollgruppe bis zum 5. postoperativen Tag isokalorisch und isonitrogen und vom 6. bis zum 10. postoperativen Tag isokalorisch war.

Ein interessantes Ergebnis zeigte sich bei der Auswertung der verzehrten Kalorien und Hauptnährstoffe während des Kostaufbaus. Die supplementierte Gruppe nahm an allen Tagen des Kostaufbaus mehr Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate und damit auch mehr Kalorien zu sich als die Kontrollgruppe. Die weit verbreitete Auffassung, dass die Verabreichung von Sondenkost den Appetit und damit die Kalorien- und Nährstoffaufnahme verringert, dürfte u.a. durch dieses Ergebnis eindeutig widerlegt sein. Der Vergleich des im Rahmen der indirekten Kalorimetrie ermittelten Ruheenergiebedarfes mit der tatsächlichen enteralen Nährstoffzufuhr an Tag 5-7 ergab in der Kontrollgruppe ein signifikantes Kaloriendefizit, was die weitverbreitete Situation vieler Krankenhauspatienten, die im Rahmen ihrer Gastrektomie keine FKJ erhalten, widerspiegelt. Die Energiezufuhr der Verumgruppe stand an Tag 5-7 dagegen in Einklang mit dem ermittelten Ruheenergieverbrauch.

In Hinblick auf die Lebensqualität litten die Patienten der Kontrollgruppe an Tag 14 nach der Operation signifikant mehr an Erschöpfung und Diarrhoen. Das emotionale Befinden war 14 Tage und 6 Monate nach der Gastrektomie in der Verumgruppe signifikant besser als das der Kontrollgruppe. Was die physische Dimension der Le-

bensqualität, insbesondere die körperliche Belastbarkeit und die Arbeitsfähigkeit betrifft, so war der stärkste Abfall in der unmittelbaren postoperativen Periode zu verzeichnen. Die körperliche Belastbarkeit war an Tag 14 nach der Operation in der Verumgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen litten die Patienten postoperativ deutlich mehr an Appetitmangel, Übelkeit, Erbrechen und vorzeitigem Sättigungsgefühl als vor der Operation. Fast alle Patienten klagten nach der Gastrektomie über Schmerzen und Beschwerden, wenn zu große Portionen auf einmal gegessen oder getrunken wurden. Dadurch wurde das Esserlebnis als solches in der Beobachtungszeit der Studie nicht mehr so positiv empfunden wie vor der Operation. Von Existenzängsten und Zukunftssorgen waren die Patienten nicht stärker als vor der Gastrektomie belastet. Das soziale Umfeld und die finanzielle Belastung wurden wenig oder nur kaum als verändert empfunden, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auftraten. Die Beurteilung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes durch die Patienten selbst, war am deutlichsten 14 Tage nach der Gastrektomie beeinträchtigt. Nach 6 Monaten gaben die Patienten an, durchschnittlich 90% ihrer präoperativen Lebensqualität und ihres Gesundheitszustandes wiedererreicht zu haben, was angesichts der Schwere des operativen Eingriffes positiv gewertet werden kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass beim Magenkarzinom nach potenziell kurativer Operation die Erkennung und Behandlung spezifischer Folgezustände sowie die Ernährungsprobleme im Vordergrund der Nachsorgebetreuung zu stehen haben. Die Früherkennung einer Progression hat dagegen bisher zu keiner Verbesserung der Überlebensrate oder Verlängerung der Überlebenszeit geführt, da nur ca. 2% der Patienten ein resektables Rezidiv aufweisen. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sind so vor allem die diätetische Beratung und psychische Führung der gastrektomierten Patienten von eminenter Bedeutung. Engmaschige Kontrollen sind angezeigt, bis postoperativ stabile Ernährungsgewohnheiten und eine zufriedenstellende Lebensqualität erreicht sind. In diesem Zusammenhang kann eine 6-wöchige Supplementierung mit Immunonutrition helfen, die Rekonvaleszenz zu beschleunigen, den Gewichtsverlust zu vermindern und in der unmittelbaren postoperativen Phase die Entzündungsreaktion abzuschwächen sowie die Immunfunktion zu verbessern. In Hinblick auf die Lebensqualität erlangen supplementierte Patienten ihre physische und psychische Belastbarkeit rascher wieder.

## 6. Literatur

- (1) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376.
- (2) Adachi Y, Shiota E, Matsumata T et al. Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *Calcif Tissue Int* (2000) 66: 119-122.
- (3) Adams JF. The clinical and metabolic consequences of total gastrectomy: notes on metabolic functions, deficiency states, changes in intestinal histology and radiology. *Scand J Gastroenterol* 1968; 3: 152.
- (4) AKE (Österreichische Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung): Empfehlungen für die parenterale und enterale Ernährungstherapie des Erwachsenen; 3. Auflage, Druckerei Agath Graz, Version 2004: 29 und 62 von 103.
- (5) Alexander JW. Immunonutrition: The role of  $\omega$ -3-fatty acids. *Nutrition* 1998; 14: 627-633.
- (6) Alverdy JC, Aoye E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104: 185-190.
- (7) Ambrecht U, Lundell L, Lindstedt G, Stockbrugger RW. Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 37-41.
- (8) Artiss JD, Zak B. Measurement of cholesterol concentration. In: Rifai N, Warnick RG, Dominiczak MH (eds.). *Handbook of lipoprotein testing*, 2<sup>nd</sup> edition. Washington; AACC Press 2000: 189-206.
- (9) Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nordenström J, Jeevanadam H, Rosenbaum SH, Gump FE, Kinney JM. Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg* 1980; 191: 40-46.
- (10) Atkinson DE. Functional roles of urea synthesis in vertebrates. *Physiological Zoology* 1992; 65: 243-267.
- (11) Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomised, double-blind controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Crit Care Med* 1998; 26 (7): 1164-1172.
- (12) Auwerx J, Staels. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 337-342.

- (13) Avenell A, Handoll HHG. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in the elderly. *The Cochrane Library* 2004; Issue 2: 1-47.
- (14) Bae JM, Park JW, Yang HK. Nutritional Status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg* 1998; 22: 254-261.
- (15) Barber MD, Fearon KC, McMillan DC, Slater C, Ross JA, Preston. Liver export protein synthetic rates are increased by oral meal feeding in weight-losing cancer patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E707-E714.
- (16) Barbul A. Arginine and immune function. *Nutrition* 1990; 6 (1): 53-58.
- (17) Bastow MD, Rawlings J, Allison SP. Undernutrition, hypothermia and injury in elderly women with fractured femur: an injury response to altered metabolism? *Lancet* 1983; 1: 143-146.
- (18) Baumann G. Growth hormone-binding proteins. *P.S.E.B.M.* 1993; 392-400.
- (19) Baxter R, Martin J. Radioimmunoassay of growth hormone-dependent insulin like growth factor binding protein in human plasma. *J Clin Invest* 1986; 78: 1504-1512.
- (20) Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27 (12): 2799-2805.
- (21) Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluation the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000; 46: 813-818.
- (22) Beier-Holgersen SR, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on post surgical infections. *Gut* 1996; 39: 833-835.
- (23) Benton D, Cook R. Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial. *Psychopharmacology* 1990; 102 (4): 549-550.
- (24) Bernstein LH, Leukhardt-Fairfield CJ, Pleban W, et al. Usefulness of data on albumin concentrations in determining effectiveness of nutritional support. *Clin Chem* 1989; 35: 271-4.
- (25) Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 834-40.
- (26) Biesalski HK. Fette. In: Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R et al. *Ernährungsmedizin*. Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1999, 2. Aufl., 74-75.
- (27) Bingham SA. The dietary assessment of individuals; methods, accuracy, newer techniques and recommendations. *Nutrition abstracts and Reviews (Serie A)* 1987; 57: 705-743.

- (28) Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 1193-1194.
- (29) Blum WF, Ranke MB, Kietzman K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich J. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1292-1298.
- (30) Boeing H, Jedrychowski W, Wahrendorf J, et al. Dietary risk factors in intestinal and diffuse types of stomach cancer: a multicenter case-control study in Poland. *Cancer Causes Control* 1990; 13: 19-34.
- (31) Boggs DR, Winkelstein A. *White cell manual*. Philadelphia; Davis Co 1983: 29-60.
- (32) Bolder U, Jauch KW. Perioperative Ernährung. In: Stein J, Jauch KW (Hrsg.): *Praxishandbuch klinische Ernährung*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003.
- (33) Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al. Extended Lymph-Node Dissection for gastric cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340 (12): 908-914.
- (34) Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83: 280-283.
- (35) Botterweck AA, van der Brandt PA, Goldbohm RA: Vitamins, carotenoids, dietary fibre, and the risk of gastric carcinoma: Results from a prospective study after 6.3 years of follow-up. *Cancer* 2000; 88: 737-748.
- (36) Bower RH, Cerra FB, Bershady B, Licari J et al. Early enteral administration of a formula (Impact ®) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Critical care medicine* 1995; 23 (3): 436- 449.
- (37) Bozetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicenter trial. *Lancet* 2001; 358: 1487- 1492.
- (38) Bradley EL, Isaacs J, Hersh T, Davidson E, Millikan W. Nutritional Consequences of total gastrectomy. *Ann Surg* 1975; 182 (4):415-429.
- (39) Braga M, Gianotti L, Cestari A, Vignali , Pellegatta F, Dolci A, Di Carlo Valerio. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 1996; 131: 1257-1265.
- (40) Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Liotta S, Di Carlo V. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience. *Clinical nutrition* 2002; 21 (1): 59-65.

- (41) Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V. Perioperative Immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 428-433.
- (42) Braga M, Vignali A, Gianotti L, Cestari A, Profili M, Di Carlo V. Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995; 22 (5): 280-284.
- (43) Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162: 105-112.
- (44) Braga M, Zuliani W, Foppa L, Di Carlo V, Cristallo M. Food intake and nutritional status after total gastrectomy: results of a nutritional follow-up. *Br J Surg* 1988; 75 (5): 477-480.
- (45) Braunschweig CL, Levy P, Sheehan PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-542.
- (46) Bristol JB, Williamson RC. Nutrition, operations, and intestinal adaptation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 299-309.
- (47) Buchmann P, Bischofsberger U, De Lorenzi D, Christen D. Early postoperative nutrition after laparoscopic and open colorectal resection. *Swiss Surg* 1998; 4(3): 146-155.
- (48) Buhl K, Lehnert T, Schlag P, Herfarth C. Reconstruction after gastrectomy and quality of life. *World journal of Surgery* 1995; 19: 558-564.
- (49) Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44: 611-6.
- (50) Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. II. Association with nutrients. *Int J Cancer* 1990; 45: 896-901.
- (51) Butters M, Straub M, Kraft K et al. Studies on nutritional status in general surgery patients by clinical, anthropometric, and laboratory parameters. *Nutrition* 1996; 12: 405.
- (52) Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980; 139: 160-167.
- (53) Carpentier YA, Askanazi J, Elwyn DH, Jeevanandam M, Gump FE, Hyman AI, Burr RE, Kinney JM. Effects of hypercaloric glucose infusion on lipid metabolism in injury and sepsis. *J Trauma* 1979; 19: 649-654.
- (54) Carr CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ* 1996; 312: 869-871.
- (55) Carver JD. Dietary nucleotides: Cellular, immune, intestinal and hepatic system effects. *J Nutr* 1994; 124: S144-S148.

- (56) Cella DF, Tulsky DS. Measuring of life today: methodological aspects. *Oncology* 1990; 4: 29.
- (57) Cerra FB, Lehmann S, Konstantinides N, Dzik J, Fish J, Konstantinides F, LiCari JJ, Holman R. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA and menhaden oil is independent of nitrogen balance. *Nutrition* 1991; 7 (3): 193-199.
- (58) Chajes V, Bougnoux P. Omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and cancer; In: Simopoulos AP, Cleland LG (Hrsg.): omega-6/omega-3 essential fatty acid ration. The scientific evidence. *Word Rev Nutr Diet, Basel, Karger, 2003* (92) 92, pp 133-151.
- (59) Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR, Polk HC. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *The american journal of surgery* 1991; 161: 639-923.
- (60) Chen DW, Fei ZW, Zhang C, Ou JM, Xu J. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian Journal of Surgery* 2005; 28 (2): 121-124.
- (61) Chow WH, Swanson CA, Lissowska J, Groves FK et al. Risk of stomach cancer in relation to consumption of cigarettes, alcohol, tea and coffee in warsaw, Poland. *Int J Cancer* 1999; 81: 871-876.
- (62) Christian Seidl, Erhard Seifried. Immungenetik: Klinische und diagnostische Aspekte des Humanen-Leukozyten-Antigen (HLA)-Systems. In: Lothar Thomas (Hrsg.): *Labor und Diagnose*, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2005: 1193-1213.
- (63) Chuntrasakul C et al. Comparison of a immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (6): 552-561.
- (64) Consensus recommendations from the U.S. Summit on immune-enhancing enteral therapy. *JPEN* 2001; 25 (2) Supplement: S61-S63.
- (65) Costa G, Donaldson S. The Nutritional Effects of Cancer and its therapy. *Nutrition and Cancer* 1989; 2: 22-29.
- (66) Cummings DE, Weigle DS, Frayo S, Breen PA et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypas surgery, *N Engl J Med* 2002; 346 (21): 1623-1630.
- (67) Curran FT, Hill GL. Failure of nutritional recovery after total gastrectomy. *Br J Surg* 1990; 77: 1015-1017.
- (68) Daly JA, M, Reynold J, Thom A, Kinsley L, Dietrick-Gallagher M, Shou J, Ruggieri B. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Annals of Surgery* 1988; 208 (4): 512-523.

- (69) Daly JM, Liebermann MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112 (1): 56-67.
- (70) Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato E, Lucia M. Enteral Nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Annals of Surgery* 1995; 221 (4): 327-338.
- (71) Dati F, Schumann G, Thomas L et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 517-520.
- (72) Daughaday W, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev* 1989; 10: 68-91.
- (73) De Wys BC, Lavin PT, Band PR, Bennett JM et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Medicine* 1980; 69: 491-497.
- (74) DeBiasse MA, Wilmore DW. What is optimal nutritional support? *New Horiz.* 1994; 2 (2): 122-130.
- (75) Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delma PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990; 335: 1013-1016.
- (76) Demling RH, DeBiasse MA. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin.* 1995; 11 (3): 651-673.
- (77) Deng DJ, EZ. Overview on recent studies of gastric carcinogenesis: human exposure of N-nitrosamides. *Shijie Huraren Xiaohua Zazhi* 2000; 8; 250-252.
- (78) Deurenberg P, Schouten FJM. Loss of total body water and extracellular water assessed by multifrequency impedance. *Europ J Clin Nutrition* 1992; 46: 247-255.
- (79) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Umschau Braus Verlag, Frankfurt a. Main, 1. Auflage 2000.
- (80) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Ernährungsbericht 2000, Frankfurt am Main, 46-47.



- (81) Dörhöfer R, Pirlich M. Das B.I.A-Kompendium. Darmstadt, Digitaldruck Darmstadt GmbH & Co KG.
- (82) Dornonville de la Cour C, Lindqvist A, Egecioglu E et al. Ghrelin treatment reverses the reduction in weight gain and body fat in gastectomized mice. *Gut* 2005 Apr 21; Epub ahead of print.
- (83) Elbers M, Awwad E, Scharfstädt A, Drücke D, Löhlein D. Effekte einer postoperativen, oralen, supplementären proteinreichen Substratzufuhr auf Körperzusammensetzung, Proteinstatus und Lebensqualität bei Magenkarzinom-Patienten. *Akt Ernähr-Med* 1997;22: 69-75.
- (84) Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *New Engl J Med* 1989; 320: 265-271.
- (85) Engel JM, Menges T, Neuhauser C, Schaefer B, Hempelmann G. Effects of various feeding regimens in multiple trauma patients on septic complications and immune parameters. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1997; 32 (4): 234-239.
- (86) Evoy D, Lieberman D, Fahey TJ, Daly JM. Immunonutrition: The role of arginine. *Nutrition* 1998; 14: 611-617.
- (87) Fajans SS, Floyd JC, Knopf RF, et al. Effect of amino acids and proteins on insulin secretion in man. *Rec Prog Horm Res* 1967; 23: 617.
- (88) Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, Gonzalez JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 55-65.
- (89) Feldman EJ, Dowling RH, MacNaughton L, Peters TJ. Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology* 1976; 70: 712-719.
- (90) Ferlay J Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC CancerBase no 5. Lyon: IARC PRESS, 2004.
- (91) Finley JW, Penland JG. Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: clinical and psychological findings. *J Trace Elem Exp Med* 1998; 11: 11-27.
- (92) Fletcher JP, Little JM. A comparison of parenteral nutrition and early postoperative enteral feeding on the nitrogen balance after major surgery. *Surgery* 1986; 100 (1): 21-24.
- (93) Forman D. The etiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ.* 1991; 105: 22-32.

- (94) Forsberg C, Cedermark B. Well-being, general health and coping ability: 1-year follow-up of patients treated for colorectal and gastric cancer. *European Journal of Cancer Care* 1995; 5: 209-216.
- (95) Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982; 28 (10): 2077.
- (96) Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis* 1994; 12: 276-289.
- (97) Frankenfield DC, Smith JS, Cooney RN. Accelerated nitrogen loss after traumatic injury is not attenuated by achievement of energy balance. *JPEN* 1997; 21(6): 324-329.
- (98) Friess H, Böhm J, Müller MW, Glasbrenner B, Riepl RL, Malfertheiner P, Büchler MW. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (2): 341-347.
- (99) Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2540-2545.
- (100) Galban C, Montejo JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sanchez-Segura JM, Farré M, Bryg D. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28 (3): 643-648.
- (101) Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1277-84.
- (102) Gianotti L, Alexander JW, Fukushima R, Pyles T. Reduction of bacterial translocation with oral fibroblast growth factor and sucralfate. *Am J Surg* 1993; 165: 195-200.
- (103) Gianotti L, Braga M, Fortis C, Soldini L et al. A prospective, randomised clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega 3 fatty acid- and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN* 1999; 23 (6): 314-320.
- (104) Gianotti L, Braga M, Vignali A, Gianpaolo Balzano, Zerbi A, Bisagni P, Di Carlo V. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997; 132: 1222-1230.
- (105) Gibbs J, Cull W, Henderson W et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the national VA surgical risk study. *Arch Surg* 1999; 134: 36-42.
- (106) Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *J Nat Cancer Institute* 2006; 98 (5): 345-354.

- (107) Gonzalez CA, Riboli E, Badosa J, et al. Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 466-473.
- (108) Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Masquita HB et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer* 2006; 118: 2559-2566.
- (109) Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of gastric cancer. *Nutr Cancer* 1990; 13: 19-34.
- (110) Gressner AM, Thomas L. Proteinstoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM, Eds. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Stuttgart, New-York; Schattauer, 1995: 225.
- (111) Grimm H, Schott J, Schwemmler K. Development of an immuno-neutral lipid emulsion for optimal postoperative management of intensive care patients. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998; 115: 599-604.
- (112) Grimm H, Tibell A, Norrlind B, Blecher C, Wilker S, Schwemmler K. Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *JPEN* 1994; 18 (5): 417-421.
- (113) Guevara-Aguirre J, Rosenfeld R et al. Growth hormone receptor deficiency in Ecuador: clinical and biochemical phenotype in two populations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 417-423.
- (114) Hansson LE, Baron J, Nyren O, et al. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer. A population based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1994; 57: 26-31.
- (115) Hansson LE, Nyren O, Bergstrom R, et al. Diet and risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 55: 181-9.
- (116) Hansson LE, Nyren O, Bertstrom R, et al. Nutrients and gastric cancer risk. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1994; 57: 638-44.
- (117) Hauner H. Adipositas und Leptin. *Dtsch. Med. Wschr.* 1998; 123: 1315-1316.
- (118) Hawkes WC, Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 121-128.
- (119) Heiss MM, Becker K, Böttcher K, Bumm R, Dittler HJ et al. *Magenkarzinome-Manual Gastrointestinale Tumoren*, Tumorzentrum München © 2001: 117-138.
- (120) Heller A, Koch T. Omega-3-Fettsäuren als adjuvante Therapie bei inflammatorischen Rektionen. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 1996; 10 (37): 517-528.
- (121) Heslin MJ, Latkany L, Leung D, Brooks AD, Hochwald SN, Pisters PW, Shike M. A prospective randomised trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997; 226 (4): 567-580.

- (122) Heyland DK, Dhaliwal R, Day A, Jain M, Drover J. Validation of the canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. Results of a prospective observational study. *Crit Care Med* 2004; 32 (11): 2260-2266.
- (123) Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, Greenwood J. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. *JPEN* 2002; 26 (6): S51-S57.
- (124) Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Xiangyao S, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286 (8): 944-953.
- (125) Heyland DK, Novak F. Immunonutrition in the critically ill patient: more harm than good? *JPEN* 2001; 25 (2): S51-S56.
- (126) Heyland DK, Rupinder D, Drover JW, Gramlich L, Dodik P and the canadian critical care clinical practice guidelines committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 2003; 27 (5): 355-373.
- (127) Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O: Enteral nutrition supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 467-477.
- (128) Hiddemann W, Huber H, Bartram C. Die Onkologie. Teil 2 : spezieller Teil. Solide Tumoren, Lymphome, Leukämien. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2004: 843.
- (129) Hildebrandt H. (Hrsg.) Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch. 258. Aufl. Walter de Gruyter 1998.
- (130) Hill AG, Hill GL. Metabolic response to severe injury. *Br J Surg* 1998; 85: 884-890.
- (131) Hill MHJ. Nutritional and metabolic aspects of gastrointestinal cancer. *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolic care* 1998; 1: 405-407.
- (132) Hill MJ. Salt and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 173-175.
- (133) Hoffer EC, Clifton KM, Simpson DC. Correlation of wholebody impedance with total body volume. *J Appl Physiol* 1969; 27: 531-534.
- (134) Homann H.-H, Kemen M, Senkal M, Eickhoff U. Postoperative enterale Ernährung über die Feinnadelkatheterjenuostomie – Erfahrungen mit 311 Patienten. *Akt. Ernähr.-Med* 1993; 18: 291-295.
- (135) Huguier M, Lancret JM, Bernard PF, Baschet PF, Le Henand F. Functional results of different reconstructive procedures after total gastrectomy. *Br J Surg* 1976; 63: 704.

- (136) Hutcheson IR, Whittle BJ, Boughton-Smith NK. Role of nitric oxide in maintaining vascular integrity in endotoxin-induced intestinal damage in the rat. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 815-820.
- (137) IARC Working group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 1994; 61: 1-241.
- (138) Imms FJ, London DR, Neame RLB. The secretion of catecholamines from the adrenal gland following arginine infusion in the rat. *J Physiol (Lond)* 1969; 200: 55.
- (139) Jacobs DO, Robinson MK. Body composition. In: Fischer JE (Hrsg.). *Nutrition and metabolism in the surgical patient*, 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Little, Brown and Co, 1996, 3-26.
- (140) Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 2006; 27 (7): 1497-1501.
- (141) Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J et al. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Oxford University Press, Carcinogenesis Advance Access* 2006: 1-21.
- (142) Ji BT, Chow WH, Yang G, et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption of the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer* 1996; 77: 2449-57.
- (143) Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Zheng W, Shu XO, Jin F, Gao RN, Gao YT, Fraumeni JF, JR. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int. J Cancer* 1998; 76: 659-664.
- (144) Johnson AM, Rohlfes EM, Silverman LM. Proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: WB Saunders Company 1999; 477-540.
- (145) Jossens JV, Hill MJ, Elliot P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol* 1996; 24: 494-504.
- (146) Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma, with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-656.
- (147) Keele AM, Bray MJ, Ernery PW, Duncan HD, Silk DB. Two phase randomised controlled clinical trial of postoperative oral dietary supplements in surgical patients. *Gut* 1997; 40 (3): 393-399.

- (148) Kemen M, Senkal M, Homann HH, Mumme A, Dauphin AK, Baier J, Windeler J, Neumann H, Zumtobel V. Early postoperative enteral nutrition with arginine- $\omega$ -3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact®. *Crit Care Med* 1995; 23 (4): 652-659.
- (149) Khalili TM, Navarro RA, Middleton Y, Margulies DR. Early postoperative feeding increases anastomotic strength in a peritonitis model. *Am J Surg* 2001; 182: 621-624.
- (150) Khuri SF et al. Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of quality of surgical care: results of the national veterans affairs Surgical risk study. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 315-327.
- (151) Kinney JM, Morgan AP, Domingues FI, Gildner KI. A method for continuous measurement of gas exchange and expired radioactivity in acutely ill patients. *Metabolism* 1964; 13: 205-211.
- (152) Kinsella JE, Lokesh B, Broughton S, Whelan J. Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids: potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells. *Nutrition* 1990; 6: 24-44.
- (153) Kiyama T, Mizutani T, Okuda T et al. Postoperative changes in body composition after gastrectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2005; 9 (3): 313-319.
- (154) Kiyama T, Witte M, Thornton FJ, Barbul A. The route of nutrition support affects the early phase of wound healing. *JPEN* 1998; 22(5): 276-279.
- (155) Kocher HM, Linlater K, Patel S, Ellul JP. Epidemiological study of oesophageal and gastric cancer in south-east England. *Br J Surg* 2001; 88 (9): 1249-1257.
- (156) Koller M, Kußmann J, Lorenz W, Jenkins M et al. Die Messung von Lebensqualität in der chirurgischen Tumornachsorge. *Chirurg* 1994; 65: 333-339.
- (157) Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer causes Control* 1996; 7: 41-55.
- (158) Kreymann G, Ebener C, Hartl W, Heymann C, Spies C. DGEM-Leitlinie enterale Ernährung: Intensivmedizin. *Akt Ernährmed*. 2003, 28 (Supplement 1):S42-S50.
- (159) Kudsk K, Minard G, Croce MA, Brown RO et al. A randomised trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Annals of Surgery* 1996; 224 (4): 531-543.
- (160) Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 535-7.
- (161) Kushner R, Schoeller D.A. Estimations of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44 (3): 417-424.

- (162) Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P et al. Bioelectrical impedance analysis- part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 1226-1243.
- (163) Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001; 17: 534-541.
- (164) La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, et al. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 393-8.
- (165) La Vecchia C, Franceschi S. Nutrition and cancer. *Can J Gastroenterol*. 2000; 14 (Suppl.): 51-54.
- (166) Lee JK, Park BJ, Yoo KY, et al. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 33-41.
- (167) Lee PD, Rosenfeld RG. Clinical utility of insulin-like growth factor assays. *Pediatrician* 1987; 14: 154-161.
- (168) LeLeico NS, Martin BA, Walsh M, et al. *Gastroenterology* 1987; 93: 1014-1020.
- (169) Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *The journal of clinical endocrinology & Metabolism* 2003; 88 (9): 4227-4231.
- (170) Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA. Early enteral feeding versus „nil by mouth“ after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 1-5.
- (171) Li SP, Ding JH, Gao CM, Zhou JN et al. A case-control study of esophageal and stomach cancers in high incidence area of upper-digestive tract cancer. *Zhongliu* 2001; 21: 277-279.
- (172) Liedman B, Andersson H, Bosaeus I, Hugosson I, Lundell L. Changes in body composition after gastrectomy: results of a controlled prospective clinical trial. *World J Surg* 1997; 21: 416-421.
- (173) Liedman B, Bosaeus I, Hugosson I, Lundell L. Long-term beneficial effects of a gastric reservoir on weight control after total gastrectomy: a study of potential mechanisms. *Br J of Surg* 1998; 85: 542 – 547.
- (174) Liedman B, Svedlund J, Sullivan M, Larsson L, Lundell L. Symptom control may improve food intake, body composition, and aspects of quality of life after gastrectomy in cancer patients. *Digestive Diseases and Sciences* 2001; 46 (12): 2673-2680.
- (175) Liedman B. Symptoms after total gastrectomy on food intake, body composition, bone metabolism, and quality of life in gastric cancer patients- is reconstruction with a reservoir worthwhile? *Nutrition* 1999; 15: 677-682.

- (176) Lipman TO. Grains or Veins: Is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *JPEN* 1998; 22 (3): 167-182.
- (177) Liu XM, Wang QS, Ma J, Lin XP. A case-control study on the factors of stomach cancer in Tianjiin city. *Zhonghua Liuxing Xingxue Zazh* 2001; 22: 362-363.
- (178) Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Auflage 1997, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York.
- (179) Lorenz W, Koller M. Lebensqualitätsmessung als integraler Bestandteil des Qualitätsmanagements in der operativen Medizin. *Zentralbl Chir* 1996; 121: 545-551.
- (180) Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, Nies C et al. Second step: Testing –outcome measurements. *World J Surg* 1999; 23: 768-780.
- (181) Luna-Heredia E, Martin-Pena G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clinical Nutrition* 2005; 24: 250-258.
- (182) Maehara Y, Kakeji Y, Koga T et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery* 2002; 131 (1): S85- 91.
- (183) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1 (11): 1155-1161.
- (184) Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Medicine* 2001; 29: 2264-2270.
- (185) Mazzachi BC, Peake MJ, EhrhardtV. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffé creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. *Clin Lab* 2000; 46: 53-55.
- (186) Mc Laughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, et al. Smoking and cancer mortality among US Veterans: a 26 year follow-up. *Int J Cancer* 1995; 60: 190-193.
- (187) McClave SA. The effects of immune-enhancing diets (IEDs) on mortality, hospital length of stay, duration of mechanical ventilation and other parameters. *JPEN* 2001; 25 (2): S44-S49.
- (188) Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, et al. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997; 42: 933-940.
- (189) Mensink GBM, Burger M, Beitz R, Henschel T, Hinzpeter B. Beiträge zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Was essen wir heute? Berlin: Robert-Koch-Institut, 2002.
- (190) Moore FA, Cocanour CS, McKinley BA et al. Migrating motility complexes persist after severe traumatic shock in patients who tolerate enteral nutrition. *The Journal of Trauma* 2001; 51(6): 1075-1082.



- (191) Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey B. TEN versus TPN following major abdominal trauma – reduced septic morbidity. *The journal of trauma* 1989; 29 (7): 916-923.
- (192) Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, Brown RO, Bower RH et al. Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *The Journal of Trauma* 1994; 37 (4): 607-615.
- (193) Moore FD. Energy and the maintenance of the body cell mass. *JPEN* 1980; 4: 228-260.
- (194) Müller MJ, Bösly-Westphal A, Dilba B, Bader N, Korth O. Energieverbrauch und Energiebedarf gesunder Menschen. *Aktuel Ernähr Med* 2006; 31: 98-109.
- (195) Müller MJ, Bösly-Westphal A, Klaus S et al. World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure. *Am J Nutr* 2004; 80: 1379-1390.
- (196) Myers JG, Page CP, Stewart RM, Schwesinger WH, Sirinek KR, Aust JB. Complications of needle catheter jejunostomy in 222 consecutive applications. *Am J Surg* 1995; 170: 547 –550.
- (197) Nanni G, Siegel JH, Coleman B, Fader B, Castiglione R. Increased lipid fuel dependence in the critically ill septic patient. *J Trauma* 1984; 24: 14-30.
- (198) Nass R, Pezzoli SS, Chapman IM et al. IGF-I does not affect the net increase in GH release in response to arginine. *Am J Physiol – Endocrinol and Metabol* 2002; 283 (4): E702-E710.
- (199) Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 281 – 91.
- (200) Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE, Kutner MH et al. Protein-calorie under-nutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980 ; 68 : 683-690.
- (201) Nogueira C, Silva AS, Santos JN et al. Early gastric cancer : ten years of experience. *World J Surg* 2002; 26: 330-334.
- (202) Nomura AMY, Stemmermann GN, Chyou P-H, et al. gastric cancer among the Japanese in Hawaii. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 916 -923.
- (203) Nyboer J. Electrical impedance plethysmograph, 2<sup>nd</sup> ed. Springfield, CC Thomas; 1970.
- (204) Otsuji E, Kobayashi S, Okamoto K. Is timing of death from tumor recurrence predictable after curative resection for gastric cancer ?. *World J Surg* 2001 ; 25 (11) : 1373-1376.
- (205) Pacelli F, Bossola M, Papa V, Malerba M et al. Enteral vs parenteral nutrition

- after major abdominal surgery – an even match; *Arch Surg* 2001; 136:933-936.
- (206) Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol* 2000; 35 (12): 84-89.
- (207) Palmer JP, Walter RM, Ensink JW. Arginine-stimulated acute phase of insulin and glucagon secretion. *Diabetes* 1975; 24: 735.
- (208) Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the world-wide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-97.
- (209) Parks RW, Clements WDB, Smye MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg* 1996; 83:1345-1349.
- (210) Peter JV, Moran JL, Philips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33 (1):213-219.
- (211) Pietrobelli A, Wang ZM, Heymsfield SB. Techniques used in measuring human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Car* 1998; 1: 439-448.
- (212) Pirlich M, Krüger A, Lochs H. BIA-Verlaufsuntersuchungen: Grenzen und Fehlermöglichkeiten; *Aktuel Ernaehr Med* 2000; 25: 64-69.
- (213) Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Akt Ernaehr Med* 2003; 28 (Suppl 1): S 10-S25.
- (214) Popovic V, Miljic D, Pekic S et al. Low plasma ghrelin level in gastrectomized patients is accompanied by enhanced sensitivity to the ghrelin-induced growth hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2187-2191.
- (215) Powell DR, Rosenfeld RG, Baker BK, Liu F, Hintz RL. Serum somatomedin levels in adults with chronic renal failure: the importance of measuring insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II in acid chromatographed uremic serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1186-1192.
- (216) Ramon JM, Serra L, Cerdo C, et al. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71: 1731-5.
- (217) Rapoport A, Huskan H. Endogenous creatinine clearance and serum creatinine in the clinical assessment of kidney function. *Canad Med Ass J* 1969; 99: 149-56.
- (218) Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319 – 28.
- (219) Reid CL, Carlson GL. Indirect calorimetry – a review of recent clinical applications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 281-286.
- (220) Report on the nomenclature of the IGF binding proteins. *Endocrinology* 1992; 130: 1736-1737.

- (221) Reuben DB, Moore AA, Damesyn M, Keeler E, Harrison GG, Greendale GA. Correlates of hypoalbuminemia in community-dwelling older persons. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 38-45.
- (222) Reynolds JV, Kanwar S, Fenella KS, Welsch S, Alastair C et al. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery. *JPEN* 1997; 21 (4): 196-201.
- (223) Rifai N, Gubar K, Silverman LM. Immunoturbidimetry: an attractive technique for the determination of albumin and transferrin. *Clin Biochem* 1987; 20: 179-81.
- (224) Robert-Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg). *Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends*, 4. überarbeitete aktualisierte Ausgabe; Saarbrücken 2004; 11-27.
- (225) Rodger R, Laker M, Fletcher K, et al. Factors influencing normal reference intervals for creatinine, urea, and electrolytes in plasma as measured with a Beckman Astra 8 analyzer. *Clin Chem* 1985; 31: 292-5.
- (226) Roeschlau P, Bernt E, Gruber WJ. Enzymatic determination of total serum cholesterol in serum. *Clin Chem* 1974; 12 (5): 226.
- (227) Rosenfeld RG, Pham H, Oh Y, Conover C, De Leon DD, Donovan SH, Ocran I, Giudice L. Insulin-like growth factor-binding proteins. *Rec Progr Horm Res* 1990; 46: 99-163.
- (228) S Wood-Dauphinée, Troidl H. Endpoints for clinical studies: Conventional and innovative variables. In: *Principles and practice of research*. Hrsg.: H. Troidl, Spitzer WO, Mc Peek B, Mulder MF et al.; Springer 1991, New York, Berlin, Heidelberg: 151.
- (229) Sachs L. *Angewandte Statistik*. Springer Verlag, Stuttgart, 1992.
- (230) Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, Morris SE, Barton RG. Randomised trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *The journal of Trauma* 1997; 42 (5): 793-802.
- (231) Sagar S, Harland P, Shields R. Early postoperative feeding with elemental diet. *Br Med J* 1979; 1: 293-295.
- (232) Salzman AL, Menconi MJ, Unno N, Ezzell RM, Casey DM, Gonzalez PK, Fink MP. Nitric oxide dilates tight junctions and depletes ATP in cultured Caco-2BB<sub>e</sub> intestinal epithelial monolayers. *Am J Physiol* 1995; 268: G361-373.
- (233) Sand J, Luostarinen M, Matikainen M. Enteral or parenteral feeding after total gastrectomy: prospective randomised pilot study. *Eur J Surg* 1997; 163: 761-766.
- (234) Sax HC. Effect of immune enhancing formulas (IEF) in general surgery patients. *JPEN* 2001; 25(2): S19-S23.

- (235) Scharla SH, Lempert UG, Ziegler R. Diagnostic significance of determining insulin-like growth factor (IGF)-(binding proteins). *Klin Lab* 1994; 40: 327-332.
- (236) Schloerb PR. Immune-enhancing diets. Products, components and their rationales. *JPEN* 2001; 25(2): S3-S7.
- (237) Schneider SM, Pouget I, Staccini P, Rampal P, Hebuterne X. Quality of life in long-term home enteral nutrition patients. *Clin Nutrition* 2000; 19 (1): 23-28.
- (238) Schroeder D, Gillanders L, Mahr K, Hill GL. Effects of immediate postoperative enteral nutrition on body composition, muscle function and wound healing. *JPEN* 1991; 15 (4): 376-382.
- (239) Schutz Y. Ermittlung der Körperzusammensetzung. In Biesalski HK, Fürst P, Kasper H et al. *Ernährungsmedizin*. Thieme Verlag Stuttgart 1999; 8-18.
- (240) Schwarz R, Ruoff G. Meßmethoden der postoperativen Lebensqualität. *Chirurg* 1989; 60: 441.
- (241) Senkal M, Mumme A, Eickhoff U et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25 (9): 1489-1496.
- (242) Senkal M, Zumtobel V, Bauer K, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-1316.
- (243) Shakespeare PG, Ball AJ, Spurr ED. Serum protein changes after abdominal surgery. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 49-57.
- (244) Shenkin A, Cederblad G, Isaksson EM. Laboratory assessment of protein-energy-status. *Clin Chem Acta* 1996; 253: S5-S59.
- (245) Sher L. Role of thyroid hormones in the effects of selenium on mood, behavior and cognitive function. *Medical Hypotheses* 2001; 57 (4): 480-483.
- (246) Shimabukuro M, Koyama K, Chen G et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4637-4641.
- (247) Siewert JR, Blum AL (Hrsg.). *Postoperative Syndrome*. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg/New York. 1980.
- (248) Simopoulos AP et al. omega-6/omega-3 essential fatty acids in human nutrition. Importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Karger 2003 Basel; 1-23.
- (249) Spittler A, Manhart N, Roth E: *Immunologie und Ernährung (Immunonutrition)*. In: Biesalski HK et al (Hrsg.): *Ernährungsmedizin*, 2. überarb. u. erw. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999: 313-331.

- (250) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetable, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-1039.
- (251) Stoner HB, Little RA, Frayn KN. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983; 70: 32-35.
- (252) Straßburger CJ, Schriewer K, Dressendörfer R. Vergleich der kommerziell verfügbaren Immunoassays zur Bestimmung von IGFBP-3. *Klin Lab* 1994; 40: 749-755.
- (253) Suchner U, Felbinger TW, Sachs M, Goetz AE, Peter K. Strategie der kombinierten minimalenteralen und parenteralen Ernährung des kritisch Kranken. *Chir Gastroenterol* 2000; 16 (Suppl. 1): 23-32.
- (254) Sullivan DH, Nelson CL, Bopp MM, Puskarich-May CL, Walss RC. Nightly enteral nutrition support of elderly hip fracture patients: a phase I trial. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 155-161.
- (255) Suter PM. Checkliste Ernährung. Thieme-Verlag Stuttgart 2002: 365.
- (256) Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L, Sjödin I. Quality of life after gastrectomy for gastric carcinoma: controlled study of reconstructive procedures. *World J Surg* 1997; 21: 422-433.
- (257) Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L. Long term consequences of gastrectomy for patient's quality of life: the impact of reconstructive techniques. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (2): 438-445.
- (258) Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996; 20: 411-417.
- (259) Szezerbak B, Schlierf G. Eine kontrollierte Studie zur Malnutrition von Tumorpatienten – Auswirkungen oraler Supplementation auf die Nährstoffzufuhr. *Akt Ernähr-Med* 1992; 17: 156-169.
- (260) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- (261) Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Booksverlagsgesellschaft 6. Aufl. 2005: 1010-1018.
- (262) Thomas L. Labor und Diagnose. TH-Booksverlagsgesellschaft 6. Aufl. 2005: 1461-1471.
- (263) Thomasset A. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. *Lyon Med* 1962; 207: 107-118.
- (264) Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.

- (265) Tournadre JP, Barclay M, Fraser R, Dent J, et al. Small intestinal motor patterns in critically ill patients after major abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2418-2426.
- (266) Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. Cyclical etidronate therapy and postgastrectomy osteoporosis. *Br J Surg* 1994; 81: 1168-1169.
- (267) Tovey FI, Hobsley m. Post-gastrectomy patients need to be followed up for 20-30 years. *World J Gastroenterol* 2000; 6(1): 45-48.
- (268) Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Bio Chem* 1969; 6: 24-27.
- (269) Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S, for the JPHC Study Group. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004; 90: 128-134.
- (270) Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Science* 2005; 96 (1): 1-6.
- (271) Tumorzentrum Regensburg (Hrsg). Empfehlungen der Projektgruppen 2002 – Magenkarzinom. Niebauer A, Bolder U, Weidenhiller S, Worlicek H. Metabolische Probleme nach Gastrektomie. B 1.21- B 1.24.
- (272) Utsumi M, Makimura H, Ishihara K, et al. Determination of immunoreactive somatostatin in rat plasma and responses to arginine, glucose and glucagon infusion. *Diabetologia* 1979; 17: 319.
- (273) Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 183-192.
- (274) Van den Brandt PA, Botterweck AM, Goldbohm A. *Cancer Causes and Control* 2003; 14: 427-438.
- (275) Van der Schueren VB, Langendoen SI, Vondeling H et al. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients. A randomised trial. *Clinical Nutrition* 2000; 19 (6). 437-444.
- (276) van Staden AM, van Rensburg CE, Anderson R. Vitamin E protects mononuclear leucocyte DNA against damage mediated by phagocyte-derived oxidants. *Mutat Res* 1993; 288: 257-262.
- (277) Wachtler P, Hilger RA, König W, et al. Influence of a preoperative enteral supplement on functional activities of peripheral leukocytes from patients with major surgery. *Clin Nutr* 1995; 14: 275-282.
- (278) Wahrburg U, Assmann G. Hyperlipoproteinämien. In: Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R et al. *Ernährungsmedizin*. Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1999, 2. Aufl., 74-75
- (279) Ward MH, Lopez-Carrillo L. Dietary factors and the risk of gastric cancer in

- Mexico City. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 925-932.
- (280) Weimann A, Bastian L, Bischoff W, Grotz M, Hansel M, Lotz J et al. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998; 14: 165-172.
- (281) Weimann A, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. DGEM-Leitlinie enterale Ernährung: Chirurgie und Transplantation. *Akt Ernährmed.* 2003, 28 (Supplement 1):S51-S60.
- (282) Weir JB. New methods of calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol (London)* 1049; 109: 1-9.
- (283) Welle S, Thornton C, Totterman S, Forbes G. Utility of creatinine excretion in body-composition studies of healthy men and women older than 60 y. *Amer J Clin Nutr* 1996; 73: 151-156.
- (284) Westermann J, Pabst R. Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *Clin Investig* 1992; 70: 539-44.
- (285) Whelton A. Nitrogen metabolites and renal function. In: Burtis CA, Ashwood ER (Hrsg.). *Tietz Textbook of clinical chemistry*, 2. Auflage. Philadelphia. Pa: WB Saunders Company, 1994.
- (286) Whicher J, Spence C. When is serum albumin worth measuring? *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 572- 580.
- (287) Whicher JT, Dieppe PA. Acute phase proteins. *Clin Immunol Allergy* 1985; 5: 425-446.
- (288) Wiener M, Rothkopf M, Rothkopf G, Askanazi J. Fat metabolism in injury and stress. *Crit Care Clin* 1987; 3: 25-56.
- (289) Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment: a basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988; 207: 290-296.
- (290) Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH (Hrsg.), International Union Against Cancer (UICC). *TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren*, 4. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 2005.
- (291) Wolfe RR, Shaw JHF, Durkot MJ. Energy metabolism in trauma and sepsis: the role of fat. In: Lefer AM, Schurer W (eds.): *Molecular and cellular aspects of shock and trauma*, 89-109.
- (292) Wolfram G.  $\omega$ 3- Fettsäuren- ihr Stoffwechsel und ihre Wirkungen auf vaskuläres System, Fettstoffwechsel und Immunsystem. *Akt Ernähr Med* 1995; 20: 173-179.
- (293) Woods KA, Savage MO. Laron syndrome: typical and atypical forms. In: Ross RJM, Savage MO, eds. *Growth hormone resistance*. Baillière's Clinical Endocrinology 1996; 10:371-387.

- (294) World Health Organisation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO, 2003.
- (295) Wu AH, Yang D, Malcolm C. A Meta-Analysis of Soyfoods and Risk of Stomach Cancer: The Problem of Potential Confounders. *Cancer Epidemiol, Biomarkers and Prevention* 2000; 9: 1051-1058.
- (296) Wyss M, Kaddurah Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews* 2000; 80: 1107-1213.
- (297) Ye WM, Yi YN, Luo RX, Zhou TS, Lin RT, Chen GD. Diet and gastric cancer: a case-control study in Fujian Province, China. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 516-518.
- (298) Yeung CK, Young GA, Hackett AF, Hill GL. Fine needle catheter jejunostomy-an assessment of a new method of nutritional support after major gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 1979; 66: 727-732.
- (299) Zhang XF, Huang CM, Lu HS, Wu XY, Wang C, Guang GX, Zhang JZ, Zheng CH. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2613 patients. *World J Gastroenterol* 2004; 23 (10): 3405-3408.
- (300) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.



## ANHANG

**Tabelle 1: Gesamtanalyse von IMPACT®**

Durchschnittl. Gehalt	pro 100 ml	pro 500 ml (1 Flasche)
Eiweiß (22 kJ %)	5,6 g	28 g
davon Arginin	1,3 g	6,4 g
Fett (25 kJ %)	2,8 g	14 g
davon gesätt. Fettsäuren (FS)	1,6 g	8,0 g
davon MCT	0,6 g	3,1 g
davon mehrfach ungesätt. FS	0,58 g	2,9 g
davon omega-3-FS (DHA, EPA)	0,33 g	1,7 g
Kohlenhydrate (53 kJ %)	13,4 g	67 g
Ballaststoffe	-	-
Wasser	85	425
Energie	101 kcal	505 kcal
Osmolarität	298 mosm/l	
Osmolalität	350 mosm/kgH <sub>2</sub> O	
Vitamin A	0,1 mg; 333 IE	0,5 mg; 1665 IE
Vitamin D	0,67 µg; 27 IE	3,35 µg; 135 IE
Vitamin E (aus Tocopherolacetat und Fischöl)	3 mg; 3,1 IE	15 mg; 16,7 IE
Vitamin K	6,7 µg	33,5 µg
Vitamin B <sub>1</sub>	0,12 mg	0,6 mg
Vitamin B <sub>2</sub>	0,17 mg	0,85 mg
Vitamin B <sub>6</sub>	0,15 mg	0,75 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	0,4 µg	2,0 µg
Vitamin C	6,7 mg	33,5 mg
Biotin	7 µg	35 µg
Folsäure	20 µg	100 µg
Niacin	1,6 µg	8 mg
Panthothensäure	0,8 mg	4 mg
Cholin	26,7 mg	134 mg
Natrium	107 mg; 4,8 mmol	535 mg; 24 mmol
Kalium	134 mg; 3,4 mmol	670 mg; 17 mmol
Calcium	80 mg; 2 mmol	400 mg; 10 mmol
Phosphor	72 mg; 2,3 mmol	360 mg; 11,5 mmol
Magnesium	23 mg; 0,9 mmol	115 mg; 4,7 mmol
Chlorid	120 mg; 3,4 mmol	600 mg; 16,9 mmol
Eisen	1,2 mg	6 mg
Zink	1,5 mg	7,5 mg
Kupfer	0,17 mg	0,85 mg
Mangan	0,2 mg	1 mg
Jod	15 µg	75 µg
Flour	0,17 mg	0,85 mg
Chrom	10 µg	50 µg
Molybdän	16 µg	80 µg
Selen	4,7 µg	23,5 µg

**Tabelle 2: Beispiel für das Ernährungsregime in der Studiengruppe für einen Patienten mit 70 kg**

	präop.	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12 bis 42
kgKG	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
NP-kcal		875	1750	1750	1750	1750	1750	1750	1750	1750	1750	1750	394
g Eiweiß (Impact)		13,4	26,9	40,3	53,8	53,8	53,8	53,8	53,8	53,8	53,8	53,8	28
<b>Impact ml/h</b>		<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>60(nachts)</b>	<b>60 (nachts)</b>
Impact NP kcal		189	378	567	756	756	756	756	756	756	756	394	394
<b>Impact ml/Tag</b>		<b>240</b>	<b>480</b>	<b>720</b>	<b>960</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>500</b>	<b>500</b>
<i>Parenteral via ZVK</i>													
g Eiweiß		39	78	65	51	51	-	-	-	-	-	-	-
<b>AS 10% ml/Tag</b>		<b>385</b>	<b>781</b>	<b>647</b>	<b>512</b>	<b>512</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>AS 10% ml/h</b>		<b>16</b>	<b>33</b>	<b>27</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	-	-	-	-	-	-	-
							-						
Glucose kcal		746	686	591	497	497	-	-	-	-	-	-	-
g Glucose		187	171	148	124	124	-	-	-	-	-	-	-
<b>GX 35 % ml/Tag</b>		<b>533</b>	<b>490</b>	<b>422</b>	<b>355</b>	<b>355</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>GX 35 % ml/h</b>		<b>22</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	-	-	-	-	-	-	-
							-						
Fett kcal			686	591	497	497	-	-	-	-	-	-	-
g Fett			69	59	50	50	-	-	-	-	-	-	-
<b>Lipofundin 20% ml/Tag</b>			<b>343</b>	<b>296</b>	<b>248</b>	<b>248</b>	--	--	-	-	-	-	-
<b>Lipofundin 20% ml/h</b>			<b>14</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	-	-	-	-	-	-	-

ab Tag 5 begleitend normaler oraler Kostaufbau, wenn Gastroschluck O.K.;

**Tabelle 3: Gesamtanalyse MERITENE® flüssig**

Durchschnittlicher Gehalt	pro 100 ml	pro 250 ml (1 Glasflasche)
Eiweiß (32 k J%)	8 g	20 g
Fett (18 kJ %)	2 g	5 g
ges. Fettsäuren	0,24 g	0,6 g
einfach ungesättigte Fettsäuren	0,58 g	1,5 g
mehrfach ungesättigte Fettsäuren	1,18 g	3
Kohlenhydrate (50 kJ %)	12,8 g	32 g
davon Mono-/Disaccharide	8,6 g	21,5 g
Lactose	1,6 g	4 g
Ballaststoffe (Schoko, Apfel)	2 g	5 g
davon löslich	0,8 g	2 g
davon unlöslich	1,2 g	3 g
Wasser	83 g	207,5 g
Energie	100 kcal	250 kcal
Osmolarität	502 mosm/l (Vanille und Erdbeer) 507 mosm/l (Schoko und Apfel)	
Vitamin E	1,2 mg	3 mg
Vitamin B <sub>1</sub>	0,16 mg	0,4 mg
Vitamin B <sub>2</sub>	0,2 mg	0,5 mg
Vitamin B <sub>6</sub>	0,27 mg	0,68 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	0,5 µg	1,25 µg
Vitamin C	7,5 mg	18,7 mg
Biotin	7,5 µg	18,75 µg
Folsäure	40 µg	100 µg
Niacin	1,5 mg	3,8 mg
Pantothensäure	0,8 mg	2 mg
Natrium	60 mg	150 mg
Kalium	135 mg	338 mg
Calcium	145 mg	363 mg
Magnesium	25 mg	63 mg
Phosphor	80 mg	200 mg
Chlorid	105 mg	263 mg
Eisen	2 mg	5 mg
Zink	0,64 mg	1,6 mg

**Tabelle 4: Beispiel für das Ernährungsregime in der Kontrollgruppe für einen Patienten mit 70 kg**

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
kgKG	70	70	70	70	70
NP-kcal	875	1750	1750	1750	1750
g Eiweiß	53	105	105	105	105
<b>Aminoplasma 10% ml/Tag</b>	<b>525</b>	<b>1050</b>	<b>1050</b>	<b>1050</b>	<b>1050</b>
<b>Aminoplasma 10% ml/h</b>	<b>22</b>	<b>44</b>	<b>44</b>	<b>44</b>	<b>44</b>
Glucose kcal	875	875	875	875	875
g Glucose/Xylit	219	219	219	219	219
<b>GX 35 % ml/Tag</b>	<b>625</b>	<b>625</b>	<b>625</b>	<b>625</b>	<b>625</b>
<b>GX 35 % ml/h</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>26</b>
Fett kcal		875	875	875	875
g Fett		88	88	88	88
<b>Lipofundin MCT 20 % ml/Tag</b>		<b>438</b>	<b>438</b>	<b>438</b>	<b>438</b>
<b>Lipofundin MCT 20 % ml/h</b>		<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
kcal insgesamt	1085	2170	2170	2170	2170
	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
kcal (As 2,5%, G 5%)	900	900	900	900	900
<b>Periamin ml/Tag</b>	<b>3000</b>	<b>3000</b>	<b>3000</b>	<b>3000</b>	<b>3000</b>
<b>Periamin ml/h</b>	<b>125</b>	<b>125</b>	<b>125</b>	<b>125</b>	<b>125</b>
ab Tag 5 normaler oraler Kostaufbau, wenn Gastroschluck O.K. <b>TN (Meritene®) ab Tag 11 bis Tag 42 auf Wunsch bis zu 500ml/d</b>					

**Tabelle 5: Karnofsky-Score**

Punkte	Beurteilung des Allgemeinzustandes
100	Normal; keine Beschwerden
90	Normale Aktivität möglich; geringe Krankheitssymptome
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung; mäßige Krankheitssymptome
70	Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit
60	Benötigt gelegentliche Hilfe, aber noch weitgehende Selbstversorgung
50	Häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich
40	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe und Pflege erforderlich
30	Dauernd bettlägerig, evtl. Krankenhauseinweisung, jedoch keine akute Lebensgefahr.
20	Schwerkrank, aktive unterstützende Therapie erforderlich, Krankenhauseinweisung.
10	Moribund, rasches Fortschreiten der Erkrankung
0	Tod

**Tabelle 6: EORTC-QLQ-C30 (Version 2.0)**

EORTC QLQ-C30 (Version 2.0)				Nein	Ja		
1	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen ?)			1	2		
2	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <i>längeren</i> Spaziergang zu machen			1	2		
3	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <i>kurze</i> Strecke außer Haus zu gehen?			1	2		
4	Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett o. in einem Sessel verbringen?			1	2		
5	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?			1	2		
	<b>Während der letzten Woche</b>	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr		
6	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4		
7	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4		
8	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4		
9	Hatten Sie Schmerzen	1	2	3	4		
10	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4		
11	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4		
12	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4		
13	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4		
14	War Ihnen übel?	1	2	3	4		
15	Haben Sie erbrochen?						
16	Hatten Sie Verstopfung	1	2	3	4		
17	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4		
18	Waren Sie müde?	1	2	3	4		
19	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4		
20	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren z.B. auf das Zeitunglesen oder Fernsehen?	1	2	3	4		
21	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4		
22	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4		
23	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4		
24	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4		
25	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4		
26	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <i>Familienleben</i> beeinträchtigt?	1	2	3	4		
27	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <i>mit anderen Menschen</i> beeinträchtigt?	1	2	3	4		
28	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4		
	<b>Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft</b>						
29	Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Wochen einschätzen?						
	1	2	3	4	5	6	7
	sehr schlecht						ausgezeichnet
30	Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen?						
	1	2	3	4	5	6	7
	sehr schlecht						ausgezeichnet

**Tabelle 7: EORTC-QLQ STO22 Zusatzmodul für Magenkarzinom**

<b>EORTC-QLQ STO 22</b>					
Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie wie stark Sie diese Symptome während der letzten Woche empfunden haben.					
	<b>Während der letzten Woche:</b>	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
31	Hatten Sie Probleme beim Essen fester Nahrung?	1	2	3	4
32	Hatten Sie Probleme beim Essen breiiger oder weicher Nahrung?	1	2	3	4
33	Hatten Sie Probleme beim Trinken von Flüssigkeiten?	1	2	3	4
34	Hatten Sie Beschwerden beim Essen?	1	2	3	4
35	Hatten Sie Schmerzen im Magenbereich?	1	2	3	4
36	Hatten Sie Beschwerden im Magenbereich?	1	2	3	4
37	Hatten Sie das Gefühl, dass der Bauch aufgebläht ist?	1	2	3	4
38	Hatten Sie Schwierigkeiten damit, dass saure oder gallige Flüssigkeit in Ihren Mund gelangt?	1	2	3	4
39	Hatten Sie saures Aufstoßen oder Sodbrennen?	1	2	3	4
40	Hatten Sie Schwierigkeiten beim Aufstoßen	1	2	3	4
41	Hatten Sie nach Beginn der Mahlzeit zu schnell ein Völlegefühl?	1	2	3	4
42	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, Ihre Mahlzeiten zu genießen?	1	2	3	4
43	Brauchten Sie lange, um Ihre Mahlzeiten aufzuessen?	1	2	3	4
44	Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
45	Schmeckten Essen und Trinken anders als sonst?	1	2	3	4
46	Hatten Sie Schwierigkeiten im Beisein anderer Menschen zu essen?	1	2	3	4
47	Haben Sie sich Gedanken über Ihre Krankheit gemacht?	1	2	3	4
48	Haben Sie sich Sorgen um Ihr zu geringes Gewicht gemacht?	1	2	3	4
49	Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
50	Haben Sie sich Sorgen um Ihre künftige Gesundheit gemacht?	1	2	3	4
51	Hatten Sie Haarausfall?	1	2	3	4
52	Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?	1	2	3	4

**Tabelle 8: Anthropometrie, Körperzusammensetzung, Ruheenergiebedarf – Mittelwerte und SEM zu allen Beobachtungszeitpunkten**

Gruppe	Verumgruppe (n = 20)						Kontrollgruppe (n = 20)					
	Zeitpkt.	d -1	d5-7	d 14	6 Wo	3 Mo	6 Mo	d -1	d5-7	d 14	6 Wo	3 Mo
<i>Anthropometrie (MW ± SEM)</i>												
<b>Gewicht [kg]</b>	72,7 ± 3,3	73,5 ± 3,2	71,7 ± 3,2	67,6 ± 2,8	66,6 ± 3,1	64,5 ± 2,9	78,1 ± 2,4	77,8 ± 2,4	75,2 ± 2,4	70,0 ± 2,2	68,8 ± 2,2	66,4 ± 2,1
<b>BMI</b>	25,3 ± 0,9	25,5 ± 0,9	24,9 ± 0,9	23,5 ± 0,8	23,1 ± 0,9	22,5 ± 0,8	26,6 ± 0,7	26,5 ± 0,7	25,6 ± 0,6	23,5 ± 0,6	23,5 ± 2,7	22,7 ± 0,6
<b>OAU [mm]</b>	300,1 ± 6,2	-	289,8 ± 6,6	277,9 ± 5,4	268,5 ± 7,9	274,8 ± 6,9	314,6 ± 5,7	-	300,9 ± 4,6	292,2 ± 6,5	289,7 ± 6,3	280,2 ± 5,2
<b>THD [mm]</b>	14,1 ± 0,9	-	13,5 ± 0,9	12,3 ± 0,8	11,7 ± 0,8	12,2 ± 0,8	13,5 ± 1,4	-	12,3 ± 1,1	10,8 ± 0,8	11,0 ± 1,1	9,4 ± 0,9
<b>Handkraft [kg] (Männer + Frauen)</b>	37,3 ± 2,6	-	35,4 ± 2,5	36,1 ± 2,5	35,0 ± 2,2	33,4 ± 2,6	42,2 ± 2,8	-	42,0 ± 2,7	36,9 ± 2,4	40,0 ± 2,5	39,8 ± 2,5
<b>Handkraft [kg] (Männer)</b>	42,0 ± 3,2	-	39,9 ± 3,0	40,7 ± 2,5	38,8 ± 2,6	39,7 ± 2,5	46,9 ± 2,8	-	47,1 ± 2,3	40,9 ± 2,4	44,6 ± 2,1	44,4 ± 2,3
<b>Handkraft [kg] (Frauen)</b>	29,3 ± 2,4	-	27,6 ± 2,5	28,3 ± 3,8	28,6 ± 2,8	23,4 ± 2,7	29,2 ± 2,9	-	27,6 ± 3,2	25,8 ± 2,4	27,0 ± 2,6	28,8 ± 2,6
<i>Bioimpedanzanalyse: Körperzusammensetzung</i>												
<b>Fettmasse [l]</b>	18,5 ± 1,6	-	18,0 ± 1,5	15,2 ± 1,3	14,7 ± 1,3	12,8 ± 1,5	21,5 ± 1,7	-	22,4 ± 1,9	14,8 ± 1,6	14,4 ± 1,5	12,1 ± 1,5
<b>Magermasse [kg]</b>	53,3 ± 2,5		53,7 ± 2,6	52,4 ± 2,4	51,9 ± 2,5	51,8 ± 2,2	56,6 ± 2,1		52,2 ± 2,1	55,1 ± 2,1	54,4 ± 2,0	54,3 ± 2,2
<b>Körperwasser [l]</b>	39,0 ± 1,8	-	39,3 ± 1,9	38,4 ± 1,8	38,1 ± 1,8	37,9 ± 1,6	41,5 ± 1,5		38,2 ± 1,6	40,4 ± 1,5	39,9 ± 1,5	39,7 ± 1,6
<i>Indirekte Kalorimetrie: Ruheenergiebedarf, Respiratorischer Quotient (RQ)</i>												
<b>REE [kcal]</b>	1741 ± 56,9	1833 ± 64,0	1772 ± 67,9	-	1591 ± 66,3	-	1819 ± 57,8	1908 ± 62,5	1773 ± 38,5	-	1703 ± 45,1	-
<b>RQ</b>	0,86 ± 0,02	0,84 ± 0,01	0,85 ± 0,01	-	0,87 ± 0,01	-	0,87 ± 0,02	0,86 ± 0,02	0,82 ± 0,01	-	0,84 ± 0,02	-

**Tabelle 9: Laborwerte I – Mittelwerte und SEM zu allen Beobachtungszeitpunkten**

Gruppe	Verumgruppe (n = 20)							Kontrollgruppe (n = 20)						
	Zeitpkt.	d-1	d1	d5-7	d14	6 Wo	3 Mo	6 Mo	d-1	d1	d5-7	d14	6 Wo	3 Mo
Lymphozyten [%]	24,8 ± 1,6	9,2 ± 1,3	14,7 ± 1,0	16,0 ± 1,4	28,8 ± 1,8	30,5 ± 2,5	27,9 ± 2,1	23,2 ± 2,1	10,8 ± 0,8	12,4 ± 1,2	17,4 ± 1,4	28,0 ± 1,8	29,9 ± 2,0	25,2 ± 1,8
Monozyten [%]	5,8 ± 0,4	5,2 ± 0,5	7,5 ± 0,6	5,9 ± 0,7	5,9 ± 0,4	6,2 ± 0,4	5,8 ± 0,4	6,7 ± 0,8	5,9 ± 0,4	6,8 ± 0,5	5,4 ± 0,5	5,8 ± 0,6	5,9 ± 0,4	5,7 ± 0,5
Basophile [%]	0,7 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,04	0,5 ± 0,1
Eosinophile [%]	2,5 ± 0,5	0,1 ± 0,1	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,4	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,2	0,5 ± 0,2	2,6 ± 0,4	3,3 ± 0,5	2,8 ± 0,4	2,3 ± 0,4	1,7 ± 0,2
Neutrophile [%]	64,7 ± 1,7	84,6 ± 1,6	73,0 ± 1,3	73,0 ± 2,4	61,2 ± 2,0	59,0 ± 2,7	62,0 ± 2,4	66,0 ± 2,1	81,9 ± 0,8	75,1 ± 1,7	71,6 ± 2,1	61,1 ± 2,0	59,2 ± 2,1	65,1 ± 2,0
Leukozyten [nl]	7,4 ± 0,5	12,8 ± 0,7	10,5 ± 0,8	11,5 ± 0,7	8,2 ± 0,5	7,4 ± 0,5	8,1 ± 0,8	7,0 ± 0,6	11,5 ± 1,1	10,6 ± 1,0	10,1 ± 0,8	6,5 ± 0,3	6,3 ± 0,4	6,4 ± 0,5
Thrombozyten [nl]	306,9 ± 23,9	230,6 ± 11,0	415,2 ± 29,5	676,5 ± 58,1	412,0 ± 28,0	344,8 ± 22,5	355,3 ± 29,4	285,0 ± 23,7	221,7 ± 12,3	334,6 ± 26,5	613,6 ± 48,6	332,9 ± 21,6	292,1 ± 13,9	284,9 ± 16,8
Erythrozyten [pl]	4,3 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,3 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,6 ± 0,1	4,3 ± 0,2	4,4 ± 0,1	4,2 ± 0,1
Hämatokrit [%]	37,8 ± 1,2	29,8 ± 1,2	30,2 ± 1,0	31,5 ± 0,9	37,0 ± 0,9	38,4 ± 0,9	37,2 ± 0,8	37,8 ± 1,1	30,1 ± 1,3	29,9 ± 0,7	32,2 ± 0,9	35,8 ± 0,7	36,6 ± 0,8	36,3 ± 0,8
Hämoglobin [g/dl]	12,9 ± 0,5	10,2 ± 0,5	10,2 ± 0,4	10,5 ± 0,3	12,3 ± 0,3	12,8 ± 0,3	12,6 ± 0,3	13,1 ± 0,4	10,4 ± 0,4	10,3 ± 0,3	10,9 ± 0,3	11,9 ± 0,2	12,3 ± 0,3	12,3 ± 0,3
Glucose [mg/dl]	114,7 ± 8,1	130,8 ± 11,3	119,7 ± 10,0	111,4 ± 7,9	92,5 ± 4,9	96,7 ± 10,7	107,4 ± 10,8	112,2 ± 6,4	120,0 ± 5,7	130,5 ± 8,1	125,9 ± 8,2	101,0 ± 4,1	94,8 ± 6,0	110,2 ± 6,1
Albumin [g/l]	43,2 ± 1,9	26,3 ± 1,1	34,3 ± 0,8	37,5 ± 0,8	43,9 ± 0,6	43,2 ± 1,0	43,5 ± 0,8	40,6 ± 1,2	25,9 ± 1,6	33,5 ± 1,0	39,4 ± 0,9	43,1 ± 1,1	42,2 ± 0,7	41,9 ± 0,8
Präalbumin [mg/dl]	25,7 ± 1,4	13,6 ± 0,9	16,6 ± 0,7	18,9 ± 1,1	22,7 ± 1,1	20,2 ± 1,3	20,5 ± 1,3	25,5 ± 1,3	13,8 ± 0,7	15,2 ± 1,5	21,5 ± 1,7	20,1 ± 0,6	20,0 ± 1,0	20,0 ± 1,2
Transferrin	249,8 ± 12,8	147,6 ± 10,8	192,0 ± 9,8	202,2 ± 6,3	259,0 ± 7,8	267,9 ± 9,9	260,2 ± 13,9	231,9 ± 11,9	135,0 ± 8,9	168,2 ± 11,8	215,9 ± 11,0	235,0 ± 13,7	270,4 ± 14,8	265,5 ± 19,0
CRP [mg/l]	8,3 ± 3,0	101,3 ± 8,6	57,2 ± 10,5	40,1 ± 9,6	3,4 ± 0,5	4,1 ± 1,4	5,2 ± 2,7	8,0 ± 2,1	95,5 ± 6,5	119,0 ± 21,5	36,0 ± 6,5	6,13 ± 1,7	5,7 ± 1,5	14,1 ± 7,8
Triglyceride	131,2 ± 13,4	68,8 ± 7,3	137,7 ± 10,9	103,5 ± 8,2	94,8 ± 10,2	95,2 ± 7,5	104,9 ± 7,4	170,7 ± 21,9	85,0 ± 11,9	238,1 ± 22,5	171,1 ± 16,7	131,6 ± 14,9	115,7 ± 10,8	117,3 ± 11,2
Cholesterin	201,1 ± 12,4	89,7 ± 7,1	152,1 ± 5,8	147,3 ± 5,3	163,7 ± 6,9	167,3 ± 8,3	169,1 ± 8,4	212,1 ± 12,9	105,9 ± 7,8	155,8 ± 5,9	175,8 ± 6,2	168,3 ± 5,9	175,4 ± 7,3	175,8 ± 8,9



**Tabelle 9: Fortsetzung Laborwerte II– Mittelwerte und SEM zu allen Beobachtungszeitpunkten**

Gruppe	Verumgruppe (n = 20)							Kontrollgruppe (n = 20)						
	Zeitpkt.	d-1	d1	d5-7	d14	6 Wo	3 Mo	6 Mo	d-1	d1	d5-7	d14	6 Wo	3 Mo
Kreatinin (Ser.) [mg/dl]	0,92 ± 0,05	0,87 ± 0,05	0,76 ± 0,03	0,77 ± 0,03	0,77 ± 0,03	0,80 ± 0,04	0,76 ± 0,03	0,86 ± 0,06	0,89 ± 0,04	0,73 ± 0,04	0,92 ± 0,05	0,81 ± 0,04	0,81 ± 0,04	0,87 ± 0,05
Harnstoff (Ser.) [mg/dl]	34,8 ± 2,1	28,7 ± 2,5	42,6 ± 2,9	43,9 ± 2,7	38,3 ± 2,5	31,7 ± 3,3	34,2 ± 2,4	30,2 ± 2,0	25,4 ± 1,6	47,0 ± 3,4	44,55 ± 4,4	29,4 ± 2,0	32,0 ± 2,3	34,4 ± 2,2
Kreatinin (Urin) [mg/dl]	111,2 ± 13,5	75,7 ± 14,6	71,25 ± 8,8	-	-	-	-	87,0 ± 10,9	83,9 ± 9,7	64,5 ± 6,8	-	-	-	-
Harnstoff (Urin) [g/l]	13,4 ± 1,4	8,5 ± 1,3	14,5 ± 1,7	-	-	-	-	9,6 ± 1,1	8,8 ± 1,1	14,9 ± 1,3	-	-	-	-
IGFBP-3 [mcg/ml]	2,9 ± 0,3	1,5 ± 0,2	-	2,2 ± 0,2	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,3	3,1 ± 0,3	4,0 ± 0,3	2,5 ± 0,3	-	3,3 ± 0,3	3,3 ± 0,2	3,6 ± 0,3	2,9 ± 0,3
RBP	4,1 ± 0,3	1,9 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2	3,9 ± 0,3	1,9 ± 0,1	2,7 ± 0,3	4,1 ± 0,3	3,3 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,6
IGF-1	132,0 ± 10,6	85,0 ± 7,8		102,4 ± 5,9	139,1 ± 10,1	112,3 ± 8,3	82,6 ± 6,4	128,8 ± 8,1	104,7 ± 7,3		112,8 ± 10,0	107,7 ± 8,2	107,6 ± 7,7	112,8 ± 6,9
GH-BP	155,2 ± 20,5	93,1 ± 11,5	90,9 ± 12,6	98,9 ± 11,6	115,1 ± 16,2	81,1 ± 6,6	76,0 ± 8,7	170,5 ± 24,7	103,4 ± 11,2	108,8 ± 12,2	117,5 ± 11,2	87,1 ± 10,9	87,2 ± 9,7	81,5 ± 8,3
Leptin	4,8 ± 0,6	7,4 ± 1,8	6,0 ± 1,2	3,6 ± 0,5	4,1 ± 0,7	3,5 ± 0,7	2,7 ± 0,8	4,8 ± 0,8	7,5 ± 1,3	6,1 ± 1,2	3,1 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,8 ± 0,5	3,3 ± 0,6
HLA-DR	219,1 ± 32,1	-	168,2 ± 26,0	-	244,2 ± 41,9	-	-	270,5 ± 30,1	-	157,7 ± 19,7	-	337,4 ± 34,1	-	-

**Tabelle 10: Lebensqualität nach EORTC (MW  $\pm$  SEM)**

Gruppe	Verumgruppe (n = 20)					Kontrollgruppe (n = 20)				
	Zeitpkt.	d-1	d14	6 Wo	3 Mo	6 Mo	d-1	d14	6 Wo	3 Mo
<i>Körperliche Konstitution</i>	98,0 $\pm$ 2,0	73,0 $\pm$ 3,9	85,0 $\pm$ 5,0	87,0 $\pm$ 5,3	86,3 $\pm$ 3,7	95,0 $\pm$ 2,5	57,0 $\pm$ 6,0	83,0 $\pm$ 3,6	90,0 $\pm$ 3,7	86,3 $\pm$ 4,9
<i>Arbeitsfähigkeit</i>	90,0 $\pm$ 3,5	50,8 $\pm$ 6,2	60,0 $\pm$ 7,1	75,8 $\pm$ 6,3	82,5 $\pm$ 5,5	85,0 $\pm$ 5,4	37,5 $\pm$ 6,5	65,0 $\pm$ 5,4	75,8 $\pm$ 4,4	73,7 $\pm$ 7,3
<i>Kurzatmigkeit</i>	10,0 $\pm$ 4,3	10,0 $\pm$ 4,3	8,3 $\pm$ 5,4	6,7 $\pm$ 3,1	3,5 $\pm$ 2,4	11,7 $\pm$ 5,0	31,7 $\pm$ 8,2	13,3 $\pm$ 6,1	21,7 $\pm$ 6,5	15,8 $\pm$ 5,3
<i>Schmerzen</i>	15,0 $\pm$ 5,4	30,8 $\pm$ 6,2	14,2 $\pm$ 5,9	18,3 $\pm$ 6,4	17,5 $\pm$ 5,0	11,7 $\pm$ 4,5	47,5 $\pm$ 6,6	10,8 $\pm$ 3,9	16,7 $\pm$ 5,0	20,2 $\pm$ 6,7
<i>Erschöpfung</i>	10,0 $\pm$ 3,5	37,2 $\pm$ 4,9	30,0 $\pm$ 5,8	21,1 $\pm$ 5,6	24,0 $\pm$ 6,4	16,7 $\pm$ 5,3	53,3 $\pm$ 5,9	30,0 $\pm$ 4,1	28,9 $\pm$ 3,5	30,4 $\pm$ 7,0
<i>Schlafstörungen</i>	15,0 $\pm$ 5,7	58,3 $\pm$ 7,6	15,0 $\pm$ 5,6	15,0 $\pm$ 4,5	15,8 $\pm$ 5,3	18,3 $\pm$ 6,6	50,0 $\pm$ 7,8	31,7 $\pm$ 7,4	16,7 $\pm$ 5,7	17,5 $\pm$ 6,4
<i>Appetit-mangel</i>	8,3 $\pm$ 4,8	31,7 $\pm$ 8,2	20,0 $\pm$ 7,8	21,7 $\pm$ 7,8	21,1 $\pm$ 7,7	11,7 $\pm$ 6,1	50,0 $\pm$ 8,5	18,3 $\pm$ 6,2	25,0 $\pm$ 5,9	17,5 $\pm$ 5,3
<i>Übelkeit/ Erbrechen</i>	0,8 $\pm$ 0,8	7,5 $\pm$ 2,6	15,0 $\pm$ 5,3	16,7 $\pm$ 5,5	13,2 $\pm$ 5,2	2,5 $\pm$ 1,8	15,8 $\pm$ 5,1	5,8 $\pm$ 2,2	5,8 $\pm$ 3,5	10,5 $\pm$ 5,1
<i>Verstopfung</i>	10,0 $\pm$ 4,9	16,7 $\pm$ 7,1	11,7 $\pm$ 5,0	6,7 $\pm$ 4,6	8,7 $\pm$ 4,3	5,0 $\pm$ 3,6	3,3 $\pm$ 2,3	5,0 $\pm$ 5,0	0,0 $\pm$ 0,0	3,5 $\pm$ 2,4
<i>Durchfall</i>	6,7 $\pm$ 4,6	5,0 $\pm$ 2,7	15,0 $\pm$ 6,6	16,7 $\pm$ 6,6	12,3 $\pm$ 4,6	6,7 $\pm$ 3,9	35,0 $\pm$ 7,8	20,0 $\pm$ 5,6	25,0 $\pm$ 6,3	22,8 $\pm$ 8,1
<i>Kognitive Belastbarkeit</i>	93,3 $\pm$ 3,1	85,0 $\pm$ 5,1	89,17 $\pm$ 4,1	90,8 $\pm$ 3,1	92,1 $\pm$ 3,5	93,3 $\pm$ 3,1	77,5 $\pm$ 5,3	90,0 $\pm$ 2,8	92,5 $\pm$ 3,1	88,6 $\pm$ 3,4
<i>Emotionale Belastbarkeit</i>	83,8 $\pm$ 3,4	83,8 $\pm$ 3,3	84,2 $\pm$ 3,7	84,6 $\pm$ 3,7	88,2 $\pm$ 4,2	72,1 $\pm$ 4,6	70,4 $\pm$ 5,5	82,1 $\pm$ 4,2	76,7 $\pm$ 5,2	71,1 $\pm$ 6,1
<i>Soziale Belastbarkeit</i>	98,3 $\pm$ 1,2	90,8 $\pm$ 3,9	94,2 $\pm$ 2,5	91,7 $\pm$ 3,7	93,0 $\pm$ 3,9	96,7 $\pm$ 2,6	96,7 $\pm$ 1,9	89,2 $\pm$ 4,6	90,0 $\pm$ 3,9	82,5 $\pm$ 5,9
<i>Finanzielle Belastung</i>	5,0 $\pm$ 5,0	3,3 $\pm$ 3,3	5,0 $\pm$ 5,0	6,7 $\pm$ 5,2	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	3,3 $\pm$ 3,3	7,0 $\pm$ 5,5
<i>Gesundheit/ Lebensqual.</i>	73,6 $\pm$ 4,2	54,2 $\pm$ 3,5	62,5 $\pm$ 3,5	69,2 $\pm$ 3,5	63,2 $\pm$ 4,5	67,9 $\pm$ 3,6	49,2 $\pm$ 3,3	65,0 $\pm$ 3,4	61,2 $\pm$ 2,3	59,2 $\pm$ 4,3
<i>Dysphagie/ Odynophagie</i>	2,1 $\pm$ 1,4	13,6 $\pm$ 4,1	11,3 $\pm$ 4,2	9,2 $\pm$ 2,5	13,6 $\pm$ 5,2	3,3 $\pm$ 1,6	19,2 $\pm$ 4,3	9,2 $\pm$ 2,5	10,4 $\pm$ 2,6	17,1 $\pm$ 6,0
<i>Gastrointest. Probleme</i>	13,3 $\pm$ 3,3	14,8 $\pm$ 2,6	12,1 $\pm$ 2,4	11,7 $\pm$ 3,1	11,5 $\pm$ 2,7	11,9 $\pm$ 2,8	19,1 $\pm$ 4,3	12,1 $\pm$ 3,2	11,2 $\pm$ 2,1	16,3 $\pm$ 4,9
<i>Eßerlebnis</i>	92,3 $\pm$ 2,1	75,0 $\pm$ 3,3	76,7 $\pm$ 4,3	82,7 $\pm$ 3,2	79,0 $\pm$ 5,3	90,0 $\pm$ 2,5	68,3 $\pm$ 4,3	79,3 $\pm$ 3,2	84,7 $\pm$ 2,1	80,7 $\pm$ 4,1
<i>Existentielle Situation</i>	77,9 $\pm$ 3,6	77,8 $\pm$ 3,9	72,3 $\pm$ 3,6	75,6 $\pm$ 5,1	75,2 $\pm$ 5,9	64,0 $\pm$ 5,1	72,3 $\pm$ 4,5	74,5 $\pm$ 4,3	73,8 $\pm$ 3,9	69,0 $\pm$ 4,1
<i>Karnofsky</i>	96,7 $\pm$ 0,8	83,3 $\pm$ 1,2	86,6 $\pm$ 1,0	90,3 $\pm$ 1,6	90,8 $\pm$ 1,5	93,3 $\pm$ 1,3	81,5 $\pm$ 1,5	87,0 $\pm$ 1,4	89,7 $\pm$ 1,1	87,6 $\pm$ 1,9

**Anmerkung:**

Bei den *kursiv* gedruckten Funktionsskalen spiegelt eine Ausprägung von 100% die vollständige Funktionsfähigkeit wieder.

Bei den normal gedruckten Symptomskalen drückt eine niedrige Prozentzahl eine geringe Ausprägung des jeweiligen Symptoms aus.

**Tabelle 11: Orale Energie-, Eiweiß-, Fett-, Kohlenhydrat- und Calciumzufuhr während des Kostaufbaus zwischen Tag 6 und Tag 11 (MW ± SEM)**

Gruppe	Verumgruppe (n = 20)						Kontrolle (n = 20)					
	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11
<b>Energie [kcal]</b>	529,4 ± 60,8	841,9 ± 72,8	949,3 ± 94,3	1138,1 ± 114,8	1145,8 ± 107,8	1254,8 ± 111,0	458,4 ± 68,7	752,3 ± 73,9	814,3 ± 60,3	917,2 ± 83,5	1110,2 ± 85,4	1143,9 ± 93,0
<b>Eiweiß [g/d]</b>	16,3 ± 2,1	32,9 ± 3,6	34,6 ± 4,0	44,5 ± 5,1	43,9 ± 5,2	51,4 ± 5,3	17,8 v 3,2	26,4 ± 4,2	35,0 ± 4,7	31,7 ± 3,6	48,4 ± 4,2	45,0 ± 4,7
<b>Fett [g/d]</b>	21,5 ± 2,8	27,8 ± 3,5	32,3 ± 3,9	43,4 ± 4,9	44,7 ± 5,3	49,2 ± 6,4	14,8 ± 3,3	23,3 ± 3,6	25,8 ± 2,9	30,9 ± 3,2	34,4 ± 3,8	41,3 ± 14,7
<b>KH [g/d]</b>	66,2 ± 8,8	119,4 ± 12,2	122,6 ± 14,0	139,8 ± 18,3	131,7 ± 12,2	150,3 ± 13,1	63,4 ± 8,8	107,3 ± 10,1	108,9 ± 10,2	122,7 ± 14,2	145,9 ± 16,9	144,9 ± 16,5
<b>Calcium [mg/d]</b>	269,7 ± 35,2	434,2 ± 59,5	486,3 ± 61,4	507,7 ± 57,2	543,8 ± 80,8	476,8 ± 70,3	308,9 ± 60,3	362,6 ± 46,9	477,9 ± 84,3	347,8 ± 61,6	498,2 ± 79,6	448,2 ± 40,7

**Tabelle 12: Tatsächlicher Verzehr von MERITENE® in der Kontrolle (n = 20)**

<b>1. Trinken von MERITENE® von Anfang an abgelehnt</b>			
Pat.nr.	Grund der Ablehnung		
503	MERITENE® schon gekannt, schmeckt zu süß		
506	mag keine süßen/milchigen Getränke		
507	mag keine süßen/milchigen Getränke, mag lieber Würziges/Pikantes		
513	Aversion gegen süße/milchige Getränke		
517	Aversion gegen süße/milchige Getränke		
518	Aversion gegen süße/milchige Getränke		
524	MERITENE® schon gekannt, Ekel		
532	mag nichts Süßes, bevorzugt „normales“ Essen		
545	mag keine süßen/milchigen Getränke		
<b>2. Nur während der stationären Phase sporadisch probiert, dann abgelehnt</b>			
Pat.nr.	Häufigkeit	Menge Meritene/d	Gründe für die Ablehnung nach der „Probierphase“
512	2 Tage	250 ml/d	nicht bekommen, nicht geschmeckt, zu süß
526	1 Tag	325 ml/d	nicht bekommen, nicht geschmeckt
529	2 Tage	250 ml/d	nicht geschmeckt, zu süß, zu klebrig
533	3 Tage	250 ml/d	Lactoseunverträglichkeit, Übelkeit, Durchfall
535	5 Tage	250 ml/d	hat sich abgetrunken, zu süß
539	3x	250 ml/d	Lactoseunverträglichkeit, zu süß
542	1x	250 ml/d	Lactoseunverträglichkeit, Aversion/Ekel
<b>3. Während der stationären Phase nicht getrunken, nach Entlassung bis 6 Wochen nach der Operation aber regelmäßig getrunken</b>			
Pat.nr.	Menge Meritene® /d	Gründe/Anmerkungen	
505	250 ml/d	wegen Völlegefühl wurde Meritene® in der stationären Phase abgelehnt	
521	250 ml alle 2 Tage	wegen Völlegefühl wurde Meritene® in der stationären Phase abgelehnt	
538	250 ml/d	wegen Völlegefühl wurde Meritene® in der stationären Phase abgelehnt	
<b>4. Während der stationären Phase sporadisch probiert, nach der Entlassung bis 6 Wochen nach der Gastrektomie aber regelmäßig getrunken</b>			
Pat. nr	Verzehr Meritene®	Gründe/Anmerkungen	
509	stationär 2x probiert danach 250 ml/d	im Krankenhaus nicht gut bekommen, nach der Entlassung MERITENE® aber gut vertragen	

