

Günter Ollenschläger, Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin der Universität zu Köln

Mangelernährung bei Tumorpatienten

1. Diagnostik des Ernährungszustandes

■ Mangelernährung / Tumortherapie / Ernährungszustand / Cholinesterase

Es wird allgemein akzeptiert, daß die Behandlung von Ernährungsstörungen ein wesentlicher Bestandteil der supportiven Therapiemaßnahmen für den onkologischen Patienten ist. Voraussetzungen für eine effektive Ernährungstherapie des Tumorkranken sind einerseits einfach durchzuführende Methoden zur Erfassung des Ernährungsstatus, andererseits die individuelle Auswahl der angemessenen Ernährungsform. In der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse von Untersuchungen zusammengefaßt, welche mit dem Ziel durchgeführt worden waren, Routineparameter zur Ernährungsdiagnostik von Tumorpatienten zu charakterisieren, und zwar unter besonderer Berücksichtigung der Einflüsse onkologischer Chemotherapie.

Einleitung

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

Untersuchungen über den Grund für die tumorassoziierte Malnutrition sind in letzter Zeit mehrfach publiziert worden (Übersicht [72]). Demnach sind zwei Faktoren für die Entstehung der Mangelernährung onko-

logischer Patienten von vorrangiger Bedeutung: erhöhter Nährstoffbedarf des tumortragenden Organismus zugunsten der Abwehrprozesse gegenüber dem neoplastischen Gewebe sowie die Minderung der spontanen Nahrungsaufnahme infolge von Appetitlosigkeit und vorzeitigem Sättigungsgefühl (Anorexie). Ein weiteres Problem für den Ernährungszustand des Tumorkranken bilden aggressive onkologische Behandlungen, deren Nebenwirkungen häufig therapiebedürftige Mangelernährung induzieren.

Die Folgen der chirurgischen und strahlentherapeutischen Behandlung für Nährstoffverwertung und -stoffwechsel sind ausführlich beschrieben worden (Übersicht [72]); enterale bzw. parenterale Ernährungstherapie sind dabei integrale Bestandteile der supportiven Versorgung.

Ernährungstherapeutische Probleme, welche sich aus der zytostatischen Behandlung von Tumorpatienten ergeben, werden im Fortsetzungsartikel der vorliegenden Arbeit („Mangelernährung bei Tumorpatienten: 2. Intensivierte orale Ernährungstherapie“) dargestellt.

Diagnostische Routinemethoden der Ernährungsmedizin

Die Einführung einer standardisierten Methode zur Quantifizierung des Ernährungszustandes Mitte der siebziger Jahre [12, 13] war Voraussetzung dafür, daß die Häufigkeit der Mangelernährung im stationären Bereich (Tab. 1) erkannt werden konnte.

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

Dies liegt u. a. daran, daß zwar eine Vielzahl von Ernährungsindikatoren im Rahmen klinischer Studien

Tab 1: Prävalenz der Malnutrition hospitalisierter Patienten (verändert nach [39, 86])

Autor	Land	Patienten	Häufigkeit der Mangelernährung (%)
BISTRIAN 1976	USA	allgem.-chirurgische	50
BISTRIAN 1976	USA	allgem.-internistische	44
HILL 1977	England	allgem.-chirurgische	25–40
HILL 1977	England	entzündl. Darmerkrankung	30–50
WARNOLD 1978	Schweden	gefäßchirurgische	37
WILLCUTTS 1978	USA	allgem.-chirurgische	65
BESSERT-STUTE 1979	BR Deutschl.	allgem.-chirurgische	18
GOFFERJE 1979	BR Deutschl.	allgem.-internistische	51
WEINSIER 1979	USA	allgem.-internistische	48
DEWYS 1980	USA	intern. Tumor (vor Zytostase)	31–87
ASPLUND 1981	Schweden	allgem.-intern./psychiatr.	30
ALBIIN 1982	Schweden	allgem.-internistische	22
JENSEN 1982	Dänemark	abdomin.-chirurgische	28
JENSEN 1982	Dänemark	orthopädische	9
ROTH 1982	Österreich	chir. Tumor (präoperativ)	55
SYMRENG 1983	Schweden	abdomin.-chirurgische	25
BRODEN 1984	Schweden	allgem.-chirurgische	17–47
OLLENSCHLÄGER 1984	BR Deutschl.	allgem.-internistische	20
OLLENSCHLÄGER 1984	BR Deutschl.	intern. Tumor	70

gebräuchlich sind (Tab. 2), deren Erhebung und Interpretation in der klinischen Routine jedoch mit z. T. erheblichen Problemen verbunden ist [39, 56].

Ernährungsparameter für die klinische Routine müssen folgenden Ansprüchen genügen:

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

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

Anthropometrische Parameter

Die einfachste Untersuchungsmethode, die Gewichtsmessung, versagt gerade beim kritisch Kranken häufig, da Schwankungen des Hydratationszustandes, z. B. als Folge der Malnutrition oder im Rahmen von Infusionstherapie [30, 64, 103], Veränderungen der Körperzellmasse überlagern können.

Darüber hinaus läßt die alleinige Beobachtung des Körpergewichtes keine korrekte Einschätzung des labilen Proteinbestandes zu, der immer wieder mit der Prognose schwerkranker Patienten in Verbindung gebracht wird [15, 44, 67]. Die Plasmakonzentrationen von Enzymen und Funktionsproteinen, welche substratabhängig in der Leber synthetisiert werden [31], sind bei unzureichender Nährstoffzufuhr auch beim Übergewichtigen vermindert [95].

Tab. 2: Diagnostische Parameter zur Erhebung des Ernährungszustandes (verändert nach [86])

Parameter	Durchführbarkeit, Probleme in der klinischen Routine
Anthropometrie	
- Optimales Körpergewicht	R
- Verlauf des Körpergewichts	R
- Tricepshautfaldendicke	R, E
- Oberarmmuskelumfang	R, E
- Impedanzmessung	A, B, E (R)
- Na/K-Verhältnis	A, S
Bilanzen	
- Stickstoffbilanz	A, K
- Harnstoffproduktionsrate	K
- Kreatininindex	K
- 3-Methylhistidin-Umsatz	K, A, B
Plasmaproteinkonzentrationen	
- Albumin	B, R
- Cholinesterase	B, R
- Präalbumin	A, B
- Transferrin	B
Aminosäurekonzentrationen	
- Plasmaamino-säuren	A, B
- Muskelamino-säuren	A, B, E, S
Hautteste	
	R, B

A: großer apparativer und personeller Aufwand
 B: signifikante Beeinflussung der Ergebnisse durch ernährungsunabhängige Effekte
 E: Erfahrung (Reproduzierbarkeit hängt von standardisierten Untersuchungsmethoden ab)
 K: Komplettes Sammeln des Probenmaterials ist unerlässlich
 R: leicht durchführbare Routineuntersuchung
 S: schwierig (großer Untersuchungsaufwand)

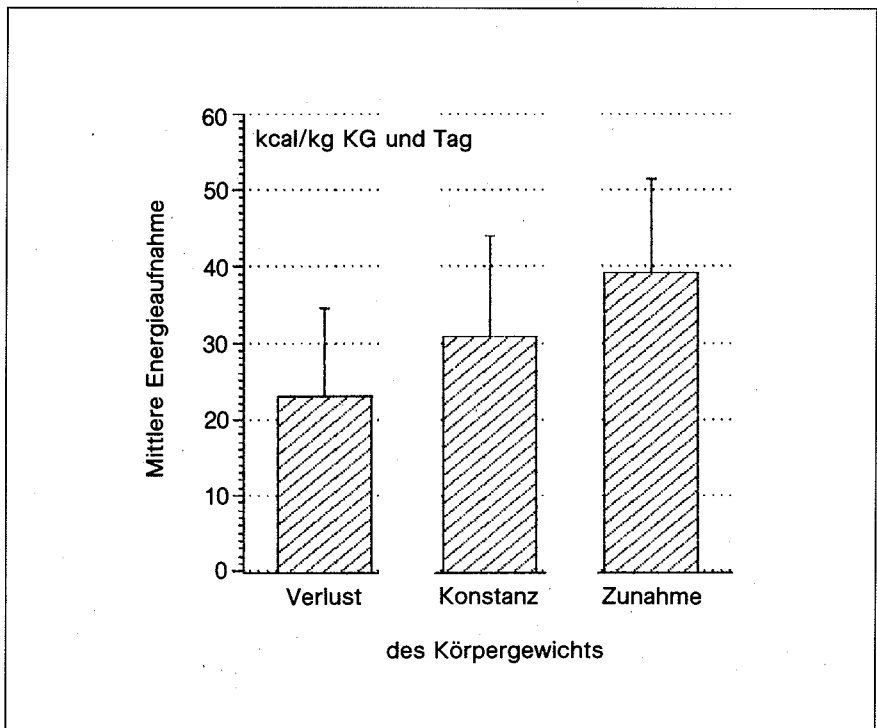


Abb. 1: Spontane Nahrungsaufnahme von Patienten mit Akuter Leukämie während onkologischer Chemotherapie während Wochen mit Gewichtsverlust, -konstanz, -zunahme (dargestellt als tägl. Energieaufnahme in kcal/kg Körpergewicht) [72]

Im Gegensatz zu der engen Korrelation zwischen Gewicht und adipositasbedingter Prognose läßt die einmalige Bestimmung des Körpergewichtes ohne Beobachtung des Gewichtsverlaufes keine Aussage über das Vorliegen einer Mangelernährung zu [43], insbesondere wegen der hohen Adipositasprävalenz unserer Bevölkerung.

Hingegen ist die prognostische Relevanz des Gewichtsverlustes umfassend belegt [101, 105]. Für die Mehrzahl der onkologischen Prozesse gilt, daß die Überlebenszeit direkt mit dem Ausmaß des Gewichtsverlustes vor Beginn einer Tumortherapie korreliert [25, 44]. Einige Autoren konnten eine inverse Beziehung zwischen Gewichtsverlust und Therapierbarkeit des Tumorpatienten nachweisen [82, 83, 93].

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

Es bestehen signifikante Korrelationen zur Menge der aufgenommenen Nährstoffe (Abb. 1) sowie zum Verlauf von Plasmaalbumin, -cholinesterase und -transferrin (Abb. 2-4).

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

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

Bei Nachweis eines Körpergewichtes unter 90% des Normalgewichtes (Ausnahme: konstitutionell bedingtes Gewicht), Angabe eines ungewollten Gewichtsverlustes von mehr als 5% innerhalb von 3 Monaten oder Vorliegen eines kontinuierlichen Gewichtsverlustes unter stationären Bedingungen ist der Patient mangelernährt. Als weitere anthropometrische Kenngrößen werden Triceps-Hautfalte und Oberarm-Muskelumfang als Maß für Körperfett bzw. Muskelmasse empfohlen. Wegen schlechter Standardisierbarkeit, mangelnder Sensitivität gegenüber geringfügigen Veränderungen der Körperkompartimente [43] und fehlender prognostischer Bedeutung [16] sind sie als Screening-Methoden ungeeignet und nur bei ausgeprägter Malnutrition aussagefähig [69].

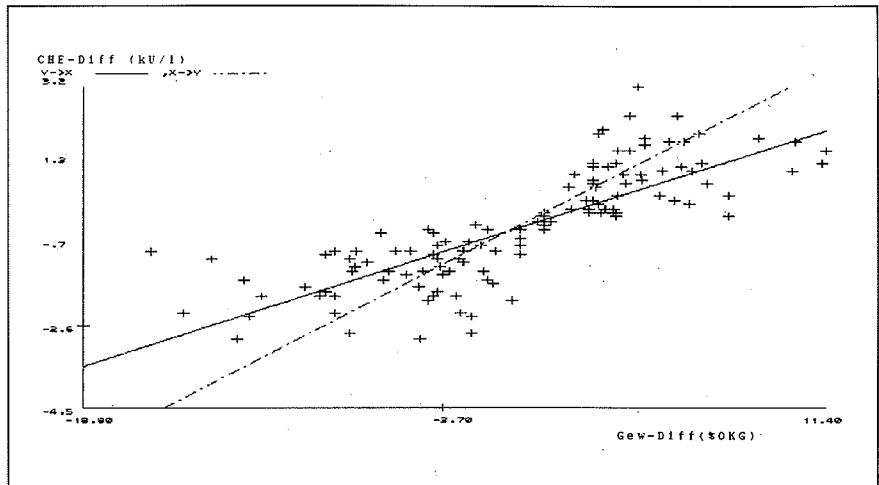


Abb. 2: Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen Gewichtsverlauf (x) und Veränderung der Cholinesterase (y) [72]

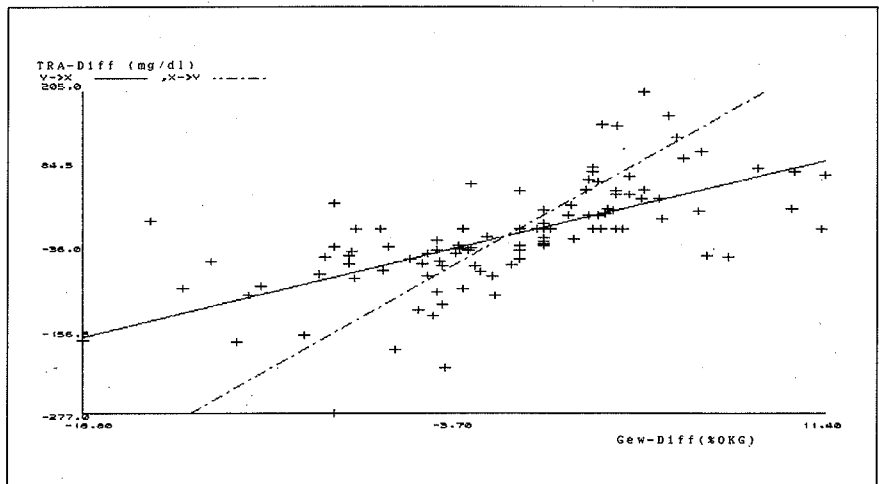


Abb. 3: Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen Gewichtsverlauf (x) und Veränderung der Transferrin-Konzentration im Plasma (y) [72]

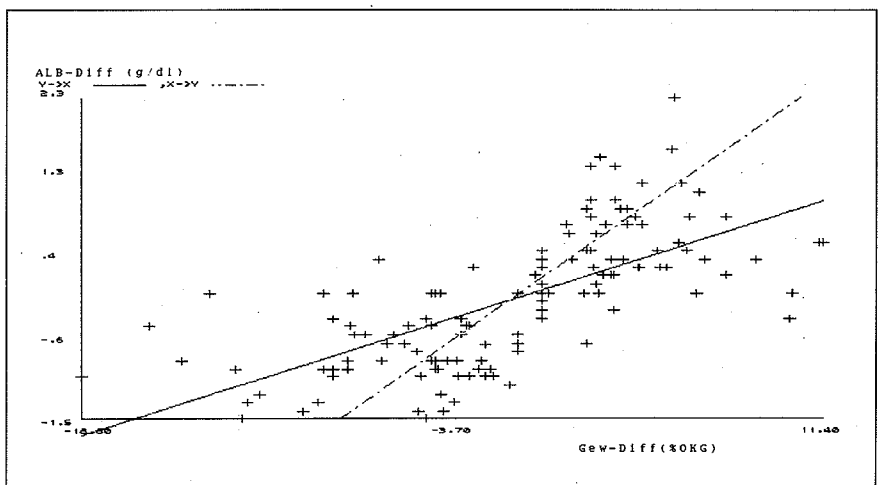


Abb. 4: Streuungsdiagramm der Korrelation zwischen Gewichtsverlauf (x) und Veränderung der Albumin-Konzentration im Plasma (y) [72]

Quantifizierung der Nahrungsaufnahme

Unzureichende spontane Nahrungsaufnahme ist eine vorrangige, wenn nicht die bestimmende Ursache für die Entwicklung von Mangelernährung beim Tumorpatienten, wie die eigenen Ergebnisse an Kranken mit hämatologischen Prozessen vor und während onkologischer Chemotherapie zeigen [72].

MEGUID und MEGUID [58] konnten nachweisen, daß die Zeitdauer der verminderten Nahrungszufuhr (Inadequate oral nutrient intake period „IONIP“: tägliche Energieaufnahme < 60% des berechneten Energiebedarfs) in der präoperativen Phase direkt mit Gewichtsverlust und der Häufigkeit postoperativer Komplikationen korreliert.

Für die Betreuung stationärer Patienten ist von Bedeutung, daß die spontane Nahrungsaufnahme häufig alleine durch den Krankenhausaufenthalt vermindert wird, u. U. noch bevor aggressive Therapieformen angewandt werden [11, 81].

Insbesondere bei Patienten, die sich einer den Appetit beeinträchtigenden Therapie unterziehen müssen, gehört die kontinuierliche Dokumentation der Nahrungsaufnahme zum integralen Bestandteil der Ernährungsdiagnostik. Einer drohenden Malnutrition kann nur auf diese Weise rechtzeitig begegnet werden.

Außerdem ist die regelmäßige Selbstkontrolle der Nahrungsaufnahme eine Motivationshilfe für den Patienten. Es gelingt häufig bei Malnutrition allein durch diese Maßnahme, die spontane Nahrungszufuhr zu steigern, sofern dem Kranken die Notwendigkeit einer adäquaten Ernährung in angemessener Form vermittelt wurde („Patientenschulung“).

Für die richtige Einschätzung der Daten ist es unabdingbar, die Nährstoffaufnahme über einen ausreichend langen Zeitraum zu quantifizieren. Die Höhe der Nahrungszufuhr eines einzelnen Tages läßt wegen der großen intraindividuellen Tag-für-Tag-Schwankungen keine vernünftige Interpretation zu. Die Resultate von G. H. BEATON [8] weisen darauf hin, daß ein Erhebungszeitraum von mehr als 6 Tagen notwendig ist, um das Ernährungsverhalten ausreichend genau erfassen zu können: In seinen

Studien lagen die Konfidenzintervalle für die Proteinaufnahme bei einer 7-Tage-Beobachtung unter 25% (14 Tage: 17%), verglichen mit 63% bei einem einzigen Tag (3 Tage: 36%). Die von uns bei Patienten mit akuter Leukämie nachgewiesenen Korrelationen zwischen Nährstoffzufuhr, Ernährungszustand und Befinden (Perioden von je 7 Tagen) bestätigen diese Auffassung [72]. Hingegen ist die mengenmäßige Erfassung der Nahrungsaufnahme durch Abwiegen der Kost offensichtlich nicht unbedingt nötig. Die Korrelation zwischen abgewogener Nahrung und Angabe der verzehrten Kosten (in Haushaltsmaßen: „1 Glas Milch“) ist bei geschulten Patienten und unter Verwendung von Nährstofftabellen [96, 97] für die Differenzierung zwischen inadäquater und angemessener Ernährung hinreichend [2].

Zur Datenerfassung und -auswertung der Nährstoffaufnahme bietet sich die Verwendung standardisierter Erhebungsbögen [46, 52, 74] und Computerprogramme [77, 109] an.

Tab. 3: Stickstoffbilanz während Zytostase (in g/Tag; Mediane über 6 Tage) [73]

Parameter	Probanden	Tumorpat.	p
Stuhl-N	1,5	1,0	< 0,0001
Urin-N	12,9	9,9	< 0,001
N-Aufnahme	13,1	9,9	< 0,01
N-Bilanz	- 0,1	-5,2	< 0,01

Bilanzuntersuchungen von Proteinmetaboliten

Stickstoffbilanz

Die Bilanz zwischen Nährstoffaufnahme, -einbau in den Organismus und -verlust determiniert den Ernährungszustand.

Die Hauptmenge des täglichen Substratverlustes erfolgt durch Ausscheidung von Elektrolyten und Wasser sowie von Metaboliten des Proteinstoffwechsels über Urin und Fäzes.

Für die Berechnung von Nährstoffbilanzen des Gesunden können obligatorische Verlustzahlen verwendet werden [26, 86]. Hingegen ist dies bei zahlreichen pathologischen Zuständen nicht möglich, da vielfach ein unkalkulierbar verstärkter Proteinabbau infolge von katabolen Umstellungen des Intermediärstoffwechsels [91]

auftritt. Demnach müssen Substratverluste beim kritisch Kranken mengenmäßig erfaßt werden, um Ernährungsstatus und Substratbedarf korrekt einschätzen zu können.

Dies gilt nicht für die fäkale Stickstoffausscheidung zytostatisch behandelter Patienten, wenn keine Diarrhöen vorliegen, wie in Tabelle 3 dargestellt wird. Wir konnten erstmalig zeigen, daß es bei Verwendung der gebräuchlichsten onkologischen Therapieschemata nicht zu einem verstärkten Stickstoffverlust über die Fäzes kommt, welcher eine Stuhlanalyse dieser Patienten notwendig machen würde [73].

Vielmehr liegt der – im Bezug auf die Stickstoffaufnahme – relative fäkale Stickstoffverlust während onkologischer Chemotherapie bei Patienten ohne Diarrhöen in der gleichen Größenordnung wie bei gesunden Probanden.

Voraussetzung für die korrekte Erstellung der Stickstoffbilanz ist das quantitative Sammeln des Urins. Für die klinische Routine kommt erschwe-

rend hinzu, daß die Proteinzufuhr quantifiziert werden muß und das analytische Verfahren nicht überall verfügbar ist. Die Methode ist deshalb nicht generell verwendbar, obwohl mit ihrer Hilfe der Ernährungsstatus des Tumorpatienten gut charakterisiert werden kann.

Ein alternatives Verfahren ist die Bestimmung der Harnstoff-Produktionsrate [87]. Diese Methode wurde bisher während onkologischer Chemotherapie noch nicht auf ihre Zuverlässigkeit überprüft. Die hepatotoxischen Effekte einiger Zytostatika [76] schränken die Verwendung der Harnstoff-Produktionsrate ein.

Kreatinin-Längen-Index (CHI)

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

Der Kreatinin-Längen-Index (Creatinine-Height-Index = CHI) gibt die tatsächliche Kreatinin-Ausscheidung/24 h in Prozent der optimalen Kreatinin-Ausscheidung an, d. h. der Ausscheidung eines gleich großen Menschen in gutem Ernährungszustand [13]. Die optimale Kreatininausscheidung beträgt für Männer 23 mg/kg Broca-Referenzgewicht pro 24 Std., für Frauen 18 mg/kg [85]. Die mittleren Referenzwerte sind somit für Männer 9 mg/cm Körperlänge und für Frauen 6,2 mg/cm.

Der Vergleich des CHI vor und nach Beendigung eines Chemotherapiezyklus läßt einen direkten Rückschluß darauf zu, ob der Ernährungszustand durch diese Maßnahme in Mitleidenschaft gezogen wurde: In eigenen Untersuchungen [73] hatten nur Patienten ohne Gewichtsverlust einen unveränderten Index. Ein erniedrigter CHI wurde ausschließlich in Fällen mit stark negativer Stickstoffbilanz gemessen, jedoch lagen keine direkten quantitativen Beziehungen vor (s. Tab. 4). Die Identifizierung einer Katabolie als Begleiterscheinung einer aggressiven Tumorthherapie ist also mit Hilfe beider Kenngrößen möglich. Sie können diagnostische Hilfen sein, wenn der Gewichtsverlauf verfälscht wird, z. B. durch Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina.

Während der Anwendung von Zytostatika ist die Erhebung des CHI für die Interpretation des Ernährungszustandes nicht sinnvoll, da es zu ausgeprägten Schwankungen der Kreatininausscheidung kommt, welche nicht mit Gewichtsverlauf und Nährstoffaufnahme korrelieren.

Die Gründe hierfür sind unklar; als Ursache könnte ein akut einsetzender Proteinkatabolismus der Muskulatur diskutiert werden. Unsere Ergebnisse bestätigen die von SHENKIN und Mitarbeitern an chirurgischen Patienten erhobenen Befunde über die mangelnde Reliabilität des Kreatinin-Längen-Index im Rahmen des Streßstoffwechsels [94].

Kurzlebige Plasmaproteine

Spezifität von Plasmaproteinen für die Ernährungsdiagnostik

In den vergangenen Jahren ist eine nahezu unüberschaubare Anzahl von

Tab 4: Ernährungszustand und Nährstoffaufnahme während Zytostase (Vergleich Gewichtskonstanz, -verlust/Mediane von 6 Tagen) [73]

	CHI (% Ref)	N-Bilanz (g/24 Std.)	Proteinaufnahme (g/kg OKG pro Tag)	Energieaufnahme (kcal/kg OKG pro Tag)
Probanden	100	-0,1	1,2	36,9
Patienten mit Gewichtskonstanz	99	+0,6	1,3	37,2
Patienten mit Gewichtsverlust	73*	-8,4*	0,6*	16,5*

* : p < 0,001 vers. Patienten mit Gewichtskonstanz/Probanden

Arbeiten publiziert worden, in denen der Ernährungszustand und die Effektivität von Regimen zur künstlichen Ernährung anhand der Plasmakonzentrationen von Proteinen mit kurzer Halbwertszeit interpretiert wurden [z. B. 4, 5, 12, 13, 15, 23, 24, 38, 106; s. auch Tab. 5]. Hierbei wurden vorrangig Albumin, Transferrin und Präalbumin verwendet; zum einen wegen der weit verbreiteten Verfügbarkeit der beiden erstgenannten Parameter als Bestandteil der Routineanalytik, zum anderen wegen der Korrelationen zu kurzfristigen Veränderungen des Ernährungszustandes [90].

Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Plasmaspiegel dieser Kenngrößen von verschiedenen ernährungsunabhängigen Faktoren beeinflusst werden.

So kommt es im Postaggressionsstoffwechsel, z. B. nach operativem Trauma [94], bei Infektion [60] und nach Herzinfarkt [71] unabhängig vom Ernährungszustand zum Abfall von Albumin, Präalbumin und Transferrin zugunsten einer vermehrten Synthese von Akute-Phase-Proteinen [63, 108]. Vergleichbare Veränderungen werden bei progredientem Tumorstadium beschrieben [50, 61, 62, 75, 99]. Die eigenen Ergebnisse [72] zeigen, daß auch bei hämatologi-

Tab. 5: Publierte Korrelationen zwischen Plasmaproteinen und Veränderungen des Ernährungszustands (E: Einzelbestimmungen, sonst Verlaufsbeobachtungen)

Proteine/Korrelation			Diagnose	Besonderheiten	Autor
ALB	TRA	PRÄ			
Chirurgische Patienten					
		+	Unfall-Chir.	Sonde	BASTOW
s	s	+	Allg. Chir.	Inf.	CHURCH
+	-		Chir. TU	präop.	DIONIGI
	+	+	Allg. Chir.	Inf., Sonde	FLETCHER
s, sE			Allg. Chir.		FORSE
-	+	+	Allg. Chir.	präop., Inf.	MÜLLER
	+E		Allg. Chir.	Inf.	ROZA
-	-	-	Allg. Chir.	akut postop., Inf.	SHENKIN
-E	-E	s, sE	Allg. Chir.	postop., Inf.	YOUNG
Internistische, pädiatrische Patienten					
-E	+E		Anorexia nerv.		BENDAL
	-	+	Intern. TU	Inf.	BOURRY
+	+		Intern. TU		HARVEY
-E			Päd. TU		MERRITT
-E	-E		Intern. TU		NIXON
-	-	+	Akute Leukämie	KM-Transplant.	REED
-	s	+	Adipositas	Reduktionsdiät	SHETTY
-	+	+	Allg. Intern.	Inf., Sonde	TUTEN
-			Akute Leukämie	KM-Transplant.	WEISDORF

ALB: Albumin
TRA: Transferrin
PRÄ: Präalbumin

+ : enge Korrelation
s : schwache Korrelation
- : keine Korrelation
E : Einzelbestimmung der Plasmaproteine
Inf. : Analyse während Infusionstherapie
Sonde : Analyse während Sondenernährung

schen Neoplasien mit und ohne zytostatische Behandlung häufig mit einem Anstieg der Akute-Phase-Proteine zu rechnen ist. Es liegt also auch bei einem Teil dieser Patienten eine Stoffwechsellage im Sinne des Postaggressionssyndroms vor. Als auslösende Faktoren sind neben den Abwehrreaktionen des tumortragenden Organismus die unspezifische zellschädigende Wirkung der Zytostatika sowie Therapiekomplicationen (Mucositis, Sepsis) anzunehmen.

Das unspezifische Verhalten der kurzlebigen Plasmaproteine [55, 78] macht die Interpretation des Ernährungszustandes mit ihrer Hilfe von standardisierten Untersuchungsbedingungen abhängig, die in der klinischen Praxis häufig nicht gegeben sind. Zum Beispiel fanden wir uneinheitliche Veränderungen der Plasmaspiegel nach Applikation einer bestimmten Zytostatikakombination bei identischen Patienten an verschiedenen Tagen.

Dies erklärt die z. T. widersprüchlichen Ergebnisse zur Verwendbarkeit der Funktionsproteine (s. Tab. 5).

Ernährungsabhängige Plasmaproteine für die Routinediagnostik

Präalbumin wird als die sensitivste Kenngröße angesehen. Das Protein reagiert aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit schneller auf Änderungen der Nährstoffverfügbarkeit als Albumin. Es wird offensichtlich auch weniger durch ernährungsunabhängige Faktoren beeinflusst als Transferrin. Die Verwendbarkeit von Präalbumin für die Routinediagnostik ist jedoch eingeschränkt, da seine Bestimmung nicht in allen Laboratorien möglich ist.

Albumin ist bei Unterernährung signifikant erniedrigt, seine lange Halbwertszeit von 20 Tagen macht es jedoch zur Überwachung kurzfristiger Substratveränderungen ungeeignet. Die eigenen Ergebnisse an hämatologischen Patienten ([72], s. Abb. 2-4) stehen hierzu nicht im Gegensatz, da der Beobachtungszeitraum deutlich länger gewählt war als in Studien, welche keinen Effekt einer Verschlechterung des Ernährungszustandes auf die Plasmaspiegel nachweisen konnten. Durch die strikten Einschlusskriterien (keine Infusionstherapie, intakte Leberfunktion, keine renalen oder intestinalen Verluste) wurde ein Großteil der bekannten ernährungsunabhängigen Einflüsse ausgeschlossen. Dies erklärt die mit

70% der Fälle gute Übereinstimmung zwischen Gewichtsverlust und pathologisch erniedrigter Albuminkonzentration am Ende der Beobachtungsphase in unserem Kollektiv.

Das wesentliche Problem bei der Verwendung von Transferrin liegt im hohen Anteil an falsch positiven bzw. negativen Ergebnissen [88], wie sich auch bei den eigenen Untersuchungen herausstellte. Die pathologischen Plasmaspiegel bei normalem Ernährungszustand waren mit 22% ca. fünfmal häufiger als bei Albumin, während die falsch negativen Ergebnisse mit 29% gleich hoch waren.

Die Zuverlässigkeit der Plasmaproteine bessert sich deutlich, wenn man anstelle der von BLACKBURN [13] ursprünglich vorgeschlagenen Einstufung anhand der absoluten Plasmaspiegel in „nicht / moderat / stark mangelernährt“ den Konzentrationsverlauf der Proteine berücksichtigt: In der vorliegenden Studie kam es bei nahezu 95% der Beobachtungsphasen mit Gewichtsverlust zum Konzentra-

tionsabfall von Albumin und/oder Transferrin.

Eine Alternative zu Albumin und Transferrin stellt die Verlaufsbeobachtung der Serum-Cholinesterase dar. Das Enzym hat mit ca. 24 Std. die kürzeste Halbwertszeit, ist Bestandteil der klinischen Routinebestimmungen und reagiert prompt auf Veränderungen des Ernährungsstatus [15].

Aktivitätsänderungen infolge des Streßstoffwechsels sind nicht bekannt. Die eigenen Ergebnisse sprechen eher dagegen, da Patienten mit malignen Erkrankungen und solche mit Sepsis häufig die typischen Stoffwechsellagen des Postaggressionssyndroms aufweisen.

Aufgrund der breiten Streuung des Referenzbereiches der Cholinesteraseaktivität ist die Einschätzung des Ernährungszustandes anhand von Einzelwerten ohne Verlaufskontrolle nur eingeschränkt möglich. Dies gilt allerdings auch für die anderen untersuchten Plasmaproteine. Als Screeningmethode zum Nachweis einer

Tab. 6: Imbalancen der Plasmaamino-säuren bei Tumorpatienten im Vergleich zu Fasten, Protein-Kalorien-Malnutrition (PEM) [45] und Sepsis (Sep) [87] (H: erhöhte Spiegel; T: erniedrigte Spiegel im Vergleich zu Gesunden)

AS	erhöht (H)	Malignome erniedrigt (T)	Fasten 60 h 5 Wochen		PEM	Sep
TAU		LE, GI				
ASP	V					
THRE		AL, MK, VM, BK, Gln, ÖS	T	H	T	T
SER	EM	CL, BK, ML, VM	T	H		T
GLU	PK, MK, BK, ML, V, Gln, ÖS, EM		T			
GLN	GI	Gln, V, ÖS, EM				T
PRO		AL, BK, ML, Gln, ÖS				T
GLY		VM, BK, Gln, V	T	H	H	T
ALA	V	AL, VM, BK, ÖS	T	T		T
VAL	V, GI*, ÖS	V, BK, ML, Gln, VM, EM	T	H	T	T
CYS	MK	V, EM	T	T	T	
MET	GI	AL, BK, Gln, V, VM, EM	T		T	H
ILE	V, GI, ÖS	V, VM, EM	H	T	T	T
LEU	GI*, ÖS	V, VM	H	T	T	
TYR	V, ALL, MK, GI**, EM		T		T	
PHE	V, V, ALL, GI, EM				T	H
ORN	LE, Gln, EM	BK, ML	T	T	T	
LYS	V, GI**	V, ÖS, VM, EM			T	T
HIS		MK, AL, BK, ML, Gln, ÖS, V, VM, EM		T	T	T
ARG	GI, ÖS	Gln, VM	T	T	T	T

AL: Akute Leukämie [RUDMAN]
 ALL: Ak. lymph. Leuk. [ZAKARIA]
 BK: Bronchial-Karzinom [KNAUFF]
 CL: Chronische Leuk. [LEE]
 GI: Gastrointest. TU [FÜRST 1979]
 Gln: GI-TU mit Metastasen [FÜRST 1979]
 GI*: Std. I, II-III: Norm., IV: niedr. [MÜLLER 1981]
 GI**: Std. I-III: Norm., IV: hoch [MÜLLER 1981]

LE: Leukämie (versch.) [LEE, MCMENAMY]
 MK: Mamma-Karzinom [ROTH 1984]
 ML: Malignes Lymphom [KNAUFF]
 ÖS: Ösophagus-Karzinom [BURT 1982]
 PK: Pankreas-Karzinom [CASTRO-BELLO]
 V: Verschiedene [CLARKE, HAUG, KOKOLIS]
 VM: Verschiedene - mangelernährt [BENNE-GARD, FÜRST 1979]
 EM: Eigene Ergebnisse - mangelernährt

latentem Malnutrition eignen sie sich nur bei kombinierter Bestimmung mehrerer Proteine (Albumin + Transferrin/Cholinesterase).

Unsere Ergebnisse zeigen erstmalig die Korrelationen zwischen den Verläufen von Cholinesterase, Transferrin und Körpergewicht. Sie bestätigen bereits erhobene Befunde über die enge Beziehung zwischen den absoluten Konzentrationen von Albumin und Cholinesterase [17, 98]. Auf erniedrigte Cholinesterase-Aktivitäten bei kritisch Kranken ist vereinzelt hingewiesen worden [19, 37, 48, 100]. Die Daten von CANTONI [19] weisen auf eine hohe prognostische Wertigkeit bezüglich der Mortalität hin. Keine dieser Arbeiten stellte Beziehungen zum Ernährungszustand der untersuchten Patienten auf.

Das Enzym zeigte in unserer Analyse von allen Proteinen die engste Korrelation zum Gewichtsverlauf. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die Cholinesterase dem Präalbumin als zuverlässiger Ernährungsindikator gleichwertig ist. Die große Streubreite des Referenzbereiches läßt jedoch nur seine Verwendung als Verlaufsparemeter – unter Berücksichtigung der bekannten Einflüsse hepatischer Erkrankungen, von Alkohol und Kontrazeptiva auf das Enzym [70, 54] – sinnvoll erscheinen.

Aminosäuren als Ernährungsindikatoren bei onkologischen Erkrankungen

Die freien Aminosäuren im Plasma sind wiederholt zur Charakterisierung des Ernährungszustandes und des Proteinmetabolismus beim kritisch Kranken empfohlen worden. Sie dienen vor allem zur Überwachung der künstlichen Ernährungstherapie bei Erkrankungen, welche durch Imbalancen der Aminosäurezusammensetzung von Plasma und Organen gekennzeichnet sind [6, 28, 29, 32, 92]. Außerdem läßt sich mit ihrer Hilfe nachweisen, ob bei einem mangelernährten Patienten eine isolierte Proteinmalnutrition oder ein generalisierter Protein-Energie-Mangel vorliegt [1].

Protein-Energie-Defizit führt zur Minderung der Plasmakonzentrationen essentieller Aminosäuren, vor

allem von Valin, Leucin, Isoleucin, Cystin, Phenylalanin. Von den Nichtessentiellen sind Alanin, Tyrosin, Arginin, Citrullin erniedrigt, während Glycin und Serin ansteigen [68, 102]. Isolierter Proteinmangel induziert einen deutlichen Anstieg der Alaninkonzentration im Plasma [3].

Die klinische Bedeutung der Aminosäurebestimmung in Plasma und Geweben ist in letzter Zeit durch Studien unterstrichen worden, die auf eine Verbindung zwischen Aminosäurenimbilanzen bei kritisch Kranken und ihre Prognose hinweisen [84]. Besondere Relevanz soll dabei dem Glutaminstoffwechsel zukommen, der mit Regulation der muskulären Proteinsynthese [80], Aktivität des Immunsystems [47] und funktioneller Integrität der Darmmukosa [35] in Zusammenhang gebracht wurde.

Beim Tumorpatienten wird die Interpretation der Plasma-Aminosäurespiegel dadurch erschwert, daß es in unterschiedlichem Ausmaß zu Abweichungen von den Referenzbereichen Gesunder kommt (s. Tab. 6; Übersicht bei [45]). Die eigenen Ergebnisse [72] stimmen mit den publizierten Daten darin überein, daß es – unabhängig vom Ernährungszustand der Patienten – zu typischen Veränderungen der Aminosäurezusammensetzung im Blut von Tumorpatienten kommt. Regelmäßig erhöht sind Phenylalanin, Tyrosin, Glutamat und Aspartat, erniedrigt Taurin. Für die übrigen Verbindungen liegen uneinheitliche Ergebnisse vor. Die Interpretation der Daten wird dadurch erschwert, daß in fast allen Studien bezüglich Tumorart, Stadium der Erkrankung, Tumortherapie und Ernährungszustand sehr heterogene Kollektive untersucht wurden.

Der Vergleich mit den für Mangelernährung oder Sepsis typischen Veränderungen der Aminosäurenkonzentrationen zeigt, daß die bei Tumorpatienten gefundenen Pattern kein typisches Malignommuster darstellen, sondern durch eine Kombination von Malnutritions- und Streßeinflüssen zustande kommen.

Zusammenfassend sind die Plasmakonzentrationen der freien Aminosäuren für eine korrekte Einschätzung des Ernährungszustandes von Tumorpatienten nicht geeignet.

Danksagung:

In der vorliegenden Arbeit sind auszugsweise Ergebnisse meiner Habilitationsschrift „Diagnostik und Therapie der Mangelernährung onkolo-

gischer Patienten während aggressiver Tumortherapie“ (Köln 1989) dargestellt. Ohne die Mitwirkung meiner Patientinnen und Patienten sowie des Pflegepersonals, der Diätassistentinnen und der Ärzte der Kliniken II und I für Innere Medizin der Universität zu Köln wäre die Erarbeitung der Daten nicht möglich gewesen. Ihnen allen danke ich auf das herzlichste. Namentlich möchte ich dabei erwähnen B. ALLOLIO, O. BRAND, B. BÜRGER, P. DIAS-WICKRAMANAYAKE, V. DIEHL, W. FEKL, R. FRANKIEWITZ, B. HAYDOUS, S. JANSEN, K. KONKOL, G. KOTTHOFF, K. LANGER, H. MOLL, J. M. MÜLLER, K. NEUMAIER, K. OETTE, E. ROTH, F. SANDER, J. SCHINDLER, W. THOMAS.

Literatur:

1. Abumrad, N. N.; Miller, B.: The physiological and nutritional significance of plasma free amino acid levels. *JPEN* 7 (1983), S. 163-170.
2. Adelson, S. F.: Some problems in collecting dietary data from individuals. *J. Am. Diet. Assoc.* 36 (1960), S. 453-461.
3. Adibi, S. A.: Influence of dietary deprivations on plasma concentrations of free amino acid in man. *J. Appl. Physiol.* 25 (1968), S. 52-57.
4. Albiin, N.; Asplund, K.; Bjerner, L.: Nutritional status of medical patients on emergency admission to hospital. *Acta Med. Scand.* 212 (1982), S. 151-156.
5. Apelgren, K. N.; Rombeau, J. L.; Twomey, L.; Miller, R. A.: Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 10 (1982), S. 305-307.
6. Askanazi, J.; Carpentier, Y. A.; Michelson, C. B. et al.: Muscle and plasma amino acids following injury. Influence of intercurrent infection. *Ann. Surg.* 192 (1980), S. 78-85.
7. Bastow, M. D.; Rawlings, J.; Allison, S. P.: Benefits of supplementary tube feeding after fractured neck and femur: a randomised controlled trial. *Br. Med. J.* 287 (1983), S. 1589-1592.
8. Beaton, G. H.: Nutritional assessment of observed nutrient intake: An interpretation of recent requirement reports. In *Draper, H. H. (ed.): Advances in nutritional research*, vol. 7. New York, Plenum Press 1985, S. 101-127.
9. Bennegard, K.; Lindmark, L.; Eden, E.; Svaninger, G.; Lundholm, K.: Flux of amino acids across the leg in weight-losing cancer patients. *Cancer Res.* 44 (1984), S. 386-393.
10. Bentdal, O. H.; Froland, S. S.; Askevold, F.; Bjoro, K.; Larsen, S.: Nutritional assessment of anorexia nervosa patients – Analysis of anthropometric and biochemical variables to evaluate patients at risk. *Clin. Nutr.* 7 (1988), S. 93-99.
11. Bessert-Stute, I.; Stute, J.: The importance of pre- and postoperative nutritional status in surgical patients. *Act. Chir. Scand.* 494 (1979) Suppl., S. 222-225.
12. Bistran, B. R.; Blackburn, G. L.; Vitale, J.; Cochran, D.; Naylor, J.: Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA* 235 (1976), S. 1567-1570.
13. Blackburn, G. L.; Benotti, P. N.; Bistran, B. R. et al.: Nutritional assessment and treatment of hospital malnutrition. *Infusions-therapie* 6 (1979), S. 238-250.
14. Bourry, J.; Milano, G.; Caldani, C.; Schneider, M.: Assessment of nutritional proteins during the parenteral nutrition of cancer patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 12 (1982), S. 158-162.

15. *Bozzetti, F.; Migliavacca, S.; Gallus, G. et al.*: Nutritional markers as prognostic indicators of postoperative sepsis in patients. *JPEN* 9(1985), S. 464-470.
16. *Brenner, U.; Müller, J. M.; Walter, M.; Holzmüller, W.; Keller, H. W.*: Anthropometrische Parameter. *Infusionstherapie* 13 (1986), S. 232-237.
17. *Bulakh, P. M.; Ranade, S. M.; Chandokar, A. G.; Muley, P. R.*: Correlation between serum cholinesterase and serum albumin in leprosy. *Ind. J. Lepr.* 57(1985), S. 524-528.
18. *Burt, M. E.; Aoki, T. T.; Gorschoth, C. M.; Brennan, M. F.*: Peripheral tissue metabolism in cancer-bearing man. *Ann. Surg.* 198 (1983), S. 685-691.
19. *Cantoni, A.; Pizzola, A.*: Monitoraggio della pseudo-cholinesterase serica e della transferrina in pazienti di rianimazione. *Min. Anest.* 52(1986), S. 51-57.
20. *Castro-Bello, F.; Ramos, F.; Vivanco, F.; Marina-Fiol, C.*: High serum glutamic acid levels in patients with carcinoma of the pancreas. *Digestion* 14(1976), S. 360-363.
21. *Church, J. M.; Hill, G. L.*: Assessing the efficacy of intravenous nutrition in general surgical patients: dynamic nutritional assessment with plasma proteins. *JPEN* 11(1987), S. 135-139.
22. *Clarke, E. F.; Lewis, A. M.; Waterhouse, C.*: Peripheral amino acid levels in patients with cancer. *Cancer* 42(1978), S. 2909-2913.
23. *Coody, D.; Carr, D.; van Eys, J.; Carter, P.; Ramirez, I.; Taylor, G.*: Use of thyroxine-binding prealbumin in the nutritional assessment of children with cancer. *JPEN* 7(1983), S. 151-153.
24. *Dempsey, D. T.; Mullen, J. L.; Buzby, G. P.*: The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am. J. Clin. Nutr.* 47(1988), S. 352-356.
25. *DeWys, W. D.; Begg, C.; Lavin, P. T. et al.*: Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am. J. Med.* 69(1980), S. 491-497.
26. *Diem, K.; Lentner, C. (Hrsg.)*: Wissenschaftliche Tabellen Documenta Geigy, 7. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1975.
27. *Dionigi, P.; Dionigi, R.; Nazari, S. et al.*: Nutritional and immunological evaluations in cancer patients: relationship to surgical infections. *JPEN* 4(1980), S. 351-356.
28. *Druml, W.; Bürger, U.; Kleinberger, G.*: Renal failure: metabolism and supply of amino acids. In *Kleinberger, G.; Deutsch, E. (eds.)*: New Aspects of clinical nutrition. Basel, Karger Verlag 1983, S. 412-421.
29. *Egberts, E. H.*: Die Behandlung der latenten porto-systemischen Enzephalopathie mit aliphatischen Aminosäuren. Habilitationsschrift Tübingen 1982. Erlangen, Perimed Verlag 1987.
30. *Fan, S. T.; Lau, W. Y.; Wong, K. K.; Chan, Y. P. M.*: Preoperative parenteral nutrition in patients with oesophageal cancer: a prospective, randomised clinical trial. *Clin. Nutr.* 8(1989), S. 23-27.
31. *Feldmann, G.*: Plasma protein synthesis by the hepatocytes - with special reference to albumin metabolism. In *Kleinberger, G.; Deutsch, E. (eds.)*: New Aspects of clinical nutrition. Basel, Karger Verlag 1983, S. 521-529.
32. *Fischer, J. E.; Yoshimura, N.; Aguirre, A. et al.*: Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. Effects of amino acid infusions. *Am. J. Surg.* 127(1974), S. 40-47.
33. *Fletcher, J. P.; Little, J. M.; Guest, P. K.*: A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. *JPEN* 11(1987), S. 144-148.
34. *Forse, R. A.; Shizgal, H. M.*: Serum albumin and nutritional status. *JPEN* 4(1980), S. 450-454.
35. *Fox, A. D.; Kripke, S. A.; DePaula, J. A.; Berman, J. M.; Settle, R. G.; Rombeau, J. L.*: Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN* 12(1988), S. 325-331.
36. *Fürst, P.; Bergström, J.; Holmström, B.; Liljedahl, S. O.; Neuhäuser, M.; Vinnars, E.*: Stickstoffstoffwechsel und intrazellulärer Pool freier Aminosäuren im Muskel bei postoperativem Trauma und schweren Verletzungen. In *Heberer, G.; Schultis, K.; Günther, B. (Hrsg.)*: Postaggressionsstoffwechsel II. Stuttgart, Schattauer Verlag 1979, S. 145-160.
37. *Gault, D. T.; Everitt, A. S.; Gordon, P. W. N.; Eve, M. D.; Moody, F. M.*: Serum cholinesterase levels after thermal injury. Is treatment required? *Burns* 13(1987), S. 208-212.
38. *Gofferje, H.; Fekl, W.*: Diagnostik der Mangelerkrankung. *Infusionstherapie* 6(1979), S. 95-99.
39. *Guarnieri, G.*: Nutritional assessment in hospital nutrition. *JPEN* 11(1987) (Suppl.), S. 34S-35S.
40. *Harvey, K. B.; Bothe, A.; Blackburn, G. L.*: Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 43(1979), S. 2065-2069.
41. *Haug, H.; Lütthgens, M.; Schlegel, G.; Peter, G.*: Cancer testing in a large German hospital with special reference to immunoglobulin E (IgE) and amino acid patterns in cancer patients. *Antibiotics Chemother.* 22(1978), S. 85-97.
42. *Heymsfield, S. B.; McManus, C. B.*: Tissue components of weight loss in cancer patients. A new method of study and preliminary observations. *Cancer* 55(1985), S. 238-249.
43. *Heymsfield, S. B.; Casper, K.*: Anthropometric assessment of the adult hospitalized patient. *JPEN* 11(1987), S. 36S-41S.
44. *Hickman, D. M.; Miller, R. A.; Rombeau, J.; Twomey, P. L.; Frey, C. F.*: Serum albumin and body weight as predictors of postoperative course in colorectal cancer. *JPEN* 4(1980), S. 314-316.
45. *Holm, E.; Schimpf, F.; Schlickeiser, G. G.; Söhner, W.; Staedt, U.; Striebel, J. P.*: Aminosäurenstoffwechsel bei Tumorkrankheiten. In *Sauer, R.; Thiel, H. J. (Hrsg.)*: Ernährungsprobleme in der Onkologie. Aktuelle Onkologie 35. München, Zuckschwerdt Verlag 1987, S. 25-54.
46. *Hoover, L. W.; Dowdy, R. P.; Hughes, K. V.*: Consequences of utilizing reduced nutrient data bases for estimating dietary adequacy. *J. Am. Diet. Assoc.* 85(1985), S. 297-307.
47. *Kafkewitz, D.; Bendich, A.*: Enzyme - induced asparagine and glutamine depletion and immune system function. *Am. J. Clin. Nutr.* 37(1983), S. 1025-1030.
48. *Khan, N.; Tyagi, S. P.; Sbghatullah*: Estimation of serum cholinesterase and lactate dehydrogenase levels for diagnosis and prognosis in lymphoreticular malignancy. *Indian J. Med. Res.* 82(1985), S. 141-145.
49. *Knauff, H. G.; Leweling, H.*: Amino acid metabolism and supplementation in cancer. In *Kluthe, R.; Löhr, G. W. (Hrsg.)*: Nutrition and metabolism in cancer. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1981, S. 101-110.
50. *Koch, O. M.; Uhlenbruck, G.*: Plasmaproteine und Akute-Phase-Reaktanden als Tumormarker bei Malignomkranken. *Laboratoriumsblätter* 33(1983), S. 29-38.
51. *Kokolis, N.; Ziegler, I.*: On the levels of phenylalanine, tyrosine and tetrahydrobiopterin in the blood of tumor-bearing organisms. *Cancer Biochem. Biophys.* 2(1977), S. 79-85.
52. *Krall, E. A.; Dwyer, J. T.*: Validity of a food frequency questionnaire on a food diary in a short-term recall situation. *J. Am. Diet. Ass.* 87(1987), S. 1374-1377.
53. *Lee, M. B.; Bolger, D.; Bridges, J. M.*: Distribution of amino acids in urine, plasma, leukocytes and erythrocytes of leukaemic and normal subjects. *Acta haemat.* 42(1969), S. 86-93.
54. *Lepage, L.; Schiele, F.; Gueguen, R.; Siest, G.*: Total cholinesterase in plasma: Biological variations and reference limits. *Clin. Chem.* 31(1985), S. 546-550.
55. *Lundholm, K.; Karlberg, I.; Schersten, T.*: Albumin and hepatic protein synthesis in patients with early cancer. *Cancer* 46(1980), S. 71-76.
56. *McLaren, D. S.; Meguid, M. M.*: Nutritional assessment at the crossroads. *JPEN* 7(1983), S. 575-579.
57. *McMenamy, R. H.; Lund, C. C.; Wallach, D. F. H.*: Unbound amino acid concentrations in plasma, erythrocytes, leukocytes and urine of patients with leukemia. *J. Clin. Invest.* 39(1960), S. 1688-1705.
58. *Meguid, M. M.; Meguid, V.*: Preoperative identification of the surgical cancer patient in need of postoperative supportive total parenteral nutrition. *Cancer* 55(1985), S. 258-262.
59. *Merrit, R. J.; Ashley, J. D.; Siegel, S. S.; Sinatra, F.; Thomas, D. W.; Hays, D. M.*: Calorie and protein requirements of pediatric patients with acute nonlymphocytic leukemia. *JPEN* 5(1981), S. 20-23.
60. *Merrit, R. J.; Kalsch, M.; Roux, L. D.; Ashley-Mills, J.; Siegel, S. S.*: Significance of hypoalbuminemia in pediatric oncology patients - malnutrition of infection? *JPEN* 9(1985), S. 303-306.
61. *Mider, G. B.; Alling, E. L.; Morton, J. J.*: The effect of neoplastic and allied diseases on the concentrations of the plasma proteins. *Cancer* 3(1950), S. 56-65.
62. *Milano, G.; Cooper, E. H.; Goligher, J. C.; Giles, G. R.; Neville, A. M.*: Serum prealbumin, retinol-binding protein, transferrin, and albumin levels in patients with large bowel cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 61(1978), S. 687-691.
63. *Minchin Clarke, H. G.; Freeman, T.; Pryse-Phillips, W.*: Serum protein changes after injury. *Clin. Sci.* 40(1971), S. 337-344.
64. *Moore, F. D.*: Body composition. In *Bozzetti, F.; Dionigi, R. (eds.)*: Nutrition in cancer and trauma sepsis. Basel, Karger Verlag 1985, S. 1-20.
65. *Müller, J. M.; Schindler, J.; Rose, R.; Dehnrich, G.; Pichlmaier, H.*: Plasmaaminosäurenspiegel bei malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. In *Müller, J. M.; Pichlmaier, H. (Hrsg.)*: Hochkalorische parenterale Ernährung. Berlin, Springer-Verlag 1981, S. 237-242.
66. *Müller, J. M.; Brenner, U.; Dienst, C.; Pichlmaier, H.*: Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1(1982), S. 68-71.
67. *Mullen, J. L.; Buzby, G. P.*: Nutritional assessment, support and outcome in surgical patients. In *Kleinberger, G.; Deutsch, E. (eds.)*: New aspects of clinical nutrition. Basel, Karger Verlag 1983, S. 114-127.

68. Munro, H. M.: Free amino acid pools and their role in regulation. In *Munro, H. M. (ed.): Mammalian protein metabolism*. New York, Academic Press 1970, S. 299-386.
69. Nixon, D. W.; Heymsfield, S. B.; Cohen, A. E. et al.: Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am. J. Med.* 68 (1980), S. 683-690.
70. Nomura, F.; Ohnishi, K.; Koen, H. et al.: Serum cholinesterase in patients with fatty liver. *J. Clin. Gastroenterol.* 8 (1986), S. 599-602.
71. Ollenschläger, G.; Goffjerje, H.; Horbach, L.; Prestele, H.; Schultis, K.: Postaggressionsstoffwechsel nach Herzinfarkt - dargestellt am Verhalten kurzlebiger Plasmaproteine. *Klin. Wschr.* 59 (1981), S. 437-449.
72. Ollenschläger, G.: Diagnostik und Therapie der Mangelernährung onkologischer Patienten während aggressiver Tumorthherapie. *Habilitationsschrift Köln, Med. Fakultät* 1989.
73. Ollenschläger, G.; Konkol, K.; Wickramanayake, P. D.; Schrappe-Bäcker, M.; Müller, J. M.: Nutrient intake and nitrogen metabolism of cancer patients during oncological chemotherapy. *Am. J. Clin. Nutr.* 50 (1989), S. 454-459.
74. Pao, E. M.; Mickle, S. J.; Burk, M. C.: One-day and 3-day nutrient intakes by individuals - Nationwide food consumption survey findings, spring 1977. *J. Am. Diet. Ass.* 85 (1985), S. 313-324.
75. Peden, J. C.; Bond, L. F.; Maxwell, M.: Comparative protein repletion in cancer and non-cancer cachexia with special reference to changes in blood volume and total circulating plasma protein and hemoglobin. *Am. J. Clin. Nutr.* 5 (1957), S. 305-315.
76. Perry, M. C.: Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents. *Sem. Oncology* 9 (1982), S. 65-74.
77. Raab, M.; Stützer, H.; Kotthoff, G.: Ernährungsanalyse nach vollständiger Entfernung des Magens wegen eines malignen Tumors. *Akt. Ernähr.* 13 (1988), S. 10-14.
78. Raines, G. E.; Calman, K. C.; Fleck, A. et al.: Albumin metabolism in cancer. In *Wesdorp, R. I. C.; Soeters, P. B. (eds.): Clinical nutrition '81*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1982, S. 160-165.
79. Reed, M. D.; Lazarus, H. M.; Herzig, R. H. et al.: Cyclic parenteral nutrition during bone marrow transplantation in children. *Cancer* 51 (1983), S. 1563-1570.
80. Rennie, M. J.; Hundal, H. S.; Babij, P. et al.: Characteristics of a glutamine carrier in skeletal muscle have important consequences for nitrogen loss in injury, infection, and chronic disease. *Lancet* 50 (1986), S. 1008-1012.
81. Rich, A. J.: Preoperative nutritional assessment. In *Kluthe, R.; Löhr, G. W. (Hrsg.): Nutrition and metabolism in cancer*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1981, S. 60-68.
82. Rickard, K. A.; Grosfeld, J. L.; Kirksey, A.; Ballantine T. V. N.; Baehner, R. L.: Reversal of protein-energy malnutrition in children during treatment of advanced neoplastic disease. *Ann. Surg.* 190 (1979), S. 771-781.
83. Roth, E.; Funovics, J.; Winter, M. et al.: Mangelernährung und postoperative Komplikationshäufigkeit bei Carcinompatienten. *Langenbecks Arch. Chir.* 357 (1982), S. 77-84.
84. Roth, E.; Funovics, J.; Mühlbacher, F. et al.: Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin. Nutr.* 1 (1982), S. 25-41.
85. Roth, E.; Lenzhofer, R.; Ollenschläger, G.; Funovics, J.: Einfluß einer parenteralen Ernährung auf das Plasmaamino säurenprofil bei Mammakarzinompatienten. *Ernährung/Nutrition* 8 (1984), S. 408-411.
86. Roth, E.; Ollenschläger, G.; Hackl, J. M.: Grundlagen und Technik der Infusionstherapie und klinischen Ernährung. *Handbuch der Infusionstherapie und klin. Ernährung*, Bd. II. Basel, Karger Verlag 1985.
87. Roth, E.: Veränderungen im Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel bei chirurgischen Patienten. *Klin. Ernähr.* 26. München, W. Zuckschwerdt Verlag 1987.
88. Roza, A. M.; Tuitt, D.; Shizgal, H. M.: Transferrin - a poor measure of nutritional status. *JPEN* 8 (1984), S. 523-528.
89. Rudman, D.; Vogler, W. R.; Howard, C. H.; Gerron, G. G.: Observations on the plasma amino acids of patients with acute leukemia. *Cancer Res.* 31 (1971), S. 1159-1165.
90. Schmoz, G.; Hartig, W.; Weiner, R.; Roick, M.: Praxis der Ernährungsdiagnostik. *Infusionstherapie* 9 (1982), S. 130-143.
91. Schultis, K.: Was ist Katabolismus? *Infusionstherapie* 9 (1982), S. 68-72.
92. Schuster, H. P.; Kleinberger, G.; Druml, W.; Hackl, J. M.; Lochs, H.; Ollenschläger, G.: Infusionstherapie und klinische Ernährung in der Inneren Medizin, Neurologie und Psychiatrie. *Handbuch der Infusionstherapie und klinischen Ernährung*, Band V. Basel, Karger Verlag 1985.
93. Seltzer, M. H.; Slocum, B. A.; Cataldi-Betcher, E. L.; Fileti, C.; Gerson, N.: Instant nutritional assessment: absolute weight loss and surgical mortality. *JPEN* 6 (1982), S. 218-221.
94. Shenkin, A.; Neuhäuser, M.; Bergström, J. et al.: Biochemical changes associated with severe trauma. *Am. J. Clin. Nutr.* 33 (1980), S. 2119-2127.
95. Shetty, P. S.; Watrasiewicz, K. E.; Jung, R. T.; James, W. P. T.: Rapid-turnover transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* ii (1979), S. 230-232.
96. Souci, S. W.; Bosch, H.: *Lebensmitteltabellen für die Nährwertberechnung*. Stuttgart, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft 1982.
97. Souci, S. W.; Fachmann, W.; Kraut, H.: *Die Zusammensetzung der Lebensmittel-Nährwerttabellen 1981/82*. Stuttgart, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft 1981.
98. Stefenelli, N.: Die Korrelation zwischen dem Albumingehalt und der Cholinesterase-Aktivität des Bluteserums und ihre Beurteilung bei Albuminverlust. *Klin. Wochenschr.* 39 (1961), S. 1019-1022.
99. Steinfeld, J. L.: 131 I albumin degradation in patients with neoplastic diseases. *Cancer* 13 (1960), S. 974-984.
100. Strauss, A. A.; Modanlou, H. D.: Transient plasma cholinesterase deficiency in preterm infants. *Dev. Pharmacol. Ther.* 9 (1986), S. 82-87.
101. Studley, H. O.: Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA* 106 (1936), S. 458-460.
102. Swendseit, M. E.; Umezawa, C. Y.; Drenick, E.: Plasma amino acid levels in obese subjects before, during, and after starvation. *Am. J. Clin. Nutr.* 22 (1969), S. 740-743.
103. Symreng, T.; Larsson, J.; Möller, P.: Muscle water and electrolytes in relation to nutritional status in gastric carcinoma. *Clin. Nutr.* 4 (1985), S. 115-120.
104. Tuten, M.; Wogt, S.; Dasse, F.; Leider, Z.: Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *JPEN* 9 (1985), S. 709-711.
105. Warnold, I.; Lundholm, K.: Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 noncancer patients. *Ann. Surg.* 199 (1984), S. 299-305.
106. Weinsier, R. L.; Hunker, E. M.; Krumdieck, C. L.; Butterworth, C. E.: A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. *Am. J. Clin. Nutr.* 32 (1979), S. 418-426.
107. Weisdorf, S.; Hofland, C.; Sharp, H. L. et al.: Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J. Ped. Gastroent. Nutr.* 3 (1984), S. 95-100.
108. Werner, M.; Odenthal, D.: Serum protein changes after gastrectomy as a model of acute phase reaction. *J. Lab. Clin. Med.* 70 (1967), S. 302-310.
109. Wheeler, L. A.; Wheeler, M. L.: Computer-planned menus: a prospective diet assessment method. *J. Am. Diet. Assoc.* 85 (1985), S. 347-349.
110. Young, G. A.; Hill, G. L.: Evaluation of protein-energy malnutrition in surgical patients from plasma valine and other amino acids, proteins, and anthropometric measurements. *Am. J. Clin. Nutr.* 34 (1981), S. 166-172.
111. Zakaria, M.; Brown, P. R.; Farnes, M. P.; Barker, B. E.: HPLC analysis of aromatic amino acids, nucleosides, and bases in plasma of acute lymphocytic leukemics on chemotherapy. *Clin. Chim. Acta* 126 (1982), S. 69-80.

Anschrift des Verfassers:
Priv. Doz. Dr. Dr. med.
G. Ollenschläger
 Bundesärztekammer
 Herbert-Lewin-Str. 1
 5000 Köln 41