

**Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Achim Wöckel

**Tumorkachexie diagnostizieren und behandeln - die Rolle der
Bioimpedanzanalyse**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Monika Eva Wegmann, geb. Wallo
aus Theilheim**

Würzburg, April 2023

Referentin: Apl. Prof. Dr. rer. hum. biol. Ulrike Kämmerer

Korreferent/in: Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2024

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	3
2.1	Literaturrecherche	3
2.2	Erfassung des Ernährungszustandes mittels Bioimpedanzanalyse	4
3	Ergebnisse	5
3.1	Grundlagen zur Mangelernährung und Tumorkachexie	5
3.1.1	Definition der Kachexie	5
3.1.2	Epidemiologie	6
3.1.3	Differentialdiagnosen der Kachexie	7
3.1.4	Klinische Folgen	8
3.1.5	Diagnosekriterien der krankheitsbedingten Mangelernährung und Kachexie	10
3.2	Ursachen der Tumorkachexie	13
3.2.1	Pathogenese der primären Tumorkachexie	14
3.2.1.1	Akute-Phase-Reaktion	15
3.2.1.2	Krankheitsbedingte Anorexie	15
3.2.1.3	Energiestoffwechsel	17
3.2.1.4	Kohlenhydratstoffwechsel	18
3.2.1.5	Proteinstoffwechsel	21
3.2.1.6	Lipidstoffwechsel	24
3.2.2	Pathogenese der sekundären Tumorkachexie	26
3.3	Erfassung von Mangelernährung und Kachexie	27
3.3.1	Screening- und Assessmentmethoden	28
3.3.1.1	Body Mass Index	29
3.3.1.2	Subjective Global Assessment, PG-SGA und scored PG-SGA	30
3.3.1.3	Nutritional Risk Screening	31
3.3.1.4	Innsbruck Nutrition Score	31
3.3.1.5	Malnutrition Universal Screening Tool	32
3.3.2	Modellbeschreibung der Körperzusammensetzung	33
3.3.2.1	Einkompartimentmodell	33
3.3.2.2	Zweikompartimentmodell	34

3.3.2.3	Dreikompartimentmodell_____	35
3.3.3	Methoden zur Ermittlung der Körperzusammensetzung_____	37
3.3.3.1	Hautfaltendickenmessung und Infrarotinteraktanzmessung _____	37
3.3.3.2	Densitometrie_____	38
3.3.3.3	Dual-Röntgen-Absorptiometrie _____	38
3.3.3.4	Dilutionsmethode_____	38
3.3.3.5	⁴⁰ K-Zählung_____	39
3.3.3.6	In-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse _____	39
3.3.3.7	Bildgebung_____	40
3.3.3.8	Kreatinigrößenindex _____	40
3.3.4	Bioimpedanzanalyse _____	40
3.3.4.1	Physikalische Grundlagen der Bioimpedanzanalyse_____	41
3.3.4.1.1	Impedanz, Resistanz und Reaktanz _____	41
3.3.4.1.2	Phasenwinkel und dessen Bedeutung _____	43
3.3.4.2	Messung der Körperzusammensetzung mittels BIA _____	45
3.3.4.2.1	Durchführung der Messung_____	45
3.3.4.2.2	Segmentale Bioimpedanzanalyse _____	47
3.3.4.2.3	Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse_____	48
3.3.4.3	Erfassung des Ernährungszustandes an der Frauenklinik der Universitätsklinik Würzburg mit Patientinnenbeispielen für die BIA ____	50
3.3.4.3.1	Beispielpatientin A _____	51
3.3.4.3.2	Beispielpatientin B_____	52
3.3.4.3.3	Beispielpatientin C_____	53
3.3.4.3.4	Beispielpatientin D _____	54
3.4	Therapeutische Behandlungsmöglichkeiten der Tumorkachexie _____	56
3.4.1	Ernährungstherapie _____	56
3.4.1.1	Ernährungsberatung und orale Ernährung_____	58
3.4.1.2	Enterale Ernährung _____	60
3.4.1.3	Parenterale Ernährung _____	61
3.4.1.4	Besonderheiten der Ernährungstherapie in der Palliativsituation _____	62
3.4.2	Körperliche Aktivität_____	62
3.4.2.1	Bewegungstraining als Kraft- und Widerstandstraining _____	63

3.4.3	Pharmakologische Therapie	64
3.4.3.1	Progesteronderivate	65
3.4.3.2	Cannabinoide	66
3.4.3.3	Ghreltin	66
3.4.3.4	Omega-3-Fettsäure	67
3.4.3.5	Aminosäuren	67
3.4.3.6	Kortikosteroide	68
3.4.3.7	Nichtsteroidale Antirheumatika	69
3.4.3.8	Antiinflammatorische Substanzen	69
3.4.3.9	Anabole Steroide und selektive Steroidrezeptormodulatoren	70
3.4.3.10	Insulin	70
3.4.3.11	Myostatin-Antikörper	71
3.4.3.12	β 2-Rezeptormodulatoren	71
3.4.3.13	Substanzen ohne Empfehlung sowie Kombinationsregime	72
4	Diskussion	73
4.1	Limitationen der Literaturrecherche	73
4.2	Beeinflussbare Fehlerquellen der BIA und deren Vermeidung	73
4.3	Grenzen der BIA insbesondere bei onkologisch Erkrankten	74
4.4	Strukturelle Probleme von Diagnose und Behandlung der tumorbedingten Mangelernährung und Kachexie	75
4.5	Geforderte Vorgehensweisen zur Diagnose und Behandlung der tumorbedingten Mangelernährung und Kachexie	77
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	80
Appendix		
I	Abbildungen im Anhang	
II	Abkürzungsverzeichnis	
III	Abbildungsverzeichnis	
IV	Tabellenverzeichnis	
V	Danksagung	

1 Einleitung

Mangelernährung stellt eine zunehmende Herausforderung in der Behandlung sowohl hospitalisierter als auch ambulanter Patientinnen und Patienten dar. Mit einer Prävalenz von über 25 % ist die Mangelernährung in deutschen Krankenhäusern ein häufiges Problem [1]. Insbesondere onkologisch Erkrankte leiden an einem ungewollten krankheitsbedingten Gewichtsverlust, welcher durch eine reduzierte Nahrungsaufnahme, eine Vielzahl an Veränderungen im Stoffwechsel und Energieumsatz des Wirtsorganismus oder die Kombination beider Zustände verursacht wird [2]. Der Gewichtsverlust kann bereits zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen und das erste Symptom sein, welches zur Aufdeckung der Grunderkrankung führt [3]. Pirlich et al. veröffentlichten in einer Studie, dass bei Tumorerkrankten mit 37,6 % die zweithäufigste Prävalenz für eine Mangelernährung nach geriatrischen Personen mit einer Prävalenz von 56,2 % beobachtet werden konnte [4].

Im Zusammenhang von Krebs, Mangelernährung und Gewichtsverlust werden in der Literatur häufig die Begriffe Tumorkachexie-Syndrom, Krebs-Anorexie-Kachexie-Syndrom oder Wasting-Syndrom verwendet [5, 6]. Dieses Syndrom hat einen wesentlichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Erkrankten und somit nicht nur relevante medizinische, sondern auch ökonomische Folgen [1, 7]. Ein adäquates Management zur Vermeidung kachexieassoziierter Folgen besteht in der frühzeitigen und regelmäßigen Evaluation der Ernährungs- und Stoffwechselsituation sowie einer multimodalen Intervention in interdisziplinärer Zusammenarbeit [8]. Die Realität zeigt allerdings, dass das Management der Tumorkachexie selten aktiv angegangen wird, da ein Mangel an ernährungsmedizinischem Wissen im onkologischen Gebiet und evidenzbasierter Therapie besteht [9, 10]. Gängige Instrumente zur Erfassung des Ernährungszustandes sind der Body Mass Index (BMI), anthropometrische Messungen oder Fragebögen zur Abschätzung des Risikos einer Mangelernährung. Diese Methoden dienen allerdings nur zu einer quantitativen und abschätzenden Bewertung der Ernährungssituation. Um diese differenzierter beurteilen und eine Aussage über das qualitative Ausmaß der Mangelernährung treffen zu können, ist die Messung der Körperzusammensetzung notwendig, da es auch ohne objektivierbaren Gewichtsverlust zu Verschiebungen zwischen den einzelnen Körperkompartimenten kommen kann. E. Holm hat in diesem Zusammenhang den Begriff der subklinischen Mangelernährung geprägt [11, 12]. Eine zuverlässige, schnell und einfach

anzuwendende sowie nicht invasive Einschätzung der Kompartimente, sowohl zur Erfassung der Körperzusammensetzung als auch zur Verlaufsbeurteilung gelingt mittels der Bioimpedanzanalyse (BIA) [13, 14].

Es existieren unzählige wissenschaftliche Veröffentlichungen zum Thema Tumorkachexie und Bioimpedanzanalyse, die allerdings nur in Teilaspekten Wissen über diese Thematik vermitteln.

Wie die Pathophysiologie, Diagnostik unter Hervorhebung der BIA und Therapie der Tumorkachexie in der gegenwärtigen Literatur beschrieben werden, soll in dieser Arbeit mit Ergänzung klinischer Beispiele für eine BIA bei vier Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen beantwortet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Mit Hilfe der elektronischen Datenbanken Pubmed und Google Scholar wurde die dem Thema entsprechende Literatur identifiziert. Folgende Schlüsselwörter und Phrasen im Titel und/oder Abstract dienten der systematischen Recherche: Kachexie, Tumorkachexie, krankheitsbedingte Mangelernährung, Kachexie-Anorexie-Syndrom, Tumorstoffwechsel, Screening von Mangelernährung, Erfassung des Ernährungszustandes bei Tumorkachexie, Screening der Tumorkachexie, Bioimpedanzanalyse, Phasenwinkel, Phasenwinkel bei Krebs, Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse (BIVA), segmentale BIA, enterale Ernährung bei Tumorkachexie, parenterale Ernährung bei Tumorkachexie, Therapie der Tumorkachexie, Leitlinie Ernährung Onkologie, Nutrition Day, Herausforderung Tumorkachexie, Ernährungszustand bei Krebs.

Anhand der ausgewählten Quellen konnte aus deren Literaturverzeichnissen weitere relevante Literatur ausfindig gemacht werden. Die Suche wurde nicht auf einen spezifischen Zeitraum beschränkt, wobei die durchsichtete Literatur zwischen 1962 und 2021 in deutscher bzw. englischer Sprache publiziert wurde. Voraussetzungen für den Einschluss der Literatur war die Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache und die Verfügbarkeit des Volltextes entweder frei über das Internet, die Hochschullizenz der Frauenklinik der Universitätsklinik Würzburg oder durch käuflichen Erwerb. Als Dokumententypen wurden Artikel aus Fachzeitschriften, Lehrbüchern, Monographien, Veröffentlichungen von Medizinprodukteherstellern zur BIA sowie Veröffentlichungen auf den Webseiten von medizinischen Fachgesellschaften inkludiert. Mit der Ausnahme einer Studie von Kortebein et al. [15] stehen alle Ergebnisse aus zitierten Studien direkt oder indirekt im Zusammenhang mit der Tumorkachexie (sowohl in vivo als auch in vitro) und/oder der Bioimpedanzanalyse. Untersuchungen an Kindern sowie Studien zur Kachexie und/oder Bioimpedanzanalyse bei nicht onkologischen Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt.

2.2 Erfassung des Ernährungszustandes mittels Bioimpedanzanalyse

Die Informationen über den Ablauf der Erfassung der Ernährungssituation von Patienten und Patientinnen an der Uniklinik Würzburg stammen aus einem Interview mit Fachpersonen des klinikinternen Ernährungsteams.

Für den klinischen Bezug der theoretischen Erörterungen zur Bioimpedanzanalyse wurden exemplarisch vier Messungen an Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen, die im Zeitraum März 2010 bis März 2011 auf der Station Gyn. 3 oder in der Chemotherapieambulanz der Universitäts-Frauenklinik Würzburg behandelt wurden, ausgewählt. Die vorgestellten Messdaten wurden im Rahmen des Projektes „Erfassung von Ernährungszustand und Lebensqualität onkologischer Patientinnen“ (Antragssteller PD Dr. Lorenz Rieger) erhoben. Das Projekt wurde unter der Nummer 165/09 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt. Die Messungen wurden nach schriftlichem Einverständnis der Patientinnen in Zusammenarbeit mit Elisabeth Thees (damals Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg) durchgeführt. Voraussetzung für die Auswahl waren charakteristische BIA-Ergebnisse für einen athletischen, kachektischen, anorektischen und sarkopen adipösen Konstitutionstyp unabhängig vom Tumorstadium und der Therapie. Medizinische Daten zur Diagnose, Anamnese und Krankheitsverlauf wurden Arztbriefen und Tumorboardprotokollen entnommen.

Die Messungen erfolgten um die Mittagszeit zwischen 11:30 Uhr und 14:30 Uhr im Untersuchungszimmer der Chemotherapieambulanz der Universitäts-Frauenklinik Würzburg nach Ermittlung der Körpergröße mittels eines an der Wand angebrachten Maßbandes und des Körpergewichts mittels einer geeichten Waage (Marke Seca) im entkleideten und nüchternen Zustand. Die Bioimpedanzanalyse wurde mit dem phasensensitiven Multifrequenz-Gerät Typ Nutriguard M der Firma Data Input GmbH, den dazugehörigen Messkabeln und den Elektroden Bianostic AT[®] der Firma Data Input GmbH durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse wurden mit der Auswertungssoftware (FORANA Tethys V3.1) auf einem Arbeitscomputer angezeigt. Der Untersuchungsablauf wird in Kapitel 3.3.4.2.1 ausführlich erläutert.

3 Ergebnisse

3.1 Grundlagen zur Mangelernährung und Tumorkachexie

3.1.1 Definition der Kachexie

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) wird unter dem Begriff der Mangelernährung ein krankheitsassoziierter Gewichtsverlust, die Verringerung des Körpereiwweißbestandes und ein spezifischer Nährstoffmangel (Mangel an essenziellen Nährstoffen wie Mineralstoffen, Vitaminen, Wasser, Spurenelementen und essenziellen Fettsäuren) zusammengefasst [16]. Eine Extremform der Mangelernährung ist die Kachexie. Dieser Begriff leitet sich vom Griechischen „kakos hexis“ ab und bedeutet wörtlich übersetzt „schlechter Zustand“ [17]. Schon vor mehr als 2000 Jahren bezeichnete Hippokrates im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz einen Zustand, der der Kachexie entsprechen könnte: „das Fleisch wird verbraucht und wird zu Wasser, die Füße und Beine schwellen, die Schultern, Schlüsselbeine, die Brust und die Schenkel schwinden dahin“ [18]. Das Fehlen einer einheitlich anerkannten Definition für den Begriff der Tumorkachexie führte bisher zu einer eingeschränkten Identifikation und Behandlung sowie Entwicklung und Verbesserung therapeutischer Ansätze. Daher trafen sich im Dezember 2006 eine Gruppe aus wissenschaftlich und klinisch tätigem Personal im Rahmen der Cachexia Consensus Conference in Washington und entwickelten folgende Definition: „Kachexie ist ein komplexes metabolisches Syndrom, das mit einer Grunderkrankung in Verbindung steht. Sie ist charakterisiert durch einen Verlust an Muskelmasse und kann ebenso von einem Verlust an Fettmasse begleitet sein. Das Hauptsymptom der Kachexie ist der Gewichtsverlust bei Erwachsenen oder die Wachstumsstörung bei Kindern. Anorexie, Entzündungen, Insulinresistenz sowie ein verstärkter Proteinabbau sind häufig mit der Kachexie assoziiert. Die Kachexie ist vom Verhungern, dem altersbedingtem Muskelschwund, einer primären Depression, Malabsorption und einer Schilddrüsenüberfunktion zu unterscheiden und ist mit einer erhöhten Morbidität vergesellschaftet“ [19]. Eine aktuellere Definition aus dem Jahr 2011 enthält folgenden Wortlaut: „Tumorkachexie ist als multifaktorielles Syndrom definiert, welches durch einen kontinuierlichen Verlust an Skelettmuskelmasse mit oder ohne Verlust an Fettmasse gekennzeichnet ist, nicht komplett durch konventionelle ernährungsspezifische

Unterstützung rückgängig gemacht werden kann und zu einer progressiven funktionellen Verschlechterung führt. Die Pathophysiologie der tumorassoziierten Kachexie ist durch eine negative Protein- und Energiebalance charakterisiert, welche durch eine variable Kombination aus reduzierter Nahrungsaufnahme und einem abnormalen Metabolismus charakterisiert ist“ [2]. Neben der Tumorerkrankung kann die Kachexie auch bei anderen chronischen Erkrankungen mit kataboler Stoffwechsellage eine schwerwiegende Begleiterkrankung sein. Hierzu gehören z. B. die Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Sepsis, Tuberkulose und Aids [20].

Der Verlust der Fettmasse kann bis zu 85 % und der Verlust der Skelettmuskelmasse bis zu 75 % betragen, wenn eine erkrankte Person etwa 30 % des ursprünglichen Körpergewichts verloren hat (zusammengefasst in: [21]). Der Verlust an Muskelmasse entsteht durch eine Kombination aus Hypoanabolismus und erhöhtem Katabolismus, wobei viszerale Proteinreserven nicht betroffen sind. Die Skelettmuskelatrophie ist durch einen verringerten Proteinanteil, Muskelfaserdurchmesser und Ermüdungswiderstand sowie eine reduzierte Kraftproduktion gekennzeichnet [20].

3.1.2 Epidemiologie

In Abhängigkeit von der Tumorentität, Lokalisation, Krankheitsstadium, Behandlungsregime und Art der Erfassung kann ein Gewichtsverlust mit einer Häufigkeit von 30 - 80 % schon bereits zum Zeitpunkt der Diagnose auftreten. Ein ungewollter Gewichtsverlust ist somit nicht als irreversibler Zustand beim terminalen Stadium einer Krebserkrankung, sondern als frühes Anzeichen einer solchen anzusehen. Bei 15 % dieser Krebsbetroffenen liegt bereits bei Diagnosestellung ein schwerer Verlust von > 10 % Gewicht vor (z. i.: [22-24]). Am häufigsten tritt ein Gewichtsverlust bei 83 - 87 % aller Betroffenen mit einem Pankreas- und Magenkarzinomen auf. Hämatookologische Erkrankungen, wie die akute myeloische Leukämie oder Sarkome sowie Brustkrebs haben ein geringeres Risiko für das Auftreten einer Mangelernährung bzw. Kachexie. Hier zeigt sich ein früher Gewichtsverlust mit einer Häufigkeit von 31 - 40 % [25]. Die Gesamtprävalenz des Gewichtsverlustes kann in den letzten Lebenswochen bis auf 86 % steigen [26]. Der Zusammenhang von Tumormasse, Lokalisation und Metastasierung mit dem Gewichtsverlust wird nicht von allen Autoren unterstützt. Selbst ein Tumor, dessen Masse nur 0,01 % des Gewichts vom tumortragenden Wirt entspricht, kann eine Kachexie verursachen,

während andere Tumoren mit einer erheblich größeren Zellmasse nicht mit der Entwicklung einer Kachexie vergesellschaftet sind. Dies ist vermutlich auf eine veränderte Genexpression der verschiedenen Tumorarten zurückzuführen [17]. Der Anteil des Gewichtsverlustes variiert zwischen 10 % und 83 % bei unterschiedlichen Tumorentitäten (siehe Tabelle 1) [27].

Tab. 1: Inzidenzen des Gewichtsverlustes bei verschiedenen Tumorentitäten über alle erkrankten Personen unabhängig von Alter und Geschlecht modifiziert nach [27]

Tumorlokalisation	Inzidenz des Gewichtsverlustes in %
Pankreas	83
Magen	83
Ösophagus	79
Kopf und Hals	72
Kolorektal	55 - 60
Lunge	50 - 66
Prostata	56
Brust	10 - 35
Allgemeine Krebsbevölkerung	63

3.1.3 Differentialdiagnosen der Kachexie

Da es schwierig ist, die Kachexie von anderen Ursachen des Muskelmassen- und Gewichtsverlustes zu unterscheiden, wie z. B. Malnutrition durch Anorexie oder eine verschlechterte gastrointestinale Funktion, wird häufig der Begriff Kachexie-Anorexie-Syndrom verwendet (z. i.: [28]). Weiter zu unterscheidende Zustände mit der Gefahr einer Fehldiagnose sind der Hungerzustand und die Sarkopenie. Die **Anorexie** kann häufig eine Begleiterscheinung der Kachexie sein, jedoch stehen die beiden nicht zwingend in einem Kausalzusammenhang [22]. Sie ist durch eine verringerte Kalorienaufnahme in Folge von Appetitverlust, frühem Sättigungsgefühl und veränderten Nahrungspräferenzen gekennzeichnet [29]. Durch einen hauptsächlichen Verlust an Fettmasse und viszeralem Protein grenzt sich die Anorexie von der Kachexie ab (z. i.: [22]). Ebenso ist ein erhöhter Fettabbau bei erhaltener fettfreier Körpermasse im **Hungerzustand** zu beobachten [30]. Unter dem Begriff der **Sarkopenie** ist ein reiner Muskelmassenverlust ohne Abbau von

Fettgewebe zu verstehen, der durch ein höheres Lebensalter, physische Inaktivität, veränderte Nahrungsaufnahme, oxidativen Stress und hormonelle Veränderungen bedingt ist. Fehlende Muskelmasse wird durch einen Fettaufbau ausgeglichen (z. i.: [31, 32]). Während die Kachexie und die Sarkopenie für ernährungsspezifische Interventionen nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand nur in geringem Maße empfänglich sind, ist der Gewichtsverlust im Hungerzustand und bei der Anorexie durch erhöhte Kalorienzufuhr reversibel (z. i.: [7, 32, 33]).

3.1.4 Klinische Folgen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Mangelernährung und Kachexie bei einer Krebserkrankung ein wesentlicher Faktor bezüglich Morbidität und Mortalität. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverlust bei einer Krebserkrankung und einer signifikanten Reduktion der Lebenserwartung. Schon ein Gewichtsverlust von weniger als 5 % kann die Prognose verschlechtern [25]. Costa und Donaldson behaupteten bereits 1979, dass „der Gewichtsverlust den Tod stärker vorhersagen kann“, im Vergleich zum „Tumorstadium, der Histologie, dem Leistungsindex und der Wahl der Chemotherapie“ (z. i.: [34]). Ab 5 % Gewichtsverlust treten Veränderungen von Immunantwort, autonomer Regulation sowie Lungen und Herzfunktion auf, bei ≥ 10 % Gewichtsverlust wird die Lebensqualität beeinflusst. Ein Gewichtsverlust von mehr als 20 % zieht Therapieabbrüche, Infektionen, eine frühe Mortalität sowie gehäufte Rehospitalisierungen nach erfolgter Behandlung mit sich und korreliert negativ mit dem Überleben (z. i.: [24]). Ein Gewichtsverlust von $> 2,75$ % pro Monat konnte als prognostisches Merkmal für ein verkürztes Überleben bei Betroffenen mit gastroösophagealen Karzinomen ausgemacht werden [35].

Neben der Sepsis ist die Tumorkachexie mit 5 - 25 % die häufigste Todesursache bei an Krebs erkrankten Menschen (z. i.: [36]). Für Personen mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom sind letale Folgen mit einem Gewichtsverlust von 25 % im Vergleich zum Ausgangsgewicht vor der Diagnose assoziiert [37]. Der fortschreitende Muskelmassenverlust erstreckt sich auch auf die Atemmuskulatur, vor allem das Zwerchfell, und bedingt dadurch eine Ateminsuffizienz, welche zu einer tödlichen Stauungspneumonie führen kann (z. i.: [20]).

Eine Folge des krebbsbedingten Gewichtsverlustes ist eine erhöhte Gefahr für perioperative Komplikationen. Es besteht ein höheres Risiko für Wundheilungsstörungen und Infektionen aufgrund einer Immundysfunktion in Folge eines Proteinmangels. Die Verlängerung der Krankenhausverweildauer, ein verringertes krankheitsfreies Intervall sowie höhere Therapiekosten sind ebenfalls nachgewiesene Konsequenzen des unfreiwilligen Gewichtsverlustes im Rahmen einer Krebserkrankung (z. i.: [23, 38, 39]). Die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen beeinflusst auch das Überleben [25].

Ebenso kann es zu einem reduzierten Ansprechen auf antitumorale Therapien kommen. Es wird davon ausgegangen, dass die Wachstumsrate des Tumors bei einem Gewichtsverlust sinkt und die Anzahl an proliferierenden Zellen im Tumor abnimmt, was mit einer geringeren Sensitivität gegenüber Chemotherapeutika einhergeht (z. i.: [25]). Ein Gewichtsverlust ist auch mit einer erhöhten Toxizität der Chemotherapie assoziiert, so dass therapeutische Dosen reduziert werden müssen, Therapien verschoben oder abgebrochen werden müssen und die Effektivität der Chemotherapie somit nicht mehr vollständig gewährleistet ist (z. i.: [9]). Eine mögliche Erklärung für diese Folge sind malnutritionsbedingte Veränderungen in der Absorption, Proteinbindung, Verstoffwechslung in der Leber und renalen Elimination der Chemotherapeutika und ihrer Metaboliten. Auch eine Bestrahlung muss wegen der schädlichen Nebenwirkungen bei mangelernährten Personen häufiger mit entsprechendem Einfluss auf die Ergebnisse der Bestrahlung modifiziert werden, da Veränderungen im Heilungsprozess vorliegen können (z. i.: [40]). Es wird außerdem diskutiert, dass Tumoren, die eine Tumorkachexie verursachen im Zusammenhang mit Veränderungen im Entzündungsstoffwechsel eine erhöhte Strahlenresistenz aufweisen [41].

Tumorerkrankte leiden häufig unter einer reduzierten Lebensqualität, insbesondere bei begleitendem Gewichtsverlust. Unter dem Begriff der Lebensqualität wird ein „multidimensionales Konstrukt, welches den Funktionszustand, das Wohlbefinden, die Gesundheitswahrnehmung und krankheits- sowie therapiebedingte Symptome repräsentiert“ verstanden. C. Lis fasste in einem Review über die Rolle des Ernährungszustandes in der Vorhersage der Lebensqualität zusammen, dass ein besserer Ernährungszustand in 24 von 26 Studien mit einer besseren Lebensqualität korreliert (z. i.: [24]). Eine Verringerung der physischen Aktivität, welche bis zu 40 % reduziert sein kann, und der psychischen Aktivität führt zu selbstinduzierter oder durch das Umfeld verursachter sozialer Isolation.

Hinzu kommen Distress, Angst und Sorgen bezüglich der Ästhetik des eigenen körperlichen Erscheinungsbildes. Innerfamiliäre Konflikte entstehen, wenn Familienmitglieder die Erkrankten zur Nahrungsaufnahme nötigen, was in einer Erfahrung von Frustration, Hilflosigkeit und Angst auf beiden Seiten resultiert (z. i.: [42-44]).

In enger Beziehung zu einer reduzierten Lebensqualität steht die Entwicklung einer Cancer-related Fatigue (CRF) mit einer Prävalenz von 60 - 90 %. Diese wird als „persistierendes Gefühl der Müdigkeit im Zusammenhang mit Krebs oder einer Krebstherapie, welches die gewöhnliche Funktionstüchtigkeit beeinträchtigt“ verstanden. Es besteht eine Unverhältnismäßigkeit zwischen der CRF zu körperlicher Belastung, Erholung und Schlaf. Eine geringe Aufmerksamkeitsspanne und Konzentration sowie Störung des Kurzzeitgedächtnisses werden als mentale Fatigue bezeichnet, welche neben der Erschöpfung auftreten kann (z. i.: [45]). R. Kilgour erbrachte den Nachweis, dass die Entwicklung der CRF bei Krebserkrankten direkt und negativ im Zusammenhang mit der Skelettmuskelmasse und -kraft steht, welche, wie schon in Punkt 3.1.1 beschrieben wurde, bei der Tumorkachexie reduziert ist [46].

3.1.5 Diagnosekriterien der krankheitsbedingten Mangelernährung und Kachexie

Zur Bestimmung der krankheitsbedingten Mangelernährung werden folgende voneinander unabhängige Kriterien herangezogen [47]:

- BMI unter 18,5 kg/m² (bei Erwachsenen über 65 Jahren BMI unter 20 kg/m²)
ODER
- ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in den letzten drei bis sechs Monaten (bei Erwachsenen über 65 Jahren Gewichtsverlust > 5 % in drei Monaten) ODER
- BMI unter 20 kg/m² und ungewollter Gewichtsverlust > 5 % in den letzten drei bis sechs Monaten.

Das in Punkt 3.1.1 beschriebene Fehlen einer einheitlichen Definition der Kachexie bezieht sich auch auf die Diagnosekriterien. Es gibt mehrere Empfehlungen, nach welchen Faktoren die Diagnose „Kachexie“ gestellt werden kann. Ein von K. Fearon entwickeltes Drei-Faktorenprofil beschreibt die Kachexie ab einem Gewichtsverlust von $\geq 10\%$, einer verringerten Nahrungsaufnahme von ≤ 1500 kcal/Tag und einer systemischen Entzündungsreaktion mit einem C-reaktiven Protein (CRP) von ≥ 10 mg/L [48]. Ein Vorschlag

von der Cachexia Consensus Conference in Washington für die diagnostischen Kriterien ist in folgender Tabelle aufgeführt.

Tab. 2: Diagnostische Kriterien für das Kachexie-Syndrom modifiziert nach [19]

Gewichtsverlust von mindestens 5 % innerhalb der letzten zwölf Monate oder weniger (oder BMI < 20 kg/m²) mit entsprechender Vorerkrankung	
	Abnahme der Muskelkraft
	Fatigue
	Anorexie
und drei aus fünf von:	niedriger fettfreier Masse Index
	abnormale biochemische Werte: <ul style="list-style-type: none"> erhöhte Entzündungsmarker CRP > 5,0 mg/l, IL-6 > 4,0 pg/ml) Anämie (Hb < 12 g/dl) erniedrigtes Serumalbumin (< 3,2 g/dl)
Bemerkung: „Anorexie ist definiert als limitierte Nahrungsaufnahme (gesamte Kalorienaufnahme weniger als 20 kcal/kg KG/Tag; < 70 % der normalen Nahrungsaufnahme) oder schlechter Appetit. Der niedrige fettfreie Masse Index repräsentiert den Abbau des fettfreien Gewebes (d.h. Zirkumferenz des mittleren Oberarms < 10. Perzentile für den alters- und geschlechts-spezifischen Skelettmuskelindex der Extremitäten durch die Dual-Röntgen-Absorptio-metrie (DXA) ermittelt < 5,45 kg/m ² bei Frauen und < 7,25 bei Männern)“.	

Eine fehlende Evaluation dieser Definition bezüglich des klinische Nutzens und prognos-tischen Wertes muss bei ihrer Anwendung berücksichtigt werden [49]. Ein weiterer Ent-wurf einer Klassifikation wurde 2011 in einem Konsensverfahren von einem Experten-gremium vorgestellt, welche noch weiterer Validierung bedarf.

Die Diagnose der Kachexie liegt vor bei [2]:

- einem Gewichtsverlust $> 5 \%$ in den letzten sechs Monaten (in der Abwesenheit von Hunger) oder
- einem BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ oder jedem Grad an Gewichtsverlust $> 2 \%$ oder
- einem appendikulären Skelettmuskelindex vereinbar mit einer Sarkopenie (Männer $< 7,26 \text{ kg/m}^2$; Frauen $< 5,45 \text{ kg/m}^2$) und jeglichem Grad an Gewichtsverlust $> 2 \%$.

Die ersten beiden Ansätze zur Feststellung der Tumorkachexie repräsentieren diese als multifaktorielles Syndrom, indem die Diagnose nicht nur auf dem reinen Gewichtsverlust basiert, sondern weitere Dimensionen der Erkrankung mit eingeschlossen werden [48]. Da die Kachexie als progredienter Prozess zu verstehen ist, wird sie in drei Stadien, die Präkachexie, Kachexie und refraktäre Kachexie eingeteilt. Es ist anzumerken, dass nicht alle Erkrankten obligatorisch alle drei Stadien passieren [28]. Eine Präkachexie liegt bei Auftreten aller folgenden Kriterien vor:

- chronische Grunderkrankung
- ungewollter Gewichtsverlust von $\leq 5 \%$ des ursprünglichen Körpergewichts während der letzten sechs Monate
- chronische oder rezidivierende Entzündungsreaktion
- Anorexie oder damit verbundene Symptome.

Die Entzündungsreaktion ist wie bei der Kachexie durch z. B. erhöhte CRP-Spiegel im Serum gekennzeichnet. Die bei der Anorexie auftretende verminderte Nahrungsaufnahme lässt sich mittels visueller Analogskala, spezifischer Fragebögen und/oder der Aufnahme von Nährstoffen von $< 70 \%$ des geschätzten Bedarfs feststellen (z. i.: [50]). Zu diesem Zeitpunkt können frühe klinische und metabolische Anzeichen, wie z. B. veränderte Nahrungspräferenzen oder eine verschlechterte Glukosetoleranz dem Gewichtsverlust vorausgehen [2]. Bei der refraktären Kachexie handelt es sich um ein Vollbild der Kachexie, welches aufgrund eines fortgeschrittenen oder stark progressiven Krebsleidens therapeutischen Interventionen nicht mehr zugänglich und durch ein irreversibles kataboles Potential gekennzeichnet ist.

Daraus ergeben sich nachstehende Kriterien zur Diagnose der refraktären Kachexie [28, 51]:

- Erfüllung der diagnostischen Kriterien für eine Kachexie
- Lebenserwartung < drei Monate
- Performance Status III° nach Definition der World Health Organisation (eingeschränkte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit auf einem Stuhl oder im Bett verbringend) oder IV° (fehlende Möglichkeit der Selbstversorgung, völlige Pflegebedürftigkeit, Körperposition nur liegend oder sitzend)
- kein Ansprechen auf antineoplastische Therapie
- fortschreitender Katabolismus
- ungeeignet für Behandlung durch künstliche Ernährung.

Die Belastung und das Risiko, welche mit einer künstlichen Ernährung einhergehen, überwiegen jeglichen potentiellen Nutzen in diesem Stadium. Die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten beschränken sich demnach nur auf die Linderung von Komplikationen mittels Symptomkontrolle, z. B. durch die Behandlung von Übelkeit oder Appetitstimulation sowie ausreichende Flüssigkeitssubstitution [2].

3.2 Ursachen der Tumorkachexie

Die Tumorkachexie lässt sich bezüglich der Mechanismen, die für den Gewichtsverlust verantwortlich sind, nach derzeitigem Wissensstand in eine primäre und sekundäre einteilen. Die primäre Kachexie entsteht durch vom Tumor induzierte hormonelle Veränderungen sowie Stoffwechselstörungen mit einem unausgeglichene Energiehaushalt, Eiweiß-, Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel. Die sekundäre Kachexie beruht auf mechanischen, therapietoxischen oder psychischen Begleiterscheinungen. Sie umfasst alle Faktoren, die die Integrität zwischen Mund und Anus beeinträchtigen und somit eine geminderte Nahrungsaufnahme verursachen (z. i.: [52-54]). Während beim Stoffwechselgesunden Auf- und Abbauvorgänge im Gewebe fein aufeinander abgestimmt sind, ist bei der Tumorkachexie das Fließgleichgewicht durch Substratmangel, mangelnde Synthese oder erhöhte Abbaurate gestört. Es herrscht ein Ungleichgewicht an anabolen und katabolen Faktoren, die die Aufrechterhaltung von Muskel- und Fettgewebe gewährleisten [55].

3.2.1 Pathogenese der primären Tumorkachexie

Es wird angenommen, dass die vom Tumor verursachte lokale Gewebsschädigung sowie vom Tumor selber produzierte Faktoren zu einer inflammatorischen Stoffwechselreaktion führen, die durch chronische Aktivierung bestehen bleibt [56]. Eine zentrale Rolle spielt in dieser Beziehung die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie z. B. dem Tumornekrose Faktor α (TNF- α), Interferon γ (IFN- γ), Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 1 (IL-1), welche als Antwort auf die Anwesenheit des Tumors vom Wirtsgewebe oder vom Tumor selbst produziert werden. Antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-4, -12 und -15 sind verringert [17, 40]. Hohe Serumkonzentrationen von TNF- α , IL-6 und IL-1 konnten in Korrelation zur Tumorprogression im untersuchten Kollektiv mit verschiedenen Tumorentitäten festgestellt werden (z. i.: [5]). Es gibt jedoch auch wissenschaftliche Arbeiten, welche die Erhöhung von Zytokinen nicht bestätigten und widersprüchliche Ergebnisse für den Zusammenhang von Zytokinen und Gewichtsverlust liefern [17, 52]. Eine mögliche Ursache für die unklare Rolle der Zytokine ist die erschwerte Messbarkeit im Plasma wegen ihrer kurzen Halbwertszeit [3]. Im Tiermodell konnte durch Antikörper, welche die Zytokine neutralisierten, eine Verringerung der Kachexie und Anorexie nachgewiesen werden. Die Neutralisierung einzelner Zytokine führte allerdings nicht zu einer Verbesserung aller Merkmale der Tumorkachexie. So ist anzunehmen, dass Zytokine nicht singulär, sondern kollektiv ihre Wirkung entfalten (z. i.: [57]). Das komplexe Zusammenspiel der Zytokine und weiterer Kachexie-Mediatoren, wie dem Proteolyse induzierenden Faktor (PIF) und dem Lipid mobilisierenden Faktor (LMF) initiiert eine Kaskade an Signalketten, welche in Veränderungen des Energie-, Kohlehydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel resultieren (z. i.: [22]). Dazu wird angenommen, dass Zytokine an der quantitativen und qualitativen Änderung hypothalamischer und gastrischer Signale beteiligt sind. Die Konsequenz ist eine verminderte Nahrungsaufnahme bzw. Anorexie durch eine Imbalance von appetithemmenden und appetitstimulierenden Signalen. In Bezug auf die Mechanismen der Pathophysiologie der tumorassoziierten Anorexie gibt es widersprüchliche Daten, die eine genaue Darstellung schwierig machen. Viele pathophysiologische Hintergründe sind bisher nur am Tiermodell erforscht worden und müssen noch für den Menschen validiert werden [29].

3.2.1.1 Akute-Phase-Reaktion

Durch das Auftreten einer Zytokin- oder PIF vermittelten Akute-Phase-Reaktion (APR) besteht eine Ähnlichkeit zwischen einer Tumorerkrankung und einer Entzündung, Gewebsverletzung oder Infektion. Durch die Proteinsynthese in der Leber werden vermehrt Akute-Phase-Proteine wie CRP, Fibrinogen und α 1-Antitrypsin zu Lasten der Albuminsynthese hergestellt [17]. Bei 43 % von Pankreaskarzinomkranken konnte zum Zeitpunkt der Diagnose das Vorliegen einer APR festgestellt werden, welche bei weiterer Progression der Erkrankung bis auf 78 % anstieg und negativ mit dem Überleben vergesellschaftet war [58]. Während die APR zunächst der Tumorerabwehr und Gewebereparatur dient, ist sie bei der Tumorkachexie derart ausgeprägt, dass sie langfristig zum Verlust an Körpermasse führt. Dem liegt ein vermehrter Abbau von Aminosäuren aus dem Skelettmuskel zu Grunde, um als Substrate zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen zu dienen [43, 59]. Bei verschiedenen Tumorentitäten wurden erhöhte CRP-Spiegel in Korrelation mit dem Gewichtsverlust, erhöhtem Energieumsatz, verringerter Nahrungsaufnahme und Überlebenszeit dokumentiert, sodass der CRP-Wert als prognostischer Marker angesehen werden kann (z. i.: [60, 61]).

3.2.1.2 Krankheitsbedingte Anorexie

Der reduzierte Appetit und das verringerte Verlangen zur Nahrungsaufnahme liegt zum einen in den sekundären Ursachen der Tumorkachexie, zum anderen im Zusammenspiel eines Netzwerkes an Hormonen, Neuropeptiden und Zytokinen (z. i.: [53]). Eine um bis zu 300 kcal/Tag reduzierte Nährstoffaufnahme konnte beispielsweise bei Lungenkrebskranken nachgewiesen werden [62]. Wesentliche Mediatoren in der Vermittlung von Hunger und Sättigung sind die Hormone Leptin und Ghrelin [5]. Diese regulieren das appetitstimulierende Neuropeptid Y (NPY) und seinen appetitsenkenden Gegenspieler Proopiomelanocortin sowie das daraus resultierende α -Melanozyten stimulierende Hormon (α -MSH) (z. i.: [5]). Leptin wird in den Adipozyten gebildet und bewirkt im Hypothalamus die Expression von Proopiomelanocortin und eine Hemmung von NPY [29]. Es wird angenommen, dass die bei der Tumorkachexie vermehrt ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine die Expression von Leptin direkt stimulieren oder seine Wirkung imitieren und somit eine Hemmung der Nahrungsaufnahme bewirken [57]. In verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen und bei Personen mit einer

fortgeschrittenen Krebserkrankung wurden jedoch erniedrigte oder normwertige Leptinpiegel beobachtet, so dass die Beteiligung von Leptin in der Entwicklung einer Anorexie bei Krebs bisher eher fraglich ist (z. i.: [29, 57]). Ghrelin ist ein Peptidhormon, welches im Hungerzustand von der Magenschleimhaut gebildet wird und antagonistisch zu Leptin über NPY im Hypothalamus appetitstimulierend wirkt (z. i.: [5]). Ebenso spielt Ghrelin eine wichtige Rolle bei der Ausschüttung von Wachstumshormonen. Untersuchungen bei kachektischen Personen mit verschiedenen Tumorentitäten ergaben eine Erhöhung vom Plasmaghrelin (z. i.: [63]). Ein Forschungsteam aus Sao Paolo untersuchte verschiedene Regulatoren der Nahrungsaufnahme bei mangelernährten Tumorerkrankten, von denen ein Teil kachektisch und der andere Teil nicht kachektisch war. Sie konnten erhöhte Ghrelin-Werte und verringerte NPY-Werte bei den kachektischen Erkrankten entdecken. Bezüglich Leptin und α -MSH gab es keine Differenz in beiden Gruppen (z. i.: [64]). Es wird davon ausgegangen, dass eine vermehrte Sekretion von Ghrelin ein Versuch des Ausgleichs anorexigener Mechanismen ist [5]. Im Gegensatz dazu konnte ermittelt werden, dass IL-1 die Bildung von Ghrelin unterdrückt [65]. Ein weiteres Hormon, welches die Nahrungsaufnahme mitunter durch eine verzögerte Magenentleerung und ein frühzeitiges Sättigungsgefühl beeinflusst ist das Corticotropin Releasing Hormon (z. i.: [66]). Dessen Expression und Freisetzung wird durch verschiedene Zytokine (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2 und IL-6) stimuliert (z. i.: [57]). Die Corticotropin Releasing Hormon bedingt vermehrte Produktion von Kortisol wirkt sich negativ auf das Hunger- und Sättigungszentrum im Hypothalamus aus und hemmt die Produktion von NPY [67]. Einzelne Zytokine sind dafür bekannt an weiteren Punkten der Appetitregulation einzugreifen. IL-1 verursacht direkt eine Reduktion der Expression der NPY Messenger Ribonukleinsäure (mRNAs) (z. i.: [29]). Ebenso bewirkt es eine Erhöhung von Tryptophan im Blutplasma. Tryptophan ist ein Präkursor des Neurotransmitters Serotonin, welches wiederum für die Bildung von α -MSH verantwortlich ist und ein frühes Sättigungsgefühl sowie ein reduziertes Hungergefühl induziert (z. i.: [43, 67]). Weitere Untersuchungen zeigten, dass TNF- α die Nahrungsaufnahme durch die Modulation der Aktivität von Glukose sensitiven Neuronen im Hypothalamus negativ beeinflusst (z. i.: [5]). Es wird angenommen, dass auch IFN- γ bei der Entwicklung eines Gewichtsverlustes beteiligt zu sein scheint, da IFN- γ neutralisierende Antikörper einen induzierten Gewichtsverlust im Tierversuch verringern konnten. Allerdings betraf die Antagonisierung nur den Verlust von Fettmasse

[68]. Des Weiteren konnte bei kachektischen Krebserkrankten keine signifikante Korrelation von IFN- γ und dem Gewichtsverlust nachgewiesen werden, so dass ein kausaler Zusammenhang fraglich erscheint (z. i.: [69]).

3.2.1.3 Energiestoffwechsel

Schon vor dem Auftreten eines signifikanten Gewichtsverlustes kann es bei Krebserkrankten häufig zu Veränderungen im Energieumsatz kommen [12]. Die Anorexie im Rahmen der Tumorkachexie trägt durch ein Ungleichgewicht zwischen Energieverbrauch und Energieaufnahme zur negativen Energiebalance bei [70, 71]. Der Gesamtenergieumsatz setzt sich aus dem Ruheenergie- und Leistungsumsatz sowie dem Energieumsatz, der durch die Verdauung entsteht, zusammen [66]. Der Ruheenergieumsatz, der beim gesunden Menschen etwa 70 % des Gesamtenergieumsatzes ausmacht, kann beim Krebserkrankten erhöht, erniedrigt oder normal sein. In diesem Zusammenhang wird von einem Hyper-, Hypo- oder Normometabolismus gesprochen. Die Veränderung des Ruheenergieumsatzes hängt von der Tumorlokalisation, dem Tumorstadium und der Krankheitsdauer ab. So konnte für Versuchspersonen mit Lungen- und Pankreaskarzinomen ein erhöhter Ruheenergieumsatz, für Versuchspersonen mit Magen- und kolorektalen Karzinomen ein unveränderter Ruheenergieumsatz erhoben werden [70, 72]. Die Folge eines erhöhten Ruheenergieumsatzes ist der unbeabsichtigte Verlust von Körpermasse [52, 71]. Die Veränderungen des Ruheenergieumsatzes, die zwischen 60 und 150 % des Ausgangswertes schwanken, sind maßgeblich in der Pathophysiologie der Tumorkachexie involviert, indes sind kaum Veränderungen im Gesamtenergieumsatz zu verzeichnen, da der Leistungsumsatz durch eine geringere körperliche Aktivität reduziert ist (z. i.: [73]). Diese energetischen Veränderungen finden ihre Ursache zum einen in der gesteigerten Aktivität des Sympathikus mit erhöhten Katecholaminwerten bei einer Tumorerkrankung (z. i.: [63]). Zum anderen wird die Energiebalance negativ durch eine erhöhte Expression von Transmembranproteinen, den Uncoupling Proteins (UCP), an der inneren Membran der Mitochondrien, wo die Energiegewinnung mittels der Atmungskette stattfindet, beeinflusst [17]. Es gibt drei Gruppen der UCP von denen das UCP1 ausschließlich im braunen Fettgewebe vorkommen soll. Das UCP2 ist in den meisten Geweben vorhanden, UCP3 ist im braunen Fettgewebe und Skelettmuskel zu finden. UCP1 und UCP3 stehen im Zusammenhang mit der vermehrten Thermogenese bei Tumorerkrankten, die Rolle

von UCP2 wird eher der Kontrolle von reaktiven Sauerstoffspezies aus den Mitochondrien zugeteilt [72]. Während beim gesunden Erwachsenen wenig braunes Fettgewebe zu finden ist, haben Untersuchungen bei 80 % von kachektischen Krebserkrankten dieses vermehrt im periadrenalen Fettgewebe nachweisen können [74]. Beim normalen Ablauf der Atmungskette werden Reduktionsäquivalente, welche aus dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel stammen, in die Atmungskette eingespeist. Es entsteht ein Protonentransport an der inneren Mitochondrienmembran, welcher an die oxidative Phosphorylierung von Adenosindiphosphat zur Generierung von Adenosintriphosphat (ATP) gekoppelt ist [75]. UCP1 erhöhen die Membranpermeabilität für die Protonen und entkoppeln die Atmung von der Adenosindiphosphat-Phosphorylierung, so dass Energie nicht in Form von ATP, sondern ein Verlust von Energie in Form von Wärme entsteht. Dieser Prozess ist ursprünglich zum Schutz vor einer Hypothermie und zur Regulation des Energiestoffwechsels gedacht [72]. Im Tierversuch mit Mäusen, welche im Zusammenhang mit einem induzierten Adenokarzinom des Kolons 24 % ihres Ausgangsgewichts verloren hatten, konnte eine erhöhte Expression von UCP1 mRNA im braunen Fettgewebe und eine erhöhte Expression von UCP2 und UCP3 mRNA im Skelettmuskel nachgewiesen werden [76]. Es liegen Daten für einen fünffachen Anstieg von UCP3 mRNA Expression im Skelettmuskel bei Versuchspersonen mit gastrointestinalem Adenokarzinom und Gewichtsverlust im Vergleich zu gewichtsstabilen und gesunden Personen vor [77]. Ursächlich für die erhöhte Expression von UCP könnten TNF- α und der LMF sein. Beide Mediatoren lösten im Tierexperiment eine Erhöhung der UCP mRNA Menge im Skelettmuskel, braunen Fettgewebe und Lebergewebe aus (z. i.: [72]).

3.2.1.4 Kohlenhydratstoffwechsel

Der gesteigerte Energiebedarf bei Tumorerkrankten liegt neben den oben beschriebenen Mechanismen auch in einer unökonomischen Aktivierung des Kohlenhydratstoffwechsels [55]. Die Hauptenergiequelle für den Tumor ist Glukose, welche zu einem hohen Prozentsatz im Anschluss an die Glykolyse zu Laktat verstoffwechselt wird. Diese „anaerobe Glykolyse“ findet trotz Anwesenheit von Sauerstoff statt und wird als Warburg-Effekt bezeichnet. Darunter wird ein Mechanismus verstanden, der durch Energiegewinnung unter hypoxischen Umständen den Tumorzellen einen Selektionsvorteil liefert (z. i.: [22]).

Zunächst wurden defekte oder eine verminderte Anzahl an Mitochondrien in den Tumorzellen als Ursachen für den Warburg Effekt angenommen. Heute ist jedoch bekannt, dass auch die vermehrte Aktivierung von hypoxiebedingten Transkriptionsfaktoren und Onkogenen, die das Tumorwachstum fördern, die gesteigerte Expression von Enzymen für die Glykolyse, die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und somit veränderte Signalwege eine gesteigerte Glykolyserate bedingen.

Der Tumor profitiert von der Verstoffwechslung von Glukose zu Laktat, indem im Bereich des Tumors ein saures Milieu entsteht, welches die Tumorprogression begünstigt. Überdies hinaus entstehen durch die Glykolyse Aminosäuren, Fettsäuren sowie weitere Zwischenprodukte, die über den Pentosephosphatweg der Synthese von Nukleotiden und folgend dem Tumorzellanabolismus dienen. Die im Pentosephosphatweg entstehenden Redoxäquivalente schützen indirekt die Tumorzellen vor schädlichen reaktiven Sauerstoffspezies und fördern dadurch das Zellüberleben (z. i.: [78]).

Tumorzellen nehmen bis zu 30-mal mehr Glukose auf als normale Zellen und setzen 43-mal mehr Laktat frei. Dies scheint in der Tatsache begründet zu sein, dass pro aufgenommenem Molekül Glukose in der Glykolyse nur zwei Mol ATP entstehen [12]. Das angefallene Laktat wird aus der Tumorumgebung zur Leber transportiert und dort im Cori-Zyklus wieder zu Glukose reutilisiert, um dem Tumor erneut zur Verfügung zu stehen [22]. Dabei ist ein Verbrauch von sechs Mol ATP nötig, um aus zwei Mol Laktat ein Mol Glukose herzustellen. Dieser energieaufwendige Zyklus ist für ein zusätzliches Energiedefizit von 300 kcal/Tag bei den Erkrankten verantwortlich (z. i.: [22]).

Um dem Glukosebedarf des Tumors gerecht zu werden, ist neben dem Cori-Zyklus eine vermehrte Glukoneogenese des Wirtsorganismus nötig. Diese findet vor dem Hintergrund einer Zytokin induzierten Insulinresistenz und peripheren Glukoseintoleranz der Muskulatur statt, welche schon in frühen Stadien der Mangelernährung nachweisbar sind (z. i.: [12]). Abbildung 1 veranschaulicht die Vorgänge und Zusammenhänge im Kohlenhydratstoffwechsel des Tumors und Wirtsorganismus.

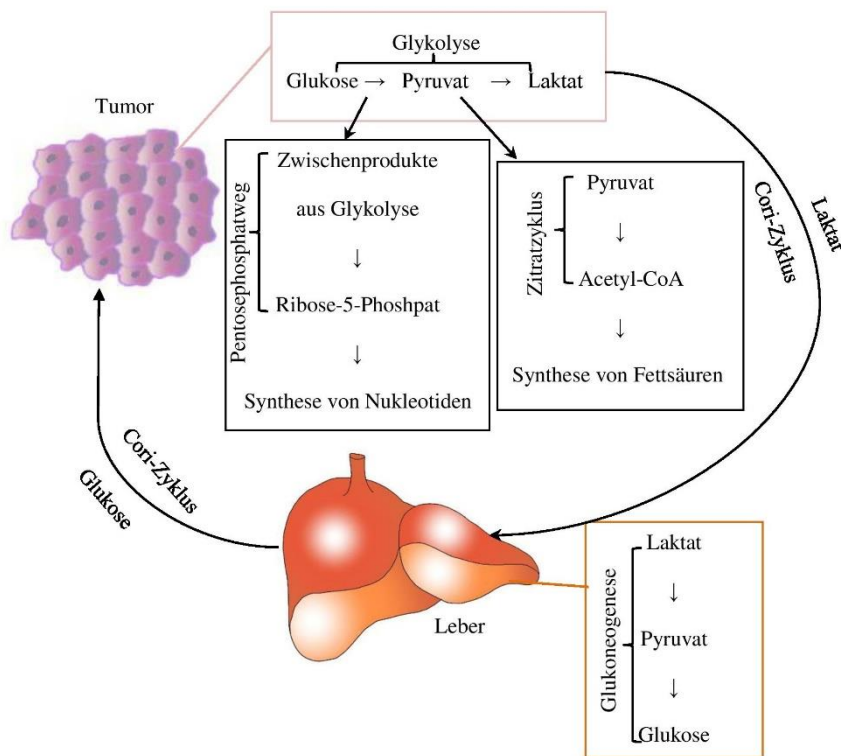


Abb. 1: Kohlenhydratstoffwechsel während einer Tumorerkrankung modifiziert nach [72, 79]

Der Tumor verwertet zur Energiegewinnung Glukose zu Laktat. Die dabei entstehenden Zwischenprodukte werden zur Synthese von Nucleotiden und Fettsäuren und somit für den Tumorzellabolismus genutzt. Laktat wird als Endprodukt der Glykolyse in der Leber wieder in Glukose umgewandelt und steht dem Tumor erneut als Energiequelle zur Verfügung (Cori-Zyklus).

IL-6 führt zu einer gesteigerten Glukagonsekretion und steht zusammen mit TNF- α in der Diskussion, die insulinabhängige Glukoseaufnahme im Skelettmuskel negativ zu beeinflussen (z. i.: [12, 80]).

Ferner scheint TNF- α mit der Herabregulation von Glukose-4-Transportern im Fett- und Muskelgewebe assoziiert zu sein [81, 82]. Neben Laktat sind auch glukoneogenetische Aminosäuren, welche aus dem proteolytischen Abbau der Skelettmuskulatur stammen, sowie Glycerol aus der Lipolyse Substrate für die hepatische Glukoneogenese [72]. Somit trägt die tumorinduzierte Neuproduktion von Glukose einen wesentlichen Teil zum Muskel- und Fettmassenverlust bei der Tumorkachexie bei.

3.2.1.5 Proteinstoffwechsel

Bei kachektischen Tumorerkrankten ist der Proteinumsatz wegen des gesteigerten Proteinabbaus und der verringerten Proteinsynthese erhöht, woraus ein Verlust an Skelettmuskelmasse resultiert [22]. Dafür ist eine Dysbalance zwischen anabolen Stimuli zur Proteinsynthese wie Insulin, Schilddrüsen- und Wachstumshormonen, Testosteron und katabolen Faktoren wie Glukagon, Kortisol und proinflammatorischen Zytokinen verantwortlich [6]. Ebenfalls sind der vom Tumor produzierte PIF und ein Mangel an Aminosäuren an den Veränderungen im Proteinstoffwechsel beteiligt [7].

Durch die weiter oben angeführte periphere Insulinresistenz kann Insulin nicht proteinsynthesefördernd wirken und keinen hemmenden Einfluss auf den Proteinabbau über den Ubiquitin-Proteasom-Signalweg (UPS) ausüben [83]. Die begrenzte Verfügbarkeit an Aminosäuren durch inadäquate Nahrungszufuhr und Verwendung der Aminosäuren zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen wirken sich zusätzlich negativ auf die Proteinsynthese aus [59, 83].

Zum Proteinabbau im Skelettmuskel gibt es drei Mechanismen. Über das lysosomale System werden durch Proteasen, die Cathepsine, vor allem Membranproteine wie Zellrezeptoren und Ionenkanäle abgebaut. Kalzium-aktivierte Proteasen, die Calpaine sind für den Abbau von Proteinen im Rahmen von Gewebsverletzungen, Nekrosen und Autolyse zuständig. Sie können Myofibrillen aus dem Skelettmuskel freisetzen, welche durch den dritten Mechanismus, den ATP abhängigen UPS abgebaut werden (z. i.: [20, 22]). Es gibt Hinweise, dass der UPS schon im Frühstadium der Kachexie verstärkt aktiviert ist, während andere Studien keinen Anstieg dieses Signalweges bei teilnehmenden Personen mit einem Gewichtsverlust von < 10 % belegen konnten (z. i.: [43]). Im Vergleich zu gesunden Personen, wurden bei Krebserkrankten in Studien erhöhte Mengen der mRNS für Elemente des UPS, jedoch ohne Korrelation zum Gewichtsverlust gefunden [84, 85].

Normalerweise liegt die Funktion des UPS im Abbau beschädigter Proteine, die durch genetische Veränderungen, thermalen oder oxidativen Stress entstanden sind. Hierfür ist eine Konjugation von Ubiquitin, einem Polypeptid aus 76 Aminosäuren, an Zielproteine im Muskel wie Myosin und Titin und die Bildung einer Polyubiquitinkette nötig. Der Ablauf der Ubiquitinierung wird durch die Enzyme E1, das Ubiquitin Carrier Protein E2 und E3 Ligasen katalysiert. Es ist wissenschaftlich belegt, dass die Gene Murf1 (Muscle RING finger protein 1) und MAFbx (Muscle Atrophy Fbox), welche die E3 Ligasen

kodieren, bei einer Skelettmuskelatrophie vermehrt exprimiert sind. Schließlich werden durch die Ubiquitinierung die Zielproteine zum Abbau zu Oligopeptiden markiert. Dieser Proteinabbau findet im Proteasom statt. Dies ist ein aus mehreren Untereinheiten bestehender Komplex mit proteolytischer Aktivität. Eine anschließende Spaltung der Oligopeptide über Tripeptide in einzelne Aminosäuren liefert die Substrate für die Akute-Phase-Protein Produktion und Glukoneogenese in der Leber (siehe Abb. 2) (z. i.: [20, 86]).

Zu den Mediatoren, die den UPS aktivieren, gehört das tumorspezifische Produkt PIF, ein Glykoprotein, welches im Urin von gewichtverlierenden Tumorerkrankten, nicht aber bei Erkrankten mit stabilem Gewichtsverlauf oder Erkrankten mit einem Gewichtsverlust, der nicht auf eine Tumorerkrankung zurückzuführen war, nachgewiesen werden konnte [3, 87]. Im Tierexperiment führte die Verabreichung des PIF zur Verringerung des Körpergewichts von etwa 13 % über einen Zeitraum von 24 Stunden. Hierbei war der Gewichtsverlust vor allem durch einen Verlust an Magermasse gekennzeichnet. Zudem konnte eine Reduktion der Proteinsynthese und eine Erhöhung der Proteolyse um je 50 % festgestellt werden [88]. Der PIF ist neben der Proteolyse auch in der proinflammatorischen Antwort involviert, indem er in der Leber die Transkriptionsfaktoren NfκB (Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) und STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription) aktiviert. Daraus resultiert im Anschluss eine gesteigerte Produktion von IL-6, -8 und CRP [89]. Neben dem Einfluss auf die Entzündung löst die Aktivierung von NfκB durch den PIF oder durch TNF-α eine vermehrte Transkription der Gene für MuRF1 und MAFbx sowie das Proteasom aus [20, 86]. Darüber hinaus ist die zytokinvermittelte NfκB Aktivierung an der Reduktion des myogenen Faktors 3 beteiligt. Der myogene Faktor 3 ist ein Transkriptionsfaktor, welcher die Expression von Myosin vermittelt und somit am Aufbau vom Skelettmuskel beteiligt ist (z. i.: [23]).

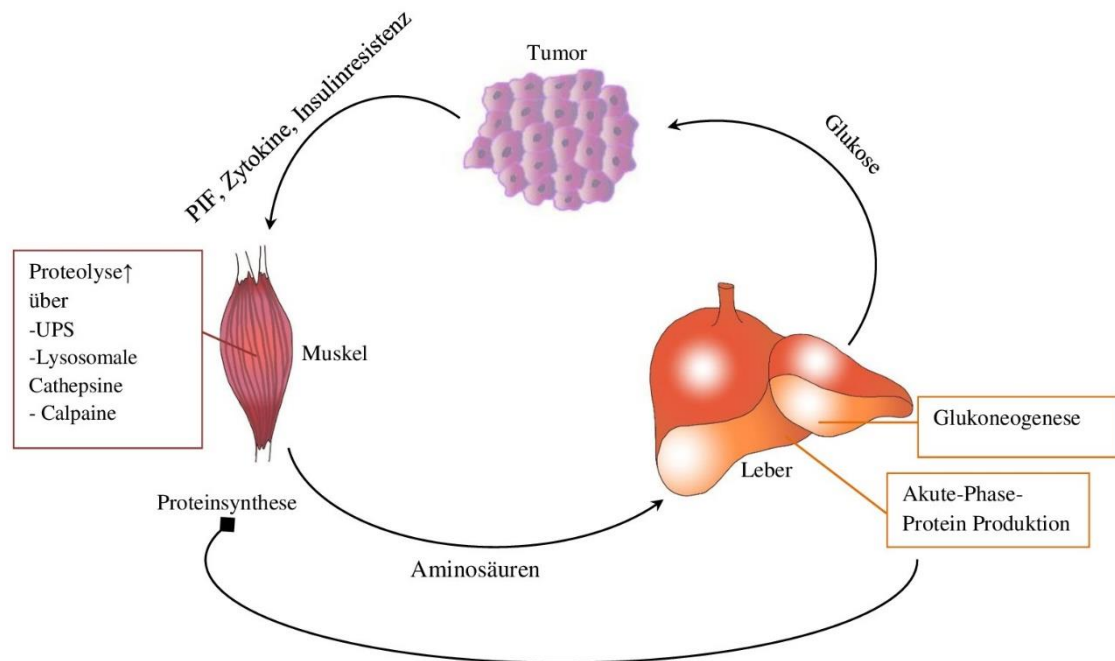


Abb. 2: Proteinstoffwechsel während einer Tumorerkrankung modifiziert nach [72]

Durch Interaktionen des PIF, von Zytokinen und der Insulinresistenz findet ein zunehmender Abbau an Muskelproteinen statt. Die dabei freigesetzten Aminosäuren werden in der Leber zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen verwendet und stehen somit nicht mehr der Proteinsynthese zur Verfügung. Aus den Aminosäuren der Proteolyse wird über die hepatische Glukoneogenese Glukose als Energiesubstrat für den Tumor hergestellt.

Die Zytokine IL-6 und IFN- γ , Glukokortikoide und oxidativer Stress nehmen ebenso eine Rolle in der Stimulation der Expression der UPS mRNA ein. Die genannten Zytokine verursachen die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, wie z. B. von Wasserstoffperoxid in den Mitochondrien, welche an der erhöhten Transkription der E2 und E3 Enzyme beteiligt sind. Der UPS wird unabhängig von der durch die Nahrung aufgenommene Proteinmenge aktiviert. Dies bedeutet, dass der Proteinkatabolismus durch einfache Nahrungsergänzung nicht vermindert werden kann [20]. In neueren experimentellen Arbeiten wird Myostatin eine zentrale Rolle in der negativen Regulation der Muskelmasse zugesprochen. Dies ist ein extrazelluläres Zytokin, welches im Skelettmuskel exprimiert wird. Über die Bindung an den Aktivin-Typ-II Rezeptor auf Muskelmembranen wird eine Signalkaskade aktiviert, welche in einer erhöhten Expression von MAFbx und MuRF1 und damit einem vermehrten Abbau von Muskelproteinen über den UPS resultiert (z. i.: [90, 91]). Der Myostatin Signalweg ist bei Muskelabbau verursachenden Krankheiten, wie z. B. Aids und Herzinsuffizienz hochreguliert, was auch für die Krebskachexie

im Tiermodell bestätigt werden konnte. Die Verabreichung von Myostatin induzierte im Versuch mit Mäusen eine Verringerung der Muskelmasse bis zu 50 % [92]. Somit stellt der Mechanismus des durch Myostatin vermittelten Muskelmassenverlustes einen interessanten Angriffspunkt für weitere Forschung dar.

3.2.1.6 Lipidstoffwechsel

Der Verlust an Fettmasse wird vor allem durch eine höhere Lipolyse, weniger durch eine verringerte Lipogenese verursacht. Bei der Lipogenese werden Fettsäuren in Form von Triglyceriden in den Adipozyten gespeichert und ergeben 90 % der Energiereserven. Für die Speicherung der Fettsäuren in den Adipozyten ist deren Extraktion aus Plasma-lipoproteinen mittels des Enzyms Lipoproteinlipase (LPL) nötig (z. i.: [30, 72]). Es ist bekannt, dass TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-1 und die Aktivität der LPL durch Hemmung ihrer mRNA-Transkription reduzieren und somit eine Hypertriglyceridämie bedingen können. Dieser Effekt wurde im Fall von Adipozyten tierischen Ursprungs bewiesen, jedoch konnte in Adipozyten von Krebserkrankten keine verringerte LPL-Aktivität oder LPL mRNA nachgewiesen werden (z. i.: [22]). Die Ursache für einen vermehrten Lipidabbau bei Tumorerkrankten liegt vermutlich in einer gesteigerten Expression der Hormonsensitiven Lipase (HSL) um bis zu 50 % [93]. Die Mobilisation von freien Fettsäuren und Glycerol aus den Adipozyten kann schon vor Auftreten eines signifikanten Gewichtsverlustes vorliegen (z. i.: [30]). Freie Fettsäuren werden in der β -Oxidation, welche bei Tumorerkrankten bis zu 20 % gesteigert ist, abgebaut. Bei der Lipolyse, welche bis zu 40 % gesteigert sein kann, dient freigesetztes Glycerol, wie bereits in Kapitel 3.2.1.4 erwähnt, als Substrat für die Glukoneogenese (z. i.: [22, 72]). Stimulatoren der Lipolyse sind Adrenalin und Glukagon, ferner TNF- α , IL-1, IFN- γ , LMF und das Zink- α 2-Glykoprotein (ZAG). Das Glykoprotein LMF konnte bei der Aufklärung der Ursachen für den extensiven Fettmassenverlust bei einer Krebserkrankung im Tiermodell und bei Krebserkrankten festgestellt werden. Hierbei verhielten sich die Spiegel des LMF im Serum von Krebserkrankten proportional zum Gewichtsverlust (z. i.: [22]). Bezüglich Aminosäuresequenz, elektrophoretischer Aktivität und Immunreaktivität ist der LMF homolog zum Plasma-protein ZAG. Das ZAG wird sowohl durch kachexieinduzierende Tumoren als auch im normalen Gewebe, wie Lunge, Herz, weißem und braunem Fett exprimiert und von Adipozyten sezerniert (z. i.: [17, 22]). Die Funktion des LMF und ZAG liegt in der

posttranslationalen Aktivierung der HSL und somit der Lipolyse, indem sie eine β 3-Rezeptor abhängige Stimulation intrazellulärer zyklischer Adenosinmonophosphat Spiegel induzieren (z. i.: [22, 86]). Beide Faktoren sind dazu mit einer gesteigerten Expression von UCP vergesellschaftet, welche zu einem erhöhten Energieumsatz und folglich einer Fettgewebseinschmelzung beitragen. Die lipolytische Aktivität von Katecholaminen wird durch den LMF unterstützt, in dem er eine Steigerung der Sensitivität für Katecholamine im weißen Fettgewebe bedingt (z. i.: [17, 22]). In Abb. 3 sind die Vorgänge in Bezug auf den Fettstoffwechsel während einer Tumorerkrankung abgebildet.

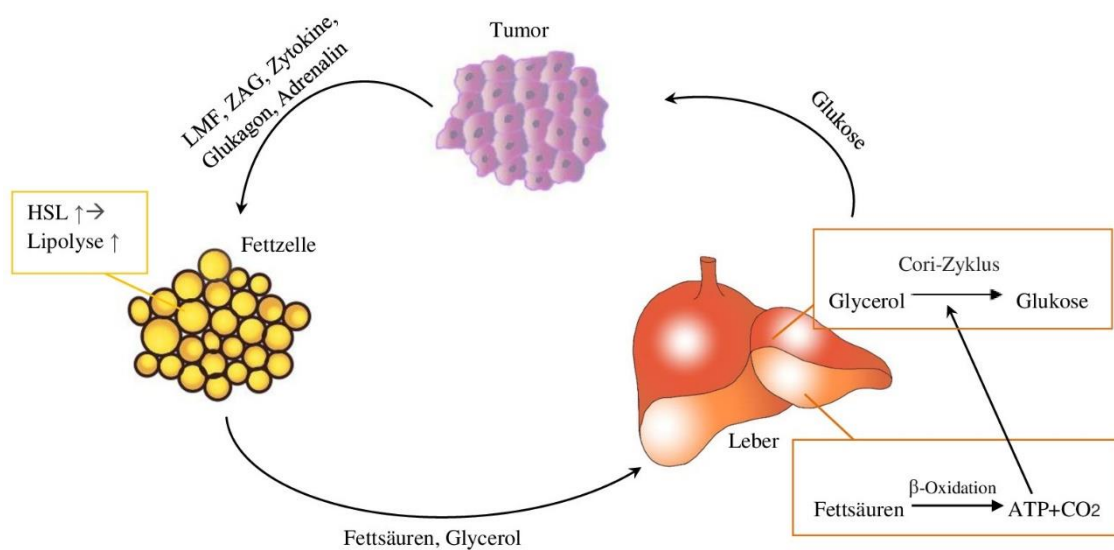


Abb. 3: Lipidstoffwechsel während einer Tumorerkrankung modifiziert nach [17, 72]

Die vom Tumor produzierten Faktoren LMF und das ZAG, Zytokine sowie Glukagon und Adrenalin führen über verschiedene Mechanismen zur Steigerung der Lipolyse über die hormonsensitive Lipase im Fettgewebe. Freigewordene Fettsäuren werden in der β -Oxidation abgebaut und liefern über den Zitratzyklus Energieträger für die hepatische Glukoneogenese. Glycerol aus der Lipolyse dient als Substrat für die hepatische Glukoneogenese, wodurch die dem Tumorzellanabolismus förderliche Glukose entsteht.

3.2.2 Pathogenese der sekundären Tumorkachexie

Eine mechanische Obstruktion mit Passagebehinderung durch die Tumormasse bringt je nach Lokalisierung Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Völlegefühl, frühes Sättigungsgefühl, Dys- oder Odynophagie mit sich. Tumore des Gastrointestinaltraktes führen durch eine Veränderung der Mukosazusammensetzung (z. B. beim Kolonkarzinom) oder Beeinflussung der Verdauungsenzyme (z. B. beim Pankreaskarzinom) zu einer Malabsorption und Malsassimilation (z. i.: [22, 40, 94]). Eine Operation, Chemotherapie und Bestrahlung wirken sich negativ auf die Nahrungsaufnahme aus, in dem sie folgende Nebenwirkungen hervorrufen [94]:

- Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen
- veränderte Nahrungspräferenzen mit Änderungen in Geschmack und Geruch
- Odyno- und Dysphagie
- Mukositis und Stomatitis
- Schmerzen
- Fisteln, Strikturen
- Malabsorption und Malassimilation.

Die psychische Belastung einer Tumorerkrankung und deren Therapie führen häufig zu Stress, Depression und Fatigue. Diese tragen zum Appetitverlust sowie fehlender Motivation und Kraft zur Nahrungszubereitung und Nahrungsaufnahme bei [6, 66, 95]. Ferner geht der Verlust an Muskelmasse mit einem geringeren Level an physischer Aktivität einher. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe wurde wissenschaftlich belegt, dass sich kachektische Erkrankte unter dem Einfluss einer Chemotherapie pro Tag etwa zwei Stunden weniger in einer aufrechten Position befanden und die durchschnittliche Schrittzahl pro Tag 43 % geringer war [96]. Selbst bei gesunden Menschen führt Inaktivität nachweislich zu einem Muskelmassenverlust, verminderter Muskelproteinsynthese und dem Verlust an Muskelkraft. Der Kraftverlust und die körperliche Inaktivität verstärken sich somit gegenseitig positiv und sind wichtige Faktoren, die bei der Therapie der Tumorkachexie berücksichtigt werden müssen [15].

3.3 Erfassung von Mangelernährung und Kachexie

Die Beurteilung des Ernährungszustandes sollte bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vor dem Beginn einer Therapie stattfinden und im weiteren Verlauf regelmäßig wiederholt werden. Dies betrifft alle onkologisch Erkrankten, unabhängig davon, ob sie bereits offensichtlich mangelernährt sind oder nicht. Es ist das primäre Ziel präventiv oder therapeutisch tätig zu werden, bevor ein signifikanter Gewichtsverlust auftritt bzw. sich klinische und biologische Merkmale der Mangelernährung abzeichnen (z. i.: [40]). Eine frühzeitige Erkennung der Mangelernährung ist sinnvoller, als diese im fortgeschrittenen Stadium zu behandeln oder zu versuchen, diese rückgängig zu machen [95]. Eine umgehend begonnene spezifische und persönlich zugeschnittene ernährungsmedizinische Behandlung kann die Genesung positiv beeinflussen sowie die Prognose und Lebensqualität verbessern (z. i.: [97]). In der Literatur werden im Zusammenhang mit der Erhebung des Ernährungszustandes die Begriffe Screening und Assessment verwendet. Unter dem Begriff des Screenings wird „ein Prozess zur Identifikation von Personen, die mangelernährt sind oder die für die Mangelernährung gefährdet sind, um zu entscheiden, ob ein detailliertes Ernährungsassessment indiziert ist“ zusammengefasst. Fällt das Screening positiv aus, schließt sich dem ein Assessment an. Dieses „bestimmt den Ernährungsstatus, indem es eine Kombination aus Kranken-, Ernährungs- und Medikationsanamnese, körperlicher Untersuchung, anthropometrischen Messungen und Labordaten nutzt“ [98]. Trotz dieser Definitionen ordnen die Autoren die verschiedenen Methoden zur Erfassung des Ernährungszustandes dem Screening und Assessment uneinheitlich zu. Die Beurteilung der Mangelernährung und Kachexie sollte unter Berücksichtigung der in Tab. 3 zusammengefassten Parameter stattfinden.

Tab. 3: Parameter zur Beurteilung von Mangelernährung und Kachexie modifiziert nach [28, 99]

Anamnese	Gewichtsänderungen, Geschwindigkeit des Gewichtverlustes, prozentualer Anteil der normalen Nahrungsaufnahme, Nahrungskarenz, Medikation, Allergien, Nahrungspräferenzen- und Gewohnheiten
Subjektive Symptome	Appetit, frühes Sättigungsgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Störungen von Geschmack oder Geruch, andere gastrointestinale Symptome, Schwäche, krankheitsbedingte Belastung, Wohlbefinden
Klinische Untersuchung	Inspektion von Mund, Abdomen, Flüssigkeitsstatus, Ödeme, Körpergewicht, physische Kraft
Laborparameter und Bilanzuntersuchungen	Werte der viszerale Proteine und anderer Komponenten im Blut und Urin, z. B. CRP, Glukose, Indirekte Kalorimetrie, Harnstoffproduktionsrate, Stickstoffbilanz, Kreatininindex
Aktivitätsmonitoring	Performance-Status (z. B. Karnofsky-Index), Handgriffdynamometrie, am Körper getragene Aktivitätsmesser
Körperzusammensetzung	Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), DXA, Anthropometrie, BMI, Trizephshautfaltendicke, Armmuskelumfang, BIA

3.3.1 Screening- und Assessmentmethoden

Ein häufig genutztes Hilfsmittel zur umfassenden Einschätzung des Ernährungszustandes ist der BMI, welcher aufgrund mehrerer Einschränkungen in seiner Aussagekraft kritisch zu beurteilen ist [100, 101]. Daneben haben sich standardisierte Fragebögen (siehe Appendix Abb. 21 - 24), welche auch Scores genannt werden, bewährt. Diese tragen zur Erkennung von Risikopersonen oder bereits mangelernährten Erkrankten bei, indem einige, der in Tab. 4 genannten Inhalte zusammenfassend bewertet werden. Allgemein anerkannte Score-Systeme können auch zur besseren Vergleichbarkeit von Studien

beitragen [101]. Jedoch gibt es aktuell keinen offiziellen und allgemeingültigen Goldstandard zur Beurteilung des Ernährungszustandes [102].

Tab. 4: Auswahl an Fragebögen zur Erfassung des Ernährungszustandes mit inhaltlicher Unterscheidung (eigene Darstellung)

Fragebogen	Inhalt
Subjective Global Assessment (SGA)	Anamnese, körperliche Untersuchung
Minimal Nutrition Assessment	Anamnese, körperliche Untersuchung
Nutritional Risk Screening (NRS)	Anamnese, Empfehlungen für weiteres Vorgehen
Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)	Anamnese, Empfehlungen für weiteres Vorgehen
Innsbruck Nutrition Score (INS)	Anamnese, Laborparameter

Für den klinischen Bereich werden das SGA und NRS empfohlen, während das MUST im ambulanten Bereich angewendet wird. Das Minimal Nutrition Assessment ist für den geriatrischen Bereich entwickelt worden [103]. Speziell für Krebserkrankte wurde eine Erweiterung des SGA ausgearbeitet, das Patientinnen- und Patienten-generierte-SGA (PG-SGA) [104]. Im Folgenden wird genauer auf den BMI und die Fragebögen SGA, NRS, INS sowie MUST eingegangen.

3.3.1.1 Body Mass Index

Der BMI gibt das Verhältnis aus Körpergewicht (in kg) und dem Quadrat der Körpergröße (in m²) wieder und klassifiziert den Ernährungszustand wie folgt [12, 100]:

- schweres Untergewicht bei einem BMI < 16 kg/m²
- Untergewicht bei einem BMI zwischen 16 und 19 kg/m²
- Normalgewicht bei einem BMI zwischen 20 und 25 kg/m²
- Übergewicht bei einem BMI zwischen 26 und 30 kg/m²
- Adipositas bei einem BMI zwischen 30 und 40 kg/m²
- krankhafte Adipositas bei einem BMI > 40 kg/m².

Die fehlende differenzierte Beurteilung der Körperzusammensetzung schränkt die Aussagekraft des BMI als alleiniges Mittel in der Erkennung der Mangelernährung bei der

Tumorkachexie ein. Aszites, Ödeme und die Tumormasse selbst können zu einem höheren Körpergewicht beitragen und die Tumorkachexie mit einem normalen oder hohen BMI maskieren [100]. In einer Studie von Laky et al. wurde bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren, welche im Screening als mangelernährt galten, immer noch ein durchschnittlicher BMI von 27,4 kg/m² gefunden [100, 105]. Der BMI kann besonders bei adipösen onkologisch Erkrankten fehlinterpretiert werden, da trotz eines erhöhten BMI ein erheblicher Verlust an Muskelmasse (Sarkopenie) vorliegen kann. In diesem Zusammenhang wird von der sarkopenen Adipositas gesprochen. Gerade bei diesen Personen ist das Risiko für Chemotherapie assoziierte Toxizitäten besonders hoch, da Chemotherapiedosen in Relation zur Körperoberfläche und -masse berechnet werden. Hierbei wird von einer prozentual normalen Muskelmasse ausgegangen, welche im Gegensatz zum Fettgewebe zur Metabolisierung der Zytostatika befähigt ist [9].

3.3.1.2 Subjective Global Assessment, PG-SGA und scored PG-SGA

Ein von den Ernährungsgesellschaften empfohlenes Mittel zum Screening der Mangelernährung ist das SGA. Dessen Spezifität und Sensitivität ist bereits für die Anwendung bei Tumorerkrankten validiert worden [106]. Das SGA basiert auf der zusammenfassenden Bewertung von subjektiven und objektiven Gesichtspunkten der Krankheitsanamnese und einer körperlichen Untersuchung. Dafür sind Angaben zum Gewichtsverlust, Veränderungen der Nahrungszufuhr, gastrointestinale Symptome und Veränderungen der Leistungsfähigkeit neben dem subkutanen Fettverlust, Muskelschwund und dem Vorliegen von Aszites und Ödemen notwendig. Die Ergebnisse werden in drei Gruppen klassifiziert: gut ernährt (SGA A), mäßig mangelernährt (SGA B) und schwer mangelernährt (SGA C). Die Bewertung findet nicht nach einem Punkteschema, sondern nach der subjektiven Gewichtung der Einzelpunkte durch die untersuchende Person statt [107]. Somit ist diese Methode von der klinischen Erfahrung der untersuchenden Person abhängig und muss zur Vermeidung von Attributionsfehlern von gut geschultem und erfahrenem Personal durchgeführt werden [102].

Eine Anlehnung an das SGA stellt das PG-SGA dar, welches durch weitere Fragen bezüglich der Symptome und kurzzeitigem Gewichtsverlust speziell für onkologisch Erkrankte entwickelt wurde. Gesichtspunkte der Krankheitsanamnese, bestehend aus den

vier Komponenten Gewichtsverlust, Symptomatik, Nahrungsaufnahme und Leistungsfähigkeit, werden hier von der zu untersuchenden Person selbst auf dem Erfassungsbogen ausgefüllt. Danach schließt sich eine körperliche Untersuchung durch ein Fachpersonal an. Eine Weiterentwicklung des PG-SGA ist das scored PG-SGA. Jede Komponente des PG-SGA wird durch den Untersucher mit einem Punktwert von Null bis Vier bewertet. Die erreichte Punktzahl ist an eine Empfehlung für ein weiteres Vorgehen geknüpft. Bei einem Wert von Null bis Eins wird keine weitere Intervention, jedoch eine, in gleichmäßigen Abständen erfolgende, Reevaluation empfohlen. Ab einem Wert von neun Punkten ist eine verbesserte Symptomkontrolle und eine die Ernährung betreffende Intervention indiziert. Zusammenfassend bewertet ist das scored PG-SGA ein schnelles, valides und reliables Hilfsmittel zur Erfassung des Ernährungszustandes bei Krebserkrankten. Im Vergleich zum SGA ist es durch die Mitarbeit der Erkrankten weniger zeitintensiv, erfasst mehr Symptome als das SGA und erlaubt eine Ersteinschätzung mit einer Empfehlung für das weitere Vorgehen. Von der Oncology Nutrition Dietetic Practice Group of the American Dietetic Association wurde das scored PG-SGA als Standard-Instrument zur Erfassung des Ernährungszustandes bei Krebserkrankten akzeptiert (z. i.: [104]).

3.3.1.3 Nutritional Risk Screening

Das NRS unterteilt sich in ein Vor- und Hauptscreening. Das Vorscreening beinhaltet vier Fragen zum BMI, Gewichtsverlust, der Nahrungsaufnahme und dem Gesundheitszustand. Dieses kann leicht im Rahmen der Pflegeanamnese durchgeführt werden. Fällt es positiv aus, schließt sich das Hauptscreening an, welches von einer Ernährungsfachkraft durchgeführt wird. Das Hauptscreening teilt die Verschlechterung des Ernährungszustandes und den Schweregrad der Erkrankung, welcher den erhöhten Nährstoffbedarf reflektiert, in vier Abstufungen ein. Daraus ergibt sich ein Punktwert, der das Risiko einer Mangelernährung angibt. Diesem Wert schließen sich Empfehlungen für ein weiteres Vorgehen an. Die prognostische Validität im Hinblick auf den Erfolg einer Ernährungstherapie bei Erkrankten, die mit diesem Screeninginstrument bewertet wurden, ist gegeben [108, 109].

3.3.1.4 Innsbruck Nutrition Score

Der INS nach Hackl ist eine Kombination aus anamnestischer Beurteilung sowie Erfassung von anthropometrischen und laborchemischen Daten. Er dient der

Indikationsstellung zur Therapie. In der Anamnese wird die voraussichtliche Nahrungskarenz mit einem Punktwert beurteilt. Weitere vier Parameter beinhalten die Bewertung vom BMI, Gewichtsverlauf, Serumalbumin und Harnstoff-Kreatinin-Quotienten, welcher das Ausmaß der katabolen Stoffwechsellage widerspiegelt. Nach getrennter Bewertung jedes einzelnen dieser vier Parameter wird der höchste Wert mit dem Wert des Punktes „Nahrungskarenz“ summiert. Damit wird eine Entscheidungshilfe gegeben, ob eine Therapie „nicht indiziert“, „empfehlenswert“ oder „unabdingbar“ ist [101].

3.3.1.5 Malnutrition Universal Screening Tool

Das MUST wird vor allem zur Anwendung im ambulanten Bereich empfohlen [109]. Es wurde von einer interdisziplinären Gruppe aus Fachpersonal im Gesundheitswesen und Erkrankten entwickelt, um sowohl das Risiko als auch das Vorliegen einer Mangelernährung oder Adipositas zu ermitteln. Zunächst werden der BMI, der prozentuale ungewollte Gewichtsverlust und das Vorliegen einer akuten Erkrankung unter dem Hintergrund einer Nahrungskarenz von voraussichtlich mehr als fünf Tagen erfasst. Eine zusammenfassende Bewertung der einzelnen Parameter in Form einer Punktschätzung ermöglicht es, Erkrankte nach dem Risiko für eine Mangelernährung in „gering“, „mittel“ und „hoch“ einzustufen. Wie beim NRS ist jede Kategorie mit einer konkreten weiterführenden Maßnahme und deren Durchführung verbunden. Dieses Testverfahren gilt als valide, reliabel und praktikabel [110]. Eine Studie über die Validität des MUST bei Krebserkrankten von Boleo-Tome et al. konnte eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie einen zuverlässigen positiv und negativ prädiktiven Wert ermitteln [111].

3.3.2 Modellbeschreibung der Körperzusammensetzung

Neben der quantitativen Bewertung der Ernährungssituation, ist eine differenziertere Beurteilung des Ernährungszustandes nötig. Dafür ist die Erfassung der Körperzusammensetzung im Sinne der einzelnen Körperkompartimente geeignet. Sie erlaubt es, eine Aussage über das qualitative Ausmaß der Mangelernährung zu treffen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es auch ohne objektivierbaren Gewichtsverlust zu Verschiebungen zwischen den einzelnen Körperkompartimenten kommen kann. Ist dies der Fall, wird von einer subklinischen Mangelernährung gesprochen. In Abhängigkeit der angewandten Messmethode können drei verschiedene Modelle der Körperzusammensetzung unterschieden werden. [12, 112].

3.3.2.1 Einkompartimentmodell

Das Einkompartimentmodell beschreibt das mittels einer Personenwaage erfasste reine Körpergewicht einer Person und ist der grösste Parameter der Kompartimentmessung (siehe Abb. 4). Eine Aussage, auf welche Teilkomponenten eine Gewichtsveränderung zurückzuführen ist, lässt sich anhand dieses Modells nicht treffen [112].

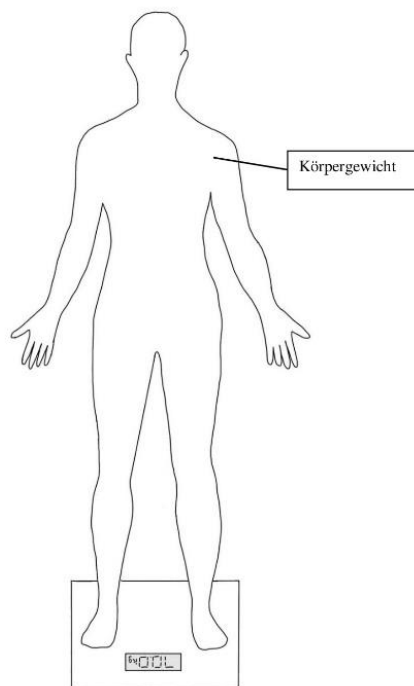


Abb. 4: Körperschema nach dem Einkompartimentmodell (eigene Darstellung)

Das Einkompartimentmodell beschreibt die Körperzusammensetzung nach dem reinen Körpergewicht.

3.3.2.2 Zweikompartimentmodell

Die Zusammensetzung des Körpergewichtes aus den Teilkomponenten Ganzkörperfett und fettfreie Masse (FFM) ist die Basis des Zweikompartimentmodells (siehe Abb. 5). Das Ganzkörperfett entspricht der Menge der Triglyceride im Körper. Hiervon abzugrenzen ist das Fettgewebe. Dieses setzt sich aus Fett, sowie zellulärem und extrazellulärem Gewebe zusammen. Es beinhaltet somit neben dem Fett auch Eiweiße und Wasser. Häufig wird die FFM fälschlicherweise synonym zur Magermasse (LBM = Lean Body Mass) verwendet. Diese berechnet sich aus der Differenz von Körpergewicht und Fettgewebe und kann somit auch als „Nicht-Fettgewebs-Körpermasse“ bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu beinhaltet die FFM neben der LBM auch die „Nicht-Fettanteile“ des Fettgewebes. Zu den Methoden, die die Körperzusammensetzung anhand von zwei Kompartimenten erfassen gehören z. B. anthropometrische Messungen, die nicht phasensensitive BIA, die Infrarotmessung oder die DXA [12, 101, 112].

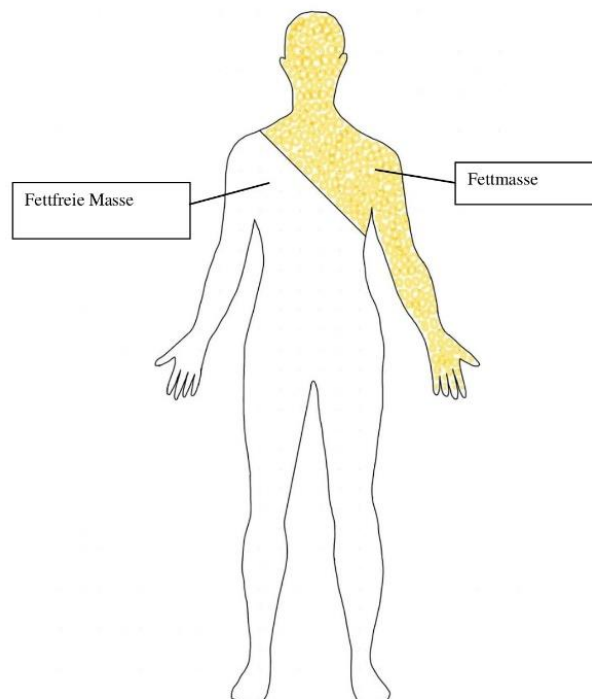


Abb. 5: Körperschema nach dem Zweikompartimentmodell (eigene Darstellung)

Im Zweikompartimentmodell wird die Körperzusammensetzung aus fettfreier Masse und Fettmasse beschrieben.

3.3.2.3 Dreikompartimentmodell

Im Dreikompartimentmodell wird die FFM weiter in Körperzellmasse (BCM = Body Cell Mass) und Extrazellulärmasse (ECM = Extracellular Mass) aufgeteilt (siehe Abb. 6 und 7). Die BCM ist definiert als „Summe aller sauerstoffverbrauchenden, kaliumreichen glucoseoxidierenden Zellen“ [101]. Sie stellt eine zentrale Größe in der Messung der Körperzusammensetzung dar, da in dieser sämtliche Stoffwechsellösungen stattfinden. Zellen verschiedener Muskelfaserstrukturen, des Blutes und des Nervensystems, innerer Organe, des Gastrointestinaltraktes und Drüsen bilden die BCM [112]. Da diese zu etwa 70 % aus Proteinen besteht, ist sie ein Maß für die Proteinsynthesekapazität des Körpers [101]. Daneben bilden interstitieller und transzellulärer Raum samt Bindegewebe und Skelett die ECM.

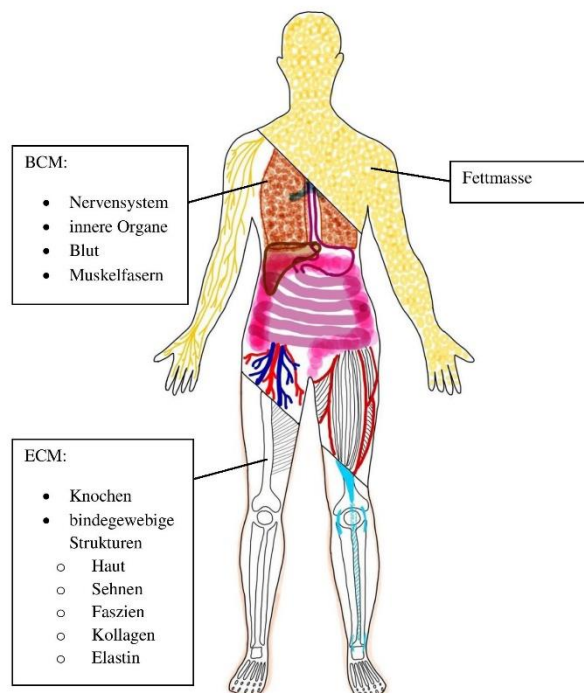


Abb. 6: Körperschema nach dem Dreikompartimentmodell (eigene Darstellung)

Im Dreikompartimentmodell erfolgt die Aufteilung der Körpermasse in Fettmasse, Extrazellulärmasse (ECM) und Körperzellmasse (BCM).

Da davon ausgegangen wird, dass die fettfreie Masse zu 73,2 % aus Wasser besteht und der Anteil der Fettmasse am Gesamtkörperwasser marginal ist, sind die Komponenten extrazelluläres Wasser (ECW = Extracellular Water) und intrazelluläres Wasser (ICW = Intracellular Water) jeweils in der ECM und BCM zu finden und bilden gemeinsam das Gesamtkörperwasser (TBW = Total Body Water). Diese einzelnen Kompartimente lassen sich mittels phasensensitiver (multifrequenter) BIA, Gesamtkörperkalium, Dilutionsmethoden oder der In-Vivo-Neutronenaktivierung bestimmen [112, 113].

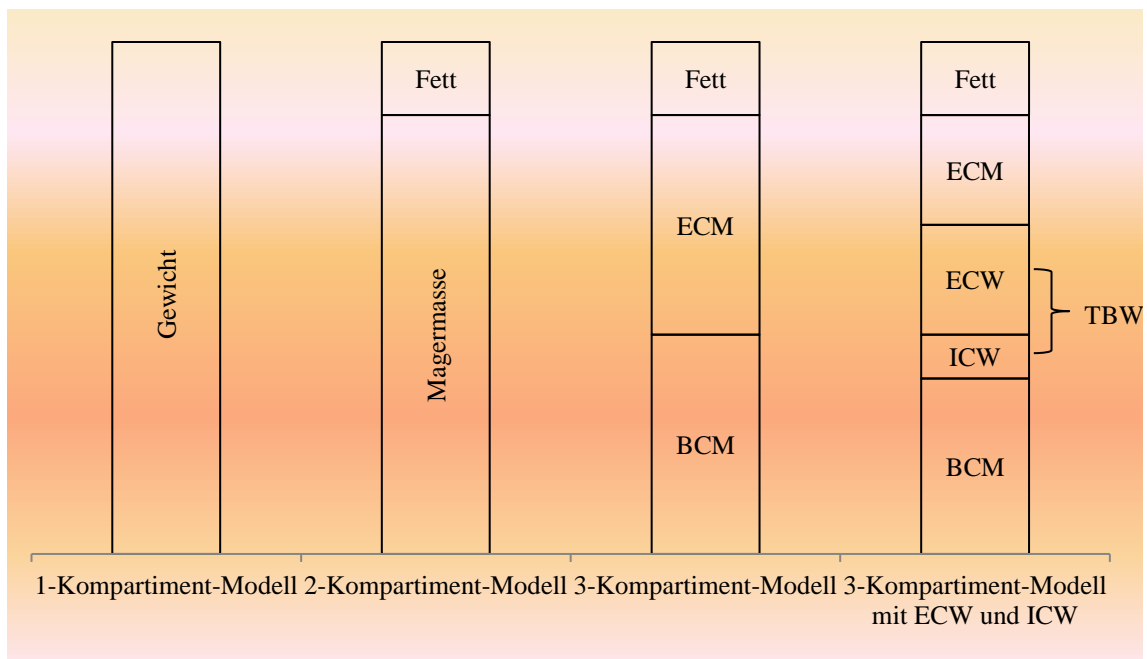


Abb. 7: Zusammenschau der Kompartimentmodelle mit Einbezug der Verhältnismäßigkeiten des Körperwassers modifiziert nach [112]

Die Zusammensetzung der Körpermasse beinhaltet je nach Kompartimentmodell das Gewicht, die Magermasse, das Fett, die BCM = Body Cell Mass (Körperzellmasse), die ECM = Extracellular Mass (extrazelluläre Masse), das ECW = Extracellular Water (extrazelluläre Wasser) und das ICW = Intracellular Water (intrazelluläre Wasser), welche zusammen das TBW = Total Body Water (Gesamtkörperwasser) bilden.

3.3.3 Methoden zur Ermittlung der Körperzusammensetzung

Zur Quantifizierung der einzelnen Kompartimente sind eine Vielzahl (siehe Tab. 5), teilweise bereits genannter Methoden verfügbar, welche in Anwenderfreundlichkeit, Verfügbarkeit, Kosten und Aussagekraft deutlich variieren. Im Folgenden werden diese mit besonderer Darstellung der BIA vorgestellt.

Tab. 5: Methoden und primäre Zielgrößen der Messung der Körperzusammensetzung modifiziert nach [12, 112, 114]

Methode	Zielgrößen
Anthropometrie	Fettmasse, Fettverteilung, Muskelmasse
Densitometrie	Fettmasse (→ fettfreie Masse)
Infrarotmessung	Fettmasse
DXA	Fettmasse, Knochenmineralgehalt, Weichteilmagermasse, Knochendichte
Dilutionsmethoden	Gesamtkörperwasser (→ fettfreie- und Fettmasse), extrazelluläres Wasser (→ intrazelluläres Wasser)
⁴⁰ Kalium-Zählung	Körperzellmasse (→ fettfreie- und Fettmasse)
Neutronenaktivierung	Calcium, Chlor, Kohlenstoff, Natrium, Phosphor, Sauerstoff, Stickstoff, Wasserstoff,
MRT/CT	Fettgewebe, Fettverteilung, Muskelmasse, Organmasse
Kreatinindex	Muskelmasse
Bioimpedanzanalyse	Gesamtkörperwasser (→ fettfreie- und Fettmasse), Körperzellmasse, Phasenwinkel, extra- und intrazelluläres Wasser

3.3.3.1 Hautfaltendickenmessung und Infrarotinteraktanzmessung

Als anthropometrische Methode stellt die Hautfaltendickenmessung ein kostengünstiges Instrument zur Erfassung des Gesamtkörperfettes dar. Die Messung von Hautfalten an definierten Körperstellen (Bizeps, Trizeps, subskapulär und suprailiakkal) ist stark untersucherabhängig und an die Ausführung nach standardisierten Rahmenbedingungen durch zertifiziertes Personal gebunden. Die Aussagekraft der gemessenen Parameter wird zusätzlich durch die geringe Korrelation von Unterhautfettgewebe und Ganzkörperfett geschmälert.

Weitere Rückschlüsse auf die Fettmasse liefert die Infrarot-Interaktanzmessung, bei welcher über eine am dominanten Oberarm angebrachte Manschette von einer Lichtquelle Infrarotlicht auf das darunter gelegene Armgewebe ausgestrahlt wird. Über einen Sensor wird die Intensität der reflektierten Strahlung erfasst. Auch dieses Messverfahren bleibt bei fehlender wissenschaftlicher Akzeptanz und Validitätsstudien kritisch zu bewerten [112, 115].

3.3.3.2 Densitometrie

Als „Goldstandard“ zur Bestimmung der fettfreien Masse und Fettmasse gilt die Densitometrie. Dabei handelt es sich um das Wiegen von Personen unter Wasser. Anschließend erfolgt eine Berechnung der Fettmasse unter Berücksichtigung der Wasserverdrängung und der unterschiedlichen Dichten von Fettmasse und fettfreier Masse. Ebenso ist zur Berechnung das Residualvolumen der Lunge mit einzubeziehen, weshalb zusätzlich eine Spirometrie erfolgen muss. Die Densitometrie ist mit einem großen methodischen und finanziellen Aufwand verbunden und für den klinischen Alltag impraktikabel [115, 116].

3.3.3.3 Dual-Röntgen-Absorptiometrie

Die DXA, welche im klinischen Alltag bereits zur Diagnose der Osteoporose herangezogen wird, eignet sich zur regionalen Analyse der Körperzusammensetzung und wird gegenwärtig ebenso als „Goldstandard“ gesehen [117]. Mittels einer Röntgenröhre werden Photonen zweier unterschiedlicher Energiestufen durch das Körpergewebe geleitet. Die anschließende Reststrahlung wird mit einem Detektorsystem erfasst. Je nach durchdrungenem Gewebe findet eine Abschwächung der Photonen statt. Daraus lassen sich gewebespezifische Werte zur Berechnung einzelner Kompartimente wie Knochenmasse, Fettmasse und fettfreie Masse ableiten. Auch hier handelt es sich allerdings um eine apparativ aufwendige Methode mit einer geringen, aber nicht zu vernachlässigenden, Strahlenbelastung [114, 116].

3.3.3.4 Dilutionsmethode

Die primäre Erfassung des TBW kann mit der Dilutionsmethode erfolgen. Ein radioaktives oder stabiles Isotop wird dabei oral bzw. intravenös verabreicht und dessen Konzentration nach ausreichender Verteilungsdauer im Körper massenspektrometrisch oder per Gaschromatographie aus dem Urin oder Blut bestimmt. In Abhängigkeit des eingesetzten

Isotops lassen sich z. B. das TBW durch die Verabreichung von Deuterium oder das ECW durch Verabreichung von Bromid berechnen. Unter vorheriger genannter Annahme, dass die Fettmasse überwiegend wasserfrei ist und die fettfreie Masse konstant hydriert ist, können diese durch erweiterte Formeln aus der TBW-Berechnung bestimmt werden. Da die fettfreie Masse bei mangelernährten Menschen ungleichmäßig hydriert ist, schränken daraus resultierende Rechenfehler die Präzision dieser Methode ein [112, 114].

3.3.3.5 ⁴⁰K-Zählung

Kalium ist ein zu 98 % intrazellulär vorkommender Elektrolyt und größtenteils in der Muskelmasse und im Hirngewebe zu finden, während die meisten anderen inneren Organe kaliumärmer sind. In der Fett- und Knochenmasse ist kaum Kalium vorhanden. Hierfür wird das Gesamtkörperkalium über das natürlich vorkommende Isotop ⁴⁰K bestimmt. Beim Zerfall von ⁴⁰K wird Energie in Form von Gammastrahlung freigesetzt, welche über einen Ganzkörperzähler gemessen werden kann. Damit ist die Berechnung der BCM, FFM oder Fettmasse mittels verschiedener Vorhersageformeln möglich. Auch hier handelt es sich um eine sehr aufwendige und kostenintensive Methode, was die Praxisrelevanz deutlich reduziert [112, 114, 115].

3.3.3.6 In-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse

Das aktuell genaueste Verfahren, welches die differenziertesten Aussagen zum Ernährungszustand liefert, ist die In-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse. Dabei bewirkt ein auf den Körper gerichteter Neutronenstrahl die Emission von Gammastrahlen nach Anregung bestimmter Elemente in vivo, wie z. B. Kalium, Kalzium oder Stickstoff. Die unterschiedliche quantitative Anwesenheit dieser Elemente in verschiedenen Körperkompartimenten lässt Berechnungen des entsprechenden Kompartiments zu. Beispielsweise dient die Erfassung des Stickstoffgehaltes im Körper der Berechnung des Proteingehaltes, da ein konstanter Anteil von 16 % Stickstoff im Körpereweiß angenommen wird. Aufgrund hoher Kosten sowie hohem zeitlichem (eine Messung dauert zwischen 20 und 30 Minuten) und apparativem Aufwand, eignet sich diese Methode jedoch nicht für den klinischen Alltag und bleibt bestimmten Zentren für wissenschaftliche Arbeiten vorbehalten [112, 114, 118].

3.3.3.7 Bildgebung

Als praktische und präzise Methode zur Bestimmung der einzelnen Körperkompartimente werden die CT oder MRT gesehen. Schnittbilder an ausgewählten anatomischen Strukturen wie z. B. der Lendenwirbelsäule zeigen verschiedene Volumina von Muskelmasse, Fettmasse und Organen. Diese Bilder sind bereits oft im Rahmen der Diagnosestellung bzw. Staging- und Folgeuntersuchungen vorhanden und können somit zur Erfassung des Ernährungszustandes herangezogen werden. Jedoch gibt es gegenwärtig keine standardisierte Auswertung der Bildinformationen in Bezug auf die Muskelmasse. Ebenso ist dieses Messverfahren mehr zur Bestimmung der regionalen Körperzusammensetzung geeignet und mit einem höheren Zeitaufwand im Vergleich zu anderen Methoden verbunden [114, 119].

3.3.3.8 Kreatiningrößenindex

Um die Muskelmasse zu quantifizieren kann die tägliche Kreatininausscheidung herangezogen werden, da Kreatinin zu 98 % im Muskel in Form von Kreatininphosphat vorkommt [12]. Nach einer dreitägigen Sammlung vom 24-Stunden-Urin wird der enthaltene Kreatiningehalt gemessen und prozentual als Anteil der idealen Standardkreatininausscheidung angegeben. Ein niedriger Wert ist somit mit einem Verlust an Muskelmasse assoziiert. Diese Untersuchung unterliegt einem hohen Variationskoeffizienten und ist von verschiedenen Faktoren wie z. B. der Nieren- und Leberfunktion aber auch der Ernährung abhängig. Demnach ist die Präzision dieser Methode in Frage zu stellen [114].

3.3.4 Bioimpedanzanalyse

Abschließend soll unter den Methoden der Erfassung der Körperzusammensetzung näher auf die Bioimpedanzanalyse eingegangen werden. Dabei beruht die indirekte Messung der Körperkompartimente auf der Leitfähigkeit, bzw. dem Widerstand unterschiedlicher Gewebetypen gegenüber einem auf den Körper mittels Elektroden übertragenen Wechselstrom [115]. Im Vergleich zu den vorher beschriebenen Methoden, welche häufig lediglich im Forschungsbereich eingesetzt werden, handelt es sich bei der BIA um ein einfaches Messverfahren mit breiter klinischer Anwendung. Es zeichnet sich durch kurze Untersuchungszeiten, einfache Handhabung, gute Reproduzierbarkeit und Reliabilität aus [13, 112, 120]. Zudem ist die BIA ein relativ kostengünstiges, nicht invasives Hilfsmittel. Aufgrund der hohen Mobilität erhält sie als Bedside-Verfahren immer mehr Relevanz im

klinischen Bereich. Deswegen wird die BIA bei Fragestellungen bezüglich des Ernährungszustandes, der Hydratation oder dem Trainingszustand in verschiedenen klinischen Bereichen, beispielsweise in der Onkologie oder Nephrologie, aber auch im Sport- und Rehabilitationsbereich angewandt [112, 121].

3.3.4.1 Physikalische Grundlagen der Bioimpedanzanalyse

Die Widerstandserfassung mittels der BIA ist mit den Begriffen Impedanz, Reaktanz, Resistanz und dem Phasenwinkel assoziiert. Auf diesen basieren Regressionsgleichungen zur Berechnung der einzelnen Räume des Dreikompartimentmodells unter Einbezug von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Die Gültigkeit der Regressionsgleichungen ist gegenüber anderen Methoden der Erfassung der Körperzusammensetzung, z. B. der DXA, validiert [112].

3.3.4.1.1 Impedanz, Resistanz und Reaktanz

Es ist davon auszugehen, dass der Körper aus parallel oder in Serie geschalteten Widerständen besteht [115]. Wird der Körper in einer Form von fünf in Serie geschalteten Zylindern (Arme, Torso, Beine, siehe Abb. 8) betrachtet, ergibt sich in Abhängigkeit von Länge und Querschnitt eines Zylinders ein Gesamtwiderstand gegenüber einem applizierten Wechselstrom, welcher Impedanz Z genannt wird [112].

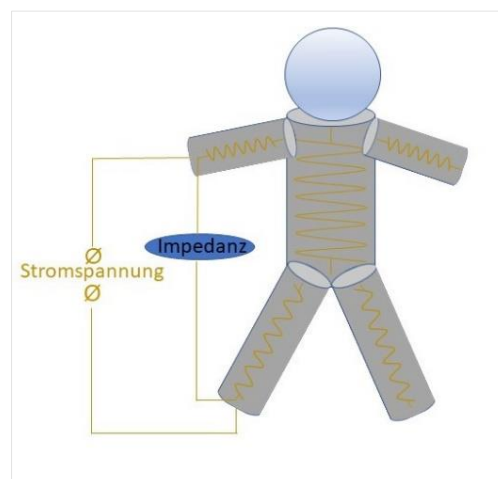


Abb. 8: Elektrisches Schema des menschlichen Körpers modifiziert nach [112]

Die Berechnungsgrundlage der BIA unterliegt der Annahme, dass der Körper elektrisch aus fünf in Serie geschalteten Zylindern besteht. Dieser Körper weist einem per Spannung erzeugten Wechselstrom gegenüber eine Impedanz auf.

Die Impedanz besteht aus den Teilwiderständen Resistanz R und Reaktanz X_c und stellt das Verhältnis einer Potentialdifferenz zur Stromstärke dar [122].

Unter der Resistanz wird der reine ohmsche Widerstand vom im Körper enthaltenen elektrolythaltigen Wasser, entsprechend dem TBW, verstanden. Der Wechselstrom erzeugt über Hautelektroden an bestimmten Positionen des Körpers ein elektromagnetisches Feld [112]. Über weitere Elektroden kann der widerstandsbedingte Spannungsabfall gemessen werden [12]. Die LBM beinhaltet einen hohen Wasser- und Elektrolytanteil und ist somit ein guter elektrischer Leiter mit niedrigem Widerstand. Fett hat im Gegensatz dazu aufgrund seines geringen Wasseranteils isolierende Eigenschaften mit hohem Widerstand und leitet den Wechselstrom ebenso wie die Knochensubstanz schlechter als die Magermasse mit dem TBW. Die Resistanz ist somit umgekehrt proportional zum TBW [112]. Um genauere Aussagen über den intra- und extrazellulären Anteil des TBW zu treffen, ist eine Multifrequenzanalyse notwendig. Bei der Verwendung von niedrigen Stromfrequenzen werden Zellmembranen nicht penetriert, so dass die Resistanz nur den Widerstand der extrazellulären Flüssigkeit darstellt. Fließt ein Strom mit höherer Frequenz durch den Körper, kann dieser die Zellen durchdringen und erfährt den Widerstand des TBW [123]. Aus Abb. 7 geht hervor, dass die intrazellulär enthaltene Flüssigkeit sich aus der Differenz zwischen TBW und der extrazellulären Flüssigkeit ergibt.

Die Reaktanz entspricht dem kapazitiven Widerstand einer Körperzellmembran, da diese durch ihre Zusammensetzung aus Proteinen und Lipiden wie ein Kondensator wirkt. Die Kapazität der Zellmembran ist abhängig von ihrer Integrität und Zusammensetzung. Ein hoher Anteil an intakten Körperzellmembranen, folglich einer hohen BCM, äußert sich in einer hohen Reaktanz [112, 121].

3.3.4.1.2 Phasenwinkel und dessen Bedeutung

Der Phasenwinkel steht in Beziehung zu den Komponenten R, Xc und Z, was in Abb. 9 veranschaulicht wird.

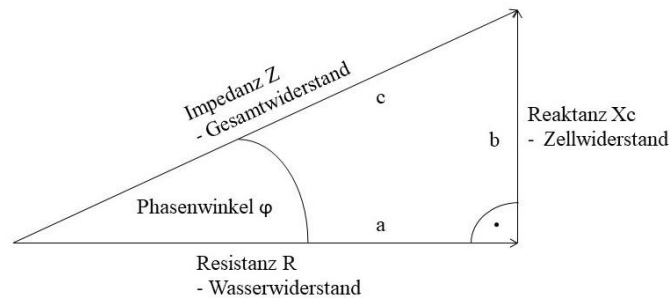


Abb. 9: Phasenwinkelzusammensetzung modifiziert nach [112]

Durch den Phasenwinkel φ wird das Verhältnis zwischen Wasserwiderstand R und Zellwiderstand Xc beschrieben, welche zusammen den Gesamtwiderstand Z bilden.

Durch die Kondensatoreigenschaft der Zellmembran in Kugelform wird auf einer Seite der Zelle eine Spannung aufgebaut, welche sich über ein elektrisches Feld auf die andere Seite ausbreitet und dort fortsetzt. Bei diesem Vorgang entsteht eine Zeitverschiebung zwischen Strom- und Spannungsmaximum, auch Phasenverschiebung genannt. Diese entspricht dem Phasenwinkel (siehe Abb. 10 und 11). Eine hohe Zelldichte und Membranintegrität äußert sich in einem hohen Phasenwinkel. Dieser ist direkt proportional zur BCM. Ein guter Ernährungs- und Trainingszustand ist mit einem hohen Phasenwinkel assoziiert [112, 115]. Ebenso besteht eine positive Korrelation des Phasenwinkels mit dem BMI bis 30 kg/m^2 durch eine erhöhte Körperzellmasse. Ab einem BMI von 40 kg/m^2 findet sich jedoch eine entgegengesetzte Korrelation, welche unter anderem auf eine Zunahme des ECW, des Fettgewebes oder auch dem Verlust an intakten Zellmembranen in Folge der Schädigung durch eine gesteigerte Produktion von inflammatorischen Zytokinen im Fettgewebe bei schwer übergewichtigen Personen zurückzuführen ist (z. i.: [124]).

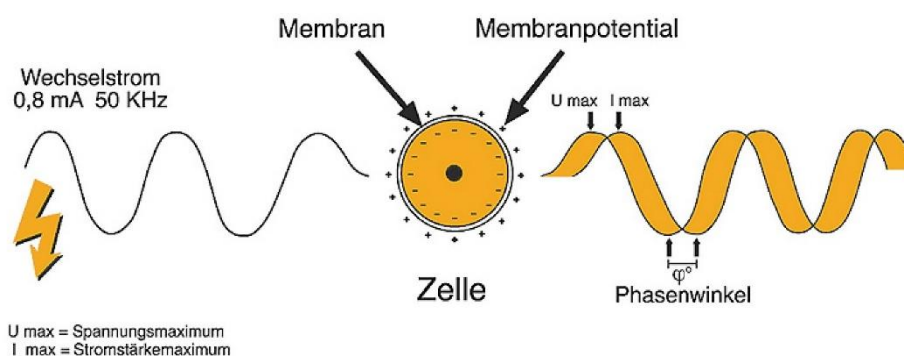


Abb. 10: Phasenwinkelentstehung bei einer Zelle mit hoher Zelldichte und/oder Membranintegrität (Abbildungsgenehmigung von der Data Input GmbH freundlicherweise erhalten)

Körperzellen agieren Wechselstrom, welcher sinusförmig ist, gegenüber als Kugelkondensatoren. Durchdringt der Strom die Zelle, entsteht eine Verschiebung zwischen Spannungsmaximum und Strommaximum. Diese zeitliche Verschiebung wird in Grad gemessen und entspricht dem Phasenwinkel. Intakte „pralle“ Zellen haben einen hohen Phasenwinkel.

Des Weiteren ist ein niedriger Phasenwinkel z. B. bei Mangelernährung, Wasserretention (Ödembildung) oder auch als Auswirkung membranschädigender Noxen im Rahmen von Infekten zu finden (siehe Abb. 11) [112].

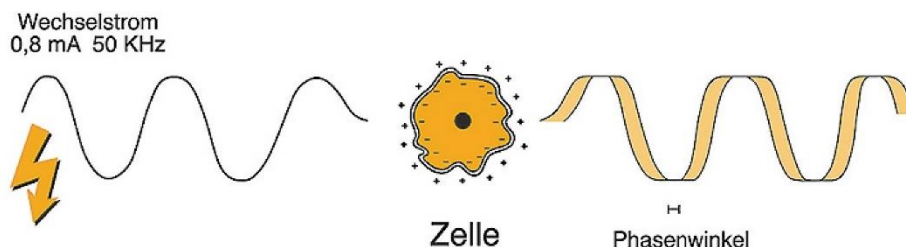


Abb. 11: Phasenwinkelentstehung bei einer Zelle mit niedriger Zelldichte und/oder Membranintegrität (Abbildungsgenehmigung von der Data Input GmbH freundlicherweise erhalten)

Körperzellen agieren Wechselstrom, welcher sinusförmig ist, gegenüber als Kugelkondensatoren. Durchdringt der Strom die Zelle, entsteht eine Verschiebung zwischen Spannungsmaximum und Strommaximum. Diese zeitliche Verschiebung wird in Grad gemessen und entspricht dem Phasenwinkel. Geschädigte „welke“ Zellen haben einen niedrigen Phasenwinkel.

Es ist bekannt, dass im Frühstadium der Mangelernährung die BCM abnimmt, während die ECM größer wird. Dabei können Magermasse und Gewicht noch unverändert bleiben. Das Verhältnis von BCM und ECM wird in Form eines BCM/ECM-Index als Messparameter der BIA gewichtsunabhängig ermittelt. Ist ein kataboler Zustand erreicht, wird bei

reduzierter BCM kompensatorisch Flüssigkeit im Extrazellulärraum einbehalten, um das Gesamtkörperwasser konstant zu halten [112]. Durch den Phasenwinkel wird diese Verschiebung der Körperzellmasse und der Körperflüssigkeiten dargestellt [125]. Zahlreiche klinische Untersuchungen konnten einen Zusammenhang zwischen einer kürzeren Überlebensdauer und einem niedrigen Phasenwinkel bei verschiedenen Krebserkrankungen, unter anderem beim Mammakarzinom beweisen [126-128]. Ebenso steht der Phasenwinkel mit der Lebensqualität und dem per SGA ermittelten Ernährungszustand in enger Beziehung (z. i.: [125]). Dieser Messparameter gilt als sensibler Marker für das Vorhandensein einer Mangelernährung, wenn er unter die fünfte Perzentile fällt und könnte zur Verlaufsbeurteilung von ernährungstherapeutischen Interventionen genutzt werden, was Gegenstand weiterer Studien sein sollte [129, 130]. Gupta et al. konnten für verschiedene Tumorentitäten beweisen, dass der Phasenwinkel neben dem Tumorstadium der Erstdiagnose und den vorausgegangenen Therapien ein unabhängiger Prognosefaktor ist [128]. Für den Phasenwinkel existieren Referenzwerte in Abhängigkeit von Geschlecht, BMI und Alter. Bei gesunden Erwachsenen beträgt dieser im Durchschnitt 5 - 7,1° [124].

3.3.4.2 Messung der Körperzusammensetzung mittels BIA

Bei der Erfassung der Rohwerte der BIA und Berechnung der Körperkompartimente durch die BIA sind bestimmte Messbedingungen und ein standardisiertes Vorgehen unabdingbar, da bei ungenauem Verfahren vermeidbare inkorrekte Ergebnisse möglich sind. Physikalische und physiologische Hürden können durch segmentale Messungen und die Konzentration auf die reinen Rohdaten der BIA-Messung zur Erfassung des Ernährungszustandes genommen werden [112].

3.3.4.2.1 Durchführung der Messung

Für eine Messung der Körperzusammensetzung anhand der BIA werden zunächst das Körpergewicht mit einer geeichten Waage und die Körpergröße der zu untersuchenden Person ermittelt. Anschließend werden an dieser in horizontal liegender Position distale Strom- und proximale Sensorelektroden auf die mit Alkohol gereinigte Haut von Hand und Fuß der dominanten Körperhälfte angebracht. Bei Vorliegen von Prothesen oder Implantaten ist die Messung auf der kontralateralen Seite vorzunehmen. Bei Vorhandensein eines implantierten Defibrillators oder Herzschrittmachers können Aktivitätsveränderungen der Geräte durch die BIA nicht ausgeschlossen werden, deswegen sind diese als

Kontraindikation für eine BIA bekannt, bzw. wird ein kardiales Monitoring unter der Messung empfohlen [112, 131]. Die Beine sollten etwa 45° gespreizt sein, die Arme 30° vom Körper abduziert und ein Kontakt zu äußeren metallischen Gegenständen vermieden werden. Schmuck oder Piercings haben keinen Einfluss auf die Messergebnisse. Zur Elektrodenpositionierung dienen anatomische Landmarken. Die Handelektrode ist mit ihrem proximalen Rand entlang einer imaginären Linie durch den höchsten Punkt des Processus styloideus ulnae zu kleben. Weiter distal davon wird die Fingerelektrode mit ihrem unteren Rand entlang einer Linie durch die Grundgelenke von Zeige- und Mittelfinger angebracht. Am Fuß wird der distale Rand der Elektrode entlang einer Linie durch das Grundgelenk der zweiten und dritten Zehe geklebt, am Sprunggelenk der proximale Rand der Elektrode entlang einer Linie durch den höchsten Punkt zwischen Außen- und Innenknöchel. Die Elektroden, welche beim Erwachsenen Menschen etwa fünf Zentimeter Abstand voneinander haben sollten, werden durch entsprechende Kabel mit dem Bioimpedanzanalysegerät verbunden. Der Messplatz und die Elektrodenpositionierung sind in Abb. 12 veranschaulicht.

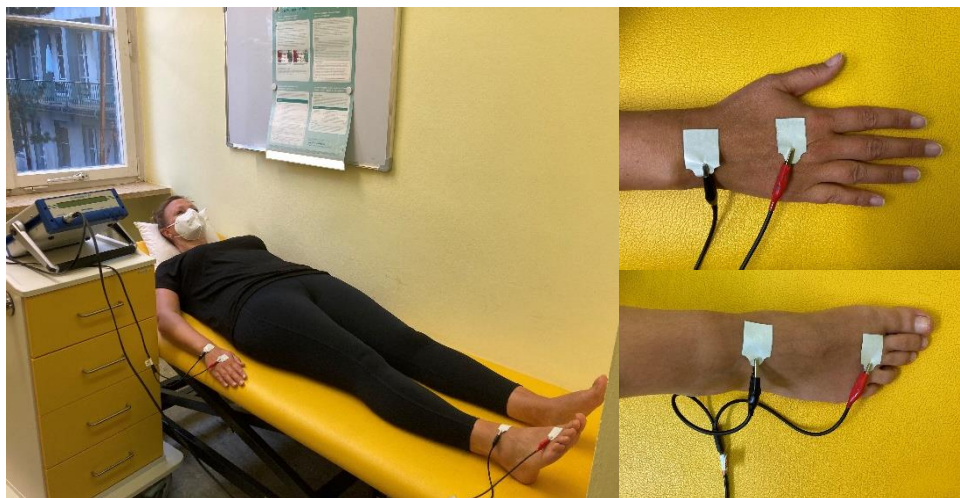


Abb. 12: Darstellung von Messplatz mit Körperhaltung und Elektrodenpositionierung (eigenes Bildmaterial)
Spezielle Anforderungen an Körperposition und Platzierung der Elektroden müssen eingehalten werden, um Messfehler zu vermeiden. Über beide distale Hand- und Fußelektroden wird eine Stromspannung angelegt, über die proximalen Elektroden wird der Widerstand gemessen.

Die Messung erfolgt innerhalb weniger Sekunden. Sie wird anhand einer Multifrequenzanalyse bei 5, 50 und 100 kHz durchgeführt und liefert die direkt gemessenen Parameter R , X_c und den Phasenwinkel. Der dabei verwendete Wechselstrom ist nicht

spürbar. Eine zum Bioimpedanzanalysegerät gehörige Software berechnet anhand der Regressionsgleichungen die Werte der einzelnen Körperkompartimente [112, 121].

3.3.4.2 Segmentale Bioimpedanzanalyse

Die Basis der segmentalen BIA ist die einzelne Messung der Extremitäten (siehe Abb. 13), bei der aufgrund des spezifischen Stromverlaufes ein deutlich geringerer Stromanteil durch den Rumpf fließt, als bei der klassischen BIA. Flüssigkeitsverschiebungen, z. B. im Zusammenhang mit Ödemen sowie Muskulaturaufbau und -verlust der einzelnen Segmente, können durch die Erfassung der BIA-Rohdaten mit der segmentalen BIA aufgezeigt werden [112]. Allerdings sind bezüglich der Validierung dieser Methode weitere Studien notwendig [131].

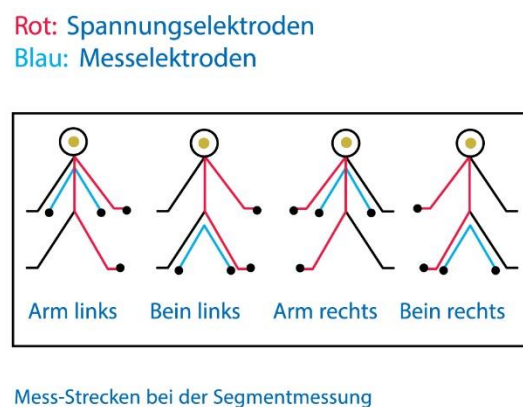


Abb. 13: Messstrecken der segmentalen BIA (Abbildungsgenehmigung von der Data Input GmbH freundlicherweise erhalten)

Durch die segmentale BIA ist eine Beurteilung der Zusammensetzung von Armen und Beinen einzeln möglich, im Vergleich zur herkömmlichen BIA ist der Stromfluss durch den Rumpf geringer.

3.3.4.2.3 Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse

Eine weitere Entwicklung in der Interpretation der Rohdaten der BIA ist die bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse. Unabhängig vom Körpergewicht und Körperfett werden die Messwerte Resistanz R und Reaktanz X_c im Verhältnis zur Körpergröße H = height als Vektor in einem Koordinatensystem aus X_c/H entsprechend der vertikalen Achse und R/H entsprechend der horizontalen Achse dargestellt (siehe Abb. 14).

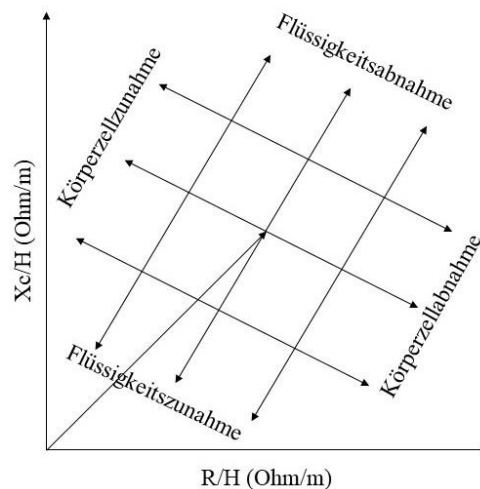


Abb. 14: Interpretation der Vektorrichtung im Koordinatensystem modifiziert nach [132]

Änderungen der Reaktanz X_c im Verhältnis zur Körpergröße (X_c/H) zeigen Verschiebungen im Flüssigkeitshaushalt, Änderungen der Resistanz R im Verhältnis zur Körpergröße (R/H) zeigen Verschiebungen der Körperzellmasse auf, wodurch die Richtung des Vektors bestimmt wird.

Anhand der Lage des Vektors lassen sich Aussagen über den Hydratationszustand und die BCM unabhängig von Regressionsgleichungen treffen. Die Resistanz als umgekehrt proportionaler Faktor zum TBW bestimmt die Länge des Vektors.

Ein kurzer Vektor bei geringer Resistanz entspricht einem Flüssigkeitsüberschuss. Ein langer Vektor bei hoher Resistanz spiegelt einen Flüssigkeitsmangel wider. Die Auslenkung des Vektors in der horizontalen Ebene wird durch Veränderungen der Reaktanz bewirkt und reflektiert die Zunahme der Körperzellmasse mittels einer Auslenkung nach oben, bzw. nach unten bei verminderter Körperzellmasse.

Um den individuellen Vektor einer untersuchten Person im Vergleich zum Normalkollektiv zu beurteilen, werden im Koordinatensystem Referenzwerte spezifisch für dasselbe Alter und Geschlecht, denselben BMI und dieselbe Ethnizität in Form von drei

Toleranzellipsen (50 %, 75 % und 95 %) dargestellt. Das Ende des Vektors, welcher un-auffälligen Messwerten entspricht, liegt innerhalb der Ellipse der 50. und 75. Perzentile. Ein innerhalb der Ellipse der 95. Perzentile und darüber hinaus liegendes Vektorende spricht in vielen Fällen für eine krankheitsbedingte Pathologie (siehe Abb. 15) [112, 125].

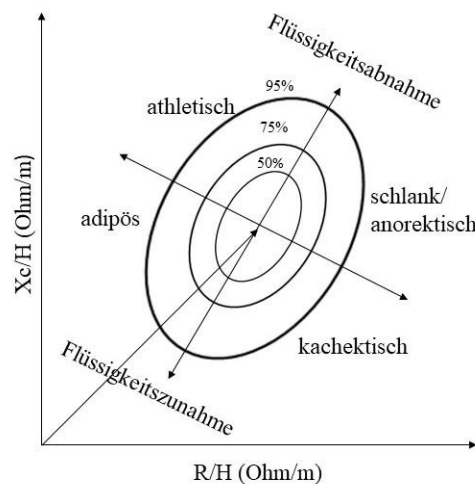


Abb. 15: Interpretation der Vektorrichtung im Koordinatensystem mit Toleranzellipsen modifiziert nach [112, 132] Änderungen der Reaktanz X_c im Verhältnis zur Körpergröße (X_c/H) zeigen Verschiebungen im Flüssigkeitshaushalt, Änderungen der Resistanz R im Verhältnis zur Körpergröße (R/H) zeigen Verschiebungen der Körperzellmasse auf, wodurch die Richtung des Vektors bestimmt wird und im Vergleich zu Referenztoleranzellipsen beurteilt werden kann.

Die BIVA lässt eine genauere Beurteilung des Hydratationszustandes und der Körperzellmasse im Gegenzug zur alleinigen Interpretation des Phasenwinkels zu, daher sind beide Messungen ergänzend zueinander zu betrachten. Da sich der Phasenwinkel aus der Resistanz und Reaktanz zusammensetzt, kann der gleiche Phasenwinkel mit unterschiedlichen Vektoren vergesellschaftet sein. Ein hoher Phasenwinkel kann sowohl bei adipösen als auch athletischen Menschen vorkommen. Allerdings findet sich bei adipösen Personen ein kurzer Vektor, bei athletischen ein langer Vektor. Analog dazu ergeben sich niedrige Phasenwinkel bei kachektischen Erkrankten mit einem kurzen Vektor und schlanken Personen mit einem langen Vektor [132]. Es ist wissenschaftlich belegt, dass es bei der krebisbedingten Kachexie zu einer signifikanten Auslenkung des Vektors kommt und bereits vor dem Auftreten von offensichtlichen klinischen Zeichen einer Kachexie sowie ohne objektivierbaren Gewichtsverlust, Veränderungen der elektrischen Eigenschaften des Körpergewebes auftreten [133].

3.3.4.3 Erfassung des Ernährungszustandes an der Frauenklinik der Universitätsklinik Würzburg mit Patientinnenbeispielen für die BIA

Wie sich die Erfassung des Ernährungszustandes mit Anwendung der BIA gestalten könnte, soll an der Vorgehensweise der Uniklinik Würzburg verdeutlicht werden (siehe Appendix Abb. 25). Hier wird das NRS durch eine Pflegefachkraft durchgeführt. Bei einem hohen Risiko für eine Mangelernährung oder dem Vorliegen einer Mangelernährung werden zunächst Maßnahmen wie z. B. die Integration von Zwischenmahlzeiten, die Verabreichung von Trinknahrung oder die Unterstützung bei der Nahrungs- und Getränkeverabreichung mit Anlage eines Ess- und Trinkprotokolls ergriffen. Ebenso erfolgt eine Ernährungsberatung durch das Ernährungsteam samt Diätassistentin oder Diätassistenten mit der Veranlassung weiterer Maßnahmen wie der parenteralen oder enteralen Ernährung bei Bedarf. Im Anschluss dazu, oder wenn bei der erkrankten Person kein Ernährungsrisiko vorliegt, wird eine Reevaluation wöchentlich respektive bei Veränderung des Zustandes durchgeführt. Die DGEM fordert im Rahmen des Assessments, welches sich an ein auffälliges Screening anschließen sollte, auch die Erfassung der Körperzusammensetzung mittels Anthropometrie oder BIA [8]. Wird die BIA nach Ermessen der Ernährungsfachkraft im Rahmen des Assessments durchgeführt, können die Ergebnisse von Phasenwinkel und ECM/BCM-Index als objektive Messdaten zusätzlich zum NRS-Punktwert zur Entscheidungsfindung für weitere Maßnahmen herangezogen werden. Bei Ergebnissen im Normbereich ist ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt. Wird im Verlauf der Verdacht einer Verschlechterung, z. B. ein Gewichtsverlust oder neu aufgetretene Symptome wie Fatigue, gestellt, wird eine erneute BIA mit Screening durchgeführt. Ergebnisse, die leicht von der Norm abweichen, wie eine grenzwertige BCM, ein ECM/BCM-Index von genau Eins oder ein Phasenwinkel von Fünf erfordern eine begleitende Betreuung im Sinne einer Ernährungsanamnese- und Beratung sowie nachfolgenden BIA in regelmäßigen Abständen. Wird eine zu niedrige BCM festgestellt, liegt der ECM/BCM-Index über Eins und der Phasenwinkel unter Fünf ist ergänzend zu den Maßnahmen bei grenzwertigen Ergebnissen eine Ernährungsintervention notwendig. Neben der Bedeutung der BIA zur Indikation einer Ernährungsberatung und -therapie liegt ihr Stellenwert vor allem bei der interindividuellen Verlaufskontrolle mit dem Nachweis elektrischer Veränderungen, bevor im NRS ein Risiko für eine Mangelernährung identifiziert werden kann. Ebenso kann mit der BIA der Effekt einer therapeutischen

Intervention überprüft werden. Im Folgenden werden ausgewählte Beispiele für Bioimpedanzmessungen und deren Auswertung von Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen erörtert.

3.3.4.3.1 Beispielpatientin A

Patientin A ist eine zum Zeitpunkt der Messung 49-jährige Patientin mit der Erstdiagnose eines lokal begrenzten Zervixkarzinoms (Abb. 16). Es finden sich bei einem normwertigen BMI ausgeglichene Verhältnisse der Körperkompartimente, die sich alle im Idealbereich befinden. Der hohe Phasenwinkel von 7.07° spiegelt den athletischen Konstitutionstyp der Patientin wider, was auch durch eine BCM im oberen Normbereich sichtbar wird. In der BIVA bestätigt sich der gute Ernährungs- und Trainingszustand durch die entsprechende Lage des Messpunktes oberhalb der Querachse und links der Längsachse.

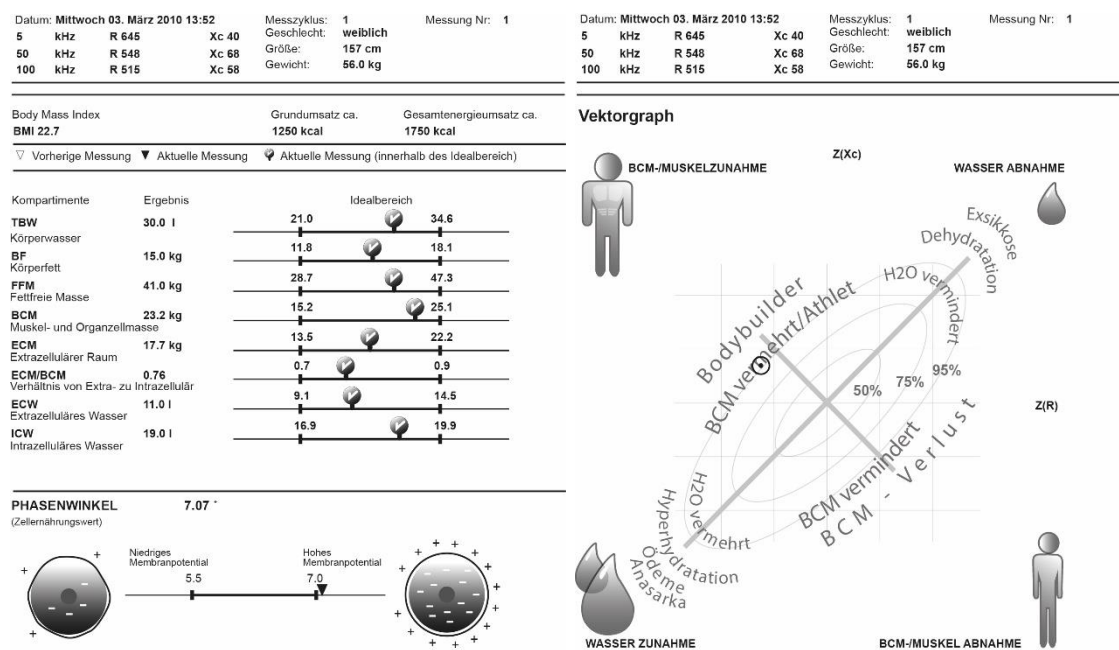


Abb. 16: BIA und BIVA von Patientin A

Die Grafik der BIA stellt die direkt und indirekt gemessenen Parameter einer Multifrequenz-Messung sowie den Phasenwinkel dar. Die indirekt gemessenen Parameter und der Phasenwinkel werden in Bezug zum Idealbereich angezeigt und liegen bei Patientin A im Normbereich mit einem leicht erhöhten Phasenwinkel. In der Grafik der BIVA wird die Impedanz Z über die direkt gemessenen BIA Parameter Reaktanz Xc und Resistanz R , korrigiert für die Körpergröße, in einem Koordinatensystem als Vektor bzw. Vektorende (= Messpunkt) abgebildet. Die Lage des Messpunktes lässt im Vergleich zu Toleranzellipsen eines Normalkollektivs eine Beurteilung des Konstitutionstyps zu. Patientin A befindet sich in einem guten Ernährungs-/Trainingszustand.

3.3.4.3.2 Beispielpatientin B

Mit der Diagnose des Progresses eines lymphogen, hepatisch, ossär, pulmonal und peritoneal metastasierten Ovarialkarzinoms ist die 54-jährige Patientin B beispielhaft für einen deutlich reduzierten Ernährungszustand (Abb. 17). Der BMI von $15,2 \text{ kg/m}^2$ zeigt per Definitionem ein schweres Untergewicht an. Die Patientin weist sowohl einen Verlust an Muskel- und Fettmasse als auch ein erniedrigtes Körperwasser auf. Es herrscht ein Ungleichgewicht zwischen der ECM und BCM. Der erniedrigte Phasenwinkel von $4,8^\circ$ untermauert den schlechten Ernährungszustand. Der Endpunkt des Vektors in der BIVA und veranschaulicht den Zustand der Mangelernährung mit einer Exsikkose.

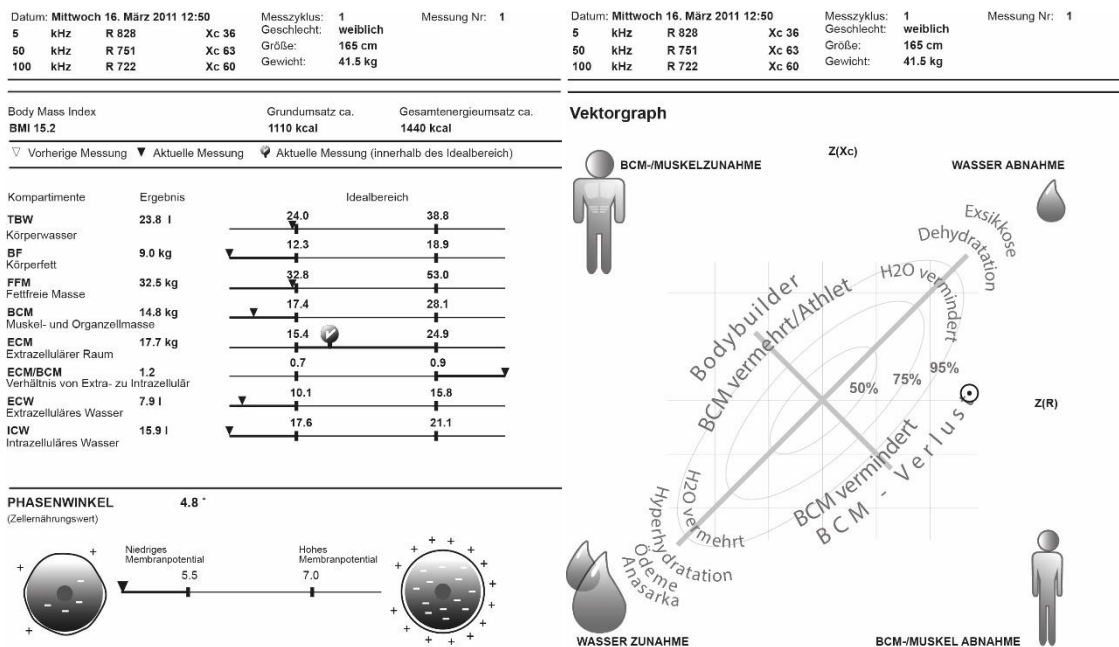


Abb. 17: BIA und BIVA von Patientin B

Die Grafik der BIA stellt die direkt und indirekt gemessenen Parameter einer Multifrequenz-Messung sowie den Phasenwinkel dar. Die indirekt gemessenen Parameter und der Phasenwinkel werden in Bezug zum Idealbereich angezeigt und liegen bei Patientin B nur im Bereich der Extrazellulärmasse im Normbereich mit einem erniedrigten Phasenwinkel. In der Grafik der BIVA wird die Impedanz Z über die direkt gemessenen BIA Parameter Reaktanz Xc und Resistanz R , korrigiert für die Körpergröße, in einem Koordinatensystem als Vektor bzw. Vektorende (= Messpunkt) abgebildet. Die Lage des Messpunktes lässt im Vergleich zu Toleranzellipsen eines Normalkollektivs eine Beurteilung des Konstitutionstyps zu. Patientin B befindet sich in einem Zustand der Mangelernährung mit Zeichen einer Exsikkose.

3.3.4.3.3 Beispielpatientin C

Die 62-jährige Patientin C mit der Diagnose eines ossär, lymphogen und pleural metastasierten exulzierenden invasiv duktales Mammakarzinom hat einen BMI von 20,8 kg/m² und gilt somit als normalgewichtig. Die BIA deckt jedoch ein Ungleichgewicht der Körperkompartimente auf (Abb. 18). Während der Körperfettanteil im oberen Normbereich liegt, sind die BCM und das ICW erniedrigt. Trotz noch normalem BMI zeigt ein deutlich erniedrigter Phasenwinkel mit 3,17° einen reduzierten Ernährungsstatus auf der Zellebene an. Der Endpunkt des Vektors bei der BIVA liegt in dem für die Kachexie typischen Bereich unterhalb der Querachse und links der Längsachse durch den Verlust der BCM und Verschiebung vom ICW zum ECW.

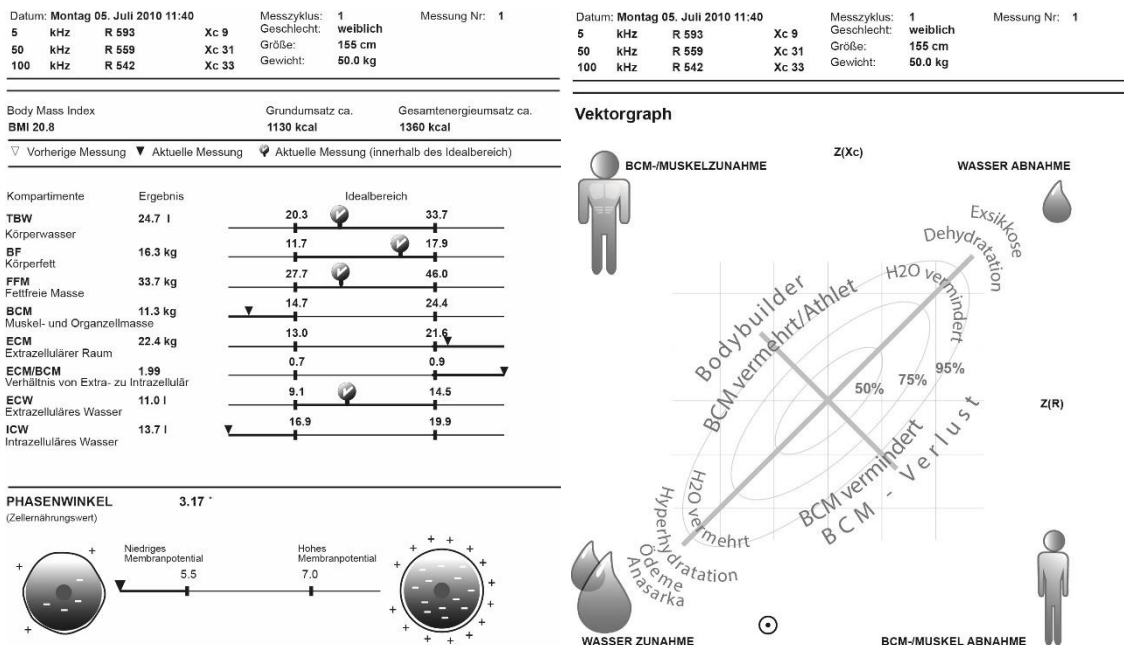


Abb. 18: BIA und BIVA von Patientin C

Die Grafik der BIA stellt die direkt und indirekt gemessenen Parameter einer Multifrequenz-Messung sowie den Phasenwinkel dar. Die indirekt gemessenen Parameter und der Phasenwinkel werden in Bezug zum Idealbereich angezeigt und liegen bei Patientin B nur bei vereinzelten Parametern im Normbereich mit einem erniedrigten Phasenwinkel. In der Grafik der BIVA wird die Impedanz Z über die direkt gemessenen BIA Parameter Reaktanz Xc und Resistanz R, korrigiert für die Körpergröße, in einem Koordinatensystem als Vektor bzw. Vektorende (= Messpunkt) abgebildet. Die Lage des Messpunktes lässt im Vergleich zu Toleranzellipsen eines Normalkollektivs eine Beurteilung des Konstitutionstyps zu. Patientin C befindet sich in einem Zustand der Kachexie mit Zeichen einer Hyperhydratation.

3.3.4.3.4 Beispielpatientin D

Noch deutlicher, dass der BMI nicht als einziger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes herangezogen werden sollte, spiegelt sich am Beispiel von Patientin D wider, einer 74-jährigen Patientin mit dem Rezidiv eines undifferenzierten fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms, begleitet von einer ausgeprägten Peritonealkarzinose und Ileussyndromatik (Abb. 19).

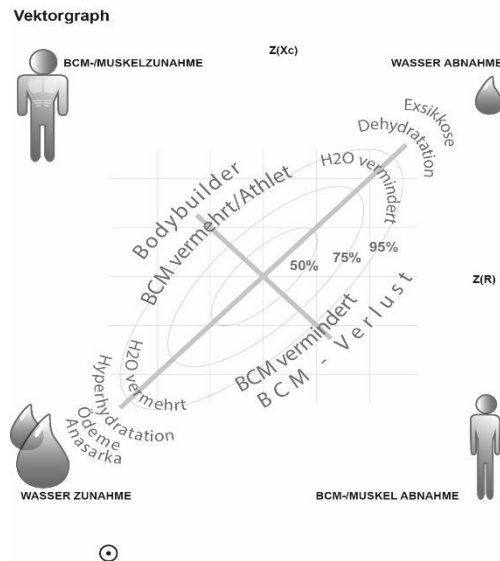
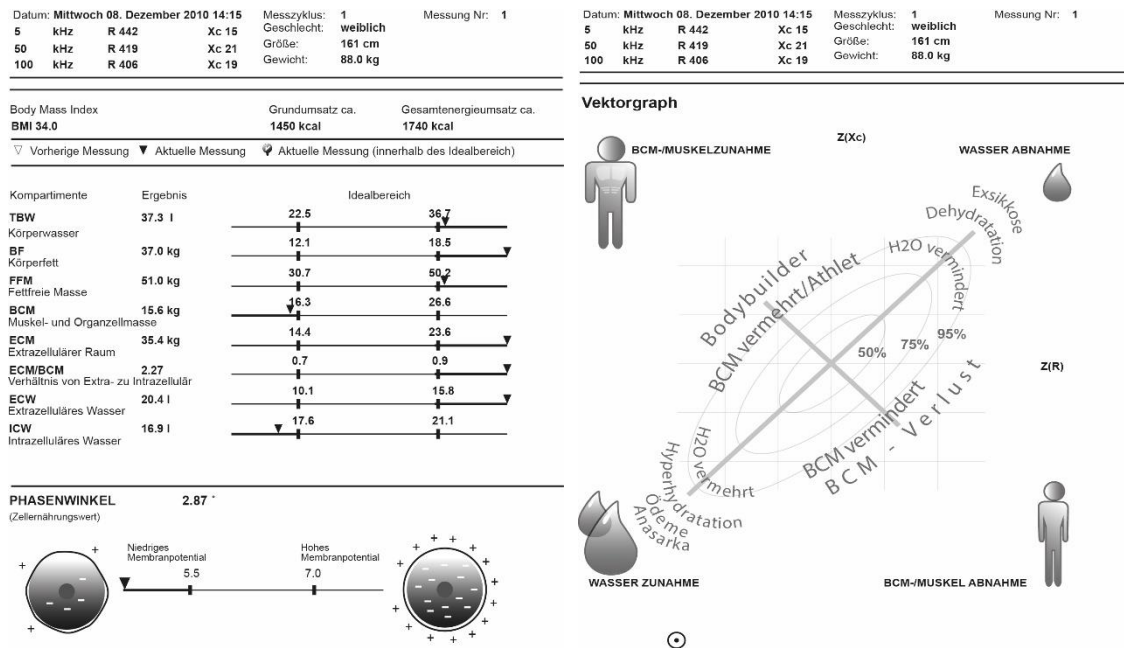


Abb. 19: BIA und BIVA von Patientin D

Die Grafik der BIA stellt die direkt und indirekt gemessenen Parameter einer Multifrequenz-Messung sowie den Phasenwinkel dar. Die indirekt gemessenen Parameter und der Phasenwinkel werden in Bezug zum Idealbereich angezeigt und liegen bei Patientin C nicht Normbereich mit einem deutlich erniedrigten Phasenwinkel. In der Grafik der BIVA wird die Impedanz Z über die direkt gemessenen BIA Parameter Reaktanz Xc und Resistanz R, korrigiert für die Körpergröße, in einem Koordinatensystem als Vektor bzw. Vektorende (= Messpunkt) abgebildet. Die Lage des Messpunktes liegt bereits außerhalb des Vektorgrafens lässt im Vergleich zu Toleranzellipsen eines Normalkollektivs eine Beurteilung des Konstitutionstyps zu. Patientin D befindet sich in einem Zustand der Kachexie mit Zeichen einer Hyperhydratation.

Die Patientin gilt mit einem BMI von 34 kg/m^2 als adipös, so dass die Patientin objektiv betrachtet primär nicht mangelernährt scheint. Bei genauer Betrachtung der Ergebnisse der BIA zeigt sich der entsprechend dem adipösen Konstitutionstyp deutlich erhöhte Körperfettanteil, die BCM ist jedoch erniedrigt. Ebenso ist eine signifikante Verlagerung des Körperwassers von intrazellulär nach extrazellulär durch ein erhöhtes ECW und ICW

unterhalb des Normbereichs nachgewiesen, was dem Vorhandensein von Ödemen und Aszites entspricht. Der niedrige Phasenwinkel von $2,87^\circ$ weist auf einen massiven Verlust intakter Körperzellen hin. In der BIVA liegt der Messpunkt bereits außerhalb des vom Programm möglichen Darstellungsbereich, jedoch nach Extrapolation der Grafik wie bei Patientin C in dem Bereich, der für eine Kachexie mit Hyperhydratation sprechen würde. Die Patientin verstarb wenige Tage nach dieser Messung, was die prognostische Relevanz der ungünstigen Konstellation der BIA-Ergebnisse unterstreicht.

3.4 Therapeutische Behandlungsmöglichkeiten der Tumorkachexie

Verschiedene Behandlungsansätze zielen darauf ab vor einem Gewichts- und Muskelmassenverlust zu schützen, diesen zu verlangsamen, das Gewicht zu stabilisieren oder den Verlust rückgängig zu machen. Dies ist für alle Stadien der Präkachexie und manifesten Kachexie relevant. Im Zustand der refraktären Kachexie, wie sie bereits im Rahmen der Definitionserläuterung der Kachexie beschrieben wurde, steht die Linderung von kachexieassoziierten Symptomen und die Besserung des Wohlbefindens im Vordergrund [28, 134]. Zusätzlich kann die Behandlung der Tumorkachexie die Lebensqualität verbessern und das Risiko für eine Reduktion oder Unterbrechung antitumoraler Therapien minimieren [135]. Die multifaktorielle Genese der Tumorkachexie aus inadäquater Nahrungsaufnahme, metabolischen Veränderungen, systemischer Inflammation und reduzierter körperlicher Aktivität ist die Grundlage verschiedener Interventionsmöglichkeiten. Zu Beginn steht die kausale Behandlung der Tumorerkrankung durch eine Operation, Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, welche allerdings durch ihre Nebenwirkungen weiteren Gewichtsverlust verursachen kann. Darüber hinaus sind Ernährungstherapie, Maßnahmen zur Erhaltung und Steigerung der körperlichen Aktivität (Stärkung der Muskelkraft/Muskelaufbau) und pharmakologische Substanzen Bestandteile der Behandlung der Tumorkachexie. Bisher ist der Einsatz eines einzelnen Therapiebausteines kaum mit positiven Ergebnissen vergesellschaftet. Multimodale Behandlungskonzepte haben in Studien vielversprechende Ergebnisse hervorgebracht, so dass hier in Zukunft der Schwerpunkt auf der weiteren klinischen Forschung und Etablierung liegt [28, 134, 135].

3.4.1 Ernährungstherapie

Neben der primären Therapie der Tumorerkrankung gilt die Ernährungsberatung und bei Notwendigkeit die Modifikation der oralen Ernährung als Basis der weiteren Behandlung der Tumorkachexie. Diese sollte jeder erkrankten Person in qualifizierter Form ab dem Zeitpunkt der Diagnose gemeinsam mit einem regelmäßigen Screening zukommen [135]. Für die adäquate Umsetzung einer Ernährungstherapie ist ein Team mit Fachpersonal aus der Ernährungsmedizin, Diätassistenz, Ernährungsberatung und/oder Ökotrophologie notwendig. Die kostenmäßige Effizienz hierfür ist belegt (z. i.: [1]). In Abb. 20 werden die einzelnen Stufen der Ernährungstherapie aufgezeigt. Eine künstliche Ernährung wird von der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) empfohlen,

wenn eine adäquate Nahrungsaufnahme über einen Zeitraum von mindestens einer Woche nicht möglich ist oder über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen nicht mehr als 60 % der empfohlenen Energiemenge oral aufgenommen werden kann [135]. Die DGEM sieht die künstliche Ernährung bei weniger als 75 % der empfohlenen Energiemenge über ein bis zwei Wochen oder bei einer unzureichenden oralen Nahrungszufuhr von weniger als 500 kcal pro Tag über mehrere Tage hinweg indiziert (z. i.: [8]). Alle Formen der künstlichen Ernährung sind miteinander kombinierbar oder ergänzend zur normalen oralen Nahrungsaufnahme möglich [8]

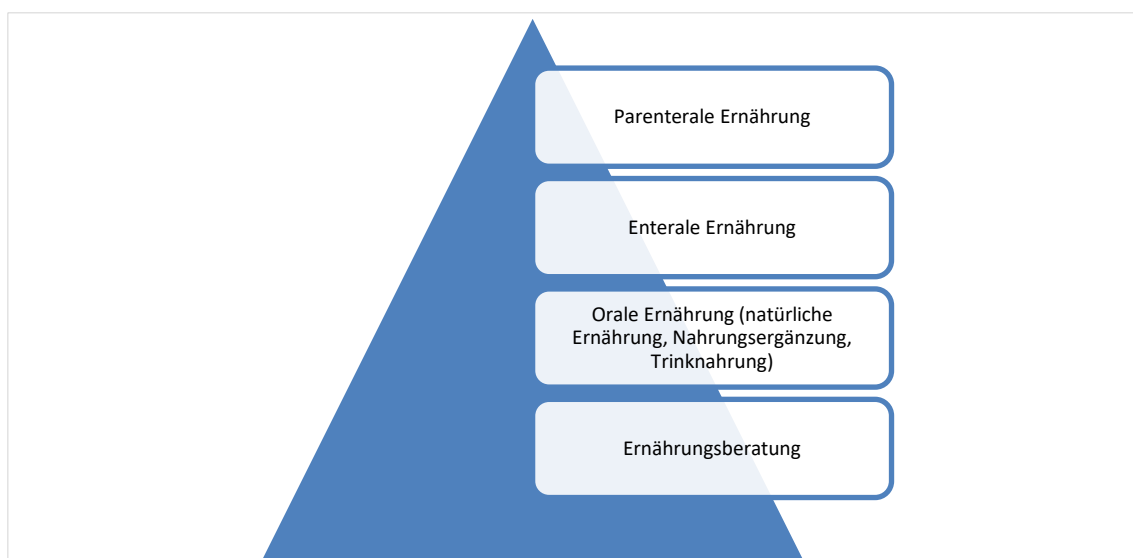


Abb. 20: Stufenplan der Ernährungstherapie modifiziert nach [1]

Der Stufenplan zeigt die aufeinander aufbauenden Interventionen bezüglich der Ernährung an.

Eine individuelle Entscheidung zur künstlichen Ernährung hängt neben den eben genannten Indikationen vom Zustand, den Komorbiditäten, der zu erwartenden Prognose, der psychomentalen Situation und dem Wunsch der erkrankten Person ab [1]. Hat eine Unterernährung bereits über einen längeren Zeitraum bestanden, ist es notwendig die künstliche Ernährung langsam einzuleiten sowie klinisch und laborchemisch engmaschig zu kontrollieren, um die Gefahr eines Refeeding-Syndroms zu reduzieren. Dieses entsteht bei zu schneller Zufuhr von normalen Nährstoffmengen und äußert sich in kardialen und neurologischen Störungen, die durch Veränderungen im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt sowie weiteren metabolischen und hormonellen Abweichungen bedingt sind. Ernährungsinterventionen werden mit hohem Empfehlungsgrad von den Ernährungsfach-

gesellschaften als Teil der Prävention und Therapie der Mangelernährung bei onkologisch Erkrankten befürwortet (z. i.: [8, 135]).

3.4.1.1 Ernährungsberatung und orale Ernährung

Während einer Ernährungsberatung wird ein Verständnis für das Krankheitsbild vermittelt und bei Bedarf Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten zunächst durch Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme bewirkt [135]. Dabei steht die bedarfsdeckende Energie-, Nährstoff- und Flüssigkeitszufuhr im Mittelpunkt. Pro Kilogramm Körpergewicht wird bei Krebserkrankten eine Energiezufuhr von 25 - 30 kcal mit entsprechender Anpassung an die metabolischen Veränderungen während einer Tumorerkrankung durch eine erhöhte Eiweißzufuhr und fettbetonte Ernährung empfohlen [135]. Vitamine und Mineralien sollen gemäß der täglich empfohlenen Menge für Gesunde aufgenommen werden (siehe Tab. 6). Leitliniengerecht wird bei Abwesenheit spezifischer Defizite eine zusätzliche Supplementierung nicht befürwortet [134, 135]. Der Flüssigkeitsbedarf entspricht für Erwachsene 30 - 45 ml/kg KG pro Tag [136].

Tab. 6: Nährstoffbedarf pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht modifiziert nach [134]

Nährstoff	Tagesbedarf pro Kilogramm Körpergewicht
Eiweiß	1,2 - 1,5 g
Kohlenhydrate	2,5 - 4,0 g
Fett	1,0 - 1,5 g
Elektrolyte	Calcium 0,8, Kalium 1, Magnesium 0,1, Natrium 1,5, Phosphat 0,3 mmol
Mikronährstoffe	Tagesbedarf für Gesunde

Erkrankte gewinnen Erkenntnisse und erhalten konkrete Empfehlungen über die Zusammensetzung der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr. Daneben können bestimmte Allgemeinmaßnahmen durch die Ernährungsberatung erläutert werden, welche die durch den Tumor oder die antitumorale Therapie bedingt reduzierte Nahrungsaufnahme und Nahrungsabsorption verbessern [135]. Folgende Empfehlungen (Tab. 7 und 8) haben sich bei Appetitlosigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit und Entzündungen der Mundschleimhaut etabliert [137].

Tab. 7: Empfehlungen zur Ernährung bei Appetitlosigkeit und/oder Übelkeit modifiziert nach [137]

Günstig	Ungünstig
Langsames Essen	Starke Gewürze/Gerüche
Gründliches Kauen	Kohlensäurehaltige Getränke
Kleine Schlucke, kleine Mengen an Getränken	Fettige/sehr süße Speisen
Appetitlich angerichtete Speisen, schön gedeckter Tisch	Heiße Speisen
Appetitanregende Gewürze	Blähende Speisen
Verwendung von Plastikbesteck bei metallischem Geschmack im Mund	Enge Kleidung um den Bauch
Ein bis zwei Stunden Abstand zwischen Mahlzeit und Chemo-/Strahlentherapie	Nach dem Essen flaches Liegen

Tab. 8: Empfehlungen zur Ernährung bei Mundtrockenheit und/oder Mundschleimhautentzündungen modifiziert nach [137]

Günstig	Ungünstig
Kleine Schlucke gegebenenfalls mit Strohhalm	Säurereiche Nahrungsmittel
Gezuckerte oder schwach zitronenhaltige Getränke zur Anregung des Speichelflusses	Scharfe, heiße, kalte Speisen
Pürierte, weiche, flüssige Speisen	Trockene und/oder stark salzhaltige Speisen Kohlensäurehaltige Getränke

Bei gegebener Indikation werden Ernährungsziele formuliert und im Rahmen der Ernährungsberatung Unterstützung bei der Umsetzung dieser Ziele angeboten. Werden die gewünschten Ergebnisse durch eine herkömmliche bedarfsdeckende Nahrungsaufnahme nicht erreicht, sollte die Verabreichung von Nahrungsergänzungsmitteln oder Zusatz-/ Trinknahrung mit hoher Energie- und Proteindichte erwogen werden. Sie ist in Form von Standardtrinknahrung erstattungsfähig [134]. In mehreren Studien wurde der Nutzen durch eine Ernährungsberatung und Ernährungsintervention bezüglich der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes bestätigt. Ebenso ergaben sich Hinweise über einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität sowie die Mortalität und Strahlenschäden bei Krebskranken. Die Datenlage über die Einflüsse einer Ernährungstherapie und

Intervention bezüglich Nahrungsaufnahme, Körpergewicht, Lebensqualität und Mortalität ist jedoch uneinheitlich (z. i.: [8, 135]).

Schließlich ist hervorzuheben, dass in verschiedensten Medien sogenannte „Krebsdiäten“ propagiert werden, welche sich durch verallgemeinernd strikte Ernährungsvorschriften und/oder -verbote auszeichnen und die Tumorerkrankung positiv beeinflussen sollen. Allerdings sind diese häufig mit einem sekundären Nährstoffmangel, einer Verschlechterung der Mangelernährung sowie hohen Kosten verbunden und somit nicht zu empfehlen (z. i.: [8, 135]).

3.4.1.2 Enterale Ernährung

Bei erhaltener angemessener Funktion des Magen-Darm-Traktes, jedoch Behinderung der oralen Nahrungsaufnahme durch z. B. Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes, Tumoren im Hals-Rachen-Bereich oder schwerer Mukositis, kann die adäquate Nährstoff- und Flüssigkeitszufuhr über eine enterale Ernährung gewährleistet werden. In Abhängigkeit von Liegedauer und Kontraindikationen erfolgt dies in der Regel mittels fettreicher balanzierter Fertigdiäten über nasoenterale Sonden oder Gastro- und Enterostomien. Eine konventionelle enterale Ernährung hat positive Effekte auf das Körpergewicht, das Körperfett, die fettfreie Masse und die Körperzellmasse. Die Muskelmasse ist davon jedoch nicht oder nur kaum betroffen (z. i.: [12]). Der routinemäßige Einsatz einer enteralen Ernährung während einer zytostatischen Therapie, Bestrahlung oder Radiochemotherapie wird nicht empfohlen. Hinweise dafür, dass eine enterale Ernährung das Tumoransprechen auf eine Chemotherapie verbessert oder zytostatische Nebenwirkungen minimiert, werden kontrovers diskutiert. In diesen Fällen richtet sich die Indikation nach den allgemeinen Empfehlungen der Fachgesellschaften (z. i.: [36]). Allerdings wird die prophylaktische enterale Ernährung bei der Bestrahlung von Rachen- und Ösophagustumoren mit entsprechender Risikokonstellation für eine schwere Mukositis als sinnvoll erachtet, um Therapieunterbrechungen zu vermeiden und den Ernährungszustand zu verbessern oder aufrecht zu erhalten [8]. Bezüglich operativer Interventionen kann bei mangelernährten Erkrankten im Rahmen großer chirurgischer Eingriffe eine perioperative enterale Ernährung das Risiko für postoperative Komplikationen, insbesondere Infektionen und/oder die Krankenhausverweildauer minimieren [12].

3.4.1.3 Parenterale Ernährung

Die enterale Ernährung ist aufgrund des geringeren Risikoprofils und der Kosteneffizienz der parenteralen Ernährung vorzuziehen. Als physiologischere Form der Nahrungsaufnahme bietet die enterale Ernährung weitere Vorteile, wie z. B. den Schutz vor einer Darmzottenatrophie oder den Erhalt der Barrierefunktion der Darmschleimhaut gegenüber pathogenen Keimen. Allerdings ist die künstliche Ernährung in bestimmten Situationen unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes über den intravenösen parenteralen Weg notwendig. Gründe hierfür können eine Einschränkung der Integrität des Magen-Darm-Traktes, wie sie z. B. bei einer Strahlenenteritis oder Peritonealkarzinose auftritt, oder unzureichende Effekte der enteralen Ernährung sein [135, 138]. Nebenwirkungen des parenteralen Zuganges wie katheterassoziierte Thrombosen, Infektion, Kathetersepsis und Stoffwechselstörungen müssen bei der Nutzen-Risiko-Bewertung der parenteralen Ernährung berücksichtigt werden (z. i.: [139]). Applikationswege sind, unter Berücksichtigung der Therapiedauer, großlumige peripher venöse Zugänge oder zentral venöse Zugangssysteme. Diese sind häufig bei Betroffenen, die eine Chemotherapie erhalten oder erhalten haben in Form eines Ports bereits vorhanden. Angepasst an den individuellen Bedarf können die Hauptnährstoffe getrennt voneinander unter Anwendung eines Komponentensystems, welches Aminosäuren und Nichteiweißkalorien (Glukose und Fettemulsion) enthält, verabreicht und um entsprechend notwendige Mikronährstoffe ergänzt werden. Daneben gibt es All-in-One-Lösungen, mit welchen alle notwendigen Makro- und Mikronährstoffe in Mischform infundiert werden [12]. Vorteile der All-in-One-Infusion gegenüber dem Komponentensystem sind die gleichmäßigere Substratzufuhr, das verbesserte Monitoring, ein reduzierter Arbeitsaufwand und eine geringere Kontaminationsgefahr [140]. Im Vergleich zur enteralen führt die parenterale Ernährung zu einer effektiveren Gewichtszunahme, welche auf eine Zunahme an Fettmasse und Flüssigkeit zurückzuführen ist. Dies und weitere Unterschiede bezüglich der nutritiven Effekte sind allerdings als marginal anzusehen, beide Ernährungsformen stabilisieren den Ernährungszustand (z. i.: [141]). Hinsichtlich der parenteralen Ernährung bei Chemotherapie, Radiatio und Radiochemotherapie sowie der perioperativen Unterstützung gelten die Empfehlungen zur parenteralen Ernährung analog zur enteralen Ernährung (z. i.: [12]).

3.4.1.4 Besonderheiten der Ernährungstherapie in der Palliativsituation

Da die Überlebenszeit durch die Unterernährung stärker als durch die Grunderkrankung negativ beeinflusst sein kann, sollte auch in der Palliativsituation eine ausreichende Nahrungsaufnahme gewährleistet sein. Die Lebenserwartung und Lebensqualität ist dabei der zentrale Aspekt bei der Wahl der jeweiligen Intervention. Zur schwierigen Einschätzung der Lebenserwartung können Tumorausbreitung, Indizes zur Beurteilung des physischen Zustandes und die systemische Inflammation herangezogen werden. Liegt die geschätzte Lebenserwartung bei mehreren Monaten bis Jahren, sind alle Bausteine der Ernährungstherapie möglich. Bei einer geschätzten Überlebensdauer von mindestens ein bis drei Monaten sind künstliche Ernährungsmaßnahmen zu erwägen. Bei einer fortgeschrittenen Erkrankung kann eine Ernährungstherapie mit einer Verbesserung der Lebensqualität und Überlebenszeit vergesellschaftet sein. Die Wahrscheinlichkeit ist gering, dass Betroffene von einer Ernährungstherapie profitieren, wenn sie trotz einer Tumorthherapie an einer rasch fortschreitenden Erkrankung leiden, Anzeichen einer systemischen Inflammation und/oder einen deutlich eingeschränkten physischen Zustand aufweisen. Bei einer Lebenserwartung von nur wenigen Wochen beschränken sich die unterstützenden Maßnahmen auf nicht-invasive Methoden. Demnach ist im präfinalen Lebensabschnitt die Linderung der Symptome von Durst und Hunger ohne künstliche Ernährung angezeigt. Lediglich bei akuten Verwirrtheitszuständen aufgrund von Dehydratation ist die kurzfristige parenterale Gabe von Flüssigkeit vertretbar [8, 135].

3.4.2 Körperliche Aktivität

Eine Ernährungstherapie sollte leitliniengerecht stets von Maßnahmen begleitet sein, welche die körperliche Aktivität fördern, um die Muskelfunktion und -masse zu erhalten bzw. zu stärken. Sie sind auch nach Abschluss der Tumorthherapie fortzuführen [135]. Solche Maßnahmen beginnen bereits mit der Motivation, körperliche Aktivität in Form von regelmäßigen Spaziergängen in den Alltag zu integrieren und somit eine Inaktivitätsatrophie der Muskulatur zu verringern [135]. Krebserkrankte sind häufig infolge von Therapiebelastung, Schwäche, schneller Ermüdbarkeit und depressiver Stimmungslage weniger agil (z. i.: [8]). Der Einfluss von körperlicher Inaktivität auf den Stoffwechsel und die Körperzusammensetzung wird deutlich, indem selbst bei gesunden Menschen ab einem

Alter von 65 Jahren zehn Tage Bettruhe eine Reduktion der Muskelproteinsynthese um 30 % und einen Magermassenverlust von bis zu 1,5 kg verursachen [15].

3.4.2.1 Bewegungstraining als Kraft- und Widerstandstraining

Es hat sich bewährt, ein spezielles Bewegungstraining aus moderaten kombinierten Kraft- und Ausdauerübungen durch geschultes Personal in die Behandlung von Krebserkrankten aufzunehmen (siehe Tab. 9). In mehreren Studien mit Krebserkrankten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien konnte ein positiver Effekt auf die Muskelkraft, die Ausdauer, Fatigue, Angstgefühl sowie das Selbstwertgefühl und die Lebensqualität belegt werden [8, 135]. Der potenzielle antikachektische Nutzen eines Bewegungstrainings liegt in der Hochregulierung antiinflammatorischer Zytokine im Skelettmuskel und Fettgewebe durch Ausdauertraining und Stimulation der Proteinbiosynthese durch Krafttraining. Kurzfristig kommt es zu einem Anstieg von IL-6 im Skelettmuskel mit direkter Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere von TNF- α . IL-6 bewirkt gleichzeitig die konsekutive Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen. Dadurch erfolgt zusätzlich eine Blockade von TNF- α vermittelten negativen Einflüssen auf den Lipidstoffwechsel und die Insulinresistenz. Ebenso werden durch Muskelkontraktion und fehlende supprimierende Wirkung durch TNF- α mehr Glukosetransporter auf der Zellmembran der Skelettmuskulatur aktiviert. Katabole Effekte auf den Skelettmuskel werden beim Training durch die Minderung von oxidativem Stress gesenkt. Krafttraining fördert über die Aktivierung verschiedener Kaskaden, welche z. B. durch eine erhöhte Expression des Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) bedingt ist, die Proteinbiosynthese und somit den Muskelerhalt und -aufbau. Erfolgsversprechende Studienergebnisse sind bei Krebserkrankten auch hinsichtlich des Erhalts und der Steigerung der Magermasse bekannt, müssen jedoch durch weitere Forschung bestätigt werden (z. i.: [83]). Die Sicherheit und Durchführbarkeit von körperlichem Training ist für Tumorerkrankte bewiesen. Ist die Eignung der erkrankten Person vor dem Beginn einer Bewegungstherapie geprüft und bestätigt, kann ein individualisierter Trainingsplan erstellt werden, welcher sich an allgemeinen Empfehlungen orientiert (z. i.: [134]).

Tab. 9: Empfehlungen zum Ausdauer- und Krafttraining modifiziert nach [134]

	Ausdauertraining	Krafttraining
Häufigkeit	Mindestens drei- bis viermal pro Woche	Ein- bis dreimal pro Woche
Intensität	50 - 75 % der maximalen Herzfrequenz	60 - 85 % der maximalen Herzfrequenz
Zeitraumen	15 - 30 Minuten durchgehend oder Intervalltraining	Zwei bis drei Sätze pro Muskelgruppe mit 8 - 15 Übungen unter Steigerung der Intensität

Die Evaluation konkreter Trainingsempfehlungen zur Behandlung der Tumorkachexie, die Bewertung der Betreuungsform während des Trainings in Hinblick auf Heim- oder Gruppentraining und der Stellenwert alternativer Muskeltrainingsmethoden, z. B. mittels Elektromyostimulationstraining, besonders bei Menschen mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, sind Gegenstand aktueller und künftiger Untersuchungen [142].

3.4.3 Pharmakologische Therapie

Neben einer ernährungsmedizinischen Intervention und Bewegungstherapie gibt es verschiedene Arzneimittel in der Behandlung der Tumorkachexie, welche positive Effekte erzielen (siehe Tab. 10). Die symptomorientierte pharmakologische Therapie von Übelkeit, Magen-Darm-Trägheit und Schmerzen erfolgt standardmäßig mittels Antiemetika, Prokinetika und Analgetika. Ergänzend stehen folgende Therapieansätze mit appetitstimulierenden, antiinflammatorischen, anabolen und antikatabolen Substanzen zur Verfügung [143].

Tab. 10: Übersicht ausgewählter pharmakologischer Substanzen in der Behandlung der Tumorkachexie (eigene Darstellung)

Wirkung	Pharmakologische Substanz
Appetitstimulation	Progesteronderivate, Cannabinoide, Ghrelin(analoga), Omega-3-Fettsäuren, Kortikosteroide, Aminosäuren, Serotoninantagonisten, β 2-Rezeptormodulatoren
Antiinflammation	Progesteronderivate, Ghrelin(analoga), Omega-3-Fettsäuren, Kortikosteroide, Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), TNF- α -Inhibitoren, Januskinasen-Antikörper, IL-6-Antikörper
Anabolie/ Antikatabolie	Ghrelin(analoga), Omega-3-Fettsäure, Aminosäuren, anabole Steroide, selektive Steroidrezeptormodulatoren, Insulin, Myostatin-Antikörper, β 2-Rezeptormodulatoren

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist keines dieser Mittel zur Behandlung der Tumorkachexie zugelassen. Deswegen erfolgt die Anwendung entsprechender Arzneimittel entweder im Off-Label Use, wenn eine Zulassung für eine andere Indikation besteht, oder im Rahmen von klinischen Studien [134].

3.4.3.1 Progesteronderivate

Die Progesteronderivate Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat, welche zur endokrinen Therapie des Mamma- und Endometriumkarzinoms zugelassen sind, können zur Appetitsteigerung eingesetzt werden [134]. Es wird angenommen, dass dieser Effekt durch eine vermehrte Freisetzung des Hunger-vermittelnden Neurotransmitters NPY im Hypothalamus erzielt wird. Daneben sind eine herabgesetzte Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen als Wirkung bekannt. Folge der appetitbedingt erhöhten Kalorienaufnahme ist eine Gewichtszunahme, welche durch die Zunahme an Fettgewebe und Flüssigkeit bedingt ist, jedoch keinen Einfluss auf die Magermasse hat. Der Nutzen hinsichtlich der Lebensqualität wird kontrovers diskutiert, ebenso müssen bei der Anwendung der Präparate Nebenwirkungen, wie z. B. Thrombembolien, Ödeme, Impotenz, Hyperglykämie, Hypertension, vaginale Blutungen und die Nebenniereninsuffizienz berücksichtigt werden (z. i.: [8, 66]). Eine Stimulation des Wachstums hormonsensitiver Tumore ist nicht auszuschließen [134]. Die Wirkungen und Nebenwirkungen führen

dazu, dass die Anwendung dieser Arzneimittel von der ESPEN und DGEM nur bedingt empfohlen wird und die Forderung nach weiterer Forschung im Hinblick auf mögliche Kombinationstherapien, welche Progesteronderivate beinhalten, gestellt wird [8, 135]

3.4.3.2 Cannabinoide

Cannabinoide wirken ebenso appetitstimulierend über zentrale Cannabinoidrezeptoren. Zudem ist der Effekt einer Geschmacksverbesserung bekannt. Psychoaktive Nebenwirkungen wie Schwindel, Euphorie und Halluzinationen limitieren den Gebrauch von Cannabinoiden [135]. In Deutschland zugelassene Medikamente aus dieser Gruppe sind das Cannabisextrakt zur Behandlung von Spastiken bei Multipler Sklerose und Nabilon, ein synthetisch hergestelltes Tetrahydrocannabinol, zur Behandlung von Chemotherapie bedingter Übelkeit und Erbrechen. Die synthetische Form von Tetrahydrocannabinol Dronabinol ist in Amerika zur ebenso zur Behandlung von Chemotherapie bedingter Übelkeit und Erbrechen sowie der Kachexie bei Aids-Erkrankten zugelassen [144, 145]. Ein appetitstimulierender und auch stimmungsaufhellender Effekt ist für Dronabinol belegt, jedoch ohne oder mit nur geringem Einfluss auf das Gewicht (z. i.: [66]). Im Vergleich mit Progesteronderivaten erzielte Dronabinol schlechtere Ergebnisse bezüglich der Appetitsteigerung und Gewichtszunahme. Aufgrund fehlender ausreichender Evidenz wird Dronabinol von der ESPEN nicht empfohlen (z. i.: [135]). Die DGEM spricht für die Anwendung von Cannabinoiden eine „Kann“-Empfehlung aus [8].

3.4.3.3 Ghrelin

Die orexigene Wirkung von Ghrelin sowie Ghrelinanaloga, welche bereits in Kapitel 3.2.1.2 partiell erläutert wurde, kann zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme genutzt werden. Daneben hat es durch die Hemmung von IL-1 β , IL-6 und TNF- α eine antiinflammatorische und durch die Steigerung von IL-10 eine proinflammatorische Bedeutung. Ghrelin stimuliert die Freisetzung eines Wachstumshormons in der Hypophyse, wodurch die Lipolyse unter Bewahrung der Magermasse angetrieben und die Expression von IGF-1 in der Leber gesteigert wird. Dieses wirkt unter anderem anabol auf den Skelettmuskel (z. i.: [63]). Während natürliches Ghrelin nur parenteral verabreicht werden kann, besteht für das Ghrelinanalogon Anamorelin die Möglichkeit der oralen Einnahme [8]. Zwei randomisierte Phase-III-Studien, in denen bei Versuchspersonen mit einem inoperablen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium sowie

manifestester Kachexie, die Gabe von Anamorelin mit einem Placebo verglichen wurde, konnten eine signifikante Zunahme des Körpergewichts inklusive Magermasse ohne Unterschiede bezüglich schwerer behandlungsbedürftiger Nebenwirkungen feststellen [146]. Eine Zulassung wurde aufgrund der nur marginalen Effekte auf die Magermasse und ausbleibender Wirkung auf die Handgriffstärke und Lebensqualität sowie zweifelhaften Aufzeichnung der Daten zur Sicherheit dieses Medikaments von der europäischen Arzneimittelagentur abgelehnt. Somit ist die Anwendung dieser Substanz weiterhin nur im Rahmen von Studien möglich [147].

3.4.3.4 Omega-3-Fettsäure

Die Substitution der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA), welche aus Fischöl gewonnen wird, ist ein weiterer Ansatz in der Behandlung einer Tumorkachexie. Dabei wirkt EPA antiinflammatorisch und antikatabol über eine Herabregulation von IL-1, IL-6 und TNF- α und Hemmung des PIF [148]. Es besteht eine uneinheitliche Datenlage über die positiven Effekte bezüglich Appetit, Körpergewicht, Magermasse, Lebensqualität, Ansprechen auf eine Chemotherapie und Verlängerung der Überlebenszeit (z. i.: [8]). Moderate Nebenwirkungen, wie ein fischartiger Geschmack oder Nachgeschmack beim Aufstoßen, Flatulenzen, Diarrhoe und Übelkeit, sowie Probleme beim Schlucken durch die Größe der EPA beinhaltenden Kapseln verursachten in bisherigen Studien Compliance-Probleme (z. i.: [149]). Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren wird von der ESPEN und DGEM mit einer „Kann“-Empfehlung bei schwacher Evidenz bewertet [135].

3.4.3.5 Aminosäuren

Während der Proteolyse im Rahmen der Tumorkachexie werden Aminosäuren mobilisiert, die für die Synthese von Leber- und Tumorproteinen weiterverwertet werden. Somit können die supplementierten verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin ausgleichend wirken, indem sie die Muskelproteinsynthese als Substrate und den Muskelproteinabbau über Hemmung des UPS beeinflussen (z. i.: [66, 150]). Gleiches gilt für den Leucinmetaboliten β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (HMB) (z. i.: [151]). Daneben konkurrieren die Aminosäuren mit dem Serotonin-Vorläufer Tryptophan an der Blut-Hirn-Schranke, wodurch im Hypothalamus die Aktivität von Serotonin reduziert und damit ein appetitsteigernder Effekt erzielt wird. In Folge dessen sind auch antiserotonerge Mittel in

der Kachexieforschung untersucht worden [66]. Die Serotoninantagonisten Cyproheptadin und Ondansetron verbessern zwar den Appetit, für Ondansetron ist jedoch kein Einfluss auf das Körpergewicht erwiesen (z. i.: [66]). Es gibt Hinweise, dass die Gabe von verzweigtkettigen Aminosäuren eine Verbesserung des Serumalbuminspiegels und der Lebensqualität sowie eine Gewichtszunahme bewirken kann [8, 143]. Neben der allgemeinen Empfehlung, dass das Ernährungsregime eine tägliche Aminosäuren- und Eiweißzufuhr von 1,2 - 1,5g/kg KG, bei ausgeprägter Inflammation bis zu 2g/kg KG, abdecken sollte, wird die Verabreichung von verzweigtkettigen Aminosäuren darüber hinaus nicht befürwortet [8, 12].

In Kombination mit einem Widerstandstraining führt HMB zu einer Kraftzunahme und Erhöhung der Magermasse. Bei Personen mit einem fortgeschrittenen Krebsleiden wurde nach oraler Gabe einer Mischung der Aminosäuren Arginin, Glutamin und HMB im Vergleich mit einer Mischung von nicht-essenziellen Aminosäuren eine Verbesserung der fettfreien Masse festgestellt. Eine ähnliche größer angelegte Untersuchung mit den gleichen Präparaten zeigte keinen signifikanten Unterschied. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass in Folge von Compliance-Problemen nur 37 % der teilnehmenden Personen die Studie beendeten. Aufgrund der unklaren Datenlage spricht die ESPEN keine Empfehlung für diese Substanzen aus, die DGEM gibt diesbezüglich nur eine zurückhaltende Empfehlung (z. i.: [8, 135]).

3.4.3.6 Kortikosteroide

Kortikosteroide sind unter anderem in der palliativen Therapie bei malignen Erkrankungen und zur Antiemese während einer zytostatischen Therapie zugelassen [134]. Sie führen zu einer Appetitstimulation über die Hemmung proinflammatorischer Zytokine und Steigerung von NPY (z. i.: [66]). Darüber hinaus ist die Verabreichung von Kortikosteroiden mit einer Verbesserung des Wohlbefindens vergesellschaftet. Ein signifikanter Effekt auf die Gewichtszunahme konnte nicht bestätigt werden [135]. Wird eine Gewichtssteigerung festgestellt, ist diese häufig auf eine vermehrte Flüssigkeitsretention zurückzuführen (z. i.: [134]). Der Nutzen von Kortikosteroiden ist lediglich passager und in Abhängigkeit der Anwendungsdauer von zahlreichen Nebenwirkungen, wie Myopathie, Osteopenie, Immunsuppression und Insulinresistenz begleitet. Deswegen sind

Kortikosteroide nur eine therapeutische Option für kachektische Erkrankte während ihrer letzten Lebenswochen [135].

3.4.3.7 Nichtsteroidale Antirheumatika

Nichtsteroidale Antirheumatika verringern die Inflammation sowie den Ruheenergieumsatz und beeinflussen den Proteinstoffwechsel dadurch positiv [90, 152]. Eine Übersichtsarbeit von Solheim et al. fasste positive Effekte von NSAR, wie z. B. Ibuprofen, Indometacin oder Celecoxib auf das Körpergewicht, insbesondere der Magermasse, sowie auf die Lebensqualität und den physischen Zustand zusammen. Nebenwirkungen wie gastrointestinale Ulzera und Blutungen oder kardiale Nebenwirkungen müssen bei der Anwendung beachtet werden [152]. Von der ESPEN wird jedoch die Evidenz für nicht ausreichend erachtet, NSAR in der Behandlung der Tumorkachexie außerhalb von Studien zu befürworten. Gründe sind widersprüchliche Ergebnisse sowie die niedrige Qualität der bisherigen Studien und oben genannte Nebenwirkungen [135]. Gemäß den Empfehlungen der DGEM kann die Gabe von NSAR mit dem Ziel von positiven Effekten auf die Kachexie in Betracht gezogen werden, wenn Tumorerkrankte gleichzeitig Bedarf für eine Schmerztherapie haben [8].

3.4.3.8 Antiinflammatorische Substanzen

Thalidomid ist ein Hemmer der TNF- α -Synthese und war ursprünglich Wirkstoff eines Schlafmittels, dessen Zulassung aufgrund seiner teratogenen Nebenwirkung zurückgezogen wurde. Bei von Aids, Tuberkulose und Karzinomen Betroffenen wurde die Substanz hinsichtlich einer Kachexie in klinischen Studien bewertet. In Untersuchungen über die Verabreichung von Thalidomid an Erkrankte mit einem Ösophagus- oder Pankreaskarzinom konnte ein antikachektischer Effekt bezüglich des Gewichts und der Magermasse nachgewiesen werden (z. i.: [22, 151]). Ähnliche Hinweise auf einen günstigen Gewichtsverlauf bei der Tumorkachexie gibt es für die Verabreichung des Hormons Melatonin, welches ebenfalls zu einer Senkung von TNF- α führt [66]. Ein weiterer Inhibitor der TNF- α -Synthese ist Pentoxifillin, welcher zur Behandlung von Durchblutungsstörungen zugelassen ist. Im Gegensatz zu Thalidomid und Melatonin ist bisher kein klinischer Nutzen für die Tumorkachexie bekannt (z. i.: [150]). Gleiches gilt für die Anti-TNF- α -Antikörper Etanercept und Infliximab, welche bei Immunerkrankungen eingesetzt werden (z. i.: [61, 90]). Neuere Substanzen wie der IL-6-Antikörper Tocilizumab, welcher zur

Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, sowie der Januskinasen-Antikörper Ruxolitinib, welcher für die Behandlung der Myelofibrose entwickelt wurde und an Zytokinrezeptoren die Signalkaskade von Zytokinen hemmt, sind in Studien mit Karzinom-erkrankten mit einer Gewichtszunahme assoziiert [143, 153]. Trotz teilweise vielversprechender Ergebnisse ist für keines dieser Medikamente die Datenlage ausreichend, um eine Empfehlung auszusprechen [8].

3.4.3.9 Anabole Steroide und selektive Steroidrezeptormodulatoren

Die anabolen Steroide Oxandrolon, Fluoxymesteron und Nandrolon sind Derivate des männlichen Sexualhormons Testosteron und stimulieren die Proteinbiosynthese (z. i.: [135]). Ihr Nutzen wird durch Nebenwirkungen wie Virilisierung, Flüssigkeitsretention und Hepatotoxizität eingeschränkt [150]. Oxandrolon ist für seine geringeren maskulinisierenden Nebenwirkungen bekannt. Im Vergleich von Oxandrolon und Megestrolacetat bei gewichtverlierenden Tumorerkrankten war unter Oxandrolon ein Gewichtsverlust und Fettmassenverlust bei Zunahme der Magermasse und Verbesserung der Anorexie festgestellt worden, während unter der Therapie mit Megestrolacetat sowohl Gewicht und Fettmasse als auch Magermasse stiegen [154]. Fluoxymesteron und Nandrolon konnten in Studien nur schwache Effekte auf das Gewicht und den Appetit erzielen [155, 156]. Diese Ergebnisse rechtfertigen eine Empfehlung für anabole Steroide in der Behandlung der Tumorkachexie nicht [8]. Eine neuere Entwicklung der Androgenrezeptor-bindenden Substanzen sind die selektiven Androgen-Rezeptor-Modulatoren. Diese wirken anabol am Skelettmuskel und Knochen bei geringer Affinität zu den Androgenrezeptoren in der Prostata. Der bisher am häufigsten klinisch untersuchte Wirkstoff Enobosarm führte in Phase-II- und Phase-III-Studien bei Personen mit einem Kolorektal- oder Bronchialkarzinom zu einer signifikanten Zunahme der Magermasse im Vergleich zu einem Placebo, jedoch uneinheitlichen Ergebnissen in Hinblick auf die Muskelfunktion. Diese Resultate waren für eine Zulassung des Wirkstoffes zur Therapie der Tumorkachexie nicht ausreichend (z. i.: [134]).

3.4.3.10 Insulin

Die Verabreichung von Insulin hat durch seinen antilipolytischen Effekt und die Förderung der Kohlenhydrataufnahme in Abhängigkeit der Ausprägung einer Insulinresistenz einen positiven Einfluss auf die Tumorkachexie. Lundholm et al. bewiesen für Personen

mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Karzinomen eine Zunahme der Fettmasse an Rumpf und Beinen mit signifikant verlängerter Überlebenszeit ohne Einfluss auf die Magermasse durch eine Kombinationstherapie aus Insulin und weiteren supportiven Maßnahmen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Insulin. Ein negativer Einfluss auf das Tumorwachstum bestätigte sich nicht, so dass die Gabe von Insulin von der DGEM in Kombination mit Ernährungsmaßnahmen mit einer „Kann“-Empfehlung bewertet wird [8, 157]. Insulinsensitizer haben im Tierversuch vielversprechende Ergebnisse zur Prävention des Muskelmassenverlustes erbracht. Diese müssen jedoch noch für den Menschen bestätigt werden (z. i.: [158]).

3.4.3.11 Myostatin-Antikörper

Das Muskelwachstum hemmende Protein Myostatin dient als Angriffspunkt in der Behandlung des krankheitsbedingten Muskelschwundes. Eine Studie mit der antikörpervermittelten Blockade von Myostatin konnte bei Lungen- und Pankreaskarzinomerkrankten eine Erhöhung der Magermasse, jedoch unter Abnahme des Körpergewichts, aufweisen. Im Gegensatz dazu wurde in einer weiteren wissenschaftlichen Untersuchung bei Personen mit einem Pankreaskarzinom kein Unterschied in Hinblick auf die Magermasse, den körperlichen Zustand und die Handgriffstärke im Vergleich zum Placebo, unter dem sich eine höhere Überlebensrate zeigte, gefunden. Die unklare Datenlage macht weitere Forschung auf dem Gebiet der Myostatin-Blockade notwendig (z. i.: [159]).

3.4.3.12 β 2-Rezeptormodulatoren

β 2-adrenerge Agonisten wie Clenbuterol oder Formoterol haben im Tierversuch positive Ergebnisse mit Zunahme der Muskelmasse durch eine Hemmung des Proteinabbaus über den UPS erzielt. Darüber hinaus erhöht Clenbuterol die Insulinsensitivität. Zur Klärung des Potentials dieser Substanzen sind weitere Studien erforderlich (z. i.: [150, 158]). Über seine agonistische Wirkung am β 2-Rezeptor und antagonistische Wirkung am β 1-Rezeptor wirkt der Betablocker Espindolol anabol und antikatabol. Zudem verursacht er mittels seiner zentralen Wirkung am Serotoninrezeptor eine Appetitsteigerung und Milderung einer Fatigue [134]. Eine Berechtigung für weitere Studien liefern die erfolgreichen Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit diesem Wirkstoff bei kachektischen Kolon- und Lungenkarzinomerkrankten im fortgeschrittenen Stadium, da eine signifikante Zunahme an

Gewicht mit Verbesserung der Handgriffstärke und Magermasse sowie dem Erhalt der Fettmasse verzeichnet werden konnte [160].

3.4.3.13 Substanzen ohne Empfehlung sowie Kombinationsregime

Eine unzureichende Datenlage über die therapeutischen Möglichkeiten mit z. B. Proteasominhibitoren, ATP-Infusionen, IL-15-Agonisten, Glutamin und Carnitin schließt eine Empfehlung dieser Substanzen aus. Dies trifft auch auf die direkte Substitution des Wachstumshormons und des IGF-1 zu, da diese das Tumorstadium fördern können [8]. Wie bereits beim Einsatz von Aminosäuren und NSAR beschrieben, bezieht sich die Forschung der therapeutischen Ansätze nicht nur auf den Einsatz einzelner Substanzen, sondern auch auf die Anwendung in Kombinationsregimen, um der multifaktoriellen Genese der Tumorkachexie gerecht zu werden. So waren in einer randomisierten Phase-III-Studie mit 332 kachektischen Krebserkrankten die synergistischen Effekte einer Kombination aus Megestrolacetat oder Medroxyprogesteronacetat, Eicosapentaensäure, Thalidomid und Carnitin in allen untersuchten Endpunkten (Magermasse, Ruheenergieumsatz, Fatigue, Appetit, Lebensqualität, Handgriffstärke, Prognosescore und proinflammatorische Zytokine) der Einzeltherapie überlegen. Die Problematik der Compliance durch die belastend empfundene Einnahme mehrerer Medikamente am Tag hat einen besonderen Stellenwert in der Kommunikation und Motivation durch das behandelnde Personal. Weitere Studien könnten zeigen, ob Erkrankte von einem pharmakologischen Kombinationsregime profitieren würden [161].

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit erstellt eine aktuelle Literaturübersicht zum Thema Tumorkachexie mit Vermittlung von Kenntnissen über die Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnose und Therapieoptionen. Als Analyseverfahren der Körperzusammensetzung kann die BIA eine beginnende Kachexie auch ohne objektivierbaren Gewichtsverlust identifizieren und wird in der Literatur als ein häufig eingesetztes und geeignetes diagnostisches Verfahren beschrieben. Dabei ist der Phasenwinkel als Messparameter der BIA von besonderer diagnostischer und prognostischer Relevanz und unterliegt zusammen mit der BIVA aufgrund der Formelunabhängigkeit nicht der Kritik an der Validität von Regressionsgleichungen. Für bestimmte Körperzusammensetzungen typische Ergebnisse der BIA und BIVA von Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren veranschaulichen exemplarisch diese Messverfahren.

4.1 Limitationen der Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden von der Autorin basierend auf dem Kenntnisstand themenbezogene Suchbegriffe nach persönlichem Ermessen festgelegt und nur englisch- und deutschsprachige Literatur beachtet.

Die relativ breit aufgestellten Ein- und Ausschlusskriterien hatten eine heterogene Menge an Quellen zur Konsequenz. Deren Inhalte wurden in diese Arbeit übernommen, wenn sie subjektiv relevant erschienen. Das Ziel, grundlegendes Wissen zur Tumorkachexie und Bioimpedanzanalyse zu vermitteln, wurde erreicht. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass es weitere Erkenntnisse zum Themengebiet gibt, die nicht angeführt wurden und die Arbeit einen Mangel an Objektivität aufweist.

4.2 Beeinflussbare Fehlerquellen der BIA und deren Vermeidung

Um mögliche Fehlerquellen für fälschliche Messwerte zu minimieren, ist es notwendig die Messungen unter standardisierten Bedingungen durchzuführen. Demnach ist eine genaue Bestimmung des Körpergewichtes auf 0,1 kg und der Körpergröße auf 0,5 cm notwendig. Es ist nachgewiesen, dass eine ungenaue Bestimmung des Körpergewichtes um ± 1 kg die Berechnung des TBW um 0,2 l und eine ungenaue Bestimmung der Körpergröße um $\pm 2,5$ cm das TBW um 1 l verfälscht [13]. Eine häufige Ursache für fehlerhafte Messungen ist die Verwendung von ungeeigneten Elektroden, so dass auf BIA-geeignete

Markenelektroden mit spezifischen Anforderungen an die Geloberfläche und Widerstände zurückgegriffen werden soll. Die alkoholische Desinfektion vor Anbringen der Elektroden dient zur Fettreduktion auf der Haut und somit Vermeidung einer fettbedingten Impedanzerhöhung. Ebenso ist eine exakte Elektrodenplatzierung unabdingbar, um Interaktionen zwischen den Elektroden bei zu geringem Elektrodenabstand auszuschließen [112].

Mindestens zwei bis vier Stunden vor der Messung soll eine Nüchternheit bestehen, ebenso sollte eine sportliche Betätigung mehr als zwölf Stunden zurückliegen. Eine kürzlich vor der Messung erfolgte Nahrungsaufnahme kann Impedanzänderungen bis zu 15 Ohm aufgrund gastrointestinaler Flüssigkeitsverschiebungen verursachen. Körperliche Aktivität führt zu einer erhöhten Hautdurchblutung, Erwärmung des Muskelgewebes, hidrotisch bedingten Flüssigkeitsverlusten und bewirkt dadurch eine Veränderung der Widerstandsmessungen. Die Messung soll erst einige Minuten nachdem die zu messende Person eine liegende Position eingenommen hat durchgeführt werden, um orthostatisch bedingte Impedanzänderungen zu umgehen. Bei adipösen Personen besteht die Gefahr, dass durch den Kontakt beider Beine oder Berührungen zwischen Armen und Oberkörper oder Hüfte elektronische Kurzschlüsse entstehen und somit falsche Widerstände erfasst werden. Dieses Problem kann gelöst werden, indem bei wenig bekleideten Personen isolierendes Material, beispielsweise ein trockenes Handtuch, zwischen die Beine oder zwischen Arme und Oberkörper gelegt wird. Eine erhöhte Impedanz ist bei unterkühlter Haut, eine erniedrigte Impedanz bei überwärmter Haut mit fehlerhafter Berechnung des TBW um bis zu zwei Liter assoziiert, so dass die Messung bei Zimmertemperatur zwischen 22 und 26 Grad Celsius und bei normaler Körpertemperatur empfohlen wird. Die BIA gilt bei Einhaltung der Messstandards als ein gut reproduzierbares Verfahren mit einem Variationskoeffizienten von 0,3 - 3 % innerhalb eines Tages und 0,9 - 3,6 % an aufeinanderfolgenden Tagen oder Wochen [162, 163].

4.3 Grenzen der BIA insbesondere bei onkologisch Erkrankten

Anhand der mittels BIA gemessenen direkten Parameter und bestimmter Regressionsgleichungen sind bei der indirekten Berechnung der Körperkompartimente unbeeinflussbare Zustände bekannt, die zu falschen Messergebnissen führen können. Viele der Regressionsgleichungen basieren auf der Annahme einer konstanten Hydrierung der

Magermasse von 73 % [112]. Bei Flüssigkeitsimbilanzen, z. B. in Form von Aszites oder Ödemen, welche bei Karzinomerkrankungen häufige Begleiterscheinungen sind, ist diese Voraussetzung nicht mehr gegeben. Die Beurteilung des Ernährungszustandes sollte daher anhand von Messungen erfolgen, welche unabhängig von Regressionsgleichungen sind [129].

Eine weitere Herausforderung ist die Tatsache, dass die verschiedenen Körperregionen keinen gleichen Anteil zur Gesamtkörperimpedanz beitragen. Der Rumpf steuert im Normalfall mit etwa 50 % Anteil am Körpergewicht nur circa 10 % zur Impedanz bei, während die Extremitäten den restlichen Beitrag zur Gesamtkörperimpedanz leisten. Bereits kleine Veränderungen der Extremitäten, z. B. bei Ödemen, verursachen größere Impedanzänderungen, während Veränderungen im Rumpfbereich, beispielsweise durch Aszites, die Impedanzwerte kaum beeinflussen. Dadurch ist auch bei der stammbetonten Adipositas eine Unterschätzung der Fettmasse und Überschätzung der fettfreien Masse begründet. Um solche Messfehler gering zu halten, wäre die segmentale BIA hilfreich [122, 163].

Im Rahmen der Bewertung und dem Vergleich von Studien zum Phasenwinkel, unter anderem von onkologisch Erkrankten, muss beachtet werden, dass die Cut-off-Werte des Phasenwinkels zwischen den Studien variieren, da diese oft innerhalb des eigenen Studienkollektivs generiert wurden und somit nur für das in der Studie untersuchte Krankheitskollektiv valide sind. Zur Beurteilung des Phasenwinkels wird in diesem Zusammenhang die Verwendung von Referenzwerten empfohlen, die spezifisch für eine bestimmte Population und das verwendete Analysegerät sind [124]. Anhand eines standardisierten Phasenwinkels lässt sich die Abweichung des individuellen Phasenwinkels von einem alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Referenzkollektiv ermitteln und ein Vergleich von Personen unterschiedlichen Geschlechts und Alters ermöglichen [164].

4.4 Strukturelle Probleme von Diagnose und Behandlung der tumorbedingten Mangelernährung und Kachexie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt der Mangel an einem Bewusstsein für die Relevanz der krankheitsbedingten Mangelernährung und das Fehlen einer einheitlichen Definition der Kachexie das Gesundheitswesen vor eine Herausforderung, da bisher nur Definitionsvorschläge vorhanden sind [8, 56]. Des Weiteren bestehen ungeklärte Zuständigkeiten

und ein fehlendes Verantwortungsgefühl im klinischen Alltag im Hinblick auf Diagnose und Therapie [56, 165]. In einer britischen Befragungsstudie wurde festgestellt, dass sich 80 % des teilnehmenden onkologischen Fachpersonals im Zusammenhang mit einem Mangel an Fachwissen und Zeit nicht befähigt fühlten, eine Unterernährung angemessen zu diagnostizieren. Der Ernährungsstatus wurde in den meisten Fällen nur mit dem Körpergewicht und dem BMI in Verbindung gebracht [10]. Häufig ist ärztliches Personal einer Krankenhausstation nicht automatisch in den Algorithmus zur Erkennung und Behandlung einer Mangelernährung und Kachexie eingebunden. Dadurch entsteht eine Versorgungslücke, indem die Diagnose und ein Hinweis über das weitere ernährungstherapeutische Vorgehen für die nachfolgende behandelnde Person im ambulanten Bereich bei Entlassung der Erkrankten im Arztbrief nicht erwähnt werden [165]. Im internationalen Vergleich besteht in deutschen Krankenhäusern ein Defizit an ernährungsmedizinischer Fachkompetenz. So liegt der geschätzte Anteil an etablierten Ernährungsteams in Krankenhäusern mit über 250 Betten bei nur 5 %. Insgesamt stimmt die Qualität der Ernährungsmedizin auf struktureller Ebene nicht mit den von den Fachgesellschaften geforderten Standards überein [130, 166]. Diese Missstände führen dazu, dass die krankheitsbedingte Mangelernährung und Kachexie oft erst spät bzw. unregelmäßig diagnostiziert werden [19, 167]. Selbst bei schwerer Mangelernährung erhält nur ein Teil der Betroffenen die notwendige und adäquate Behandlung [166]. Folgen einer späten Diagnose sind die Reduktion der Effektivität einer Therapie, das Erschweren der Entwicklung von Therapieoptionen sowie das Erhalten von Ergebnissen aus Langzeitstudien [168, 169]. Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Erfassung und Intervention wird nicht nur in der Reduktion der klinischen Folgen einer Mangelernährung und Kachexie deutlich, sondern bedingt auch ein Einsparungspotential auf gesundheitsökonomischer Ebene (z. i.: [1]). Unter dem Gesichtspunkt des Fehlens einer anerkannten und wirksamen medikamentösen Therapie der Tumorkachexie ergibt sich eine weitere komplexe Problematik, welche bereits bei der Entwicklung möglicher pharmakologischer Therapieansätze in Studien beginnt. Zum einen besteht leider ein mangelndes Interesse der Pharmaindustrie und auch der Regierungen, Untersuchungen auf diesem Gebiet finanziell zu unterstützen. Dies wird zusätzlich durch den Wettbewerb mit der Finanzierung von Chemotherapiestudien erschwert [9, 44]. Zum anderen fehlt eine Evidenz zum Studieneinschluss von präkachektischen Erkrankten, bei denen Interventionen noch am wahrscheinlichsten erfolgreich

wären. Ebenso gibt es keine einheitlichen Anforderungen der europäischen und amerikanischen Arzneimittelbehörde an primäre und sekundäre Endpunkte, welche mit den unterschiedlichsten Messverfahren erhoben werden, da auch hier kein Konsens über die Validität dieser besteht. Somit weisen die wissenschaftlichen Erhebungen verschiedenste Designs auf, was eine Vergleichbarkeit oder den Aufbau von neuen Studien auf frühere Ergebnisse erschwert [170].

4.5 Geforderte Vorgehensweisen zur Diagnose und Behandlung der tumorbedingten Mangelernährung und Kachexie

Auch wenn auf dem Gebiet der Forschung, Erfassung, Diagnose und Behandlung der Tumorkachexie in den letzten Jahren Fortschritte erzielt wurden, indem pathophysiologische Mechanismen genauer geklärt, Definitionsvorschläge erarbeitet, Screeninginstrumente validiert, Präventions- und Therapiemöglichkeiten untersucht, sowie Leitlinien entwickelt wurden, besteht im Zusammenhang mit den beschriebenen Problematiken weiterhin ein Handlungs- und Verbesserungsbedarf. Dieser beginnt mit der Erhöhung des Bewusstseins für und der Kenntnisse über die tumorbedingte Mangelernährung sowie Kachexie bei ärztlichem und pflegerischem Personal durch Eingliederung der Ernährungsmedizin als festen Bestandteil in deren Ausbildung sowie regelmäßige Fortbildungen und Schulungen. Daneben ist eine verbindliche und flächendeckende Erfassung des Ernährungszustandes und der Körperzusammensetzung zu Beginn der onkologischen Behandlung in standardisierter Form durch ausreichend vorhandene und etablierte Ernährungsteams notwendig. Diese sind anschließend für regelmäßige Ernährungsvisiten, eine weitergehende Diagnostik oder die Einleitung von ernährungsmedizinischen Maßnahmen zuständig. Dabei ist es unabdingbar sich an vorhandenen Leitlinien zu orientieren, krankenhausinterne Organisationsstrukturen und Ablaufschemata zu erarbeiten und die bedarfsdeckende Ernährung bereits während des Krankenhausaufenthaltes durch entsprechende Kostformen zu gewährleisten. Um die angemessene Betreuung über den stationären Bereich hinaus sicherzustellen, muss die Kooperation mit weiterbetreuendem ärztlichem Fachpersonal, sowie ambulantem ernährungsmedizinischen Fachpersonal intensiviert werden [56, 165, 166]. Gegenstand neuester Studien sind potentielle Biomarker zur frühen Erkennung der Tumorkachexie, deren Validität jedoch weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen bedarf [171].

Auf dem Gebiet der Forschung nach Therapiemöglichkeiten wird die genauere Bewertung von Einschlusskriterien, Endpunkten und Therapieerfolg mit dem Hinblick auf die klinische Relevanz gefordert. Ebenso soll der Schwerpunkt zukünftiger Untersuchungen darauf liegen, inwiefern der Ernährungszustand bei onkologisch Erkrankten durch eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und pharmakologischer Therapie positiv beeinflusst werden kann und die synergistischen Effekte eine wirksame Therapie begründen könnten [170]. Zur Optimierung der ernährungsmedizinischen Versorgung in Deutschland wurden qualitätsgestützte Strukturen und Prozesse in medizinischen Einrichtungen sowie ernährungsmedizinische Qualitätsindikatoren von der DGEM und deutschen Akademie für Ernährungsmedizin entwickelt. Diese sollen als Grundlage für die genannten Handlungsempfehlungen und Forderungen dienen und gesundheitspolitisch bei der Vergütung und Finanzierung auf dem Gebiet der tumorbedingten Mangelernährung und Kachexie berücksichtigt werden [166].

5 Zusammenfassung

Die tumorbedingte Mangelernährung und Kachexie ist ein Syndrom mit sowohl medizinischer als auch gesundheitsökonomischer Relevanz. In den letzten Jahren wurde ein besseres Verständnis für die komplexe Pathophysiologie, bestehend aus Stoffwechselstörungen, verminderter Energiezufuhr und Entzündungsprozessen, die zum fortschreitenden Muskel- und Fettmassenverlust führen, erreicht. Dieses Verständnis dient bis heute der Entwicklung möglicher präventiver und therapeutischer Ansätze. Geeignete Screening-Tests tragen dazu bei, das Syndrom rechtzeitig zu erkennen und weitere Maßnahmen einzuleiten. Da der Muskel- und Fettmassenverlust nicht immer durch einen reinen Gewichtsverlust gekennzeichnet ist, ist die Erfassung der Körperzusammensetzung ein wesentlicher Bestandteil in der Betreuung onkologisch Erkrankter. Die BIA ist ein hierfür geeignetes Verfahren, welches leicht in den klinischen Alltag zu integrieren ist und besonders zur interindividuellen Verlaufskontrolle herangezogen werden könnte. Ernährungsmedizinische und bewegungstherapeutische Maßnahmen sind bereits fester Bestandteil internationaler Leitlinien. Für pharmakologische Therapiekonzepte besteht noch weiterer Forschungsbedarf, um eine Arzneimittelzulassung zu erreichen. Eine alleinige Intervention ist in der Behandlung der onkologischen Mangelernährung und Kachexie wenig effektiv. Deshalb müssen die Bedeutung und der potentielle Nutzen einer Kombination der einzelnen Behandlungsbausteine näher betrachtet werden, um eine bessere Evidenz zu erhalten. Der nachweisliche Mangel an Ernährungsstrukturen und ernährungsmedizinischer Fachkompetenz, Schwierigkeiten der Definitionsentwicklung und Gestaltung von Studien sowie finanzierungstechnische Fragen stellen ein zentrales Problem in der angemessenen Betreuung der Erkrankten dar. Jedoch bestehen klare Handlungsempfehlungen und Strategien, durch die entsprechende Herausforderungen reduziert oder beseitigt werden könnten. Dadurch profitieren sowohl Erkrankte als auch das Gesundheitssystem. Dies kann durch eine verbesserte Versorgung mittels Prävention, frühzeitiger Erfassung, Diagnose und Einleitung angebrachter Therapiemaßnahmen auf dem Gebiet der tumorbedingten Mangelernährung und Kachexie erreicht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Löser, C., Malnutrition in hospital: the clinical and economic implications. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. 107(51-52): p. 911-7.
2. Fearon, K., et al., Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 2011. 12(5): p. 489-95.
3. Tisdale, M. J., The 'cancer cachectic factor'. *Support Care Cancer*, 2003. 11(2): p. 73-8.
4. Pirlich, M., et al., The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr*, 2006. 25(4): p. 563-72.
5. Ramos, E. J., et al., Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004. 7(4): p. 427-34.
6. MacDonald, N., et al., Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg*, 2003. 197(1): p. 143-61.
7. Barber, M. D., The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. *Nutr Clin Pract*, 2002. 17(4): p. 203-9.
8. Arends, J., et al., S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 2015. 40(05): p. e1-e74.
9. Fearon, K., J. Arends, and V. Baracos, Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013. 10(2): p. 90-9.
10. Spiro, A., et al., The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. *Br J Cancer*, 2006. 95(4): p. 431-4.
11. Weimann, A., et al., Objektive Messdaten in der Ernährungsmedizin-Wie relevant ist die bioelektrische Impedanzmessung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 1999. 36(8): p. 737-741.
12. Holm, E., *Stoffwechsel und Ernährung bei Tumorerkrankungen*. 2007: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

13. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr*, 1996. 64(3 Suppl): p. 524S-532S.
14. Buchholz, A.C., C. Bartok, and D.A. Schoeller, The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract*, 2004. 19(5): p. 433-46.
15. Kortebein, P., et al., Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *Jama*, 2007. 297(16): p. 1772-4.
16. Pirlich, M., et al., DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 2003. 28(1): p. 10-25.
17. Tisdale, M.J., Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology (Bethesda)*, 2005. 20: p. 340-8.
18. Katz, A. M. and P. B. Katz, Diseases of the heart in the works of Hippocrates. *Br Heart J*, 1962. 24: p. 257-64.
19. Evans, W. J., et al., Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*, 2008. 27(6): p. 793-9.
20. Tisdale, M. J., The ubiquitin-proteasome pathway as a therapeutic target for muscle wasting. *J Support Oncol*, 2005. 3(3): p. 209-17.
21. Fearon, K. C., The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc*, 1992. 51(2): p. 251-65.
22. Tisdale, M. J., Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev*, 2009. 89(2): p. 381-410.
23. Topkan, E., A. A. Yavuz, and O. Ozyilkan, Cancer cachexia: pathophysiologic aspects and treatment options. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2007. 8(3): p. 445-51.
24. Lis, C. G., et al., Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*, 2012. 11: p. 27.
25. Dewys, W. D., et al., Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*, 1980. 69(4): p. 491-7.
26. Teunissen, S. C., et al., Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*, 2007. 34(1): p. 94-104.

27. Laviano, A., et al., Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome-when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005. 2(3): p. 158-65.
28. Radbruch L., Elsner F., Trottenberg P., Strasser F., Fearon K., Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Department of Palliative Medicine/European Palliative Care Research Collaborative, 2010.
29. Davis, M. P., et al., Appetite and cancer-associated anorexia: A review. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(8): p. 1510-1517.
30. Tisdale, M. J., Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition*, 2001. 17(5): p. 438-42.
31. Sakuma, K. and A. Yamaguchi, Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2012. 3(2): p. 77-94.
32. Tsai, S., Importance of lean body mass in the oncologic patient. *Nutr Clin Pract*, 2012. 27(5): p. 593-8.
33. Peixoto da Silva, S., et al., Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020. 11(3): p. 619-635.
34. Costa, G. and S. S. Donaldson, Current concepts in cancer: effects of cancer and cancer treatment on the nutrition of the host. *N Engl J Med*, 1979. 300(26): p. 1471-4.
35. Deans, D. A., et al., Clinical prognostic scoring system to aid decision-making in gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg*, 2007. 94(12): p. 1501-8.
36. Arends, J., et al., ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*, 2006. 25(2): p. 245-59.
37. Wigmore, S. J., et al., Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 1997. 75(1): p. 106-9.
38. Zorlini, R., A. Akemi Abe Cairo and M. Salete Costa Gurgel, Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. *Nutr Hosp*, 2008. 23(6): p. 577-83.
39. Morley, J. E. and S. A. Farr, Cachexia and neuropeptide Y. *Nutrition*, 2008. 24(9): p. 815-9.

40. Santarpia, L., F. Contaldo, and F. Pasanisi, Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011. 2(1): p. 27-35.
41. Laine, A., P. Iyengar, and T. K. Pandita, The role of inflammatory pathways in cancer-associated cachexia and radiation resistance. *Mol Cancer Res*, 2013. 11(9): p. 967-72.
42. Dodson, S., et al., Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med*, 2011. 62: p. 265-79.
43. Vaughan, V. C., P. Martin, and P. A. Lewandowski, Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2013. 4(2): p. 95-109.
44. Fearon, K. C., Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*, 2008. 44(8): p. 1124-32.
45. Ryan, J. L., et al., Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*, 2007. 12 Suppl 1: p. 22-34.
46. Kilgour, R. D., et al., Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010. 1(2): p. 177-185.
47. Valentini, L., et al., Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): DGEM Terminologie in der Klinischen Ernährung. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 2013. 38: p. 97-111.
48. Fearon, K. C., et al., Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*, 2006. 83(6): p. 1345-50.
49. von Haehling, S. and S. D. Anker, Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010. 1(1): p. 1-5.
50. Muscaritoli, M., et al., Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*, 2010. 29(2): p. 154-9.

51. Oken, M. M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5(6): p. 649-55.
52. Mattox, T. W., Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract*, 2005. 20(4): p. 400-10.
53. Muliawati, Y., H. Haroen, and L.W. Rotty, Cancer anorexia - cachexia syndrome. *Acta Med Indones*, 2012. 44(2): p. 154-62.
54. Blum, D., et al., Evolving classification systems for cancer cachexia: ready for clinical practice? *Support Care Cancer*, 2010. 18(3): p. 273-9.
55. Herberer, M., Tumorkachexie- Eine besondere Entität und deren therapeutische Folgerungen. *Der Chirurg*, 1997. 68: p. 568-573.
56. Weimann, A., Schütz T., Lochs H., Krankheitsbedingte Mangelernährung - Eine Herausforderung für unser Gesundheitswesen. 2009: Pabst Science Publishers, Lengerich.
57. Inui, A., Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res*, 1999. 59(18): p. 4493-501.
58. Falconer, J. S., et al., Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer*, 1995. 75(8): p. 2077-82.
59. Ross, J. A. and K. C. Fearon, Eicosanoid-dependent cancer cachexia and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002. 5(3): p. 241-8.
60. Deans, C. and S. J. Wigmore, Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005. 8(3): p. 265-9.
61. Donohoe, C. L., A. M. Ryan, and J. V. Reynolds, Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract*, 2011. 2011: p. 601434.
62. Staal-van den Brekel, A. J., et al., Analysis of the Energy Balance in Lung Cancer Patients. *Cancer Research*, 1994. 54(24): p. 6430-6433.
63. Muller, T. D., et al., Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010. 1(2): p. 159-167.
64. Abstracts of the cancer cachexia conference, Boston, USA, 21-23 september 2012. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2012. 3(4): p. 281-301.
65. Asakawa, A., et al., Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 2001. 120(2): p. 337-45.

66. Inui, A., Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*, 2002. 52(2): p. 72-91.
67. Meier, R., Pathogenese der Tumorkachexie. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*, 2007. 4.
68. Matthys, P., et al., Anti-interferon-gamma antibody treatment, growth of Lewis lung tumours in mice and tumour-associated cachexia. *Eur J Cancer*, 1991. 27(2): p. 182-7.
69. Maltoni, M., et al., Serum levels of tumour necrosis factor alpha and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Support Care Cancer*, 1997. 5(2): p. 130-5.
70. Cao, D. X., et al., Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*, 2010. 29(1): p. 72-7.
71. Bosaeus, I., et al., Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer*, 2001. 93(3): p. 380-3.
72. Tisdale, M. J., Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*, 2002. 2(11): p. 862-71.
73. Akbulut, G., New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. *Exp Ther Med*, 2011. 2(4): p. 675-684.
74. Shellock, F. G., M. S. Riedinger, and M. C. Fishbein, Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1986. 111(1): p. 82-5.
75. Holletz, T., et al., *Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. 2006: Springer, Berlin Heidelberg.
76. Bing, C., et al., Increased Gene Expression of Brown Fat Uncoupling Protein (UCP)1 and Skeletal Muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced Cancer Cachexia. *Cancer Research*, 2000. 60(9): p. 2405-2410.
77. Collins, P., et al., Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *British journal of cancer*, 2002. 86(3): p. 372-375.
78. Vaupel, P. and G. Multhoff, Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*, 2021. 599(6): p. 1745-1757.

79. Deberardinis, R. J., et al., Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev*, 2008. 18(1): p. 54-61.
80. Tsigos, C., et al., Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(12): p. 4167-70.
81. Noguchi, Y., et al., Insulin Resistance in Cancer Patients Is Associated with Enhanced Tumor Necrosis Factor- α Expression in Skeletal Muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998. 253(3): p. 887-892.
82. Skolnik, E. Y. and J. Marcusohn, Inhibition of insulin receptor signaling by TNF: potential role in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1996. 7(2): p. 161-73.
83. Gould, D. W., et al., Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2013. 4(2): p. 111-24.
84. Bossola, M., et al., Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001. 280(5): p. R1518-23.
85. Williams, A., et al., The expression of genes in the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway is increased in skeletal muscle from patients with cancer. *Surgery*, 1999. 126(4): p. 744-9; discussion 749-50.
86. Herzig, S., Molekulare und metabolische Komponenten der Tumorkachexie. *Gynäkologe*, 2010. 43: p. 559-563.
87. Cariuk, P., et al., Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. *Br J Cancer*, 1997. 76(5): p. 606-13.
88. Lorite, M. J., P. Cariuk, and M. J. Tisdale, Induction of muscle protein degradation by a tumour factor. *Br J Cancer*, 1997. 76(8): p. 1035-40.
89. Watchorn, T. M., et al., Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF-(kappa)B and STAT3. *Faseb j*, 2001. 15(3): p. 562-4.
90. Gullett, N. P., et al., Nutritional interventions for cancer-induced cachexia. *Curr Probl Cancer*, 2011. 35(2): p. 58-90.
91. Suzuki, H., et al., Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine. *Jpn J Clin Oncol*, 2013. 43(7): p. 695-705.
92. Zimmers, T. A., et al., Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science*, 2002. 296(5572): p. 1486-8.

93. Tisdale, M. J., Cancer cachexia. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010. 26(2): p. 146-51.
94. Rivadeneira, D. E., et al., Nutritional support of the cancer patient. *CA Cancer J Clin*, 1998. 48(2): p. 69-80.
95. Stewart, G. D., R. J. Skipworth, and K. C. Fearon, Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med*, 2006. 6(2): p. 140-3.
96. Dahele, M., et al., Objective physical activity and self-reported quality of life in patients receiving palliative chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*, 2007. 33(6): p. 676-85.
97. Gupta, D., et al., Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer*, 2010. 18(3): p. 373-81.
98. Teitelbaum, D., et al., Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. *Nutr Clin Pract*, 2005. 20(2): p. 281-5.
99. Sarhill, N., et al., Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer*, 2003. 11(10): p. 652-9.
100. Davies, M., Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs*, 2005. 9 Suppl 2: p. S64-73.
101. Hackl, J. M., Ermittlung des Ernährungsstatus, in *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*, J. Stein and K. W. Jauch, Editors. 2003: Springer, Berlin Heidelberg: p. 3-20.
102. Gupta, D., et al., Can subjective global assessment of nutritional status predict survival in ovarian cancer? *J Ovarian Res*, 2008. 1(1): p. 5.
103. Kondrup, J., et al., ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*, 2003. 22(4): p. 415-21.
104. Bauer, J., S. Capra, and M. Ferguson, Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*, 2002. 56(8): p. 779-85.
105. Laky, B., et al., Comparison of different nutritional assessments and body-composition measurements in detecting malnutrition among gynecologic cancer patients. *Am J Clin Nutr*, 2008. 87(6): p. 1678-85.
106. August, D. A. and M. B. Huhmann, A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009. 33(5): p. 472-500.

107. Detsky, A. S., et al., What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1987. 11(1): p. 8-13.
108. Kondrup, J., et al., Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*, 2003. 22(3): p. 321-36.
109. Decker-Baumann, C., Der Tumorkachexie rechtzeitig Paroli bieten. *Heilberufe*, 2012. 64(12): p. 38-41.
110. Marinos, E., The 'MUST' report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Executive summary 2003, Malnutrition Advisory Group of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition: Redditch, UK. p. 5.
111. Boleo-Tome, C., et al., Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *Br J Nutr*, 2012. 108(2): p. 343-8.
112. Data-Input GmbH, Das B.I.A.-Kompendium IV. Ausgabe. 2014: Pöcking.
113. Edlinger, E., Die Bedeutung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) im geriatrischen Bereich. *Journal für Ernährungsmedizin*, 2002. 4: p. 24-25.
114. Müller, M. J., Ernährungsmedizinische Praxis : Methoden, Prävention, Behandlung. 2., vollständig neu bearbeitete Aufl. ed. 2007: Springer, Berlin Heidelberg.
115. Tomzcak, J., Körperanalysen, die Bioelektrische Impedanzanalyse, in F.I.T. Wissenschaftsmagazin der deutschen Sporthochschule Köln. 2003. p. S. 34-40.
116. Schindler, K. and B. Ludvik, Assessment of body composition--methods and practical aspects. *Wien Med Wochenschr*, 2004. 154(13-14): p. 305-12.
117. Andreoli, A., et al., New trends in nutritional status assessment of cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011. 15(5): p. 469-80.
118. Wirth, A., Adipositas: Epidemiologie . Ätiologie . Folgekrankheiten . Therapie. 2013: Springer, Berlin Heidelberg.
119. Mourtzakis, M., et al., A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008. 33(5): p. 997-1006.
120. Lukaski, H. C., et al., Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* (1985), 1986. 60(4): p. 1327-32.

121. EUSANA GmbH & Co. KG, EUSANA BIA-2100 Analysegerät zur Ermittlung der Körperzusammensetzung- Gebrauchsanweisung, 2011, Bad Münders.
122. Foster, K. R. and H.C. Lukaski, Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr*, 1996. 64(3 Suppl): p. 388S-396S.
123. Kyle, U. G., et al., Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 2004. 23(5): p. 1226-43.
124. Bomya-Westphal, A., et al., Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006. 30(4): p. 309-16.
125. Norman, K., et al., Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*, 2012. 31(6): p. 854-61.
126. Toso, S., et al., Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition*, 2000. 16(2): p. 120-4.
127. Gupta, D., et al., Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*, 2004. 80(6): p. 1634-8.
128. Gupta, D., et al., Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*, 2008. 8: p. 249.
129. Barbosa-Silva, M. C. and A. J. Barros, Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005. 8(3): p. 311-7.
130. Löser, C., *Unter- und Mangelernährung : Klinik, moderne Therapiestrategien, Budgetrelevanz*. 1. Aufl. ed. 2011: Thieme, Stuttgart.
131. Kyle, U. G., et al., Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*, 2004. 23(6): p. 1430-53.
132. Stobäus, N., K. Norman, and M. Pirlich, Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse – Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 2010. 35(03): p. 124-130.
133. Toso, S., et al., Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 2003. 19: p. 510-4.

134. Haehling, S. v., Kachexie bei Tumorerkrankungen : erkennen und multimodal behandeln. 2017: Springer Medizin, München.
135. Arends, J., et al., ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr, 2017. 36(1): p. 11-48.
136. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Referenzwerte Wasser. Available from: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/wasser/?L=0> aufgerufen am 19.04.2021.
137. Krumwiede, K. H., Nutrition counseling in tumor cachexia so patients will eat better. MMW Fortschr Med, 2003. 145(11): p. 35-8.
138. Bertz, H. and G. Zürcher, Ernährung in der Onkologie: Grundlagen und klinische Praxis. 2014: Schattauer, Stuttgart.
139. Stein, J., R. J. Schulz and B. Leube, Komplikationen bei total parenteraler Ernährung, in: Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie, J. Stein and K. W Jauch, Editors. 2003: Springer, Berlin Heidelberg: p 401-425.
140. Weimann, A. and T. Bley, Durchführung der parenteralen Ernährung, in Ernährungs- und Infusionstherapie, W. Hartig, et al., Editors. 2004: Georg Thieme Verlag Stuttgart. p. 188-198.
141. Bozzetti, F., Nutritional support of the oncology patient. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. 87(2): p. 172-200.
142. Niels, T. and F. T. Baumann, Bewegung und Training als wirksame Supportivtherapie? Im Fokus Onkologie, 2019. 22(2): p. 47-50.
143. Bertz, H., Medikamentöse Therapie der Kachexie und der Mangelernährung. Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin SZE 2016. 5(5/2016): p. 18-21.
144. Grotenhermen, F. and K. Muller-Vahl, The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Dtsch Arztebl Int, 2012. 109(29-30): p. 495-501.
145. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Cannabis - was Ärzte bei der Verordnung wissen müssen. Available from: <https://www.kbv.de/html/cannabis-verordnen.php> aufgerufen am 16.06.2021.
146. Temel, J. S., et al., Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. Lancet Oncol, 2016. 17(4): p. 519-531.

147. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Adlumiz (anamorelin hydrochloride. 2017; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-adlumiz-anamorelin-hydrochloride_en.pdf aufgerufen am 19.04.2020.
148. Giacosa, A. and M. Rondanelli, Fish oil and treatment of cancer cachexia. *Genes & nutrition*, 2008. 3(1): p. 25-28.
149. Burns, C. P., et al., Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer*, 2004. 101(2): p. 370-8.
150. Argiles, J. M., et al., Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Manag Res*, 2010. 2: p. 27-38.
151. Tisdale, M. J., Clinical anticachexia treatments. *Nutr Clin Pract*, 2006. 21(2): p. 168-74.
152. Solheim, T. S., et al., Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol*, 2013. 52(1): p. 6-17.
153. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Empfehlungen zum Einsatz von Tocilizumab bei der Rheumatoiden Arthritis. Available from: <https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Tocilizumab.html> aufgerufen am 04.09.2021.
154. Lesser, G. J., et al., A phase III randomized study comparing the effects of oxandrolone (Ox) and megestrol acetate (Meg) on lean body mass (LBM), weight (wt) and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(15_suppl): p. 9513-9513.
155. Loprinzi, C. L., et al., Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol*, 1999. 17(10): p. 3299-306.
156. Chlebowski, R. T., et al., Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 1986. 58(1): p. 183-6.
157. Lundholm, K., et al., Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(9): p. 2699-706.

158. Honors, M. A. and K. P. Kinzig, The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2012. 3(1): p. 5-11.
159. Yakovenko, A., M. Cameron, and J. G. Trevino, Molecular therapeutic strategies targeting pancreatic cancer induced cachexia. *World J Gastrointest Surg*, 2018. 10(9): p. 95-106.
160. Stewart Coats, A. J., et al., Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2016. 7(3): p. 355-365.
161. Mantovani, G., et al., Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist*, 2010. 15(2): p. 200-11.
162. Kushner, R. F., R. Gudivaka, and D. A. Schoeller, Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr*, 1996. 64(3 Suppl): p. 423S-427S.
163. Pirlich, M., M. Plauth, and H. Lochs, Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung. *Aktuel Ernährungsmed*, 1999. 24: p. 81-90.
164. Barbosa-Silva, M. C., et al., Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*, 2005. 82(1): p. 49-52.
165. Contzen, B. and S. Schmidt, „Das wird schon wieder“ ist ein Trugschluss! Versorgung mangelernährter TumorpatientInnen Interview mit Barbara Contzen. *Ernährungsumschau*, 2018. 65: p. M694-M698.
166. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.), 14. DGE-Ernährungsbericht-Vorveröffentlichung Kapitel 2, 2019, Bonn.
167. Gioulbasanis, I., P. J. Vlachostergios, and C. N. Papandreou, Selecting for predisposition to cancer cachexia. *EMBO Mol Med*, 2012. 4(6): p. 451-2.

168. Fox, K. M., et al., Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *J Oncol*, 2009. 2009: p. 693458.
169. Del Fabbro, E., More is better: a multimodality approach to cancer cachexia. *Oncologist*, 2010. 15(2): p. 119-21.
170. Garcia, J. M., What is next after anamorelin? Current opinion in supportive and palliative care, 2017. 11(4): p. 266-271.
171. Cao, Z., et al., Biomarkers for Cancer Cachexia: A Mini Review. *International journal of molecular sciences*, 2021. 22(9): p. 4501.

Appendix

I Abbildungen im Anhang

Subjective Global Assessment (SGA) – Einschätzung des Ernährungszustandes nach Detsky et al., JPEN 1987; 11: 8-13																									
Name, Vorname: _____	Untersuchungsdatum: _____																								
Geburtsdatum: _____	Station: _____																								
A. Anamnese																									
<u>1. Gewichtsveränderung</u>																									
<ul style="list-style-type: none"> • in den vergangenen 6 Monaten: _____ kg (_____ % Körpergewicht) <ul style="list-style-type: none"> Abnahme < 5% Körpergewicht <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> Abnahme 5-10% Körpergewicht <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> Abnahme >10% Körpergewicht <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> • in den vergangenen zwei Wochen: <ul style="list-style-type: none"> Zunahme <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> keine Veränderung <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> Abnahme <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> 																									
<u>2. Nahrungszufuhr</u>																									
<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen im Vergleich zur üblichen Zufuhr: <ul style="list-style-type: none"> nein <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> ja → Dauer: _____ <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> suboptimale feste Kost <input type="checkbox"/> ausschließlich Flüssigkost <input type="checkbox"/> hypokalorische Flüssigkeiten <input type="checkbox"/> keine Nahrungsaufnahme 																									
<u>3. Gastrointestinale Symptome (> 2 Wochen):</u>																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit 	nein <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> ja: <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>																								
<u>4. Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit:</u>																									
<ul style="list-style-type: none"> • in den vergangenen 6 Monaten: <ul style="list-style-type: none"> keine <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> mäßig / eingeschränkt arbeitsfähig <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> stark / bettlägerig <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> • in den vergangenen zwei Wochen: <ul style="list-style-type: none"> Verbesserung <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> Verschlechterung <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> 																									
<u>5. Auswirkung der Erkrankung auf den Nährstoffbedarf:</u>																									
<ul style="list-style-type: none"> • Hauptdiagnose: _____ • metabolischer Bedarf 	kein / niedriger Stress <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> mäßiger Stress <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> hoher Stress <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>																								
B. Körperliche Untersuchung																									
Verlust von subkutanem Fettgewebe Muskelschwund (Quadrizeps, Deltoideus) Knöchelödem präsakrale Ödeme (Anasarka) Aszites	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">normal</th> <th style="width: 25%;">leicht</th> <th style="width: 25%;">mäßig</th> <th style="width: 25%;">stark</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	normal	leicht	mäßig	stark																				
normal	leicht	mäßig	stark																						
C. Subjektive Einschätzung des Ernährungszustandes																									
A = gut ernährt <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> B = mäßig mangelernährt bzw. mit Verdacht auf Mangelernährung <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/> C = schwer mangelernährt <input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>																									

Übersetzt und bearbeitet von: Dr. Tatjana Schütz, Charité Universitätsmedizin Berlin, tatjana.schuetz@medizin.uni-leipzig.de
 Prof. Dr. Mathias Plauth, Klinik für Innere Medizin, Städtisches Klinikum Dessau, mathias.plauth@klinikum-dessau.de

T. Schütz, M. Plauth. *Aktuel Ernähr Med* 2005; 30: 43-48.

Abb. 21: Subjective Global Assessment (Abbildungsgenehmigung von der DGEM freundlicherweise erhalten)

Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

nach Kondrup J et al., Clinical Nutrition 2003; 22: 415-421

Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

Vorscreening:

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

⇒ Wird eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren

⇒ Werden alle Fragen mit „Nein“ beantwortet, wird der Patient wöchentlich neu gescreent.

⇒ Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um dem assoziierte Risiko vorzubeugen.

Hauptscreening:

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

+

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

+

1 Punkt, wenn Alter ≥ 70 Jahre

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

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

Übersetzt und bearbeitet von Dr. Tatjana Schütz, Dr. Luzia Valentini und Prof. Dr. Mathias Plauth. Kontakt: info@dgem.de, Tel. 030-41837120

Abb. 22: Nutritional Risk Screening (Abbildungsgenehmigung von der DGEM freundlicherweise erhalten)

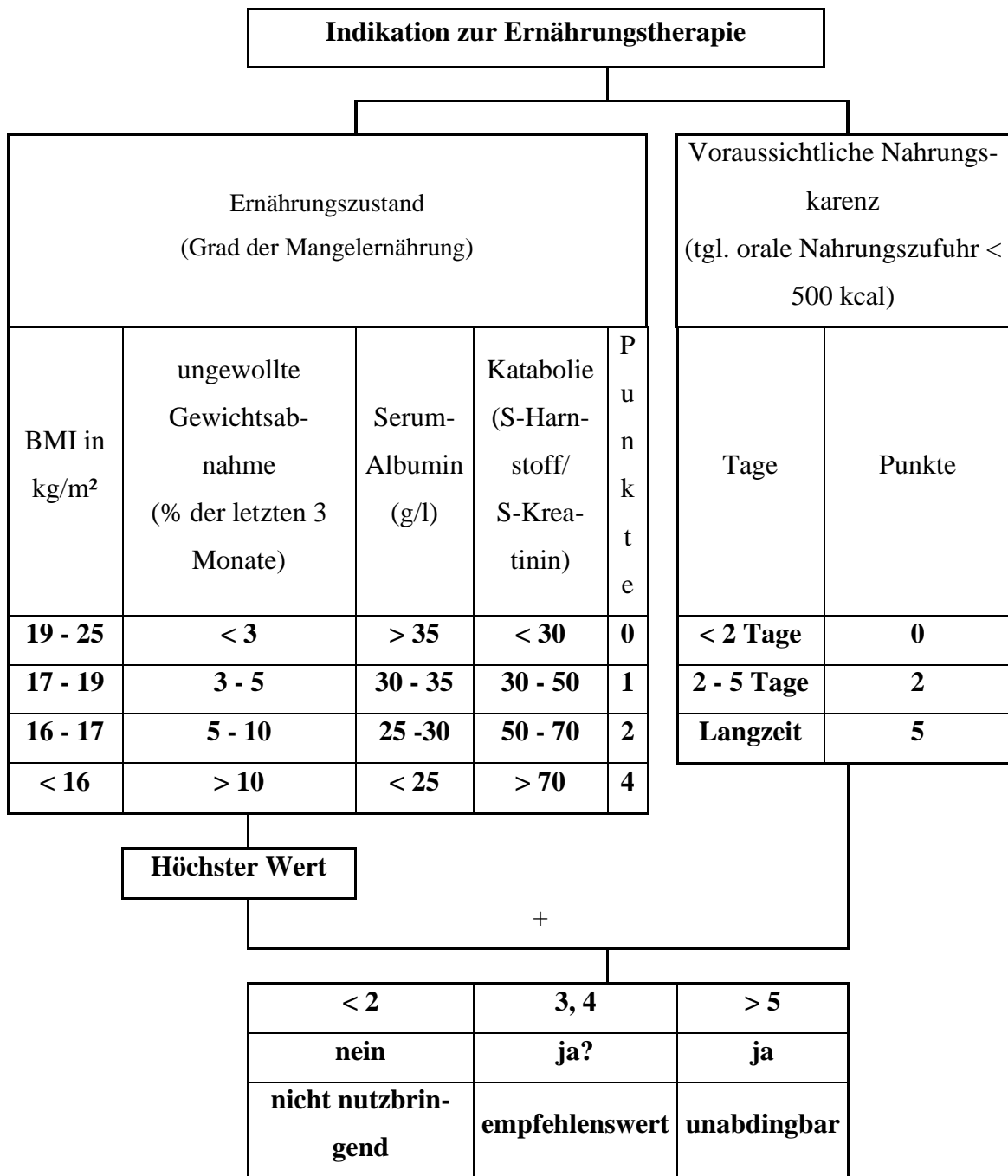


Abb. 23: Innsbruck Nutrition Score nach Hackl (frei verfügbar unter ww.ake-nutrition.at)

Screening auf Mangelernährung im ambulanten Bereich
Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) für Erwachsene
nach Kondrup J et al., Clinical Nutrition 2003; 22: 415-421
Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

Body Mass Index		+	Gewichtsverlust		+	akute Erkrankung
BMI [kg/m²]	Punkte		ungeplant, in den letzten 3-6 Monaten			Nahrungskarenz von (voraussichtlich) mehr als fünf Tagen 2 Punkte
≥ 20	0		Prozent	Punkte		
18,5 – 20,0	1		≤ 5%	0		
≤ 18,5	2		5-10%	1		
			≥ 10%	2		

Gesamtrisiko für das Vorliegen einer Mangelernährung

Summe	Risiko	Maßnahme	Durchführung
0	gering	→ Wiederhole Screening !	<u>Klinik</u> : wöchentlich <u>Heim</u> : monatlich <u>ambulant</u> : jährlich bei bestimmten Gruppen, z.B. Alter > 75 Jahre
1	mittel	→ Beobachte !	<u>Klinik und Heim</u> : Ernährungs- und Flüssigkeitsprotokoll über 3 Tage <u>ambulant</u> : erneutes Screening in 1 bis 6 Monaten, ggf. EZ-Bestimmung (z.B. SGA) und Diätberatung
≥ 2	hoch	→ Behandle !	<u>Klinik / Heim / ambulant</u> : EZ-Bestimmung (z.B. SGA), Ernährungstherapie beginnen (Diätassistenz bzw. haus eigene Protokolle). Abfolge: 1. Nahrungsmittel, 2. angereicherte Nahrung, 3. orale Supplemente

Übersetzt und bearbeitet von Dr. Tatjana Schütz, Dr. Luzia Valentini und Prof. Dr. Mathias Plauth. Kontakt: info@dgem.de; Tel. 030-41937120

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

Abb. 24: Malnutrition Universal Screening Tool (Abbildungsgenehmigung von der DGEM freundlicherweise erhalten)

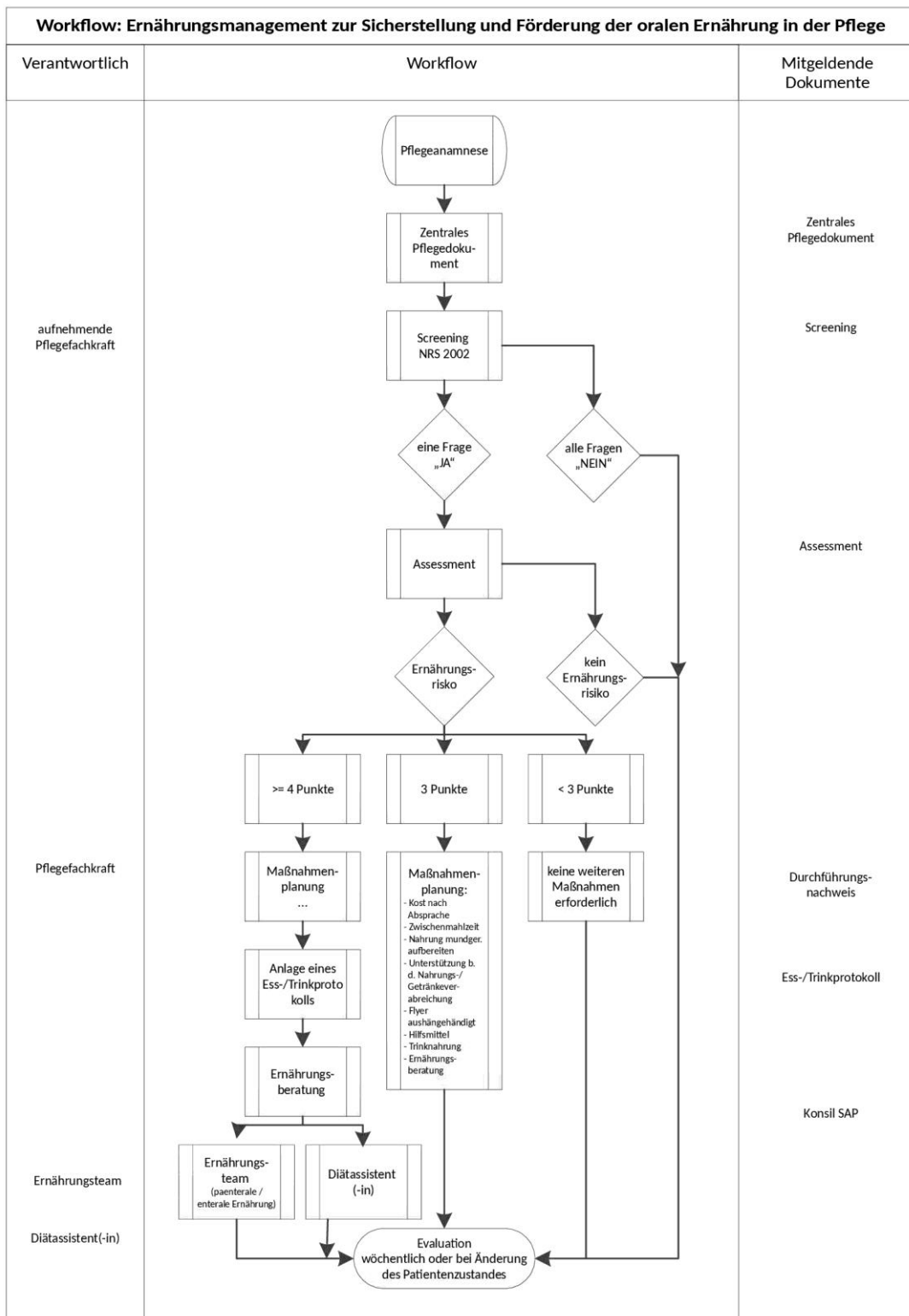


Abb. 25: Workflow Ernährungsmanagement zur Sicherstellung und Förderung der oralen Ernährung in der Pflege der Universitäts-Frauenklinik Würzburg (freundlicherweise vom Ernährungsteam der Uniklinik Würzburg zur Verfügung gestellt)

II Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
α -MSH	alpha-Melanozyten stimulierendes Hormon
APR	Akute-Phase-Reaktion
ATP	Adenosintriphosphat
BCM	Body Cell Mass (Körperzellmasse)
BIA	Bioimpedanzanalyse
BIVA	Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRF	Cancer-related Fatigue (tumorassoziierte Ermüdung/Erschöpfung)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometry (Dual-Röntgen-Absorptiometrie)
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECM	Extracellular Mass (Extrazellulärmasse)
ECW	Extracellular Water (extrazelluläres Wasser)
EPA	Eicosapentaenoic acid (Eicosapentaensäure)
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel)
et al.	et alii (und andere)
FM	Fettmasse
FFM	Fettfreie Masse
°	Grad
g	Gramm
H	Height (Körpergröße)
Hb	Hämoglobin
HMB	β -Hydroxy- β -Methylbutyrat

HSL	Hormonsensitive Lipase
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (insulinähnlicher Wachstumsfaktor)
If- γ	Interferon gamma
Il	Interleukin
INS	Innsbruck Nutrition Score
ICW	Intracellular Water (intrazelluläres Wasser)
^{40}K	Kaliumisotop
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
l	Liter
LBM	Lean Body Mass (Magermasse)
LMF	Lipid mobilisierender Faktor
LPL	Lipoproteinlipase
m ²	Quadratmeter
MAFbx	Muscle Atrophy F-box
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mMol	Millimol
mRNS	messenger Ribonukleinsäure (Boten-Ribonukleinsäure)
MRT	Magnetresonanztomographie
Murf1	Muscle RING finger protein 1
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NF κ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NPY	Neuropeptid Y
NRS	Nutritional Risk Screening
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pg	Pikogramm
PG-SGA	Patientinnen- und Patienten-generiertes Subjective Global Assessment
PIF	Proteolyse induzierender Faktor
%	Prozent
R	Resistenz

SGA	Subjective Global Assessment
STAT3	Signal Transducers and Activators of Transcription
Tab.	Tabelle
TBW	Total Body Water (totales Körperwasser)
TNF- α	Tumornekrose-Faktor Alpha
UCP	Uncoupling Proteins (entkoppelnde Proteine)
UPS	Ubiquitin-Proteasom-Signalweg
Xc	Reaktanz
Z	Impedanz
ZAG	Zink- α 2-Glykoprotein
z. B.	zum Beispiel
z. i.	zusammengefasst in

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kohlenhydratstoffwechsel während einer Tumorerkrankung.....	20
Abbildung 2:	Proteinstoffwechsel während einer Tumorerkrankung	23
Abbildung 3:	Lipidstoffwechsel während einer Tumorerkrankung	25
Abbildung 4:	Körperschema nach dem Einkompartimentmodell	33
Abbildung 5:	Körperschema nach dem Zweikompartimentmodell	34
Abbildung 6:	Körperschema nach dem Dreikompartimentmodell	35
Abbildung 7:	Zusammenschau der Kompartimentmodelle.....	36
Abbildung 8:	Elektrisches Schema des menschlichen Körpers	41
Abbildung 9:	Phasenwinkelzusammensetzung	43
Abbildung 10:	Phasenwinkelentstehung bei einer Zelle mit hoher Zelldichte und/oder Membranintegrität.....	44
Abbildung 11:	Phasenwinkelentstehung bei einer Zelle mit niedriger Zelldichte und/oder Membranintegrität	44
Abbildung 12:	Darstellung von Messplatz mit Körperhaltung und Elektrodenpositionierung	46
Abbildung 13:	Messstrecken der segmentalen BIA	47
Abbildung 14:	Interpretation der Vektorrichtung im Koordinatensystem	48
Abbildung 15:	Interpretation der Vektorrichtung im Koordinatensystem mit Toleranzellipsen	49
Abbildung 16:	BIA und BIVA von Patientin A	51
Abbildung 17:	BIA und BIVA von Patientin B	52
Abbildung 18:	BIA und BIVA von Patientin C	53
Abbildung 19:	BIA und BIVA von Patientin D	54
Abbildung 20:	Stufenplan der Ernährungstherapie	57
Appendix:		
Abbildung 21:	Subjective Global Assessment	
Abbildung 22:	Nutritional Risk Screening	
Abbildung 23:	Innsbruck Nutrition Score nach Hackl	
Abbildung 24:	Malnutrition Universal Screening Tool	

Abbildung 25: Workflow Ernährungsmanagement zur Sicherstellung und Förderung der oralen Ernährung in der Pflege der Universitäts-Frauenklinik Würzburg

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Inzidenzen des Gewichtsverlustes bei verschiedenen Tumorentitäten über alle erkrankten Personen unabhängig von Alter und Geschlecht	7
Tabelle 2:	Diagnostische Kriterien für das Kachexie-Syndrom.....	11
Tabelle 3:	Parameter zur Beurteilung von Mangelernährung und Kachexie	28
Tabelle 4:	Auswahl an Fragebögen zur Erfassung des Ernährungszustandes mit inhaltlicher Unterscheidung	29
Tabelle 5:	Methoden und primäre Zielgrößen der Messung der Körperzusammensetzung	37
Tabelle 6:	Nährstoffbedarf pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht.....	58
Tabelle 7:	Empfehlungen zur Ernährung bei Appetitlosigkeit und/oder Übelkeit	59
Tabelle 8:	Empfehlungen zur Ernährung bei Mundtrockenheit und/oder Mundschleimhautentzündungen	59
Tabelle 9:	Empfehlungen zum Ausdauer- und Krafttraining.....	64
Tabelle 10:	Übersicht ausgewählter pharmakologischer Substanzen in der Behandlung der Tumorkachexie	65

V Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. Ulrike Kämmer für die Überlassung des Themas und Betreuung meiner Arbeit. Nur durch ihr großes Engagement, Verständnis und ihre unfassbare Geduld war die Fertigstellung dieser Arbeit erst möglich.

Bei Herrn Prof. Dr. Achim Wöckel, Direktor der Frauenklinik und Poliklinik am Universitätsklinikum Würzburg, möchte ich mich für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu promovieren bedanken.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Chemotherapieambulanz in der Frauenklinik der Universitätsklinik Würzburg danke ich für die Möglichkeit der BIA-Messungen sowie dem Ernährungsteam der Universitätsklinik Würzburg für die hilfreichen Informationen zur Handhabung des Themas im klinischen Alltag.

Vielen Dank auch an Frau Elisabeth Thees für die Zusammenarbeit bei den BIA-Messungen und die Zeit, die sie sich für mich im Rahmen des Abschlusses dieser Arbeit genommen hat.

Regina Aloia, Sandra Hock und Julia Weidner danke ich für die Hilfe bei EDV- und Grafik-Fragestellungen.

Zuletzt möchte meiner Familie danken, die mich während des Studiums, meiner Facharztbildung und auch bei der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt und begleitet hat.