

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein

**Validierung des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests zur Bestimmung
des Energie-Grundumsatzes bei Patienten mit Leberzirrhose
im Vergleich zur indirekten Kalorimetrie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Carsten Rudolf Ranft
geboren am 14.01.1969 in Langenhagen

Gutachter:

- 1) Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein
- 2) PD Dr. med. Reiner Wiest

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens: 07.04.2009

Datum der Verteidigung: 14.09.2009

Kurzreferat

Hintergrund: Die indirekte Kalorimetrie wird als klinischer Goldstandard zur Bestimmung des Energie-Grundumsatzes (E. E.) angesehen; dieses Verfahren ist jedoch nur unter stationären Bedingungen durchführbar. Eine Alternative könnte der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest darstellen, der auf der Verdünnung eines mit ^{13}C markierten Tracers ($\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$) basiert. Diese Methode wurde bereits an Säuglingen und Neugeborenen validiert; die Erfahrungen mit Erwachsenen basieren bislang auf zahlenmäßig sehr kleinen Kollektiven. Die Zielsetzung der vorgelegten Studie bestand in der Validierung des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests bei Patienten mit Leberzirrhose.

Material und Methoden: Als Vergleichswerte wurden die anhand der indirekten Kalorimetrie gemessenen sowie die nach den Formeln von Harris-Benedict und Fleisch kalkulierten E. E.-Werte herangezogen. Die zur Verfügung stehende Patientengruppe umfasste 49 Personen und stellt somit das größte Kollektiv dar, an dem der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bislang geprüft wurde.

Resultate: Im gesamten Patientenkollektiv wurden grundsätzlich signifikante Korrelationen zwischen den mit beiden Messverfahren ermittelten E. E.-Werten bestätigt, was zunächst auf die Validität des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests schließen ließ. Nach Aufteilung des Kollektivs in Subgruppen korrelierten die verglichenen E.E.-Werte jedoch bei Patienten mit einem MELD-Score >35 , bei Child-Pugh-Schweregrad B und bei Patienten, bei denen sich kein Aszites gebildet hatte, nicht mehr. Eine anschließende Analyse der Labordaten ergab, dass die mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest ermittelten E. E.-Werte bei Patienten mit abnormalen Base-Excess-Werten (< -3 bzw. $> +3$) nicht mit dem Sollwert nach Harris-Benedict korrelierten, was evtl. eine Erklärung für die fehlenden Korrelationen in den erwähnten drei Subgruppen liefert. Ein Einfluss des verabreichten Bikarbonats auf die Messergebnisse des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests ist a priori nicht auszuschließen. Dieser Aspekt wird im Rahmen der vorgelegten Studie diskutiert.

Schlussfolgerungen: Aufgrund der in der vorliegenden Studie erzielten Resultate bleibt festzuhalten, dass der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bei Patienten mit gestörtem Säure-Basen-Gleichgewicht nicht als valide bezeichnet werden kann. Eine Überprüfung des Einflusses der Säure-Basen-Homöostase auf die anhand des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests ermittelten E. E.-Messwerte an weiteren Patientenkollektiven sowie an einem ausreichend großen Kollektiv gesunder Probanden wird angeregt.

Ranft, Carsten: Validierung des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests zur Bestimmung des Energie-Grundumsatzes bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur indirekten Kalorimetrie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 71 Seiten, 2009

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1. Der Energiehaushalt des Menschen.....	2
1.1.1. Physiologische Grundlagen.....	2
1.1.2. Grundumsatz.....	3
1.1.3. Indirekte Kalorimetrie.....	6
1.1.4. Stabilisotopenmethoden.....	7
1.2. Leberzirrhose.....	10
1.2.1. Epidemiologie.....	10
1.2.2. Ätiologie.....	11
1.2.3. Diagnose der Leberzirrhose.....	11
1.2.4. Folgeerscheinungen der Leberzirrhose.....	12
1.2.5. Therapie der Leberzirrhose/Lebertransplantation.....	13
2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	16
3. MATERIAL UND METHODEN.....	17
3.1. Patienten.....	17
3.1.1. Patientendaten.....	17
3.1.2. Einschlusskriterien.....	17
3.1.3. Ausschlusskriterien.....	17
3.2. Indirekte Kalorimetrie.....	18
3.3. Der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest.....	18
3.4. Untersuchungsbedingungen.....	19
3.4.1. ¹³ C-Bikarbonat-Atemtest.....	20
3.4.2. Indirekte Kalorimetrie.....	20
3.4.3. Ablauf der Vergleichsstudie.....	20
3.4.4. Patientenakzeptanz.....	20
3.4.5. Statistische Verfahren.....	21
4. RESULTATE.....	22
4.1. Ausgewählte Merkmale des Patientenkollektivs.....	22
4.2. Ausgewählte Laborwerte des Patientenkollektivs.....	24
4.3. Merkmale der Leberzirrhose.....	26
4.3.1. Genese der Leberzirrhose.....	26
4.3.2. Child-Pugh-Score.....	27
4.3.3. MELD-Score.....	28
4.3.4. Korrelation zwischen MELD- und Child-Pugh-Score.....	29
4.3.5. Portale Hypertension.....	30
4.3.6. Ösophagusvarizen.....	30
4.3.7. Hepatische Enzephalopathie.....	31
4.3.8. Aszites.....	32

4.4. Kalkulierter Grundumsatz.....	32
4.5. Gemessener Grundumsatz.....	33
4.6. Gemessene versus kalkulierte Werte.....	35
4.7. Abweichungen von der Harris-Benedict-Formel	36
4.8. Korrelationen zwischen kalkulierten u. gemessenen E. E.-Werten im gesamten Kollektiv ..	37
4.9. Korrelationen zwischen kalkulierten u. gemessenen E. E.-Werten in Untergruppen	38
4.9.1. Korrelation der E. E.-Werte bei Männern und Frauen.....	38
4.9.2. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium	39
4.9.3. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit vom MELD-Score.....	40
4.9.4. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit von der Aszitesbildung	42
4.9.5. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit von den Base-Excess-Werten	44
4.10. Hypo- und Hypermetabolismus bei Leberzirrhose	46
4.10.1. Anteil abnormaler E. E.-Werte bei indirekter Kalorimetrie.....	46
4.10.2. Anteil abnormaler E. E.-Werte beim ¹³ C-Bikarbonat-Atemtest.....	47
4.11. Patientenzufriedenheit mit den Messverfahren.....	47
5. DISKUSSION	49
5.1. ¹³C-Bikarbonat-Atemtest bei Leberzirrhose-Patienten	49
5.2. Einfluss des Base-Excess-Status auf den ¹³C-Bikarbonat-Atemtest	50
5.3. Validität des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests bei Leberzirrhose.....	51
5.4. ¹³C-Bikarbonat-Atemtest und Säure-Basen-Gleichgewicht	52
5.5. Hypermetabolismus bei Leberzirrhose	54
5.5.1. Zur prädiktiven Rolle des Hypermetabolismus bei Leberzirrhose.....	55
5.6. Vorteil kombinierter E. E.-Messverfahren	57
6. SCHLUSSFOLGERUNGEN	58
7. ZUSAMMENFASSUNG	59
8. LITERATURVERZEICHNIS	60
9. ANLAGEN.....	66
10. THESEN	70

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb	Abbildung
BÄK	Bundesärztekammer
BCM	Body Cell Mass; Körperzellmasse
BE	Base Excess; Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
BKM	Bikarbonatmethode ; ¹³ C-Bikarbonat-Atemtest
BMI	Body Mass Index
BMR	Basal Metabolic Rate: Ruheenergieumsatz
CCT	Craniales Computertomogramm
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
DLWM	Doubly-Labeled Water Method; doppeltmarkierte Wasser-Methode
E. E.	Energy Expenditure; Ruheenergieumsatz
HU	High Urgency
IFN	Interferon
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio; Prothrombinzeit
kJ	Kilojoule
l	Liter
LBM	lean body mass
MELD	Model for Endstage Liver Disease
mg	Milligramm
ml	Milliliter
N	Anzahl der Fälle

NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
Nex	Harnstickstoff
PBC	primär-biliäre Zirrhose
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PSC	primäre sklerosierende Cholangitis
pO ₂	Sauerstoff- Partialdruck
REE	Resting Energy Expenditure; Ruheenergieumsatz
RQ	respiratorischer Quotient
STPD	Standard temperature pressure dry, Standardbedingungen
TEE	Total Energy Expenditure; totaler Energieumsatz
TPE	Totale parenterale Ernährung
TPG	Transplantationsgesetz
UN	Stickstoffausscheidung im Urin in g/24 Stunden
VCO ₂	CO ₂ -Produktion in ml/min (STPD)
VO ₂	O ₂ -Produktion in ml/min (STPD)

1. Einleitung

Die Kenntnis des Energieumsatzes bei Menschen ist eine wichtige Voraussetzung nicht nur für die Einschätzung des jeweils aktuellen Ernährungszustandes und die Empfehlung einer bedarfsgerechten Ernährung. Besondere Stoffwechselsituationen wie Wachstum, Schwangerschaft oder Krankheit können zusätzliche Informationen über den Umfang des Energieumsatzes erforderlich machen. Der Stoffwechselstatus des Einzelnen kann, wie in einer Reihe von Publikationen gezeigt wurde, einen in vielerlei Hinsicht prognostischen Wert besitzen.

So reagiert der Organismus mit zum Teil dramatischer Steigerung des Energieumsatzes auf lebensbedrohliche Situationen: nach großen Operationen¹, in kritischen Krankheits-situationen², nach schweren traumatischen Verletzungen,³⁻⁵ in der Akutphase von Infektionen,^{2,6} bei systemischer Inflammation.^{7,8} Bei kritisch Kranken wurden auffällige kurzzeitige Schwankungen des Stoffwechsels insbesondere in der Anfangsphase des Krankheitsverlaufs beobachtet.⁹

Darüber hinaus ändern sich die Stoffwechselfparameter in Abhängigkeit von verschiedenen physiologischen oder pathologischen Voraussetzungen (siehe Tabelle Nr. 1).

Tabelle Nr. 1: Faktoren, die den Ruhe-Energieumsatz (REE) beeinflussen können

Anstieg der REE	Reduktion der REE
Wachstum	Alterung
männliches Geschlecht	weibliches Geschlecht
Fieber	Sedativa, Analgetika, Betablocker
Thermogenese (Schüttelfrost)	akute Hypoventilation
Beginn mechanischer Beatmung	Beendigung mechanischer Beatmung
Flow-Phase nach Trauma	Hungern
Hyperalimentation	Adipositas
akute Hyperventilation	Anasarka
Aspirin, Antihypertensiva, Katecholamine	fortschreitender septischer Prozess, Schock
enterale Ernährung, TPE	
Schmerz, Angst	

(Nach McClave et al, 2001⁹)

In jüngster Zeit mehren sich Belege dafür, dass der Energieumsatz auch als Prädiktor für das Outcome einer Lebertransplantation bei fortgeschrittener Leberzirrhose anzusehen ist. So wird ein erhöhter Energieumsatz (Hypermetabolismus) und die in der Regel damit einhergehende Unterernährung häufig im Endstadium von Lebererkrankungen beobachtet¹⁰; hypermetabole Patienten werden wegen einer signifikant schlechteren Prognose als Hochrisikogruppe eingestuft.¹¹

Die Möglichkeit, den Energieumsatz des Menschen in unterschiedlichen Situationen des Tag- und Nachtrhythmus exakt und reproduktionsfähig bestimmen zu können, ist daher von weitreichender Bedeutung – in der Ernährungswissenschaft ebenso wie in Klinik und Forschung. Das bislang gängige Messverfahren, die indirekte Kalorimetrie, ist jedoch praktisch nur unter stationären Bedingungen am liegenden Probanden bzw. Patienten durchführbar, was die Anwendungsmöglichkeiten über längere Zeiträume und im Feldversuch deutlich einschränkt.

Die vorgelegte Studie will nun den ¹³C-Bikarbonat-Atemtest als ein flexibles, alternatives Messverfahren, das bislang nur im Tierexperiment^{12,13} und bei Früh- bzw. Neugeborenen¹⁴⁻²⁰ validiert wurde, prüfen. Eine Validierung an Erwachsenen steht noch aus – die hierzu bislang veröffentlichten Studien stützen sich meist auf sehr geringe Patientenkollektive.¹⁴⁻²⁰

Angesichts des aktuellen Forschungsbedarfs zum Hypermetabolismus bei Leberzirrhosepatienten wurde beschlossen, die Validierung des innovativen Messverfahrens an einem ausreichend großen Patientenkollektiv vorzunehmen, bei dem eben dieses Krankheitsbild vorliegt.

1.1. Der Energiehaushalt des Menschen

1.1.1. Physiologische Grundlagen

Jeder lebende Organismus, angefangen mit Einzellern bzw. der einzelnen Zelle, ist auf die mehr oder weniger kontinuierliche Aufnahme von Nährstoffen angewiesen, die durch oxidative Prozesse in Energie umgewandelt werden. Die so erzeugte Energie kann der Organismus entweder in Form von Wärme, die unter anderem zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur erforderlich sein kann, abgeben oder bei der Leistung von Arbeit verbrauchen. Das Gleichgewicht zwischen der aus den aufgenommenen Nährstoffen gewonnenen und der anschließend verbrauchten Energie wird durch einen ausgeglichenen Energiehaushalt gewährleistet.

Bereits zur bloßen Aufrechterhaltung der Zellstruktur verbraucht der Organismus Energie, die dem so genannten Erhaltungsumsatz entspricht. Reicht die zugeführte Energie für den

Erhaltungsumsatz nicht aus, droht der unmittelbare Zelltod; unterschiedliche Zelltypen reagieren diesbezüglich auf Energiemangel verschieden empfindlich.

Mehr Energie als den Erhaltungsumsatz erfordert die Bereitschaft des Organismus zur Aktivitätsleistung (sog. Bereitschaftsumsatz); bei voller Leistungserbringung wird vom Tätigkeitsumsatz gesprochen²¹.

1.1.2. Grundumsatz

Allerdings ist im klinischen Bereich eine exakte Bestimmung der einzelnen Formen des Energieumsatzes nicht möglich, da der Energieumsatz des gesamten Organismus vom Aktivitätszustand der Organe sowie von einer Reihe weiterer Faktoren abhängt. Selbst im Ruhezustand des Körpers bleibt eine Reihe von Organen aktiv (Herz, Lunge, Nieren, Leber etc.); daher besteht keine realistische Möglichkeit, den Ruheumsatz eines Menschen genau zu definieren.

Als standardisiertes Maß des Energieumsatzes wird deshalb der Grundumsatz gewertet. Es ist der Energieumsatz eines Organismus im Ruhezustand (weder körperliche noch geistige Anstrengung), gemessen frühmorgens, nüchtern, bei normaler Umgebungs- und Körpertemperatur. "Der Grundumsatz entspricht der Wärmebildung des Organismus und ist damit auch ein Maß für die Wärmemenge, die der Organismus über die verschiedenen Mechanismen der Wärmeabgabe an die Umgebung wieder abführen muss", definiert F. Jockenhövel²¹. In der Fachliteratur – auch im deutschsprachigen Raum – wird der Grundumsatz häufig mit Abkürzungen bezeichnet, die von englischen Termini abgeleitet wurden: REE für "Resting Energy Expenditure", mitunter nur kurz E. E., sowie das Kürzel BMR für "Basal Metabolic Rate".

Der Grundumsatz eines Menschen ist abhängig von seinem Alter und Geschlecht sowie von seinem Körpergewicht und der Körpergröße. Für gesunde Männer wurde ein durchschnittlicher Grundumsatz von 4,2 kJ, für gesunde Frauen 3,8 kJ pro kg Körpergewicht und Stunde ermittelt. Daraus kann der Energiebedarf eines Menschen mit einem Körpergewicht von 70 kg abgeleitet werden (bei Frauen ca. 6400 kJ und bei Männern ca. 7100 kJ).

Unter bestimmten Voraussetzungen, häufig als Begleiterscheinung pathologischer Zustände, kann der Grundumsatz des Menschen von den Normalwerten abweichen. Bei einer Erhöhung des Grundumsatzes um mindestens 20% im Vergleich zum Normalwert wird per definitionem von Hypermetabolismus gesprochen; liegt der ermittelte Grundumsatz mindestens 20% unterhalb der Norm, besteht ein Hypometabolismus¹¹.

Der Anteil einzelner Organe am Grundumsatz ist unterschiedlich. So entfällt etwa auf die Leber der größte Anteil des Grundumsatzes zu (26,4%), obwohl dieses Organ nur etwa 2,1% des Körpergewichts ausmacht. Ein etwas geringerer Anteil des Grundumsatzes geht auf die Muskulatur zurück (25,6%), die jedoch mit 39,7% einen bedeutend höheren Anteil an der Körpermasse hat als die Leber²¹ (siehe Tabelle Nr. 2).

Tabelle Nr. 2: Relativer Anteil verschiedener Organe am Grundumsatz im Vergleich zum Anteil am Körpergewicht²¹

Gewebe	Anteil am Grundumsatz (%)	Anteil an der Körpermasse (%)
Leber	26,4	2,1
Muskulatur	25,6	39,7
Gehirn	18,3	2,0
Herz	9,2	0,4
Nieren	7,2	0,4
Übrige	13,3	55,4

Als Freizeitumsatz wird der Energieumsatz eines Organismus bezeichnet, der sich keiner nennenswerten körperlichen Belastung aussetzt (z. B. sitzende Tätigkeit). Auch beim Freizeitumsatz besteht ein intersexueller Unterschied; bei Männern wurde ein durchschnittlicher Energiebedarf von ca. 9.600 kJ/Tag ermittelt, bei Frauen ca. 8.400 kJ/Tag.

Als Leistungs- bzw. Arbeitsumsatz gilt der Energieumsatz eines Organismus bei körperlicher Belastung. Dieser ist deutlich höher als der Freizeitumsatz und wird in der Regel gesondert für leichte, mäßige, schwere und schwerste körperliche Arbeit berechnet. Zu diesen Tätigkeiten zählen auch sportliche Leistungen. Der Energiebedarf ist entsprechend erhöht; so werden beispielsweise in der Kategorie der schwersten körperlichen Belastung ca. 10.000 kJ/Tag zum Freizeitumsatz hinzugezählt.

Der jeweilige Energieumsatz kann experimentell durch den Einsatz unterschiedlicher Verfahren ermittelt werden. In Ermangelung einfacherer Möglichkeiten wurde früher bei der als direkte Kalorimetrie bezeichneten Methode die Wärmeabgabe des Untersuchten in einem geschlossenen Raum ermittelt. Die direkte Kalorimetrie kommt heute wegen des erheblichen damit einhergehenden Aufwandes routinemäßig nicht mehr zum Einsatz.

Um auf komplizierte Untersuchungsmethoden verzichten zu können, wurde in der Vergangenheit eine Reihe empirischer Formeln entwickelt, die eine Berechnung des Energieumsatzes aufgrund klinisch-physiologischer Daten gestatten.

Die erste Formel zur Bestimmung des Grundumsatzes wurde 1918 von Harris und Benedict veröffentlicht und ging entsprechend als Harris-Benedict-Formel in die Fachliteratur ein²². Sie ermöglicht eine Berechnung des Grundumsatzes separat für Männer und Frauen und wird auch heute noch insbesondere in der Ernährungswissenschaft zur Bestimmung des Grundumsatzes akzeptiert.

Harris-Benedict-Formel

Männer:	66	+ 13,8KG	+ 5KL	- 6,8J (kcal/24 Stunden)
Frauen:	655	+ 9,6KG	+ 1,8KL	- 4,7J (kcal/24 Stunden)

(KG = Körpergewicht in kg; KL = Körperlänge in cm; J = Alter in Jahren)

Da der so berechnete Grundumsatz bei steigendem Körpergewicht mit jedem Kilogramm zunimmt, wird ab einem BMI > 30 eine Anpassung des Körpergewichts vorgenommen:

Berechnung des angepassten Körpergewichts

$\text{Idealgewicht} + (\text{Körpergewicht} - \text{Idealgewicht}) * 0,25$

Das Idealgewicht wird nach dem Broca-Index wie folgt berechnet

$\text{Körperlänge in cm} - 100$

Die Harris-Benedict-Formel ist nur bei Erwachsenen ab dem 17. Lebensjahr anwendbar. Für die Berechnung des Grundumsatzes bei Personen, die älter als ein Jahr sind, entwickelte A. Fleisch andere Formeln²³:

Berechnung des Grundumsatzes nach Fleisch²³

Geschlecht	Alter	Grundumsatz
männlich	1-12	$\text{BMR} = 24 * \text{BSA} * (54 - 0,885A)$
männlich	13-19	$\text{BMR} = 24 * \text{BSA} * [42,5 - 0,643 * (A - 13)]$
männlich	20-99	$\text{BMR} = 24 * \text{BSA} * [38 - 0,073 * (A - 20)]$
weiblich	1-10	$\text{BMR} = 24 * \text{BSA} * (54 - 1,045A)$
weiblich	11-19	$\text{BMR} = 24 * \text{BSA} * [42,5 - 0,778 * (A - 11)]$
weiblich	20-99	$\text{BMR} = 24 * \text{BSA} * [35,5 - 0,064 * (A - 20)]$

(BMR = basal metabolic rate, Grundumsatz; BSA = Körperoberfläche in cm²; A = Alter)

Bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Kindern unter einem Jahr wird der Grundumsatz nach einer von Schoefield im Jahre 1985 vorgeschlagenen Formel berechnet, die sich ausschließlich am Körpergewicht des Kindes orientiert²⁴:

Schoefield-Formel²⁴

$$\text{Grundumsatz} = 54 * \text{Körpergewicht}$$

Anhand einer von J. Weir²⁵ im Jahre 1949 entwickelten Gleichung ist die exakte Berechnung des Energieumsatzes aus einigen vorgegebenen Daten möglich (sog. indirekte Kalorimetrie). Als Ausgangswerte werden folgende Daten herangezogen: das Volumen des verbrauchten Sauerstoffs (VO_2), das Volumen des produzierten Kohlendioxids (VCO_2) und der Harnstickstoff (Nex).

Die Weir'sche Gleichung²⁵

$$\text{Ruheenergieumsatz (REE)} = a * \text{VO}_2 \text{ (l)} + b * \text{VCO}_2 \text{ (l)} - c * \text{Nex (g)}$$

Die Koeffizienten dienen u. a. der Anpassung der eingesetzten Ausgangsdaten an die zugeführten Nährstoffe und andere Aspekte des Messvorgangs. Üblicherweise wird die allgemeine Form der Gleichung angewendet:

$$\text{REE} = 5,50\text{VO}_2 + 1,76\text{VCO}_2 - 1,99 \text{ UN}$$

Wobei: REE der Ruheenergieumsatz in kcal/24 Stunden ist; die VO_2 der O_2 -Verbrauch in ml/min (STPD), VCO_2 die CO_2 -Produktion in ml/min (STPD) und UN die Stickstoffausscheidung im Urin in g/24 Stunden ist.

1.1.3. Indirekte Kalorimetrie

Die indirekte Kalorimetrie, die auf der Weir'schen Gleichung basiert, ist heute das Standardverfahren zur Messung des Energieumsatzes. Es kommen hierbei zwei verschiedene Varianten zum Einsatz. Beim so genannten geschlossenen System wird der Verbrauch von Sauerstoff direkt gemessen (der Untersuchte atmet Sauerstoff aus einem Spirometer ein, das verbrauchte Volumen kann am Spirometer abgelesen werden); der Kohlendioxidgehalt der

ausgeatmeten Luft wird bei diesem Verfahren nicht beachtet. Von Vorteil ist, dass bei dieser Methode die Konzentration der Atemgase nicht ermittelt werden muss.

Im so genannten offenen System atmet der Patient unter einer geschlossenen Haube Raumluft ein, deren O₂- und CO₂-Konzentration zuvor ermittelt wurde. Auch in der ausgeatmeten Luft wird die Konzentration von Sauerstoff und Kohlendioxid bestimmt. Aus dem Konzentrationsunterschied der beiden Gase in der Raum- bzw. der Exhalationsluft können der O₂-Verbrauch und die CO₂-Produktion bestimmt werden. Die notwendigen Berechnungen nach der Weir'schen Gleichung werden computerunterstützt vorgenommen²⁶. Die Differenz zwischen tatsächlich gemessenem Energieumsatz und dem berechneten Sollwert nach Harris-Benedict – die sog. Bilanz, in Prozenten ausgedrückt – kann negativ oder positiv sein. Eine negative Energiebilanz wird häufig bei Hyperthyreose und anderen Erkrankungen festgestellt, während eine positive Energiebilanz beispielsweise für die Hypothyreose charakteristisch ist. Die Vorteile der indirekten Kalorimetrie sind offensichtlich: Die Kalkulation übernimmt der Computer, das Messgerät ist leicht zu handhaben und die Messung des Energieumsatzes ist problemlos auch am Krankenbett durchzuführen. Diese Aspekte haben dazu geführt, dass sich die indirekte Kalorimetrie in den letzten Jahren sowohl in der Forschung, als auch im klinischen Alltag etabliert hat und heute als Goldstandard der Energieumsatzmessung angesehen wird.

Jedoch stellt der Umstand, dass dieses Verfahren nur am liegenden/ruhenden Probanden oder Patienten anwendbar ist, eine Einschränkung der Untersuchungsbedingungen dar. Feldversuche sind mit indirekter Kalorimetrie ebenso wenig möglich wie die Messung des Energieumsatzes bei körperlicher Betätigung. Darüber hinaus muss der Patient, um eine kontinuierliche Messung der O₂-Aufnahme und der CO₂-Abgabe zu ermöglichen, bei der indirekten Kalorimetrie eine ausreichend lange Zeit unter der Plastikhaube verbringen. Dieser Zwang ist nicht jedem angenehm und kann zu Complianceproblemen führen. 24-Stunden-Messungen – für die klinische Forschung durchaus von großer Bedeutung – sind mit der indirekten Kalorimetrie nur schwer durchführbar.

1.1.4. Stabilisotopenmethoden

Die erwähnten Nachteile können mit einem neueren Verfahren, der Stabilisotopen-Methode, umgangen werden. Die innovative Methode beruht auf der Verdünnung stabiler Isotope des Kohlenstoffs, die eine exakte Messung der CO₂-Produktion gestatten. Dies ermöglicht die Bestimmung des totalen Energie-Umsatzes (TEE). Je nachdem, ob die Werte über einen längeren Zeitraum (Tage und Wochen) oder nur über einige Stunden gemessen werden sollen,

stehen zwei Alternativen zur Auswahl: die doppelmarkierte Wasser-Methode (Doubly-Labeled Water Method, DLWM) für längere Zeiträume und der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest (BKM) für kürzere (einige Stunden).

Bei der doppelmarkierten Wassermethode^{27,28} wird der untersuchten Person in einem Testgetränk Deuterium- und ^{18}O -markiertes Wasser verabreicht. Über einen Zeitraum von rund drei Wochen werden dann Atem- und Urinproben gesammelt. Die anschließend erforderliche umfangreiche Aufbereitung der Proben, die aufwändigen analytischen Verfahren (massenspektrometrische Messungen) und die lange Bindung des Patienten sind Gründe dafür, dass dieses Verfahren in der klinischen Routine kaum angewendet wird.

Der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest stellt dagegen ein Verfahren dar, das sich für den routinemäßigen klinischen Einsatz als sehr gut geeignet erwiesen hat.^{12,29,30} Die Dosis von 50 mg ^{13}C -Bikarbonat wird dem nüchternen Patienten in warmem Tee verabreicht. Über drei Stunden hinweg ist die Aufnahme von Atemproben in kurzen Intervallen leicht und kostengünstig möglich. Die Patienten werden nicht lange an den Test gebunden, die Atemproben können ohne weitere Aufbereitung innerhalb einer halben Stunde automatisch unter Verwendung der Weir'schen Formel ausgewertet werden; als Ergebnis wird der totale Energieumsatz (TEE) bei der aktuellen Aktivität in kJ/Tag ermittelt.

In der Vergangenheit wurde der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest zunächst insbesondere im Rahmen landwirtschaftlicher Forschungsvorhaben, die der optimierten Ernährung von Nutztieren dienen sollten, durchgeführt. Zu den ersten veröffentlichten Studien zählen insbesondere die Arbeiten von Junghans und seinen Mitarbeitern,^{12,13} die den ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest im Vergleich zur indirekten Kalorimetrie an Wiederkäuern anwendeten. In Anbetracht des sauren Milieus im Magen dieser Tiere wurde der Tracer hier intravenös verabreicht. Die Autoren stellten keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit beiden Verfahren gewonnenen Resultaten fest; allerdings beobachteten sie beim ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest eine geringere CO_2 -Wiederfindungsrate als bei der indirekten Kalorimetrie (rund 92%). Die Autoren interpretierten diesen Befund dahin gehend, dass ^{13}C außer in CO_2 auch in andere Metaboliten inkorporiert wird.

Im Tierexperiment mit Mäusen verglichen Speakman und seine Kollegen die beiden Verfahren. Im Gegensatz zu Junghans konnten die Autoren jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen den Messwerten, die mit der indirekten Kalorimetrie bzw. dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest ermittelt wurden, finden.³¹

Beim Menschen wurden die ersten Studien mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bei Frühgeborenen und untergewichtigen Neugeborenen durchgeführt. Bereits 1985 berichteten

Van Aerde und seine Kollegen¹⁴ über ihre Erfahrungen mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest bei 15 Neugeborenen. Hier wurde der markierte Tracer per infusionem verabreicht (4,6 µmol/kg/Stunde). Ein Plateau der Messwerte wurde nach rund 90 Minuten erreicht. Die Wiederfindungsrate aus dem ¹³C-Bikarbonat-Pool lag zwischen ca. 69,6 und 83,5% und korrelierte signifikant mit der Energieaufnahme, der metabolischen Rate und dem VCO₂.

Die Autoren entwickelten eine Gleichung zur Korrektur der Werte bei Neugeborenen und regten die Erstellung von Standards für die ¹³CO₂-Wiederfindungsrate bei dieser Patientengruppe an. Der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest wurde in der nachfolgenden Zeit auch von anderen Teams angewendet.^{16,32,33} Shew und sein Team verglichen in ihrer Studie mit acht intubierten Neugeborenen die E. E.-Werte, die sie sowohl anhand der indirekten Kalorimetrie, als auch mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest bestimmten. Sie fanden eine hoch signifikante Korrelation zwischen den mit den beiden Verfahren gewonnenen E. E.-Werten und stellten abschließend fest, dass der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest eine geeignete Alternative zur indirekten Kalorimetrie darstelle, insbesondere bei Neugeborenen, bei denen die Anwendung der indirekten Kalorimetrie Schwierigkeiten bereiten könne, wie beispielsweise im Fall einer maschinellen Beatmung¹⁶.

Mittlerweile wurden auch an gesunden erwachsenen Probanden Validierungsstudien des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests veröffentlicht; zum Teil während körperlicher Belastung unterschiedlichen Intensitätsgrades. Den meisten dieser Studien ist jedoch gemeinsam, dass die untersuchten Probandenkollektive zahlenmäßig recht klein waren.

So prüften El Khoury und Mitarbeiter¹⁷ an fünf Probanden die Anwendungsmöglichkeiten des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests. Sie verglichen die E. E.-Messwerte aus einer Kurzzeitstudie (< 8 Stunden) mit den Messungen der 24-Stunden-CO₂-Produktion, wobei sie den Energieumsatz sowohl mit indirekter Kalorimetrie, als auch mit dem Atemtest ermittelten. Zwischen den Kurz- und Langzeitmessergebnissen traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Autoren befassten sich in ihrer Studie auch mit der Frage der optimalen Dosis des Tracers und versuchten darüber hinaus zu ermitteln, ob das markierte ¹³C-Bikarbonat die gesamte in den Mitochondrien produzierte Menge an CO₂ adäquat abzubilden vermochte. Sie kamen zu dem Schluss, dass bei der gängigen Tracer-Dosis ein Verdünnungseffekt von +4% zu erwarten sei.

Im Jahre 1997 veröffentlichten Horswill et al¹⁸ die Resultate ihrer Validierungsstudie mit acht gesunden Probanden, die während des Tests unterschiedlichen Freizeittätigkeiten nachgingen. Die Autoren bestätigten die Eignung des Atemtests zur Bestimmung der E. E.-Werte während kurzzeitiger körperlicher Belastung.

Vier Jahre später (2001) veröffentlichten auch Leigh-Richards und Kollegen¹⁹ eine Validierung des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests. Ihre Einschätzung beruhte ebenfalls auf den Resultaten einer Untersuchung von acht gesunden Probanden. Als Referenzwerte für die Resultate des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests dienten, wie bei den anderen Veröffentlichungen auch, die anhand der indirekten Kalorimetrie ermittelten E. E.-Werte.

Junghans und sein Team gingen der Frage nach, ob die orale Aufnahme des Tracers einen Einfluss auf die im ¹³C-Bikarbonat-Atemtest ermittelten E. E.-Werte habe. Sie verglichen die E. E.-Werte, die bei vier männlichen gesunden Probanden einmal mit indirekter Kalorimetrie sowie einmal mit dem Atemtest nach oraler Gabe des markierten Bikarbonats gemessen wurden und konnten bestätigen, dass die orale Gabe des Tracers zu ebenso vergleichbaren Resultaten führt wie die bis dahin bevorzugte intravenöse Verabreichung.²⁰

1.2. Leberzirrhose

Die Leberzirrhose stellt das gemeinsame Endstadium ätiologisch verschiedener chronischer Lebererkrankungen dar. Neben der gelb-grünen Verfärbung des Organs, die der Leberzirrhose ihren Namen verlieh (aus dem Griechischen zirrhos für gelb-orange) sind für die Erkrankung Fibrogenese, Nekrosen des Leberparenchyms, Veränderungen der Läppchenstruktur und noduläre Regeneration charakteristisch. Die durch Gefäßobliteration und Bindegewebssepten veränderte Architektur des Leberparenchyms behindert die Durchblutung des Organs, was eine nachhaltige Beeinträchtigung der Leberfunktion bis hin zum Leberversagen zur Folge haben kann.

1.2.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der Leberzirrhose ist weltweit unterschiedlich; in Europa wird von 242/100.000 Fällen ausgegangen, wovon ca. 190 auf Alkoholabusus zurückzuführen sind. Diese Angabe kann jedoch nicht als gesichert angesehen werden, da die Leberzirrhose häufig über längere Zeiträume asymptomatisch verläuft³⁴. In Deutschland wurde bei Autopsien in bis zu 10% eine Leberzirrhose diagnostiziert³⁵. Die Erkrankung stellt mit knapp 60% die mit Abstand häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar³⁶.

Über die Entwicklung der Sterblichkeit an Leberzirrhose liegen zum Teil widersprüchliche Berichte vor. Dem Bericht der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 2000 ist zu entnehmen, dass im Jahre 1999 in Europa mehr als 161.000 Menschen an Leberzirrhose verstarben³⁷. Aus den USA wurde im Jahre 2000 über eine sinkende Sterblichkeit an Leberzirrhose berichtet³⁸, was offenbar auf verbesserte Therapiemöglichkeiten der Komplikationen zurückzuführen ist. In Europa sind die Mortalitätsraten seit den 70er Jahren

um bis zu 30% rückläufig, meldet das britische Fachblatt *The Lancet*³⁹. Eine Ausnahme stelle Großbritannien dar: Hier sei im gleichen Zeitraum eine dramatische Zunahme der Mortalität an Leberzirrhose zu verzeichnen; die Sterblichkeitsrate für Leberzirrhose sei in Schottland zum gegenwärtigen Zeitpunkt etwa doppelt so hoch wie in anderen europäischen Ländern³⁹. Die unterschiedliche Entwicklung der Sterblichkeitsraten an Leberzirrhose in der jeweils beobachteten Population scheint direkt mit der Entwicklung des Alkoholkonsums im gegebenen Zeitraum assoziiert zu sein³⁹.

1.2.2. Ätiologie

Aus ätiologischer Sicht sind verschiedene Formen der Leberzirrhose zu unterscheiden. Chronischer Alkoholabusus mit daraus resultierender alkoholischer Fettleber wird in Europa und in den USA am häufigsten als Ursache der Leberzirrhose genannt (ca. 60%). Die zweithäufigste Ursache (ca. 30% aller Leberzirrhosen) stellen die Virushepatitiden B, C und D dar; in Mitteleuropa ist die Hepatitis C am häufigsten am Geschehen beteiligt.^{34,40,41}

Zu weiteren ursächlichen Erkrankungen der Leberzirrhose zählen angeborene Stoffwechselstörungen (u. a. Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha1-Antitrypsinmangel), die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) und primär-biliäre Zirrhose (PBC), die sekundär-biliäre Zirrhose (bei Cholestase durch extrahepatische Gallengangsverengung) sowie Autoimmunhepatitiden mit inflammatorischen Reaktionen und T- sowie B-Lymphozyten im Infiltrat⁴². Auch vaskuläre Erkrankungen der Leber (Budd-Chiari-Syndrom) oder kardiale Ursachen (chronische Rechtsherzinsuffizienz) treten als ursächliche Erkrankungen auf. Daneben können einige Medikamente (u. a. Methotrexat, Amiodaron) und Chemikalien (z. B. Vinylchlorid), aber auch eine Vitamin-A-Hypervitaminose eine Leberzirrhose induzieren.

Bei bis zu 50% der Leberzirrhosen ist die Ursache nicht definierbar; hier wird von kryptogener Leberzirrhose gesprochen. Es wird vermutet, dass ein nicht unbeachtlicher Teil der kryptogenen Leberzirrhosen auf eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) zurückzuführen ist,³⁴ deren Nachweis zum späteren Zeitpunkt wegen der Veränderungen der Leber im Laufe des Fortschreitens der Zirrhose nicht mehr möglich ist.

1.2.3. Diagnose der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose wird anhand der persönlichen Anamnese, ergänzt durch klinische Merkmale und Laborbefunde, die als Einzelwert oder in Kombination miteinander den Grad der Leberfibrosierung beschreiben, diagnostiziert und durch bildgebende Verfahren,

Leberpunktion, welche als Goldstandard der Diagnostik gilt, sowie durch histologische Beurteilung untermauert bzw. bestätigt.⁴³

Der Schweregrad der Leberfunktionsstörung bei Zirrhose wird anhand der Child-Pugh-Klassifikation bestimmt. Die Berechnung des Scores basiert auf ausgewählten Laborwerten (Quick, Albumin, Bilirubin), dem Vorhandensein und Ausmaß von Aszites sowie dem Vorhandensein und dem Schweregrad einer hepatischen Enzephalopathie (Tabelle Nr. 3). Die berechneten Scorewerte gestatten die Zuordnung der Leberfunktionsstörung zu einem der drei Schweregrade A, B oder C.⁴⁴

Tabelle Nr. 3: Die Child-Pugh-Klassifikation

Befund	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Quick (%)	>70	70-40	<40
Albumin (g/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
Bilirubin (µmol/l)	<35	35-50	>50
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Aszites	kein, gering	mäßig, therapierbar	massiv, therapierefraktär
Enzephalopathiegrad	0	I-II	III-IV

Bewertung: bis 6 Punkte: Child A, 7 - 9 Punkte: Child B, > 10 Punkte: Child C.^{35,44}

1.2.4. Folgeerscheinungen der Leberzirrhose

Bei einem Anstieg des Lebervenenverschlussdrucks auf Werte >6 mmHg liegt per definitionem eine portale Hypertension vor. Als typische Folgeerscheinungen stellen die Ausbildung portosystemischer Umgehungskreisläufe (z. B. Ösophagusvarizen, Caput medusae) sowie die Entstehung von Aszites häufige Komplikationen dar. Als Ursache des Pfortaderhochdrucks ist die Zunahme des intrahepatischen (bei Leberzirrhose) oder posthepatischen (etwa beim Budd-Chiari-Syndrom) Strömungswiderstandes für das Pfortaderblut³⁴ anzusehen.

Als weitere Folge der gestörten Leberfunktion kann sich eine reversible hepatische Enzephalopathie einstellen, für deren Diagnose das klinische Bild nach Ausschluss anderer Ursachen (ggf. Anfertigung eines CCT) maßgeblich ist.

Die begleitenden Funktionsstörungen (kognitive und feinmotorische Defizite) sind auf Gliäedeme zurückzuführen, die durch die gestiegene Blutammoniakkonzentration und andere

Neurotoxine entstehen können.⁴⁴ Es werden fünf Grade der hepatischen Enzephalopathie unterschieden (von als Grad 0 bezeichneter latenter Enzephalopathie mit klinisch normalem Befund bis zum mit einem Coma hepaticum einher gehenden Grad 4).

1.2.5. Therapie der Leberzirrhose/Lebertransplantation

Mangels direkter Therapiemöglichkeiten der Leberzirrhose ist die Intervention in frühen Stadien auf die Behandlung der ursächlichen Grunderkrankungen ausgerichtet, sofern diese bekannt sind: bei äthyltoxisch bedingter Leberzirrhose Alkoholkarenz; bei Leberzirrhose auf dem Boden einer Autoimmunhepatitis Kortikosteroidgabe; bei Virushepatitiden antivirale Therapie; bei zu Grunde liegender Hämochromatose Aderlass bzw. Erythrozytapherese, Reduktion der Eisenüberladung, Reduktion der oralen Eisenaufnahme, bei sekundärer Häm siderose z. B. infolge einer Thalassämie werden Eisenchelatbildner eingesetzt.³⁴

Im fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose stellt die Transplantation die derzeit einzige wirksame Therapie dar. Während die operativen Risiken sowie die Abstoßungsreaktionen mit zunehmendem Erfolg in annehmbaren Grenzen gehalten werden können, stellt der Mangel geeigneter Spenderorgane in der Regel das größte Risiko für das Versterben der betroffenen Patienten dar.

Bis Ende 2006 war für die Allokation der Spenderorgane im Wesentlichen die Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation maßgeblich, wobei individuelle Wartezeiten mit in Betracht gezogen wurden. Diese Praxis ist am 16. Dezember 2006 durch ein neues Bewertungssystem ersetzt worden, das auf dem MELD-Score (Model for Endstage Liver Disease) basiert. Der MELD-Score-Wert ermöglicht bei über 16-jährigen Leberpatienten eine individuelle Einschätzung des Risikos, innerhalb der nächsten drei Monate an der Lebererkrankung zu versterben. So genannte Standardausnahmen gestatten die Zuteilung einer Spenderleber auch bei nicht ausreichendem MELD-Score (z. B. bei hepatozellulärem Karzinom, nicht metastasiertem Hepatoblastom, Mukoviszidose u. a.).⁴⁵

Der MELD-Score wird aufgrund regelmäßig aktualisierter und rezertifizierter Laborwerte von Serumkreatinin (mg/dl), Serumbilirubin (mg/dl) und der International Normalized Ratio (INR) berechnet und ist auf maximal 40 begrenzt.

Tabelle Nr. 4: MELD-Score-Äquivalente

MELD-Score	3-Monats-Mortalität
6	1%
10	2%
15	5%
20	11%
22	15%
24	21%
26	28%
27	32%
28	37%
29	43%
30	49%
31	55%
32	61%
33	68%
35	80%
36	85%
37	90%
38	93%
39	96%
40	98%
41	99%
42	100%

Gemäß §16 TPG, S. 52; geändert durch BÄK-Vorstandsbeschluss v. 23. 02. 2007; Inkrafttreten: 24. 03. 2007.⁴⁶

Tabelle Nr. 5: Dringlichkeitsstufen nach dem MELD-Score

Dringlichkeitsstufe	Rezertifizierung	Laborwerte
High Urgency (HU)	nach 7 Tagen	nicht älter als 48 Stunden
MELD > 25	nach 7 Tagen	nicht älter als 48 Stunden
MELD < 24, > 18	nach 1 Monat	nicht älter als 7 Tage
MELD < 18, > 11	nach 3 Monaten	nicht älter als 14 Tage
MELD < 10, > 0	nach 12 Monaten	nicht älter als 30 Tage

Erfolgt innerhalb der angegebenen Frist keine Rezertifizierung, wird der MELD-Score durch die Vermittlungsstelle auf den Wert 6 zurückgestuft.⁴⁶

Zu den frühen Komplikationen nach einer Lebertransplantation zählen insbesondere Konservierungsschäden des Transplantats bzw. ein verspätetes Einsetzen der Funktion des

Spenderorgans ("primary non-function", initiale Nichtfunktion). Dies geht häufig mit sekundären Organstörungen, einem erhöhten Infektionsrisiko und der Notwendigkeit einer Retransplantation einher.⁴⁷ In Europa traf dies in den vergangenen ca. 20 Jahren bei etwa 10% der vorgenommenen Lebertransplantationen zu.⁴⁸

Auch ein erneutes Auftreten der Grunderkrankung, die zur Leberzirrhose geführt hat, Nebenwirkungen der Immunsuppression sowie akute oder chronische Abstoßungsprozesse können nach der Transplantation Komplikationen auslösen oder zum Verlust des Transplantats führen.⁴⁷

Einen weiteren Risikofaktor für das Outcome einer Lebertransplantation stellt der Stoffwechselstatus des Patienten dar. Es liegen Berichte vor, wonach bei präoperativ vorliegendem Hypermetabolismus die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Lebertransplantation sowie die transplantationsfreie Überlebensdauer im Vergleich zu normo- bzw. hypometabolen Zirrhosepatienten deutlich geringer sind.¹¹ Der Hintergrund dieser Beobachtung konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.

Über das Phänomen des Hypermetabolismus bei Leberzirrhosepatienten wird seit den 90er Jahren berichtet.⁴⁹ Als hypometabol werden Patienten mit einem E. E.-Wert unter 80% des Sollwertes nach Harris-Benedict eingestuft; als hypermetabol wiederum Patienten mit einem Grundumsatz von über 120% des Sollwerts¹¹. Die Angaben zur Prävalenz des hypermetabolen Zustands bei dieser Entität sind jedoch recht unterschiedlich. Ob bzw. inwieweit die widersprüchlichen Angaben eventuell auch methodisch bedingt sind, bleibt ebenfalls noch zu klären.

Im Jahre 1994 berichteten Müller und Kollegen, dass bei Patienten mit Leberzirrhose aus der Steigerung des Energieumsatzes hämodynamische Veränderungen, insbesondere eine Reduktion des portalen Blutflusses und eine nachfolgende Reduktion der hepatischen Sauerstoffkonsumption resultieren.⁵⁰ Die Autoren beobachteten auch eine häufig gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems bei Leberzirrhose sowie einen mit dem Hypermetabolismus verbundenen massiven Gewichtsverlust, schlechte Leberfunktion und höhere Mortalität nach einer Lebertransplantation,^{50,51} so dass dem erhöhten Stoffwechsel ein prognostischer Wert zuzuschreiben sei.

Mathur und seine Mitarbeiter verglichen bei 256 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie und verschiedenen Schweregrades den Einfluss von Hypermetabolismus, MELD-Score und Child-Pugh-Score auf den transplantationsfreien Zeitraum und die transplantationsbezogene Mortalität. Sie stellten fest, dass das transplantationsfreie Überleben bei hypermetabolen Patienten signifikant kürzer war als bei

den Patienten mit normalem bzw. reduziertem Metabolismus (9,17 vs. 31,8 Monate). Ein erhöhter Energiegrundumsatz korrelierte selbst innerhalb der normalen Variationsbreite hochsignifikant mit einem verkürzten transplantationsfreien Überleben ($p = 0.001$).⁵²

Die Feststellung, dass Hypermetabolismus ein eigenständiger, nach bisherigen Erkenntnissen von keinem der untersuchten klinischen Merkmalen abhängiger Risikofaktor für das Überleben von Zirrhosepatienten ist, verdeutlicht die Notwendigkeit weiterführender Grundlagenforschung im Bereich des Energiehaushalts.

Eine Ausweitung des Instrumentariums zur Messung des Energieumsatzes bei unterschiedlichen physiologischen und pathologischen Rahmenbedingungen – etwa die Anwendung des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests – könnte insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose diesem Zweck dienlich sein.

2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Studie ist die Validierung der mittels des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests gewonnenen Messdaten zum Energie-Grundumsatz im Vergleich zur indirekten Kalorimetrie als bisherigem Standardverfahren der klinischen Diagnostik. Beide Methoden gestatten die Bestimmung der CO_2 -Produktion, aus der bei Kenntnis des respiratorischen Quotienten (RQ) der Energieumsatz berechnet werden kann.

Zwar wurden in der Vergangenheit bereits ähnliche Vergleiche der beiden Messverfahren vorgenommen, jedoch wurden diese Studien überwiegend an Säuglingen und/oder Frühgeborenen durchgeführt. Untersuchungen der Anwendbarkeit des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests bei Erwachsenen stützen sich wiederum meist auf sehr geringe Fallzahlen (maximal acht Probanden).¹⁴⁻²⁰ In der vorgelegten Studie war es nun möglich, die beiden Methoden an dem bislang größten Kollektiv erwachsener Patienten (49 Leberzirrhosepatienten) zu vergleichen. Dies ermöglicht erstmals eine differenziertere Betrachtung der Resultate auch unter Berücksichtigung ausgewählter Aspekte (etwa des Schweregrades nach Child-Pugh, des MELD-Score u. a.). Auch gestattete das Patientenkollektiv die Beantwortung der Frage, ob bei Patienten mit Leberzirrhose der Schweregrad nach Child-Pugh mit dem MELD-Score korreliert.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Es wurden 50 überwiegend stationär behandelte Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I sowie ambulant betreute Patienten der gastroenterologisch-hepatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Halle aufgenommen.

Die Studie wurde durch ein positives Votum der Ethikkommission vom 11.10.2005 genehmigt. Für jeden Patienten wurde ein Datenblatt (s. Anhang) angelegt, in dem die für die geplante Studie relevanten Werte dokumentiert wurden. Das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie bzw. die Einstufung deren Schweregrades wurde durch den jeweils behandelnden Arzt festgelegt.

3.1.1. Patientendaten

Körpergewicht	Grad der Enzephalopathie
Körpergröße	Aszites
Body Mass Index (BMI)	Genese der Leberzirrhose
Säure-Basen-Status (venöse BGA)	Child-Pugh-Score
Albumin	MELD-Score
Quick	Pfortader-Dopplersonografie
Bilirubin gesamt/direkt	Ösophagusvarizen

3.1.2. Einschlusskriterien

- Alter von 18 bis 85 Jahre
- gesicherte Leberzirrhose
- schriftliches Einverständnis des Patienten zu beiden Messungen, mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung

3.1.3. Ausschlusskriterien

- Niereninsuffizienz
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Tumorerkrankungen
- Lungenkrankheiten
- Einnahme von CO₂-haltigen Getränken bis zu drei Stunden vor dem Test

- Einnahme von auf Mais-, Ananas- oder Kokosstärkebasis hergestellten Produkten innerhalb der letzten 24 Stunden

3.2. Indirekte Kalorimetrie

Für die indirekte Kalorimetrie wurde im Rahmen der Validierungsstudie ein "Deltatrac TM-II Metabolikmonitor-200" der Firma Datex Ohmeda, Schweden²⁶ verwendet. Die Messung erfolgt hierbei im sogenannten Spontanatemmodus mit Umgebungsluft. Die Probanden liegen dazu mit dem Kopf unter einer ventilierten Plexiglashaube, wobei durch das Gerät ein Raumlufftflow von ca. 40 Liter/min erzeugt wird.

Der Deltatrac ermittelt den Energieverbrauch durch eine kontinuierliche Messung des O₂-Verbrauchs unter Anwendung eines speziell für die indirekte Kalorimetrie entwickelten paramagnetischen Sauerstoffsensors. Die Messung der Differenz zwischen der O₂-Konzentration in der Inspirations- und der Expirationsluft erfolgt in kürzester Zeit (150 ms) und mit hoher Genauigkeit.

Für die Bestimmung der CO₂-Produktion wird eine spezifische Dilutionsmethode angewendet, mit deren Hilfe bei gleichbleibendem Flow die vom Patienten produzierte CO₂-Menge kontinuierlich gemessen werden kann. Die gleichzeitige Ermittlung des inspiratorischen und expiratorischen O₂ gestattet die Bestimmung des respiratorischen Quotienten (RQ).

3.3. Der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest

Der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest stellt ein neuartiges kalorimetrisches Messverfahren unter Verwendung von stabilen Isotopen dar. Stabile sowie radioaktive Isotope sind Atome eines chemischen Elements, die sich bei gleicher Anzahl von Protonen und Elektronen hinsichtlich der Anzahl ihrer Neutronen unterscheiden. So enthält der in der Natur vorkommende Kohlenstoff die stabilen Isotope Kohlenstoff-12 und Kohlenstoff-13. Die natürliche Zusammensetzung des Kohlenstoffs beträgt: 1,11% Kohlenstoff-13 (¹³C) und 98,89% Kohlenstoff-12 (¹²C).

Das Prinzip der Isotopenuntersuchung besteht darin, dass dem Untersuchungsobjekt eine Markierungssubstanz (sog. Tracer) verabreicht wird, die sich von der im Stoffwechsel vorkommenden natürlichen chemischen Verbindung nur durch ein verändertes Isotopenverhältnis unterscheidet.⁵³ Aus dem zeitlichen Verlauf der stoffwechselbedingten Isotopenverdünnung der markierten Substanz lassen sich Umsatzraten und Poolgrößen körpereigener Substanzen bestimmen. Anhand des Massenunterschieds zwischen ¹³C und ¹²C kann der Gehalt des Isotops ¹³C als Bestandteil einer chemischen Verbindung gemessen

werden. Ein hierzu geeignetes Messverfahren ist die sogenannte isotopenselektive Infrarotspektrophotometrie.

Im Gegensatz zu radioaktiven Isotopen haben stabile Isotope den wesentlichen Vorteil, dass sie keinerlei Strahlung emittieren. Aus diesem Grund gehen von chemischen Substanzen, die mit stabilen Isotopen markiert sind, keine strahlungsbedingten Gefährdungen aus; ihr Einsatz ist damit problemlos und nebenwirkungsfrei sogar bei Schwangeren und Kindern möglich. Auch eine spezielle Lagerung oder Entsorgung derartiger Substanzen ist nicht erforderlich.

Die Messung des Energie-Grundumsatzes mit der ^{13}C -Bikarbonatmessmethode beruht auf der Verdünnung des verabreichten Tracers ^{13}C -Natriumbikarbonat ($\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$) mit dem Körper- ^{13}C -Bikarbonat. Anhand der zeitabhängigen Messung der ^{13}C -Markierung im CO_2 der Exhalationsluft lassen sich in weiteren Verfahrensschritten kalorimetrische Umsatzgrößen bestimmen.^{29,54} Der ^{13}C -Tracer wird dem Probanden als Trinklösung verabreicht; anschließend werden die Atemproben ohne weitere Aufbereitung unter Verwendung der Weir'schen Formel²⁵ sowie unter Annahme eines respiratorischen Quotienten von 0,85 und einer fraktionellen Wiederfindungsrate von 0,7 automatisch ausgewertet.

Für die vorgelegte Studie wurde ein "IRIS[®] II-Infrarot- ^{13}C -Stabilisotopen-Analysator" der Firma Wagner Analysen Technik GmbH, Deutschland verwendet. IRIS[®] wird speziell zur Bestimmung des Isotopenverhältnisses $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ im Kohlendioxid aus Atemproben eingesetzt. Das Gerät benutzt eine breitbandige Lichtquelle und zwei Detektoren, die selektiv auf das jeweilige Absorptionsspektrum der beiden gemessenen Gase ($^{12}\text{CO}_2$ und $^{13}\text{CO}_2$) ansprechen. Dadurch wird eine Bestimmung des $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Isotopenverhältnisses ermöglicht. Die Genauigkeit dieses Messvorgangs wird mit bis zu 0,1 Promille angegeben.

Die Beutel mit den Atemproben werden ohne jede Aufbereitung direkt an die Messstutzen des Geräts angeschlossen, eine Membranpumpe führt den Messzellen die Atemluft aus den Beuteln zu.⁵⁵⁻⁵⁶

3.4. Untersuchungsbedingungen

Vor der Durchführung der beiden Messverfahren wurde auf die Einhaltung nachfolgender Bedingungen geachtet:

- nüchterner Zustand des Patienten
- liegender Patient
- keine körperliche Aktivität während der Dauer der Messungen
- keine Nahrungsaufnahme während der Dauer der Messungen

3.4.1. ¹³C-Bikarbonat-Atemtest

Aus einer vor der Einnahme des Tracers abgegebenen Atemprobe wurden die individuellen Basalwerte ermittelt.

Für den ¹³C-Bikarbonat-Atemtest wurden den Patienten 50 mg ¹³C-markiertes Bikarbonat (Tracer) in 150 ml warmem Tee verabreicht. Die Patienten wurden aufgefordert, das Testgetränk zügig (innerhalb von maximal 10 Sekunden) einzunehmen. Danach wurden in weitere 15 Atembeutel zu nachfolgend genannten Zeitpunkten Proben abgenommen: 3, 5, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Einnahme des Testgetränks.

3.4.2. Indirekte Kalorimetrie

Die indirekte Kalorimetrie wurde unter den gleichen Patientenbedingungen wie beim ¹³C-Bikarbonat-Atemtest durchgeführt. Die Messung wurde über eine Gesamtdauer von einer Stunde durchgeführt (jeweils 30 Minuten vor Beginn und nach Abschluss des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests). In diesen Zeiträumen wurden in fünfminütigen Intervallen der respiratorische Quotient (RQ) und der Grundumsatz (E. E.) ermittelt.

3.4.3. Ablauf der Vergleichsstudie

Die beiden zu vergleichenden Messverfahren wurden unter identischen Messbedingungen vorgenommen. Nach einer initialen Ruhepause von ca. 45 Minuten Dauer wurde zuerst über 30 Minuten die indirekte Kalorimetrie vorgenommen; es folgte der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest; anschließend wurde erneut über einen Zeitraum von 30 Minuten die indirekte Kalorimetrie durchgeführt.

In Anlehnung an die Definition von Müller und Mitarbeitern^{11,51} wurden Patienten, deren gemessener E. E.-Wert innerhalb von $\pm 20\%$ des nach Harris und Benedict²² berechneten Normwerts lagen, als normometabol eingestuft. Überstiegen die gemessenen E. E.-Werte den Sollwert um $\geq 20\%$, wurde Hypermetabolismus, bei Patienten mit gemessenen E. E.-Werten unter $\leq 20\%$ Hypometabolismus diagnostiziert.

3.4.4. Patientenakzeptanz

Nach Abschluss beider Messungen (¹³C-Bikarbonat-Atemtest und indirekte Kalorimetrie) wurden die Studienteilnehmer befragt, in welchem Ausmaß sie die beiden Untersuchungsverfahren als belastend empfunden haben. Sie konnten hierbei den entsprechenden Wert auf einer Ratingskala von Null (keine Belastung) bis 10 (sehr starke

Belastung) auswählen. Außerdem wurden die Patienten gebeten, durch Ankreuzen der Antwort "Ja" oder "Nein" mitzuteilen, ob sie bereit wären, sich der jeweiligen Untersuchung erneut zu unterziehen (s. Anhang).

3.4.5. Statistische Verfahren

Zur Erstellung der Statistik wurde das Programm SPSS 15.0 für Windows der Firma SPSS (München) sowie das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 97 der Firma Microsoft verwendet.

4. Resultate

4.1. Ausgewählte Merkmale des Patientenkollektivs

Die Verteilung des untersuchten Patientenkollektivs nach dem Geschlecht wird in Tabelle Nr. 6 dargestellt.

Tabelle Nr. 6: Geschlechterverteilung im gesamten Patientenkollektiv

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
männlich	36	73,5
weiblich	13	26,5
Gesamt	49	100,0

Die Aufteilung des Kollektivs unter Berücksichtigung des Alters der Patienten zeigt Tabelle Nr. 7. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen waren die Patienten im Mittel 53,5 Jahre alt.

Tabelle Nr. 7: Altersstruktur des Patientenkollektivs

N	Gültig	49
	Fehlend	0
Mittelwert		53,5
Median		52,4
Standardabweichung		12,5
Minimum		22
Maximum		82

Tabelle Nr. 8 gibt eine Übersicht über die Verteilung des Alters bei den Männern; das mittlere Alter lag bei 53,4 Jahren (24 bis 71 Jahre).

Tabelle Nr. 8: Alter der untersuchten Männer

N	Gültig	36
	Fehlend	0
Mittelwert		52,34
Median		52,1
Standardabweichung		11,1
Minimum		24
Maximum		71

In Tabelle Nr. 9 ist die Verteilung des Alters bei den Frauen (mittleres Alter: 56,5 Jahre) ersichtlich.

Tabelle Nr. 9: Alter der untersuchten Frauen

N	Gültig	13
	Fehlend	0
Mittelwert		56,53
Median		54,84
Standardabweichung		15,95
Minimum		22
Maximum		82

Tabelle Nr. 10 enthält Informationen über die Körpergröße, das Körpergewicht sowie den BMI des Patientenkollektivs.

Tabelle Nr. 10: Körpergröße, -gewicht und BMI

		Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI
N	Gültig	49	49	49
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		1,73	80,02	26,69
Median		1,72	77,00	25,71
Standardabweichung		0,08	18,26	5,15
Minimum		1,55	47,00	16,65
Maximum		1,93	119,00	40,79

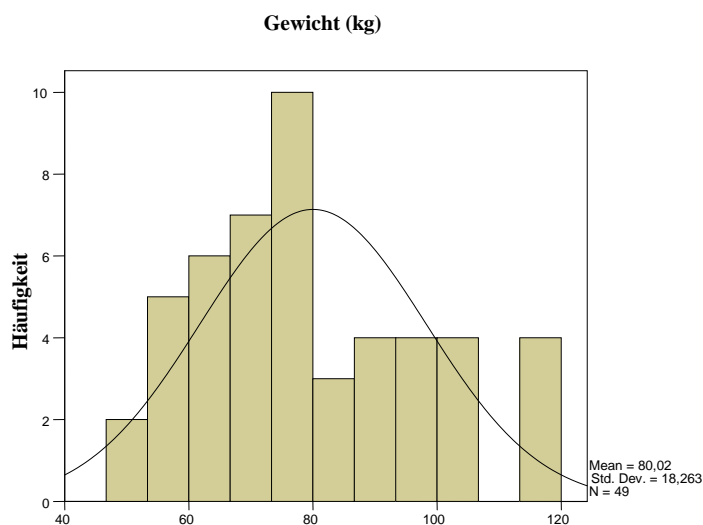


Abb. Nr. 1: Verteilung der Körpermasse im Patientenkollektiv

4.2. Ausgewählte Laborwerte des Patientenkollektivs

Eine Übersicht der im Patientenkollektiv gemessenen Laborwerte ist in Tabelle Nr. 11 abgebildet.

Tabelle Nr. 11: Gemessene Laborwerte

	Albumin (g/l)	Quick (%)	INR	Bilirubin gesamt (mg/dl)	Bilirubin direkt (mg/dl)	Serum- kreatinin (μmol/l)
N	49	49	49	49	49	49
Mittelwert	27,61	68,55	1,4694	102,68	44,35	112,71
Median	28,00	70,00	1,3500	50,00	15,00	93,00
Standard- abweichung	6,187	23,221	0,46602	136,080	74,369	48,639
Minimum	11	24	0,90	12	3	88
Maximum	49	118	3,10	567	327	354
Normwert	36 - 52	70 – 120	1,0	0,1 – 1,2	bis 0,2	50 - 110

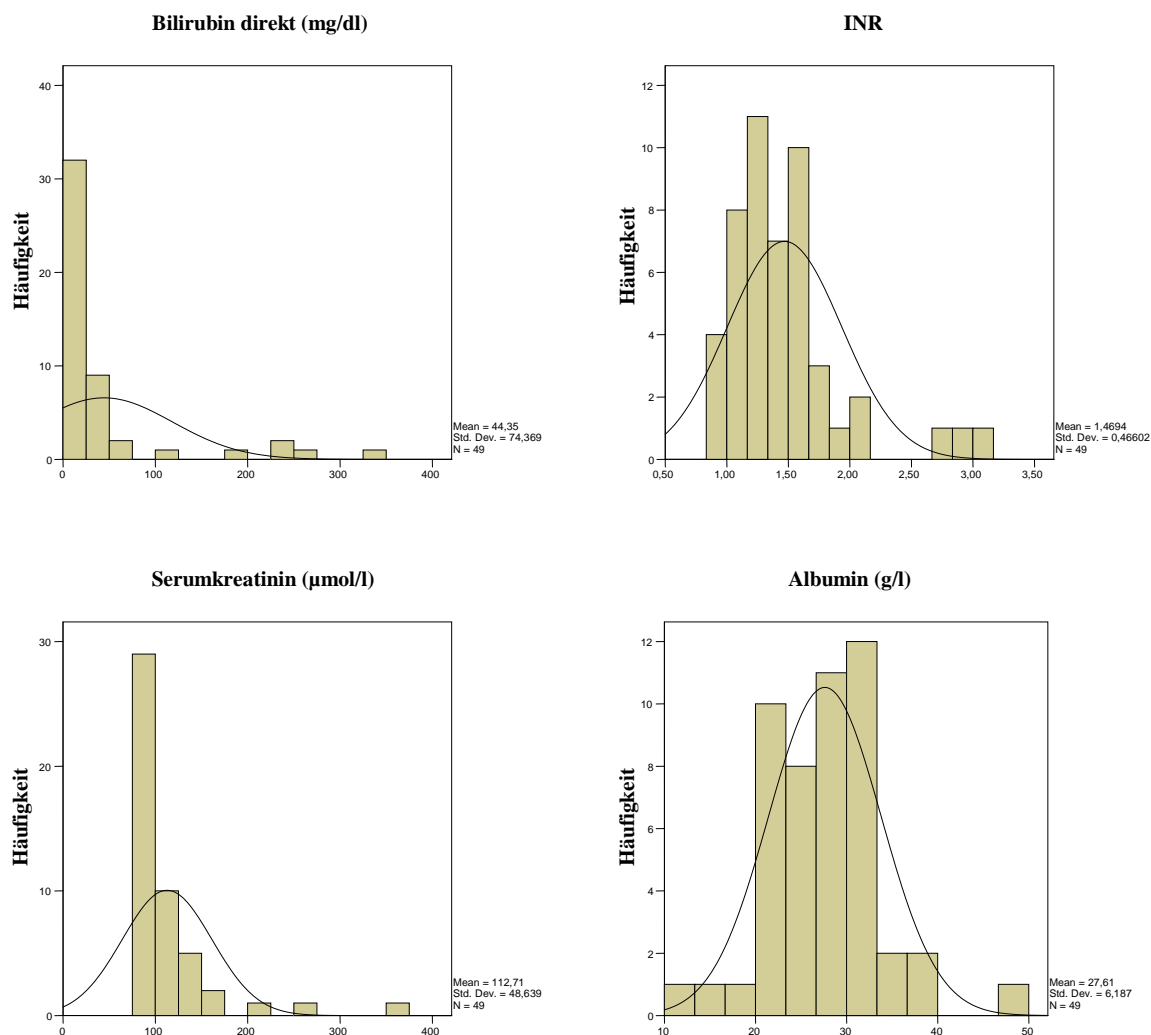


Abb. Nr. 2: Verteilung der gemessenen Laborwerte im Patientenkollektiv

Tabelle Nr. 12 gibt die statistischen Daten des Säure-Basen-Status im gesamten Kollektiv wieder.

Tabelle Nr. 12: Säure-Basen-Status des Patientenkollektivs

		pCO ₂	pO ₂	HCO ₃ ⁻	BE	pH
N	Gültig	43	43	43	43	43
	Fehlend	6	6	6	6	6
Mittelwert		5,854	6,905	24,221	2,067	7,3660
Median		5,790	6,100	23,100	2,300	7,4100
Standardabweichung		1,1966	3,5400	6,3132	4,8826	0,27951
Minimum		3,6	2,2	9,8	-8,6	5,61
Maximum		9,1	17,8	41,5	15,1	7,52

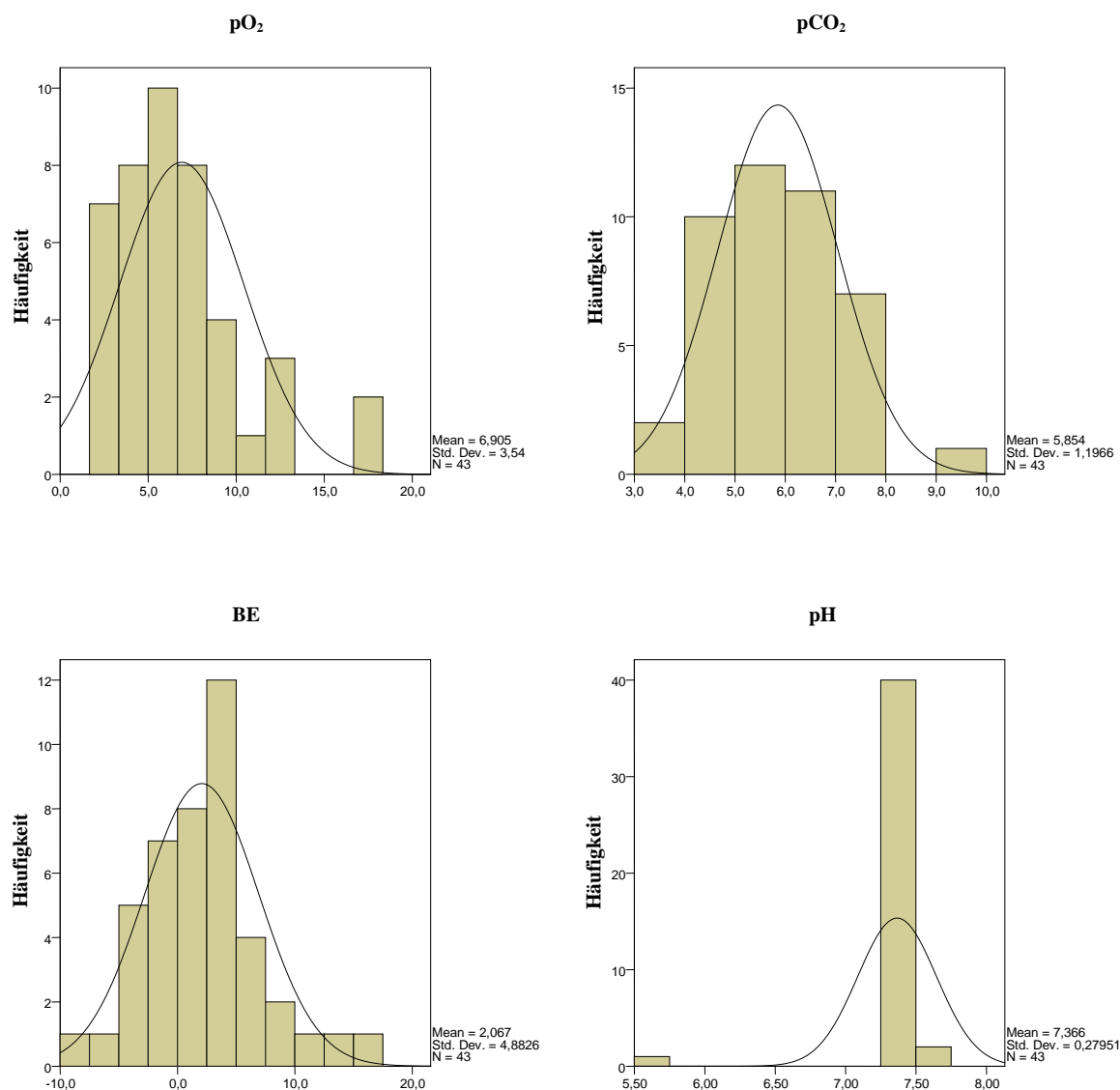


Abb. Nr. 3: Blutgaswerte des gesamten Patientenkollektivs

4.3. Merkmale der Leberzirrhose

4.3.1. Genese der Leberzirrhose

Aus Sicht der Genese der Leberzirrhose kann das untersuchte Patientenkollektiv als recht homogen bezeichnet werden: Mit einem Anteil von 41 Patienten ist der größte Teil der Erkrankungen auf Alkoholabusus zurückzuführen (83,7%). Bei 2 Patienten (4,1%) liegt eine viral bedingte Leberzirrhose und bei jeweils einem Patienten (2%) eine autoimmun ausgelöste sowie eine PBC und eine infolge NASH bedingte Zirrhose vor. Bei drei Patienten (6,1%) handelt es sich um kryptogene Leberzirrhosen. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle Nr. 13 zusammengefasst.

Tabelle Nr. 13: Genese der Leberzirrhose

	Häufigkeit	Prozent
äthyltoxisch	41	83,7
viral	2	4,1
autoimmun	1	2,0
PBC	1	2,0
NASH	1	2,0
sonstige	3	6,1
Gesamt	49	100,0

4.3.2. Child-Pugh-Score

Den jeweiligen Scorewerten entsprechend, gehören 14,3% der Patienten dem Child-Pugh-Schweregrad A und 34,7% dem Schweregrad B an. Die Hälfte aller untersuchten Patienten (51,0%) gehört dem Child-Pugh-Schweregrad C an (siehe Tabelle Nr. 14).

Tabelle Nr. 14: Verteilung der Patienten in die drei Child-Pugh-Schweregrade

	Häufigkeit	Prozent
Child A	7	14,3
Child B	17	34,7
Child C	25	51,0
Gesamt	49	100,0

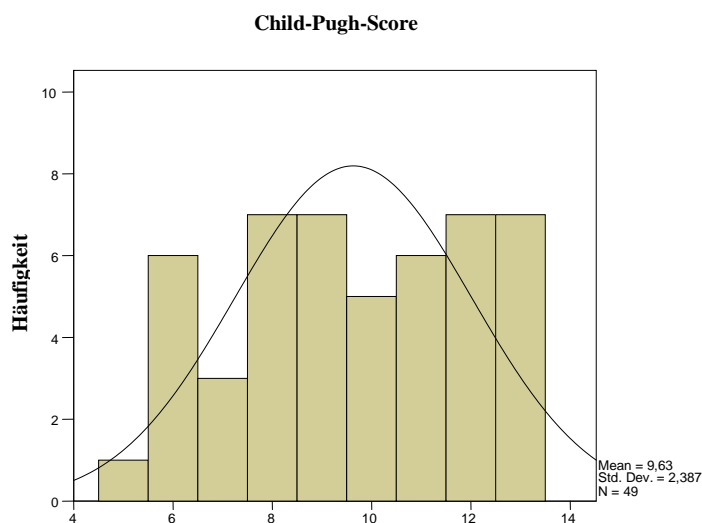


Abb. Nr. 4: Verteilung der Child-Pugh-Scorewerte ($\leq 6 = A$, $7-9 = B$, $>10 = C$) im Patientenkollektiv

4.3.3. MELD-Score

Der Mittelwert des MELD-Score liegt bei 27 mit einem Minimalwert von 15 und einem Maximalwert von 40 Punkten. Die entsprechenden statistischen Daten sind in Tabelle Nr. 15 nachzulesen.

Tabelle Nr. 15: Mittelwert und statistische Daten des MELD-Score

N	Gültig	49
	Fehlend	0
Mittelwert		27,07
Median		26,07
Standardabweichung		6,72
Minimum		15,60
Maximum		40,37

Der größte Teil der Patienten (30,6%) gehört demnach der MELD-Score-Gruppe 20 – 25 an; die Gruppen 25 – 30 und 30 – 35 sind etwa gleich stark besetzt (22,4 bzw. 20,4%); die wenigsten Patienten befinden sich in den beiden äußeren MELD-Gruppen (12,2% in Gruppe <20 und 14,3% in Gruppe >35). Übersichtlich werden diese Daten in Tabelle Nr. 16 wiedergegeben.

Tabelle Nr. 16: Verteilung der Studienteilnehmer auf die MELD-Score-Gruppen

	Häufigkeit	Prozent
MELDScore < 20	6	12,2
MELD-Score 20 bis 25	15	30,6
MELD-Score 25 bis 30	11	22,4
MELD-Score 30 bis 35	10	20,4
MELD-Score >35	7	14,3
Gesamt	49	100,0

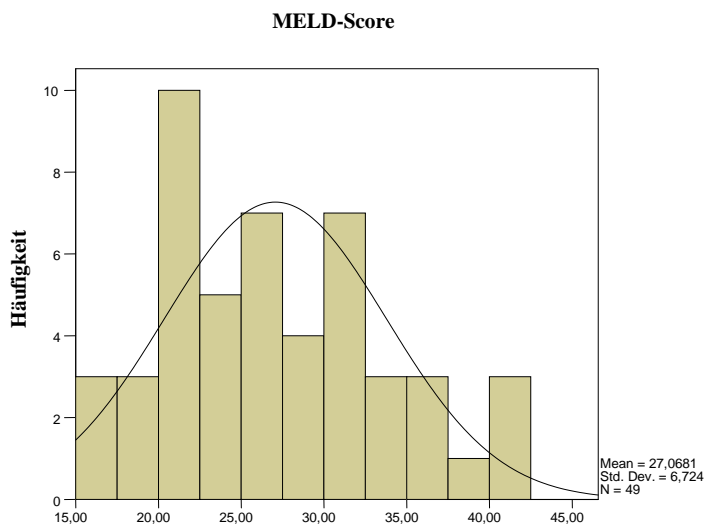


Abb. Nr. 5: Verteilung der MELD-Scorewerte im Patientenkollektiv

4.3.4. Korrelation zwischen MELD- und Child-Pugh-Score

Es wurde geprüft, ob im vorliegenden Patientenkollektiv die zwei bei Leberzirrhose gebräuchlichsten Scorewerte – der Child-Pugh-Score und der MELD-Score – korrelieren. Hierfür kam der Spearman-Rho-Korrelationstest zur Anwendung. Wie in Tabelle Nr. 17 nachzulesen, bestätigt der berechnete Rho-Wert 0,787 eine signifikante positive Korrelation ($p < 0,01$).

Tabelle Nr. 17: Korrelation MELD-/Child-Pugh-Score

		Child-Pugh-Score	MELD-Score
Child-Pugh-Score	Korrelationskoeff.	1,000	0,787(*)
	Signifikanz (2-seitig)		0,000
	N	49	49
MELD-Score	Korrelationskoeff.	0,787(*)	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	
	N	49	49

* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

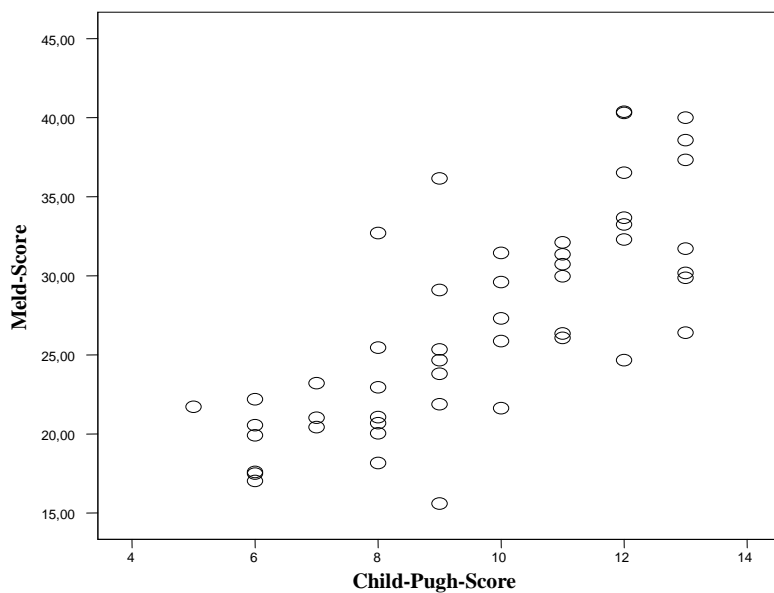


Abb. Nr. 6: Verteilung der MELD- und Child-Pugh-Scorewerte im gesamten Patientenkollektiv.

4.3.5. Portale Hypertension

Bei acht Patienten (16,3%) fand sich kein Hinweis auf das Vorliegen einer portalen Hypertension. Indirekte Kriterien (Geschwindigkeitsverlangsamung des portalvenösen Blutflusses) gaben bei 18 Patienten (36,7%) und direkte Kriterien (Ausbildung von Kollateralkreisläufen, portalvenöse Flussumkehr) bei 23 Patienten (46,9%) Anhalt für eine portale Hypertension (siehe Tabelle Nr. 18).

Tabelle Nr. 18: Anhalt für portale Hypertension

	Häufigkeit	Prozent
kein Anhalt	8	16,3
indirekte Kriterien	18	36,7
direkte Kriterien	23	46,9
Gesamt	49	100,0

4.3.6. Ösophagusvarizen

Ösophagusvarizen wurden in der präsentierten Studie bei 30,6% aller untersuchten Patienten gefunden (siehe Tabelle Nr. 19).

Tabelle Nr. 19: Ösophagusvarizen – Häufigkeit

	Häufigkeit	Prozent
nein	15	30,6
ja	34	69,4
Gesamt	49	100,0

4.3.7. Hepatische Enzephalopathie

Als weitere Komplikation der Leberzirrhose wurde bei 20 Patienten (40,8%) eine hepatische Enzephalopathie festgestellt; dabei handelte es sich bei 15 Patienten (30,6%) um den Schweregrad 1 und bei fünf Patienten (10,2%) um den Schweregrad 2. Die Angaben werden übersichtlich in Tabelle Nr. 20 wiedergegeben.

Tabelle Nr. 20: Hepatische Enzephalopathie

	Häufigkeit	Prozent
keine	29	59,2
1	15	30,6
2	5	10,2
Gesamt	49	100,0

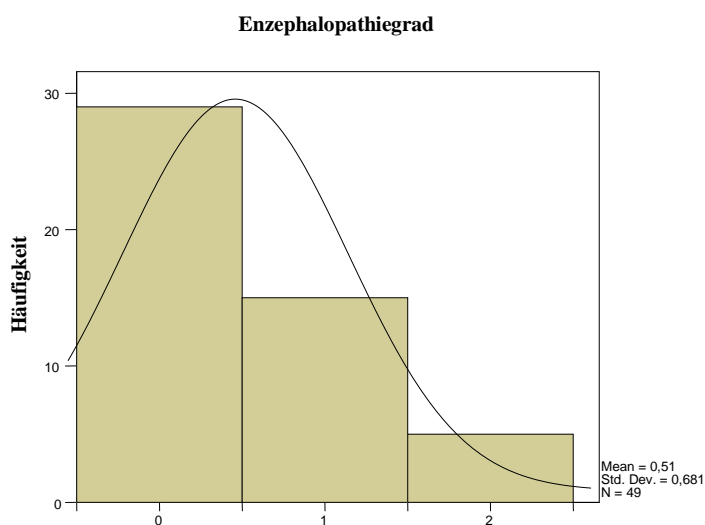


Abb. Nr. 7: Verteilung der Enzephalopathiestadien im Patientenkollektiv

4.3.8. Aszites

Bei gut zwei Dritteln der Patienten konnte sonografisch oder klinisch Aszitesbildung nachgewiesen werden; die Aufteilung der Häufigkeiten ist Tabelle Nr. 21 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 21: Bildung von Aszites

	Häufigkeit	Prozent
fehlend	15	30,6
sonografisch	10	20,4
klinisch	24	49,0
Gesamt	49	100,0

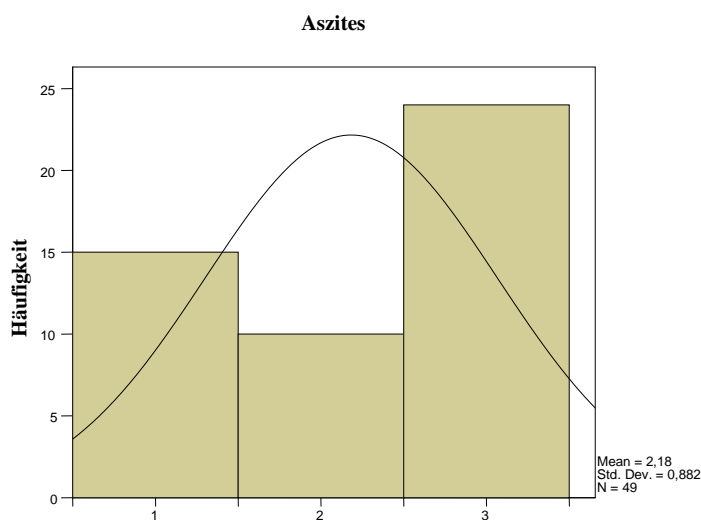


Abb. Nr. 8: Häufigkeit der Fallzahlen in den drei unterschiedlichen Gruppen nach Aszites-Vorkommen (1 = fehlender Aszites, 2 = sonographische Diagnose, 3 = klinische Diagnose).

4.4. Kalkulierter Grundumsatz

Für jeden untersuchten Patienten wurde der E. E.-Wert sowohl nach der Harris-Benedict-Formel als auch nach der Formel von A. Fleisch kalkuliert. Die Durchschnittswerte und die Mediane des nach diesen Formeln berechneten Grundumsatzes weichen von einander nur minimal ab; lediglich die Standardabweichung ist bei den nach der Harris-Benedict-Formel berechneten E. E.-Werten etwas höher. Die Details werden in Tabelle Nr. 22 wiedergegeben.

Tabelle Nr. 22: Kalkulierte E. E. nach Harris-Benedict und nach Fleisch

	Kalkulierte E. E. (kJ/24h) Harris-Benedict	Kalkulierte E. E. (kJ/24h) Fleisch
N	49	49
Mittelwert	6896,63	6784,16
Median	6822,00	6781,00
Standardabweichung	1296,778	951,376
Minimum	4687	4855
Maximum	9585	8663

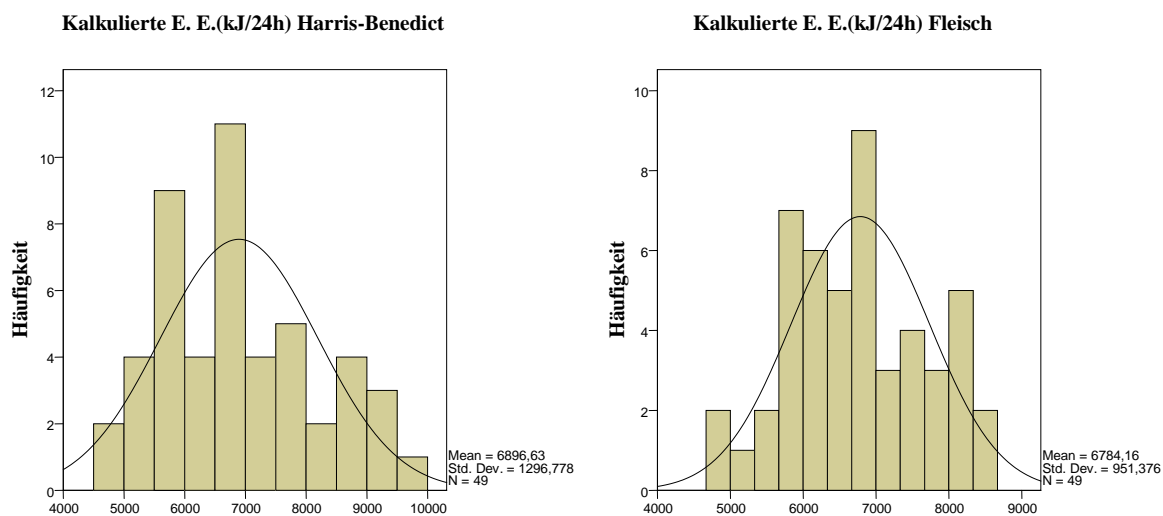


Abb. Nr. 9: Kalkulierte E. E.-Werte nach Harris-Benedict und Fleisch

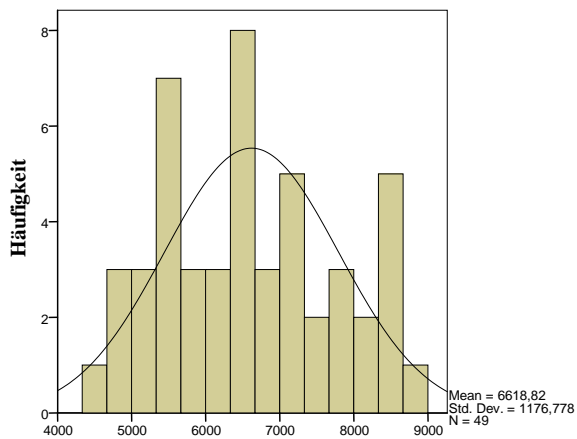
4.5. Gemessener Grundumsatz

Bei jedem Patienten wurde ferner der Grundumsatz zusätzlich durch Messungen nach zwei unterschiedlichen Verfahren (indirekte Kalorimetrie und ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest) ermittelt. Die nach den beiden unterschiedlichen Verfahren gemessenen E. E.-Mittelwerte sowie die Standardabweichungen unterscheiden sich im gesamten Kollektiv nur unwesentlich von einander (siehe Tabelle Nr. 23).

Tabelle Nr. 23: Gemessene E. E. nach indirekter Kalorimetrie und ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest

		Indirekte Kalorimetrie	^{13}C-Bikarbonat-Atemtest
		E. E. (kJ/24h)	E. E. (kJ/24h)
N	Gültig	49	49
	Fehlend	0	0
Mittelwert		6618,82	6989,49
Median		6605,00	6906,00
Standard-abweichung		1176,778	1252,278
Minimum		4556	4605
Maximum		8782	10331

Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)



Gemessene E. E. ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest (kJ/24h)

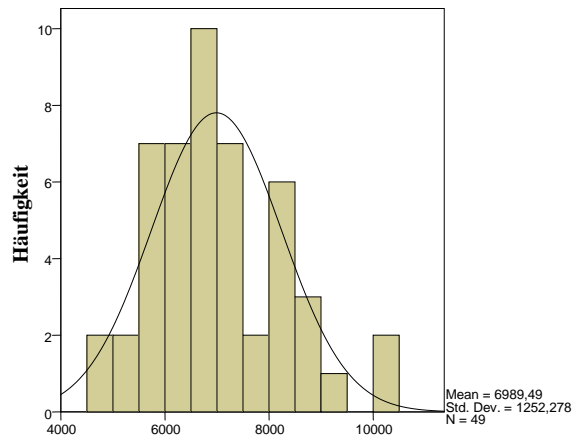


Abb. Nr. 10: Mit indirekter Kalorimetrie und ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest gemessene E. E.-Werte

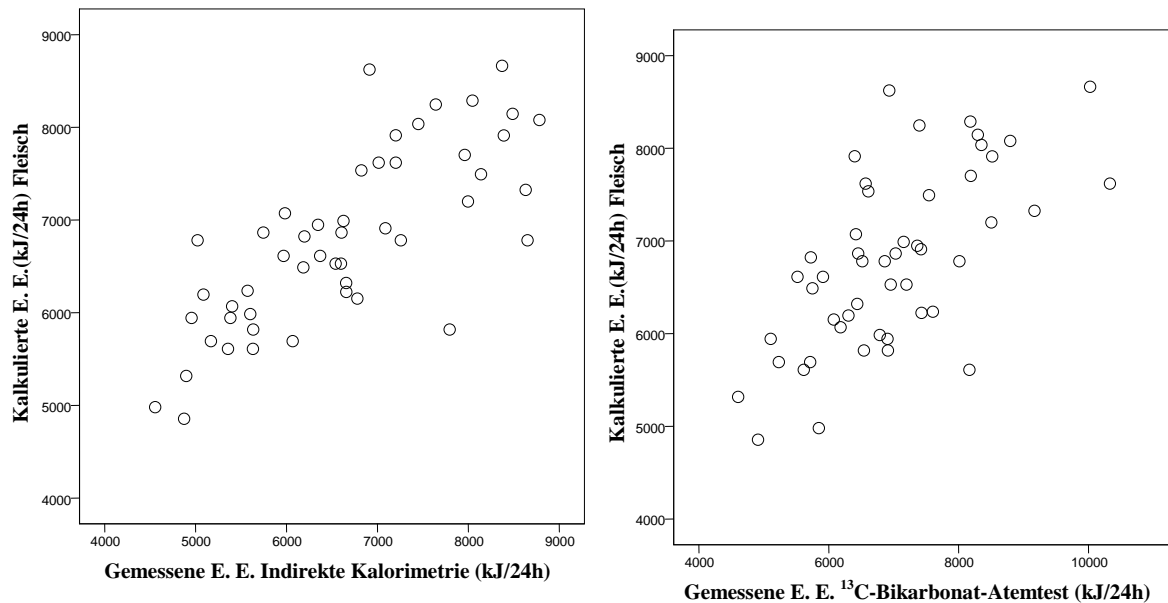


Abb. Nr. 11: Verteilung der mittels indirekter Kalorimetrie und des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests ermittelten Werte im Vergleich mit den kalkulierten Werten nach Fleisch

4.6. Gemessene versus kalkulierte Werte

Bei jedem Patienten wurde die Abweichung der mit den zwei unterschiedlichen Verfahren gemessenen Werte von dem berechneten "Soll", dem E. E.-Wert nach Harris-Benedict, ermittelt. Die Abweichungen können jeweils positiv (der gemessene E.E.-Wert ist höher als der nach Harris-Benedict kalkulierte E. E.-Wert) oder negativ (der gemessene E. E.-Wert ist niedriger als der nach Harris-Benedict kalkulierte E.E.-Wert) sein. Die Tendenz der Abweichung (positiv oder negativ) wurde als var 1 bei den mit indirekter Kalorimetrie und als var 2 bei den mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest gemessenen Werten benannt; positive Abweichungen werden als 1, negative als -1 bezeichnet. Die Häufigkeit der negativen bzw. positiven Abweichungen beim jeweiligen Messverfahren wird aus den Tabellen Nr. 24 und Nr. 25 ersichtlich.

Tabelle Nr. 24 : Negative bzw. positive Abweichungen bei den mit der indirekten Kalorimetrie gemessenen E. E.-Werten (var 1)

	Häufigkeit	Prozent
-1	33	67,3
1	16	32,7
Gesamt	49	100,0

Tabelle Nr. 25: Negative bzw. positive Abweichungen bei den mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest ermittelten E. E.-Werten (var 2)

	Häufigkeit	Prozent
-1	22	44,9
1	27	55,1
Gesamt	49	100,0

4.7. Abweichungen von der Harris-Benedict-Formel

Aus Tabelle Nr. 26 wird ersichtlich, wie sich die beiden Messverfahren in Bezug auf den nach Harris-Benedict kalkulierten Grundumsatzwert verhalten. Beim größten Anteil der Untersuchten (19 Patienten, 38,8%) wurde mit beiden Messverfahren ein im Vergleich zum kalkulierten "Soll"-Wert niedrigeres Resultat erzielt. Bei 14 Patienten (28,6%) ergab die indirekte Kalorimetrie einen niedrigeren, der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest jedoch einen höheren E. E.-Wert als der kalkulierte Wert. Bei 13 Patienten (26,5%) wurden sowohl mit der indirekten Kalorimetrie als auch mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest höhere und bei 19 Patienten niedrigere E. E.-Werte ermittelt als die Kalkulation nach Harris-Benedict vorgab. Nur bei einem kleinen Teil der Untersuchten (3 Patienten; 6,1%) ergab die indirekte Kalorimetrie höhere, der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest jedoch niedrigere Werte im Vergleich mit dem kalkulierten Grundumsatz.

Tabelle Nr. 26: Übersicht der Verteilungen var 1, var 2

		var 2		Gesamt	
		-1,00	1,00		
var 1	-1	Anzahl	19	14	33
		% der Gesamtzahl	38,8%	28,6%	67,3%
	1	Anzahl	3	13	16
		% der Gesamtzahl	6,1%	26,5%	32,7%
Gesamt		Anzahl	22	27	49
		% der Gesamtzahl	44,9%	55,1%	100,0%

var 1 = Abweichungen bei indirekter Kalorimetrie; var 2 = Abweichungen beim ¹³C-Bikarbonat-Atemtest

4.8. Korrelationen zwischen kalkulierten und gemessenen E. E.-Werten im gesamten Kollektiv

Im Nachfolgenden wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die einzelnen ermittelten E. E.-Werte berechnet: kalkuliert nach Harris-Benedict und nach Fleisch sowie nach dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bzw. der indirekten Kalorimetrie. Der Spearman-Test bestätigt, dass sämtliche genannten Werte (außer RQ) untereinander signifikant korrelieren. Eine Übersicht der berechneten Korrelationskoeffizienten findet sich in Tabelle Nr. 27.

Tabelle Nr. 27: Korrelationen zwischen den kalkulierten und gemessenen E. E.-Werten

Spearman-Rho		Kalkul. E. E. Harris-B. (kJ/24h)	Kalkul. E. E. Fleisch (kJ/24h)	Gemess. E. E. ^{13}C -Bikarb. (kJ/24h)	Gemess. E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)
Kalkulierte E. E. Harris-B. (kJ/24h)	Korr.-koeff.	1,000	0,990(**)	0,645(**)	0,785(**)
	Signif. (2-seitig)		0,000	0,000	0,000
	N	49	49	49	49
Kalkulierte E. E. Fleisch (kJ/24h)	Korr.-koeff.	0,990(**)	1,000	0,648(**)	0,777(**)
	Signif. (2-seitig)	0,000		0,000	0,000
	N	49	49	49	49
Gemessene E. E. ^{13}C -Bikarb. R_CO ₂ (kJ/24h)	Korr.-koeff.	0,644(**)	0,647(**)	1,000(**)	0,650(**)
	Signif. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	49	49	49	49
Gemessene E. E. ^{13}C -Bikarb. (kJ/24h)	Korr.-koeff.	0,645(**)	0,648(**)	1,000	0,652(**)
	Signif. (2-seitig)	0,000	0,000		0,000
	N	49	49	49	49
Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie RQ (kJ/24h)	Korr.-koeff.	0,136	0,118	0,255	0,079
	Signif. (2-seitig)	0,352	0,419	0,077	0,590
	N	49	49	49	49
Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)	Korr.-koeff.	0,785(**)	0,777(**)	0,652(**)	1,000
	Signif. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	
	N	49	49	49	49

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

4.9. Korrelationen zwischen kalkulierten und gemessenen E. E.-Werten in Untergruppen

Des Weiteren wurde geprüft, ob die mit den zwei unterschiedlichen Verfahren (indirekte Kalorimetrie, ¹³C-Bikarbonat-Atemtest) gemessenen E. E.-Werte in den nach verschiedenen Aspekten aufgeteilten Patientengruppen korrelieren.

4.9.1. Korrelation der E. E.-Werte bei Männern und Frauen

Nach geschlechtsspezifischer Aufteilung des Patientenkollektivs ergab sich, dass die E. E.-Werte beider Messverfahren bei den Männern signifikant auf dem Niveau 0,01 korrelieren; bei den Frauen wurde ebenfalls eine, allerdings nicht so enge, signifikant positive Korrelation bestätigt (Niveau 0,05). Die einzelnen Korrelationskoeffizienten sind aus den Tabellen Nr. 28 und Nr. 29 ersichtlich.

Tabelle Nr. 28: Korrelation zwischen den mit unterschiedlichen Messverfahren gemessenen E. E.-Werten bei Männern

		Gemessene E. E. ¹³C-Bikarbonat- Atemtest (kJ/24h)	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)
Gemessene E. E. ¹³C-Bikarbonat- Atemtest (kJ/24h)	Korrelations- koeffizient	1,000	0,575(**)
	Signifikanz (2-seitig)		0,000
	N	36	36
Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelations koeffizient	0,575(**)	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	
	N	36	36

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle Nr. 29: Korrelation zwischen den mit unterschiedlichen Messverfahren gemessenen E. E.-Werten bei Frauen

		Gemessene E. E. ¹³C-Bikarbonat- Atemtest (kJ/24h)	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)
Gemessene E. E. ¹³C-Bikarbonat- Atemtest (kJ/24h)	Korrelations- koeffizient	1,000	0,626(*)
	Signifikanz (2-seitig)		0,022
	N	13	13
Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelations- koeffizient	0,626(*)	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,022	
	N	13	13

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

4.9.2. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Stadium

Nachfolgend wurde geprüft, ob die nach den beiden unterschiedlichen Verfahren gemessenen E. E.-Werte bei Patienten verschiedener Schweregrade nach Child-Pugh korrelierten (siehe Tabelle Nr. 30). Es stellte sich heraus, dass in den Gruppen Child-A und Child-C signifikante Korrelationen zwischen den mit indirekter Kalorimetrie bzw. mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest gemessenen E. E.-Werten bestehen (jeweils auf Niveau 0,01). In der mittleren Gruppe, dem Schweregrad Child B, wurde jedoch keine Korrelation gefunden.

Tabelle Nr. 30: Korrelationen zwischen den auf unterschiedliche Weise gemessenen E. E.-Werten in Patientengruppen verschiedener Child-Pugh-Schweregrade

Child-Stadium			Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat-Atemtest (kJ/24h)	Gemessene E. E. Indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)
Child A	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat-Atemtest (kJ/24h)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,929(*)
		Signifikanz (2-seitig)		0,003
		N	7	7
	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeffizient	0,929(*)	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,003	
		N	7	7
Child B	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat-Atemtest (kJ/24h)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,238
		Signifikanz (2-seitig)		0,358
		N	17	17
	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeffizient	0,238	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,358	
		N	17	17
Child C	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat-Atemtest (kJ/24h)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,749(*)
		Signifikanz (2-seitig)		0,000
		N	25	25
	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeffizient	0,749(*)	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,000	
		N	25	25

*Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

4.9.3. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit vom MELD-Score

Es wurde geprüft, ob die anhand der beiden Verfahren ermittelten E. E.-Werte in den anhand des MELD-Score gebildeten Patientengruppen korrelieren. Wie Tabelle Nr. 31 zeigt, wurden

in vier Gruppen signifikante Korrelationen zwischen den gemessenen E. E.-Werten bestätigt; in der Gruppe mit einem MELD-Score von >35 jedoch nicht.

Tabelle Nr. 31: Korrelationen zwischen den nach zwei verschiedenen Methoden gemessenen E. E.-Werten bei Patienten unterschiedlicher MELD-Score-Gruppen

MELD-Score-Gruppen			Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)
MELD-Score < 20	Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,943(**)
		Signifikanz (2-seitig)		0,005
		N	6	6
	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelations-	0,943(**)	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,005	
		N	6	6
MELD-Score 20 bis 25	Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,689(**)
		Signifikanz (2-seitig)		0,004
		N	15	15
	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	0,689(**)	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,004	
		N	15	15
MELD-Score 25 bis 30	Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,627(*)
		Signifikanz (2-seitig)		0,039
		N	11	11
	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	0,627(*)	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,039	
		N	11	11
MELD-Score 30 bis 35	Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,818(**)
		Signifikanz (2-seitig)		0,004
		N	10	10
	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	0,818(**)	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	0,004	
		N	10	10
MELD-Score >35	Gemessene E. E. indir. Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,000
		Signifikanz (2-seitig)		1,000
		N	7	7
	Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	0,000	1,000
		Signifikanz (2-seitig)	1,000	
		N	7	7

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). *Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

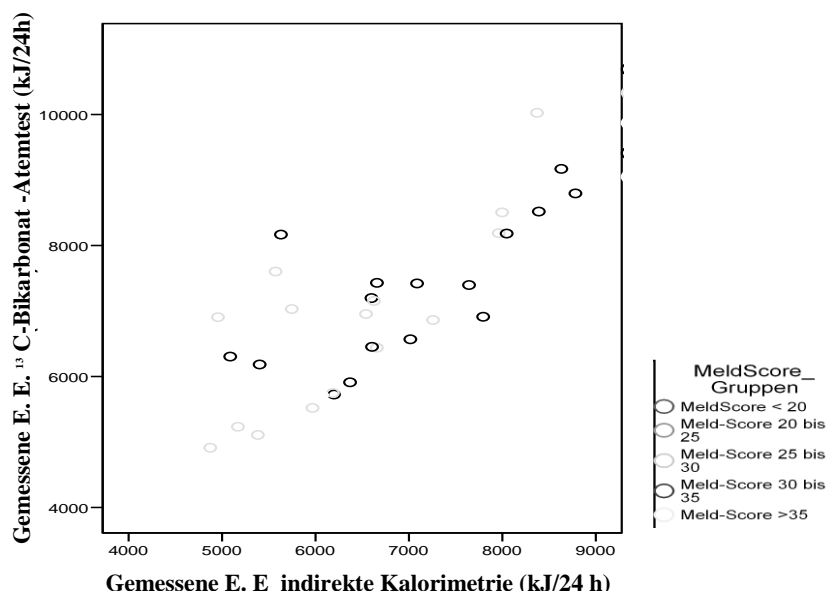


Abb. Nr. 12: Verteilung der mittels indirekter Kalorimetrie und des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests gemessenen Werte in den einzelnen MELD-Score-Gruppen.

4.9.4. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit von der Aszitesbildung

Der Umstand, dass in zwei Untergruppen (Child-Pugh-Schweregrad B und MELD-Score-Gruppe >35) die nach den beiden verglichenen Messverfahren ermittelten E. E.-Werte nicht korrelierten, war der Anlass dafür, das Vorhandensein von Korrelationen auch in anderen Untergruppen zu überprüfen. Hierbei stellte sich heraus, dass bei Patienten mit bzw. ohne Aszites häufiger Unterschiede in den ermittelten E. E.-Werten auftraten als in anderen Subgruppen. Um diesen Eindruck zu verifizieren, wurden das Gesamtkollektiv in drei Untergruppen eingeteilt: Gruppe 1 (10 Patienten) mit sonografisch bestätigtem Aszites; Gruppe 2 (24 Patienten) mit klinisch diagnostiziertem Aszites und Gruppe 3 (15 Patienten) ohne Aszitesbildung. Auf dieser Grundlage wurden nachfolgend die Korrelationen nach Spearman berechnet.

Wie in Tabelle Nr. 32 gezeigt, liegt bei Patienten mit sonografisch nachgewiesenem Aszites eine enge Korrelation zwischen den E. E.-Werten nach indirekter Kalorimetrie bzw. nach ¹³C-Bikarbonat-Atemtest vor (signifikant auf dem Niveau 0,01). Siehe dazu Tabelle Nr. 32.

Tabelle Nr. 32: Korrelation zwischen den gemessenen E. E.-Werten bei Patienten mit sonografisch belegtem Aszites

		Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)
Gemessene E. E. ¹³C-Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,782(*)
	Signifikanz (2-seitig)		0,008
	N	10	10
Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	0,782(*)	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,008	
	N	10	10

*Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Auch bei Patienten, bei denen der Aszites anhand klinischer Symptomatik diagnostiziert wurde, wurde eine signifikante Korrelation (Niveau 0,01) bestätigt (siehe Tabelle Nr. 33).

Tabelle Nr. 33: Korrelation zwischen den auf unterschiedliche Weise gemessenen E. E.-Werten bei Patienten mit klinisch belegtem Aszites

		Gemessene E. E. ¹³ C-Bikarbonat (kJ/24h)	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)
Gemessene E. E. ¹³C-Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,738(*)
	Signifikanz (2-seitig)		0,000
	N	24	24
Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	0,738(*)	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	
	N	24	24

*Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Bei Patienten, bei denen kein Aszites nachgewiesen wurde, konnte jedoch keine Korrelation zwischen den mit indirekter Kalorimetrie und mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest gemessenen E. E.-Werten nachgewiesen werden. Die Details sind Tabelle Nr. 34 zu entnehmen.

Tabelle Nr. 34: Korrelation zwischen den mit indirekter Kalorimetrie und dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest gemessenen RR-Werten bei Patienten ohne Aszites

		Gemessene E. E. ^{13}C -Bikarbonat (kJ/24h)	Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)
Gemessene E. E. ^{13}C -Bikarbonat (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	1,000	0,432
	Signifikanz (2-seitig)		0,108
	N	15	15
Gemessene E. E. indirekte Kalorimetrie (kJ/24h)	Korrelationskoeff.	0,432	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,108	
	N	15	15

Es wurde keine Korrelation gefunden.

4.9.5. Korrelation der E. E.-Werte in Abhängigkeit von den Base-Excess-Werten

Da in drei getesteten Untergruppen (Patienten des Child-Pugh-Schweregrads B, Patienten mit MELD-Score über 35 und Patienten ohne Aszites) keine Korrelationen zwischen den mit den beiden Messverfahren ermittelten E. E.-Werten vorlagen, wurde nachfolgend geprüft, ob dieser Umstand evtl. auf unterschiedliche Base-Excess-Werte der Patienten zurückzuführen sein kann. Ein möglicher Einfluss des verabreichten Bikarbonats auf Messergebnisse des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests war a priori nicht auszuschließen.

Das untersuchte Kollektiv wurde deshalb nach den Base-Excess-Werten in drei Gruppen (< -3; -3 bis +3 und > +3) aufgeteilt. In den so gebildeten Gruppen wurden Korrelationen zwischen dem Soll-Wert nach Harris-Benedict und den mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest ermittelten E. E.-Werten berechnet.

Die in Tabelle Nr. 35 zusammengefassten Resultate bestätigen, dass bei Patienten mit normalen BE-Werten (im Bereich zwischen -3 bis +3) die anhand des ^{13}C -Bikarbonat-

Atemtests gemessenen E. E.-Werte signifikant mit den Sollwerten nach Harris-Benedict korrelieren.

Tabelle Nr. 35: Korrelation zwischen den E. E.-Werten bei Patienten mit normalen Base-Excess-Werten (-3 bis +3)

		E. E. n. Harris- Benedict	E. E. n. ¹³C- Bikarbonat- Atemtest
E. E. n. Harris- Benedict	Korrelationskoeff.	1,000	0,692(*)
	Signifikanz (2-seitig)		0,001
	N	20	20
E. E. n. ¹³C- Bikarbonat- Atemtest	Korrelationskoeff.	0,692(*)	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	
	N	20	20

*Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Dagegen fanden sich bei Patienten mit abnormalen BE-Werten keine Korrelationen zwischen den mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest ermittelten E. E.-Werten und dem Sollwert nach Harris-Benedict (siehe Tabellen Nr. 36 und 37).

Tabelle Nr. 36: Korrelation zwischen den E. E.-Werten nach Harris-Benedict und nach dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest bei Patienten mit erniedrigten Base-Excess-Werten (<-3)

		E. E. Harris- Benedict	E. E. ¹³C- Bikarbonat- Atemtest
E. E. Harris- Benedict	Korrelationskoeff.	1,000	0,257
	Signifikanz (2-seitig)		0,623
	N	6	6
E. E. ¹³C- Bikarbonat- Atemtest	Korrelationskoeff.	0,257	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,623	
	N	6	6

Es besteht keine Korrelation zwischen den nach Harris-Benedict berechneten und den mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest gemessenen Werten.

Tabelle Nr. 37: Korrelation zwischen den E. E.-Werten nach Harris-Benedict und nach dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest bei Patienten mit erhöhten Base-Excess-Werten (> +3)

		E. E. Harris- Benedict	E. E. ¹³C- Bikarbonat- Atemtest
E. E. Harris- Benedict	Korrelationskoeff.	1,000	0,125
	Signifikanz (2-seitig)		0,633
	N	17	17
E. E. ¹³C- Bikarbonat- Atemtest	Korrelationskoeff.	0,125	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,633	
	N	17	17

Es besteht keine Korrelation zwischen den nach Harris-Benedict berechneten und den mit dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest gemessenen Werten.

4.10. Hypo- und Hypermetabolismus bei Leberzirrhose

4.10.1. Anteil abnormaler E. E.-Werte bei indirekter Kalorimetrie

Abschließend wurde geprüft, welchen Anteil am gesamten Patientenkollektiv hypometabole (<80% des Sollwerts nach Harris-Benedict) und hypermetabole (>120% des Sollwerts nach Harris-Benedict) Patienten ausmachen. Bei einer Zugrundelegung der E. E.-Werte, die anhand der indirekten Kalorimetrie ermittelt wurden, fanden sich in dem untersuchten Patientenkollektiv ungewohnt geringe Anteile in der hypo- bzw. hypermetabolen Gruppe – jeweils nur 4,1% (siehe Tabelle Nr. 38).

Tabelle Nr. 38: Verteilung der Patienten nach Hypo- Normo- und Hypermetabolismus aufgrund der mit indirekter Kalorimetrie ermittelten E. E.-Messwerte.

	Häufigkeit	Prozent
Hypometabol	2	4,1
Normometabol	45	91,8
Hypermetabol	2	4,1
Gesamt	49	100,0

4.10.2. Anteil abnormaler E. E.-Werte beim ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest

Bei Analyse der mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest ermittelten E. E.-Werte ergab sich eine abweichende Verteilung der Patienten: Demnach fanden sich innerhalb des Kollektivs 7 hypermetabole (14,26%), 2 hypometabole (4,1%) und 40 normometabole (81,6%) Patienten (siehe dazu Tabelle Nr. 39).

Tabelle Nr. 39: Verteilung der Patienten nach Hypo-, Normo- und Hypermetabolismus aufgrund der E. E.-Messwerte mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest.

	Häufigkeit	Prozent
Hypometabol	2	4,1
Normometabol	40	81,6
Hypermetabol	7	14,3
Gesamt	49	100,0

4.11. Patientenzufriedenheit mit den Messverfahren

Letztlich wurde die Zufriedenheit der Patienten mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest und der indirekten Kalorimetrie geprüft. Zu diesem Zweck wurden die nach Abschluss der beiden Messverfahren von den Patienten ausgefüllten Patientenfragebögen (s. Anhang) ausgewertet.

Wie Tabelle Nr. 40 zu entnehmen ist, wurden die beiden Methoden von den meisten Patienten (59,2% beim ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest und 44,4% bei der indirekten Kalorimetrie) mit dem Wert 2 auf der 10-stelligen Ratingskala bewertet; 25,9% bzw. 22,2% bewerteten die beiden Verfahren sogar mit einer Eins. Die große Mehrheit der untersuchten Patienten würde sich auch ein weiteres Mal den beiden Messverfahren unterziehen (92,5% dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest und 81,4% der indirekten Kalorimetrie); lediglich 7,4% der Befragten würden einer Durchführung des Atemtests und 18,5% der Befragten einer Durchführung der indirekten Kalorimetrie nicht erneut zustimmen.

Tabelle Nr. 40: Auswertung des Fragebogens zur Patientenzufriedenheit

Wert	¹³ C-Bikarbonat-Atemtest		Indirekte Kalorimetrie	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0	0	0	0	0
1	7	25,93	6	22,22
2	16	59,26	12	44,44
3	1	3,70	2	7,41
4	2	7,41	3	11,11
5	0	0	1	3,70
6	1	3,70	2	7,41
7	0	0	1	3,70
8	0	0	0	0
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
Σ	27	100	27	99,99
Erneute Teilnahme JA				
	25	92,59	22	81,48
Erneute Teilnahme NEIN				
	2	7,41	5	18,52
Σ	27	100	27	100

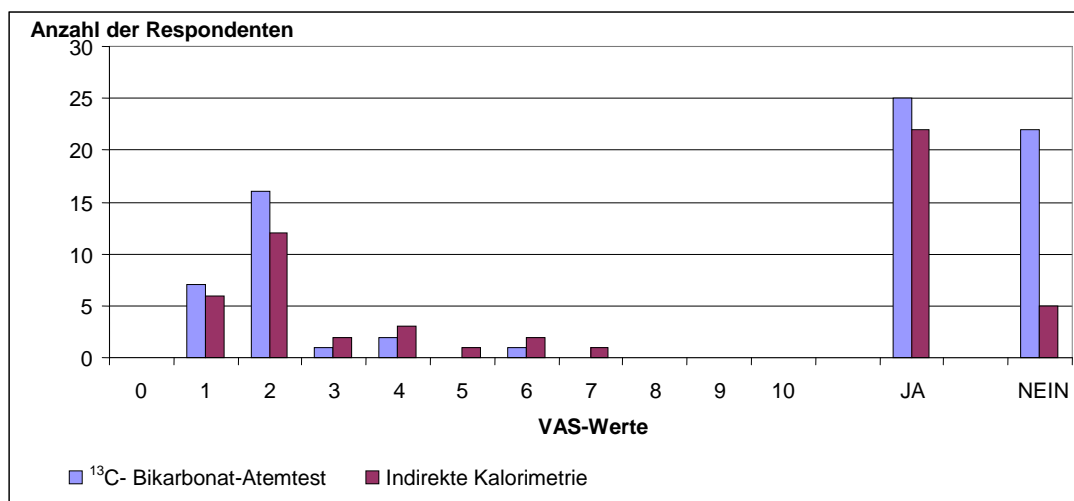


Abb. Nr. 13: Bewertung der beiden Testverfahren durch die Patienten. Die letzten beiden Spalten beziehen sich auf die Frage, ob sich der Befragte dem jeweiligen Verfahren nochmals unterziehen würde.

5. Diskussion

Ziel der vorgelegten Studie war es, die Validität des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests bei Patienten mit Leberzirrhose zu überprüfen. Die positiven Erwartungen stützten sich, wie bereits einleitend dargelegt, auf eine Reihe bisher veröffentlichter Studien zur Validierung des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests, wenngleich diese Untersuchungen überwiegend an Neu- bzw. Frühgeborenen beziehungsweise an sehr kleinen Probandenkollektiven vorgenommen wurden.¹²⁻²⁰

Die zu Grunde liegende Hypothese bestand in der Annahme, dass sich der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest auch in dieser aus der Sicht des Stoffwechsels interessanten Patientengruppe als valide erweisen würde, was neben einer möglichen Verbesserung der Ernährungsbilanzierung die Effektivität der Erforschung diverser, bislang noch nicht ausreichend geklärter Aspekte – etwa des Hypermetabolismus und dessen prädiktiven Wertes auf das Outcome nach Lebertransplantation – vereinfachen und die Rahmenbedingungen, insbesondere im Feldversuch, erheblich optimieren könnte.

5.1. ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bei Leberzirrhose-Patienten

Eine erste Auswertung der Resultate im Rahmen der vorgelegten Studie ließ vermuten, dass der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest, entsprechend den Erwartungen, auch bei Patienten mit Leberzirrhose valide sei. Im gesamten, gemessen an den bisherigen Veröffentlichungen größten Kollektiv von 49 Patienten konnten signifikante Korrelationen des Spearman-Rank-Tests zwischen den nach dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest und den nach der Referenzmethode, der indirekten Kalorimetrie, gewonnenen Resultaten belegt werden.

Auch in Teilgruppen des Patientenkollektivs wurden signifikante Korrelationen bestätigt. So korrelieren die mit dem Atemtest ermittelten durchschnittlichen E. E.-Werte bei Männern und Frauen signifikant mit den durch indirekte Kalorimetrie gemessenen E. E.-Werten. Eben solche Korrelationen ergaben sich in beinahe allen geprüften Patientenuntergruppen – doch es gab auch Ausnahmen.

Die Unterteilung des gesamten Patientenkollektivs anhand der Child-Pugh-Stadien A, B und C in drei Untergruppen zeigte, dass nur in den Patientengruppen mit Child-Pugh-Stadium A und C Korrelationen bestanden; in der Gruppe der Patienten mit Child-Pugh-Stadium B konnte dagegen keine Korrelation zwischen den mit indirekter Kalorimetrie bzw. Atemtest ermittelten Werten bestätigt werden.

Ein ähnlich widersprüchlicher Sachverhalt ergab sich bei der Suche nach Korrelationen zwischen den Messwerten nach erfolgter Aufteilung des Kollektivs anhand der MELD-Score-

Werte. Die E. E.-Ergebniswerte des Atemtests bzw. der indirekten Kalorimetrie korrelieren in den vier ersten MELD-Score-Gruppen (MELD-Score unter 35) signifikant; bei Patienten mit einem MELD-Score über 35 bestand zwischen den beiden Verfahren keine Korrelation mehr. Eine Überprüfung der Korrelationen zwischen den mit den unterschiedlichen Messverfahren ermittelten E. E.-Werten bei verschiedenen Patientengruppen ergab, dass auch bei Patienten, bei denen sich kein Aszites ausgebildet hatte, keine Korrelation zwischen den per ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest respektive per indirekter Kalorimetrie gemessenen Werten besteht, während diese Werte bei allen Patienten, die einen sonografisch oder klinisch diagnostizierten Aszites aufwiesen, auf hoch signifikante Weise korrelierten. Eine Erklärung für das Ausscheren der Gruppe der aszitesfreien Patienten war zunächst nicht vorhanden.

5.2. Einfluss des Base-Excess-Status auf den ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest

Insgesamt wurde daher in drei verschiedenen Untergruppen des Patientenkollektivs beobachtet, dass die anhand des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests ermittelten E. E.-Werte nicht mit den E. E.-Werten nach indirekter Kalorimetrie korrelierten – eine Feststellung, die in dieser Form nicht als Zufallsbefund angesehen werden kann, zumal die Zahl der Patienten zumindest in zwei der drei Untergruppen ausreichend groß ist, um entsprechend aussagekräftige Resultate zu gewährleisten.

Bei der Suche nach einer plausiblen Erklärung für diesen Sachverhalt fiel auf, dass in der Untergruppe der aszitesfreien Patienten vermehrt abnormale Base-Excess-Werte zu verzeichnen waren. Um zu überprüfen, ob möglicherweise hier die Ursache für die fehlenden Korrelationen zwischen den beiden verglichenen Messverfahren liegen könnte, erfolgte eine Unterteilung des gesamten Patientenkollektivs nach den gemessenen Base-Excess-Werten in drei Gruppen (<-3 , -3 bis $+3$, $>+3$). Anschließend wurde berechnet, ob in den so gebildeten Untergruppen eine Korrelation zwischen den per ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest und indirekter Kalorimetrie ermittelten E. E.-Werten besteht.

Die Analyse der Korrelationen zeigte, dass in der Gruppe der Patienten mit normalen BE-Werten die Messwerte des Energieumsatzes nach ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest und indirekter Kalorimetrie korrelierten; in den beiden anderen Patientengruppen (mit bestehender Azidose bzw. Alkalose) wurden keine Korrelationen zwischen den verglichenen Werten gefunden. Somit ist anzunehmen, dass die bei aszitesfreien Patienten fehlende Korrelation auf das gehäufte Vorkommen abnormaler BE-Werte in dieser Untergruppe zurückzuführen ist.

Ob diese Erklärung auch für die Untergruppe der Patienten mit Child-Pugh-Stadium B und MELD-Score >35 zutrifft, war anhand der zur Verfügung stehenden Daten leider nicht zu beantworten.

5.3. Validität des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests bei Leberzirrhose

Inwieweit die fehlende Übereinstimmung zwischen den Teilresultaten nach dem ¹³C-Bikarbonat-Atemtest und der indirekten Kalorimetrie zu Lasten der Validität des Atemtests geht, bleibt indes noch zu klären. Denn es ist durchaus nicht so, dass die Resultate der indirekten Kalorimetrie, die in die meisten Validierungsstudien als Referenzwerte einfließen, unangefochten wären.

In der Vergangenheit haben sich bereits einige Studien kritisch mit der Validität der indirekten Kalorimetrie als sog. klinischem Goldstandard befasst – insbesondere wenn es um Patienten ging, bei denen bestimmte physiologische Merkmale nicht im Bereich der Normalwerte lagen.

So veröffentlichten Shanbhogue und Kollegen⁵⁷ Ende der 80er Jahre ihre kritische Auseinandersetzung mit den Messresultaten der indirekten Kalorimetrie bei Leberkranken. Die Autoren hatten die totale REE bei zehn Patienten im Endstadium der Leberkrankheit und 31 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Entgegen allen Erwartungen traten zwischen den verglichenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Grundumsatzwerte auf, obwohl die klinische Untersuchung der Leberzirrhosepatienten bei einem beachtlichen Teil deutliche Hinweise auf einen vorliegenden Hypermetabolismus ergeben hatte. Nach Einbeziehung der 24-Stunden-Urin-Kreatininwerte als Maß für die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM) traten sehr wohl signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe auf. Nachdem die ermittelten E. E.-Werte ins Verhältnis zu jeweils einem Gramm Urin-Kreatinin gesetzt wurden, betrug der durchschnittliche Grundumsatz bei den Patienten 1900 kcal/g Urin-Kreatinin, bei den gesunden Kontrollen nur 1180 kcal/g. Anhand des so berechneten Energieumsatzes war es möglich, den hypermetabolen Status der Patienten zu bestätigen.

Die Autoren kritisierten insbesondere den Umstand, dass die Validität der Harris-Benedict-Formel, die als Referenzwert zur Beurteilung der gemessenen E. E.-Werte herangezogen wird, von einer engen Korrelation zwischen E. E. und Körperzellmasse (BCM) abhängig ist.⁵⁷ Dies ermögliche zwar eine Korrektur der kalkulierten Werte unter Berücksichtigung des Alters und Geschlechts des Untersuchten; bei adipösen und/oder unterernährten Patienten sei die Validität der Harris-Benedict-Formel jedoch in Frage zu stellen. Aus diesem Grund schlugen die Autoren vor, bei so betroffenen Patienten die ermittelten Werte des Energieumsatzes in Bezug auf die fettfreie Körpermasse auszudrücken. Insbesondere bei chronisch schwer leberkranken Patienten sei ein solches Vorgehen empfehlenswert, da bei diesen Patienten ein erhöhter Proteinkatabolismus vorliege.

Zwei Jahre später wendete ein Forscherteam um W. John aus den USA einen ähnlichen Ansatz an. Hier verglichen die Autoren die E. E.-Werte von 20 Patienten mit alkoholischer Hepatitis mit den Werten einer gesunden Kontrollgruppe. Erst nach Berechnung des Energieumsatzes in Bezug auf 24-Stunden-Urin-Kreatininwerte stellte sich heraus, dass die leberkranken Patienten einen signifikant höheren Energieumsatz hatten als die Kontrollgruppe.⁵⁸ Demnach, so die Autoren, handelte es sich bei ihren Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung ebenfalls um solche mit hypermetabolem Status.

In den nachfolgenden einschlägigen Veröffentlichungen wurde der zunächst verfolgte Ansatz, die E. E.-Werte zum Gehalt des Kreatinins in Bezug zu setzen, wieder aufgegeben, da Kreatinin in der Leber zum fertigen Endprodukt transmethyliert wird und daher gerade bei Leberpatienten Abweichungen der Kreatininwerte von der Norm zu erwarten seien, was zu Verzerrungen der Resultate führen könnte.

Die von Shanbhogue und John geäußerten Zweifel an der Validität der Harris-Benedict-Formel bei unterernährten Patienten konnten bislang nicht zufriedenstellend ausgeräumt werden.

Die Frage, ob die indirekte Kalorimetrie dazu geeignet ist, in allen klinischen Situationen – auch bei Patienten mit bestimmten pathologisch veränderten Laborparametern – geeignete Referenzwerte für die Validierung des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests zu liefern, muss vorerst unbeantwortet bleiben. Zumindest bei Neugeborenen wird die indirekte Kalorimetrie von einigen Autoren als nicht optimales Verfahren bewertet.^{59,60}

5.4. ¹³C-Bikarbonat-Atemtest und Säure-Basen-Gleichgewicht

Natürlich ist an dieser Stelle auch eine kritische Hinterfragung der Validität des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests bei Patienten mit von der Norm abweichenden klinisch-biochemischen Werten angebracht.

Meineke et al befassten sich mit der Kinetik des markierten Bikarbonats. Sie stellten fest, dass die Applikation von Dosen zwischen 12,5 und 100 mg ¹³C-Bikarbonat keinen Einfluss auf die Kinetik der CO₂-Wiederfindung hat. Nach oraler Gabe des Tracers im o. g. Dosierungsbereich erschien dieser mit einer Halbwertszeit von einer Stunde mit einer durchschnittlichen Wiederfindungsrate von rund 60% in der Exhalationsluft.⁶¹

Doch auch über abweichende Resultate bei der ¹³C-Bikarbonat-Elimination, und zwar bei abnormalem Säure-Base-Status, wurde berichtet. Leese et al stellten fest, dass bei vorliegender Azidose die Elimination von ¹³C-Bikarbonat nach aus per os verabreichtem Tracer signifikant geringer ist als bei Alkalose.⁶² Reaich und Mitarbeiter berichteten über infusionsbedingte Veränderungen der CO₂-Freisetzung.⁶³

Zur Berechnung des Einflusses des ^{13}C -Bikarbonat-Pools auf die Expirationsrate sowie die Beeinflussung des Pools durch die Gabe des Tracers wurden Mitte der 90er Jahre Computerprogramme erarbeitet und vorgestellt.⁶⁴ In einer Reihe von Studien, die sich mit der Wiederfindungsrate markierten Kohlenstoffs befassten, wurden Abweichungen der Wiederfindungsraten von bis zu 100% beschrieben. Gresham und Kollegen untersuchten daraufhin im Tierexperiment die Wiederfindungsrate des radioaktiven Kohlenstoffisotops ^{14}C in unterschiedlichen Organen.⁶⁵ Sie gingen davon aus, dass signifikante Unterschiede der Tracerfreisetzung in den verschiedenen Organsystemen zu erwarten seien, die u. a. dadurch zustande kommen, dass Kohlenstoff in einigen Organen in größerem Maße in Oxalazetat inkorporiert werde als in anderen und somit nicht bzw. nur mit Verzögerung in Form von CO_2 in der Atemluft erscheinen würde. Dies ließ vermuten, dass in Organen, in denen solche metabolische Prozesse vermehrt ablaufen, wie zum Beispiel in der Leber, die Wiederfindungsrate des ^{14}C geringer sein würde. Die Analyse der Resultate zeigte schließlich, dass zwischen den Wiederfindungsraten in den einzelnen Organsystemen zwar Unterschiede beobachtet wurden (in der Reihenfolge Leber > Gastrointestinaltrakt > Muskel > Niere), doch traten keine signifikanten Unterschiede zwischen glukoneogenen und nicht-glukoneogenen Organen auf. Dies berechtigte, so Gresham, zu einer Berechnung der Ganzkörper-Wiederfindungsrate, wenn auch nicht auszuschließen sei, dass im Falle eines besonders langsam perfundierten CO_2 -Pools Abweichungen aufträten. Diese wären jedoch, so die Autoren, gemessen an der Gesamtfreisetzung des CO_2 , gering und bewirkten am Endergebnis keine maßgeblichen Änderungen.

Anders verhält es sich bei Patienten, denen eine Infusion verabreicht wird. Veeneman und Mitarbeiter berichten, dass Dialysepatienten normale oder erhöhte E. E.-Werte hätten, die häufig als Folge der Malnutrition angesehen werden. Während einer Dialyse würden jedoch die E. E.-Messungen (hier mit indirekter Kalorimetrie) keine exakten Resultate liefern, da der ^{13}C -Bikarbonat-Influx den ^{13}C -Bikarbonat-Turnover sowie die ^{13}C -Bikarbonat-Exspiration ansteigen ließe.⁶⁶

Zander wies wiederholt auf den nicht zu vernachlässigenden Einfluss iatrogen ausgelöster Änderungen des HCO_3 -Pools auf das Säure-Basen-Gleichgewicht und insbesondere auf den Basenüberschuss hin. Infusionslösungen ohne ^{13}C -Bikarbonat erzeugten beim Patienten eine Dilutions-Azidose, da mit der Infusion die HCO_3 -Konzentration des gesamten Extrazellularraumes verdünnt werde. Aktuelle Beispiele zeigten, dass intraoperativ leicht eine iatrogene Dilutionsazidose erzeugt werden könne.^{67,68}

Es bleibt daher festzustellen, dass anhand der mit beiden Verfahren gemessenen E. E.-Werte die Möglichkeit in Betracht zu ziehen ist, dass bei Patienten mit gestörtem Säure-Basen-Verhältnis der Energieumsatz, gemessen mit den beiden verglichenen Verfahren, zu unterschiedlichen Resultaten führt.

5.5. Hypermetabolismus bei Leberzirrhose

Die besagte Unterschiedlichkeit wird insbesondere im Zusammenhang mit der Frage nach dem Anteil hypermetaboler Patienten beim vorliegenden Patientenkollektiv auffällig.

Anhand der indirekten Kalorimetrie fanden sich im gesamten Kollektiv nur zwei Patienten mit einem E. E. >120% des Sollwertes nach Harris-Benedict, was einem Anteil von 4,1% per definitionem¹¹ hypermetaboler Patienten entspricht; ebenso gering ist der Anteil hypometaboler Patienten. Der überwiegende Anteil der Patienten ist nach den Messwerten der indirekten Kalorimetrie daher den normometabolen zuzuordnen.

Dieser Befund ist aufgrund veröffentlichter Resultate aus anderen Studien überraschend. Mit einem Anteil äthyltoxisch bedingter Leberzirrhosen von 83% weist das Kollektiv eine auffällige pathogenetische Homogenität auf. John und Mitarbeiter fanden in ihrem Patientenkollektiv mit alkoholbedingter Hepatitis eine im Schnitt um 55% höhere E. E. im Vergleich zur Kontrollgruppe.⁵⁸ Auch in anderen Studien mit Leberzirrhosekranken wurde ein höherer Anteil hypermetaboler Patienten gefunden.^{57,58,69-71} In sofern wäre bei dem im Rahmen der vorgelegten Studie untersuchten Kollektiv a priori hypothetisch ebenfalls ein höherer Anteil hypermetaboler Patienten zu erwarten gewesen.

Anhand des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests wurde ein höherer Anteil hypermetaboler Patienten identifiziert als mit der indirekten Kalorimetrie: Der Prozentsatz der Hypermetabolen stieg hier auf 14,3%, während der Anteil Hypometaboler bei 4,1% unverändert blieb und der Anteil Normometaboler auf 81,6% sank. Unter diesem Aspekt betrachtet erscheinen die Resultate des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests bei Leberzirrhose realitätsnäher als die der indirekten Kalorimetrie. Dieser Befund ist an und für sich nicht neu: Angesichts der bei Leberzirrhose häufig veränderten Körperzusammensetzung wurden bereits Zweifel an der Eignung der indirekten Kalorimetrie zur Bestimmung des Hypermetabolismus geäußert.⁵⁸ Auch andere Autoren wiesen darauf hin, dass der vermeintliche Nachweis der Existenz eines Hypermetabolismus – insbesondere bei Zirrhosepatienten – vom methodischen Vorgehen abhängig sein könnte.^{11, 50, 69,70,72}

Wie die Resultate der aktuellen Studie zeigen, besteht allerdings bei Patienten mit gestörtem Säure-Basen-Haushalt auch beim ¹³C-Bikarbonat-Atemtest die Gefahr der Verfälschung der Messwerte. Da die Leber neben der Niere maßgeblich an der Regulierung des HCO₃-Pools

beteiligt ist,^{67,68} muss bei einer zirrrosebedingt gestörten Leberfunktion prinzipiell mit Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts gerechnet werden. Tatsächlich liegen Berichte vor, wonach ein gestörter Säure-Basen-Haushalt beim Großteil der Patienten vorliegen kann (Charalabopoulos und Kollegen fanden nur in 20% ihres Patientenkollektivs einen normalen Säure-Basen-Status vor).⁷³

In sofern sind, unter Berücksichtigung des aktuellen Erkenntnisstandes, auch die Resultate des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests bei Patienten mit Leberzirrhose tendenziell eher mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren.

5.5.1. Zur prädiktiven Rolle des Hypermetabolismus bei Leberzirrhose

Offen bleibt die Frage, inwieweit Hypermetabolismus per se als Prädiktor für das Outcome nach einer Lebertransplantation geeignet ist. Es mehren sich Berichte von Autoren, denen zufolge eher der mit dem Hypermetabolismus einhergehende Ernährungsstatus für das ungünstige Outcome verantwortlich sei. So stellten Guglielmi und Mitarbeiter fest, dass rund ein Viertel der Leberzirrhose-Patienten unterernährt ist.⁷¹

Auch Müller und Kollegen sehen in der Malnutrition einen der wichtigsten Gründe für die ungünstige Prognose bei Leberzirrhose. In ihrem 123 Patienten zählenden Kollektiv identifizierten sie 18% Hyper- und 31% Hypometabole.⁶⁹ Nach Adjustierung des Grundumsatzes auf die fettfreie Körpermasse stellten die Autoren fest, dass Hypermetabolismus mit signifikanten Verlusten an Muskel- und Körperzellmasse korrelierte. Zu einer ähnlichen Einschätzung kamen Selberg und Kollegen aufgrund der Untersuchung von 150 für die Lebertransplantation vorgesehenen Patienten⁷⁰ (darunter 31% Hypermetabole). Die statistische Analyse bestätigte, dass neben bestehendem Hypermetabolismus auch eine zu niedrige Körperzellmasse (weniger als 35% des Körpergewichts) zu den negativen Prognosefaktoren zählte.

Plauth und Schütz wiesen darauf hin, dass bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ein progressiver Verlust an Fett- und Muskelmasse zu verzeichnen sei, der zu einem Protein-Energie-Mangelzustand führe. Auch dieses Autoren schließen sich der Ansicht an, dass die ungünstige Prognose am ehesten auf diesen Umstand zurückzuführen sei.⁷⁴

Greco und Kollegen stellten fest, dass bei Leberzirrhosepatienten neben Hypermetabolismus auch eine Insulinresistenz sowie eine erhöhte Lipidutilisation zu beobachten sei. Diese metabolischen Defekte seien bereits im Frühstadium der Erkrankung, bei noch normalem Nutritionstatus, zu beobachten.⁷⁵

Dass es sich beim Hypermetabolismus um eine Begleiterscheinung einer ganzen Reihe klinisch kritischer Zustände handelt und demnach auch bei Leberzirrhose nicht unmittelbar auf die gestörte Leberfunktion zurückzuführen ist, erscheint indes zunehmend wahrscheinlich.

So wurde bei bestehendem Hypermetabolismus wiederholt die Steigerung der Aktivität bzw. der Expression proinflammatorischer Zytokine und damit einhergehende chronisch-entzündlicher Prozesse beobachtet: Bereits in älteren Studien wurde darauf hingewiesen, dass Hypermetabolismus in Begleitung chronischer Entzündungszustände auftritt.⁷⁶ In jüngerer Zeit (2002) stellten Langhans und sein Team fest, dass es bei Hypermetabolismus zu entzündungsrelevanten Veränderungen auf molekular-biochemischer Ebene kommt (Aktivierung bzw. gesteigerte Expression proinflammatorischer Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor alpha, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie Nuklearfaktor kappa-B, Interaktionen zwischen Kalziumionen u.a.). Diese Veränderungen sind in die Stimulierung proteolytischer Prozesse eingebunden, tragen zur Kachexie bei und können Hypermetabolismus auslösen.⁷⁷

Im Jahre 2005 berichteten Hibbert und Kollegen über eine Assoziation zwischen Hypermetabolismus und dem C-reaktiven Protein (CRP)⁸. Akohoue et al stellten 2007 fest, dass das proinflammatorische Zytokin IL-8 ein unabhängiger Prädiktor für erhöhten Energieumsatz sei.⁷⁸ Kamimura und Mitarbeiter bestätigten im gleichen Jahr die Korrelation zwischen dem Serum-IL-6-Spiegel und dem Anstieg des Grundumsatzes bei Dialysepatienten.⁷⁹ Dass Hypermetabolismus direkt über die Aktivierung bestimmter Gene ausgelöst werden kann, wurde im Tiermodell (an IFN-gamma-knockout-Mäusen) belegt.⁶

Bei kritischer Betrachtung dieser Beobachtungen erscheint es wahrscheinlich, dass der bei Leberzirrhosepatienten häufig beobachtete hypermetabole Status nicht auf die Leberzirrhose per se, sondern eher auf den dieser ebenfalls zu Grunde liegenden chronisch-inflammatorischen Prozess mit damit eingehender Aktivierung von Entzündungsmediatoren zurückzuführen ist. Ein solcher Zustand, gepaart mit Kachexie, dürfte fraglos ein negativer Prädiktor für das Outcome anstehender chirurgischer Eingriffe sein, der im MELD-Score nicht berücksichtigt wird. Dieser Umstand könnte die von Mathur beschriebene, zunächst paradox anmutende Beobachtung erklären, wonach Hypermetabolismus einen negativen Prognosewert habe, ohne mit dem MELD-Score zu korrelieren.⁵²

Aus klinischer Sicht erscheint insbesondere der Umstand wichtig, dass möglicherweise sowohl dem chronisch inflammatorischen Zustand als auch dem Hypermetabolismus und der begleitenden Kachexie, z. B. durch eine situativ adaptierte antiinflammatorische Therapie

und/oder bilanzierte Ernährung sowie ggf. weitere Maßnahmen, begegnet werden könnte – sinnvollerweise noch bevor den betroffenen Patienten umfangreiche chirurgische Eingriffe wie beispielsweise eine Lebertransplantation zugemutet werden. So vertreten Guglielmi und Mitarbeiter⁷¹ die Ansicht, dass individualisierte Ernährungsempfehlungen aufgrund exakter Bestimmungen des Energieumsatzes die Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Leberzirrhose reduzieren könnten.

5.6. Vorteil kombinierter E. E.-Messverfahren

Junghans und Chwalibog befassten sich in einem Aufsatz mit den Vor- und Nachteilen unterschiedlicher Messverfahren zur Bestimmung des Energieumsatzes.⁵³ Sie betonen, dass der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest die indirekte Kalorimetrie nicht ersetzen, sondern lediglich ergänzen sollte; Gleiches gelte ebenso für die Doubly-Labeled Water Method (DLWM). Jedes dieser Verfahren habe entsprechende Vor- und Nachteile und könne sich je nach Studiendesign als für den Einzelfall geeignet erweisen. Alle drei Verfahren gestatteten bei gleichzeitiger Anwendung eine komplexere Beurteilung des metabolischen und physiologischen Status des untersuchten Organismus.

Dieser Ansatz wird auch durch die Resultate der vorliegenden Arbeit bestätigt: Erst im Vergleich der mit zwei unterschiedlichen Messverfahren ermittelten Ergebnisse gelang die Feststellung, dass die Interpretation der Resultate des Energieumsatzes bei Patienten mit abweichendem Säure-Basen-Status mit gebotener Zurückhaltung erfolgen sollte.

Abschließend bleibt festzustellen, dass der ¹³C-Bikarbonat-Atemtest trotz aller Vorteile, die dieses innovative Instrument in Forschung und Klinik bietet, bei Patienten mit gestörtem Säure-Basen-Gleichgewicht als nicht valide zu bezeichnen ist.

Da gerade bei Leberzirrhose mit Störungen des Säure-Basen-Haushalts gerechnet werden muss,⁶⁷⁻⁷³ erscheint vor der Durchführung des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose die Überprüfung des Säure-Basen-Status empfehlenswert.

Insgesamt wurde im vorliegenden Patientenkollektiv anhand des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests ein höherer Anteil hypermetaboler Patienten ermittelt als anhand der indirekten Kalorimetrie. In der bisher veröffentlichten Fachliteratur wird fast durchweg über höhere Anteile Hypermetaboler bei Leberzirrhose berichtet. Auf diesem Hintergrund könnte von einer Unterschätzung des Anteils hypermetaboler Patienten anhand der indirekten Kalorimetrie gesprochen werden, während die Resultate des Atemtests eher den erwarteten Werten entsprachen.

6. Schlussfolgerungen

In der vorgelegten Studie erfolgte die Prüfung der Validität des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests durch den Vergleich der mit diesem Verfahren gemessenen Grundumsatzwerte mit den E. E.-Werten, die anhand der indirekten Kalorimetrie ermittelt wurden und einer nachfolgenden Berechnung der Korrelationen zwischen diesen Werten.

Die Analyse der Korrelationen zeigte, dass die Resultate des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests in drei verschiedenen Untergruppen des Patientenkollektivs (Patienten ohne Aszites, Patienten mit Child-Stadium B und Patienten mit MELD-Score >35) nicht mit den Messwerten der indirekten Kalorimetrie korrelierten. Somit kann der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bei Patienten mit Leberzirrhose nicht als valide bezeichnet werden.

Eine weiter gehende Analyse lässt vermuten, dass die Ursache der fehlenden Übereinstimmung zwischen den beiden verglichenen Messverfahren im Bereich des Säure-Basen-Haushalts zu suchen ist: Bei Patienten mit Base-Excess-Werten von < -3 und $> +3$ war der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest nicht valide, während die Messwerte des Grundumsatzes bei Patienten mit normalen BE-Werten mit denen der indirekten Kalorimetrie korrelierten.

Es wird angeregt, den möglichen Einfluss der Säure-Basen-Homöostase auf die E. E.-Messwerte anhand des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests an weiteren, ausreichend großen Patientenkollektiven sowie an einem ebenfalls ausreichend großen Kollektiv gesunder Probanden unterschiedlichen Alters vergleichend zu prüfen. Sofern sich die im Rahmen der vorgelegten Studie aufgezeigten Einflüsse des Säure-Basen-Haushalts bestätigen sollten, wäre in dem Zusammenhang die Fragestellung, ob beim Vorliegen von entsprechenden Störungen (Azidose bzw. Alkalose) ggf. geeignete Korrekturfaktoren erarbeitet werden können, mit Hilfe derer die Anwendbarkeit des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests auch bei jenen Patienten gegeben wäre, von besonderem Interesse. Diese Frage zu klären, war anhand der vorliegenden Studie nicht möglich, wäre jedoch beispielsweise durch die Bildung größerer Subgruppen anzustreben.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen der aktuellen Studie an einem Kollektiv von Patienten mit Leberzirrhose (überwiegend äthyltoxischer Genese) erfolgte die Überprüfung der Validität des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests als innovativem Verfahren zur Bestimmung des Energiegrundumsatzes bei dieser Zielgruppe. Als Referenzmethode kam die indirekte Kalorimetrie zur Anwendung.

In bisher veröffentlichten Studien an Früh- und Neugeborenen sowie an kleinen Kollektiven gesunder erwachsener Probanden wurde der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bereits validiert.

Zur Beurteilung der Validität wurden die Spearman Rank-Korrelationen für die Messwerte des Grundumsatzes, gemessen mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest und der indirekten Kalorimetrie, berechnet.

Im gesamten Patientenkollektiv sowie nach geschlechtsspezifischer Trennung konnten signifikante Korrelationen zwischen den nach den beiden Messmethoden ermittelten Werten bestätigt werden.

Nach einer Aufteilung der Patienten aufgrund der Zugehörigkeit zu einem der drei Child-Pugh-Stadien, aufgrund des individuellen MELD-Scorewertes sowie aufgrund des Vorhandenseins von Aszites konnte in drei Untergruppen (Patienten mit Child-Pugh-Stadium B, Patienten mit MELD-Score >35 und Patienten ohne Aszites) belegt werden, dass zwischen den mit indirekter Kalorimetrie und mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest gemessenen E. E.-Werten keine Korrelationen zu finden waren.

Nach Einteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Base-Excess-Werte in drei Kategorien (< -3 , -3 bis $+3$, $> +3$) stellte sich heraus, dass die mit der indirekten Kalorimetrie bzw. mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest gemessenen E. E.-Werte nur bei den Patienten mit normalen BE-Werten (-3 bis $+3$) korrelierten.

Angesichts des Umstandes, dass Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei Leberzirrhose keine Seltenheit sind sowie bei Betrachtung der übrigen, oben dargelegten Resultate kann der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest folglich nicht für die gesamte Zielgruppe der Leberzirrhosepatienten als valide bezeichnet werden.

Die Diskussion befasst sich mit der Frage, ob bzw. inwieweit die gängigen Verfahren zur Beurteilung des Stoffwechsels (indirekte Kalorimetrie, Berechnung des Energieumsatzes nach Harris-Benedict) angesichts der metabolischen Eigenarten bei Leberzirrhose in dieser Patientengruppe als valide zu bezeichnen sind.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, Miyauchi T, Kashiwagi Y, Miki H: Hepatic resection induces a shift in the Th 1/2 balance toward Th 2 and produces hypermetabolic and hyperhemodynamic states. *Hepatogastroenterology* 51 (2004) 1422-1427
- 2 Jeschke MG, Herndon DN: Effect of growth factors as therapeutic drugs on hepatic metabolism during the systemic inflammatory response syndrome. *Curr Drug Metab* 5 (2005) 399-413
- 3 Buczkowska EO: Alterations of blood glucose homeostasis during septic or injury stress-hyperglycemia. *Wiad Lek* 11-12 (2002) 731-744
- 4 Lazarov S: Metabolic changes in children with severe traumatic injuries. *Folia Med (Plovdiv)* 41 (1999) 23 – 29
- 5 Feldman Z, Contant CF, Pahwa R, Goodman JC, Robertson CS, Narayan RK, Grossman RG: The relationship between hormonal mediators and systemic hypermetabolism after severe head injury. *J Trauma* 34 (1991) 806-816
- 6 Arsenijevic D, Bilbao FD, Giannakopoulos P, Girardier L, Samerc S, Richard D: A role for interferon-gamma in the hypermetabolic response to murine toxoplasmosis. *Eur Cytokine Netw* 12 (2001) 518-527
- 7 Deans C, Wigmore SJ: Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin clin Nutr Metab Care* 8 (2005) 265-269
- 8 Hibbert JM, Hsu LL, Bhathena SJ, Irune I, Sarfo B, Creary MS, Gee BE, Mohamed AI, Buchanan ID, Al-Mahmoud A, Stiles JK: Proinflammatory cytokines and the hypermetabolism of children with sickle cell disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 230 (2005) 68-74
- 9 McClave SA, McClain CJ, Snider HL: Should indirect calorimetry be used as part of nutritional assessment? *J Clin Gastroenterol* 33 (2001) 14-19
- 10 Miki C, Iryama K, Mayer AD, Buckels JA, Harrison JD, Suzuki H, McMaster P: Energy storage and cytokine response in patients undergoing liver transplantation. *Cytokine* 11 (1999) 244-248
- 11 Müller JM, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KHW, Schwarze M, von zur Mühlen A, Manns MP: Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 69 (1999) 1194-1201
- 12 Junghans P, Derno M, Gehre M, Höfling R, Kowski P, Strauch G, Jentsch W, Voigt J, Henning U: Calorimetric validation of ¹³C bicarbonate and doubly labeled water method for determining the energy expenditure in goats. *Z Ernährungswiss* 36 (1997) 268-272

- 13 Junghans P, Chudy A, Voigt J, Klein M, Beyer M, Derno M, Jentsch W, Kuhla S, Hagemeister H, Schneider F, Schwerin M: Recovery of ^{13}C in breath CO_2 in German Holstein and Charolais bulls after a bolus dose of $\text{NaH}^{13}\text{C O}_3$. Rersearch Institute for the Biology of Farm Animals, Dummerstorf-Rostock, Germany
- 14 Van Aerde JEE, Sauer PJJ, Pencharz PB, Canagarayar U, Beesley J, Smith JM, Swyer PR: The effekt of energy intake and expenditure on the recovery of $^{13}\text{CO}_2$ in the parenterally fed neonate during a 4-hour priimed constant infusion of $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$. *Pediatric Research* 19 (1985) 806-809
- 15 Riedijk M A, Voortman G, Goudoever JB: Use of [^{13}C]Bicarbonate for metabolic studies in preterm infants: intragastric versus intravenous administration. *Pediatric Research* 58 (2005) 861-864
- 16 Shew SB, Beckett PR, Keshen TH, Jahoor F, Jaksic T: Validation of a [^{13}C]Bicarbonate tracer technique to measure neonatal energy expenditure. *Pediatric Research* 47 (2000) 787-791
- 17 El Khoury AE, Sanchez M, Fukagawa NK, Gleason RE, Young V: Similar 24-h pattern and rate of carbon dioxide production, by indirect calorimetry vs. stable isotope dilution, in healthy adults under standardized metabolic conditions. *J Nutr* 124 (1994) 1615-1627
- 18 Horswill CA, Zipf WB, Kien CL: Measuring energy costs of leisure activity in adolescents using a CO_2 brerath test. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 1263-1268
- 19 Leigh Richards M, Davies PS: Energy cost of activity assessed by indirect calorimetry and a $^{13}\text{CO}_2$ breath test. *Med Sci Sports Exerc* 33 (2001) 834-838
- 20 Junghans P, Jentsch W, Derno M: Calorimetric validation of an oral [^{13}C]bicarbonate tracer technique to measure energy expenditure in adult human. Preliminary preparation for submission in *Am J Physiology* 2005
- 21 Jockenhövel F: Energie- und Wärmehaushalt. In: Hick C, Hick A: *Kurzlehrbuch Physiologie*. Urban &. Fischer, München, 3. Aufl., S. 189-198 (2000)
- 22 Harris JA, Benedict FG: A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 4 (1918) 370-373
- 23 Fleisch A: Le metabolisme basal standard et sa determmination au moyen du Metabocalculator. *Helvetica Medica Acta* 18 (1951) 23-44
- 24 Schofield, WN: Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human Nutr: Clin. Nutr.* 39 (1985), 5- 41
- 25 Weir JBV: New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 109 (1949) 1-9
- 26 Deltatrac TM II MBM-200 der Firma Datex Ohmeda

- 27 Schoeller DA, van Santen E: Measurement of energy expenditure in humans by doubly labeled water method. *J Appl Physiol.* 53 (1982) 955-959
- 28 Schoeller DA, Ravussin E, Schutz Y, Acheson KJ, Baertschi P, Jequier E: Energy expenditure by doubly labeled water validation in humans and proposed calculation. *Am J Physiol* 250 (1986) R823-R830
- 29 Elia M, Fuller N, Murgatroyd P: The potential use of the labelled bicarbonate method for estimating energy expenditure in man. *Proc Nutr Soc* 47 (1988) 247-258
- 30 Elia M, Fuller NJ, Murgatroyd PR: Measurement of bicarbonate turnover in humans: applicability to estimation of energy expenditure. *Am J Physiol* 263 (1992) E676-687
- 31 Speakman JR, Thomson SC: Validation of the labeled bicarbonate technique for measurement of short-term energy expenditure in the mouse. *Z Ernährungswiss* 36 (1997) 273-277
- 32 Bresson JL, Mariotti A, Narcy P, Ricour C, Sachs C, Rey J: Recovery of [13C]-bicarbonate as respiratory 13CO₂ in parenterally fed infants. *Eur J Clin Nutr* 44 (1990) 3-9
- 33 Garza JJ, Shew SB, Keshen TH, Dzakovic A, Jahoor F, Jaksic T: Energy expenditure in ill premature neonates. *J Pediatr Surg* 37 (2002) 289-293
- 34 Buscher HP; Leberzirrhose. In: <http://www.medicoconsult.de/wiki/Hepabook>
- 35 Schubert GE, Bethke-Bedurftig BA, Bujnoch AW, Diem A: Liver cirrhosis in autopsy material within 48 years. I. Changes of prevalence, regional differences. *Z Gastroenterol* 20 (1982) 213-220
- 36 European Liver Transplant Registry, www.eltr.org
- 37 WHO-Bericht 2000; http://www.who.int/whr/2000/en/whr00_en.pdf
- 38 Saadatmand F, Stinson FS, Grant BF, Dufour MC: Liver cirrhosis mortality in the United States 1970-97. surveillance report #54. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, 2000
- 39 Leon DA, McCambridge J: Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002. *Lancet* 367 (2006) 52
- 40 Henrion J, Libon E, De Maeght S, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, Heller FR: Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 63 (2000) 5-9
- 41 Almdal TP, Sorensen TI: Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 13 (1991) 650-655
- 42 Rabe C, Heller J, Sauerbruch T, Caselmann WH: Leberzirrhose – Teil 1: Pathogenese und Diagnostik: *Dtsch Med Wsch* 1216 (2001) 975-977

- 43 Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D: Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. Dtsch Arztebl 2007; 104(24):A 1752–7.
- 44 Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie: Klinik und Pathogenese. Dtsch Med Wochenschr 129 (2004) S66-S67
- 45 Schmidt H: Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. Deutsches Ärzteblatt 104 (2007) A2324
- 46 <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/RiliOrgantrans20070323.pdf>
- 47 Graziadei I: State of the art: Lebertransplantation. J Gastroenterol Hepatol Erkr 3: (2004) 47-52
- 48 Europe Liver Transplant Registry, www.eltr.org/
- 49 Heymsfield SB, Waki M, Renius J: Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? Hepatology 11 (1990) 502-505
- 50 Müller MJ, Böker JH, Selberg O: Are patients with liver cirrhosis hypermetabolic? Clin Nutr 13 (1994) 131-144
- 51 Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayer R, Henkel E, Müller MJ: Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: A prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. Hepatology 25 (1997) 652-657
- 52 Mathur S, Peng S, Gane EJ, McCall JL, Plank LD: Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. Nutrition 23 (2007) 398-403
- 53 Junghans P, Chwalibog A: Complementary application of table isotope techniques and indirect calorimetry for determining energy expenditure. Proceedings of the 15th Symposium on Energy Metabolism in Animals, in: Energy Metabolism in Animals, pp 425-428, Wageningen, The Netherlands, 2001
- 54 Spear ML, Darmaun D, Sager BK, Parsons WER, Haymond MW: Use of [¹³C]bicarbonate infusion for measurement of CO₂ production. Am J Physiol 268 (1995) E1123-11217
- 55 Wagner G: ¹³C-breath-test – what are the prerequisites to get their diagnostic values evolved and utilised. Wagner Analysen Technik GmbH, Bremen; Mar (2003)
- 56 Wagner G: Stable isotope based techniques to quantify the extreme energy expenditure on HIV- and AIDS-infected people and to support dietary substitutions. Wagner Analysen Technik GmbH, Bremen
- 57 Shanbhogue RL, Bistrain BR, Jenkins RL, Jones C, Benotti P, Blackburn G: Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and in normal population. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 11 (1987) 305-308

- 58 John WJ, Phillips R, Ott L, Adams LJ, McClain C: Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 13 (1989) 124-127
- 59 Behrends M, Kernbach M, Bräuer A, Braun U, Peters J, Weyland W: In vitro validation of a metabolic monitor for gas exchange measurements in ventilated neonates. *Intensive Care Med* 27 (2001) 228-235
- 60 Krämer T, Böhler T, Janecke AR, Hoffmann GF, Linderkamp O: Applikation of indirect calorimetry in monitoring feeding of low birth-weight preterm infants. *Klin Pädiatr* 211 (1999) 389-393
- 61 Meineke I, De Mey C, Eggers R, Bauer FE: Evaluation of the $^{13}\text{CO}_2$ kinetics in humans after oral application of sodium bicarbonate as a model for breath testing. *Eur J Clin Invest* 23 (1993) 91-96
- 62 Leese GP, Nicoll AE, Varnier M, Thompson J, Scrimgeour CM, Rennie MJ: Kinetics of $^{13}\text{CO}_2$ elimination after ingestion of ^{13}C bicarbonate: the effects of exercise and acid base balance. *Eur J Clin Invest* 24 (1994) 818-8234
- 63 Reaich D, Graham KA, Cooper BG, Scrimgeour CM, Goodship TH: Recovery of ^{13}C in breath from infused $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$ increases during euglycaemic hyperinsulinaemia. *Clin Sci Lond* 87 (1994) 415-419
- 64 Sphiris N, Pallikarakis N: A computer program for estimating the influence of the body bicarbonate pool during CO_2 breath tests. *Comput Methods Programs Biomed* 46 (1995) 225-232
- 65 Gresham JD, Okamura K, Williams PE, Jabbour K, Flakoll PJ: Gastrointestinal tract, hepatic, hindlimb, and renal recovery of CO_2 in vivo. *J Appl Physiol* 89 (2000) 2000-2006
- 66 Veeneman JM, Kingma HA, Stellaard F, de Jong PE, Reijngoud DJ, Huisman RM: Oxidative metabolism appears to be reduced in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 (2005) 102-110
- 67 Zander R: Physiology and clinical aspects of the extracellular bicarbonate pool: plea for cognizant use of HCO_3 . *Infusionsther Transfusionsmed* 20 (1993) 217 - 235
- 68 R. Zander: Flüssigkeitstherapie, Medizinische Verlagsgesellschaft, Melsungen 2006
- 69 Müller MJ, Lautz HAU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW: Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: The impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 15 (1992) 782-794
- 70 Selberg O, Böttcher J, Tusch G, Pichlmayer R, Henkel E, Müller MJ: Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: A prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 25 (1997) 652-657

- 71 Guglielmi WM, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, Conte D, Federico A, Gasbarrini G, Guglielmi A, Loguercio C, Losco A, Martines D, Mazzuoli S, Merli M, Mingrone G, Morelli A, Nardone G, Zuoli G, Francavilla A: Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the "Nutritional problems in gastroenterology"-Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 37 (2005) 681-688
- 72 Gundling F, Teich N, Strebel HM, Schepp W, Pehl Ch: Ernährung bei Leberzirrhose. *Medizinische Klinik* 102 (2007) 435-444
- 73 Charalabopoulos K, Peschos D, Zoganas L, Bablekos G, Golias Ch, Caralabopoulos A, Stagikas D, Karakosta A, Papathanasopoulos A, Karachalios G, Batistatou A: Alterations in arterial blood parameters in patients with liver cirrhosis and ascites. *Int J Med Sci* 4 (2007) 94-97
- 74 Plauth M, Schütz ET: Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 85 (2002) 83-87
- 75 Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni PA, Gasbarrini G: Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 27 (1998) 346-350
- 76 Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schoils AM, Buurman WA, Wouters EF: Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 13 (1995) 2600-2605
- 77 Langhans W: Peripheral mechanisms involved with catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5 (2002) 419-426
- 78 Akohue SA, Shankar S, Milne GL, Morrow J, Chen KY, Ajayi WU, Buchowski MS: Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. *Pediatr Res* 61 (2007) 233-238
- 79 Kamimura MA, Draibe SA, Dalboni MA, Cendoroglo M, Avesani CM, Manfredi SR, Canziani ME, Cuppari L: Serum and cellular interleukin-6 in haemodialysis patients: relationship with energy expenditure. *Nephrol Dial Transplant* 22 (2007) 839-844

9. Anlagen

Patientenfragebogen

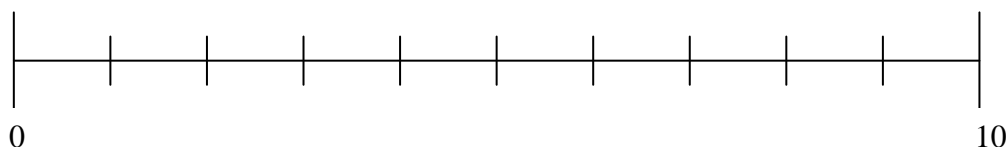
Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
vielen Dank, dass Sie an der Studie teilgenommen haben!

Nachfolgend möchten wir Sie nach der für Sie persönlich empfundenen Belastung durch die verschiedenen Messverfahren befragen.

Wichtiger Hinweis: Ihre Angaben unterliegen dem Datenschutz und werden anonym erfasst und selbstverständlich völlig vertraulich behandelt!

- 1. Bitte tragen Sie die von Ihnen persönlich empfundene Belastung durch den ersten Teil der Untersuchungen (*Atemtest*) auf der unten stehenden Skala von 0 – 10 ein.**

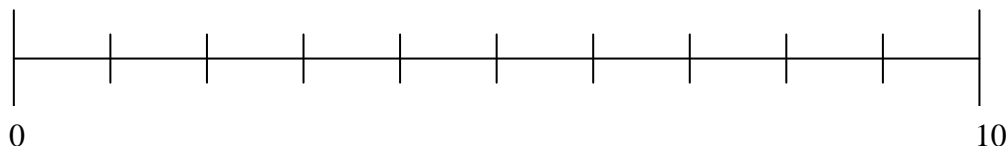
Erläuterung: 0 = ich habe keine Belastung durch die Untersuchung empfunden
10 = ich habe die Untersuchung als sehr starke Belastung empfunden



- Die Untersuchungen ‚würde ich wieder mitmachen‘
 - Ja
 - Nein

- 2. Bitte tragen Sie die von Ihnen persönlich empfundene Belastung durch den zweiten Teil der Untersuchungen (*indirekte Kalorimetrie*) auf der unten stehenden Skala von 0 – 10 ein.**

Erläuterung: 0 = ich habe keine Belastung durch die Untersuchung empfunden
10 = ich habe die Untersuchung als sehr starke Belastung empfunden



- Die Untersuchungen ‚würde ich wieder mitmachen‘
 - Ja
 - Nein

Patientennummer:

Datum: ..

Datenblatt

Patienteninitialen: Geburtsdatum: .. Geschlecht: männlich weiblich

Größe: Gewicht: BMI: ,

Kalkulierte E.E. (*energy expenditure*) in kJ/24h

Nach Harris-Benedict:

Nach Fleisch:

Gemessene E.E. (*energy expenditure*) in kJ/24h

¹³C-Bikarbonat-Atemtest:

R_CO2:

E.E.:

indirekte Kalorimetrie:

RQ:

E.E.

10. Thesen

1. Der Stoffwechselstatus des Einzelnen kann in vielerlei Hinsicht prognostischen Wert besitzen. Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose, die für eine Organtransplantation vorgesehen sind, wird Hypermetabolismus als ein negativer Prädiktor für das Transplantations-Outcome angesehen.
2. Als Goldstandard der Bestimmung des Energie-Grundumsatzes (E. E.) wird heute die indirekte Kalorimetrie akzeptiert. Dieses Verfahren ist jedoch nur unter stationären Bedingungen durchführbar.
3. Als Alternative wird der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest angesehen, der auf der Verdünnung eines verabreichten, mit dem stabilen ^{13}C markierten Tracers ($\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$), basiert. Die kalorimetrischen Umsatzgrößen werden in der Exhalationsluft bestimmt. An Säuglingen und Neugeborenen wurde der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bereits validiert; bisherige Erkenntnisse an Erwachsenen basieren auf zahlenmäßig sehr kleinen Kollektiven.
4. Die vorgelegte Studie diente der Validierung des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests bei Leberzirrhosepatienten. Als Vergleich wurden die mit indirekter Kalorimetrie gemessenen sowie die nach den Formeln von Harris-Benedict und Fleisch kalkulierten E. E.-Werte herangezogen. Das zur Verfügung stehende Kollektiv umfasste 49 Patienten und stellte somit das größte Kollektiv dar, an dem der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest bislang geprüft wurde. Dies ermöglichte auch die Validierung des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests in verschiedenen Untergruppen unter Berücksichtigung unterschiedlicher klinischer Kriterien und/oder Laborparameter.
5. Im gesamten Patientenkollektiv konnte die Validität des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests aufgrund signifikanter Korrelationen (Spearman-Rank-Test) zwischen den mit indirekter Kalorimetrie und den mit dem Atemtest ermittelten E. E.-Werten bestätigt werden.
6. Dennoch wurden im untersuchten Kollektiv anhand der beiden verglichenen Verfahren unterschiedliche Anteile hypermetaboler Patienten gefunden: Mit der indirekten Kalorimetrie zwei (4,1%), mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest sieben (14,2%) Patienten.
7. Auch zeigte sich, dass die anhand der beiden Methoden ermittelten Werte bei Patienten des Child-Pugh-Schweregrads B, bei Patienten mit MELD-Score über 35 sowie bei Patienten, die keinen Aszites entwickelt haben, nicht korrelierten.

8. Eine anschließende Analyse der Labordaten ergab, dass bei Patienten mit abnormalen Base-Excess-Werten (< -3 bzw. $> +3$) keine Korrelation zwischen den mit dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest ermittelten E. E.-Werten und dem Sollwert nach Harris-Benedict bestand. Dies dürfte zumindest bei Patienten, die keinen Aszites entwickelt hatten, u. a. ein Grund für die nicht vorhandene Korrelation zwischen den Resultaten der beiden verglichenen Verfahren gewesen sein, da gerade in dieser Patientengruppe abnormale BE-Werte besonders häufig vertreten waren.

9. Ein möglicher Einfluss des verabreichten Bikarbonats auf die Messergebnisse des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests ist a priori nicht auszuschließen. Dieser Aspekt wird in der vorgelegten Studie diskutiert.

10. Abschließend bleibt festzuhalten, dass der ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest trotz aller Vorteile, die dieses innovative Instrument in Forschung und Klinik bietet, bei Patienten mit (insbesondere bei Leberzirrhose) häufig gestörtem Säure-Basen-Gleichgewicht, aufgrund der in der vorliegenden Studie erzielten Resultate nicht als valide bezeichnet werden kann.

11. Es wird angeregt, den möglichen Einfluss der Säure-Basen-Homöostase auf die E. E.-Messwerte anhand des ^{13}C -Bikarbonat-Atemtests an weiteren, ausreichend großen Patientenkollektiven sowie an einem ebenfalls ausreichend großen Kollektiv gesunder Probanden unterschiedlichen Alters u. a. mit der Fragestellung nach möglichen Korrekturfaktoren bei Vorliegen entsprechender Störungen, zu prüfen.

12. Ob dem ^{13}C -Bikarbonat-Atemtest speziell bei Patienten mit Leberzirrhose ein höherer Stellenwert einzuräumen ist als der indirekten Kalorimetrie, worauf die vorliegenden Resultate hindeuten, bleibt indes jedoch noch im Rahmen weiter führender Studien an größeren Patientenkollektiven zu klären.

Curriculum vitae

Carsten Rudolf Ranft

PERSÖNLICHE DATEN

geboren am 14.01.1969 in Langenhagen
Familienstand ledig
Staatsangehörigkeit deutsch

STUDIUM

07/2008 – 01/2009 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Promotionsstudium

Dissertation:

Klinisch-experimentelle Arbeit zum Thema
„Validierung des ¹³C-Bikarbonat-Atemtests zur Bestimmung des
Energie-Grundumsatzes bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich
zur indirekten Kalorimetrie“

Leitung: Prof. Dr. med. T. Seufferlein, Universität Halle-Wittenberg
Betreuung: OA Dr. med. P. Krummenerl, Universitätsklinikum Halle

10/2001 – 06/2008 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Studium der Humanmedizin

Praktisches Jahr:

- Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannstrost, Halle
- Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin, Halle

07/2008: Approbation als Arzt

10/1992 – 03/1994 Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fachrichtung Wirtschaftswissenschaften
Exmatrikulation

AUS- UND FORTBILDUNG/SCHULBILDUNG

10/1998 – 03/2000 Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin
Abschluss: Zertifizierter Manualtherapeut (DGMM)

04/1995 – 05/1998 Staatl. anerkannte Fachschule für Physiotherapie, Quakenbrück
Abschluss: Examen und staatl. Anerkennung zum Physiotherapeuten
(Note 1,7)

04/1994 – 12/1994 Bildungsinstitut Deutscher Sportstudio Verband e. V., Hamburg
Abschluss: Lizenziertes Studioleiter (DSSV)

08/1988 – 06/1991 Großbäckerei Wendeln GmbH & Co. KG, Garrel sowie
Berufsbildende Schule I Cloppenburg
Abschluss: Industriekaufmann (Note: 1,6)

08/1982 – 05/1988 Clemens-August-Gymnasium, Cloppenburg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

BERUFSERFAHRUNG

seit 02/2009 Klinikum Meiningen GmbH
Zentrum für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Schmerz-
und Palliativmedizin
Assistenzarzt

06/1998 – 08/2001 Praxis für Physiotherapie und Naturheilkunde Hans-Hermann Brand,
Cloppenburg
Physiotherapeut

04/1994 – 03/1995 Fitness Center Cloppenburg H. Kriebel GmbH, Cloppenburg
Kaufmännischer Angestellter/Studieleiter/Trainer

05/1992 – 09/1992 Kurt Hüneke, Wardenburg
Zwischenbeschäftigung

07/1991 – 04/1992 Orientierungsphase/Auslandsaufenthalt

Selbständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Meiningen, 30. März 2009