

Aus der
I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Einfluss von Mangelernährung auf subklinische Entzündung
und oxidativen Stress
bei Erstdiagnose gastrointestinaler und hepato-pankreatischer Tumoren
- eine prospektive Studie -**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Elsa Elena Dikeoulia
aus Saarbrücken

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Diese Arbeit widme ich meiner Familie, ohne deren Rückhalt ich nicht so weit gekommen wäre.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. EINLEITUNG	9
2. LITERATURDISKUSSION	11
2.1 GRUNDLAGEN ZUR MANGELERNÄHRUNG	11
2.1.1 DEFINITION.....	11
2.1.2 PRÄVALENZ.....	11
2.1.3 URSACHEN EINER MANGELERNÄHRUNG	12
2.1.4 FOLGEN UND AUSWIRKUNGEN AUF DEN KRANKHEITSVERLAUF	15
2.2 OXIDATIVER STRESS, ENTZÜNDUNG UND KANZEROGENESE: DIE ZUSAMMENHÄNGE	16
2.2.1 REAKTIVE SAUERSTOFFSPEZIES – GUT ODER BÖSE?	16
2.2.2 OXIDATIVER STRESS.....	17
2.2.3 ANTIOXIDANTIEN	18
2.2.4 SUBKLINISCHE ENTZÜNDUNG.....	19
2.3 GASTROINTESTINALE TUMORE	20
2.3.1 ÖSOPHAGUSKARZINOM	20
2.3.2 MAGENKARZINOM	21
2.3.3 PANKREASKARZINOM	22
2.3.4 HEPTATOZELLULÄRES KARZINOM.....	22
2.3.5 CHOLANGIOZELLULÄRES KARZINOM	23
2.3.6 KOLOREKTALES KARZINOM.....	23
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1 ALLGEMEINES VORGEHEN	24
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV	24
3.3 NUTRITIONAL RISK SCREENING (NRS 2002)	25
3.4 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
3.5 BEOBACHTUNGSZEITPUNKTE	26
3.5.1 ERSTER BEOBACHTUNGSZEITPUNKT T0 (BASELINE).....	26
3.5.2 ZWEITER BEOBACHTUNGSZEITPUNKT T1 (FOLLOW-UP)	27
3.6 FALLZAHLEN	27

3.7 ALLGEMEINE PATIENTENANAMNESE	29
3.8 ANTHROPOMETRISCHE DIAGNOSTIK	29
3.8.1 GEWICHT UND BODY MASS INDEX (BMI)	29
3.8.2 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE (BIA)	30
3.8.3 TRIZEPSHAUTFALTENMESSUNG.....	35
3.9 DEPRESSION-ANGST-STRESS-SCREENING (DASS-21)	35
3.10 LABORPARAMETER	36
3.10.1 ENTNAHME DER BLUTPROBEN.....	36
3.10.2 VORBEREITUNG UND ANALYSE DER BLUTPROBEN DES ROUTINELABORS	36
3.10.3 VORBEREITUNG UND ANALYSE DER BLUTPROBEN DES SPEZIALLABORS	37
3.11 ERNÄHRUNGSINTERVENTION	39
3.11.1 ENTERALE ERNÄHRUNG (SONDERKOST UND SPEISENANREICHERUNG)	41
3.11.2 ENTERALE ERNÄHRUNG (SONDENKOST).....	42
3.11.3 PARENTERALE ERNÄHRUNG.....	42
3.12 STATISTISCHE AUSWERTUNG	42
3.12.1 SIGNIFIKANZNIVEAU A UND P-WERT.....	43
3.12.2 MULTIPLES TESTEN.....	43
3.12.3 PRÜFUNG AUF NORMALVERTEILUNG	43
3.12.4 LAGEMAßE.....	44
3.12.5 GEPAARTER T-TEST UND WILCOXON-VORZEICHEN-RANG-TEST	44
3.12.6 T-TEST FÜR UNVERBUNDENE STICHPROBEN UND MANN-WHITNEY-U-TEST.....	44
3.12.7 RANGKORRELATIONSANALYSE NACH SPEARMAN	44
3.12.8 EXAKTER FISHER-TEST	45
3.13 FINANZIERUNG DER STUDIE	45
4. ERGEBNISSE	46
4.1 CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTEN	46
4.1.1 DIAGNOSEN.....	46
4.1.2 ALLGEMEINZUSTAND	47
4.1.3 BEGLEITSYMPTOME	48
4.1.4 NIKOTINKONSUM.....	49
4.1.5 FAMILIENANAMNESE.....	49
4.1.6 DEPRESSIONSFRAGEBOGEN DASS-21	49
4.1.7 PORTIMPLANTATION UND CHEMOTHERAPIE.....	50

4.1.8 ÜBERLEBENSZEITEN	51
4.2 ERNÄHRUNGSFORMEN.....	51
4.3 ANTHROPOMETRIE	52
4.3.1 GEWICHT UND BODY MASS INDEX (BMI)	52
4.3.2 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE (BIA)	54
4.3.3 TRIZEPSHAUTFALTENDICKE	55
4.4 NÄHRSTOFFSTATUS	56
4.4.1 PROTEINE: GESAMT-EIWEIß, ALBUMIN UND PRÄALBUMIN.....	56
4.4.2 LIPIDE: CHOLESTERINWERTE UND TRIGLYZERIDE	59
4.4.3 ELEKTROLYTE, VITAMINE UND HORMONE	62
4.5 SUBKLINISCHE ENTZÜNDUNG.....	72
4.6 OXIDATIVER STRESS	76
4.7 KORRELATIONSANALYSEN	78
4.7.1 OXIDATIVER STRESS UND ERNÄHRUNGSSTATUS	78
4.7.2 SUBKLINISCHE ENTZÜNDUNG UND ERNÄHRUNGSSTATUS	80
4.7.3 SUBKLINISCHE ENTZÜNDUNG UND OXIDATIVER STRESS	83
4.8 DEPRESSIONSFRAGEBOGEN DASS-21	85
4.8.1 DEPRESSION	85
4.8.2 ANGST	87
4.8.3 STRESS	89
5. DISKUSSION	92
5.1 ERNÄHRUNGSFORMEN UND GEWICHTSVERLAUF	92
5.2 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE (BIA)	95
5.3 TRIZEPSHAUTFALTENDICKE (THF)	97
5.4 ERNÄHRUNGSPARAMETER.....	98
5.5 SUBKLINISCHE ENTZÜNDUNG.....	101
5.6 PAI-1.....	104
5.7 OXIDATIVER STRESS	105
5.8 ERNÄHRUNGSINTERVENTION.....	107
5.9 METASTASEN.....	108
5.10 ZUSAMMENHÄNGE	110
5.11 LEBENSQUALITÄT UND DER DASS-21 FRAGEBOGEN	111
5.12 LIMITATIONEN	112

6. ZUSAMMENFASSUNG	114
LITERATURVERZEICHNIS	118
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	124
TABELLENVERZEICHNIS	125
DANKSAGUNG	127
LEBENS LAUF	128

Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau
BCM	Body Cell Mass
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CACS	Cancer Anorexia Cachexia Syndrome
CAT	Katalase
CCS	Cancer Cachexia Syndrome
CRP	C-Reaktives Protein
DASS-21	Depression Anxiety and Stress Scale
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECM	Extrazelluläre Matrix
ECW	Extrazelluläres Wasser
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
ft3, ft4	freies Thyreoid
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
G _{M0}	Patientenkollektiv ohne Metastasen
G _{M1}	Patientenkollektiv mit Metastasen
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GPX	Glutathionperoxidase
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Alternativhypothese
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HOCl	Hypochlorige Säure
IFN γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
ICW	Intrazelluläres Wasser
kHz	Kilohertz
KZ	Körperzusammensetzung
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
μ l	Mikroliter
n	Fallzahl

NaCl	Natriumchlorid
NRS, NRS 2002	Nutritional Risk Screening
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
Ω	Ohm
O_2	Sauerstoff
O_3	Ozon
OBD	Oral bilanzierte Diät
OH	Hydroxy-Radikal
ONS	Orale Nahrungssupplementation
OP	Operation
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
Phi	Phasenwinkel
Phi	Zusammenhangsmaß
Py	Pack year
R	Resistance
r	Effektstärke
rho	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
RO^\cdot	Alkoxyradikal
ROO^\cdot	Peroxyradikal
ROS	Reactive Oxygen Species
SOD	Superoxiddismutase
TBM	Total Body Measurement
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TOS	Total Oxygen Status
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization
Xc	Reactance
Z	Impedanz

1. Einleitung

Mangelernährung bei Patienten mit Erstdiagnose eines gastrointestinalen Tumors ist ein weitverbreitetes Phänomen, das ein reduziertes Therapieertragen und -ansprechen, erhöhte Infektionsraten, längere Krankenhausliegedauern, schlechtere Wundheilungsraten, eine Abnahme der Lebensqualität und nicht zuletzt ein erhöhtes Risiko des Versterbens der Patienten zur Folge haben kann. Mangelernährte Patienten benötigen eine intensive ärztliche und ernährungsmedizinische Beratung und Behandlung. Dennoch gehören gründliche Ernährungsassessments noch immer nicht zur Routine in Kliniken und Krankenhäusern, sodass Mangelernährung häufig zu spät oder gar nicht erst erkannt wird (1-3).

Hinzu kommt, dass Mangelernährung bei Tumorpatienten nach heutigem Stand der Forschung kein einseitiges Problem mehr ist, welches allein auf eine reduzierte Nahrungszufuhr zurückzuführen ist, sondern als ein multifaktorielles Syndrom („Tumorkachexie“) verstanden wird, welches komplexe Zell- und Stoffwechselprozesse involviert (1). Während ein gesunder Organismus über ein umfangreiches Abwehrsystem gegen schädigende interne und externe Einflüsse verfügt, fehlen dem erkrankten und mangelernährten Patienten häufig die „internen Ressourcen“. Interessant wird es auf zellulärer Ebene, da es hier im Rahmen der Mangelernährung zu zahlreichen Veränderungen kommt. Insbesondere oxidative und proinflammatorische Prozesse scheinen dabei sowohl für das Tumorgeschehen von Bedeutung zu sein, als auch mit einer Mangelernährung in Verbindung zu stehen (2, 3). Es liegt auf der Hand, dass die beste Methode um einer Mangelernährung entgegenzuwirken, diese ist, den Tumor frühestmöglich zu behandeln. Daher ist der Fokus auf ein optimales onkologisches Management zu legen, welches neben der Tumorthherapie eine bestmögliche Therapie aller Begleitsymptome beinhaltet. Ebenso ist eine multimodale Therapie der Mangelernährung bzw. Tumorkachexie, um den Tumorverlauf günstig zu beeinflussen, unerlässlich.

Die Idee einer Ernährungsintervention zur gezielten Behandlung der Mangelernährung ist dabei nicht neu. Während jedoch in der Literatur bereits vielfach über ihre positiven klinischen Auswirkungen (beispielsweise auf den Gewichtsverlauf) bei mangelernährten Patienten berichtet wurde und sich die Liste unterschiedlichster Nahrungssupplemente laufend erweitert, herrscht nach wie vor eine mangelnde konkrete Datenlage bezüglich des Einflusses der Mangelernährung auf zelluläre Prozesse. Ein besseres Verständnis ebendieser Vorgänge könnte

womöglich der Schlüssel zur gezielten Regulierung und letztlich Behandlung der Mangelernährung bei Tumorpatienten sein (4, 5).

Aus diesem Grund setzt sich folgende Studie zum Ziel den Einfluss einer Mangelernährung bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren nicht nur auf unterschiedliche klinische Parameter (klinisches Beschwerdebild, psychisches Befinden, anthropometrische Messparameter, Routine-Laborparameter) zu untersuchen, sondern auch die Zusammenhänge zwischen Mangelernährung bzw. Tumorkachexie, oxidativem Stress und subklinischer Entzündung besser zu verstehen. Ein weiteres Vorhaben ist es, den Einfluss einer frühzeitigen, individuell adaptierten, prätherapeutischen Ernährungsintervention anhand eines Vorher-Nachher-Vergleichs zu ergründen. Nicht zuletzt soll die mögliche Rolle einer vorhandenen oder fehlenden Metastasierung in Betracht gezogen werden.

2. Literaturdiskussion

2.1 Grundlagen zur Mangelernährung

2.1.1 Definition

Die umfassende Definition der ESPEN-Leitlinien von Lochs et al. 2006 charakterisiert Mangelernährung als „einen Ernährungszustand innerhalb dessen es durch Defizit oder Mangel (oder Ungleichgewicht) des Energie-, Eiweiß- oder Nährstoffhaushalts zu einer messbaren Beeinträchtigung des Gewebes bzw. der Körperform und -funktion (Figur, Maße, Zusammensetzung) und des klinischen Outcomes kommt“ (6). Um dies zu quantifizieren wird mindestens eines der folgenden, auf ein „ernsthaftes Ernährungsrisiko“ hinweisenden, Kriterien herangezogen (6):

- Body Mass Index (BMI) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Gewichtsverlust $> 10 - 15 \%$ innerhalb von 6 Monaten
- Nutritional Risk Score (NRS) ≥ 3
- Serumalbuminkonzentration $< 30 \text{ g/L}$ (bei intakter Leber- oder Nierenfunktion)

Das Kriterium $\text{NRS} \geq 3$ beruft sich auf den Nutritional Risk Score (NRS), beschrieben von Kondrup et al. (7). Es handelt sich hierbei um ein Screening-Verfahren, das Mangelernährung im Kontext erkrankter Personen betrachtet und somit den Schweregrad bzw. die Art der Erkrankung berücksichtigt, um ein eventuell vorhandenes Ernährungsrisiko frühzeitig zu erfassen. In der vorliegenden Studie wurde der NRS als eines der wichtigsten Einschlusskriterien verwendet, siehe Kapitel 3 („Material und Methoden“).

2.1.2 Prävalenz

Die Prävalenz von hospitalisierten Patienten mit Ernährungsrisiko variiert je nach betrachteter Bevölkerungsgruppe, Erkrankung, Abteilung sowie verwendetem ernährungsmedizinischen Screening-Verfahren (8-11).

Da in dieser Studie das Nutritional Risk Screening (NRS 2002) verwendet wurde, betrachten wir im Folgenden einige Studien, die ebenso dieses Verfahren nutzten

(7). Beispielsweise zeigte eine umfangreiche Studie mit 5051 Patienten aus unterschiedlichen Abteilungen von Sorensen et al. aus dem Jahr 2008, dass anhand des NRS 2002 insgesamt 32,6 % der Patienten ein Ernährungsrisiko aufwiesen (11). Eine von Velasco et al. 2011 veröffentlichte Studie mit 400 hospitalisierten Patienten kam auf einen Anteil von 34,5 % (8).

Verglichen mit zwei anderen häufig verwendeten Screeningverfahren für Mangelernährung konnte der NRS 2002 dabei die höchste Sensitivität und Spezifität erreichen (10).

2.1.3 Ursachen einer Mangelernährung

Die Ursachen der Mangelernährung in der Medizin können vielfältiger Natur sein. Eine inadäquate Nahrungsmittelzufuhr, sei es qualitativer (Fehlernährung) oder quantitativer (Unterernährung) Art, bzw. ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust kann Folge von Beeinträchtigungen der Nahrungsaufnahme oder des Stoffwechsels sein. Dies ist einerseits auf organ- und krankheitsspezifische Einflussfaktoren zurückzuführen, die je nach Art der Grunderkrankung variieren können, andererseits sind auch sozioökonomische Umstände wie Armut oder Isolation von Bedeutung. Nicht zuletzt kann es sich um ein „psychogenes Unvermögen“ der Nahrungsaufnahme handeln, welches beispielsweise bei Anorexia nervosa, Inappetenz oder Depression beobachtet wird (12).

Ausgehend von dem Oberbegriff der Mangelernährung lassen sich weitere Ernährungszustände näher differenzieren. Neben der oben genannten Unter- sowie Fehlernährung, soll im Folgenden näher auf den Begriff der „Kachexie“ eingegangen werden.

Krankheitsspezifische Einflussfaktoren I: Katabole Stoffwechsellage und Tumorkachexie

Schwer konsumierende, meist chronische Erkrankungen können zu krankheitsspezifischen, katabolen Stoffwechsellagen führen, wie beispielsweise bei einer Kachexie im Rahmen von Krebserkrankungen (1).

Der Begriff „Tumorkachexie“, im angelsächsischen Raum häufig auch als „cancer cachexia syndrome“ (CCS) oder „cancer anorexia cachexia syndrome“ (CACS) bezeichnet, stammt aus dem Griechischen („Kakos“ = „schlecht“ und „hexis“ = „Zustand“). Etwa die Hälfte aller Tumorpatienten leidet an diesem Syndrom (13). Vergleicht man die metabolischen Prozesse bei einer Tumorkachexie mit jenen während einer Hunger- oder Fastenperiode erkennt man deutliche Unterschiede. Während einer Hungerperiode greift der Organismus nach Verbrauch sämtlicher Glykogenreserven auf seine Fettdepots zurück. Es werden im Rahmen der Lipolyse Fettsäuren in der Leber zu Ketonkörpern umgewandelt und den extrahepatischen Organen zugeführt. Herz- und Skelettmuskulatur sowie Nieren- und Hirngewebe decken hierdurch ihren Energiebedarf. Die Bildung von Ketonkörpern verhindert, dass der Körper seine Glukosereserven aus der Glukoneogenese zu schnell ausschöpft und vorzeitig zum Abbau der Muskulatur (Proteolyse) übergeht. Bei normalem Energiebedarf kann der Fettmetabolismus den Körper auf diese Weise für einige Monate versorgen, der Proteinverlust wird bestmöglich minimiert (14). Bei einer Tumorkachexie hingegen leiden die Patienten häufig an Muskelschwund und hieraus resultierender Muskelschwäche sowie Müdigkeit und Kraftlosigkeit (1). Dies lässt sich nur mangelhaft durch die reduzierte Kalorienzufuhr erklären. Tumorspezifische Prozesse scheinen hier einen modulierenden Einfluss auf physiologische Stoffwechselforgänge zu haben (15). Obgleich bekannt ist, dass es sich um ein multifaktorielles Syndrom handelt, sind die Gründe und Pathomechanismen, die zu einer Tumorkachexie führen bis dato nicht vollständig geklärt. Zudem existiert noch keine einheitliche und allgemein gültige Definition der Tumorkachexie, sodass der Vorschlag aus einer Publikation von Evans et al. hierfür hinzugezogen werden kann. Eine Tumorkachexie entspricht, laut der Wissenschaftler, einem „Gewichtsverlust von mindestens 5 % in höchstens 12 Monaten bzw. einem BMI unter 20 und zusätzlich mindestens 3 der 5 folgenden Kriterien (1):

- Erniedrigte Muskelkraft
- Müdigkeit
- Anorexie
- Niedriger Fettfreie-/Fett-Masse-Index (FFMI)
- Abnormales Labor (Anämie Hb < 12 g/dl, Serumalbumin < 3,2 g/dl, CRP, IL-6 erhöht)

Zudem existieren in der Literatur bereits viele Hinweise für eine Assoziation zwischen Tumorkachexie und chronischer Entzündung (15-18).

Hierbei gelten proinflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-1, IL-6 und IFN γ , sowie bestimmte katabole Faktoren als Vermittler kachektischer Prozesse (13). Auch die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) bringt Entzündungsprozesse in engen Zusammenhang mit einer sogenannten „krankheitsspezifischen Unterernährung“ und unterscheidet in ihrer Definition ferner drei verschiedene Ausprägungen dieses Krankheitsbildes (19):

- „Krankheitsspezifische Unterernährung“
Längerfristig verminderte Energieaufnahme bei ärztlich betreuten Patienten ohne Entzündungszeichen
- „Chronische krankheitsspezifische Unterernährung“
Bei schwerwiegenden, beispielsweise onkologischen Erkrankungen auftretend. Mit mäßiger Entzündungsreaktion einhergehend (CRP-Erhöhung, Plasmaalbumin-Erniedrigung)
- „Akut krankheitsspezifische Unterernährung“
Bei intensivpflichtigen Patienten mit nachfolgendem schweren Proteinkatabolismus, vornehmlich bedingt durch eine erhebliche Inflammation (Stressmetabolismus)

Welche speziellen Pathomechanismen zwischen Entzündungsprozessen, einer krankheitsspezifischen Unterernährung bzw. Tumorkachexie herrschen und welchen Stellenwert Malignome dabei haben ist aktuell Gegenstand der Forschung und soll in der vorliegenden Studie etwas näher erörtert werden.

Krankheitsspezifische Einflussfaktoren II: Besonderheiten bei gastrointestinalen Tumoren

Die gastrointestinalen Organe, darunter Speiseröhre, Magen, Darm, Leber und Pankreas sind die Hauptakteure des Stoffwechsels. Ihre Funktion ist unerlässlich für die Aufnahme, Verwertung und Ausscheidung der Nahrung und steuert darüber hinaus das Essverhalten des Patienten maßgeblich. Ein neoplastisches Geschehen innerhalb dieser Organe kann ihre Funktion maßgeblich beeinträchtigen. Es kommt

zu unterschiedlichen gastrointestinale Beschwerden, die oftmals ohne gezielte Symptomtherapie oder Überbrückung der Ernährung durch unterstützende Maßnahmen nicht zu bewältigen sind. Neben pathognomonischen Beschwerden wie zum Beispiel Dysphagie im Rahmen eines Ösophaguskarzinoms, berichten viele Patienten von Begleitsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Schmerzen oder neu aufgetretene Nahrungsmittel-unverträglichkeiten.

Ebenfalls einen großen Einfluss auf das Essverhalten sowie den Stoffwechsel haben die tumorspezifische Behandlung (Operationen, Chemotherapien) und die einhergehenden, symptomorientierten Begleittherapien. Zahlreiche Chemotherapeutika, Opioide und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) können mitunter zu Erbrechen, Obstipation oder Magenulzera führen. Auch operative Therapien des Gastrointestinaltrakts sind stark belastend und nehmen häufig durch langwierige Kostaufbauphasen, Schmerzen, Bettlägerigkeit, Wunden sowie psychische Faktoren erheblichen Einfluss auf das Essverhalten der Patienten (20).

2.1.4 Folgen und Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf

Mangelernährung zu unterschätzen bedeutet medizinische und ökonomische Folgen in Kauf zu nehmen, die sowohl das Wohl und die Genesung des Patienten gefährden, als auch Gesundheits- und Sozialsysteme belasten (12).

Seit vielen Jahren befassen sich zahlreiche Studien mit den Einflüssen eines Ernährungsdefizits auf den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg von Patienten.

Nach heutigem Wissensstand führt Mangelernährung bei Patienten, die sich in klinischer Behandlung befinden, beispielsweise nach Operationen, zu einer verzögerten Wundheilung in frühen Erkrankungsstadien sowie einer allgemein erniedrigten Therapietoleranz mit gesteigerten Komplikationsraten.

Dabei konnten bestimmte Mangelzustände identifiziert und mit klinischen Konsequenzen in Verbindung gebracht werden. Beispielsweise zählt eine Hypoalbuminämie schon lange als ein unabhängiger Risikofaktor für postoperative Wundinfektionen, eine protrahierten Wundheilung und eine allgemein erhöhte Mortalität (21). Nicht selten kommt es dabei zu verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauern. Ferner wirkt sich eine Mangelernährung nicht nur negativ auf die

klinische Prognose der Patienten aus, sondern beeinträchtigt gleichermaßen ihre Lebensqualität maßgeblich (11, 22-31).

2.2 Oxidativer Stress, Entzündung und Kanzerogenese: Die Zusammenhänge

2.2.1 Reaktive Sauerstoffspezies – gut oder böse?

Oxidations- und Reduktionsvorgänge gehören zu den elementarsten Prozessen anaerober Zellen. Es handelt sich um Vorgänge, die unter physiologischen Bedingungen in einem sich selbst regulierenden Gleichgewicht stehen. Dabei entsteht eine sogenannte „reaktive Sauerstoffspezies“ (reactive oxygen species – ROS). Hierzu gehören Radikale, wie das Superoxidanion (O_2^-), das Hydroxylradikal (OH^\cdot), das Peroxylradikal (ROO^\cdot) und das Alkoxyradikal (RO^\cdot), aber auch Moleküle wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2), Ozon (O_3), Sauerstoff (O_2) und hypochlorige Säure ($HOCl$) (32). In niedriger Konzentration erscheint ROS unvermeidbar für essenzielle Zellvorgänge. Signalkaskaden, Genexpression, Zellproliferation und -differenzierung werden hierdurch moduliert und stimuliert (33, 34). Zudem bedient sich das Immunsystem des Menschen der reaktiven Sauerstoffspezies um infektiöse Mikroorganismen abzuwehren (34, 35).

Um dennoch eine Überproduktion zu verhindern, wird ROS durch Schutz- und Reparaturmechanismen (antioxidative Verbindungen) der Zelle kontinuierlich abgebaut (36).

Die Abbildung 1 stellt den konzentrationsabhängigen Einfluss von ROS auf die Zelle dar. Während niedrige Konzentrationen an ROS die Zellproliferation fördern, führen hohe Konzentrationen zum Zelltod durch Apoptose oder Nekrose (36-38).

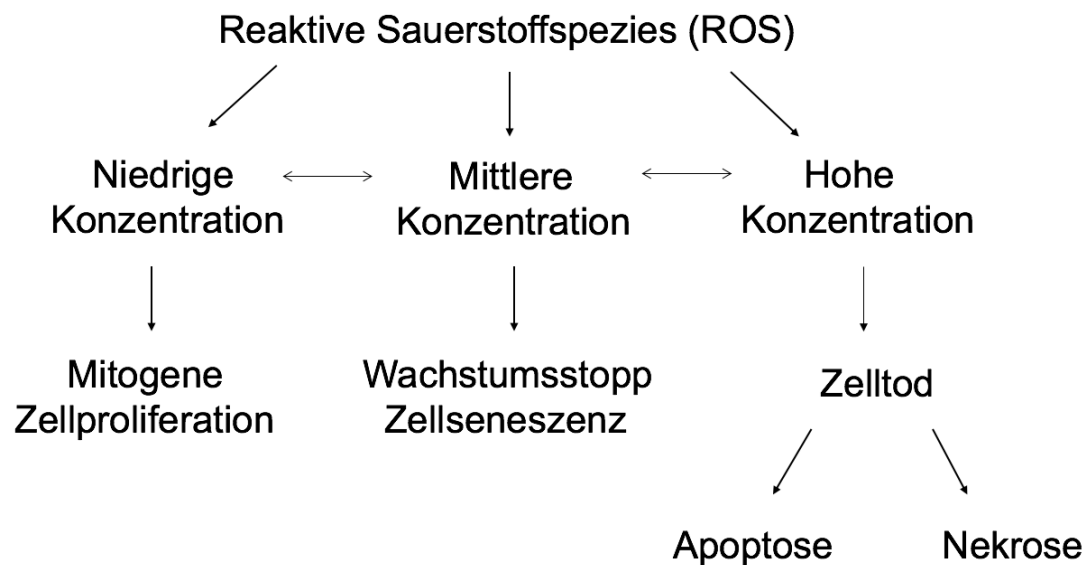


Abbildung 1: Konzentrationsabhängige Wirkungen von ROS. Modifiziert aus (36)

ROS: reactive oxygen species

2.2.2 Oxidativer Stress

Bei Verschiebung des Redoxgleichgewichts zugunsten oxidativer Prozesse sowie einem Mangel an Antioxidantien entsteht eine sich auf die Zelle fatal auswirkende Überproduktion an ROS. Eine hohe ROS-Konzentration führt zu einem Prozess, der als „oxidativer Stress“ bezeichnet wird. Hierbei entstehen überschüssige reaktive Sauerstoffspezies in Form von freien Radikalen, die durch Oxidation von Lipiden (mehrfach ungesättigten Fettsäuren), Proteinen und Nukleinsäuren die Zellstruktur und -funktion in ihrer Integrität schädigen (32, 33, 39). Die Ursachen für dieses „Mismatch“ zwischen Bildung und Abbau von freien Radikalen sind vielfältig. Exogene sowie endogene Faktoren, beispielsweise Zytokine im Rahmen von Entzündungsvorgängen, Wachstumsfaktoren sowie UV-Strahlung, Umweltschadstoffe, Chemotherapeutika, Hyperthermie stellen nur einige der anerkannten Einflussfaktoren dar (34, 35).

Beobachtet wurde zudem, dass mitochondriale DNA-Schäden zu einer Überproduktion an ROS führen, umgekehrt kann die ROS-abhängige Oxidation der DNA multiple DNA-Schäden hervorrufen (35, 40).

Die durch ROS induzierten DNA-Schäden (Mutationen, Strangbrüche, LDL-Oxidation etc.) und veränderten Signaltransduktionswege wirken sich letztlich direkt auf Wachstum, Differenzierung und Apoptose der Zelle aus (32, 35).

Oxidative Zellschäden und die daraus resultierende, genomische Instabilität spielen eine wichtige Rolle bei einer Vielzahl degenerativer Prozesse (Alterungsprozesse, Arteriosklerose, Arthritis, neurodegenerative Prozesse, chronische Entzündungen) (3, 34, 38, 39, 41). Besonders hervorzuheben sind dabei mutagene Eigenschaften der reaktiven Sauerstoffspezies, die zur Kanzerogenese beitragen.

Als wichtige Akteure hierbei gelten unter anderem das Tumorsuppressorgen p53, das Protoonkogen G-Protein-Ras sowie der Transkriptionsfaktor NF- κ B (39).

Näherungsweise Rückschlüsse auf den vorherrschenden oxidativen Stress in Zellen lassen sich durch Messung des oxidativen Status (TOS) in Zellen ziehen, siehe Kapitel 3 („Material und Methoden“).

2.2.3 Antioxidantien

Um einer Überproduktion an ROS entgegenzuwirken ist die Zelle mit einer Vielzahl von Enzymen ausgestattet, welche die entstehenden freien Radikale und Moleküle in nicht-schädliche Verbindungen überführen und somit wesentlich zur zellulären Abwehr gegen oxidativen Stress beitragen (42). Dieses endogene „antioxidative Schutzsystem“ umfasst unter anderem Superoxiddismutasen (SOD), Katalasen, und Glutathionperoxidasen (GPX) (36).

In eukaryotischen Zellen gibt es drei verschiedene Superoxiddismutasen, die Cu/Zn-SOD (Kupfer/Zink), die Mn-SOD (Mangan) und die Fe-SOD (Eisen) (43).

Die Aufgabe der Superoxiddismutase (SOD) ist es reaktive Hyperoxidanionen in stabileres Wasserstoffperoxid umzuwandeln. Letzteres wird durch die Enzyme Katalase (CAT) und GPX in Wasser überführt und entgiftet (35, 37). Die Abbildung 2 veranschaulicht dieses Redoxgleichgewicht schematisch.

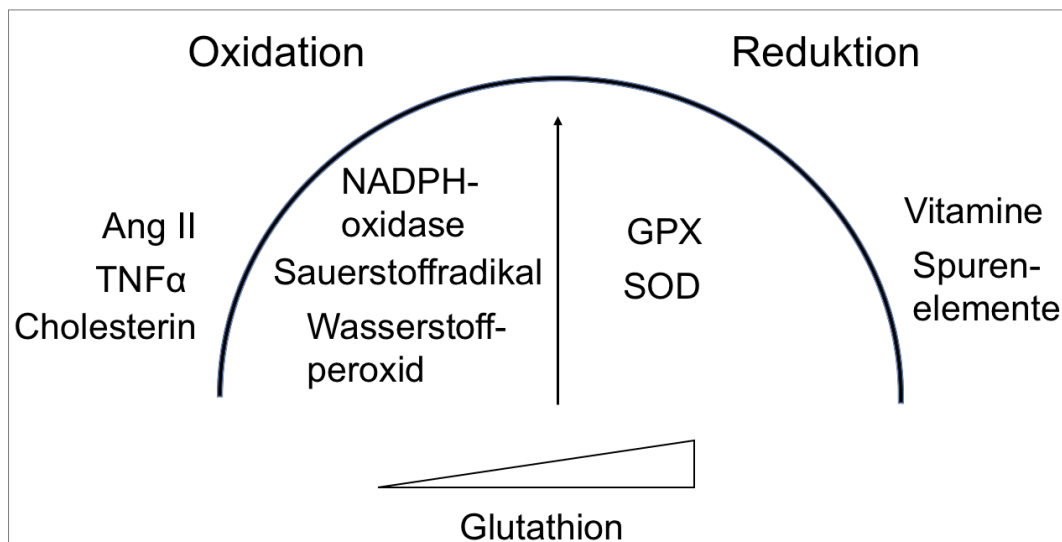


Abbildung 2: Redoxgleichgewicht in Zellen. Modifiziert aus (37)

Ang II: Angiotensin II; TNF α : Tumornekrosefaktor α ; NADPH-Oxidase: Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Oxidase; GPX: Glutathionperoxidase; SOD: Superoxiddismutase

Extrazelluläre Einflussfaktoren wie der Tumornekrosefaktor α oder eine Hypercholesterinämie (LDL-Erhöhung) beeinflussen oxidative Prozesse und lassen den Zeiger der Waage nach links abweichen. Überwiegen jedoch antioxidative Vitamine (Vitamin C, E, A, β -Carotin), Spurenelemente (Kupfer, Selen, Zink, Eisen) oder andere antioxidative Verbindungen wie z. B. das Tripeptid Glutathion divergiert der Zeiger nach rechts, es kommt zur einer Aktivitätssteigerung reduzierender Enzyme wie der SOD oder der GPX.

Sowohl enzymatische als auch nicht-enzymatische Antioxidantien spielen somit eine entscheidende Rolle bei der Prävention von Herzkrankheiten oder Krebs (37, 38).

2.2.4 Subklinische Entzündung

Der Zusammenhang zwischen Entzündungsprozessen und der Tumorgenese ist bereits vor Jahren durch die Entdeckung von Leukozyten in neoplastischem Gewebe von Rudolph Virchow erkannt worden und wird seither in zahlreichen Studien postuliert (44, 45). Ein berühmtes Beispiel für den Zusammenhang von chronischen Entzündungen und Krebs ist die Besiedlung durch das Bakterium *Helicobacter pylori*, ein Karzinogen, das als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung des Magenkarzinoms gilt (36, 44-46). Tumorgewebe und seine Umgebung werden von Leukozyten (beispielsweise neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Makrophagen)

infiltriert, die im Stande sind ROS, matrixabbauende Enzyme, Wachstumsfaktoren aber auch proinflammatorische Zytokine und Chemokine (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) zu produzieren. Das entstandene entzündliche Milieu ist maßgeblich in neoplastische Prozesse involviert und trägt sowohl zur Proliferation, als auch zur Genese von Tumorzellen bei (46). Proinflammatorische Zytokine induzieren ihrerseits weitere entzündliche Prozesse unter Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen, wie das C-reaktive Protein (CRP). Hierbei handelt es sich nicht nur um einen sensitiven Entzündungsparameter, sondern auch um einen effektiven Marker für die Prognose gastrointestinaler Tumore (13, 15). Noch sensitiver als das CRP ist das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP), welches als prognostischer Indikator für eine Endotheldysfunktion in Prozesse der Arteriosklerose involviert ist und darüber hinaus in direktem Zusammenhang zu Übergewicht stehen soll (45, 46). Weiterhin werden zu den Akute-Phase-Proteinen unter anderem Fibrinogen, Plasminogen, Procalcitonin, Ferritin, sowie der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) gezählt. PAI-1 ist ein physiologischer Fibrinolyse-Inhibitor, der beispielsweise in Endothelzellen und Adipozyten gebildet wird. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass PAI-1 in engem Zusammenhang mit Tumorzellinvasivität und Zellmigration steht (42, 44).

2.3 Gastrointestinale Tumore

Im Folgenden werden die in der Studie vorgekommenen, gastrointestinalen Tumore kurz vorgestellt. Neben den allgemeinen ernährungsmedizinischen Empfehlungen für Tumorpatienten, auf die in Kapitel 3.11 („Ernährungsintervention“) näher eingegangen wird, liegt hier das Augenmerk auf tumorspezifische und metabolische Besonderheiten, die jeweils prätherapeutisch zu berücksichtigen sind (47-49).

2.3.1 Ösophaguskarzinom

Speiseröhrenkrebs zeigt weltweit eine starke Inzidenzzunahme und die Prognose ist weiterhin schlecht. Während die gastroösophageale Refluxkrankheit eine wichtige Ursache des Adenokarzinoms der Speiseröhre darstellt, gelten hochprozentiger Alkoholkonsum, Rauchen oder Nitrosamine unter anderem als Risikofaktoren des

Plattenepithelkarzinoms. Unabhängig von der Ätiologie, handelt es sich häufig um stumme Karzinome. Patienten stellen sich oftmals erst bei zunehmenden Schluckbeschwerden ärztlich vor. Symptome wie Erbrechen, Völlegefühl, gastrointestinale Blutungen oder Regurgitationen können im Verlauf hinzukommen. Diese Beschwerden, sowie, die aufgrund der ungünstigen Tumorlokalisierung einhergehende mechanische Behinderung der Nahrungspassage, erfordern ernährungsmedizinischen Handlungsbedarf um einer inadäquaten oralen Nährstoff- und Gewichtsabnahme entgegenzuwirken.

In den Leitlinien wird zudem empfohlen bereits intraoperativ nach Ösophagusresektion die Anlage einer Ernährungssonde, sei es duodenal/jejunal oder als Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) sicherzustellen (50, 51).

2.3.2 Magenkarzinom

Noch immer werden Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs zu den am häufigsten letal endenden Tumorerkrankungen gezählt. Nach wie vor erfolgt in der Mehrzahl der Fälle eine erst späte Erstdiagnose, was nicht zuletzt, wie auch beim Ösophaguskarzinom, auf eine insgesamt stumme Symptomatik in frühen Erkrankungsstadien zurückzuführen ist. Abdominelle Beschwerden sind zudem oftmals vollkommen unspezifisch und umfassen Druck- und Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen oder Oberbauchschmerzen. Ebenso kann eine Abneigung gegen Fleisch auftreten. Therapeutisch kommt die operative Resektion als kurative Option in Frage, aber auch neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien können sich als durchaus sinnvoll erweisen.

Wie bei allen Tumorerkrankungen wird auch hier der supportiven Ernährungstherapie eine besondere Bedeutung beigemessen um eine Mangelernährung zu therapieren oder gar zu verhindern. Aufgrund häufig ausgedehnter Operationen im oberen Gastrointestinaltrakt kann eine präoperative Supplementierung mit immumodulierender Trinknahrung (angereichert mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Ribonukleotiden) erfolgen. Weiterhin sollte Patienten nach erfolgter Magen- oder Speiseröhrenresektion spätestens innerhalb von 24h eine postoperative Sondenernährung zugeführt werden (50, 52).

2.3.3 Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom hat nach wie vor aufgrund der bei Erstdiagnose häufig fortgeschrittenen Erkrankung mit bevorzugter Metastasierung in die Leber und den damit begrenzten therapeutischen Möglichkeiten eine ungünstige Prognose. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem Nikotinkonsum, Adipositas, Alkoholkonsum, sowie chronische Pankreatitiden. Die Klinik ist häufig unspezifisch. Symptome treten, wenn überhaupt, erst spät auf und können sich mitunter in Form von Oberbauchschmerzen, Stuhlunregelmäßigkeiten, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Rückenschmerzen oder einem schmerzlosen Ikterus äußern. Als einzige kurative Therapiemöglichkeit kommt die operative Resektion in Frage, wobei eine (pyloruserhaltende) partielle Duodenopankreatektomie bei den am häufigsten vorkommenden Pankreaskopftumoren das Verfahren der Wahl darstellt. Ernährungsmedizinisch ist im Rahmen einer supportiven Therapie leitliniengerecht auf eine ausreichende energetische Nährstoffzufuhr zu achten, zusätzlich können totale enterale/parenterale Ernährungsformen bedarfsweise in Betracht gezogen werden. Eine Zufuhr von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in pharmakologischer Dosierung wird nicht empfohlen. Pankreasenzyme bzw. Insulin müssen hingegen in Hinblick auf eine häufig einhergehende exokrine bzw. endokrine Pankreasinsuffizienz konsequent substituiert werden (50, 53).

2.3.4 Hepatozelluläres Karzinom

Die Inzidenz des Hepatozellulären Karzinoms nimmt seit 20 Jahren stetig zu und steht in direktem Zusammenhang mit chronischen Leberentzündungen, ob viralbedingt (Hepatitis B und C) oder auf dem Boden von alkoholischen und nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen. Da die Patienten in der Mehrzahl der Fälle an einer Leberzirrhose leiden, ist eine partielle oder vollständige Organresektion mit Lebertransplantation oftmals unumgänglich. Palliativ kommen lokale Tumorablationen zum Einsatz. Die Symptome eines Leberzellkarzinoms sind relativ unspezifisch, neben einer typischen B-Symptomatik können zusätzlich Oberbauchbeschwerden oder ein Ikterus auftreten. Ernährungsmedizinisch wird insbesondere beim Vorliegen einer Leberzirrhose eine supplementierende Ernährung in Form von Trinknahrung mit ausreichendem Proteingehalt empfohlen (50, 54).

2.3.5 Cholangiozelluläres Karzinom

Gallengangskarzinome gehören zu den seltenen Karzinomen des höheren Lebensalters und gehen mit einer sehr schlechten Prognose einher. Ätiologisch kommen unter anderem chronische Cholangitiden, wie z. B. die primär sklerosierende Cholangitis in Betracht. Klinisch manifest wird die Erkrankung durch das Auftreten eines schmerzlosen Ikterus mit einer vergrößerten Galleblase, Cholestasezeichen sowie unspezifischen Oberbauchbeschwerden. Die radikale Operation stellt einen kurativen Therapieansatz dar, kommt jedoch aufgrund der hohen Rate an palliativen Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung nur selten zur Anwendung (50). Ernährungsmedizinisch gelten die allgemeinen Empfehlungen für Tumorpatienten (48).

2.3.6 Kolorektales Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweithäufigste, bei Männern der dritthäufigste Tumor. Bei der Tumorgenese spielt die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz eine entscheidende Rolle, was die Bedeutung flächendeckender Früherkennungsmaßnahmen nahelegt. Als prädisponierend gelten mitunter genetische Faktoren, wie familiäre-adenomatöse-Polyposis-Syndrome, das hereditäre, nicht-polypöse Kolonkarzinom-Syndrom (HNPCC) oder eine familiäre Vorbelastung. Aber auch fett- und fleischreiche sowie ballaststoffarme Ernährung, Rauchen oder Alkoholkonsum, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie ein Lebensalter > 40 Jahren sollen eine prädisponierende Rolle spielen. Die Patienten berichten nicht selten über Stuhlunregelmäßigkeiten vor der Erstdiagnose. Rektale Blutabgänge sollten stets aufhorchen lassen und besonders bei Patienten in höheren Altersgruppen eine umfassende Diagnostik, inklusive digital-rektaler Untersuchung sowie einer Koloskopie nach sich ziehen. Therapeutisch ist im Falle eines kurativen Ansatzes für das Kolonkarzinom eine chirurgische Tumoresektion anzustreben mit anschließender adjuvanter Chemotherapie, abhängig vom Stadium. Eine Strahlentherapie, wie sie bei Rektumkarzinomen Anwendung findet, ist nicht indiziert (50, 55). Ernährungsmedizinisch gelten die allgemeinen Empfehlungen für Tumorpatienten (48).

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines Vorgehen

Die vorliegende Studie wurde im Zeitraum Mai 2015 bis Mai 2016 in der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Sie beruht auf einem kurzfristigen Untersuchungsverlauf der Parameter des oxidativen Stresses und der subklinischen Entzündung bei mangelernährten Patienten mit der Erstdiagnose eines gastrointestinalen oder hepato-pankreatischen Tumors.

Alle onkologischen Patienten unterzogen sich im Rahmen eines klinisch-orientierten Vorgehens einem Ernährungsscreening und erhielten bei Bedarf eine kalorisch-energetische Ernährungssupplementation.

Die Patienten wurden von den Stationen und Ambulanzen der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik sowie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie rekrutiert.

Die Datenerhebung und die Patientenauswahl startete nach Genehmigung des Ethikantrags durch die zuständige Ethikkommission und setzte zu jeder Zeit und für alle Patienten eine ausführliche mündliche Aufklärung mit nachfolgend schriftlicher Einwilligungserklärung über die Durchführung einer pseudoanonymisierten Datenerhebung, einer zusätzlichen Blutentnahme im Rahmen der routinemäßigen Laborkontrolle sowie einer ernährungsmedizinischen Diagnostik mit anschließender Ernährungsintervention voraus.

3.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 45 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 30 Männer (66,7 %) und 15 Frauen (33,3 %). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 65,27 Jahren, der Median lag bei 67 Jahren. Es umfasste eine Spanne zwischen 40 und 80 Jahren.

3.3 Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Das für die Studie wichtigste Screening-Verfahren stellte das Nutritional Risk Screening (NRS 2002) dar, welches sich in ein Vorscreening und ein Hauptscreening gliedert (7).

Es handelt sich hierbei um einen von Kondrup et al. im Jahr 2003 erarbeiteten und von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) empfohlenen Fragebogen zur Ermittlung des ernährungsmedizinischen Risikos. Aufgrund der zumeist hohen psychischen und physischen Belastung der Patienten durch die Tumorerstdiagnose, traf einer der vier Kriterien des Vorscreenings in mindestens einem Punkt für die Mehrheit der Betroffenen zu, sodass zügig mit dem Hauptscreening fortgefahren werden konnte. Dieses umfasst zwei Kategorien (Störung des Ernährungszustands und Krankheitsschwere), deren jeweilige Punktwerte (0 bis 3) miteinander addiert wurden. Einen zusätzlichen Punkt erhielten Patienten im Alter ≥ 70 Jahren. Die Bewertung des NRS Scores ist in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt. Ab einem NRS Score von 3 erfolgte der Einschluss in die Studie sowie eine Ernährungsberatung und -intervention.

Tabelle 1: Interpretation des NRS Scores (7)

NRS	Diagnose
2	Verdacht auf leichte Energie- und Eiweißmangelernährung
3	Verdacht auf mäßige Energie- und Eiweißmangelernährung
≥ 4	Verdacht auf erhebliche Energie- und Eiweißmangelernährung

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterien zum Einschluss in die Studie waren das Vorhandensein eines aktuell erstdiagnostizierten, gastrointestinalen Tumors (in Speiseröhre, Magen, Bauchspeicheldrüse, Leber, Darm oder Gallenwegen) bei noch ausstehender tumorspezifischer Therapie sowie die anhand des Nutritional Risk Screenings gestellte Diagnose eines Ernährungsrisikos bei positivem Vorscreening und Vorliegen eines NRS Scores von ≥ 3 .

Ausschlusskriterien waren demnach die Nichteinwilligung des Patienten zur Studienteilnahme, kein gastrointestinaler Tumor, eine bereits begonnene tumorspezifische Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Radiochemotherapie, chirurgische Intervention), ein NRS Score < 3 , eine bereits erfolgte Ernährungsintervention bei Baseline sowie ein Alter unterhalb von 18 Jahren.

3.5 Beobachtungszeitpunkte

Das zweizeitige Vorgehen in dieser Studie ermöglichte einen direkten Vorher-Nachher-Vergleich und damit eine Erfassung der kurzfristigen Auswirkungen einer frühzeitigen, individuellen Ernährungsintervention. Umso früher die Patienten nach der Tumorerstdiagnose in die Studie eingeschlossen wurden, desto länger konnte die prätherapeutische Ernährungsintervention insgesamt durchgeführt werden. In der Regel handelte es sich dabei um eine kurze Zeitspanne von 2 bis 4 Wochen, während der die notwendige Abklärung bis zum Beginn der Tumorthherapie stattfand.

3.5.1 Erster Beobachtungszeitpunkt T0 (Baseline)

Vor Einschluss fand ein ausführliches Eingangsscreening statt, bei dem die Patienten über den Studienablauf informiert wurden. Der Studieneinschluss erfolgte nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien und Einwilligung der Patienten. Die Studie umfasste zum ersten Beobachtungszeitpunkt T0 eine Erhebung der allgemeinen Patientenanamnese (3.7). Hierbei wurde ergänzend eine spezifische Ernährungsanamnese mit Erfassung von Gewicht und Body Mass Index (3.8.1) durchgeführt. Bei Bereitschaft und entsprechender Mobilität seitens der Patienten schloss sich hiernach eine Bioelektrische Impedanzanalyse (3.8.2) mit Messung der Trizepshautfaltendicke (3.8.3) an.

Anhand eines standardisierten Depression-Angst-Stress-Screening Fragebogens (DASS-21) (3.9) wurde zusätzlich das psychische Befinden der Patienten dokumentiert. Von jedem Patienten wurde abschließend, im Rahmen der routinemäßigen Laboruntersuchung, Blut abgenommen (3.10).

Nach gesicherten Baseline-Daten zum Beobachtungszeitpunkt T0 erfolgte eine für jeden Patienten individuell angepasste und systematische Ernährungsberatung mit

bei Bedarf sofortigem Beginn der oralen, enteralen oder parenteralen Supplementierung.

3.5.2 Zweiter Beobachtungszeitpunkt T1 (Follow-up)

Eine Reevaluation der bereits erhobenen Daten fand im Anschluss an T0 zum zweiten Beobachtungszeitpunkt T1 (in der Regel innerhalb eines kurzfristigen Verlaufs von 2 bis 4 Wochen) statt und vollzog sich in jedem Fall kurz vor Start der Chemotherapie, Operation oder Bestrahlung. Die kurze Dauer wurde gewählt um Interferenzen der laborchemischen Ergebnisse mit der Therapie (Operation, Bestrahlung und / oder Chemotherapie) zu vermeiden.

Um dies zu realisieren, wurden die Patienten bereits bei Einschluss in die Studie gebeten sich einige Tage vor Beginn ihrer tumorspezifischen Therapie in der Ernährungsambulanz einzufinden. In manchen Fällen war es zielführender die Patienten für das Follow-up eigenständig aufzusuchen. Bei stationären Patienten vollzog sich dies auf der jeweiligen Station, bei ambulanten Patienten in den jeweiligen onkologischen Ambulanzen. Die Patienten berichteten wie es ihnen mit der jeweiligen Ernährungsintervention ergangen war, ob eine kontinuierliche Durchführung stattgefunden hatte und welche Fortschritte und ernährungsspezifische Veränderungen dabei erzielt wurden. Das aktuelle Gewicht und der BMI wurden erneut dokumentiert. Bei Patienten, bei denen die entsprechende Mobilität gegeben war, konnte zudem erneut eine BIA und eine Trizepshautfaltenmessung durchgeführt werden. Die venöse Blutentnahme wurde wiederholt. Ferner wurde im Rahmen der Follow-up-Untersuchung die aktuell geplante tumorspezifische Therapie erfasst. Zu diesem Zeitpunkt stand die Tumorentität bereits fest.

3.6 Fallzahlen

Die Realisierung eines Follow-up der in der Studie eingeschlossenen und damit zum Zeitpunkt T0 erfassten Patienten, war nicht immer möglich. Näheres über die Gründe hierfür wird in Kapitel 5.12 („Limitationen“) diskutiert. Für die statistische Auswertung wurden zur besseren Vergleichbarkeit zwischen T0 und T1 nur Ergebnisse berücksichtigt, die für beiden Beobachtungszeitpunkte vorlagen. Die Tabelle 2 gibt

eine Übersicht über die ausgewerteten Parameter mit den korrespondierenden Fallzahlen.

Tabelle 2: Art und Fallzahlen der erhobenen Parameter bei T0 und T1

PARAMETER	FALLZAHLEN
Körpermaße	
Gewicht	45
Body Mass Index	45
Bioelektrische Impedanzanalyse	
Grundumsatz	9
Phasenwinkel	9
Körperwasser	9
BCM	9
ECM	9
ECM/BCM-Index	9
Körperfett	9
Fettfreie Masse	9
Trizepsfaltenmessung	
Trizepsfalte links	9
Trizepsfalte rechts	9
Speziallabor	
TOS	17
SOD	17
IL-6	17
PAI-1	17
hsCRP	17
Routinelabor	
CRP	33
Leukozyten	32
Ferritin	18
Gesamt-Eiweiß	31
Albumin	28
Präalbumin	22
Gesamtcholesterin	20
Triglyzeride	20
LDL-Cholesterin	19
HDL-Cholesterin	19
LDL/HDL-Quotient	18
Natrium	34
Kalium	34
Calcium	29
Magnesium	27
Eisen	21
Transferrin	21
Transferrin-Sättigung	21
Kupfer	19
Selen	18
Zink	19
Vitamin B12	19
Folsäure	19
25-OH-Vitamin D	19
Parathormon intakt	17

3.7 Allgemeine Patientenanamnese

Nach Studieneinschluss wurden alle Patienten umfassend untersucht. Dabei wurden Daten bezüglich des Geschlechts, des Alters, der Tumorlokalisation, der Metastasenlokalisation (falls bekannt), der Vorerkrankungen (Diabetes mellitus oder koronare Herzkrankheit), des Nikotinkonsums mit Angabe der Packyears, der Begleitsymptome (Dysphagie, Übelkeit/ Erbrechen, Inappetenz, sonstige Symptome), des Vorhandenseins oder der geplanten Anlage eines Ports sowie der Malignome in der Familie erhoben. Mögliche Ursachen eines Gewichtsverlusts wie Dysphagie, Übelkeit/Erbrechen, Inappetenz oder sonstige gastrointestinale Symptome wurden ebenso erfasst.

Weiterhin wurde der aktuelle Allgemeinzustand eingeschätzt und in eine der drei Kategorien („nicht reduziert“, „leicht bis mäßig reduziert“, „stark reduziert“) eingeteilt. Die geplante, tumorspezifische Therapie wurde zudem dokumentiert.

3.8 Anthropometrische Diagnostik

Für das Gewicht und den Body Mass Index lagen uns zu beiden Beobachtungszeitpunkten jeweils 45 Patientendaten vor. Die Bioelektrische Impedanzanalyse sowie die Trizepshautfaltenmessungen am rechten und linken Oberarm konnten jeweils bei 9 Patienten zum Zeitpunkt T0 und T1 realisiert werden.

3.8.1 Gewicht und Body Mass Index (BMI)

Alle Studienpatienten wurden nach ihrer aktuellen Größe und ihrem Gewicht befragt und vor Ort gewogen und gemessen. Der Gewichtsverlust in den letzten 3 bis 6 Monaten wurde dokumentiert. Im Rahmen von T1 wurde erneut das Gewicht der Patienten erhoben. Zu beiden Beobachtungszeitpunkten konnte anhand der ermittelten Daten der BMI erfasst werden. Dieser errechnet sich anhand des Quotienten aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2).

Die Tabelle 3 zeigt die in der Wissenschaft geläufige Einteilung der BMI-Werte gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (56). Sie dient der Interpretation des BMI zu klinischen Zwecken.

Tabelle 3: Klassifikation des Body Mass Index gemäß World Health Organisation (WHO)

Stand 2019 (56)

BMI [kg/m ²]	Diagnose
< 18,5	Untergewicht
18,5 bis 24,9	Normalgewicht
25 bis 29,9	Prä-Adipositas
30 bis 34,9	Adipositas Grad I
35 bis 39,9	Adipositas Grad II
≥ 40	Adipositas Grad III

3.8.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Der menschliche Körper besteht aus bis zu fünf verschiedenen Kompartimenten, bestehend aus der Fettmasse, der Körperzellmasse (BCM), der Extrazellulärmasse (ECM), sowie dem intra- und extrazellulären Wasser (ICW und ECW).

ECM bildet zusammen mit BCM die sogenannte Fettfreie Masse (Magermasse), letztere bestimmt zusammen mit der Fettmasse das Gewicht des Menschen.

Die Abbildung 3 schlüsselt die einzelnen Körperkompartimente schematisch auf.

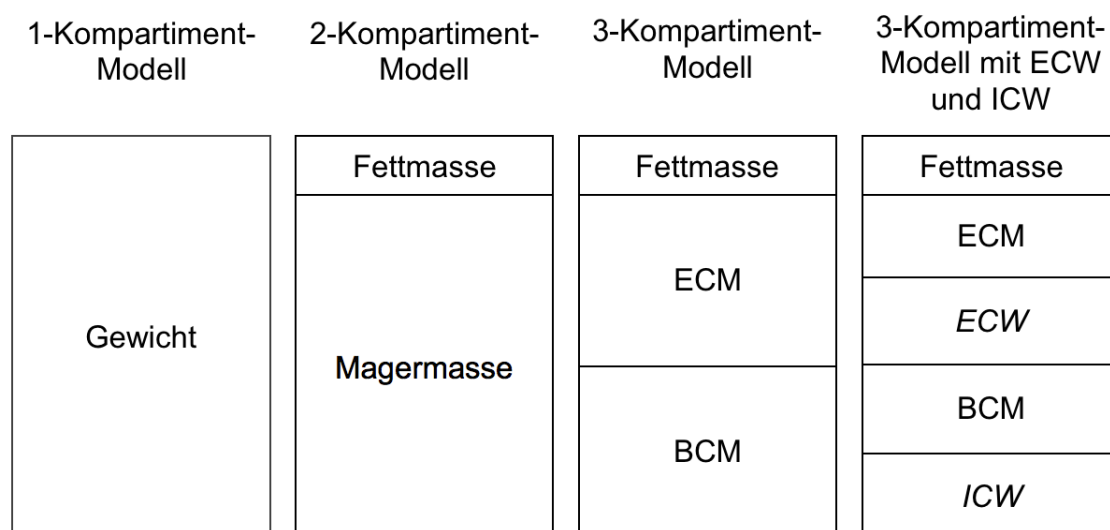


Abbildung 3: Grafische Darstellung der Körperkompartimente. Modifiziert aus (57)

ECM: Extrazellulärmasse; BCM: Körperzellmasse; ECW: extrazelluläres Wasser; ICW: intrazelluläres Wasser

Um die jeweiligen Anteile der Körperzusammensetzung zu bestimmen wurde ein phasensensitives BIA-Messgerät der Firma Data Input verwendet.

Die BIA ist ein nicht-invasives Verfahren, welches die Leitfähigkeit bzw. den elektrischen Widerstand des Körpers berechnet. Die Bestimmung erfolgt durch Anlegen einer 50 kHz Wechselspannung. In der Gebrauchsanleitung des BIA-Messgerätes Nutribox von Data Input wird das Verfahren wie folgt beschrieben (58):

„Über Hautelektroden wird ein homogenes elektrisches Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke in der Messperson erzeugt und der Gesamtwiderstand = Impedanz (Z) in Ω (Ohm) gemessen.

Die Impedanz eines biologischen Leiters setzt sich aus zwei Komponenten, der Resistance (R) und der Reactance (Xc), zusammen.

Die Resistance R ist der reine ohmsche Widerstand eines Leiters gegen Wechselstrom und ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Durch den hohen Anteil an Wasser und Elektrolyten ist die Magermasse ein guter Leiter für den Strom, während die Fettmasse einen hohen Widerstand hat.

Die Reactance Xc (kapazitiver Anteil) ist der Widerstand, den ein Kondensator Wechselstrom entgegensezt. Jede Zellmembran des Körpers wirkt durch ihre Protein-Lipid-Schichten und das Membranpotential als Minikondensator. Die Reactance ist damit ein Maß für die Körperzellmasse.

Zur getrennten Bestimmung dieser beiden Komponenten der Impedanz verfügen moderne BIA-Geräte über eine phasensensitive Elektronik. Das Messprinzip beruht darauf, dass durch Kondensatoren im Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung Δt entsteht: das Stromstärke-Maximum eilt dem Spannungs-Maximum voraus. Da Wechselstrom eine Sinusform hat, wird diese Verschiebung in Grad ($^{\circ}$) gemessen und als Phasenwinkel (α) bezeichnet. Würden nur Zellmembranen vorliegen, würde der Phasenwinkel 90 Grad betragen, reines Elektrolytwasser hätte einen Phasenwinkel von 0 Grad. Das Messgerät misst die oben genannten Parameter und liefert damit die Grundlage für die weitergehende Analyse der Körperzusammensetzung.

Unter Verwendung der 3 Parameter Resistance, Reactance und Phasenwinkel sowie weiterer Daten der Messperson (Gewicht, Größe, Geschlecht, Alter) kann durch

publizierte Formeln und spezielle Software, welche die entsprechenden statistischen Daten vergleichbarer Kollektive enthält, die Körperzusammensetzung berechnet und der Ernährungszustand beurteilt werden.“

Die nachstehende Abbildung 4, aus der gleichen Quelle, verdeutlicht die praktische Vorgehensweise bei der BIA-Messung. Es wurden insgesamt vier Gel-Elektroden, jeweils zwei an der Dorsalseite der unbedeckten rechten Hand und des unbedeckten rechten Fußes des in Rückenlage liegenden Patienten angebracht.

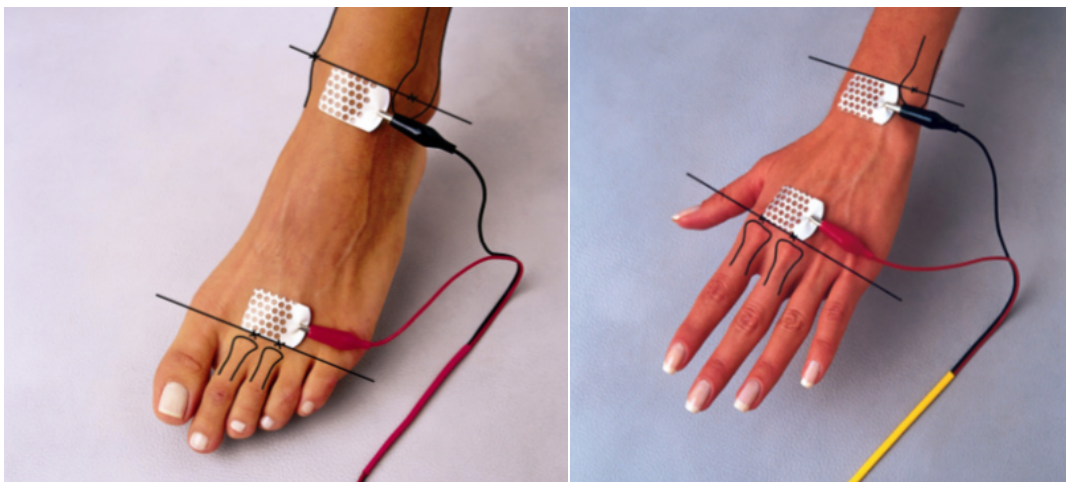


Abbildung 4: Position der Elektroden an Fuß- und Handrücken bei der BIA-Messung (58)

BIA: Bioelektrische Impedanzanalyse

Das elektronische Messgerät ermittelt daraufhin innerhalb einiger Minuten folgende Parameter:

Grundumsatz (Energieverbrauch in Ruhe)

Der Grundumsatz ist der Energieumsatz des Menschen, gemessen morgens, in nüchternem Zustand, während körperlicher und geistiger Ruhe, im Liegen und bei Indifferenztemperatur. Er nimmt mit dem Alter ab und ist bei Frauen niedriger als bei Männern (59).

Phasenwinkel α (Qualität der Magermasse)

Der Phasenwinkel α stellt eine Phasenverschiebung dar, die durch eine Zeitverschiebung zwischen den Maxima von Strom und Spannung innerhalb eines Wechselstromkreises entsteht. Er nimmt mit dem Alter ab und ist bei Frauen niedriger als bei Männern. Patienten mit erhöhten BMI-Werten weisen zugleich einen

erhöhten Phasenwinkel auf. Bei schweren Grunderkrankungen ist der Phasenwinkel erniedrigt. Extreme Werte des Phasenwinkels α ($< 0,5^\circ$ oder $> 10^\circ$) sind häufig Messfehler, wurden jedoch bei Intensivpatienten bereits beobachtet (60). Der Phasenwinkel ist ein signifikanter Prädiktor für den funktionellen Zustand und die Muskelfunktion bei onkologischen Patienten (24, 61-63).

Körperwasser (ECW und ICW)

Das gesamte Körperwasser ist im Extra- und Intrazellularraum enthalten und unterliegt alters- sowie geschlechtsabhängigen und konstitutionellen Einflüssen. Die Muskelmasse des Menschen ist äußerst wasserhaltig. Sinkt mit steigendem Lebensalter der Anteil an Muskelmasse, wird auch eine Abnahme des Interzellularvolumens beobachtet. Körperfett enthält dagegen nur wenig Wasser, was den geringeren Wasseranteil pro Körpergewicht bei Adipositas erklärt. Daraus folgt, dass Frauen, die im Vergleich zu Männern in der Regel einen höheren Fettanteil besitzen sowie ältere Patienten beider Geschlechter, einen geringeren Körperwasseranteil aufweisen (59). Die Resistenz R (Ohm) ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser (60).

Fettfreie Masse (FFM)

Die Fettfreie Masse stellt die Magermasse des Körpers dar, bestehend aus ECM (Extrazellulärmasse) und BCM (Körperzellmasse). Sie ist ein Ort essenzieller physiologischer Prozesse des Organismus. Während die ECM aus Interstitium, Knochen und Bindegewebe besteht, setzt sich die BCM aus der gesamten Muskel- und Organzellmasse des Körpers zusammen.

Der ECM/BCM-Index zeigt das Verhältnis von extra- zu intrazellulär an.

Fettmasse (FM)

Die Fettmasse kennzeichnet den Körperfettanteil, der dem menschlichen Körper als Hauptenergiereserve dient.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die durch Data-Input GmbH statistisch ermittelten Vergleichswerte der BIA-Messparameter. Diese wurden aus einem Normalkollektiv von Patienten mit einem BMI zwischen 19 und 25 kg/m² gebildet. Es erfolgte eine geschlechts- und altersspezifische Unterteilung. Hervorzuheben ist, dass die

nachfolgenden Normalbereiche keine Soll- oder Idealwerte darstellen, da sie nicht streng auf Daten gesunder, schlanker und sportlicher Patienten basieren.

Tabelle 4: Normalwerte der BIA-Daten gesunder Frauen mit einem BMI von 19-25 kg/m²

Definition des Normalbereichs über die Perzentilen 10 und 90. Modifiziert aus (57)

Frauen mit BMI 19-25 kg/m ²	Alter		
	18 - 29 Jahre	30 - 59 Jahre	60 - 69 Jahre
Grundumsatz (kcal)	1260 - 1460	1260 - 1455	1210 - 1415
Phasenwinkel (°)	5,2 - 6,8	5,2 - 6,8	4,7 - 6,4
ECM (kg)	19,1 - 25	19,1 - 25	19,5 - 25,7
BCM (kg)	20,4 - 26,7	20,4 - 26,6	18,8 - 25,3
ECM/BCM-Index	0,8 - 1,09	0,8 - 1,1	0,86 - 1,23
Fettfreie Masse (kg)	40,7 - 50,4	40,8 - 50,4	39,8 - 49,4
Körperfett (%)	23,4 - 35,4	23,3 - 35	22,7 - 35
Körperwasser (l)	29,8 - 36,9	29,9 - 36,9	29,1 - 36,1

Tabelle 5: Normalwerte der BIA-Daten gesunder Männer mit einem BMI von 19-25 kg/m²

Definition des Normalbereichs über die Perzentilen 10 und 90. Modifiziert aus (57)

Männer mit BMI 19-25 kg/m ²	Alter		
	18 - 29 Jahre	30 - 59 Jahre	60 - 69 Jahre
Grundumsatz (kcal)	1450 - 1870	1495 - 1810	1410 - 1690
Phasenwinkel (°)	6,0 - 7,7	5,6 - 7,4	4,7 - 6,6
ECM (kg)	23,2 - 31,8	23,7 - 32,2	24,6 - 33,7
BCM (kg)	29,3 - 39,6	27,8 - 37,8	25,1 - 34
ECM/BCM-Index	0,68 - 0,93	0,72 - 0,99	0,82 - 1,24
Fettfreie Masse (kg)	53,5 - 69,8	52,6 - 68,6	51,4 - 66,1
Körperfett (%)	10,6 - 24,5	12,5 - 25,7	12,1 - 25,6
Körperwasser (l)	39,1 - 51,1	38,5 - 50,2	37,6 - 48,4

3.8.3 Trizepshautfaltenmessung

Die Dicke der Trizepshautfalte ließ sich mithilfe eines Kalipers (Hautfaltenmessgerät) beim stehenden Patienten mit entspannt herunterhängenden Armen ermitteln. Dabei wurde eine Hautfalte im Mittelpunkt zwischen Acromion und Processus coronoideus ulnae, an der Hinterseite des Oberarms angehoben, das Kaliper senkrecht angesetzt und vorsichtig eingerastet. Es wurden jeweils die rechte und die linke Seite gemessen und die Werte in Millimetern angegeben (64).

Vergleichswerte der Trizepshautfaltendicke können der Perzentilentabelle aus einer Arbeit von Frisancho et al. entnommen werden. Demnach lag die 10. Perzentile in der Altersgruppe von 65 bis 74,9 Jahren für Männer bei 6mm und für Frauen bei 14mm. Die 90. Perzentile lag für Männer bei 19mm und für Frauen bei 34mm (65).

3.9 Depression-Angst-Stress-Screening (DASS-21)

Zur Erfassung des psychischen Befindens und der subjektiven Belastung der Patienten wurde das Depression-Angst-Stress-Screening (DASS-21) verwendet (66). Der Fragebogen umfasst die drei psychologischen Skalen: Depression, Angst, Stress, welche jeweils sieben Testfragen (Items) in unterschiedlicher Reihenfolge enthalten.

Die Studienpatienten wurden gebeten jede der Testfragen bezogen auf den Zeitraum der letzten Woche mit einem Punktwert von 0 (traf gar nicht auf mich zu) bis 3 (traf sehr stark auf mich zu oder die meiste Zeit) zu beantworten.

Skala D (Depression): Items 3, 5, 10, 13, 16, 17, 21

Skala A (Angst): Items 2, 4, 7, 9, 15, 19, 20

Skala S (Stress): Items 1, 6, 8, 11, 12, 14, 18

Anschließend wurden die Punktwerte der Testfragen für die jeweilige Skala addiert. Der Grenzwert für Depression lag dabei bei 10 Punkten, für Angst bei 6 Punkten und für Stress ebenfalls bei 10 Punkten.

3.10 Laborparameter

Die Parameter des Speziallabors zur Erfassung des oxidativen Status (TOS und SOD) sowie der subklinischen Entzündung (IL-6, PAI-1 und hs-CRP) konnten bei jeweils 17 von 45 Patienten für die Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 erfasst werden.

Variierende Fallzahlen zeigten sich bei den Entzündungsparametern im Rahmen des Routinelabors (CRP, Ferritin, Leukozyten) sowie für die ernährungsspezifischen Parameter. Letztere wurden weiter in die Parametergruppen der „Proteine“ (Gesamt-Eiweiß, Albumin, Präalbumin), der „Lipide“ (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL/HDL-Quotient), der „Elektrolyte, Vitamine und Hormone“ (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, Kupfer, Selen, Zink, Vitamin B12, Folsäure, 25-OH-Vitamin D, Parathormon intakt) unterteilt.

3.10.1 Entnahme der Blutproben

Zur Gewinnung der Blutproben wurden die Patienten in nüchternem Zustand venös punktiert. Dies erfolgte bei bereits stationären Patienten auf den jeweiligen Stationen und bei ambulanten Patienten durch deren Einbestellung in die Ernährungsambulanz der Uniklinik Mainz.

Die Blutentnahme wurde im Rahmen der routinemäßigen, vom behandelnden Arzt angeordneten Blutuntersuchung durchgeführt und ersparte den Patienten damit eine zusätzliche Punktion. Es wurden S-Monovetten (Serum-Gel, Lithium-Heparin, Kalium-EDTA, Citrat) der Firma Sarstedt verwendet.

3.10.2 Vorbereitung und Analyse der Blutproben des Routinelabors

Folgende Laborparameter der Studienpatienten wurden durch das Zentrallabor der Uniklinik Mainz am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin bestimmt:

Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, CRP, Leukozyten, Gesamt-Eiweiß, Albumin, Präalbumin, Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin,

LDL/HDL-Quotient, Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, Vitamin B12, Folsäure, 25-OH-Vitamin D, Kupfer, Selen, Zink, Parathormon intakt.

3.10.3 Vorbereitung und Analyse der Blutproben des Speziallabors

Die Blutproben zur Bestimmung der Parameter des oxidativen Status (TOS, SOD) und der subklinischen Entzündung (IL-6, hs-CRP, PAI-1) wurden, mit einem Patientenetikett ohne Barcode versehen, im Labor der Uniklinik Mainz vorbereitet, gelagert und ausgewertet. Es wurden Pipettierinstrumente, inklusive Aufsatz und Mikroreaktionsgefäße der Firma Eppendorf verwendet.

Für die einzelnen präanalytischen Arbeitsschritte standen die Zentrifugen des Instituts für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz zur Verfügung. Das Vermischen der Blutprodukte mit Flüssigkeiten wie NaCl (Natriumchlorid) oder H₂O (Wasser) zwischen den Arbeitsschritten geschah stets manuell. Die Gefrierschränke befanden sich in räumlicher Nähe und waren auf eine konstante Temperatur von -20°C voreingestellt. Das Tragen von Schutzhandschuhen, Schutzbrille, Laborkittel und Mundschutz wurde während der Laborarbeit konsequent durchgeführt, auch wurde sorgfältig und genau gearbeitet sowie der Arbeitsplatz und verwendete Materialien und Geräte beim Verlassen gründlich desinfiziert. Im Folgenden ist die genaue Abfolge der Arbeitsschritte zur Probenaufbereitung und -analyse dargestellt.

TOS (EDTA-Plasma)

Die EDTA-Plasma-Monovette aus venösem Nüchternblut wurde bei 2800g und 37°C circa 10min zentrifugiert, der resultierende Überstand anschließend in ein mit „TOS“ beschriftetes Mikroreaktionsgefäß überführt und bei -20°C eingefroren.

Zur Probenanalyse wurde das photometrische Testsystem „PerOx-Assay“ der Firma Immundiagnostik AG verwendet, welches die Gesamtheit der in der Probe enthaltenen Lipidperoxide bestimmt. Das Testprinzip bei dieser Methode beruht auf eine direkte Korrelation zwischen freien Radikalen und Lipidperoxiden und erlaubt somit eine näherungsweise Einschätzung des oxidativen Status in biologischen Proben. Der Normalbereich des TOS liegt bei < 200µmol/l. Eine mäßige oxidative Belastung besteht bei 200-350 µmol/l, eine starke oxidative Belastung bei >

350µmol/l. Die genaue Abfolge der Arbeitsschritte zur Probenanalyse ist der Arbeitsanleitung „PerOx (TOS/TOC) Kit“ zu entnehmen (67).

SOD (Lithium-Heparin-Plasma)

Zur Bestimmung der SOD-Aktivität anhand des Lithium-Heparin-Plasmas wurden jeweils 0,25ml Blut in insgesamt vier mit „SOD“ beschriftete Mikroreaktionsgefäße überführt und 10min bei 3000g und 37°C zentrifugiert.

Nach dieser ersten Zentrifugation wurde das Plasma in den Mikroreaktionsgefäßen mittels Pipette vom Blutkuchen getrennt und verworfen.

Nun erfolgten insgesamt vier Waschungen der Erythrozyten mit anschließender Zentrifugation nach jeder Waschung. Hierbei wurden jeweils 1,5ml 0,9%ige NaCl-Lösung in die den Blutkuchen enthaltenden Mikroreaktionsgefäße gegeben, diese verschlossen und durch leichtes manuelles Schütteln vermischt. Danach erfolgte die zweite Zentrifugation (3000g, 10min). Nach der zweiten Zentrifugation wurde das Plasma erneut vom Blutkuchen abpipettiert und verworfen sowie die zuvor beschriebenen Vorgänge wiederholt.

Nach der letzten Waschung und Zentrifugation wurden die vier SOD-Mikroreaktionsgefäße erneut vom Plasma getrennt und anschließend mit kaltem, destillierten Wasser bis zu einer festgelegten Markierung (bei circa 1,0ml) aufgefüllt, manuell geschüttelt und bei -20°C eingefroren.

Zur Bestimmung der SOD-Aktivität wurde der „RanSOD Test“ der Firma Randox verwendet. Das Testprinzip bei dieser Methode beruht auf einer Bildungshemmung des roten Farbstoffes Formazan durch das Enzym SOD. Formazan entsteht aus der Reaktion der chemischen Verbindung 2-(4-Iodophenyl)-3-(4-Nitrophenol)-5-Phenyltetrazoliumchlorid (I.N.T.) mit Superoxidradikalen. Der Normbereich der SOD liegt bei 1102 bis 1601U/gHb. Die genaue Abfolge der Arbeitsschritte zur Probenanalyse ist der Arbeitsanleitung „RANSOD Superoxide dismutase RX Monza“ zu entnehmen (68).

IL-6 (Serum)

Die Serum-Monovette wurde in einem Zeitintervall von 24h nach erfolgter Blutentnahme zentrifugiert (2800g, 10min, 37°C) und durch Überführen in jeweils zwei mit „Serum“ beschriftete Mikroreaktionsgefäße von den Blutzellen getrennt. Anschließend wurden die Proben ebenso bei -20°C eingefroren.

Im Rahmen des analytischen Teils wurden die Proben mit einem biotinylierten, monoklonalen IL-6-spezifischen Antikörper inkubiert. Anschließend erfolgte eine zweite Inkubation mittels Zugabe von monoklonalen mit Ruthenium-Komplex markierten IL-6-spezifischen Antikörpern sowie Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln. In einem angelegten Spannungsfeld wurde schließlich eine Chemilumineszenzemission generiert und mit dem Photomultiplier gemessen (Elektro-Chemilumineszenz Immuno Assay – ECLIA). Das verwendete Analysegerät war das Modell Cobas e411 der Marke COBAS® von Roche Diagnostics GmbH. Der Normbereich des IL-6 liegt bei < 7 pg/ml.

Hs-CRP (Serum)

Für die präanalytischen Arbeitsschritte zur Bestimmung der hs-CRP Konzentration im Serum wurde analog zu IL-6 verfahren. Die anschließende Messmethode basiert auf dem Prinzip der „Immunturbidimetrie“. Hierbei reagiert das hs-CRP in der Probe mit dem latexverstärkten Antikörper im Reagenz zu einem Antigen-Antikörper-Komplex. Gemessen wurde die entstandene Trübungsänderung, die sich proportional zur hs-CRP-Menge verhielt. Der Normbereich des hs-CRP liegt bei < 5 mg/l.

PAI-1 (Citrat-Plasma)

Die Citrat-Plasma-Monovette wurde in einem Zeitintervall von 24h nach erfolgter Blutentnahme zur Plasmagewinnung zentrifugiert (2800g, 10min, 37°C), durch Überführen in ein mit „PAI-1“ beschriftetes Mikroreaktionsgefäß von den Blutzellen getrennt und bei -20°C eingefroren.

Die Bestimmung der PAI-1 Aktivität erfolgte mittels Technozym® PAI-1 Actibind® ELISA-Teststreifen. Der Normalbereich der ermittelten PAI-1-Aktivität im Plasma liegt bei 1-7 U/ml.

3.11 Ernährungsintervention

Wie bereits beschrieben, wurde bei Patienten ab einem NRS Score von 3 ein individuelles und umfassendes Ernährungsassessment durch das Ernährungsteam der Uniklinik Mainz durchgeführt. Ein vorhandenes Ernährungsrisiko mit NRS \geq 3 legitimierte die Indikationsstellung einer Ernährungsintervention, sodass gemeinsam

mit den Patienten und in Anbetracht aller erhobenen Anamnese- und Untersuchungsergebnisse ein speziell auf die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten abgestimmter Ernährungsplan erstellt wurde. Dieser beinhaltet nach individueller Nutzen-Risiko-Analyse die Empfehlung einer von den DGEM-Leitlinien empfohlenen, stufenweise Herangehensweise an die unterschiedlichen „Formen der Ernährung oder des Ernährungssupports“. Die Tabelle 6 zeigt die einzelnen Stufen des Ernährungssupports. Stufe I beinhaltet mitunter eine Ernährung mittels Normalkost, Sonderkost oder die zusätzliche Anreicherung von Speisen. Stufe II schließt alle Maßnahmen der vorangegangenen Stufe mit ein und beinhaltet zusätzlich oral bilanzierte Diäten (Trinknahrung). Stufe IV besteht aus einer totalen enteralen Ernährung, Stufe VII aus einer totalen parenteralen Ernährung. Letztere wird als unnatürlichste Form der Ernährung gesehen. Die Zwischenstufen III, V und VI umfassen jeweils Kombinationen der einzelnen Ernährungsformen. Die „goldene Regel“ des Ernährungssupports empfiehlt „die Ausschöpfung der oralen (Rest-) Kapazität zur Nahrungsaufnahme und die Wahl eines möglichst natürlichen Ernährungszugangs“ (19).

Im Anschluss an die mehrwöchige Ernährungsunterstützung wurde im Rahmen der Follow-up Untersuchung zum Beobachtungszeitpunkt T1 der Therapieerfolg bewertet, hierbei galt es insbesondere folgende Aspekte und Ziele zu evaluieren:

- Erhaltung oder Verbesserung des Ernährungszustands sowie Gewichtsstabilisierung
- Verbesserung der BIA-Messwerte
- Verbesserung der Ernährungsparameter im Blut (Mikronährstoffe, Proteine etc.)
- Rückgang des oxidativen Stresses und der Entzündungsparameter

Tabelle 6: Stufenschema der Ernährung, DGEM-Leitlinie (19)

Stufe	Form der Ernährung oder des Ernährungssupports
I	Normalkost Sonderkostform Speisenanreicherung (Makro-, Mikronährstoffe) Diätberatung
II	I + orale bilanzierte Diäten (OBD)
III	I, II + supplementierende enterale/parenterale Ernährung
IV	Totale enterale Ernährung
V	Enterale Ernährung + parenterale Ernährung
VI	Parenterale Ernährung + minimale enterale Ernährung
VII	Totale parenterale Ernährung

3.11.1 Enterale Ernährung (Sonderkost und Speisenanreicherung)

Gemäß der DGEM-Leitlinie für klinische Ernährung hat die orale Nahrungssupplementation, wann immer möglich, Priorität bei der Wahl der künstlichen Ernährungsform (19).

In dieser Studie erhielt die Mehrzahl der Patienten Sonderkost in Form von hochkalorischer Trinknahrung, beispielsweise von den Firmen Fresenius Kabi oder Nutricia.

Als Hauptindikation galt der aktuelle Ernährungszustand des Patienten und besonders dessen Unvermögen seinen täglichen Energie- und essenziellen Nährstoffbedarf durch Normalkost hinreichend zu decken (49).

Es besteht im Allgemeinen ein starker Konsens darüber, dass orale und enterale Ernährungssupplementation vor dem stationären Krankenhausaufenthalt und dem Start einer Therapie begonnen werden sollte (49). Allen Studienpatienten, bei denen eine rein orale Ernährung möglich war, wurde ein Rezept für Trinknahrung ausgestellt, mit der Empfehlung diese anhand ihres individuellen Ernährungsplans einzunehmen. Stationären Patienten wurde die Trinknahrung zusätzlich zur Krankenhauskost bereitgestellt.

3.11.2 Enterale Ernährung (Sondenkost)

Vollbilanzierte Ernährung über eine Sonde oder ein an den Darm angeschlossenes Stoma wurde gemäß DGEM-Leitlinien bei Patienten, bei denen die „orale Nahrungsaufnahme voraussichtlich länger als 3 Tage unmöglich oder länger als 10 Tage unzureichend (< 50 % des Bedarfs) war, begonnen (19).

Einen häufigen Grund für eine begrenzte orale Nahrungsaufnahme stellten beispielsweise Schluckstörungen dar, die gerade bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen oder hohen Magenkarzinomen postoperativ auftraten. Im Verlauf wurde die Notwendigkeit einer Sondenernährung in regelmäßigen Abständen reevaluiert.

3.11.3 Parenterale Ernährung

Patienten mit schwerem „ernährungsmedizinischen Risiko“ (schwere Mangelernährung, große operative Eingriffe) erhielten bevorzugt und leitliniengerecht gemäß DGEM eine parenterale (vollparenterale oder supplementierend parenterale) Ernährung mittels intravenöser Nährstoffgabe, sofern eine adäquate Energiezufuhr durch orale/enterale Ernährung nicht sicherzustellen war (19).

3.12 Statistische Auswertung

Die Daten und Fragebögen wurden pseudoanonymisiert erhoben. Jeder Anamnese- und Fragebogen wurde mit den Initialen des Patienten sowie dessen Geburtsdatum versehen, um eine anschließende Zuordnung zu ermöglichen. Die Blutproben der Patienten wurden durchnummeriert und die Datenzugehörigkeit über die zugeteilten Patientennummern in einer Excel-Tabelle erfasst. Die gesamten Daten wurden anschließend in die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics eingepflegt und statistisch ausgewertet.

Dem Problem der fehlenden Werte im Datensatz wurde anhand der Methode „Listenweiser Fallausschluss“ begegnet. Demnach wurden nur vollständige Beobachtungen, die für beide Beobachtungszeitpunkte vorhanden waren, in die Analysen miteinbezogen.

3.12.1 Signifikanzniveau α und p-Wert

Als lokales Signifikanzniveau α bezeichnet man die Wahrscheinlichkeit mit der bei einem Hypothesentest die Nullhypothese H_0 fälschlicherweise verworfen werden kann. Unter Berücksichtigung der Konsequenz dieses sogenannten Fehlers 1. Art wird häufig ein Grenzwert für das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Liegt der p-Wert, definiert als die Überschreitungswahrscheinlichkeit, unterhalb des lokalen Signifikanzniveaus α ($p < 0,05$), wird die Nullhypothese H_0 zugunsten der Alternativhypothese H_1 verworfen.

3.12.2 Multiples Testen

In der vorliegenden explorativen Datenanalyse ist eine Vielzahl an zusammengehörigen Hypothesentests ohne multiple Testkorrektur (Fehlerkorrektur bzw. Anpassung des Signifikanzniveaus) durchgeführt worden. Eine „Alphafehler-Kumulierung“ ist demnach nicht auszuschließen.

Die hierbei ermittelten p-Werte wurden daher lediglich als „statistisch auffällig“, nicht jedoch als „statistisch signifikant“ bezeichnet.

3.12.3 Prüfung auf Normalverteilung

Im Rahmen einer deskriptiven univariaten Analyse wurden die zu vergleichenden Stichproben, sofern beide einen Stichprobenumfang von $n > 15$ aufwiesen, auf Normalverteilung geprüft.

Hierzu wurde zunächst der Shapiro-Wilk-Test verwendet, welcher im Vergleich zu anderen Testverfahren zwar eine höhere Teststärke (Power) aufweist, diese jedoch bei kleineren Stichprobengrößen dennoch gering ausfällt (69).

Ergänzend wurden die Verteilungseigenschaften der erhobenen Daten grafisch mittels Histogrammen mit Normalverteilungskurve und Q-Q-Diagrammen überprüft. Bei kleineren Stichprobenumfängen ($n < 15$) war eine Beurteilung der Normalverteilung nur schwer möglich, sodass von einer Verteilungsprüfung der zu vergleichenden Stichproben abgesehen und zur weiteren statistischen Auswertung ein verteilungsunabhängiges Testverfahren gewählt wurde.

3.12.4 Lagemaße

Die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen, Minima und Maxima sowie Mediane und Quartile wurden für die erhobenen Parameter tabellarisch aufgeführt. Bei nicht normalverteilten Daten besitzen die Mediane gegenüber den Mittelwerten eine höhere Aussagekraft.

3.12.5 Gepaarter T-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Die verbundenen (abhängigen) Stichproben der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 wurden anhand eines gepaarten T-Test auf die Unterschiede ihrer Mittelwerte (bei normalverteilten Daten) sowie anhand eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf die Unterschiede ihrer Mediane (bei nicht normalverteilten Daten) überprüft. Untersucht wurden sowohl die Daten des Gesamtkollektiv als auch die Daten der Patientengruppe G_{M0} , die keine Fernmetastasierung aufwies und der Patientengruppe G_{M1} , die unter einem bereits metastasierten Tumor litt.

3.12.6 T-Test für unverbundene Stichproben und Mann-Whitney-U-Test

Mittels eines T-Tests für unabhängige Stichproben bei normalverteilten Daten wurden die Patientengruppe G_{M0} und G_{M1} unter der Bedingung, dass Varianzgleichheit vorlag (Levene-Test), auf die Unterschiede ihrer Mittelwerte hin getestet. Zum Gruppenvergleich der nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

3.12.7 Rangkorrelationsanalyse nach Spearman

Um vorhandene Zusammenhänge festzustellen wurden die metrischen Parameter des oxidativen Stresses und der subklinischen Entzündung jeweils miteinander sowie mit ausgewählten Ernährungsparametern mittels der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman bivariat korreliert. Es wurden ausschließlich Korrelationen zwischen Parametern, die zum gleichen Beobachtungszeitpunkt erhoben wurden, durchgeführt

und in Streudiagrammen präsentiert. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (ρ), als Maß für die Effektstärke r , wurde wie folgt eingeteilt: $\rho = 0,1$ entsprechend einem schwachen Effekt; $\rho = 0,3$ entsprechend einem mittleren Effekt; $\rho = 0,5$ entsprechend einem starken Effekt.

3.12.8 Exakter Fisher-Test

Um festzustellen, ob die abhängigen Zielgrößen Depression, Angst und Stress des DASS-21 Fragebogens bei Ersterfassung mit gewissen Faktoren (Geschlecht, Metastasen, Begleitsymptome) assoziiert waren, wurden Kreuztabellen mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (spaltenweise) sowie gruppierte Balkendiagramme angefertigt.

Die Stärke des Zusammenhangs wurde dabei anhand des Zusammenhangmaßes ϕ gemessen. Die Grenzen für die Einteilung lagen bei $\phi < 0,1$ entsprechend einem schwachen Effekt; $\phi < 0,3$ entsprechend einem mittelstarken Effekt; $\phi < 0,5$ entsprechend einem starken Effekt.

3.13 Finanzierung der Studie

Die Studie konnte dank einer Stufe I inneruniversitären Förderung, beantragt und bewilligt für Frau Prof. Dr. Anca Zimmermann, realisiert werden.

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Patienten

4.1.1 Diagnosen

Bei allen 45 Studienpatienten wurde ein gastrointestinaler Tumor diagnostiziert. Bei der Mehrheit der Patienten entstammte dieser dem oberen Gastrointestinaltrakt. Die Abbildung 5 zeigt die Anzahl und die relativen Häufigkeiten der vorkommenden Tumorentitäten bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv.

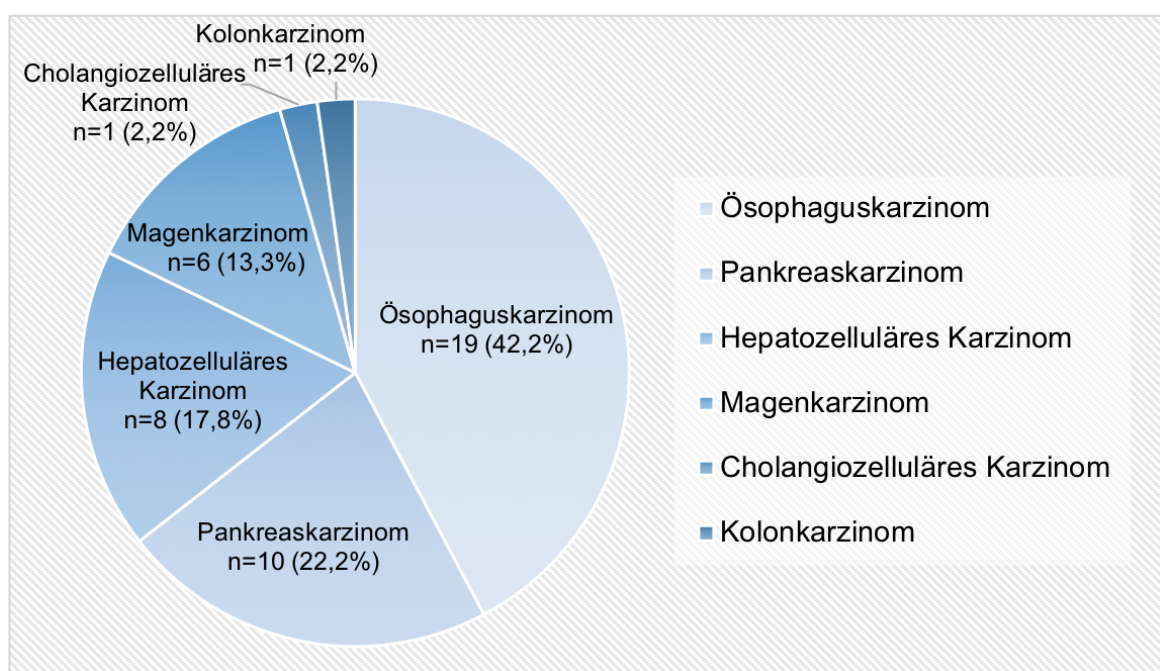


Abbildung 5: Tumorentitäten innerhalb des Patientenkollektivs

Angabe der Anzahl der verschiedenen Tumorentitäten und der relativen Häufigkeiten

Weiterhin wurde beobachtet, dass über die Hälfte der Patienten bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufwies. In Zahlen waren das 26 Patienten (57,8 %) mit metastasiertem Tumor im Zeitraum der Datenerhebung, darunter 5 Patienten mit nachgewiesenen Metastasen in zwei und 2 Patienten in drei unterschiedlichen Organen. Die übrigen 19 Patienten (42,2 %) waren zum Zeitpunkt der Erhebung metastasenfrei. Die Abbildung 6 veranschaulicht das Aufkommen an Metastasen innerhalb des Patientenkollektivs. Es handelt sich hierbei um die Anzahl und die relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen Metastasenlokalisationen bezogen auf das Gesamtkollektiv.

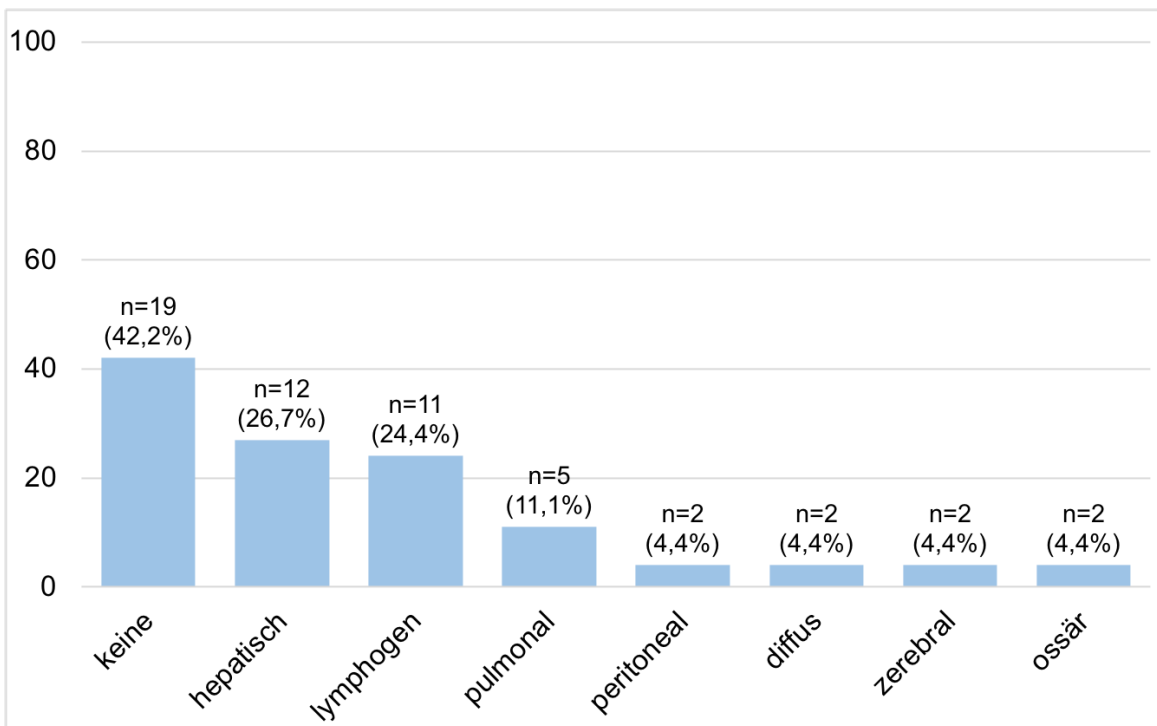


Abbildung 6: Metastasenlokalisationen innerhalb des Patientenkollektivs

Angabe der Anzahl der betroffenen Patienten und der relativen Häufigkeiten

In Hinblick auf Vorerkrankungen gaben 4 der 45 Patienten (8,9 %) an, an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt zu sein, 41 Patienten (91,1 %) waren diesbezüglich gesund. Innerhalb des Patientenkollektivs waren ferner 16 Patienten (35,6 %) Diabetiker, wobei 2 Patienten an Diabetes mellitus Typ 1 und 14 Patienten an Diabetes mellitus Typ 2 litten. Die übrigen 29 Patienten (64,4 %) hatten keinen Diabetes. Insgesamt 4 Patienten (8,9 %) gaben zudem an, sowohl an einer koronaren Herzkrankheit als auch an Diabetes mellitus erkrankt zu sein.

4.1.2 Allgemeinzustand

Bei Baseline war es möglich den Allgemeinzustand der Patienten in eine von drei Kategorien einzuteilen. Da keine Fragebögen verwendet wurden, beruht diese Einteilung auf eine rein subjektive Einschätzung. Hierbei wurde bei 32 Patienten (71,1 %) ein „nicht reduzierter“ Allgemeinzustand festgestellt, bei 4 Patienten (8,9 %) ein „leicht bis mäßig reduzierter“ und bei 9 Patienten (20 %) ein „stark reduzierter“ Allgemeinzustand.

4.1.3 Begleitsymptome

Einmalig bei Baseline wurde das Vorhandensein von Inappetenz, Dysphagie, Übelkeit und Erbrechen sowie von sonstigen Begleitsymptomen erfragt.

Die Evaluation dieser Symptome diente der Charakterisierung der Patientengruppe und der Ursachensuche für die Mangelernährung.

Von den insgesamt 45 befragten Patienten gaben 16 (35,6 %) das Symptom Dysphagie an, entsprechend einer Schluckstörung, die sowohl ohne Symptome als auch mit Druckgefühl oder Schmerz auftreten kann. 15 Patienten (33,3 %) berichteten von anhaltender Inappetenz und 7 (15,6 %) von Übelkeit und Erbrechen. Insgesamt 16 Patienten (35,6 %) gaben an vollständig beschwerdefrei zu sein. Die Mehrheit der Patienten nannte mehr als ein Begleitsymptom. Zu den sonstigen Symptomen zählten Oberbauchschmerzen, Meteorismus, Völlegefühl, Müdigkeit, Leistungsabfall, Stuhlveränderungen, Schlaflosigkeit, Ekel vor bestimmten Nahrungsmitteln, Reflux, Sodbrennen oder ein retrosternales Druckgefühl. Die Abbildung 7 gibt Auskunft über die Anzahl und die relativen Häufigkeiten der häufigsten Begleitsymptome.

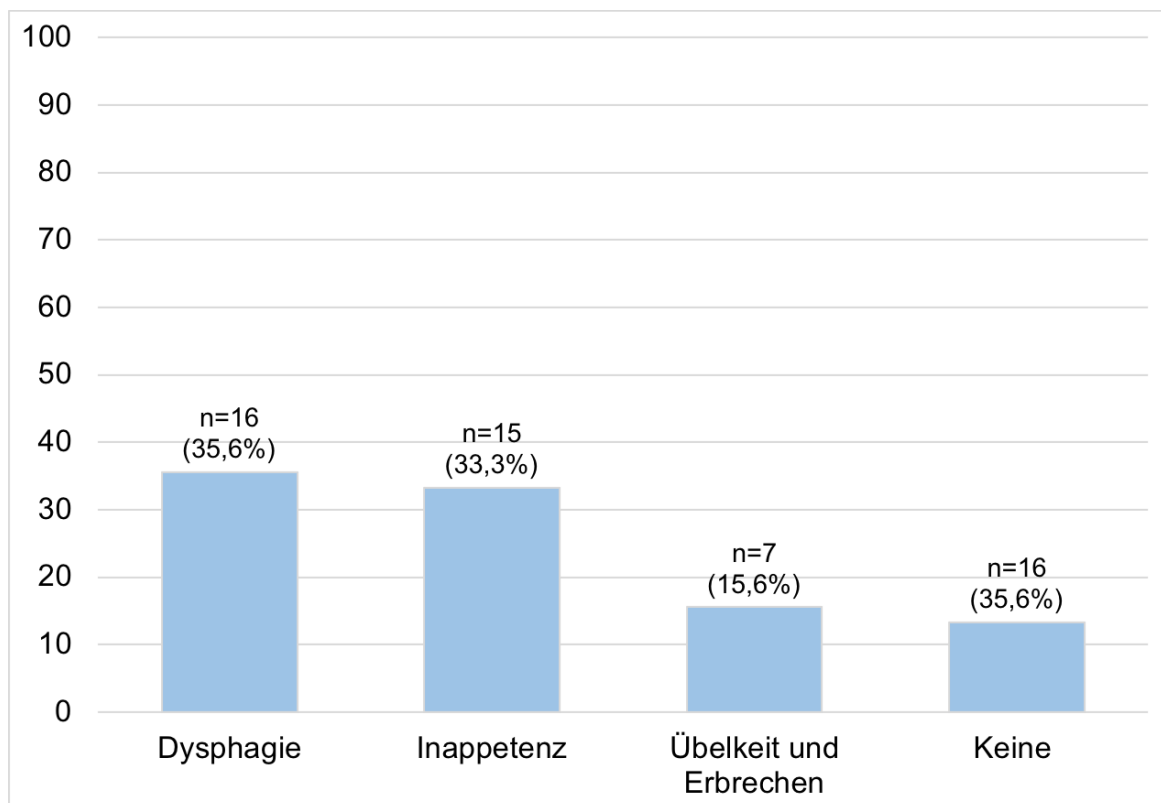


Abbildung 7: Begleitsymptome innerhalb des Patientenkollektivs

Angabe der Anzahl der betroffenen Patienten und der relativen Häufigkeiten

4.1.4 Nikotinkonsum

29 der 45 Patienten (64,4 %) gaben einen regelmäßigen Nikotinkonsum von mindestens 1 „pack year“ (py) bis zur Baseline an, die restlichen 16 (35,6 %) waren bis dato Nichtraucher gewesen.

Innerhalb der Gruppe der Raucher lag der Mittelwert der Anzahl an konsumierten Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl an Raucherjahren bei 30,9 py, der Median bei 30 py.

4.1.5 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese in Bezug auf Krebserkrankungen hatten 17 Patienten (37,8 %) zu verzeichnen. 20 Patienten (44,4 %) verneinten diese Frage. Lediglich 8 Patienten (17,8 %) konnten keine Angaben darüber machen. Die am häufigsten genannte Tumorentität in der Verwandtschaft war das Mammakarzinom, welches von 5 der 17 Patienten (29,4 %) angegeben wurde.

4.1.6 Depressionsfragebogen DASS-21

Die einmalige Erhebung des DASS-21 Fragebogens bei Baseline wurde bei 43 Patienten umgesetzt. 2 Patienten lehnten das DASS-21 Screening ab. Es diente der Einschätzung der persönlichen Belastung sowie des psychischen Befindens der Patienten in Hinblick auf ihre Erkrankung.

Unter den 43 befragten Patienten konnte bei 7 Patienten (16,3 %) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer depressiven Störung ermittelt werden. Ebenfalls 7 Patienten (16,3 %) wiesen ein erhöhtes Risiko für eine Angststörung auf. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten vermehrten Stresses wurde bei 10 Patienten (23,3 %) diagnostiziert. 31 Patienten (72,1 %) besaßen in keiner der drei Kategorien ein erhöhtes Risiko.

4.1.7 Portimplantation und Chemotherapie

An der Universitätsmedizin Mainz wurde bei 31 von 45 Patienten (68,9 %) innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie ein Port implantiert. Die Portimplantation erfolgte in der Regel mit dem Ziel eine Chemotherapie durchzuführen, die im interdisziplinären Tumorboard der Medizinischen Kliniken geplant wurde. Nicht bei allen Patienten mit Portsystem konnte jedoch die geplante Chemotherapie initiiert werden. Gründe hierfür waren das Vorliegen einer palliativen Situation, eine plötzliche Verschlechterung des Allgemeinzustands oder Tod.

Bei 28 Patienten (62,2 %) war eine Chemotherapie an der Universitätsklinik Mainz geplant. Einige dieser Patienten sollten eine kombinierte Radiochemotherapie oder eine Chemotherapie mit vorausgehender oder anschließender Operation erhalten. Zu den am häufigsten verabreichten Chemotherapeutika, die teilweise auch kombiniert zur Anwendung kamen, gehörte das Therapieregime FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) sowie unterschiedliche Kombinationen mit dem platinhaltigen Zytostatikum Cisplatin (Cisplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Permetrexed, Cisplatin/5-Fluorouracil). Ferner erhielten einige Patienten das Therapieregime EOX (Epirubicin, Oxaliplatin, „Xeloda“ = Capecitabin), andere wurden nach dem Schema FLOT (5-Fluorouracil, „Leucovorin“ = Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel) behandelt.

Zu den chirurgischen Maßnahmen zählten eine Ösophagusresektion, eine subtotale oder totale Gastrektomie, eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple oder Traverso-Longmire oder eine Hemikolektomie)

Bei den 17 übrigen Patienten (37,8 %) konnte zum Zeitpunkt T1 der Datenerhebung keine geplante tumorspezifische Therapie erfasst werden. Hierunter befanden sich Patienten, die im Rahmen eines „Best Supportive Care“ (BSC) Ansatzes lediglich eine symptomorientierte Unterstützung erhielten (n=6) oder, aufgrund ausstehender Diagnostik, noch kein therapeutisches Procedere besaßen (n=2). Ein Patient verstarb innerhalb des kurzen Beobachtungsintervalls vor Therapiebeginn (n=1). Ferner entschied sich ein kleiner Teil der Patienten für eine heimatnahe Therapie (n=8). Eine Darstellung der verabreichten Chemotherapeutika mit Angabe ihrer absoluten Häufigkeiten ist in der nachfolgenden Abbildung 8 dargestellt.

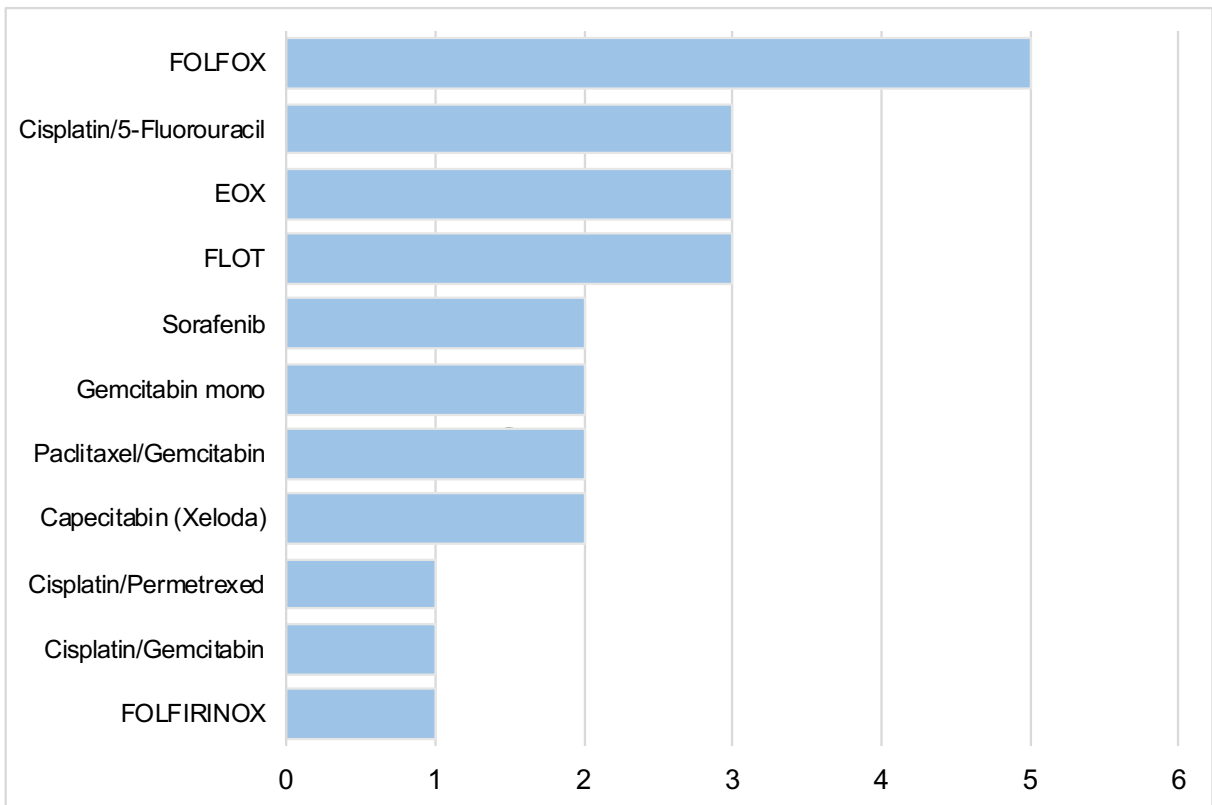


Abbildung 8: Geplante Chemotherapien

Angabe der absoluten Häufigkeiten; FOLFOX: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin; EOX: Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin; FLOT: 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel; FOLFIRINOX: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin

4.1.8 Überlebenszeiten

Von den 45 in die Studie eingeschlossenen Patienten überlebten 23 (51,1 %) länger als 6 Monate ab Einschlussdatum T0. 12 Patienten (26,7 %) verstarben noch vor Ablauf dieser 6 Monate. Bei 10 Patienten (22,2 %) konnten diesbezüglich keine Verlaufsdaten ermittelt werden.

4.2 Ernährungsformen

Alle 45 Studienpatienten erhielten einen Ernährungssupport. Darunter befanden sich 33 (73,3 %), die eine rein orale Ernährung, entweder in Form von bilanzierter Trinknahrung oder durch Anreicherung der Mahlzeiten, erhielten. Weiterhin wurden 2 Patienten (4,4 %) ausschließlich per Sondennahrung ernährt. Eine ausschließlich parenterale Ernährung wurde bei keinem der Patienten

durchgeführt. Kombinationen aus zwei oder drei Ernährungsformen nahmen insgesamt 10 Patienten (22,2 %) in Anspruch.

Eine detaillierte Übersicht mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten gibt die Abbildung 9.

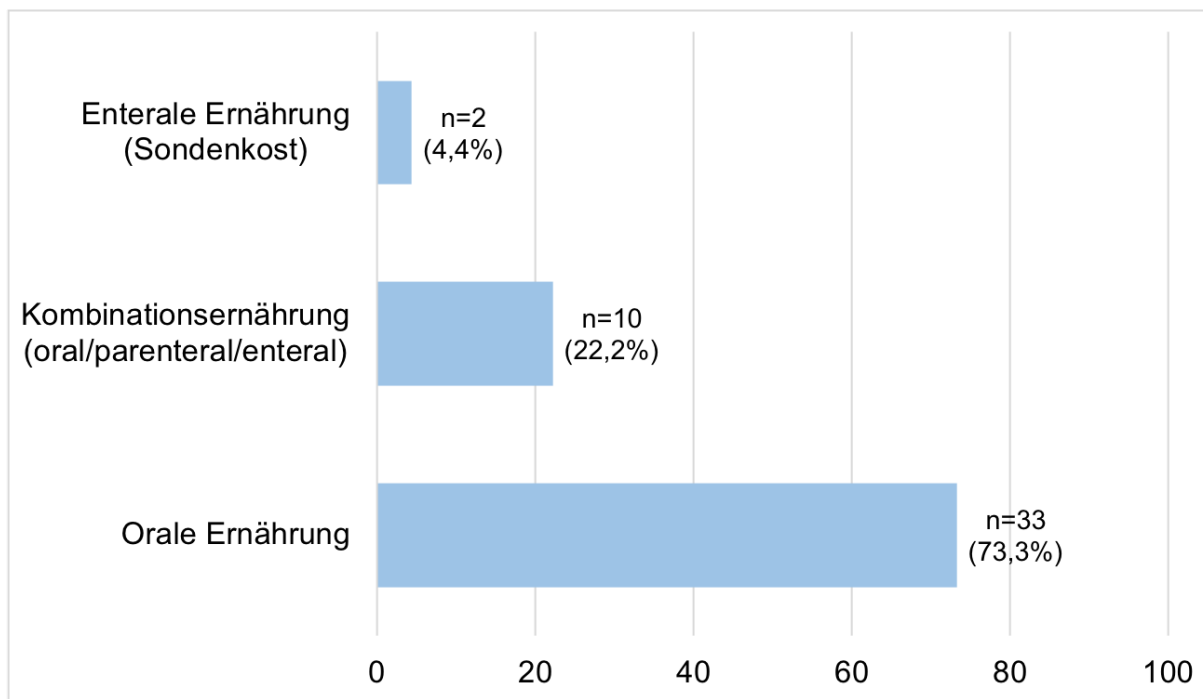


Abbildung 9: Ernährungsformen innerhalb des Patientenkollektivs

Angabe der Anzahl der Ernährungsformen und der relativen Häufigkeiten

4.3 Anthropometrie

4.3.1 Gewicht und Body Mass Index (BMI)

Da die Stichproben für das Gewicht und den BMI jeweils für T0 und T1 normalverteilt waren, wurden nachfolgend die Mittelwerte näher betrachtet.

Der Mittelwert des Gewichts aus der Stichprobe von 45 Patienten betrug zum Zeitpunkt T0 71,9 kg. Nach der Ernährungsintervention lag er bei 72,1 kg, was einem statistisch unauffälligen Anstieg von 0,2 kg (0,28 %) entsprach ($p = 0,515$).

Bei Betrachtung des Mittelwerts des BMI zu beiden Beobachtungszeitpunkten, ist festzustellen, dass dieser jeweils stabil bei 24,0 kg/m² und somit im oberen Normbereich des BMI-Referenzbereichs für Normalgewicht (18,5 bis 24,9 kg/m²) lag ($p = 0,548$). Die Tabelle 7 zeigt die ermittelten Werte für das Gewicht und den BMI.

Tabelle 7: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 für die Parameter Gewicht und Body Mass Index

Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Zweistichproben-T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Gewicht 0	Gewicht 1	Body Mass Index 0	Body Mass Index 1
Einheit	kg		kg/m ²	
Referenz	individuell		18,5 - 24,9	
Stichprobe N	45	45	45	45
Mittelwert	71,9	72,1	24,0	24,0
Standardabweichung	18,5	18,5	5,05	5,03
Minimum	43,5	45	16,3	16,9
Maximum	135,4	133	42,7	42
p - Wert (T-Test)	0,515		0,548	

Die anhand des Vorliegens von Metastasen aufgeteilten Gruppen waren in Hinblick auf den BMI und das Gewicht normalverteilt.

Bei Patienten mit vorhandener Metastasierung (Gruppe G_{M1}) lag zu beiden Beobachtungszeitpunkten durchschnittlich sowohl ein deutlich niedrigeres Gewicht, als auch ein niedrigerer BMI vor als bei Patienten ohne Metastasen (Gruppe G_{M0}).

Die Gruppenunterschiede waren jeweils statistisch auffällig.

Hervorzuheben ist, dass in beiden Untergruppen ein deutlicher Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten zu verzeichnen war: -6,6 kg für G_{M1} und -8,8 kg für G_{M0} . Der Unterschied war statistisch unauffällig ($p = 0,323$). Eine Übersicht liefert die Tabelle 8.

Tabelle 8: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Gewicht und Body Mass Index zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1

Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N); Standardabweichung (SD); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels T-Test für unabhängige Stichproben (T-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$
Gewichtsverlust vor T0: 6 Monate vor T0

Parameter	Gruppe	N	Ver- teilung	Mittelwert (SD)	p-Wert (T-Test)
Gewicht 0 [kg]	G_{M0}	19	nv	78,7 (22,44)	0,034
	G_{M1}	26	nv	66,9 (13,41)	
Gewicht 1 [kg]	G_{M0}	19	nv	79,2 (21,98)	0,025
	G_{M1}	26	nv	66,8 (13,69)	
Body Mass Index 0 [kg/m ²]	G_{M0}	19	nv	26,0 (6,36)	0,035
	G_{M1}	26	nv	22,5 (3,20)	
Body Mass Index 1 [kg/m ²]	G_{M0}	19	nv	26,2 (6,19)	0,023
	G_{M1}	26	nv	22,4 (3,26)	
Gewichts- verlust [kg] vor T0	G_{M0}	19	nv	-8,8 (8,57)	0,323
	G_{M1}	26	nv	-6,6 (5,17)	

4.3.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Eine BIA konnten bei 9 der 45 Studienpatienten zu beiden Beobachtungszeitpunkten T0 und T1 durchgeführt werden. In der Tabelle 9 sind die ermittelten, nicht normalverteilten Ergebnisse dargestellt. Die zuvor aufgeführten Tabellen 4 und 5 zeigen die in der Literatur angegebenen Normalwerte der BIA-Daten im Überblick. Innerhalb des Patientenkollektivs lag der Median des Grundumsatzes bei 1500 kcal zu T0 und bei 1420 kcal zu T1, was Werten im unteren Referenzbereich für Männer sowie im oberen Referenzbereich für Frauen entsprach. Der Median des Phasenwinkels lag zum Zeitpunkt T0 unterhalb des unteren Referenzwertes von Frauen bzw. Männern zwischen 60 bis 69 Jahren bei 5,0° und nahm bei der zweiten

Messung nach Ernährungstherapie auf 4,5° ab. Der Median des ECM/BCM-Index befand sich für die gleiche Altersgruppe und beide Geschlechter innerhalb des Referenzbereichs bei 1,14 zu T0 und oberhalb des Referenzbereichs bei 1,29 zu T1 bei einem p-Wert von 0,066. Dieser Anstieg deutet auf eine ansteigende ECM bzw. eine abnehmende BCM hin. Im Referenzbereich für Männer aller Altersgruppen lagen zudem die Werte für das Körperfett und das Körperwasser sowie für die Fettfreie Masse. Insbesondere die beiden Letzteren blieben nach Ernährungsintervention in etwa stabil (p = 0,374 bzw. p = 0,312). Das Körperfett nahm hingegen geringfügig ab (p = 0,310). Bei Frauen lagen das Körperfett unterhalb des Referenzbereichs und die Fettfreie Masse oberhalb des Referenzbereichs für alle Altersgruppen. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs der BIA-Messwerte erfolgte keine Aufteilung in die Gruppen G_{M0} und G_{M1}.

Tabelle 9: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter der Bioelektrischen Impedanzanalyse

Extrazellulärmasse (ECM); Körperzellmasse (BCM); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei p < 0,05; *Normalbereiche der BIA-Daten: siehe Tabellen 4 und 5

	ECM 0	ECM 1	ECM/BCM-Index 0	ECM/BCM-Index 1	Körperfett 0	Körperfett 1	Fettfreie Masse 0	Fettfreie Masse 1	Grundumsatz 0	Grundumsatz 1	Phasenwinkel 0	Phasenwinkel 1	Körperwasser 0	Körperwasser 1	BCM 0	BCM 1
Einheit	kg		-		%		kg		kcal		°		L		kg	
Referenz	*		*		*		*		*		*		*		*	
Stichprobe N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
25. Quartil	25,95	28,55	0,88	1,07	5,65	11,45	49,7	49,15	1320	1275	4,15	3,9	36,4	35,95	22,15	20,8
Median	29,2	32,3	1,14	1,29	18,1	17,2	60	59,8	1500	1420	5	4,5	43,9	43,8	28,1	25,3
75. Quartil	33,95	38,25	1,42	1,55	25,85	24,35	71,6	65	1615	1565	6,25	5,3	52,4	47,6	31,6	30
p - Wert (WVR-Test)	0,214		0,066		0,310		0,312		0,097		0,066		0,374		0,110	

4.3.3 Trizepshautfaltendicke

Wie in der Tabelle 10 ersichtlich, nahm der Median der Trizepshautfaltendicke für den linken Oberarm um 2 mm (28,6 %) und für den rechten Oberarm um 3 mm

(37,5 %) im Zeitverlauf zu. Der p-Wert lag jeweils bei 1,000. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde auch bei den Messwerten der Trizepshautfaltendicke, analog zu den BIA-Messwerten, kein Gruppenvergleich zwischen G_{M0} und G_{M1} durchgeführt.

Tabelle 10: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter der Trizepshautfaltendicke rechts und links

Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Trizepsfalte links 0	Trizepsfalte links 1	Trizepsfalte rechts 0	Trizepsfalte rechts 1
Einheit	mm		mm	
Referenz	individuell		individuell	
Stichprobe N	9	9	9	9
25. Quartil	5	5	6	7,25
Median	7	9	8	11
75. Quartil	18,7	17	23,5	21
p - Wert (WVR-Test)	1,000		1,000	

4.4 Nährstoffstatus

4.4.1 Proteine: Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin

Die Prüfung auf Normalverteilung ergab für die Stichprobenergebnisse der Proteine eine Normalverteilung, sodass jeweils die Mittelwerte zum Vergleich herangezogen wurden.

Die durchschnittlichen Ausgangswerte des Gesamt-Eiweißes im Serum bewegten sich innerhalb ihres Normbereichs von 64 - 83 g/l und zeigten sich nach erneuter Messung bei T1 unwesentlich um 1,7 % erniedrigt ($p = 0,224$).

Dagegen lag der Mittelwert des Albumins zum Beobachtungszeitpunkt T0 bei 31,8 g/l und befand sich demnach unterhalb seines Referenzbereichs von 34 - 50 g/l. Nach der Ernährungsintervention sank er um 3,8 % minimal und nicht statistisch auffällig ab ($p = 0,177$). Ebenfalls unter der Norm lag der Mittelwert des Präalbumins zum Beobachtungszeitpunkt T0, stieg jedoch nach der Ernährungsintervention geringfügig an ($p = 0,205$).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Serumspiegel der Proteine im Durchschnitt nur sehr geringfügigen Schwankungen unterlagen. Vergleiche hierzu die nachfolgende Tabelle 11.

Tabelle 11: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin

Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Zweistichproben-T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Gesamt-Eiweiß 0	Gesamt-Eiweiß 1	Albumin 0	Albumin 1	Präalbumin 0	Präalbumin 1
Einheit	g/l		g/l		g/l	
Referenz	64 - 83		34 - 50		0,2 - 0,4	
Stichprobe N	31	31	28	28	22	22
Mittelwert	70,4	69,2	31,8	30,6	0,16	0,18
Standardabweichung	7,50	7,61	6,57	6,96	0,07	0,08
Minimum	48	41	19	10	0,04	0,02
Maximum	82	82	43	41	0,28	0,32
p - Wert (T-Test)	0,224		0,177		0,205	

Wie die Tabelle 12 zeigt, waren die Mediane der drei Proteine Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin vor Ernährungstherapie in der Gruppe G_{M0} geringfügig höher als in G_{M1} .

Diese Unterschiede verschwanden nach Ernährungstherapie für den Median des Gesamt-Eiweißes sowie des Albumins, sodass beide Gruppen nunmehr identische Werte aufwiesen. Der Median des Präalbumins zeigte hingegen zu beiden

Beobachtungszeitpunkten einen Unterschied zwischen G_{M0} und G_{M1} von jeweils 0,035 g/l (18,4 % bzw. 17,5 %). Die ermittelten p-Werte blieben dabei statistisch unauffällig ($p = 0,574$ bzw. $0,869$).

Tabelle 12: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1

Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

Parameter	Gruppe	N	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (MWU-Test)
Gesamt-Eiweiß 0 [g/l]	G_{M0}	13	74 (65;75)	0,718
	G_{M1}	18	70,5 (65;75,75)	
Gesamt-Eiweiß 1 [g/l]	G_{M0}	13	70 (64;73,5)	0,920
	G_{M1}	18	70 (65;73,25)	
Albumin 0 [g/l]	G_{M0}	13	34 (21,5;40)	0,712
	G_{M1}	15	32 (30;35)	
Albumin 1 [g/l]	G_{M0}	13	32 (24,5;36)	0,945
	G_{M1}	15	32 (29;35)	
Präalbumin 0 [g/l]	G_{M0}	10	0,19 (0,085;0,26)	0,574
	G_{M1}	12	0,155 (0,1125;0,1875)	
Präalbumin 1 [g/l]	G_{M0}	10	0,2 (0,075;0,26)	0,869
	G_{M1}	12	0,165 (0,1225;0,24)	

Tabelle 13: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin für die Patientengruppe G_{M1}

Metastasen vorhanden (G_{M1}); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

G _{M1}	Gesamt-Eiweiß 0	Gesamt-Eiweiß 1	Albumin 0	Albumin 1	Präalbumin 0	Präalbumin 1
Einheit	g/l		g/l		g/l	
Referenz	64 - 83		34 - 50		0,2 - 0,4	
Stichprobe N	18	18	15	15	12	12
25. Quartil	65	65	30	29	0,11	0,12
Median	70,5	70	32	32	0,16	0,17
75. Quartil	75,75	73,25	35	35	0,19	0,24
p - Wert (WVR-Test)	0,458		0,591		0,141	

Der Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 (siehe Tabelle 13) für die Patientengruppe mit Metastasierung ergab eine Stabilisierung des Gesamt-Eiweißes und des Albumins im Anschluss an die Ernährungsintervention. Die Ergebnisse waren statistisch unauffällig mit einem p-Wert von 0,458 bzw. 0,591. Die Werte für Präalbumin stiegen geringfügig an, waren jedoch ebenfalls statistisch unauffällig ($p = 0,141$).

4.4.2 Lipide: Cholesterinwerte und Triglyzeride

Mit Ausnahme des LDL/HDL-Quotienten, welcher sich anhand der Shapiro-Wilk-Testung sowie der grafischen Beurteilung als nicht normalverteilt herausstellte, lag für alle übrigen Lipidparameter eine Normalverteilung vor.

Der durchschnittliche Gesamtcholesterinwert fiel im Serum von 202 mg/dl auf 183 mg/dl (9,4 %) statistisch auffällig ab ($p = 0,007$). Während er zu T0 noch grenzwertig erhöht war, in Bezug auf seinen oberen Referenzwert von 200 mg/dl, lag er zum

Beobachtungszeitpunkt T1 in einem wünschenswerten Bereich.

Der Mittelwert der Triglyzeride im Serum hielt sich zu beiden Beobachtungszeitpunkten in einem optimalen Bereich unterhalb von 150 mg/dl, der Unterschied von T0 auf T1 betrug -5 mg/dl (- 3,9 %), war jedoch statistisch nicht auffällig ($p = 0,546$). Auch der LDL-Cholesterinwert fiel zwischen beiden Beobachtungszeitpunkten um durchschnittlich 19 mg/dl (13,3 %), bei einem statistisch auffälligen p-Wert von 0,004, ab. Gleichzeitig sank auch der Wert für das HDL-Cholesterin um 1,4 mg/dl (3,7 %) bei einem p-Wert von 0,622.

Der Median des LDL/HDL-Quotienten konnte sich nach der Ernährungsintervention geringfügig gegenüber seinem Anfangswert verbessern und fiel von 3,25 auf 3,05 (6,2 %) ab ($p = 0,213$).

Die Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die Lagemaße aller Lipidwerte. Es zeigten sich nach der Ernährungsintervention insgesamt niedrigere Werte, verglichen mit den Ausgangswerten.

Tabelle 14: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL/HDL-Quotient und Triglyzeride

Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Zweistichproben-T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test) bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Gesamt-Cholesterin 0	Gesamt-Cholesterin 1	LDL-Cholesterin 0	LDL-Cholesterin 1	HDL-Cholesterin 0	HDL-Cholesterin 1	LDL/HDL-Quotient 0	LDL/HDL-Quotient 1	Triglyzeride 0	Triglyzeride 1
Einheit	mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl	
Referenz	< 200		< 160		> 40		< 3		< 150	
Stichprobe N	20	20	19	19	19	19	18	18	20	20
Mittelwert	202	183	143	124	38,4	37,0			128	123
Standardabweichung	49,9	50,5	41,7	41,7	19,6	15,6			42,2	37,2
Minimum	100	101	80	36	7	3			77	62
Maximum	286	278	224	211	81	63			219	216
25. Quartil							2,65	2,68		
Median							3,25	3,05		
75. Quartil							5,95	4,7		
p - Wert (T-Test)	0,007		0,004		0,622		-		0,546	
p - Wert (WVR-Test)	-		-		-		0,213		-	

Der Vergleich der Lipidwerte zwischen den Subgruppen lieferte für G_{M1} etwas höhere Medianwerte als für G_{M0} . Eine Ausnahme hiervon bildeten die Triglyzeride vor der Ernährungsintervention. Hier zeigte sich ein Median von 118 mg/dl in der Gruppe G_{M0} im Vergleich zu 113 mg/dl in der Vergleichsgruppe ($p = 0,941$). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL/HDL-Quotient und Triglyzeride zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
 Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N);
 Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

Parameter	Gruppe	N	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (MWU-Test)
Gesamt- cholesterin 0 [mg/dl]	G_{M0}	9	211 (161;244)	0,882
	G_{M1}	11	220 (167;233)	
Gesamt- cholesterin 1 [mg/dl]	G_{M0}	9	156 (131;225)	0,456
	G_{M1}	11	180 (170;216)	
LDL- Cholesterin 0 [mg/dl]	G_{M0}	9	134 (102;159)	0,356
	G_{M1}	10	156 (113;175)	
LDL- Cholesterin 1 [mg/dl]	G_{M0}	9	110 (86,5;146)	0,211
	G_{M1}	10	134,5 (114;152,5)	
HDL- Cholesterin 0 [mg/dl]	G_{M0}	9	40 (16,5; 55)	0,968
	G_{M1}	10	40,5 (21,25; 55,25)	
HDL- Cholesterin 1 [mg/dl]	G_{M0}	9	32 (20,5; 49)	0,497
	G_{M1}	10	40,5 (29; 52)	
LDL/HDL- Quotient 0	G_{M0}	8	2,9 (2,35; 5,25)	0,360
	G_{M1}	10	3,75 (2,85; 7,35)	
LDL/HDL- Quotient 1	G_{M0}	8	3,05 (2,55; 5,475)	0,897
	G_{M1}	10	3,2 (2,675; 4,7)	
Triglyzeride 0 [mg/dl]	G_{M0}	9	118 (94,5;152,5)	0,941
	G_{M1}	11	113 (86;172)	
Triglyzeride 1 [mg/dl]	G_{M0}	9	113 (94,5;148,5)	0,710
	G_{M1}	11	127 (97;147)	

4.4.3 Elektrolyte, Vitamine und Hormone

Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium

Die Mittelwerte und Mediane für Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium befanden sich, wie in der Tabelle 16 ersichtlich, zu keinem der Beobachtungszeitpunkte außerhalb ihrer Normbereiche. Zudem folgten die Messergebnisse, mit Ausnahme

des Natriums vor Ernährungstherapie, annähernd einer Normalverteilung, sodass die Mittelwerte zur Analyse herangezogen wurden. Gegenüber seinem Ausgangswert zu T0 stieg der durchschnittliche Kaliumwert zum Zeitpunkt T1 um 0,23 mmol/l (5,9 %), der durchschnittliche Calciumwert fiel hingegen um 0,1 mmol/l (4,2 %). Diese Unterschiede zwischen den Mittelwerten waren jeweils statistisch auffällig ($p = 0,036$ bzw. $p = 0,016$). Die Werte für Magnesium und Natrium hielten sich in etwa stabil, jedoch ohne statistisch auffällig zu sein ($p = 0,532$ bzw. $p = 0,694$).

Tabelle 16: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium

Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Zweistichproben-T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test) bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Natrium 0	Natrium 1	Kalium 0	Kalium 1	Calcium 0	Calcium 1	Magnesium 0	Magnesium 1
Einheit	mmol/l		mmol/l		mmol/l		mmol/l	
Referenz	136 - 145		3,5 - 5,1		2,15 - 2,58		0,66 - 1,07	
Stichprobe N	34	34	34	34	29	29	27	27
Mittelwert			3,90	4,13	2,36	2,26	0,82	0,83
Standardabweichung			0,49	0,45	0,23	0,18	0,08	0,06
Minimum			2,6	3,3	1,97	1,7	0,66	0,72
Maximum			4,9	5,5	3,22	2,6	1,03	0,96
25. Quartil	136	134,8						
Median	138	137						
75. Quartil	139,3	139,3						
p - Wert (T-Test)	-		0,036		0,016		0,532	
p - Wert (WVR-Test)	0,694		-		-		-	

Der Mittelwert des Natriums nach Ernährungstherapie lag für die Patientengruppe G_{M1} leicht unter dem der Vergleichsgruppe G_{M0} (p = 0,054).

Insgesamt ergab der Vergleich der Elektrolytparameter im Serum jedoch nur unwesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen, vergleiche hierzu die Tabelle 17.

Tabelle 17: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1 (Normwerte s. Tabelle 16)

Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) und T-Test für unabhängige Stichproben (T-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei p < 0,05

Parameter	Gruppe	N	Mittelwert (SD)	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (T-Test)	p-Wert (MWU-Test)
Natrium 0 [mmol/l]	G _{M0}	16		138 (136,25;139,75)	-	0,958
	G _{M1}	18		138,5 (135,5;139,25)		
Natrium 1 [mmol/l]	G _{M0}	16	138 (3,88)		0,054	-
	G _{M1}	18	136 (3,97)			
Kalium 0 [mmol/l]	G _{M0}	16	3,90 (0,40)		1,000	-
	G _{M1}	18	3,90 (0,57)			
Kalium 1 [mmol/l]	G _{M0}	16	4,17 (0,52)		0,660	-
	G _{M1}	18	4,10 (0,39)			
Calcium 0 [mmol/l]	G _{M0}	14		2,375 (2,145;2,4575)		0,485
	G _{M1}	15		2,37 (2,26;2,49)		
Calcium 1 [mmol/l]	G _{M0}	14		2,265 (2,115;2,385)		0,615
	G _{M1}	15		2,31 (2,22;2,35)		
Magnesium 0 [mmol/l]	G _{M0}	13		0,8 (0,78;0,85)		0,789
	G _{M1}	14		0,82 (0,76;0,89)		
Magnesium 1 [mmol/l]	G _{M0}	13		0,81 (0,76;0,895)		0,422
	G _{M1}	14		0,83 (0,8;0,8625)		

Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrin-Sättigung

Die Mediane des Serumeisens betragen zum Beobachtungszeitpunkt T0 56 µg/dl bzw. 54 µg/dl zum Beobachtungszeitpunkt T1 (Abnahme um 3,6 %) und lagen somit deutlich unterhalb des Referenzbereichs für Männer sowie innerhalb jenem für

Frauen. Weiterhin lagen zu beiden Beobachtungszeitpunkten normwertige Ferritinwerte vor. Der Median der Transferrin-Sättigung sowie der Mittelwert des Transferrins lag jeweils für beide Geschlechter ebenfalls im Normbereich, was somit gegen einen Eisenmangel spricht. Die Tabelle 18 verdeutlicht, dass alle erhobenen Parameter des Eisenstoffwechsels im Verlauf beider Beobachtungszeitpunkte zwar geringen Änderungen unterlagen, sich im Wesentlichen jedoch stabil hielten.

Tabelle 18: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrin-Sättigung

männlich (m); weiblich (w); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Zweistichproben-T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test) bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Eisen 0	Eisen 1	Ferritin 0	Ferritin 1	Transferrin 0	Transferrin 1	Transferrin-Sättigung 0	Transferrin-Sättigung 1
Einheit	µg/dl		ng/ml		g/l		%	
Referenz	50 - 170 (w) 65 - 175 (m)		5 - 200 (w) 20 - 275 (m)		1,7 - 3,8 (w) 1,6 - 3,6 (m)		16 - 45	
Stichprobe N	21	21	18	18	21	21	21	21
Verteilung	nnv	nnv	nnv	nnv	nv	nv	nnv	nv
Mittelwert					2,20	2,25		
Standardabweichung					0,47	0,63		
Minimum					1,1	1,26		
Maximum					3,21	3,67		
25. Quartil	43	44,5	104	91,25			13,8	13,45
Median	56	54	176	183			17,5	19,5
75. Quartil	98	78	607,25	642			29,2	26,55
p - Wert (T-Test)	-		-		0,634		-	
p - Wert (WVR-Test)	0,754		0,472		-		0,664	

Die Patientengruppe mit bereits metastasierten Tumoren wies jeweils zu beiden Beobachtungszeitpunkten gegenüber der Vergleichsgruppe sowohl einen deutlich niedrigeren Eisenspiegel, als auch wesentlich niedrigere Werte für Ferritin und die Transferrin-Sättigung auf. Dies war nur für den Eisenwert sowie die Transferrin-Sättigung zu T0 statistisch auffällig ($p = 0,023$). Die nachfolgende Tabelle 19 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 19: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrin-Sättigung zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1 (Normwerte s. Tabelle 18)
Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N); Standardabweichung (SD); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppen-vergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test); Annahme der statistischen Signifikanz bei $p < 0,05$

Parameter	Gruppe	N	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (MWU-Test)
Eisen 0 [$\mu\text{g/dl}$]	G_{M0}	9	97 (51,5;109)	0,023
	G_{M1}	12	49 (38,5;61,25)	
Eisen 1 [$\mu\text{g/dl}$]	G_{M0}	9	63 (53,5;86,5)	0,082
	G_{M1}	12	47,5 (37,75;78)	
Ferritin 0 [ng/ml]	G_{M0}	6	199 (94;607,25)	0,820
	G_{M1}	12	176 (111;770,75)	
Ferritin 1 [ng/ml]	G_{M0}	6	193 (103,5;803,25)	0,682
	G_{M1}	12	179,5 (73,25;932,25)	
Transferrin 0 [g/l]	G_{M0}	9	2,3 (1,96;2,59)	0,464
	G_{M1}	12	2,055 (1,865;2,6275)	
Transferrin 1 [g/l]	G_{M0}	9	1,89 (1,525;2,53)	0,382
	G_{M1}	12	2,235 (1,82;2,8575)	
Transferrin-Sättigung 0 [%]	G_{M0}	9	29,4 (16,35;33,4)	0,023
	G_{M1}	12	15,95 (13,2;22,875)	
Transferrin-Sättigung 1 [%]	G_{M0}	9	22,5 (18,35;34,2)	0,058
	G_{M1}	12	16,65 (10,85;23,125)	

Kupfer, Selen und Zink

Die Tabelle 20 gibt eine Übersicht über die durchschnittlichen Serumwerte von Kupfer, Selen und Zink. Die Selen- und Zinkspiegel lagen für das betrachtete

Patientenkollektiv jeweils zu beiden Beobachtungszeitpunkten auf einem niedrigen Niveau, jedoch innerhalb ihrer Normbereiche. Die durchschnittlichen Kupferwerte überschritten hingegen den oberen Grenzwert für Männer.

Während sich die Mittelwerte für Kupfer und Selen nach der Ernährungsintervention um wenige Prozentpunkte verbesserten (Anstieg um 1,5 % bzw. 8,9 %) bei $p = 0,764$ bzw. $p = 0,296$, nahmen die Zinkwerte geringfügig um 2,4 % ab ($p = 0,649$).

Statistisch auffällig war keiner dieser Unterschiede.

Tabelle 20: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Kupfer, Selen und Zink

männlich (m); weiblich (w); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Zweistichproben-T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Kupfer 0	Kupfer 1	Selen 0	Selen 1	Zink 0	Zink 1
Einheit	µg/dl		ng/ml		µg/dl	
Referenz	68 - 169 (w) 56 - 111 (m)		50 - 120		60 - 120	
Stichprobe N	19	19	18	18	19	19
Mittelwert	132	134	62,0	67,5	66,0	64,4
Standardabweichung	31,9	40,5	15,5	17,5	15,1	10,4
Minimum	78	71	38	29,2	35	50
Maximum	195	212	94,4	102,6	102	90
p - Wert (T-Test)	0,764		0,296		0,649	

Weiterhin ist der Tabelle 21 zu entnehmen, dass Patienten mit metastasiertem Tumor zu beiden Beobachtungszeitpunkten in Hinblick auf Selen und Zink jeweils einen niedrigeren medianen Serumspiegel besaßen als die Vergleichsgruppe.

Gegenteilig verhielt es sich zu jeweils beiden Beobachtungszeitpunkten mit dem Median des Kupferspiegels. Auch diese Ergebnisse waren statistisch unauffällig.

Tabelle 22 ist zudem zu entnehmen, dass die Werte für Kupfer und insbesondere für Selen nach Ernährungsintervention innerhalb der Patientengruppe G_{M1} anstiegen (p

= 0,507 bzw. $p = 0,919$ bzw. $p = 0,110$).

Tabelle 21: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Kupfer, Selen und Zink zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1 (Normwerte s. Tabelle 20)

Metastasen vorhanden (G_{M1}); Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Stichprobengröße (N); Standardabweichung (SD); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppen-vergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

Parameter	Gruppe	N	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (MWU-Test)
Kupfer 0 [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	G_{M0}	8	113,5 (101,5;135,5)	0,177
	G_{M1}	11	146 (111;158)	
Kupfer 1 [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	G_{M0}	8	115 (83,75;156,75)	0,152
	G_{M1}	11	147 (104;185)	
Selen 0 [ng/ml]	G_{M0}	7	63,9 (59,1;85,6)	0,246
	G_{M1}	11	60,2 (45,8;70,7)	
Selen 1 [ng/ml]	G_{M0}	7	69,9 (56,2;93,8)	0,724
	G_{M1}	11	67,1 (63,2;75,2)	
Zink 0 [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	G_{M0}	8	72,5 (58,25;83)	0,109
	G_{M1}	11	61 (55;73)	
Zink 1 [$\mu\text{g}/\text{dl}$]	G_{M0}	8	64 (60,25;74)	0,238
	G_{M1}	11	61 (54;67)	

Tabelle 22: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Kupfer, Selen und Zink für die Patientengruppe G_{M1}

Metastasen vorhanden (G_{M1}); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

G _{M1}	Kupfer 0	Kupfer 1	Selen 0	Selen 1	Zink 0	Zink 1
Einheit	µg/dl		ng/ml		µg/dl	
Referenz	68 - 169 (w) 56 - 111 (m)		50 - 120		60 - 120	
Stichprobe N	11		11		11	
25. Quartil	111	104	45,8	63,2	55	54
Median	146	147	60,2	67,1	61	61
75. Quartil	158	185	70,7	75,2	73	67
p - Wert (WVR-Test)	0,507		0,110		0,919	

Vitamin B12, Folsäure, 25-OH-Vitamin D und Parathormon intakt

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der erhobenen Parameter sind hier lediglich die Mediane von Interesse. Der Tabelle 23 kann entnommen werden, dass sich die Mediane für Vitamin B12, Folsäure und Parathormon intakt innerhalb ihrer Referenzbereiche befanden. Der Median des 25-OH-Vitamin D erreichte zu keinem Zeitpunkt seinen Zielwert oberhalb von 30 ng/ml. Gemäß des „Institute of Medicine“ (IOM) ist ein Mangel erst bei Werten unterhalb von 10 ng/ml zu diagnostizieren. Statistisch unauffällige, ansteigende Mediane zwischen T0 und T1 lagen für Vitamin B12 (Anstieg um 3,9 %) sowie für Folsäure (Anstieg um 8,6 %) vor ($p = 0,398$ bzw. $p = 0,983$). Im Gegensatz dazu nahmen die Mediane für 25-OH-Vitamin D (Abnahme um 11,1 %) und Parathormon intakt (Abnahme um 12,6 %) trotz Ernährungsintervention ab. Auch dafür liegt keine statistische Signifikanz vor ($p = 0,616$ bzw. $p = 0,831$).

Tabelle 23: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Vitamin B12, Folsäure, 25-OH-Vitamin D und Parathormon intakt

Normalverteilt (nv); Nicht normalverteilt (nnv); Signifikanzwert (p-Wert); Zielwert (*): > 20 nach IOM „Institute of Medicine“; Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	Vitamin B12_0	Vitamin B12_1	Folsäure 0	Folsäure 1	25-OH-Vitamin D 0	25-OH-Vitamin D 1	Parathormon intakt 0	Parathormon intakt 1
Einheit	pg/ml		ng/ml		ng/ml		pg/ml	
Referenz	190 - 880		> 3,1		*		15 - 70	
Stichprobe N	19	19	19	19	19	19	17	17
25. Quartil	275	300	3,5	3,8	9,5	10,1	38,8	31,25
Median	461	479	5,8	6,3	17,1	15,2	53	46,3
75. Quartil	728	679	9,2	7,8	21,1	24,2	65,5	67,95
p - Wert (WVR-Test)	0,398		0,983		0,616		0,831	

Der nachfolgenden Tabelle 24 ist weiterhin zu entnehmen, dass die Patientengruppe G_{M1} bis auf vereinzelte Ausnahmen, niedrigere Vitamin- und Hormonspiegel aufwies als G_{M0} . Statistisch auffällig war dies nicht.

Tabelle 24: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Vitamin B12, Folsäure, 25-OH-Vitamin D und Parathormon intakt zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1

Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N); Standardabweichung (SD); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

Parameter	Gruppe	N	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (MWU-Test)
Vitamin B12_0 [pg/ml]	G_{M0}	8	594,5 (229,75;1029)	0,600
	G_{M1}	11	403 (354;470)	
Vitamin B12_1 [pg/ml]	G_{M0}	8	464,5 (285,75;1018,5)	0,968
	G_{M1}	11	505 (329;623)	
Folsäure 0 [ng/ml]	G_{M0}	8	7,6 (4,625;9,65)	0,177
	G_{M1}	11	4,8 (3,5;6,6)	
Folsäure 1 [ng/ml]	G_{M0}	8	5,95 (3,975;7,575)	0,717
	G_{M1}	11	7,2 (3,4;8,9)	
25-OH-Vitamin D 0 [ng/ml]	G_{M0}	8	17,85 (11,175;36,325)	0,310
	G_{M1}	11	13,1 (8;21)	
25-OH-Vitamin D 1 [ngl/ml]	G_{M0}	8	13,7 (9,275;28,225)	0,778
	G_{M1}	11	15,2 (10,4;22,9)	
Parathormon intakt 0 [pg/ml]	G_{M0}	8	53,7 (37,33;66,1)	0,481
	G_{M1}	9	46,5 (38,8;70,65)	
Parathormon intakt 1 [pg/ml]	G_{M0}	8	34,45 (26,95;84,775)	0,481
	G_{M1}	9	52,2 (43,15;65,05)	

Tabelle 25 vergleicht nochmal die Beobachtungszeitpunkte T0 und T1, diesmal jedoch für die Patientengruppe G_{M1} . Es ist ersichtlich, dass sowohl Vitamin B12 als auch Folsäure und 25-OH-Vitamin D nach Ernährungsintervention angestiegen sind, letzteres statistisch auffällig ($p = 0,091$ bzw. $p = 0,328$ bzw. $p = 0,022$).

Tabelle 25: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Vitamin B12, Folsäure und 25-OH-Vitamin D für die Patientengruppe G_{M1}

Metastasen vorhanden (G_{M1}); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

G _{M1}	Vitamin B12_0	Vitamin B12_1	Folsäure 0	Folsäure 1	25-OH-Vitamin D 0	25-OH-Vitamin D 1
Einheit	pg/ml		ng/ml		ng/ml	
Referenz	190 - 880		> 3,1		*	
Stichprobe N	11		11		11	
25. Quartil	354	329	3,5	3,4	8	10,4
Median	403	505	4,8	7,2	13,1	15,2
75. Quartil	470	623	6,6	8,9	21	22,9
p - Wert (WVR-Test)	0,091		0,328		0,022	

4.5 Subklinische Entzündung

Keiner der aufgeführten Entzündungsparameter unterlag einer Normalverteilung. Bei Betrachtung des Medians des CRP, des hs-CRP sowie des IL-6 fielen für beide Beobachtungszeitpunkte erhöhte Werte verglichen mit den oberen Grenzwerten auf. Die Leukozytenzahl hingegen bewegte sich zu beiden Beobachtungszeitpunkten innerhalb ihres Referenzbereichs. Gleiches galt für das Akute-Phase-Protein Ferritin und den Fibrinolyse-Inhibitor PAI-1, die bezüglich ihrer Mediane ebenfalls normwertig waren.

Die Parameter CRP, Ferritin und IL-6 zeigten statistisch unauffällige, ansteigende Tendenzen zwischen beiden Beobachtungszeitpunkten ($p = 0,514$, $p = 0,472$, $p = 0,484$). Im Gegensatz dazu ist für den Median des hs-CRP und des PAI-1 nach erfolgter Ernährungstherapie eine kleine Verbesserung in Höhe von 8 % bzw. 1,2 %

erzielt worden ($p = 0,280$ bzw. $p = 0,586$). Die Leukozytenzahl blieb stabil bei $7,61 /nl$ ($p = 0,274$). Die Tabellen 26 und 27 liefern eine Übersicht der Ergebnisse.

Tabelle 26: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter CRP, hs-CRP und IL-6

Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	CRP 0	CRP 1	hs-CRP 0	hs-CRP 1	IL-6 ₀	IL-6 ₁
Einheit	mg/l		mg/l		pg/ml	
Referenz	< 5		< 5		< 7	
Stichprobe N	33	33	17	17	17	17
25. Quartil	3,75	3,75	2,05	2,52	4	4
Median	15	19	15	13,8	12	14
75. Quartil	38,5	55,5	33,5	49,4	18	22
p - Wert (WVR-Test)	0,514		0,280		0,484	

Tabelle 27: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter PAI-1, Ferritin und Leukozyten

männlich (m); weiblich (w); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	PAI-1_0	PAI-1_1	Ferritin 0	Ferritin 1	Leukozyten 0	Leukozyten 1
Einheit	U/ml		ng/ml		/nl	
Referenz	1 - 7		5 - 200 (w) 20 - 275 (m)		3,5 - 10	
Stichprobe N	17	17	18	18	32	32
25. Quartil	3,61	3,04	104	91,25	5,22	5,66
Median	6,08	6,01	176	183	7,61	7,61
75. Quartil	26,2	31,26	607,25	642	11,18	12,03
p - Wert (WVR-Test)	0,586		0,472		0,274	

Der Gruppenvergleich lieferte zum Beobachtungszeitpunkt T0 einen statistisch auffälligen Unterschied des CRP im Serum zwischen G_{M0} und G_{M1} . Während G_{M0} einen Median von 7,55 mg/dl aufwies und damit knapp oberhalb des oberen Grenzwerts von < 5 mg/dl lag, hatte G_{M1} einen bedeutend höheren Wert von 24 mg/dl zu verzeichnen ($p = 0,045$). Analoge statistisch unauffällige Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich auch nach erfolgter Ernährungstherapie. Des Weiteren betrug der Median des hs-CRP zum Zeitpunkt T0 normwertige 2,4 mg/dl bei der Gruppe G_{M0} versus 20,8 mg/dl bei G_{M1} ($p = 0,133$). Nach Ernährungstherapie wies hingegen die Gruppe G_{M1} einen niedrigeren Median als ihre Vergleichsgruppe auf ($p = 0,740$).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe G_{M1} für die Variablen IL-6 und PAI-1 zu beiden Beobachtungszeitpunkten höhere Mediane vorlagen als in der Vergleichsgruppe. Der Median des Ferritins lag umgekehrt in der Gruppe ohne Metastasen höher als in der Vergleichsgruppe.

Bis auf die beobachteten Unterschiede in den CRP-Werten der Gruppen vor der Ernährungsintervention, waren alle anderen Ergebnisse statistisch unauffällig. Vergleiche hierzu die Angaben der Tabelle 28.

Tabelle 28: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter CRP, hs-CRP, IL-6, PAI-1, Ferritin und Leukozyten zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1

Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N); Standardabweichung (SD); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppen-vergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

Parameter	Gruppe	N	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (MWU-Test)
CRP 0 [mg/l]	G_{M0}	14	7,55 (1,925;22,25)	0,045
	G_{M1}	19	24 (10;45)	
CRP 1 [mg/l]	G_{M0}	14	9,3 (3,725;112)	0,813
	G_{M1}	19	22 (3,2;54)	
hs-CRP 0 [mg/l]	G_{M0}	7	2,4 (1,7;27)	0,133
	G_{M1}	10	20,8 (9,575;46,625)	
hs-CRP 1 [mg/l]	G_{M0}	7	19,8 (1,8;49)	0,740
	G_{M1}	10	10,4 (2,95;51,6)	
IL-6_0 [pg/ml]	G_{M0}	7	4 (2;14)	0,193
	G_{M1}	10	12 (4,75;21,5)	
IL-6_1 [pg/ml]	G_{M0}	7	6 (3;21)	0,315
	G_{M1}	10	16,5 (5,5;24,25)	
PAI-1_0 [U/ml]	G_{M0}	7	5,52 (0,9;10,93)	0,161
	G_{M1}	10	13,18 (3,8;35,79)	
PAI-1_1 [U/ml]	G_{M0}	7	5,85 (2,42;47,37)	0,962
	G_{M1}	10	7,835 (3,07;21,59)	
Ferritin 0 [ng/ml]	G_{M0}	6	199 (94;607,25)	0,820
	G_{M1}	12	176 (111;770,75)	
Ferritin 1 [ng/ml]	G_{M0}	6	193 (103,5;803,25)	0,682
	G_{M1}	12	179,5 (73,25;932,25)	
Leukozyten 0 [/nl]	G_{M0}	14	7,605 (4,6;10,11)	0,352
	G_{M1}	18	7,425 (6,24;11,9)	
Leukozyten 1 [/nl]	G_{M0}	14	7,11 (5,495;10,63)	0,761
	G_{M1}	18	7,615 (5,7325;12,7)	

Die deutliche Reduktion des hsCRP nach Ernährungsintervention wird beim separaten Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 für die Patientengruppe G_{M1} deutlich, siehe Tabelle 29. Gleiches gilt für PAI-1 (p = 0,953 bzw. 0,878).

Tabelle 29: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter hs-CRP, PAI-1 und IL-6 für die Patientengruppe G_{M1}

Metastasen vorhanden (G_{M1}); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei p < 0,05

G _{M1}	hs-CRP 0	hs-CRP 1	PAI-1_0	PAI-1_1	IL-6_0	IL-6_1
Einheit	mg/l		U/ml		pg/ml	
Referenz	< 5		1 - 7		< 7	
Stichprobe N	10	10	10	10	10	10
25. Quartil	9,58	2,95	3,8	3,07	4,75	5,5
Median	20,8	10,4	13,18	7,84	12	16,5
75. Quartil	46,63	51,6	35,79	21,59	21,5	24,25
p - Wert (WVR-Test)	0,953		0,878		0,779	

4.6 Oxidativer Stress

Die Lagemaße der Parameter des oxidativen Stresses sind in der Tabelle 30 dargestellt. Sowohl der Median des TOS und damit der essenzielle Parameter für den oxidativen Stress in Zellen, als auch der Mittelwert der SOD überschritten zu beiden Beobachtungszeitpunkten ihre Referenzbereiche. Zudem stieg der Median des TOS nach Ernährungsintervention verglichen mit seinem Ausgangswert um 59,6 % an (p = 0,113), während der Mittelwert der SOD um 14,6 % statistisch auffällig abnahm (p = 0,046).

Tabelle 30: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter TOS und SOD
 Signifikanzwert (p-Wert); Gruppenvergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Zweistichproben-T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test) oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVR-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

	TOS 0	TOS 1	SOD 0	SOD 1
Einheit	µmol/l		U/gHb	
Referenz	≤ 200		1102 - 1601	
Stichprobe N	17	17	17	17
Mittelwert			6766	5778
Standardabweichung			1745	1576
Minimum			3861	2774
Maximum			9825	8830
25. Quartil	209,5	292		
Median	497	793		
75. Quartil	1000	1319		
p - Wert (T-Test)	-		0,046	
p - Wert (WVR-Test)	0,113		-	

Die Betrachtung der Patienten mit und ohne Metastasen lieferte ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen. Zum Beobachtungszeitpunkt T0 lag der Median des TOS in der Gruppe G_{M0} höher, als in der Gruppe G_{M1} ($p = 0,364$). Ähnliche Tendenzen zeigten sich auch für T1 ($p = 0,536$).

Der Median der SOD war in der Gruppe G_{M1} zu beiden Zeitpunkten gegenüber der Vergleichsgruppe G_{M0} erhöht ($p = 0,669$ bzw. $p = 0,813$). Die Tabelle 31 fasst die Ergebnisse zusammen, es lagen keine statistischen Signifikanzen vor.

Tabelle 31: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter TOS und SOD zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1

Metastasen nicht vorhanden (G_{M0}); Metastasen vorhanden (G_{M1}); Stichprobengröße (N); Standardabweichung (SD); Signifikanzwert (p-Wert); Gruppen-vergleiche der Unterschiedshypothesen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

Parameter	Gruppe	N	Median (25;75.Quartil)	p-Wert (MWU-Test)
TOS 0 [$\mu\text{mol/l}$]	G_{M0}	7	520 (424;1082)	0,364
	G_{M1}	10	375,5 (83,25;980,25)	
TOS 1 [$\mu\text{mol/l}$]	G_{M0}	7	793 (211;1194)	0,536
	G_{M1}	10	715,5 (444,5;1344,75)	
SOD 0 [U/gHb]	G_{M0}	7	6786 (5714,29;8387,1)	0,669
	G_{M1}	10	7011 (4113,76;7884,39)	
SOD 1 [U/gHb]	G_{M0}	7	5179 (4466,67;6666,67)	0,813
	G_{M1}	10	5572 (4832,09;6945,16)	

4.7 Korrelationsanalysen

4.7.1 Oxidativer Stress und Ernährungsstatus

Zum Beobachtungszeitpunkt T0 waren deskriptiv erniedrigte Werte für den BMI und das Gewicht bei erhöhten TOS-Werten zu beobachten ($\rho = -0,169$, $p = 0,298$ bzw. $\rho = -0,140$, $p = 0,390$). Gleiches galt für TOS und Präalbumin ($\rho = -0,062$, $p = 0,703$). Nach Ernährungstherapie zeigten sich nur noch erhöhte TOS-Werte bei erniedrigten BMI- ($\rho = -0,299$, $p = 0,244$) und Präalbumin-Werten ($\rho = -0,218$, $p = 0,400$). Hierbei handelte es sich um keine Korrelationen, da der p-Wert stets oberhalb von 0,05 lag und somit statistisch unauffällig war.

Ein statistisch auffälliger, stark negativer Zusammenhang konnte hingegen zwischen TOS und Albumin nach der Ernährungsintervention festgestellt werden ($\rho = -0,559$, $p = 0,020$).

Bei Betrachtung der SOD fiel auf, dass, je höher die Werte für Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin im Serum waren, desto höher waren die Werte der SOD zu

beiden Beobachtungszeitpunkten. Zwischen der SOD und Albumin zeigte sich zudem nach Ernährungstherapie, ebenso wie bei TOS, ein statistisch auffälliger Zusammenhang mit einem starken positiven Effekt ($\rho = 0,510$, $p = 0,037$).

Anders verhielt es sich für das Gewicht bzw. den BMI und der SOD. Vor Ernährungsintervention lagen bei einem erniedrigten Gewicht und BMI, erhöhte SOD Werte vor ($\rho = -0,005$ bzw. $-0,124$, $p = 0,975$ bzw. $0,448$). Nach Ernährungsintervention zeigte sich die SOD bei Gewichts- und BMI-Zunahme hingegen erhöht ($\rho = 0,304$ bzw. $0,186$, $p = 0,236$ bzw., $p = 0,474$).

Je schlechter demnach der Ernährungsstatus der Patienten war, desto höhere Level an oxidativen Stress wurden beobachtet.

Bei stabilem Ernährungszustand der Patienten, insbesondere in Hinblick auf ihre Proteinreserven, wurden zudem höhere Spiegel des antioxidativ wirkenden Enzyms SOD beobachtet. Die ermittelten Ergebnisse sind der Tabelle 32 zu entnehmen.

Tabelle 32: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern des Ernährungsstatus und des oxidativen Stresses zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
 Stichprobengröße (N); Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (rho); Signifikanzwert (p-Wert);
 Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$.

T0		TOS [$\mu\text{mol/l}$]	SOD [U/gHb]	T1		TOS [$\mu\text{mol/l}$]	SOD [U/gHb]
N		40	40	N		17	17
BMI [kg/m ²]	rho	-0,169	-0,124	BMI [kg/m ²]	rho	-0,299	0,186
	p-Wert	0,298	0,448		p-Wert	0,244	0,474
Gewicht [kg]	rho	-0,140	-0,005	Gewicht [kg]	rho	0,002	0,304
	p-Wert	0,390	0,975		p-Wert	0,993	0,236
Gesamt- Eiweiß [g/l]	rho	0,304	0,154	Gesamt- Eiweiß [g/l]	rho	0,140	0,248
	p-Wert	0,056	0,342		p-Wert	0,591	0,336
Albumin [g/l]	rho	0,078	0,003	Albumin [g/l]	rho	-0,559	0,510
	p-Wert	0,633	0,987		p-Wert	0,020	0,037
Präalbumin [g/l]	rho	-0,062	0,001	Präalbumin [g/l]	rho	-0,218	0,225
	p-Wert	0,703	0,996		p-Wert	0,400	0,386

4.7.2 Subklinische Entzündung und Ernährungsstatus

Alle Entzündungsparameter zeigten sich erhöht bei erniedrigtem Albumin und Präalbumin zum Beobachtungszeitpunkt T0. Mit Ausnahme der Leukozyten lagen hierbei jeweils statistisch auffällige Werte vor. Es handelte sich um mittelstarke bis starke Effekte. Nach der Ernährungstherapie blieb lediglich ein statistisch auffälliger, negativer Zusammenhang zwischen Albumin und IL-6 ($p = 0,037$), zwischen Präalbumin und CRP, Präalbumin und hs-CRP sowie Präalbumin und IL-6 bestehen. Der statistisch auffällige und damit negative Zusammenhang zwischen CRP bzw. hs-CRP bzw. PAI-1 und Albumin verschwand hingegen nach Ernährungsintervention. Gleiches galt für PAI-1 und Präalbumin.

Die Effektstärke r lag dabei jeweils oberhalb von 0,500 und war somit stark. Je schlechter demnach der Ernährungsstatus der Patienten zu Beginn war, desto höher stiegen die Entzündungsparameter. Siehe hierzu die Ergebnisse der Tabellen 33 und 34.

Tabelle 33: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern des Ernährungsstatus und der subklinischen Entzündung zum Beobachtungszeitpunkt T0

Stichprobengröße (N); Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (ρ); Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

T0		CRP [mg/l]	hs-CRP [mg/l]	IL-6 [pg/ml]	PAI-1 [U/ml]	Ferritin [ng/ml]	Leukozyten [/nl]
BMI [kg/m ²]	N	43	40	40	40	41	43
	ρ	-0,070	0,004	0,068	0,507	0,169	-0,211
	p-Wert	0,657	0,981	0,679	0,001	0,291	0,175
Gewicht [kg]	N	43	40	40	40	41	43
	ρ	-0,051	-0,032	0,056	0,396	0,227	-0,293
	p-Wert	0,745	0,844	0,732	0,011	0,153	0,056
Gesamt-Eiweiß [g/l]	N	44	40	40	40	42	44
	ρ	-0,113	-0,180	-0,222	-0,181	0,019	-0,037
	p-Wert	0,466	0,267	0,168	0,265	0,903	0,812
Albumin [g/l]	N	43	40	40	40	42	43
	ρ	-0,553	-0,694	-0,717	-0,382	-0,491	-0,286
	p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,015	0,001	0,063
Präalbumin [g/l]	N	43	40	40	40	42	43
	ρ	-0,571	-0,611	-0,756	-0,396	-0,370	-0,072
	p-Wert	0,001	0,001	0,001	0,011	0,016	0,648

Tabelle 34: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern des Ernährungsstatus und der subklinischen Entzündung zum Beobachtungszeitpunkt T1

Stichprobengröße (N); Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (rho); Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

T1		CRP [mg/l]	hs-CRP [mg/l]	IL-6 [pg/ml]	PAI-1 [U/ml]	Ferritin [ng/ml]	Leukozyten [/nl]
BMI [kg/m ²]	N	31	17	17	17	18	30
	rho	0,072	-0,039	0,047	0,479	0,191	-0,247
	p-Wert	0,700	0,881	0,859	0,051	0,448	0,188
Gewicht [kg]	N	31	17	17	17	18	30
	rho	0,111	0,271	0,252	0,402	0,561	-0,217
	p-Wert	0,552	0,291	0,329	0,109	0,016	0,250
Gesamt-Eiweiß [g/l]	N	31	17	17	17	18	30
	rho	-0,099	0,125	0,007	-0,068	0,387	0,015
	p-Wert	0,594	0,631	0,979	0,796	0,112	0,938
Albumin [g/l]	N	28	17	17	17	18	27
	rho	-0,362	-0,460	-0,510	-0,017	0,020	-0,136
	p-Wert	0,058	0,063	0,037	0,948	0,938	0,497
Präalbumin [g/l]	N	22	17	17	17	18	21
	rho	-0,502	-0,553	-0,753	-0,413	-0,325	-0,195
	p-Wert	0,017	0,021	< 0,001	0,099	0,189	0,397

4.7.3 Subklinische Entzündung und oxidativer Stress

Die folgende Tabelle 35 zeigt, dass ein erhöhter CRP mit erhöhten TOS-Werten zu beiden Beobachtungszeitpunkten einhergeht. Je höher demnach die Entzündungsparameter im Blut stiegen, desto mehr oxidativer Stress bildete sich in den Zellen.

Es handelte sich vor der Ernährungstherapie um keine Korrelation, da der p-Wert statistisch unauffällig war ($\rho = 0,081$; $p = 0,619$). Nach Ernährungstherapie wurde hingegen ein statistisch auffälliger, starker Effekt beobachtet ($\rho = 0,710$; $p = 0,001$). Analog verhielt es sich mit TOS und hs-CRP, wobei zum Beobachtungszeitpunkt T1 ein ebenfalls statistisch auffälliger, stark positiver Zusammenhang nachgewiesen wurde ($r = 0,542$, $p = 0,025$).

Zwischen SOD und den in Tabelle 35 aufgeführten Variablen konnten keine (statisches auffälligen) Zusammenhänge gezeigt werden. Deskriptiv zeigten sich zu beiden Beobachtungszeitpunkten niedrigere SOD-Werte bei höheren IL-6 Spiegeln ohne statistische Auffälligkeit ($\rho = -0,017$, $p = 0,915$, bzw. $\rho = -0,360$, $p = 0,156$). Umso geringer der Zytokinspiegel war und damit die einhergehende Entzündungsreaktion, desto höhere Werte erreichte die den oxidativen Stress entgegenwirkende Superoxiddismutase.

Tabelle 35: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern der subklinischen Entzündung und des oxidativen Stresses zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1

Stichprobengröße (N); Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (rho); Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$

T0		TOS [$\mu\text{mol/l}$]	SOD [U/gHb]	T1		TOS [$\mu\text{mol/l}$]	SOD [U/gHb]
CRP [mg/l]	N	40	40	CRP [mg/l]	N	17	17
	rho	0,081	0,067		rho	0,710	-0,066
	p-Wert	0,619	0,679		p-Wert	0,001	0,801
hs-CRP [mg/l]	N	41	41	hs-CRP [mg/l]	N	17	17
	rho	0,033	0,101		rho	0,542	-0,164
	p-Wert	0,840	0,529		p-Wert	0,025	0,529
IL-6 [pg/ml]	N	41	41	IL-6 [pg/ml]	N	17	17
	rho	0,034	-0,017		rho	0,358	-0,360
	p-Wert	0,834	0,915		p-Wert	0,159	0,156
PAI-1 [U/ml]	N	41	41	PAI-1 [U/ml]	N	17	17
	rho	-0,322	-0,178		rho	0,039	0,261
	p-Wert	0,040	0,264		p-Wert	0,881	0,311
Ferritin [ng/ml]	N	39	39	Ferritin [ng/ml]	N	16	16
	rho	0,118	-0,077		rho	0,471	0,150
	p-Wert	0,476	0,643		p-Wert	0,066	0,579
Leukozyten [/nl]	N	40	40	Leukozyten [/nl]	N	16	16
	rho	-0,097	-0,113		rho	0,194	0,294
	p-Wert	0,553	0,489		p-Wert	0,471	0,269

4.8 Depressionsfragebogen DASS-21

4.8.1 Depression

Innerhalb der Gruppe der weiblichen Probanden überschritten 38,5 % den DASS-21 Score in Hinblick auf die Skala Depression. Innerhalb der Gruppe der Männer waren es nur 6,7 %. Demnach besaßen Frauen gemäß DASS-21 eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit eine depressive Störung zu erleiden.

Die Tabelle 36 zeigt unter anderem, dass die Depression nach DASS-21 und das Geschlecht in einem statistisch auffälligen Zusammenhang standen, wobei der Korrelationskoeffizient ϕ einem mittelstarken Zusammenhang entsprach ($\phi = 0,369$, $p = 0,019$).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Metastasen fast doppelt so häufig (20,8 %) den Grenzwert der Depressions-Skala überschritten als Patienten ohne Metastasen (10,5 %). Hierbei lagen jedoch keine statistisch auffälligen Werte vor ($p = 0,437$).

Tabelle 36: Exakter Test nach Fisher der Variablen Geschlecht und Vorhandensein von Metastasen bei Depression nach DASS-21

Absolute und relative Häufigkeiten (spaltenweise); Beobachtungszeitpunkt 0 (T0);

Zusammenhangshypothesen mittels Exakter Test nach Fisher bei erwarteter Häufigkeit < 5 in mindestens einer Zelle; Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$;

Berechnung der Stärke des Zusammenhangs mittels Phi-Koeffizient (ϕ); männlich (m); weiblich (w)

T0		Geschlecht		Metastasen	
		m	w	nein	ja
Depression	nein	28 93,3%	8 61,5%	17 89,5%	19 79,2%
	ja	2 6,7%	5 38,5%	2 10,5%	5 20,8%
ϕ		0,396		0,139	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)		0,019		0,437	

Unter den Patienten, die eine Dysphagie beklagten, wurden 6,3 % positiv auf eine Depression nach DASS-21 getestet. In der Vergleichsgruppe der Patienten ohne Dysphagie waren es 22,2 % ($p = 0,229$).

Patienten mit Inappetenz hatten in 33,3 % der Fälle eine Depression nach DASS-21, was einem fast 5-fach erhöhten Prozentsatz entsprach im Vergleich zu der Patientengruppe ohne Inappetenz (7,1 %) bei einem statistisch auffälligen p-Wert von 0,040.

Ähnliches zeigte sich für die Patienten mit Übelkeit und Erbrechen, hier überschritten 42,9 % den Grenzwert für die Skala der Depression. Fehlten diese Symptome, kam es bei 11,1 % zu einem positiven Depressions-Score ($p = 0,072$).

Lediglich für das Symptom Inappetenz war ein statistisch auffälliger, mittelstarker Zusammenhang herzuleiten ($\phi = 0,338$ bzw. $p = 0,040$).

Die Tabelle 37 gibt die soeben berichteten Ergebnisse wieder. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 10.

Tabelle 37: Exakter Test nach Fisher der Begleitsymptome bei Depression nach DASS-21

Absolute und relative Häufigkeiten (spaltenweise); Beobachtungszeitpunkt 0 (T0);

Zusammenhangshypothesen mittels Exakter Test nach Fisher bei erwarteter Häufigkeit < 5 in mindestens einer Zelle; Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$;

Berechnung der Stärke des Zusammenhangs mittels Phi-Koeffizient (ϕ)

T0		Dysphagie		Inappetenz		Übelkeit und Erbrechen	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja
Depression	nein	21 77,8%	15 93,8%	26 92,9%	10 66,7%	32 88,9%	4 57,1%
	ja	6 22,2%	1 6,3%	2 7,1%	5 33,3%	4 11,1%	3 42,9%
ϕ		-0,209		0,338		0,317	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)		0,229		0,040		0,072	

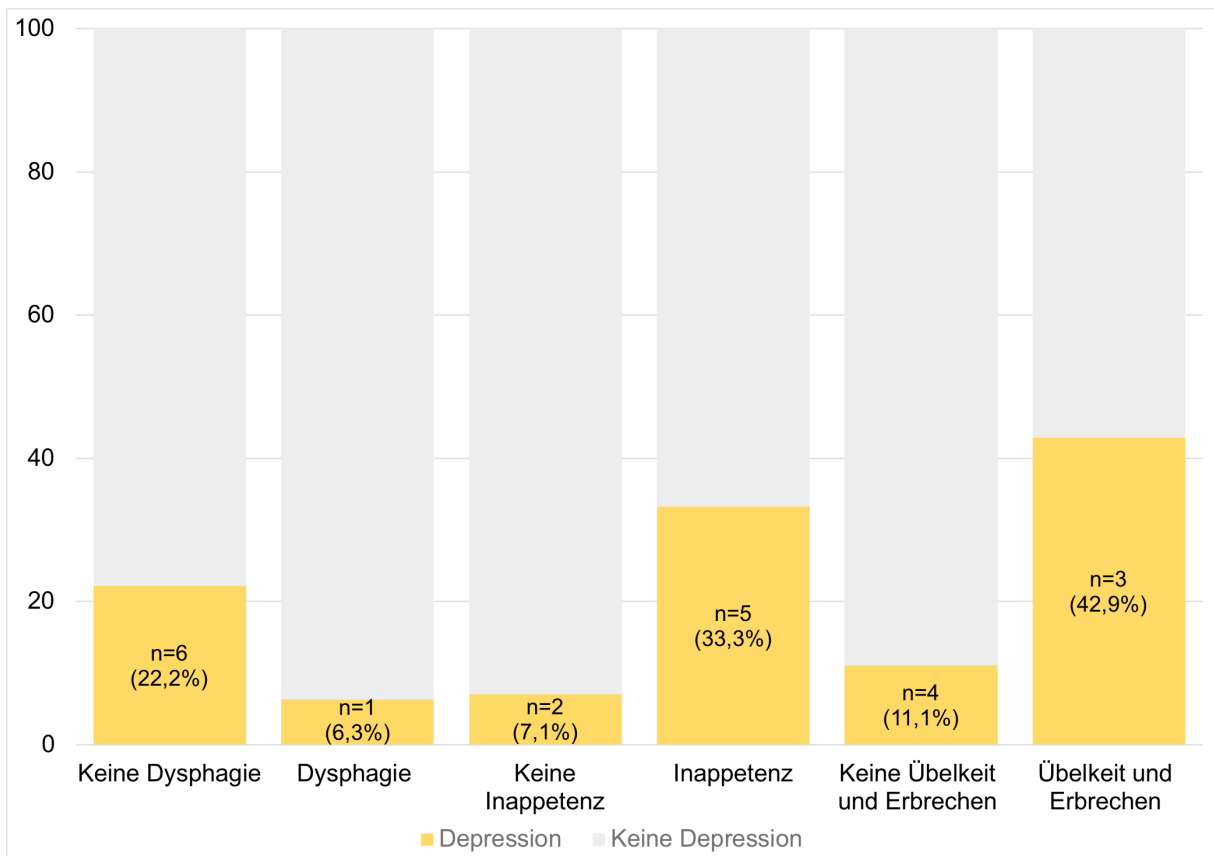


Abbildung 10: Begleitsymptome bei Depression nach DASS-21

Darstellung der Anzahl und der relativen Häufigkeiten der Begleitsymptome als gestapelte Balkendiagramme in Abhängigkeit von Depression

4.8.2 Angst

Der Tabelle 38 ist zu entnehmen, dass sowohl Frauen, als auch Patienten mit metastasierten Tumoren häufiger einen positiven DASS-21 Score erreichten in Hinblick auf die Angst-Skala, als die Vergleichsgruppe (30,8 % versus 10 % bzw. 20,8 % versus 10,5 %). Es handelte sich jeweils um schwache, sowie statistisch nicht signifikante Unterschiede.

Tabelle 38: Exakter Test nach Fisher der Variablen Geschlecht und Vorhandensein von Metastasen bei Angst nach DASS-21

Absolute und relative Häufigkeiten (spaltenweise); Beobachtungszeitpunkt 0 (T0);

Zusammenhangshypothesen mittels Exakter Test nach Fisher bei erwarteter Häufigkeit < 5 in mindestens einer Zelle; Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$;

Berechnung der Stärke des Zusammenhangs mittels Phi-Koeffizient (ϕ); männlich (m); weiblich (w)

T0		Geschlecht		Metastasen	
		m	w	nein	ja
Angst	nein	27 90%	9 69,2%	17 89,5%	19 79,2%
	ja	3 10%	4 30,8%	2 10,5%	5 20,8%
φ		0,258		0,139	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)		0,172		0,437	

Unter den Patienten mit Dysphagie wurde keiner positiv in Bezug auf die Angst-Skala getestet, dagegen waren es 25,9% aus der Patientengruppe ohne Dysphagie ($p = 0,035$). Anders verhielt es sich für das Symptom Inappetenz, dessen Präsenz zu einem deutlich erhöhten Risiko für eine Angststörung nach DASS-21 führte ($p = 0,040$). Die nachfolgende Tabelle 39 zeigt die ermittelten Werte, eine anschauliche Darstellung liefert zudem die Abbildung 11.

Tabelle 39: Exakter Test nach Fisher der Begleitsymptome bei Angst nach DASS-21

Absolute und relative Häufigkeiten (spaltenweise); Beobachtungszeitpunkt 0 (T0);

Zusammenhangshypothesen mittels Exakter Test nach Fisher bei erwarteter Häufigkeit < 5 in mindestens einer Zelle; Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$;

Berechnung der Stärke des Zusammenhangs mittels Phi-Koeffizient (φ)

T0		Dysphagie		Inappetenz		Übelkeit und Erbrechen	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja
Angst	nein	20 74,1%	16 100%	26 92,9%	10 66,7%	31 86,1%	5 71,4%
	ja	7 25,9%	0 0%	2 7,1%	5 33,3%	5 13,9%	2 28,6%
φ		-0,339		0,338		0,147	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)		0,035		0,040		0,318	

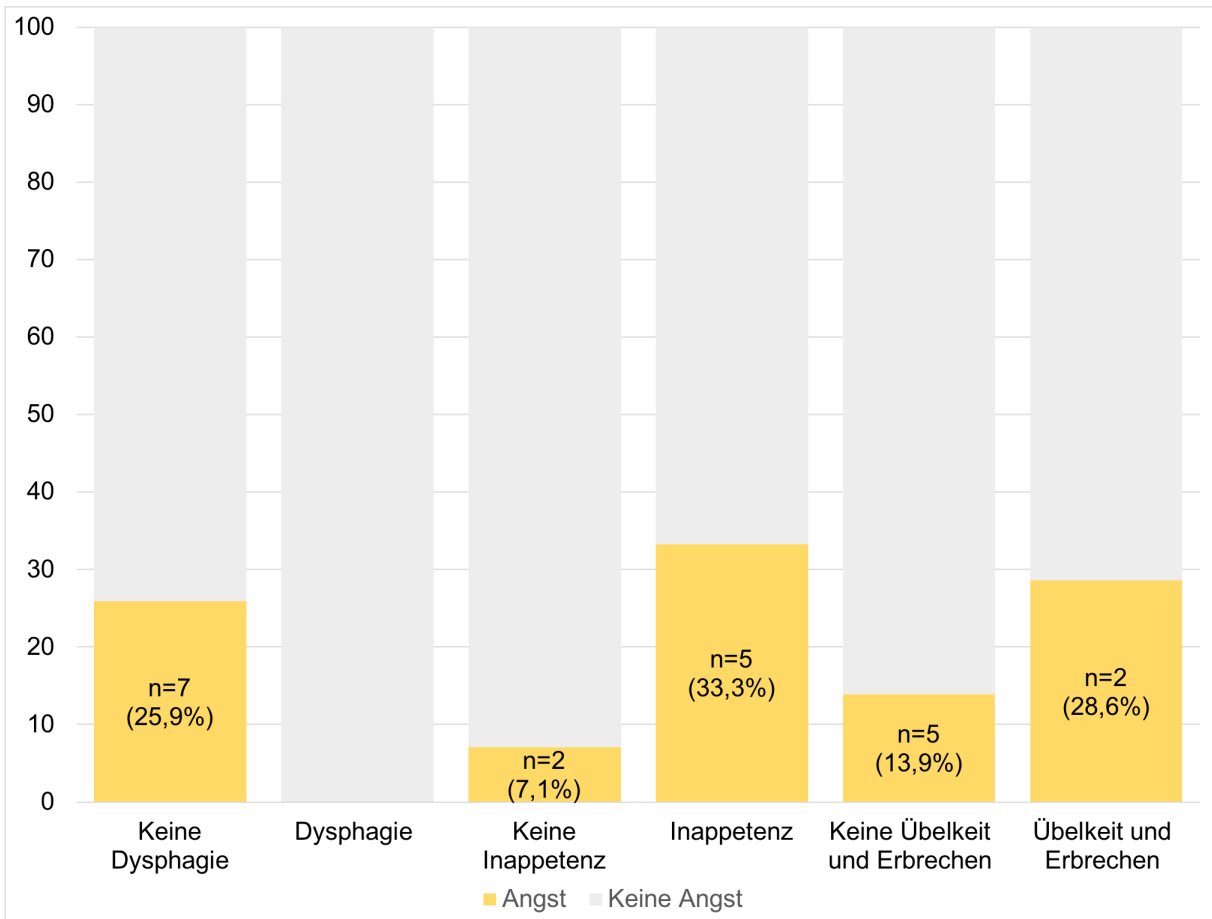


Abbildung 11: Begleitsymptome bei Angst nach DASS-21

Darstellung der Anzahl und der relativen Häufigkeiten der Begleitsymptome als gestapelte Balkendiagramme in Abhängigkeit von Angst

4.8.3 Stress

Zuletzt wurde die Stress-Skala betrachtet. 61,5 % der weiblichen Patienten hatten ein erhöhtes Risiko Stress nach DASS-21 zu erleiden, im Vergleich dazu waren es nur 6,7 % unter den männlichen Patienten. Es handelte sich zudem um einen statistisch auffälligen, sowie starken Effekt ($\phi = 0,597$; $p < 0,001$).

Ein statistisch unauffälliger Unterschied bezüglich des Stressrisikos nach DASS-21 zeigte sich zwischen Patienten ohne (15,8 %) und mit Metastasen (29,2 %) bei $p = 0,470$. Die Tabelle 40 stellt die ermittelten Ergebnisse dar.

Tabelle 40: Exakter Test nach Fisher der Variablen Geschlecht und Vorhandensein von Metastasen bei Stress nach DASS-21

Absolute und relative Häufigkeiten (spaltenweise); Beobachtungszeitpunkt 0 (T0);

Zusammenhangshypothesen mittels Exakter Test nach Fisher bei erwarteter Häufigkeit < 5 in mindestens einer Zelle; Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$;

Berechnung der Stärke des Zusammenhangs mittels Phi-Koeffizient (ϕ); männlich (m); weiblich (w)

T0		Geschlecht		Metastasen	
		m	w	nein	ja
Stress	nein	28 93,3%	5 38,5%	16 84,2%	17 70,8%
	ja	2 6,7%	8 61,5%	3 15,8%	7 29,2%
ϕ		0,597		0,157	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)		< 0,001		0,470	

Der Vergleich zwischen vorhandenen und nicht vorhandenen Begleitsymptomen bei Stress, wie in Tabelle 41 dargestellt, konnte zeigen, dass Patienten mit Inappetenz oder Übelkeit und Erbrechen ein deutlich höheres Risiko aufwiesen an Stress zu leiden, als Patienten ohne diese vegetativen Begleitsymptome, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch auffällig.

Eine Dysphagie ging, wie auch bei den Vergleichen zuvor, mit keinem erhöhten Risiko einher. Die Abbildung 12 verdeutlicht die Zusammenhänge.

Tabelle 41: Exakter Test nach Fisher der Begleitsymptome bei Stress nach DASS-21

Absolute und relative Häufigkeiten (spaltenweise); Beobachtungszeitpunkt 0 (T0);

Zusammenhangshypothesen mittels Exakter Test nach Fisher bei erwarteter Häufigkeit < 5 in mindestens einer Zelle; Signifikanzwert (p-Wert); Statistisch auffällige Ergebnisse bei $p < 0,05$;

Berechnung der Stärke des Zusammenhangs mittels Phi-Koeffizient (ϕ)

T0		Dysphagie		Inappetenz		Übelkeit und Erbrechen	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja
Stress	nein	20 74,1%	13 81,3%	24 85,7%	9 60%	29 80,6%	4 57,1%
	ja	7 25,9%	3 18,8%	4 14,3%	6 40%	7 19,4%	3 42,9%
ϕ		-0,082		0,290		0,205	
p-Wert (Exakter Test nach Fisher)		0,719		0,073		0,325	

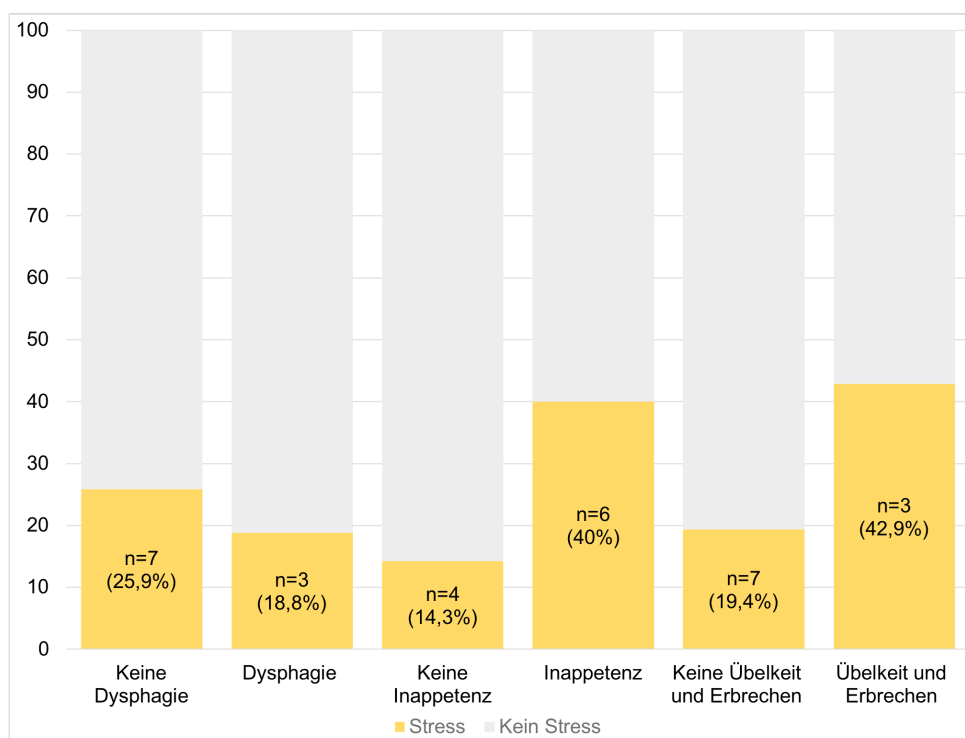


Abbildung 12: Begleitsymptome bei Stress nach DASS-21

Darstellung der Anzahl und der relativen Häufigkeiten der Begleitsymptome als gestapelte Balkendiagramme in Abhängigkeit von Stress

5. Diskussion

Das Ziel der vorgelegten Arbeit bestand in der Bewertung des klinischen und subklinischen Einflusses einer frühen individualisierten Ernährungsintervention bei mangelernährten Patienten mit der Erstdiagnose gastrointestinaler Tumoren. Die untersuchten klinischen und laborchemischen Ergebnisse werden im Folgenden mit der aktuellen Literatur verglichen um mögliche Erklärungen für die Vorteile einer supplementierenden Ernährungsintervention zu erfassen. Der Fokus liegt hierbei insbesondere auf Parameter des oxidativen Stresses und der subklinischen Entzündung.

5.1 Ernährungsformen und Gewichtsverlauf

Zum Thema Ernährungsmanagement von unterernährten Patienten gibt es zahlreiche Veröffentlichungen, beispielsweise die Leitlinien der „European Society for Clinical Nutrition and Metabolism“ (ESPEN) (6) sowie mehrere S3-Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin“ (DGEM) (48, 49, 70, 71). Alle gemeinsam fordern den Einsatz einer multimodalen, ernährungsmedizinischen Versorgung bei der Behandlung von unterernährten Patienten bzw. Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Mangelernährung besteht. Einige der Leitlinien konzentrieren sich dabei gezielt auf die Ernährung in der Onkologie (48, 72), andere widmen sich der künstlichen Ernährung im ambulanten Bereich (71). Gemäß der DGEM-Leitlinien unterscheidet man zwischen oraler Nahrungssupplementation (ONS), enteraler und parenteraler Ernährung. Bei der ONS handelt es sich um eine Form der enteralen, bilanzierten Ernährung ohne Sonde. Bekannt auch als orale „Trinknahrung“, ist sie teil- oder vollbilanziert, mit unterschiedlichem Energie- und Nährstoffgehalt sowie in verschiedenen Geschmacksrichtungen erhältlich. Hochkalorische Trinknahrung mit einem Kaloriengehalt über 1,2 kcal/ml ist ideal für Patienten mit erhöhtem Energiebedarf, Protein-Drinks mit 10-20 %igem Eiweißanteil eignen sich dagegen um gezielt Eiweißverluste bei schwerer Mangelernährung mit Verlust der Muskelmasse auszugleichen oder einen erhöhten Proteinbedarf bei Proteinkatabolie zu decken (19). Die zweite Form der enteralen Ernährung ist eine Form der Nahrungszufuhr mittels Anlage einer transnasalen oder perkutanen Sonde. Sie ist Patienten

vorbehalten, die ihre Nahrungszufuhr peroral nicht oder nicht ausreichend decken können. Verglichen mit einer parenteralen Ernährungsform, ist die enterale Ernährung sowohl physiologischer als auch komplikationsärmer. Nach heutigem Kenntnisstand stimuliert sie unter anderem das Immunsystem des Darmes und beeinflusst damit maßgeblich Entzündungsreaktionen des Körpers (18, 73). Bei Patienten mit funktionstüchtigem Magendarmtrakt ist deshalb eine enterale Ernährung grundsätzlich einer total parenteralen Ernährung vorzuziehen. Erst wenn eine enterale Ernährung keine Option ist oder sich als nicht zielführend erweist, ist die parenterale Ernährung als Mittel der Wahl in Betracht zu ziehen (12). Hierbei handelt es sich um eine intravenöse Ernährungstechnik, bei der mittels eines Kathetersystems (peripher oder zentralvenös) Nahrung über die Vene zugeführt wird. Sie steht als vollparenterale oder supplementäre, parenterale Ernährung zur Verfügung.

Die Notwendigkeit eines ernährungsmedizinischen Konzepts, welches unter anderem die Durchführung von Screenings auf Mangelernährung, die Aufnahme der ambulanten und stationären Ernährungsberatung in den Klinikalltag sowie die qualifizierte, an die individuelle Krankheitssituation angepasste, Ernährungstherapie beinhaltet, scheint unumstritten. Das Ziel dabei ist es, den physiologischen Ernährungsstatus mangelernährter Patienten wiederherzustellen oder zumindest beizubehalten. Gemäß Leitlinien ist eine bedarfsdeckende Nahrungszufuhr mittels künstlicher Ernährung wesentlicher, begleitender Bestandteil einer Tumorthherapie. Lebensqualität, Therapietoleranz, das klinische Outcome und die Mortalitätsrate der Patienten lassen sich hierdurch positiv beeinflussen.

Weiterhin kann der „krankheitsspezifische Stoffwechsel“ und die „Organ- oder Gewebefunktionen“ optimiert werden, was eine „Verbesserung der Immunantwort“ sowie eine „Verminderung der Krankheitsaktivität“ zur Folge hat (11).

Dennoch herrschen nach aktueller Datenlage auch widersprüchliche Meinungen über den Nutzen von Nahrungssupplementen oder einer Ernährungsintervention. Beispielsweise konnten in einer Studie von Arnold et al. durch einen randomisiert-kontrollierten Vergleich zweier Gruppen mit Kopf-Hals-Karzinomen keine Unterschiede im Gewichtsverlust der Patienten gezeigt werden. Die Interventionsgruppe erhielt über insgesamt 10 Wochen eine gezielte Ernährungsberatung und -intervention mittels bedarfsadaptierter Trinknahrung im Gegensatz zur Vergleichsgruppe. Insbesondere in Bezug auf das

Therapieansprechen und die Therapietoleranz der begonnenen Radiotherapie konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden (74).

In der vorliegenden Studie hatten alle Patienten in den vergangenen Wochen vor ihrer Tumorerstdiagnose einen progredienten Gewichtsverlust erlitten, sodass bei Studieneinschluss ein NRS Score oberhalb von 3 ermittelt wurde.

Analoge Beobachtungen finden sich in der Literatur, beispielsweise in zwei Studien mit an fortgeschrittenem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten, die sich monatlichen Ernährungsassessments unterzogen. Hierbei zeigte sich, dass bei fehlender systematischer Ernährungssupplementierung der Gewichtsverlust bis zum Exitus linear voranschritt (75, 76).

Der durchschnittliche BMI unserer Studienpatienten lag, trotz pathologischem NRS-Score, bereits bei Studieneinschluss im oberen Normbereich (56). Diese Diskrepanz ist der Tatsache geschuldet, dass einige Patienten den Gesamtdurchschnitt durch bereits hohe BMI-Eingangswerte anhoben. Allerdings war hier der Gewichtsverlust über die letzten Monate ausschlaggebend.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten innerhalb des 2-4-wöchigen Zeitraums der Ernährungsintervention ein in etwa gleichbleibendes Körpergewicht (Zunahme von durchschnittlich 0,2 kg) sowie einen stabilen BMI zu verzeichnen hatten. Analoge Gewichtsstabilisierungen durch Ernährungsintervention waren 2008 in einer doppelblinden-randomisierten Studie mit kachektischen, an Pankreaskarzinom erkrankten Patienten nachzuweisen. Über 8 Wochen erhielten die Patienten hierbei entweder eine Omega-3-Fettsäuren angereicherte Ernährung oder eine Standardernährung (isonitrogen/isokalorisch). Dabei konnte gezeigt werden, dass beide Ernährungsformen zu einer Gewichtsstabilisierung führten (77).

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Baldwin et al., welche insgesamt 13 Studien auswertete konnte ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen im Gewichtsverlauf und der Energiezufuhr (1,86 kg, $p = 0,02$) zeigen. Nach Heterogenitätsanalysen war dieser signifikante Effekt jedoch nicht mehr zu reproduzieren (78).

Eine weitere Studie von Evans et al. bestehend aus 102 Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom sowie 90 Patienten mit kolorektalen Tumoren fiel ebenso positiv aus. Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei die Interventionsgruppe eine intensive Ernährungsberatung sowie eine erhöhte Eiweiss- und Energiezufuhr (sowie Magnesium und Zinksupplemente) erhielt, während sich die Kontrollgruppe nach Belieben hochkalorisch ernährte. Obwohl keine

Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf den Gewichtsverlauf und das Therapieansprechen beobachtet wurden, hatten alle Patienten bei Auswertung nach 12 Wochen eine erhöhte Kalorienzufuhr zu verzeichnen, welche positiv mit dem Gewichtsverlauf korrelierte (79).

5.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Zusätzlich zum Gewichtsverlauf liefert die Ermittlung der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) wesentliche Informationen über den Ernährungszustand eines Individuums. Ihre Durchführung stellt mittlerweile eine etablierte Methode bei der Diagnostik und Therapiesteuerung der Mangelernährung dar (80). Insbesondere der Körperfettanteil ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des individuellen Ernährungszustandes eines Patienten.

Innerhalb unseres Patientenkollektivs befanden sich mitunter Patienten, die bei einem hohen Anfangsgewicht eine massive Gewichtsreduktion erlitten hatten. Ihr Körperfettanteil bzw. ihr BMI waren dementsprechend eingangs höher als bei normalgewichtigen oder kachektischen Patienten. Dies könnte erklären wieso der mediane Körperfettanteil der Patienten in unserer Studie für Männer im Normbereich lag. Insgesamt nahm er im Verlauf und trotz Ernährungsintervention geringfügig ab, was als Folge des Tumorstoffwechsels gesehen werden kann. Dabei wird sowohl das Körperfett als Ersatz-Energiequelle herangezogen, als auch die Magermasse (Fettfreie Masse).

Die wesentliche Größe innerhalb der Magermasse stellt die Körperzellmasse (Body Cell Mass) oder auch BCM, dar. Sie enthält den gesamten stoffwechselaktiven Anteil des Körpers und kann bei Mangelernährung abgebaut werden (81). In unserem Kollektiv lag die BCM innerhalb des Normbereichs, hatte in der kurzen Ernährungsintervention jedoch weiter abgenommen. Da die Extrazelluläre Masse (ECM) nach der Ernährungsintervention hingegen angestiegen war, veränderte sich der Gesamtwert der Magermasse (BCM + ECM) nicht wesentlich, verschob sich jedoch entsprechend in Richtung ECM. Der Index ECM/BCM stieg demnach trotz Ernährungsintervention weiter an, was auf ein steigendes ECM und ein abnehmendes BCM hindeutet. Eine Erklärung hierfür ist neben dem Verlust der Muskelproteinmasse, als wesentlicher Bestandteil der BCM, die kompensatorische Wassereinlagerung in den Extrazellularraum aufgrund des erniedrigten BCM, die

letztlich dafür sorgt, dass das Gesamtkörperwasser konstant bleibt (57, 80). Analog zeigte eine Studie von Simons et al., dass bei Patienten mit Lungenzellkarzinom und gleichzeitigem Gewichtsverlust oberhalb von 10 % des gewöhnlichen Körpergewichts sowohl die Fettmasse als auch die BCM deutlich niedriger waren im Vergleich zur Gruppe mit einem Gewichtsverlust unter 10 % (82). Interessanterweise zeigte sich weiterhin eine Assoziation zwischen einer Erhöhung der Zytokinaktivität, insbesondere TNF α und IL-6 und einem signifikanten Muskelproteinkatabolismus (83, 84). Die Tatsache, dass Muskelatrophie bei IL-6-transgenen Mäusen auftritt unterstützt diese Beobachtung noch zusätzlich (85). Zudem konnte eine gezielte IL-6 Hemmung mittels Antikörpern entsprechende Verbesserungen in Gewichts- und Muskelabbau erzielen (84). Da insbesondere die skelettale Muskelmasse den Hauptanteil der BCM darstellt, steht folglich die BCM-Abnahme mit einer subklinischen Entzündung in unmittelbarem Zusammenhang (82). Weiterhin hatte der Median des Phasenwinkels, welcher die Qualität der Magermasse anzeigt und mitunter bei Mangelernährung reduziert sein kann, auch bei unserem Patientenkollektiv erwartungsgemäß einen Wert gerade innerhalb des Normbereichs (5,0°). Nach der Ernährungsintervention fiel dieser auf einen Wert unterhalb seines Normbereichs für beide Geschlechter ab, jedoch statistisch unauffällig (4,5°).

In einer Studie von Gupta et al., bei der Gesunde und mangelernährte Patienten mit fortgeschrittenem, kolorektalem Karzinom verglichen wurden, konnte entsprechend gezeigt werden, dass der Median des Phasenwinkels in der Gruppe der mangelernährten Patienten bei 5,18° lag, verglichen mit einem Wert von 6,12° in der gesunden Kontrollgruppe (86). Außerdem scheint der Phasenwinkel nicht nur ein wichtiger Marker für den Ernährungsstatus zu sein, sondern kann auch einen prognostischen Stellenwert bei unterschiedlichen Krebserkrankungen, beispielsweise Bauchspeicheldrüsenkrebs (63) oder Dickdarmkrebs (61) besitzen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle wesentlichen BIA-Parameter (Körperfett, BCM, Phasenwinkel), die auf eine Mangelernährung hindeuten könnten, in unserem Kollektiv entsprechend abnahmen. Die durchgeführte Ernährungsintervention konnte keine deutlichen Verbesserungen erzielen, möglicherweise der kurzen Beobachtungsdauer vor dem Start der Therapie geschuldet. Allerdings waren auch keine relevanten Verschlechterungen festzustellen, was zumindest für eine gewisse Stabilisierung sprechen könnte.

Um abschließend zu klären, ob und inwiefern hochkalorische Ernährung einen Einfluss auf eine Verbesserung der Magermasse bei mangelernährten Krebspatienten haben kann, sind weitere Untersuchungen, möglicherweise unter Berücksichtigung von Störfaktoren, siehe 5.12 („Limitationen“) bei der BIA-Messung, notwendig. Nichtsdestotrotz ist das Wissen über die bei Mangelernährung und Kachexie notwendigen Verlaufparameter sowie deren enge Verbindung zu Entzündungsprozessen ein wichtiger Schritt in Richtung besserem Verständnis der komplexen, metabolischen Prozesse im Rahmen der Tumorkachexie.

5.3 Trizephshautfaltendicke (THF)

Die Berechnung des Körperfettanteils kann zur Einschätzung des aktuellen Ernährungszustandes eines Patienten beitragen. Neben der Berechnung des Körperfettanteils mittels BIA-Messgerät, ist die Abschätzung der Fettmasse durch definierte subkutane Hautfalten, beispielsweise der Trizephshautfalte ein nützlicher Parameter, der sowohl zeit- als auch kostensparend ist. Dabei ist es wichtig die Messungen stets durch ein und denselben Untersucher mit konstanter Technik durchzuführen, da es ansonsten zu einer hohen Variabilität zwischen den einzelnen Messergebnissen kommen kann. Die Messergebnisse der THF lassen sich anhand von Referenzperzentilen genauer interpretieren. Ein signifikanter Fettmassenverlust als Zeichen der Mangel- oder Unterernährung liegt laut Definition der DGEM vor, wenn die THF die 10. Perzentile unterschreitet (19). Bei einem Durchschnittsalter von 65 Jahren lag nach der Referenztabelle von Frisancho et al. die THF der Männer bei 6mm, die der Frauen bei 14mm (10. Perzentile) (65). Bei unseren Patienten lag der Median der THF für den linken Oberarm bei 7mm und für den rechten Oberarm bei 8mm. Da die errechneten Werte der vorliegenden Studie beide Geschlechter gleichermaßen miteinschlossen liefern die Referenzwerte einen nur geringen Nutzen. Interessanter ist hingegen die wiederholte Messung der THF, da sie eine Verlaufsbeobachtung der Körperfettreserven ermöglicht. So konnte beobachtet werden, dass bei der 2. Messung nach erfolgter Ernährungsintervention die Medianwerte für links und rechts zumindest deskriptiv jeweils um wenige Millimeter zunahmen.

Da die eingeschlossenen Patienten bezüglich ihres Alters, ihres Geschlechts und ihrem Gewichtsverlauf und BMI interindividuell sehr verschieden waren, sind diese

Werte insgesamt nur bedingt aussagekräftig. Hinzu kommt der Einfluss von Aszites, Ödemen und Flüssigkeitsretention auf die THF (87). Ferner ist eine Korrelation zwischen reduzierter THF und Hypoalbuminämie beschrieben, was zum nächsten Kapitel führt (88).

5.4 Ernährungsparameter

Albumin ist ein Protein, das ausschließlich in der Leber synthetisiert wird. Es wird häufig als Marker für eine Mangelernährung verwendet und besitzt, mehreren Studien zufolge, eine wichtige prädiktive Funktion, insbesondere in Hinblick auf die Prognose und Erkrankungsschwere maligner Erkrankungen (76, 89-91). Um dies zu belegen veröffentlichten die Autoren Gupta et al. ein umfassendes Review, bei dem sie den Zusammenhang zwischen Albumin und unterschiedlichen Tumorarten, darunter 29 Studien mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes, näher untersuchten. Bei der Mehrheit der ausgewerteten Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass höhere Serumalbuminkonzentrationen mit einer günstigeren Überlebensprognose der Patienten assoziiert waren (92).

Neben dem aktuellen Ernährungszustand haben jedoch viele weitere Faktoren Einfluss auf die Albuminkonzentration, sodass die Beurteilung oder Verlaufskontrolle einer Mangelernährung bei gewissen Erkrankungen, allein anhand des Albumins, nicht immer möglich ist. Beispiele hierfür sind inflammatorische Prozesse. Da Albumin neben Präalbumin und Transferrin zu den „negativen Akute-Phase-Proteinen“ gehört, nimmt bei einer vorhandenen, systemischen Entzündung der Albuminwert gegenläufig zum CRP ab. Manche Autoren sprechen gar von einer Hemmung der Albuminsynthese bzw. des hepatischen Proteinmetabolismus durch das Vorhandensein einer Entzündung im Körper (92, 93). Andere weisen auf einen „capillary-leak“ bei schweren Erkrankungen hin, der eine Abnahme des Albuminspiegels im Blut zur Folge hat (94). Eine Hypoalbuminämie demnach als Zeichen für eine besonders schwere systemische Erkrankung anzusehen, ist zwar naheliegend, erlaubt jedoch keine ausschließlichen Rückschlüsse auf einen prekären Ernährungszustand (95). In der vorliegenden Studie waren die Albumin- (31,8 g/l) sowie die Präalbuminwerte (0,16 g/l) erwartungsgemäß über den gesamten Zeitraum pathologisch erniedrigt, nach Ernährungsintervention nahm das Albumin (30,6 g/l) im Gesamtkollektiv weiter minimal ab, das Präalbumin (0,18g/l) blieb in etwa stabil. Die

Abnahme des Albumins ist den vorherigen Überlegungen zufolge jedoch nicht mit der fehlenden Wirkung der Ernährungsintervention zu erklären, sondern deutet vielmehr auf die Grunderkrankung hin sowie eine mögliche Verstärkung der subklinischen Entzündung. Einen vermutlich sensitiveren Parameter zur Erfassung einer Mangelernährung bzw. Kachexie stellt das Präalbumin dar.

Interessanterweise zeigt sich bei der Aufteilung des Studienpatienten nach Vorhandensein einer Metastasierung für die Gruppe mit Metastasen (GM₁) eine Stabilisierung von Gesamt-Eiweiß und Albumin sowie ein Anstieg von Präalbumin von 0,155 auf 0,165 g/l ($p = 0,141$). Diese Beobachtung lässt annehmen, dass gerade besonders schwer erkrankte Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen bei Erstdiagnose von einer prätherapeutischen Ernährungsintervention profitieren.

In einer Studie bei der Patienten 7 Tage lang eine Ernährungsintervention erhielten konnte ebenso festgestellt werden, dass sowohl Präalbumin als auch Transferrin signifikant anstiegen im Vergleich zum Albumin welches keine Veränderung zeigte (96). Da es sich jedoch ebenso um ein Protein handelt, welches in der Leber produziert wird und empfindlich auf Entzündungsprozesse reagiert, wird auch hier empfohlen die Werte stets mit Entzündungsparametern zu korrelieren (94, 97).

Die Spurenelemente Kupfer, Selen und Zink sind essenziell für den menschlichen Körper. Nicht nur, weil sie an multiplen lebenserhaltenden biochemischen Prozessen beteiligt sind (98-100), sondern auch weil sie als Bestandteile der Enzyme SOD (Zink und Kupfer) und GPX (Selen) das antioxidative Schutzsystem des Körpers beeinflussen und damit grundlegend für die Abwehr von oxidativem Stress sowie oxidativen DNA-Schäden sind (101, 102).

Die gemessenen Mittelwerte für Kupfer, Selen und Zink waren in der vorliegenden Studie normwertig, wobei Selen und Zink insgesamt relativ niedrige Werte aufwiesen. Nach Ernährungsintervention lagen vernachlässigbare Differenzen zu den Vorwerten vor, mit leicht ansteigender Tendenz von Kupfer und Selen (Tab.17). Allerdings war auch hier bei Patienten mit Metastasen ein gewisser Anstieg von Kupfer und Selen zwischen T0 und T1 zu verzeichnen ($p = 0,507$ bzw. $0,110$). Zink blieb hingegen stabil ($p = 0,919$)

Obgleich ein deutlich messbarer Mangel an Spurenelementen häufig nur extremsten Zuständen von Unterernährung vorbehalten ist, beispielsweise bei Marasmus oder Kwashiorkor (101), können erniedrigte Werte auch bei Schwangeren, Älteren oder Kranken auftreten (103). Insbesondere in Zuständen der Mangel- oder Fehlernährung besteht das Risiko einer mangelhaften Versorgung dieser Nährstoffe und folglich die Gefahr reduzierter antioxidativer Schutzmechanismen. Wieso letztere, insbesondere für mangelernährte Krebspatienten elementar sind, ist Gegenstand der nächsten Kapitel. Bezüglich einer Supplementierung von Spurenelementen ist letztlich anzumerken, dass diese dosisabhängig in einigen Fällen toxisch wirken können, sodass eine bedachte Substitution für die Gesundheit unerlässlich ist.

In der vorliegenden Studie bestanden bei den Patienten zu keiner Zeit messbare Mängel an Vitamin B12 und Folsäure, sowie 25-Hydroxy-Vitamin-D. Letzteres lag unterhalb des Zielbereichs von 30 ng/ml, was gerade in Deutschland nicht selten ist und laut Robert-Koch-Institut „saisonalen Schwankungen“ unterliegt (104). Von einer „mangelhaften Vitamin-D-Versorgung“ wird, gemäß der Klassifizierung des „Institute of Medicine“ (IOM), erst unterhalb einer Konzentration von 12 ng/ml gesprochen. Der Spiegel von Vitamin B12 und Folsäure stieg im Gesamtkollektiv nach Ernährungssupplementierung jeweils leicht an. Ein deutlicherer Anstieg der beiden Parameter zeigte sich jedoch in der Patientengruppe mit Metastasen (G_{M1}) mit einem p-Wert von 0,091 bzw. 0,328. 25-OH-Vitamin D nahm im Gesamtkollektiv insgesamt leicht ab, zeigte jedoch ebenfalls innerhalb von G_{M1} einen statistisch auffälligen Anstieg ($p = 0,022$). Ein relevanter Mangel an diesen Vitaminen ist in der westlichen Welt selten, kann jedoch bei bestimmten Altersgruppen (Säuglingen und älteren Patienten), sowie bei chronischen Magen-Darm-, Leber- oder Nierenerkrankungen, aber auch Mangel- und Fehlernährung gehäuft auftreten (104). Sowohl 25-Hydroxy-Vitamin D (105), als auch Vitamin B12 (106) und Folsäure (107, 108) wurden in der Literatur bereits vielfach in positiven Zusammenhang mit gewissen Tumoren gesetzt. Interessanterweise scheinen diese Vitamine zudem in oxidative Zellprozesse involviert zu sein (5, 109). Um diese These näher zu untersuchen wurden in einem Experiment Azoximethan (AOM), ein potentes Karzinogen, welches bei Nagetieren kolorektale Karzinome induziert und zudem vermehrt oxidativen Stress produziert, in Ratten injiziert. Parallel dazu wurde ein Teil der Tiere zusätzlich mit Folsäure und Vitamin B12 behandelt. Die Ergebnisse der

Studie waren verblüffend. Die Gruppe, die eine spezifische Vitaminsubstitution erhalten hatte, zeigte im Gegensatz zur Kontrollgruppe sowohl eine deutliche Gewichtszunahme, als auch einen verringerten oxidativen Stress. Zudem fand sich eine Verbesserung der antioxidative Abwehrsituation, gemessen durch das intrazellulär erhöht vorliegende Antioxidans Glutathion. Die Forscher folgerten anhand dieser Ergebnisse, dass eine Supplementierung von Vitamin B12 und Folsäure demnach DNA-Schäden nachweislich vermindern kann (5).

In einem Review von van de Lagemaat et al. wurde kürzlich ebenfalls der Zusammenhang zwischen Vitamin B12 und reduziertem oxidativem Stress untersucht. Die Wissenschaftler fanden einige Hinweise zu eben dieser Annahme, räumten jedoch ein, dass ein Kausalzusammenhang noch ausstehe (109).

Die klinische Bedeutung einer hochkonzentrierten Substitution von Vitamin B12, Folsäure und 25-Hydroxy-Vitamin-D ist nach wie vor umstritten (110, 111).

Dennoch sollte es Ziel zukünftiger Studien sein den Einfluss einer Substitution von Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin D auf den oxidativen Stress genauer zu untersuchen.

5.5 Subklinische Entzündung

Innerhalb unserer Patientenkollektivs waren die Mediane des hs-CRPs (15mg/l) sowie des IL-6-Spiegels (12pg/ml) bei Baseline erhöht. Die mediane Leukozytenzahl (7,61/nl) lag innerhalb ihres Referenzbereichs. IL-6 stieg daraufhin sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei Betrachtung der Gruppen mit und ohne Metastasierung nach Ernährungsintervention weiter an, jedoch nur geringfügig. Die Leukozytenzahl blieb unverändert.

Diese Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Akute-Phase-Protein-Reaktion, einer erhöhten Zytokinaktivität und einem malignem Geschehen in vivo, hin. In der Literatur konnte bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom analog beobachtet werden, dass mit Voranschreiten der Erkrankung die CRP-Konzentrationen stiegen. Die Gruppe der im Endstadium ihrer Erkrankung befindlichen Patienten hatte zu 100 % erhöhte CRP-Spiegel, verglichen mit nur 13 % aus der Gruppe der erstdiagnostizierten Patienten (76). Insbesondere IL-6 gilt als Hauptmediator für lokale und systemische krebsassoziierte Entzündungsreaktionen, taucht in der Literatur häufig in Zusammenhang mit einer

Tumorprogression auf (112). So konnte in einer Übersichtsarbeit bereits publizierter Studien gezeigt werden, dass, speziell bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, der Serumspiegel von IL-6 erhöht war. Eine Korrelation zu Tumorstadium- und -größe wurde ebenso beobachtet (113, 114).

Es ist anzunehmen, dass es, ohne Ernährungstherapie, angesichts des Voranschreitens der nicht-therapierten Krebserkrankung, zu einem weitaus stärkeren Anstieg des IL-6 gekommen wäre. Um dies näher zu untersuchen kämen gruppenkontrollierte Studien mit Kontrollgruppen ohne Ernährungsintervention in Betracht (siehe auch Kapitel 5.12 „Limitationen“), was aus ethischer Sicht nicht vertretbar wäre.

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Studie nach Ernährungsintervention eine schwache Abnahme des hs-CRP-Wert innerhalb des Gesamtkollektivs erzielt werden. Noch deutlicher war diese Abnahme in der Patientengruppe mit metastasierten Tumoren zu beobachten (Abnahme um 50 %).

Eine prätherapeutische Ernährungsintervention stellt einen geläufigen Ansatz dar, um die Zusammenhänge zwischen Kachexie und Entzündung zu untersuchen (4). Insbesondere die Gabe von Nahrungssupplementen mit variierenden Inhaltsstoffe stellt eine in der Literatur häufig verwendete Art der Ernährungsintervention dar. Hierbei stechen Studien zur Anwendung von Eicosapentaensäure (EPA), einer Omega-3-Fettsäure, die offenbar kachexiefördernde Faktoren regulieren soll, besonders heraus. Letztere scheint sowohl gewichtsstabilisierende, durch Senkung des Energieerbrauchs, als auch entzündungshemmende Eigenschaften, durch Dämpfung der Akute-Phase-Reaktion, zu besitzen (4, 15, 77).

Neben rein ernährungsspezifischen Therapieansätzen zur Behandlung der Tumorkachexie, keimt seit einiger Zeit zudem die Idee einer ergänzenden Pharmakotherapie auf, mit dem Ziel kachexiefördernde Entzündungsprozesse bei Tumorpatienten zu regulieren. Aus der Literatur ist bekannt, dass Antikörpertherapien, die Zytokine gezielt hemmen, in der Lage sind inflammatorische Prozesse zu unterdrücken. Beispielsweise wurde in mehreren Studien eine deutliche Abnahme der CRP-Konzentration als Folge einer IL-6-Antikörper-Hemmung erzielt (114). Interessanterweise zeigte sich dabei ebenso ein Rückgang der Kachexie-Symptome bei den Patienten (114, 115). Um diese These näher zu untersuchen wurden im Rahmen einer Studie von Strassmann et al. Tumorzellen eines

Adenokarzinoms des Kolons in Mäuse injiziert. Die Versuchstiere entwickelten daraufhin innerhalb kürzester Zeit einen bedeutsamen Gewichts- und Körpergewebsverlust im Sinne einer Tumorkachexie. Erste Messungen ergaben, dass im Serum der Tiere nur wenig TNF α oder IL-1 vorlag, stattdessen jedoch stark erhöhte IL-6 Konzentrationen, welche mit dem Grad der Kachexie korrelierten (84).

Neben den bereits erwähnten Studien zur IL-6-Hemmung wurde ferner die Wirkung einer antiinflammatorischen Therapie mit Ibuprofen untersucht. Das Ziel dabei war die Down-Regulierung der Akute-Phase-Reaktion durch Cyclooxygenase-Hemmung. Hierbei konnte sowohl bei Patienten mit Kolonkarzinom, als auch bei Patienten mit Pankreaskarzinom eine Abnahme der CRP-Konzentration beobachtet werden (116, 117). Bei den Patienten, die an Pankreaskarzinom erkrankt waren und zusätzlich einen Gewichtsverlust erlitten hatten, wurde durch Ibuprofen zudem eine Senkung des Energieverbrauchs erzielt (117). Der klinische Nutzen einer solchen Maßnahme sowie der Einfluss auf den Krankheitsverlauf sind allerdings in keiner Weise belegt. Zudem herrschen gespaltene Meinungen darüber, welche Mediatoren speziell im Kachexiemetabolismus von Krebspatienten involviert sind.

Manche Quellen postulieren beispielsweise, dass IL-6 allein, ohne die Wirkung von TNF α , zumindest bei bestimmten Tumorarten einen direkteren Einfluss auf eine Tumorkachexie aufweisen könnte (84, 118). Andere gehen davon aus, dass nicht nur ein einzelnes Zytokin verantwortlich zu sein scheint, sondern eine Vielzahl an Zytokinen gemeinsam agieren muss (119). Möglicherweise reicht die Zytokinaktivität letzten Endes nicht aus, um die komplexen Vorgänge der Tumorkachexie zu erklären (15, 17). Tisdale et al. sprechen von gewissen „katabolen Faktoren“, die Muskel- und Fettgewebe eventuell direkt beeinflussen (15). Ein Vergleich mehrerer Zytokine sowie die Ergründung weiterer substanzieller Kachexiemediatoren wäre für zukünftige Studien ein interessanter Ansatz. Zudem sollte die Bestimmung der Zytokine sowohl aus dem Serum, als auch lokal aus dem Gewebe erfolgen, da die Serumkonzentration von IL-6 nicht immer mit dem Vorliegen einer Akute-Phase-Reaktion korreliert. (120, 121).

Abschließend kann man festhalten, dass keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen einer ausschließlichen Ernährungsintervention als Therapieprinzip der Tumorkachexie und einer Kombination mit zytokinhemmenden Pharmaka bestehen (122).

Die mögliche positive Rolle von Zytokinen, beispielsweise bei der Förderung der Proliferation von Immunzellen, die essenziell zur Tumorbekämpfung ist, sollte in weiterführende Überlegungen miteinbezogen werden (119, 123).

5.6 PAI-1

PAI-1 ist bekanntermaßen ein physiologischer Regulator der Fibrinolyse, indem er diese durch die Inaktivierung von Plasminogen-Aktivatoren hemmt.

Ferner wird PAI-1 zu den Akute-Phase-Proteinen gezählt, dessen Bildung beispielsweise in Endothelzellen und Adipozyten erfolgt. Ein Anstieg des Fettgewebsanteils ist demnach eng mit erhöhten PAI-1-Konzentration im Plasma assoziiert (123, 124), was wiederum mit dem Auftreten von venösen und arteriellen Thrombosen sowie kardiovaskuläre Erkrankungen in Zusammenhang steht (125). Die vorliegende Studie ergab einen normwertigen Median des PAI-1 bei Ersteinschluss der Patienten. Im Anschluss an die Ernährungstherapie nahm dieser im Gesamtkollektiv geringfügig um 0,7 U/ml ab. Eine deutlichere, jedoch ebenso statistisch unauffällige, Verminderung des PAI-1-Wertes zeigte sich bei separater Betrachtung der Patientengruppe mit bereits metastasierten Tumoren.

PAI-1 fiel nach der Ernährungsintervention um 5,34 U/ml (40,5 %) ab, was für einen Rückgang der Akute-Phase-Reaktion mit einhergehender Reduktion der subklinischen Inflammation unter Ernährungsintervention in der prätherapeutischen Phase, insbesondere bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, spricht.

Die Ergebnisse liefern weiterhin Grund zu Annahme, dass die Abnahme des PAI-1 einen Hinweis für die Fettgewebsabnahme, bzw. den progredienten Rückgang der Adipozytenzahl bei den Patienten geben. Letzteres entspricht den Ergebnissen der BIA-Messung, die nach erfolgter Ernährungsintervention ebenso eine Abnahme des prozentualen Körperfettanteils zeigte (siehe Tabelle 7).

Während der bereits erwähnte enge Zusammengang von PAI-1 zum Adipositasgrad eindeutig erscheint, weisen mehrere Studien zudem auf eine Assoziation mit der Tumorprognose (42), dem Tumorzellwachstum und -angiogenese hin (44).

Eine ausgewogene Körpergewebszusammensetzung mit einem mäßig reduzierten Fettanteil sowie einer hinreichenden Muskelproteinmasse ist demnach entscheidend für verbesserte Genesungsbedingungen bei Tumorpatienten und kann mittels PAI-1 womöglich noch besser gesteuert werden.

5.7 Oxidativer Stress

Eines der Hauptziele der Studie lag darin, den Einfluss einer gezielten Ernährungsintervention auf zwei essenzielle Parameter des oxidativen Status zu untersuchen. Die Auswertung der Daten ergab einen Anstieg des TOS nach Ernährungsintervention um 59,6 %, entsprechend einer über den gesamten Zeitraum hinweg „mäßigen oxidativen Belastung“ (Normwerte TOS 200-350 $\mu\text{mol/l}$), verglichen mit seinem Ausgangswert (67). Die SOD-Aktivität nahm dahingegen um 14,6 % signifikant ab. Mit Voranschreiten der Tumorerkrankung und damit auch der Tumorkachexie kam es demnach zu einer Zunahme der reaktiven Sauerstoffspezies mit gleichzeitiger Abnahme der antioxidativen Enzymaktivität. Obgleich diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass die durchgeführte Ernährungsintervention den oxidativen Status im festgelegten Interventionszeitraum nicht positiv beeinflusst hat, konnten bei den Korrelationsanalysen dennoch interessante Zusammenhänge gefunden werden, die jeweils erst nach der Ernährungsintervention zum Vorschein kamen. Demnach zeigte sich bei der Korrelationsanalyse zwischen Albumin und TOS ein statistisch auffälliger, negativer Zusammenhang und zwischen Albumin und SOD ein statistisch auffälliger, positiver Zusammenhang. Bei Besserung des Ernährungsstatus (hohes Albumin) nach Ernährungsintervention konnte laut der Zusammenhangsanalysen eine Abnahme des oxidativen Stresses und eine Zunahme der antioxidativen Kapazitäten erreicht werden, was durchaus erfreuliche Ergebnisse sind.

Oxidativer Stress schädigt eine Vielzahl von Biomolekülen einschließlich der DNA, Proteine und Membranlipide und scheint nicht zuletzt in enger Beziehung zur Tumorgenese zu stehen (39). Wie in der Einleitung bereits erläutert, gehört in diesem Kontext die Superoxiddismutase (SOD) zu den wirksamsten bekannten Antioxidantien des Organismus und ist ein wichtiger Bestandteil der zellulären Abwehr gegen oxidativen Stress. In einer Studie von Mantovani et al. mit Krebspatienten in fortgeschrittenem Stadium, bei der eine Vielzahl wichtiger tumorkachexie-assoziiierter Parameter bestimmt wurde, konnte, analog zum bereits bestehenden Wissen, eine signifikant höhere ROS-Aktivität in der Gruppe der Krebspatienten festgestellt werden, verglichen mit der Kontrollgruppe (126). Gleichwohl lag eine signifikant niedrigere GPX- und SOD-Aktivität bei den Patienten vor. Diese Beobachtungen sind vereinbar mit unseren Ergebnissen, stehen jedoch

im Gegensatz zu der Annahme, dass erhöhter oxidativer Stress eine Überproduktion antioxidativer Enzyme in Körperzellen, mitunter auch in Tumorzellen, induziert. Weiterhin wird angenommen, dass nicht nur eine fortschreitende Tumorerkrankung, sondern auch eine progrediente Tumorkachexie mit einer erhöhten Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies assoziiert ist. Einige Studien konnten zudem zeigen, dass eine muskelschädigende Wirkung von oxidativem Stress ausgeht und dies wiederum den Zustand der Kachexie verschlechtert (2, 126). In einer Forschungsarbeit von Barreiro et al. wurde beispielsweise ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von oxidativem Stress und Tumorkachexie festgestellt. Dabei wurde im Rahmen eines gruppenkontrollierten Experiments ein rasant wachsender Tumor in Ratten implantiert, welcher innerhalb weniger Tage einen starken Gewichts- und Gewebeverlust bei den Tieren induzierte. Das Level des oxidativen Stresses stieg dabei im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Tumor deutlich an. Eine Zunahme der antioxidativen Enzymaktivitäten, wie die der SOD konnte dabei jedoch nicht beobachtet werden. Die Forscher folgerten, dass die körpereigenen antioxidativen Mechanismen nicht genügten, um gegen die erhebliche oxidative Stresssituation anzukommen. Letztere scheint in kachektischen Organismen besonders ausgeprägt und früh aufzutreten (127).

Unsere Ergebnisse zeigen zwar eine Progredienz des oxidativen Stresses im Zeitverlauf, lassen aber auch, aufgrund der Zusammenhangsanalysen, einen positiven Effekt der Ernährungsintervention erahnen.

Gründe für die nicht durchgängig positiven Ergebnisse in Bezug auf den oxidativen Status könnten die geringe Patientenfallzahl, der nicht ausreichend lange Ernährungszeitraum, die möglicherweise Compliance-bedingten Unterschiede zwischen den Patienten in Hinblick auf ihre tägliche Nahrungszufuhr sowie die noch nicht therapierte und demnach fortschreitende Tumorerkrankung an sich, sein. Um diesbezüglich eindeutiger Aussagen zu erhalten sollten in Zukunft Studien durchgeführt werden mit einem größeren Studienkollektiv sowie konsequenten Kontrollen der Compliance, siehe Kapitel 5.12 („Limitationen“).

Es bleibt ferner abzuwarten, ob in Zukunft die direkte Substitution der SOD eine mögliche Option sein könnte, um Erkrankungen, die mit erhöhtem oxidativen Stress einhergehen, noch gezielter zu behandeln (128). In diesem Kontext wäre es interessant den Einfluss bestimmter tumorspezifischer Eigenschaften auf die Aktivität der Antioxidantien im Körper näher zu untersuchen (127). Weitere Studien zur

Ergründung möglicher Zusammenhänge wären hierfür notwendig. Hierzu gehört ein besseres und tiefergehendes Verständnis des Einflusses von Ernährung auf molekulare Mechanismen.

5.8 Ernährungsintervention

Ein klarer Zusammenhang sowie die teilweise komplexen, wechselseitigen Beziehungen zwischen Malignomen, Kachexie und oxidativem Stress und der hohe Stellenwert inflammatorischer Prozesse als Trigger unterschiedlichster Oxidations- und Stoffwechselfvorgänge konnte herausgearbeitet werden. Nun stellt sich die Frage inwieweit wir dieses Wissen zur Therapie der Mangelernährung bei Tumorpatienten in Zukunft effektiver anwenden können.

Eine 2016 publizierte umfangreiche Übersichtsarbeit durch Kim et al. wertete über 28 Paper zur Wirksamkeit einer oralen und/oder enteralen Ernährungstherapie bei mangelernährten Krebspatienten aus. Die Patienten erhielten dabei Trink- und Sondennahrung von unterschiedlichen Herstellern, darunter Fresenius Kabi und Nutricia, wobei die zusätzliche Kalorienzufuhr jeweils zwischen 400 und 640 kcal pro Tag variierte. Insgesamt 25 Studien verwendeten dabei Produkte, die mit Omega-3-Fettsäuren (n-3-Fettsäuren) mit oder ohne Arginin, Ribonukleinsäuren oder Glutamin angereichert waren. Es konnte gezeigt werden, dass in 40 % aller Studien eine Verbesserung des Ernährungsstatus, der Lebensqualität und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei den Patienten vorlag. Zudem wurden in 65 % der Arbeiten eine Verbesserung von Immun- und Entzündungsparametern beobachtet. Die Verfasser folgerten daraus, dass eine orale Nahrungssupplementierung „ein idealer Weg zu sein scheint, um die Wirksamkeit einer Tumorbehandlung zu verbessern“(129).

Tatsächlich liegt die Herausforderung darin, eine multimodale Therapie zu entwickeln, die zielgerichtet den Organismus schädigende Faktoren bekämpft. Eine Therapie sollte idealerweise sowohl den oxidativen Stress als auch die Entzündungsreaktionen modulieren. Diese Grundidee scheint dabei bereits seit einiger Zeit zu bestehen. Vetrani et al. fassten beispielsweise in einem umfangreichen Review Studien zum Thema in vivo Einfluss von Ernährungstherapien mittels erhöhter Zufuhr von Makronährstoffen, bioaktiver Substanzen oder Lebensmitteln und Getränken auf Parametern des oxidativen

Stresses zusammen (3). Die Autoren sehen dabei ein großes Potential bei Antioxidantien als Target um gezielt oxidativem Stress entgegenzuwirken. Dies kann entweder durch direkte Substitution nicht-enzymatischer Antioxidanzien oder durch die Stimulierung körpereigener antioxidativer Prozesse erfolgen. So konnte gezeigt werden, dass Lebensmittel, die reich an Mikronährstoffen wie α -Tocopherol (Vitamin E) und Mineralien sind, nachweislich ROS-Schäden reduzieren. Auch Selen und Zink scheinen mit antioxidativen Enzymen wie GPX bzw. SOD zu interagieren, um den oxidativen Stress in Zellen zu regulieren (130). Die Kombination von Selen und Vitamin E soll dabei protektiv gegen oxidative Schäden im Dickdarm von Ratten mit ulzeröser Kolitis wirken (131). Ebenso konnte in einer experimentellen Arbeit von Wang et al. anhand von Schlauchpilzen (*Cordyceps militaris*) gezeigt werden, dass in Pilzmedien, die mit Metallionen (insbesondere Zink, Kupfer und Magnesium) angereichert waren höhere SOD-Aktivitäten vorlagen, als in den jeweiligen Kontrollmedien (132). Ferner wurde in einer weiteren nicht-randomisierten Studie mit 28 Krebspatienten in fortgeschrittenem Stadium und unterschiedlichen Tumorlokalisierungen systematisch der Effekt von Antioxidantien auf Parameter des oxidativen Stresses und bestimmter Zytokine untersucht. Dabei erhielten jeweils 5 Gruppen unterschiedliche antioxidative Therapien über einen Zeitraum von 10 Tagen. Zu den Antioxidantien gehörten unter anderem alpha-Liponsäure, N-Acetylcystein, reduziertes Glutathion, Vitamin A, Vitamin C und Vitamin E. Die Mehrzahl der Antioxidanzien war erwartungsgemäß in der Lage den Grad an reaktiver Sauerstoffspezies zu vermindern. Zudem kam es zu einer Reduktion von IL-6 und TNF α (133).

5.9 Metastasen

Der Einfluss einer vorhandenen Metastasierung wird im Folgenden in Hinblick auf ausgewählte Messparameter genauer betrachtet.

Patienten mit Metastasen besaßen im Durchschnitt vor der Ernährungsintervention ein niedrigeres Gewicht und einen niedrigeren BMI als Patienten ohne Metastasen. Weiterhin zeigten sich initial niedrigere Proteinspiegel (Gesamt-Eiweiß, Albumin, Präalbumin) bei Patienten mit Metastasen. Bis auf vernachlässigbare Ausnahmen, mit nur geringer Differenz zwischen beiden Gruppen, lagen in der Metastasengruppe

zudem niedrigere Vitamin- und Hormonspiegel vor. Gleiches galt für Selen, Zink, Eisen sowie die Transferrin-Sättigung.

Je länger eine Krebserkrankung besteht bzw. je aggressiver diese ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eine Tumorkachexie mit Nährstoffmängeln zu entwickeln (89). Umgekehrt weisen kachektische Patienten häufiger Metastasen auf. So fanden Wissenschaftler beispielsweise heraus, dass Patienten mit Pankreaskarzinom, die bereits vor der tumorspezifischen Therapie an einer ausgeprägten Kachexie litten, eine schlechtere Prognose aufwiesen und häufiger Metastasen hatten, als Patienten mit normalem Ernährungszustand (134).

Ferner zeigte sich ein bedeutsamer wie auch statistisch auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen in Hinblick auf die CRP-Konzentration. Diese lag in der Gruppe mit Metastasen deutlich erhöht vor. Analog zeigten sich auch hs-CRP, PAI-1 und IL-6 erhöht. Insbesondere der Anstieg von IL-6 bei Tumorpatienten mit Metastasen wurde in der Vergangenheit bereits häufig thematisiert (135).

Erfreulicherweise konnten für die Patientengruppe G_{M1} und demnach den Patienten, die einen besonders schweren Erkrankungsverlauf aufwiesen, einige Verbesserungen der Messparameter nach erfolgter Ernährungsintervention erzielt werden. In Hinblick auf den Ernährungszustand stieg Präalbumin geringfügig an (von 0,16 g/l auf 0,17 g/l, $p = 0,141$), Gesamt-Eiweiß und Albumin blieben in etwa stabil ($p = 0,458$ bzw. $p = 0,591$). Einen starken Anstieg zeigten Selen (von 60,2 ng/ml auf 67,1 ng/ml, $p = 0,110$), gefolgt von in etwa stabil gebliebenen Konzentration von Kupfer und Zink ($p = 0,507$ bzw. $p = 0,919$). Zudem stiegen Vitamin B12 und Folsäure deutlich an (von 403 pg/ml auf 505 pg/ml, $p = 0,091$ bzw. von 4,8 ng/ml auf 7,2 ng/ml, $p = 0,328$). Ebenso erhöhte sich, statistisch auffällig, die Konzentration von 25-OH-Vitamin D (von 13,1 ng/ml auf 15,2 ng/ml, $p = 0,022$).

Ein Rückgang der subklinischen Entzündung zeigte sich ebenfalls sehr deutlich durch die Abnahme von hs-CRP um 50 % ($p = 0,953$) sowie die Abnahme von PAI-1 ($p = 0,878$). Insgesamt besaß die Patientengruppe mit Metastasen vor der Ernährungsintervention sowohl niedrigere Ernährungsparameter (Gesamt-Eiweiß, Albumin, Präalbumin, Folsäure, Vitamin B12, 25-OH-Vitamin D, Zink und Selen), als auch höhere Entzündungswerte (CRP, hs-CRP, IL-6, PAI-1) im Vergleich zur Patientengruppe ohne Metastasen. Dennoch zeigte gerade Erstere deutlichere Verbesserungen der Ernährungsparameter und der subklinischen Entzündung nach der Ernährungsintervention als die Vergleichsgruppe.

Patienten mit metastasiertem Tumor wiesen demnach ein höheres Maß an Mangelernährung bei Baseline auf, konnten jedoch – deskriptiv gesehen - insgesamt stärker von der Ernährungsintervention profitieren. Ernährungsphysiologisch macht es Sinn, dass Nährstoffspeicher, die sich in einem „Notstand“ befinden, eher aufgefüllt werden.

5.10 Zusammenhänge

Bei Betrachtung der Korrelationsanalysen nach Spearman konnten einige interessante Erkenntnisse beobachtet werden.

Vor Ernährungsintervention korrelierten negativ sowie statistisch auffällig das Albumin und das Präalbumin mit einer Vielzahl der Entzündungsparameter (CRP, hs-CRP, IL-6, PAI-1, Ferritin). Diese negativen Korrelationen wiesen auf eine Verschlechterung des Ernährungsstatus unter fortschreitender Erkrankung mit steigender subklinischer Entzündung hin. Ein Kachexieprogress bei steigender subklinischer Entzündung ist in der Literatur bekannt und konnte anhand von Tiermodellen, bei denen die Zytokinspiegel im Serum und den Grad der Kachexie gemessen wurden, bereits belegt werden (84). Die pharmakologische Hemmung von Zytokinen, die zu einem Rückgang von Kachexiesymptomen führt ist ein weiteres Beispiel aus der Literatur, welches den erläuterten Zusammenhang veranschaulicht (114). Näheres hierzu in Kapitel 5.5 („subklinische Entzündung“).

Interessanterweise ließen sich die statistisch auffälligen, negativen Korrelationen zwischen CRP bzw. hs-CRP und Albumin sowie PAI-1 und Präalbumin nach der Ernährungsintervention nicht mehr reproduzieren. Dies könnte bereits auf einen positiven Effekt der kurzen Ernährungsintervention auf die subklinische Entzündung hindeuten.

Weiterhin konnte eine statistisch auffällige, negative Korrelation nach Ernährungsintervention zwischen Albumin und TOS sowie eine positive Korrelation zwischen Albumin und SOD beobachtet werden, welche vor der Ernährungsintervention nicht vorhanden waren. Erst durch die Ernährungsintervention führten demnach höhere Albuminwerte zu erniedrigten TOS-Werten bzw. erhöhten SOD-Werten. Durch die Ernährungsintervention konnte somit ein Zusammenhang zwischen einer Verminderung des oxidativen Stresses durch

einen verbesserten Ernährungsstatus gezeigt werden. Eine weitere positive Korrelation, die erst nach der Ernährungsintervention statistisch auffällig wurde, lag zwischen TOS und CRP bzw. hs-CRP vor. Vergleichsstudien, die den Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Kachexie im Rahmen einer Ernährungsintervention prüfen, fehlen in der bisherigen Literatur.

5.11 Lebensqualität und der DASS-21 Fragebogen

Unter den am häufigsten berichteten Beschwerden zählten Dysphagie, Inappetenz, sowie Übelkeit und Erbrechen. Andere Beschwerden wie zum Beispiel Oberbauchbeschwerden, Meteorismus, Stuhlunregelmäßigkeiten oder Schlafstörungen wurden seltener genannt.

Verglichen mit einer Studie von Khalid et al. (136), in der Patienten mit Lungenkarzinom und gastrointestinalen Karzinomen befragt wurden und das am häufigsten genannte Begleitsymptom eine Inappetenz darstellte (38 %), lag letzteres in unserer Studie nur an zweiter Stelle nach der Dysphagie. Dieser hohe Anteil an Patienten mit Dysphagie ist teilweise durch den ebenso hohen Anteil an Patienten mit Ösophaguskarzinomen zu erklären. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Frauen im Gegensatz zu Männern eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit besaßen eine Depression, Angst oder vermehrten Stress zu erleiden. Dass Frauen vermehrt an Stress und Angst leiden nach Erhalt ihrer Krebsdiagnosen ist in der Literatur bereits des Öfteren beschrieben worden (47, 137). Gleiches gilt für Patienten mit Metastasen verglichen mit Patienten ohne Metastasen, Kapitel 5.9 („Metastasen“). In unserer Studie war das Vorhandensein einer Streuung zum Zeitpunkt des DASS-21 Screenings noch nicht bei allen Patienten bekannt. Umso verblüffender erscheint es, dass die Patienten, die sich demnach in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befanden, ohne dessen Ausmaß zu kennen, insgesamt psychisch betroffener waren. Ferner litten Patienten, die ein höheres Maß an Angst, Stress und Depression aufwiesen, erwartungsgemäß auch vermehrt an Inappetenz sowie Übelkeit und Erbrechen. Vor allem Depression und Angst waren signifikant häufiger im Zusammenhang mit Inappetenz festzustellen.

In wie weit die Parameter des DASS-21 Screenings mit dem Gewichtsverlust der Patienten korrelierten wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Eine Publikation von Nourissat et al., die 2008 veröffentlicht wurde konnte jedoch zeigen, dass Übelkeit und Inappetenz signifikant mit einem Gewichtsverlust assoziiert sind.

Dementsprechend ist ein Gewichtsverlust höchstwahrscheinlich mit einer erhöhtem Risiko Angst, Stress und Depression verbunden.

5.12 Limitationen

Die vorliegende Studie war als Interventionsstudie angelegt. Eine randomisiert-kontrollierte Studie, bei der das Studienkollektiv rein zufällig und bestenfalls verblindet in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt worden wäre, hätte gegenüber der von uns gewählten Studienform einige Vorteile gehabt. Unter anderem wäre durch die Zufallszuteilung der Probanden in die jeweilige Gruppe ein Ausschluss systematischer Unterschiede möglich gewesen. Diese umfassen Tumorart, Tumorstadium bzw. Stadium der Tumorkachexie oder der Mangelernährung, welche das Ansprechen auf eine Ernährungstherapie beeinflussen können. Einer Kontrollgruppe keine Ernährungsmaßnahmen zukommen zu lassen wäre allerdings ethisch nicht vertretbar. Auch zeigten Patienten, die sich von vornherein gegen eine Ernährungsunterstützung entschieden in der Regel eine fehlende Bereitschaft zur Studienteilnahme.

Ein weiterer limitierender Aspekt betrifft den Zeitraum der Ernährungsintervention. Da die vorliegende Studie den Effekt der prätherapeutischen Ernährungsintervention näher untersuchen wollte, musste das Follow-up zeitlich vor der tumorspezifischen Therapie erfolgen. Somit stand jedoch nur ein begrenzter Zeitraum für die eigentliche Ernährungsintervention zur Verfügung.

Des Weiteren war die Beurteilung der Patienten-Compliance nicht sicher möglich gewesen, insbesondere bezüglich der Supplementierung mittels Trinknahrung im häuslichen Umfeld. Hier wäre eine Ernährungsintervention unter ärztlicher Aufsicht notwendig, was jedoch in diesem Kontext nur bei stationären Patienten möglich wäre. Die Adhärenz konnte lediglich anamnestisch abgefragt werden. Weitere Ungenauigkeiten, insbesondere bezogen auf die Messergebnisse des Körpergewichts und BIA können durch das Vorhandensein von Ödemen, Aszites, Gewicht des Tumors und Bettlägerigkeit entstanden sein.

Ein weiterer limitierender Faktor war, dass bei Ersterfassung der Patienten der weitere Therapieverlauf noch nicht vollständig geplant und demnach nicht immer absehbar war, ob die jeweilige Tumorbehandlung am Universitätsklinikum Mainz stattfinden würde. Einige der anfangs in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten daher nicht nachverfolgt werden, da sie sich für eine Fortführung der

Therapie beispielsweise in Heimatnähe entschieden hatten (n=8). Weitere Gründe für ein fehlendes Follow-up waren das vorzeitige Versterben eines Patienten (n=1) vor Realisierung des Follow-ups oder die Verlegung auf externe Palliativstationen oder Hospize.

Als Mindestzeitraum für die Dauer der Ernährungstherapie bis zur Erhebung der Ergebnisse des Follow-up waren 2-4 Wochen vorgesehen. Dies hatte zur Folge, dass der Erhebungszeitpunkt nach Ersterfassung häufig zeitlich nah am Beginn der tumorspezifischen Therapie lag. Nicht immer war es möglich die Patienten für das Screening rechtzeitig zu erreichen, da Chemotherapie oder operative Maßnahmen bereits stattgefunden hatten, sodass zwar weiterhin ernährungsmedizinisch betreut wurden, jedoch keine Follow-up Daten erhoben werden konnten.

Eine weitere Einschränkung stellte die BIA-Messung dar, die nicht mobil war und somit davon abhing, ob sich die Patienten aus Mobilitätsgründen in die Räumlichkeiten des Ernährungsteams einfinden konnten.

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen T0 und T1 wurden nur Ergebnisse in die statistische Auswertung aufgenommen, die zu beiden Beobachtungszeitpunkten vorlagen.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie an mangelernährten Patienten mit Erstdiagnose eines gastrointestinalen Tumors, der Einfluss einer 2 bis 4-wöchigen prätherapeutischen Ernährungsintervention auf den Ernährungsstatus sowie Parameter der subklinischen Entzündung und des oxidativen Stresses untersucht.

Eingeschlossen wurden insgesamt 45 Patienten, die einen NRS ≥ 3 aufgrund unfreiwilliger Gewichtsabnahme in den letzten 3 bis 6 Monaten aufwiesen. Die Ernährungszufuhr bestand in der Mehrheit der Fälle aus einer oralen Trinknahrung, die ergänzend zur Normalkost eingenommen wurde. Einige wenige Patienten erhielten einen Ernährungssupport per Magensonde oder eine parenterale Ernährung.

Unter der Ernährungsintervention vor Beginn der tumorspezifischen Therapie konnte eine Stabilisierung des Gewichts und des Body Mass Index im Gesamtkollektiv erzielt werden. Gleiches galt für die beiden Patientengruppen mit und ohne Metastasen (G_{M1} und G_{M0}).

Die Parameter Gesamt-Eiweiß und Albumin blieben stabil im Gesamtkollektiv sowie in den Patientengruppen. Zudem kam es zu einer geringfügigen Zunahme des Präalbumins, als sensiblen Marker des Ernährungszustandes, im Gesamtkollektiv sowie in der Patientengruppe mit Metastasen.

Ebenso stiegen nach der Ernährungsintervention Kupfer und insbesondere Selen im Gesamtkollektiv an, wohingegen Zink abnahm. Bei den Patienten mit Metastasen konnte eine Stabilisierung des Zinks beobachtet werden. Sehr deutlich war zudem die Zunahme von Selen bei den Patienten mit Metastasen festzustellen.

Die Vitamine Vitamin B12 und Folsäure stiegen ebenfalls sowohl im Gesamtkollektiv als auch deutlich in der Patientengruppe mit Metastasen an. Letztere wies zudem eine statistisch auffällige Zunahme des 25-OH-Vitamin D auf, die im Gesamtkollektiv nicht festzustellen war.

Ein weiteres Ziel der Studie war es, die Zusammenhänge zwischen Tumorerkrankungen, Inflammation und Mangelernährung zu untersuchen. Innerhalb des Studienkollektivs zeigten sich eingangs erhöhte Entzündungswerte, insbesondere des CRPs und des IL-6. Unter der durchgeführten Ernährungsintervention stiegen im Gesamtkollektiv der CRP und das IL-6 geringfügig an, der hs-CRP zeigte eine abnehmende Tendenz ohne größere Dynamik. Sehr deutlich wurde die Abnahme des hs-CRP hingegen bei Betrachtung der Patientengruppen mit Metastasen, hier konnte ein Rückgang des Wertes um 50 % nach der Ernährungsintervention beobachtet werden. Ebenfalls abnehmend war PAI-1 sowohl im Gesamtkollektiv, als auch bei Patienten mit Metastasen.

Die Korrelationsanalysen ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen der subklinischen Entzündung und dem oxidativen Status (TOS). Beide besaßen wiederum einen negativen Zusammenhang mit Albumin und Präalbumin. Zudem konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Albumin und SOD festgestellt werden. Hinweise aus der Literatur können dies belegen. Mit Voranschreiten der Tumorerkrankung können gewisse Entzündungsprozesse (Akute-Phase-Reaktion, Zytokinaktivität) sowie oxidative Vorgänge zunehmen und sich gegenseitig verstärken. In der Folge kann es zu einem Voranschreiten der Mangelernährung kommen mit Verschlechterung nutritiv relevanter, metabolischer Parameter, welche obengenannte Prozesse negativ beeinflussen.

Die Zusammenhänge zwischen systemischer Entzündung, oxidativem Stress, Tumorprogression und Kachexie sind nach wie vor komplex. Mit einem besseren Verständnis der spezifischen Mechanismen, welche die tumorassoziierte Entzündung, den oxidativen Stress in Zellen und die Kachexie regulieren, wird es künftig möglicherweise weitere Möglichkeiten geben den Verlauf einer Tumorkachexie zu verändern. Einer frühen individuellen Ernährungsintervention im prätherapeutischen Setting ist hierbei stets eine große Bedeutung beizumessen.

Das breite Gebiet der „Nutrigenomik“, welches die Einflüsse von Ernährung auf genetische sowie epigenetische Prozesse untersucht, bietet in Zukunft womöglich ebenso Antworten auf zahlreiche Fragen.

Ernährungstherapien ganz individuell auf genetische Polymorphismen des jeweiligen Patienten abzustimmen und somit deren individuelles Therapieansprechen zu optimieren sollte mitunter Ziel weiterführender Studien sein.

Insgesamt konnte die vorliegende Arbeit positive Effekte im Sinne einer metabolischen Stabilisierung bei Patienten mit Erstdiagnose eines gastrointestinalen bzw. hepato-pankreatischen Tumors unter einer frühen, wenn auch kurzen, prätherapeutischen Ernährungsintervention zeigen. Zusätzlich ist ein Rückgang der subklinischen Entzündung mit stärkeren Effekten bei fortgeschrittener Tumorerkrankung (Metastasen) zu beobachten.

Größere prospektive Studien mit einem multizentrischen Design wären hilfreich um diese Effekte besser auszuarbeiten und die Empfehlung des Ernährungsscreenings und der nutritionellen Unterstützung bereits in frühen Phasen einer Tumorerkrankung, bei Bedarf schon vor dem Start der Tumorthherapie, in das allgemeine Bewusstsein der Klinikpraxis zu implementieren.

Teile dieser Dissertation wurden bereits im Jahr 2020 in dem Fachartikel „Pilot Study on Malnutrition and DNA Damage in Patients with Newly Diagnosed Gastrointestinal Tumors: Is DNA Damage Reversible by Early Individualized Nutritional Support?“ veröffentlicht (138).

Literaturverzeichnis

1. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition*. 2008;27(6):793-9.
2. Ábrigo J, Elorza AA, Riedel CA, Vilos C, Simon F, Cabrera D, et al. Role of oxidative stress as key regulator of muscle wasting during cachexia. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018.
3. Vetrani C, Costabile G, Di Marino L, Rivellese A. Nutrition and oxidative stress: a systematic review of human studies. *International journal of food sciences and nutrition*. 2013;64(3):312-26.
4. Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, Plester CE, Tisdale MJ, Carter DC, et al. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition*. 1996;12(1):S27-S30.
5. Padmanabhan S, Waly MI, Taranikanti V, Guizani N, Ali A, Rahman MS, et al. Folate/Vitamin B12 Supplementation Combats Oxidative Stress-Associated Carcinogenesis in a Rat Model of Colon Cancer. *Nutrition and cancer*. 2019;71(1):100-10.
6. Lochs H, Allison S, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, van den Berghe G, et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clinical nutrition*. 2006;25(2):180-6.
7. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, STANGA Z, Group AahEW. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition*. 2003;22(3):321-36.
8. Velasco C, García E, Rodríguez V, Frías L, Garriga R, Álvarez J, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(2):269.
9. Raslan M, Gonzalez MC, Dias MCG, Nascimento M, Castro M, Marques P, et al. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutrition*. 2010;26(7-8):721-6.
10. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clinical Nutrition*. 2006;25(3):409-17.
11. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clinical nutrition*. 2008;27(3):340-9.
12. Löser C. Unter-/Mangelernährung im Krankenhaus. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2011;38(01):57-75.
13. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(2):72-91.
14. Cahill Jr GF. Starvation in man. *New England Journal of Medicine*. 1970;282(12):668-75.
15. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(23):1763-73.
16. Bennani-Baiti N, Davis MP. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2008;25(5):407-11.
17. Tisdale MJ. Catabolic mediators of cancer cachexia. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2008;2(4):256-61.
18. Pirlich M, Norman K, Lochs H, Bauditz J. Role of intestinal function in cachexia. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2006;9(5):603-6.
19. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2013;38(02):97-111.
20. Arends J. Mangelernährung bei Tumorpatienten. *Der Onkologe*. 2008;14(1):9.
21. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Annals of surgery*. 2010;252(2):325-9.

22. Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;66(5):1232-9.
23. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clinical nutrition*. 2008;27(1):5-15.
24. Norman K, Zocher D, Szramek A, Smoliner C, Stobäus N, Wruck U, et al. Einflussfaktoren auf den funktionellen Zustand bei onkologischen Patienten. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2007;32(03):P2_4.
25. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients. 1998.
26. Gupta D, Lis CG, Granick J, Grutsch JF, Vashi PG, Lammersfeld CA. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 2006;59(7):704-9.
27. Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer research*. 2002;22(6B):3661-8.
28. Correia MIT, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical nutrition*. 2003;22(3):235-9.
29. Allred CRG, Voss AC, Finn SC, McCAMISH MA. Malnutrition and clinical outcomes: the case for medical nutrition therapy. *Journal of the American Dietetic Association*. 1996;96(4):361-9.
30. Haydock DA, Hill GL. Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. *Journal of Parenteral and enteral nutrition*. 1986;10(6):550-4.
31. Andreyev H, Norman A, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European journal of cancer*. 1998;34(4):503-9.
32. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochemical Journal*. 1996;313(Pt 1):17.
33. Apel K, Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu Rev Plant Biol*. 2004;55:373-99.
34. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry*. 2004;266(1-2):37-56.
35. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *nature*. 2000;408(6809):239.
36. Heber D et al. In: Heber D, Hrsg. *Nutritional oncology*. Los Angeles: Elsevier; 2006.
37. Griendling KK, Sorescu D, Lassègue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(10):2175-83.
38. Matés JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*. 1999;32(8):595-603.
39. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. 2006;160(1):1-40.
40. Esposito LA, Melov S, Panov A, Cottrell BA, Wallace DC. Mitochondrial disease in mouse results in increased oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(9):4820-5.
41. Perez DD, Strobel P, Foncea R, Díez MS, Vásquez L, Urquiaga I, et al. Wine, diet, antioxidant defenses, and oxidative damage. *Annals of the New York Academy of sciences*. 2002;957(1):136-45.
42. Nekarda H, Schmitt M, Ulm K, Wenninger A, Vogelsang H, Becker K, et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in completely resected gastric cancer. *Cancer Research*. 1994;54(11):2900-7.
43. Fridovich I. Superoxide dismutases. *Annual review of biochemistry*. 1975;44(1):147-59.

44. Bajou K, Noël A, Gerard R, Masson V, Brunner N, Holst-Hansen C, et al. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization. *Nature medicine*. 1998;4(8):923.
45. Guijarro C. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;104(22):e127-e.
46. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*. 1999;282(22):2131-5.
47. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of affective disorders*. 2012;141(2-3):343-51.
48. Arends J, Bischoff S, Fietkau R. S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie. *Aktuel Ernährungsmed*. 2015;40(05):e1-e74.
49. Weimann A, Breitenstein S, Breuer J, Gabor S, Holland-Cunz S, Kemen M, et al. Klinische Ernährung in der Chirurgie. *Der Chirurg*. 2014;85(4):320-6.
50. Amboss. Ösophaguskarzino, HCC, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom, CCC, Kolorektales Karzinom.
51. AWMF. S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom. 2018.
52. AWMF. S3 Leitlinie Magenkarzinom 2019.
53. AWMF. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom 2013.
54. AWMF. S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom 2013.
55. AWMF. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. 2019.
56. World Health Organization. Body Mass Index - BMI [Internet]. März 2020 [zitiert am 01.03.2020]. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
57. Dörhöfer R, Pirlich M. Das BIA-Kompendium. Darmstadt: Data Input GmbH. 2007.
58. Data Input GmbH. Nutribox Gebrauchsanleitung [Internet]. 2019 [zitiert am 01.11.2019]. URL: https://www.data-input.de/media/pdf_deutsch_2018/Gebrauchsanleitung-Nutribox_2019.pdf.
59. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. Physiologie des menschen: mit pathophysiologie: Springer-Verlag; 2011.
60. Müller MJ. Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden—Prävention—Behandlung: Springer-Verlag; 2013.
61. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1634-8.
62. Grundmann O, Yoon S, Williams J. The value of bioelectrical impedance analysis and phase angle in the evaluation of malnutrition and quality of life in cancer patients—a comprehensive review. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(12):1290.
63. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *British Journal of Nutrition*. 2004;92(6):957-62.
64. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *British journal of nutrition*. 1974;32(1):77-97.
65. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(11):2540-5.
66. Nilges P, Essau C. Die Depressions-Angst-Stress-Skalen. *Der Schmerz*. 2015;29(6):649-57.
67. Immundiagnostik AG. Manual PerOx (TOS/TOC) Kit. Photometric test system for the determination of the total oxidative status/capacity (TOS/TOC) in EDTA plasma, serum and other biological samples [Internet]. 01.01.2019 [zitiert am 13.06.2019]. URL: http://www.immundiagnostik.com/fileadmin/pdf/Perox_KC5100.pdf.
68. RANDOX Laboratories Ltd. Manual RX MONZA. Ransod Superoxide dismutase [Internet]. 07.10.2009 [zitiert am 13.06.2019]. URL: https://www.tokyoofuturestyle.com/pdf/randox_RANSOD.pdf.

69. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of statistical modeling and analytics*. 2011;2(1):21-33.
70. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clinical nutrition*. 2006;25(4):563-72.
71. Bischoff S, Arends J, Dörje F, Engeser P, Hanke G, Köchling K, et al. Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. *Akt Ernährungsmed*. 2013;38:e104-e54.
72. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder P, Deutz N, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(5):1187-96.
73. Kudsk KA. Effect of route and type of nutrition on intestine-derived inflammatory responses. *The American journal of surgery*. 2003;185(1):16-21.
74. Arnold C, Richter MP. The effect of oral nutritional supplements on head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 1989;16(6):1595-9.
75. Wigmore S, Plester C, Richardson R, Fearon K. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 1997;75(1):106.
76. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutrition and cancer*. 1999;35(2):106-10.
77. Fearon K, Von Meyenfeldt M, Moses A, van Geenen R, Roy A, Gouma D, et al. An energy and protein dense, high n-3 fatty acid oral supplement promotes weight gain in cancer cachexia. *European Journal of Cancer*. 2001;37:S27-S8.
78. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(5):371-85.
79. Evans W, Nixon D, Daly J, Ellenberg S, Gardner L, Wolfe E, et al. A randomized study of oral nutritional support versus ad lib nutritional intake during chemotherapy for advanced colorectal and non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5(1):113-24.
80. Pirlich M, Schütz T, Spachos T, Ertl S, Weiß M-L, Lochs H, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*. 2000;32(6):1208-15.
81. Fearon K, Preston T. Body composition in cancer cachexia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 1990;17(Suppl. 3):63-6.
82. SIMONS JPF, SCHOLS AM, BUURMAN WA, WOUTERS EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clinical Science*. 1999;97(2):215-23.
83. Fujita J, Tsujinaka T, Jano M, Ebisui C, Saito H, Katsume A, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody prevents muscle atrophy in colon-26 adenocarcinoma-bearing mice with modulation of lysosomal and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways. *International journal of cancer*. 1996;68(5):637-43.
84. Strassmann G, Fong M, Kenney J, Jacob C. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89(5):1681-4.
85. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, Yano M, Kominami E, Suzuki K, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(1):244-9.
86. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutrition journal*. 2008;7(1):19.
87. Yovita H, Djumhana A, Abdurachman S, Saketi JR. Correlation between anthropometrics measurements, prealbumin level and transferrin serum with Child-Pugh classification in evaluating nutritional status of liver cirrhosis patient. *Acta Med Indones*. 2004;36(4):197-201.

88. O'Keefe S, Carraher T, Davis M, Williams R. Malnutrition and immuno-incompetence in patients with liver disease. *The Lancet*. 1980;316(8195):615-7.
89. Heys S, Walker L, Deehan D, Eremin O. Serum albumin: a prognostic indicator in patients with colorectal cancer. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*. 1998;43(3):163-8.
90. Siddiqui A, Heinzerling J, Livingston EH, Huerta S. Predictors of early mortality in veteran patients with pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery*. 2007;194(3):362-6.
91. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincon D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(2):381-9.
92. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal*. 2010;9(1):69.
93. Johnson AM. Low levels of plasma proteins: malnutrition or inflammation? *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 1999;37(2):91-6.
94. Shenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? : *Clinical Chemistry*; 2006.
95. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(8):1258-64.
96. Tuten MB, Wogt S, Dasse F, Leider Z. Utilization of prealbumin as a nutritional parameter. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1985;9(6):709-11.
97. Raguso CA, Dupertuis YM, Pichard C. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2003;6(2):211-6.
98. Rimbach G, Markant A, Pallauf J, Krämer K. Zinc--update of an essential trace element. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*. 1996;35(2):123-42.
99. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie*. 1999;81(5):527-33.
100. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(5):952S-9S.
101. Fechner A, Böhme CC, Gromer S, Funk M, Schirmer RH, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor. *Pediatric Research*. 2001;49(2):237.
102. Flohé L. The selenoprotein glutathione peroxidase. *Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects*. 1989:644-731.
103. Ekmekcioglu C. Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert-zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink. *Journal für Ernährungsmedizin*. 2000;2(2):18-23.
104. Robert Koch-Institut. Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen [Internet]. 25.01.2019 [zitiert am 01.08.2019]. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html.
105. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(18):2984-91.
106. Dahlin AM, Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Palmqvist R. Plasma vitamin B12 concentrations and the risk of colorectal cancer: A nested case-referent study. *International journal of cancer*. 2008;122(9):2057-61.
107. Choi S-W, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. *The Journal of nutrition*. 2002;132(8):2413S-8S.
108. Kim Y-i. Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Nutr Rev*. 1999;57(10):314-21.
109. van de Lagemaat EE, de Groot LC, van den Heuvel EG. Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(2):482.
110. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006;15(2):189-93.

111. Ulrich CM, Toriola AT, Siegel EM, Brenner H, Chang-Claude J, Abbenhardt C, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D 3, folate and vitamin B 12 biomarkers among international colorectal cancer patients: a pilot study. *Journal of nutritional science*. 2013;2.
112. Guthrie GJ, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. Does interleukin-6 link explain the link between tumour necrosis, local and systemic inflammatory responses and outcome in patients with colorectal cancer? *Cancer treatment reviews*. 2013;39(1):89-96.
113. Knüpfer H, Preiss R. Serum interleukin-6 levels in colorectal cancer patients—a summary of published results. *International journal of colorectal disease*. 2010;25(2):135-40.
114. Trikha M, Corringham R, Klein B, Rossi J-F. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(13):4653-65.
115. Ando K, Takahashi F, Kato M, Kaneko N, Doi T, Ohe Y, et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer. *PLoS one*. 2014;9(7):e102436.
116. McMillan D, Leen E, Smith J, Sturgeon C, Preston T, Cooke T, et al. Effect of extended ibuprofen administration on the acute phase protein response in colorectal cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 1995;21(5):531-4.
117. Wigmore S, Falconer J, Plester C, Ross J, Maingay J, Carter D, et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *British journal of cancer*. 1995;72(1):185.
118. Oka M, Yamamoto K, Takahashi M, Hakozaki M, Abe T, Iizuka N, et al. Relationship between serum levels of interleukin 6, various disease parameters, and malnutrition in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer research*. 1996;56(12):2776-80.
119. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition*. 1997;13(9):763-70.
120. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Current oncology reports*. 2002;4(3):250-5.
121. Falconer JS, Fearon K, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Annals of surgery*. 1994;219(4):325.
122. Moldawer LL, Copeland III EM. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;79(9):1828-39.
123. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. The pivotal role of cytokines in muscle wasting during cancer. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2005;37(10):2036-46.
124. Samad F, Yamamoto K, Loskutoff DJ. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in murine adipose tissue in vivo. Induction by tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(1):37-46.
125. Vague P, Juhan-Vague I, Chabert V, Alessi M, Atlan C. Fat distribution and plasminogen activator inhibitor activity in nondiabetic obese women. *Metabolism*. 1989;38(9):913-5.
126. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Mura L, Gramignano G, Lusso MR, et al. Antioxidant agents are effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in advanced cancer patients: assessment of the most important laboratory indexes of cachexia and oxidative stress. *Journal of Molecular Medicine*. 2003;81(10):664-73.
127. Barreiro E, de la Puente B, Busquets S, López-Soriano FJ, Gea J, Argilés JM. Both oxidative and nitrosative stress are associated with muscle wasting in tumour-bearing rats. *FEBS letters*. 2005;579(7):1646-52.
128. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International journal of health sciences*. 2018;12(3):88.
129. Kim J-M, Sung M-K. The efficacy of oral nutritional intervention in malnourished cancer patients: a systemic review. *Clinical nutrition research*. 2016;5(4):219-36.
130. Azzouz I, Trabelsi H, Hanini A, Ferchichi S, Tebourbi O, Sakly M, et al. Interaction between nanoparticles generated by zinc chloride treatment and oxidative responses in rat liver. *International journal of nanomedicine*. 2014;9:223.

131. Bitiren M, Karakilcik AZ, Zerir M, Ozardalı I, Selek S, Nazlıgül Y, et al. Protective effects of selenium and vitamin E combination on experimental colitis in blood plasma and colon of rats. *Biological trace element research*. 2010;136(1):87-95.
132. Wang Z-s, Gu Y-x, Yuan Q-s. Effect of nutrition factors on the synthesis of superoxide dismutase, catalase, and membrane lipid peroxide levels in *Cordyceps militaris* mycelium. *Current microbiology*. 2006;52(1):74.
133. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Gramignano G, et al. Reactive oxygen species, antioxidant mechanisms and serum cytokine levels in cancer patients: impact of an antioxidant treatment. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2002;6(4):570-82.
134. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12(7):1193.
135. Inácio Pinto N, Carnier J, Oyama LM, Otoch JP, Alcântara PS, Tokeshi F, et al. Cancer as a proinflammatory environment: metastasis and cachexia. *Mediators of inflammation*. 2015;2015.
136. Khalid U, Spiro A, Baldwin C, Sharma B, McGough C, Norman A, et al. Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Supportive care in cancer*. 2007;15(1):39.
137. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Supportive Care in Cancer*. 2000;8(3):175-9.
138. Bergholz LM, Grimminger P, Dikeouli E, Rossmann H, Weinmann A, Möhler M, et al. Pilot Study on Malnutrition and DNA Damage in Patients with Newly Diagnosed Gastrointestinal Tumors: Is DNA Damage Reversible by Early Individualized Nutritional Support? *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2020;29(4).

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Konzentrationsabhängige Wirkungen von ROS. Modifiziert aus (36)
- Abbildung 2: Redoxgleichgewicht in Zellen. Modifiziert aus (37)
- Abbildung 3: Grafische Darstellung der Körperkompartimente. Modifiziert aus (57)
- Abbildung 4: Position der Elektroden an Fuß- und Handrücken bei der BIA-Messung (58)
- Abbildung 5: Tumorentitäten innerhalb des Patientenkollektivs
- Abbildung 6: Metastasenlokalisationen innerhalb des Patientenkollektivs
- Abbildung 7: Begleitsymptome innerhalb des Patientenkollektivs
- Abbildung 8: Geplante Chemotherapien
- Abbildung 9: Ernährungsformen innerhalb des Patientenkollektivs
- Abbildung 10: Begleitsymptome bei Depression nach DASS-21
- Abbildung 11: Begleitsymptome bei Angst nach DASS-21
- Abbildung 12: Begleitsymptome bei Stress nach DASS-21

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Interpretation des NRS Scores (7)
- Tabelle 2: Art und Fallzahlen der erhobenen Parameter bei T0 und T1
- Tabelle 3: Klassifikation des Body Mass Index gemäß World Health Organisation (WHO) (56)
- Tabelle 4: Normalwerte der BIA-Daten gesunder Frauen mit einem BMI von 19-25 kg/m²
- Tabelle 5: Normalwerte der BIA-Daten gesunder Männer mit einem BMI von 19-25 kg/m²
- Tabelle 6: Stufenschema der Ernährung, DGEM-Leitlinie (19)
- Tabelle 7: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 für die Parameter Gewicht und Body Mass Index
- Tabelle 8: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Gewicht und Body Mass Index zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 9: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter der Bioelektrischen Impedanzanalyse
- Tabelle 10: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter der Trizepshautfaltendicke rechts und links
- Tabelle 11: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin
- Tabelle 12: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 13: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Gesamt-Eiweiß, Albumin und Präalbumin für die Patientengruppe G_{M1}
- Tabelle 14: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL/HDL-Quotient und Triglyzeride
- Tabelle 15: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL/HDL-Quotient und Triglyzeride zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 16: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium
- Tabelle 17: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 18: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrin-Sättigung
- Tabelle 19: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Eisen, Ferritin, Transferrin und Transferrin-Sättigung zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 20: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Kupfer, Selen und Zink
- Tabelle 21: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Kupfer, Selen und Zink zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 22: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Kupfer, Selen und Zink für die Patientengruppe G_{M1}

- Tabelle 23: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Vitamin B12, Folsäure, 25-OH-Vitamin D und Parathormon intakt
- Tabelle 24: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter Vitamin B12, Folsäure, 25-OH-Vitamin D und Parathormon intakt zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 25: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter Vitamin B12, Folsäure und 25-OH-Vitamin D für die Patientengruppe G_{M1}
- Tabelle 26: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter CRP, hs-CRP und IL-6
- Tabelle 27: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter PAI-1, Ferritin und Leukozyten
- Tabelle 28: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter CRP, hs-CRP, IL-6, PAI-1, Ferritin und Leukozyten zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 29: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter hs-CRP, PAI-1 und IL-6 für die Patientengruppe G_{M1}
- Tabelle 30: Vergleich der Beobachtungszeitpunkte T0 und T1 bezüglich der Parameter TOS und SOD
- Tabelle 31: Einfluss einer Metastasierung auf die Parameter TOS und SOD zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 32: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern des Ernährungsstatus und des oxidativen Stresses zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 33: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern des Ernährungsstatus und der subklinischen Entzündung zum Beobachtungszeitpunkt T0
- Tabelle 34: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern des Ernährungsstatus und der subklinischen Entzündung zum Beobachtungszeitpunkt T1
- Tabelle 35: Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zwischen den Parametern der subklinischen Entzündung und des oxidativen Stresses zu den Beobachtungszeitpunkten T0 und T1
- Tabelle 36: Exakter Test nach Fisher der Variablen Geschlecht und Vorhandensein von Metastasen bei Depression nach DASS-21
- Tabelle 37: Exakter Test nach Fisher der Begleitsymptome bei Depression nach DASS-21
- Tabelle 38: Exakter Test nach Fisher der Variablen Geschlecht und Vorhandensein von Metastasen bei Angst nach DASS-21
- Tabelle 39: Exakter Test nach Fisher der Begleitsymptome bei Angst nach DASS-21
- Tabelle 40: Exakter Test nach Fisher der Variablen Geschlecht und Vorhandensein von Metastasen bei Stress nach DASS-21
- Tabelle 41: Exakter Test nach Fisher der Begleitsymptome bei Stress nach DASS-21

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meiner Doktormutter und Betreuerin [REDACTED] [REDACTED] für die Initiierung dieser Arbeit, die kontinuierliche Unterstützung und die Möglichkeit der Promotion unter ihrer Leitung herzlich danken.

Mein herzlicher Dank gilt auch [REDACTED] vom Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz für die aufwendige Durchführung der analytischen Arbeitsschritte sowie [REDACTED] vom Institut für Toxikologie für die gute Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich außerdem beim gesamten Ernährungsteam sowie bei allen beteiligten Fachabteilungen der Universitätsmedizin Mainz (insbesondere den Ambulanzen und Stationen der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik sowie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie).

Mein besonderer Dank gilt auch [REDACTED] für die stets bereitwillige Unterstützung bei der Rekrutierung von Patienten.

Für die kompetente Beratung bezüglich statistischer Fragestellungen möchte ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Information (IMBEI) danken.

Nicht zu vergessen sind meine Eltern, mein Bruder und meine Freunde, denen ich von Herzen danke für ihre tatkräftige Unterstützung, ihren Beistand und Zuspruch.

Schließlich möchte ich meinem Freund danken für seinen immerwährenden Rückhalt während meines Studiums und darüber hinaus.

Lebenslauf

Name Elsa Elena Dikeoulia
Geburtsdatum 17.06.1991
Geburtsort Saarbrücken
Nationalität deutsch, griechisch
Familienstand ledig

Beruflicher Werdegang

seit 11/2018 Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster
Weiterbildungsassistentin im Fachbereich Dermatologie

04/2013 – 05/2018 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
03/2014: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2017: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2018: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04/2011 – 02/2013 Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz (4 Semester)

08/2010 – 03/2011 Orientierungsphase und Studiumsvorbereitung

12/2010 Aushilfstätigkeit in der Eventplanung der Konrad-Adenauer-Stiftung,
Saarbrücken

08/2001 – 07/2010 Besuch des Deutsch-Französischen Gymnasiums in Saarbrücken mit
Abschluss Abitur und Baccalauréat, Note: 1,7

10/2007 – 07/2008 Auslandsschuljahr im Lycée Frédéric Chopin,
Nancy, Frankreich

1998 – 2001 Besuch der Grundschule Ostschule, Saarbrücken

Praktische Erfahrung

- 01/2018 – 04/2018** Dr. Horst Schmidt Kliniken, Wiesbaden
Drittes Tertial des Praktischen Jahres im Rahmen des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Wahlfach Dermatologie)
- 09/2017 – 12/2017** Luzerner Kantonsspital, Luzern
Zweites Tertial des Praktischen Jahres im Rahmen des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Innere Medizin)
- 05/2017 – 09/2017** St. Josefs Hospital, Wiesbaden
Erstes Tertial des Praktischen Jahres im Rahmen des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (Chirurgie)
- 08/2016** Ambulante Famulatur, Praxis Dr. Chalastras, Mannheim
(30 Kalendertage)
- 09/2015** Stationäre Famulatur in der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(30 Kalendertage)
- 03/2015** Stationäre Famulatur in der Abteilung Radiologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (30 Kalendertage)
- 05/2015 – 12/2016** Hilfswissenschaftliche Tätigkeit in der Neurologie der Universitätsmedizin Mainz
- 08/2014** Ambulante Famulatur in der Notaufnahme, Klinikum Saarbrücken
(30 Kalendertage)
- 02/2013 – 04/2013** Zahntechnisches Praktikum, Praxis Molter & Fuchs, Saabrücken
(30 Kalendertage)
- 2012/2013** Hilfswissenschaftliche Tätigkeit in der Histologie der Mainzer Universitätsmedizin
- 06/2010 – 08/2010** Krankenpflegepraktikum Evangelisches Stadtkrankenhaus Saarbrücken (90 Kalendertage)