

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
Kommissarischer Leiter: PD Dr. med. M. Martin

in Zusammenarbeit mit
der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. J. Hebebrand
des Fachbereiches Medizin der Universität Duisburg-Essen

**Phänotypische Charakterisierung
von Gewichtsabnahme und
Appetitveränderungen bei Tumorpatienten**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem
Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sabiene Zimmer
aus Trier
Marburg, 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 10. Mai 2007
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. J. Hebebrand

Korreferent: Prof. Dr. I. Celik

**Diese Arbeit widme ich
meinem Vater Albert Zimmer**

INHALT	Seite
I. EINLEITUNG.....	5
II. LITERATURÜBERSICHT	7
2.1. Definitionen alt und neu.....	7
2.2. Prävalenz der Tumorkachexie	9
2.3. Klinisches Erscheinungsbild der Tumorkachexie	10
2.4. Diagnostik	12
2.5. Pathomechanismen der Kachexieentstehung und therapeutische Ansätze.....	14
2.5.1. Erhöhung der Nahrungsaufnahme	15
2.5.2. Akute-Phase-Proteine, Nicht-Steroidale Antiphlogistika und Antioxidanzien	15
2.5.3. Die durch den Tumor sezernierten Mediatoren LMF und PIF.....	17
2.5.4. Cannabinoide und Endocannabinoidrezeptoren.....	18
2.5.5. Leptin, Neuropeptid Y und Ghrelin	18
2.5.6. Das melanocortinerge System und Melanocortinrezeptoren	19
2.5.7. Serotonin und Serotonin-Antagonisten.....	21
2.5.8. Veränderte Hormonspiegel: Glukokortikoide und Megestrolazetat	21
2.5.9. Uncoupled-Protein und Eikosanoide	22
2.5.10. Kombination einzelner therapeutischer Methoden	23
2.5.11. Zusammenfassung	24
2.6. Prognose	25
2.7. Krebsregister und statistische Angaben zu den verschiedenen Krebsarten.....	27
in Deutschland	27
2.7.1. Statistische Angaben über seltenere Krebsarten in Deutschland	29
2.7.1.1. Lymphome und B-Symptomatik.....	29
2.7.1.2. Leukämien	30
2.7.1.3. Myelodysplastische und Myeloproliferative Syndrome.....	30
2.8. Validität von Angaben zum Gewicht und Gewichtsverlauf in der	31
Vergangenheit.....	31
2.9. Bedeutung des prämorbidem Body Mass Indexes	33
III. ZIEL DER ARBEIT	35
IV. MATERIAL UND METHODEN	36
4.1. Ein- und Ausschlusskriterien	36
4.2. Patientenrekrutierung.....	37
4.3. Allgemeiner Ablauf der Studie.....	37
4.3.1. Beschreibung Ambulanz und Ambulante Chemotherapie	37
4.3.2. Routineablauf in der Ambulanz	38
4.3.3. Ablauf der Studie.....	38

4.3.4. Entwicklung einer Ambulanzstatistik	39
4.4. Verwendete Instrumente.....	39
4.4.1. Einschätzung und Bewertung der Kachexie	39
4.4.2. Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Gewicht- und Gewichtsverlauf.....	40
4.4.3. Reliabilität des Fragebogens	41
4.4.4. Auswertung der Fragebögen	42
4.5. Statistische Methoden zur Auswertung der molekulargenetischen Ergebnisse.....	42
4.6. Molekulargenetische Analysen und Verarbeitung der Blutproben	43
4.7. Statistischer Gesamtüberblick über die Patientenklientel der Ambulanz und Ambulanten Chemotherapie.....	43
4.7.1. Eckdaten: Anzahl, Alter, Geschlechterverteilung	43
4.7.2. Erkrankungen.....	43
4.8. Statistischer Gesamtüberblick über die befragten Patienten	45
4.8.1. Gesamtüberblick	45
4.8.2. Erkrankungen und deren Häufigkeiten innerhalb der Studienpopulation	46
 V ERGEBNISSE	 47
5.1. Kachexieprävalenz innerhalb der Studienpopulation.....	47
5.2. Appetitveränderungen	49
5.2.1. Appetitveränderungen der Patienten vor und während der Erkrankung	49
5.2.2. Beziehung zwischen Appetitabnahme und Kachexieprävalenz.....	49
5.3.2. Beziehung zwischen Appetitabnahme und Tumorart	50
5.3. Verteilung der prämorbidem BMI-Werte.....	50
5.3.1. Beziehung zwischen prämorbidem BMI und der Entwicklung einer Tumorkachexie	51
5.3.2. Beziehung zwischen prämorbidem BMI und Appetitveränderungen.....	53
5.3.3. BMI zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Gruppen mit den häufigsten Neoplasien ..	53
5.4. Lymphome Hodgkin/ Non-Hodgkin A/B.....	54
 VI DISKUSSION.....	 56
6.1. Diskussion der Methode.....	56
6.2. Diskussion der Ergebnisse	58
6.2.1. Kachexieprävalenz in der Studienpopulation und bezogen auf	58
einzelne Tumorarten	58
6.2.2. Zusammenhang zwischen Appetitveränderungen und Tumorkachexie.....	59
6.2.3. Zusammenhang zwischen prämorbidem BMI und der Entwicklung einer	60
Tumorkachexie	60
6.2.4. Übereinstimmung der Lymphomklassifikation nach Ann Arbor mit der	61
Kachexieeinteilung	61
6.3. Schlussfolgerungen und Ausblick	63
 VII ZUSAMMENFASSUNG.....	 65
 VIII. DIE ROLLE DES MC4R-VAL103ILE-POLYMORPHISMUS IN DER ENTSTEHUNG EINER TUMORKACHEXIE	 67
8.1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlagen.....	67

8.2. Studiendesign	68
8.3. Ergebnisse	68
8.4. Diskussion	69
LITERATURVERZEICHNIS:.....	71
ANHANG.....	77
A: Erhebungsbogen, Patienteninformation, Patienten-Einverständniserklärung	
B: Abkürzungsverzeichnis	

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	Seite
Graphik 2.1.: Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002 (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. 2006)	28
Graphik 2.2.: Prozentualer Anteil der Krebssterbefälle in Deutschland 2002 (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. 2006)	28
Tabelle 4.1.: Ausführliche Darstellung der Übereinstimmung der Kachexieeinteilung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten	42
Tabelle 4.2.: Zusammengefasste Darstellung der Übereinstimmung der Kachexiebeurteilung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten.....	42
Tabelle 4.3.: Erkrankungen und deren Häufigkeiten innerhalb der Patientenklientel der Ambulanz.....	44
Tabelle 4.4.: Eckdaten der Studienpopulation.....	45
Tabelle 4.5.: Verteilung der Erkrankungen innerhalb der Studienpopulation	46
Tabelle 5.1.: Überblick über die Kachexieprävalenz in den verschiedenen Tumorgruppen.....	48
Graphik 5.1.: Prozentuale Aufteilung der Tumorkachexie in die Kategorien 1 bis 5	48
Tabelle 5.2.: Beziehung zwischen Appetitveränderungen und Kachexieprävalenz	49
Tabelle 5.3.: Beziehung zwischen Appetitabnahme und Kachexieprävalenz.....	50
Tabelle 5.4.: Beziehung zwischen Appetitabnahme und Tumorart	50
Tabelle 5.5.: Verteilung präorbider BMI-Werte innerhalb der Studienpopulation	51
Graphik 5.2.: Beziehung zwischen präorbidem BMI und Tumorkachexie	52
Graphik 5.3.: Beziehung zwischen höchstem BMI im Erwachsenenalter und Tumorkachexie.....	52
Tabelle 5.6.: Prozentuale Anteile der Appetitabnahme in einzelnen BMI-Gruppen.....	53
Tabelle 5.7.: Durchschnittliche BMI-Werte der häufigsten Tumorarten zu verschiedenen Zeitpunkten.....	54
Tabelle 5.8.: Kachexieprävalenz in Stadium A und B des M. Hodgkin.....	54
Tabelle 5.9.: Kachexieprävalenz in Stadium A und B der Non-Hodgkin-Lymphome	55
Tabelle 8.1: Vier-Felder-Tafel für die Assoziation: Heterozygot für das 103Ile-Allel/Wildtyp versus Tumorkachexie ja/nein	69

I. Einleitung

Das bereits vor 2000 Jahren beschriebene Krankheitsbild der Kachexie ist sehr komplex und bisher kaum verstanden. Dies stellt sich auch in der Literatur als Problem heraus: Eine einheitliche Definition bzw. eine Klassifikation mit klar definierten Kriterien, ab wann von einer Kachexie auszugehen ist, gibt es derzeit nicht. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, dass Patienten mit bösartigen Erkrankungen in sämtlichen Tumorstadien, vor allem aber in fortgeschrittenen, unfreiwillig an Gewicht verlieren. Jedoch auch bei anderen, zumeist chronischen Erkrankungen wie beispielsweise AIDS oder Tuberkulose wird die Kachexie beschrieben. Es handelt sich dabei um ein eigenständiges Syndrom, das vor allem durch progressiven Gewichtsverlust mit Untergang von Fettreserven und Muskelproteinen (Tisdale 2002) gekennzeichnet ist und mit einer Reihe von physiologischen und behavioralen Veränderungen einhergeht (Inui 2002).

Verschiedene periphere und zentrale Mechanismen werden diskutiert, die Entstehung und die dazugehörigen Pathomechanismen der Tumorkachexie liegen jedoch weitgehend im Unklaren. Es gibt einige Ansätze zur Erklärung und zur therapeutischen Beeinflussung der Kachexie. Beispielsweise tragen Cannabinoide, Serotonin-Antagonisten, Akute-Phase-Protein-Antagonisten sowie Kombinationen einzelner Substanzen neben oft erheblichen Nebenwirkungen zur Steigerung der Nahrungsaufnahme, des Gewichtes und damit zu einer zeitweisen Verbesserung der Lebensqualität bei. Eine langfristig effektive Therapie ist bisher für keines der verwendeten Medikamente/Kombinationen gezeigt worden.

Ebenso schwierig scheint die Diagnosestellung aufgrund fehlender Kriterien, ab wann eine Kachexie vorliegt. Zudem fehlen standardisierte Fragebögen zum retrospektiven Gewichtsverlauf und zu subjektiven Kriterien wie Appetitveränderungen, Nachtschweiß, Leistungsabfall, Veränderungen der Muskelkraft etc. Viele Mediziner vermeiden daher die Diagnose Tumorkachexie. Oft sind in Patientenakten oder Arztbriefen jedoch Hinweise für das Vorliegen einer Kachexie zu finden: Angaben zum jeweilig aktuellen Körpergewicht oder zum Body Mass Index (BMI), zu Gewichts- und/oder Appetitveränderungen sowie der Vermerk A-/B-Symptomatik. Letztere Einteilung, stammend aus der Lymphom-Klassifikation nach Ann Arbor, wird heutzutage von vielen Ärzten bei allen bösartigen Erkrankungen verwendet und ist bisher die einzige, in der das Kriterium Gewichtsverlust – das Hauptsymptom der Kachexie – definiert wird.

In dieser Arbeit soll eine Klassifikation erarbeitet werden, mit der exemplarisch an einem ausgesuchten Patientenkollektiv das Vorliegen einer Tumorkachexie anhand objektiver Kriterien bestimmt wird und folgende Fragestellungen untersucht werden können: Welche Tumorerkrankungen gehen mit einer höheren Kachexieprävalenz einher? Inwiefern stehen Appetitveränderungen und präorbider BMI mit der Entwicklung einer Kachexie in Verbindung? Welche Rolle spielt das Kriterium Gewichtsverlust in der Einteilung A-/B-Symptomatik und damit in der alltäglichen Praxis? (Dazu wird exemplarisch an Lymphompatienten die Einteilung in die A-/B-Symptomatik mit der neuen, sich speziell auf das Hauptkriterium „Gewichtsverlust“ konzentrierenden Klassifikation verglichen).

Ein Fragebogen wird entworfen, der sowohl Fragen zur Tumorerkrankung und zur Therapie als auch zur retrospektiven Gewichts- und Appetitanamnese zu definierten Zeitpunkten enthält. Ergänzt werden diese Angaben durch Daten aus den jeweiligen Patientenakten.

Die Befragung des Patientenkollektivs und die statistische Ausarbeitung erfolgen in Zusammenarbeit mit Frau Susanne Knoll, die in ihrer Dissertation („Molekulare Mechanismen zur Entstehung einer Tumorkachexie am Beispiel des Melanocortin-4-Rezeptors“) ausführlich auf die molekularen Mechanismen der Kachexieentstehung anhand des Val-103-Ile-Polymorphismus in der untersuchten Patientengruppe eingeht. Ein kurzer Überblick über den Inhalt der Arbeit von Frau Knoll wird in Kapitel VIII gegeben.

II. Literaturübersicht

2.1. Definitionen alt und neu

Hippokrates von Kós (*460 vor Chr., †375 vor Chr.) beschreibt in der Antike ein Syndrom der Auszehrung und fortschreitenden Entkräftung bei schwer kranken und sterbenden Menschen (Kotler 2000). Das Wort „Kachexie“ stammt aus dem Griechischen: „Kakos“ bedeutet „schlecht“, „hexis“ meint „Zustand“ (Inui 2002; von Haehling et al. 2002).

Heute wird der Begriff Kachexie für ein durch Krankheit, Abmagerung und Auszehrung gekennzeichnetes Erscheinungsbild des Menschen verwendet. Zumeist als Komplikation eines Tumors entstanden, wird die Kachexie in erster Linie mit malignen Erkrankungen assoziiert, aber auch bei Patienten mit schweren Infektionen, Immundefekten wie zum Beispiel AIDS, chronischen Herzerkrankungen, Tuberkulose, rheumatoider Arthritis und vielen anderen Leiden beschrieben (Tisdale 2002). Diese Beschreibung wird dem komplexen Phänomen der Kachexie jedoch nicht gerecht, was sich auch in der Literatur als Problem herausstellt: Eine einheitliche Definition sowie eine Klassifikation mit klar definierten Kriterien, ab wann von einer Kachexie auszugehen ist, gibt es bisher nicht. In Lexika und Lehrbüchern wird das Erkrankungsbild oft nicht als eigenständiges Syndrom beschrieben (de Gruyter 1998; Bob und Bob 2001) beziehungsweise nicht erwähnt (Siegenthaler 2005). Die meisten Autoren sind sich darüber einig, dass Patienten mit bösartigen Erkrankungen in sämtlichen Tumorstadien, vor allem aber in fortgeschrittenen, unfreiwillig an Gewicht verlieren. Bis zu 66% aller Patienten (Wilcock 2006) mit bösartigen Erkrankungen beklagen einen Gewichtsverlust, wobei es bei einem Drittel der Patienten zu einem Gewichtsverlust kommt, der mehr als 5% ihres ursprünglichen Körpergewichtes beträgt. Liegt ein Verlust von ungefähr 30% der ursprünglichen Körpermasse vor, ist der Tod nahe. Bei 20-30% der Patienten ist die Kachexie ursächlich für den Tod verantwortlich (Tisdale 2002; Khan et al. 2003).

Von Tisdale (2002) wird das Syndrom der Tumorkachexie als ein progressiver Gewichtsverlust mit Untergang von Fettreserven und Muskelgewebe beschrieben, wobei vor allem der frühzeitige Verlust von Muskelproteinen von besonderer Bedeutung ist. Bis zu 50% der Krebspatienten klagen bereits bei Diagnosestellung über Anorexie, definiert als Appetitverlust und früheres Sättigungsgefühl (Tisdale 2002; Zurcher 2002).

Kim et al. (2003) definieren die Kachexie als eine unbeabsichtigte Abnahme von mindestens fünf Pfund Körpergewicht innerhalb von drei Monaten, begleitet von Hypalbuminämie, Anorexie und Unwohlsein.

MacDonald et al. (2003) charakterisieren die Tumorkachexie als ein Wasting-Syndrom (Auszehrungssyndrom) mit Muskel- und Fettverlust. Der Begriff ist abgeleitet vom klassischen Wasting-Syndrom, das bei AIDS-Patienten beobachtet wird und dort definiert ist als eine ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10% des ursprünglichen Körpergewichts, die gleichzeitig mit persistierenden Diarrhoen (mindestens zwei Stuhlgänge pro Tag für mehr als 30 Tage) oder Abgeschlagenheit und/oder Fieber ohne erkennbare infektiöse Ursache auftritt (Dworkin und Williamson 2003). Bei der Tumorkachexie wird das Wasting-Syndrom verursacht entweder direkt durch von dem Tumor selbst produzierte Faktoren oder indirekt durch eine Antwort des Körpers auf den Tumor, nachweisbar durch substanziellen Gewichtsverlust bei fortgeschrittener Erkrankung und einen Verlust der Muskelmasse. Es handelt sich hierbei um einen metabolischen Prozess, der durch den Abbau von Muskelproteinen und durch Veränderungen im Fett- und Kohlehydratstoffwechsel gekennzeichnet ist.

Inui (2002) beschreibt die Kachexie als eine multidimensionale Maladaptation, die mit einer Reihe von physiologischen und behavioralen Veränderungen einhergeht. Charakterisiert ist sie vor allem durch Anorexie, unfreiwilligen Gewichtsverlust und Gewebeeruntergang, Leistungsminderung und schließlich den Tod des Patienten. Eine kompensatorische Steigerung von Appetit und Nahrungsaufnahme, die bei Gesunden als Reaktion auf einen zeitweiligen Gewichtsverlust eintritt, findet sich bei Kachexiepatienten nicht (Inui 2002).

Da die meisten Menschen im Leben ständigen Gewichtsveränderungen und -schwankungen unterworfen sind, ist es im Einzelfall schwierig, eine vom Patienten wahrgenommene Gewichtsveränderung in Beziehung zum Tumor zu setzen. Die intraindividuelle Spanne an Gewichtsfluktuationen bewegt sich innerhalb eines engen Rahmens. Das Körpergewicht verändert sich bei 95% der gesunden Erwachsenen innerhalb eines Monats höchstens um $\pm 2\%$, innerhalb von drei Monaten um $\pm 3,5\%$ und innerhalb eines halben Jahres um $\pm 5\%$ (Inui 2002). Basierend auf diesen Zahlen geht Inui (2002) davon aus, dass Veränderungen, die sich außerhalb dieses Rahmens bewegen, als pathologisch anzusehen sind. Eine Tumorkachexie liegt dann vor, wenn ein unfreiwilliger Gewichtsverlust von mehr als fünf Prozent des prämorbidem Gewichtes innerhalb eines halben Jahres stattgefunden hat, ein Anorexie-Kachexie-Syndrom erst, wenn ein Verlust von Muskelmasse vorliegt und der Gewichtsverlust 10% oder mehr des prämorbidem Gewichtes beträgt (Inui 2002; Fearon und Moses 2002). Das Cancer Anorexia Cachexia Syndrome (CACCS) setzt sich zusammen aus Anorexie und daraus

folgender verminderter Nahrungsaufnahme, Gewebeuntergang und Gewichtsverlust. Oft gehen Kachexie und Anorexie mit einer Anämie einher (Argiles et al. 2006).

Zusammenfassend gibt es keine einheitliche Definition des Syndroms Tumorkachexie. Die meisten Autoren stimmen dahingehend überein, dass es sich um einen unfreiwilligen Gewichtsverlust im Rahmen einer bösartigen Erkrankung handelt, der mit einem frühzeitigen Verlust von Muskelproteinen und Körperfett einhergeht. Dieser lässt sich darauf zurückführen, dass vom Tumor selbst gebildete Faktoren und/oder die Antwort des Organismus auf die Erkrankung zu einer Kachexie, einem CACS bzw. einem Wasting-Syndrom führen, wobei die Begriffe weitgehend – und auch in dieser Arbeit – synonym verwendet werden.

Unterschiede in den einzelnen Definitionen bestehen vor allem in der Höhe des Gewichtsverlustes, im beschriebenen Zeitraum, innerhalb dessen die Gewichtsabnahme erfolgt, und in vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Begleitsymptomen wie Hypalbuminämie, Anämie und Unwohlsein. Das eindeutige Vorliegen einer malignen Grunderkrankung ist die Voraussetzung für die Diagnose einer Tumorkachexie.

2.2. Prävalenz der Tumorkachexie

Patienten mit Lungenkarzinomen und gastrointestinalen Tumoren, insbesondere Pankreas-, Magen- und Ösophagustumoren, sind besonders häufig von einer Kachexie betroffen (Tisdale 2002; Martignoni et al. 2003).

Deans und Wigmore (2005) gehen davon aus, dass es bei bis zu 85% der Erkrankten mit gastrointestinalen Neoplasien im Laufe der Erkrankung bis hin zum Tod zu einer Kachexie kommt. In einer Studie mit 196 Patienten mit gastroösophagealen Karzinomen ist ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 8,6% des Körpergewichtes bereits bei Diagnosestellung festgestellt worden. 38,8% der Patienten haben mehr als 10% ihres prämorbidem Gewichtes verloren.

Interessanterweise tritt die Tumorkachexie bei malignen hämatologischen Erkrankungen selten auf, wohingegen die meisten soliden Tumoren eher mit einer Kachexie vergesellschaftet sind (Inui 2002). Dies gilt nicht für Patientinnen mit Mammakarzinomen. Bei diesen wird im Vergleich zu anderen soliden Tumoren eine geringere Häufigkeit der Tumorkachexie beschrieben (Fearon und Moses 2002; Inui 2002).

Obwohl es möglich ist, Tumorarten zu identifizieren, bei denen die Wahrscheinlichkeit, im Laufe der Erkrankung eine Kachexie zu entwickeln, erhöht ist, gibt es große Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten. Dieselbe Tumorart kann zu sehr unterschied-

lichen Ausprägungen der Kachexie führen (Fearon und Moses 2002). Kinder und ältere Menschen sind dabei besonders gefährdet (Tisdale 2002). Obwohl grundsätzlich in allen Tumorstadien Gewichtsverluste beobachtet werden, betreffen sie vor allem Patienten im terminalen Stadium der jeweiligen Erkrankung (Tisdale 2002).

Die Größe des Tumors korreliert überraschenderweise nicht mit dem Ausmaß des Gewichtsverlustes. Sehr große Tumoren gehen nicht zwangsläufig mit einer Kachexie einher, andererseits kann sie sich selbst dann entwickeln, wenn die Tumormasse weniger als 0,01% des Körpergewichtes des Patienten beträgt (Tisdale 2003).

Zusammenfassend sind es vor allem Patienten mit Lungentumoren und Malignomen des oberen Gastrointestinaltraktes, die an einer Tumorkachexie leiden, wohingegen Patienten mit Mammatumoren und hämatologischen Erkrankungen seltener betroffen sind. Hinzu kommt, dass ältere Menschen und Kinder besonders gefährdet sind und das Ausmaß der Kachexie von Tumormasse und -größe selbst unabhängig ist. Genaue Statistiken liegen hierzu nicht vor.

2.3. Klinisches Erscheinungsbild der Tumorkachexie

Der zuvor beschriebene Begriff des Wasting-Syndroms charakterisiert das klinische Erscheinungsbild des tumorkachektischen Patienten, das durch die Kombination aus Anorexie und Kachexie gekennzeichnet ist. Diese ungünstige Kombination führt zu Leistungsabfall, Muskelschwäche, einer starken Verminderung der Lebensqualität und schließlich zum Tod (Inui 2002). Eine allgemein anerkannte Einteilung, die die Tumorkachexie mitberücksichtigt, stellt die sogenannte A-/B-Symptomatik dar, die folgende drei Symptome beinhaltet: Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes in einem definierten Zeitraum (meist ½ Jahr). Obwohl diese Einteilung primär im Rahmen der Lymphome vorgenommen wird, kann der Symptomenkomplex grundsätzlich im Rahmen jedes Malignoms beobachtet werden (Kim et al. 2003; siehe Kapitel 2.7.1.1: Lymphome und B-Symptomatik).

Bei gesunden Menschen wird während langer Hungerperioden zunächst Fettgewebe abgebaut. Die aus dem Fettgewebe freigesetzten Ketonkörper dienen in diesem Zustand dazu, den Glukosemangel des Gehirns auszugleichen. Der Abbau von körpereigenen Proteinen (z.B. Muskelproteinen) erfolgt erst zu einem sehr späten Zeitpunkt, wenn die Fettreserven weitgehend aufgebraucht sind. Bei Patienten, die unter dem auszehrenden Geschehen der Tumorkachexie leiden, kommt es neben dem Abbau von Fettgewebe bereits zu Beginn des katabolischen Zustandes zu einem substantziellen Abbau von Pro-

teinreserven. Der Proteinabbau findet vor allem im Skelettmuskel statt, wohingegen viszerale Proteine in geringem Umfang betroffen sind. Die Lebermasse kann sogar erhöht sein (Tisdale 2002). Der hohe Verlust von Muskelmasse und die oftmals mit Tumorkachexie assoziierte Anämie (Argiles et al. 2006) führen bei vielen Patienten zu allgemeiner Schwäche, Kraftabnahme, Immobilität und damit zu einer massiven Verminderung der Lebensqualität (Marks et al. 2001). Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sind schwach, lustlos und depressiv, haben keinen Appetit, sind müde und empfinden selbst die geringsten Aktivitäten als sehr anstrengend (Mac Donald et al. 2003; Brown et al. 2001). Der erhöhte Proteinumsatz, vor allem durch den gesteigerten Muskelabbau gekennzeichnet, geht mit einem hohen Energieverbrauch einher und intensiviert sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung (Fearon und Moses 2002). In extremen Fällen kommt es durch den Abbau der Proteine der Atemmuskulatur zu einer Insuffizienz derselben und damit zum Tod durch Atemlähmung (Tisdale 2002).

Longitudinale Studien am Tiermodell haben gezeigt, dass der Grundumsatz im Rahmen einer bösartigen Erkrankung drei Stufen durchläuft: Initial findet sich eine hyperbolische Phase, die mit einem erhöhten Kalorienverbrauch assoziiert ist, gefolgt von einer normobolischen, übergehend in eine präterminale hypobolische. Es gibt Anlass zu der Vermutung, dass diese Phasen auch beim maligne erkrankten Menschen durchlaufen werden (Fearon und Moses, 2002).

Der Ruheenergieverbrauch des Menschen beträgt bei leichter körperlicher Betätigung ca. 70% des gesamten Energieverbrauches. Die übrigen 30% werden für Verdauung und den freiwilligen Verbrauch, wie zum Beispiel Sport, benötigt. Da Tumorkachexie-Patienten sich häufig aufgrund von Immobilität, Schmerzen und Schwäche weniger bewegen, müde, apathisch und depressiv sein können, kommt es zu einer Reduktion des „freiwilligen Energieverbrauches“. Der Ruheenergieverbrauch hingegen ist oft erhöht und spielt damit eine entscheidende Rolle während der Krankheit (Inui et al. 2002). Eine erhöhte Glukoseproduktion in der Leber und eine damit verbundene gesteigerte anaerobe Glykolyse, wahrscheinlich vor allem durch Tumorzellen, tragen erheblich zur Steigerung des Ruheenergieverbrauches um bis zu 260 kcal täglich (bis zu 10-15% des Gesamtenergieverbrauches) unter kachektischen Bedingungen bei. Die damit im Zusammenhang stehende Proteolyse, durch die Aminosäuren für die Glukoseproduktion bereitgestellt werden, steigert den Ruheenergieverbrauch zusätzlich um bis zu 100 kcal/Tag (Fearon und Moses 2002). Aufgrund der erhöhten Glukosekonzentration im Blut als „Nahrung“ für den Tumor gepaart mit einer Insulinresistenz vor allem in späten Stadien

der Erkrankung entwickelt eine hohe Anzahl der Patienten einen symptomatischen Diabetes mellitus Typ 2 (Fearon und Moses 2002). Die Auswirkungen des ständigen katabolischen Zustandes werden durch die zusätzlich bestehende Anorexie und die wesentlich verminderte Nahrungsaufnahme oft gesteigert und verschlimmert. Die Patienten beklagen ein schnelleres Sättigungsgefühl als früher, weniger Appetit und Geschmacksveränderungen. Viele Patienten leiden unter chronischer Übelkeit (Khan et al. 2003). Bis zu 50% der Krebspatienten berichten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über Veränderungen ihrer Essgewohnheiten (Rossi-Fanelli und Laviano 2002). Dennoch muss eine Kachexie nicht zwangsläufig mit Veränderungen von Appetit und Essverhalten einhergehen (Fearon und Moses 2002).

Das Wasting-Syndrom ist bei verschiedenen Patienten, selbst wenn sie die gleiche Krankheit im gleichen Stadium aufweisen, sehr unterschiedlich ausgeprägt. Es gibt keine tumorspezifische Symptomatik der Kachexie (Fearon und Moses 2002).

Die Tumorkachexie besteht somit aus einem Symptomenkomplex, der vor allem durch körperliche Auszehrung gekennzeichnet ist. Sie ist charakterisiert durch die Abnahme von Körpergewicht, Leistungsabfall und Muskelschwäche, gepaart mit vermindertem Appetit und verändertem Essverhalten. Die Ausprägung und der Schweregrad des Syndroms zeigen sich innerhalb derselben Krankheit bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich. Sie führt zu einem hohen Verlust an Lebensqualität und ist in bis zu 20% der Krebstodesfälle für den Tod verantwortlich.

2.4. Diagnostik

Die Diagnose einer Tumorkachexie ist oft schwierig. Krebspatienten verlieren nicht nur aufgrund der Kachexie an Gewicht. Psychologische Faktoren spielen ebenso eine Rolle wie schmerzhafte Mukositiden, Mundsoor, Mundtrockenheit, Obstruktionen und Stenosen des Gastrointestinaltraktes (Mac Donald et al. 2003). Auch aufwändige Untersuchungen und Therapien können zeitweilig dazu führen, dass Nahrungsaufnahme unmöglich gemacht wird. Verschiedene Therapieformen (v.a. Chemo- und Strahlentherapien), die häufig zu erheblichen Appetit- und Gewichtsverlusten führen, erschweren die Diagnosestellung einer Kachexie ebenso, wie ein gewollter diätetischer Gewichtsverlust des Patienten vor Diagnosestellung (Martignoni et al. 2003). Selbst nach Ausschluss dieser Faktoren ist die eindeutige Diagnose einer Tumorkachexie oft schwierig (Mac Donald et al. 2003). Sie beruht vor allem auf einer klinischen Einschätzung und der Anamnese. Innerhalb dieser wird der Schwerpunkt auf beabsichtigte und unbeab-

sichtigte Gewichtsveränderungen und -verläufe sowie Schwäche der Muskulatur, insbesondere des Bewegungsapparates gelegt (Mac Donald et al. 2003). Das Stadium der Erkrankung gibt einen zusätzlichen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit einer Kachexie. Bei der körperlichen Untersuchung wird insbesondere auf eine Schwäche der Extremitätenmuskulatur und auf die Lebergröße geachtet (Tisdale 2002, Mac Donald et al. 2003). Die Anamnese und die körperliche Untersuchung stellen die derzeit gängigsten und wichtigsten Kriterien zur Diagnostik der Tumorkachexie dar. Das prämorbid erwachsenen-Körpergewicht dient dabei als jeweilige Referenz für den einzelnen Patienten (Inui et al. 2002). Ab welchem Gewichtsverlust von einer Tumorkachexie gesprochen wird, variiert von Autor zu Autor, wird aber meist angegeben mit bis zu 10% des Ausgangsgewichtes innerhalb eines oder eines halben Jahres (Inui 2002; siehe Kapitel. 2.1.: Definitionen alt und neu).

Als weiteres diagnostisches Mittel existieren anthropometrische Tests zur Bestimmung des Grades der Kachexie. Neben der Messung des Körpergewichtes dient die Dickenmessung einer Hautfalte oder die Messung des Oberarm-Umfangs zur weiteren Diagnostik. Bestimmte laborchemische Untersuchungen können helfen, den Ernährungs- bzw. Kachexiestatus eines Patienten einzuschätzen. Ein Blutbild dient zur Detektion der häufig bestehenden hypochromen mikrozytären Anämie kachektischer Patienten, wobei das Ferritin aufgrund der Tumorerkrankung kein verlässlicher Parameter zum Ausschluss einer Eisenmangelanämie ist (Siegenthaler 2005). Als weiterer Laborparameter dient der Serum-Albuminspiegel. Im Falle der Kachexie werden häufig erniedrigte Spiegel beobachtet. Er kann aber durch maligne Leber- oder Nierenfunktionsstörungen verfälscht werden und ist nur nach Ausschluss derselben verwertbar (Inui 2002). Da die Tumorkachexie mit einer erhöhten Prävalenz an inflammatorischer Aktivität assoziiert ist, findet sich neben dem verminderten Albumin- und erhöhten C-Related-Peptide-Spiegel (CRP) häufig eine Akute-Phase-Antwort (Mac Donald et al. 2003). Die Bestimmung der entsprechenden Proteine wie zum Beispiel Transferrin, Transthyretin oder Zöruloplasmin liefert somit weitere diagnostische Hinweise (Deans und Wigmore 2005). Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen der Tumorkachexie und einer erhöhten entzündlichen Aktivität ist bisher nicht erforscht. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit malignen Erkrankungen auch ohne Kachexie eine Akute-Phase-Erhöhung vorliegt, stellt die Bestimmung der Akute-Phase-Proteine ein sehr unsicheres Kriterium zur Diagnose der Tumorkachexie dar (Deans und Wigmore 2005). Die zuvor beschriebene relative Glukoseintoleranz

gepaart mit einer Insulinresistenz beruht darauf, dass zumeist eine erhöhte Glukoseproduktion in der Leber stattfindet. Die anfallende Glukose dient wahrscheinlich den meisten soliden Tumoren als Energiequelle durch anaerobe Glykolyse. Die Bestimmung von Blutzuckerwerten, Blutzuckertagesprofilen und Insulinspiegeln ist in einigen Fällen aufschlussreich (Fearon und Moses 2002). Erhöhte Plasma-Glyzerinspiegel und Katecholamine in Harn und Plasma können den frühzeitigen Verlust von Körperfett, der bereits vor einem manifesten Gewichtsverlust durch einen erhöhten Glyzerol- und Fettsäureverbrauch gekennzeichnet ist, nachweisen (Tisdale 2002).

Als weitere apparative Bestimmungsmethode steht die bioelektrische Impedanzmessung (BIA) zur Verfügung. Zwischen Oberflächenelektroden an den Extremitäten wird mit Hilfe der sogenannten bioelektrischen Impedanz die fettfreie Körpermasse bestimmt. Diese Messung diskriminiert im Gegensatz zur einfachen Körpergewichts-Bestimmung zwischen Fett und fettfreier Masse (Inui 2002), ist aber derzeit noch kein Standard in der Diagnose der Tumorkachexie. Hinzu kommt, dass die Möglichkeit der BIA-Messung in vielen Kliniken nicht gegeben ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Diagnose einer Tumorkachexie in den meisten Fällen klinisch-anamnestisch gestellt wird. Laborchemische Parameter geben weitere Hinweise, problematisch ist ihre geringe Verlässlichkeit und Aussagekraft aufgrund der durch die maligne Erkrankung verursachten Veränderungen. Die bioelektrische Impedanzmessung dient im Moment der Ergänzung der erhobenen Befunde und ist zur besseren Abschätzung des Verlustes fettfreier Körpermasse von Bedeutung.

2.5. Pathomechanismen der Kachexieentstehung und therapeutische Ansätze

Die Mechanismen der Gewichtsregulation sind bis heute nicht vollständig geklärt und geben Anlass zu Spekulationen und weiterer Forschung. Im Falle der Tumorkachexie beeinflusst die Nahrungssubstitution als alleinige Maßnahme den Gewichtsverlauf der Patienten nicht. Man geht davon aus, dass Faktoren, die von der Menge der Nahrungsaufnahme unabhängig sind, die Gewichtsregulation steuern und den Abbau von Fettgewebe und Muskelmasse fördern. Außerdem sind zentrale Mechanismen dafür verantwortlich, das Gewicht zu regulieren und im Falle der Kachexie den Appetit zu mindern und das Essverhalten zu verändern.

Unabhängig von der primären Tumorthherapie gibt es verschiedene Ansätze und Versuche, die Kachexie gezielt zu beeinflussen, da die effektivste Therapie, die Grunderkrankung – den Krebs – zu heilen, oft nicht möglich ist. Zunächst müssen Symptome wie

Übelkeit, Erbrechen, orale Mukositiden und gastrointestinale Obstruktionen erkannt und angegangen werden (Inui 2002).

Die Tumorkachexie ist einerseits durch verminderte Nahrungsaufnahme und andererseits durch gesteigerten Energieverbrauch und einen damit verbundenen Abbau von Muskel- und Fettgewebe gekennzeichnet. Sie bietet somit prinzipiell zwei therapeutische Angriffsmöglichkeiten. Im Folgenden werden der derzeitige Wissensstand über die Entstehung der Tumorkachexie und die etablierten Behandlungsmöglichkeiten dargestellt.

2.5.1. Erhöhung der Nahrungsaufnahme

Eine Erhöhung der Nahrungsaufnahme wird oft dadurch erschwert, dass der Erkrankte aufgrund der Kachexie sehr wenig Appetit hat und sich dazu zwingen muss, auch nur geringe Mengen an Nahrung zu sich zu nehmen. Eine forcierte hochkalorische Ernährung (parenteral oder mittels Magensonde) führt nicht unmittelbar zu einer Erhöhung des Körpergewichtes oder der fett- und wasserfreien Körpermasse. Der chronische Prozess des Proteinabbaus kann durch die übermäßige Zufuhr derselben nicht unterbrochen oder rückgängig gemacht werden (Fearon und Moses 2002; Khan et al. 2003; Uomo et al. 2006). Der Versuch, den Verlauf einer Tumorkachexie allein durch eine Erhöhung der Nahrungsaufnahme zu beeinflussen, ist zumeist ineffektiv.

2.5.2. Akute-Phase-Proteine, Nicht-Steroidale Antiphlogistika und Antioxidanzien

Zu den Akute-Phase-Proteinen zählen vorwiegend die in der Leber synthetisierten Plasmaproteine (z.B. Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF α), Interleukin 6 (IL6), CRP, Albumin), verschiedene Komplementkomponenten und Transportproteine, deren Serumkonzentrationen aufgrund ihrer verschiedenen Abwehr- und Reparaturfunktionen während akuter und chronisch entzündlicher Prozesse zunehmen (Fearon und Moses 2000). Unter anderem haben die Akute-Phase-Proteine durch ihre Wirkung auf das zentrale Nervensystem einen Einfluss auf Ernährungsgewohnheiten, Appetit und Metabolismus. Die Wirkmechanismen sind im Einzelnen bisher unbekannt (Nicholson et al. 2006). Die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber ist, ähnlich wie bei Traumata und Entzündungen, vor allem bei Patienten mit Neoplasmen des Pankreas, der Lunge, der Nieren und des Ösophagus erhöht (Fearon und Moses 2000). Einige Tumorzelllinien synthetisieren zusätzlich proinflammatorische Zytokine (Tisdale 2002). Daraus lässt sich schließen, dass maligne Zellen von einem erhöhten Angebot an Akute-

Phase-Proteinen profitieren können. Die genaue Rolle derselben und die pathophysiologischen Mechanismen der Erhöhung sind weitgehend unklar, jedoch kann die Wirkung der medikamentösen Reduktion der Proteine therapeutisch genutzt werden. Zum Beispiel reduziert die Gabe des Nicht-Steroidalen Antirheumatikums (NSAR) Ibuprofen unspezifisch die Produktion der Akute-Phase-Proteine. Bei Patienten mit kolorektalen- und Pankreaskarzinomen wird der Proteinmetabolismus unter Ibuprofengabe günstig beeinflusst. Zusätzlich zu diesem Effekt kann das NSAR Indomethazin zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führen (Fearon und Moses 2002). Es gibt Bestrebungen, einzelne Akute-Phase-Proteine selektiv zu inhibieren, da möglicherweise nur ein bestimmtes Protein für die Kachexie verantwortlich ist und nicht die Gesamtheit der Akute-Phase-Antwort. Die Kachexie könnte somit gezielter und eventuell effektiver beeinflusst werden. Versuche, das Akute-Phase-Protein Interleukin 6 isoliert zu antagonisieren, haben bisher zu keinen erfolgversprechenden Ergebnissen geführt.

Der von Makrophagen/Monozyten, Lymphozyten und Mastzellen gebildete Tumornekrose-Faktor alpha ist ein Akute-Phase-Protein, das auf die Immunabwehr, Angiogenese und Tumoren wirkt und über eine Hypothalamusstimulation den Appetit unterdrücken kann. Über einen mRNA-abhängigen Mechanismus reduziert es die Myosinexpression in Muskelzellen, wodurch es zu einem gesteigerten Muskelabbau beiträgt (Tisdale 2002; Uomo et al. 2006). Im Tierversuch haben Antagonisten des TNF α zu einem verminderten Körperproteinabbau geführt. Thalidomid wirkt als selektiver Antagonist, indem es die Produktion von TNF α -mRNA in menschlichen Makrophagen inhibiert. Ein antiangiogenetischer Effekt des Thalidomids wird bei verschiedenen Tumorarten wie beispielsweise beim Melanom, Ovarial- und Mammakarzinom bereits seit vielen Jahren therapeutisch genutzt. In einer Studie mit zehn Patienten, die unter inoperablen Ösophaguskarzinomen gelitten haben, hat bei acht von ihnen die Thalidomidgabe zu einer Zunahme von fett- und wasserfreiem Körpergewebe geführt. Auch bei der AIDS-induzierten Kachexie zeigt es vielversprechende Erfolge (Khan et al. 2003). Die antioxidativ und antiinflammatorisch wirkenden Substanzen Carnithin und Nikotin haben eine reduzierende Wirkung auf chronisch entzündliche Prozesse gezeigt. Im Tierversuch ist beobachtet worden, dass bei einer Kachexie im Rahmen einer Sepsis oder Krebserkrankung die Zugabe von Nikotin zur normalen Ernährung eine Verbesserung des Ernährungsstatus zur Folge haben kann. Die Effekte bezüglich der Kachexie sind für diese Substanzen am Menschen noch nicht getestet worden (Laviano et al. 2006).

Insgesamt klingen die Resultate ermutigend, müssen allerdings in kontrollierten Studien weiter erforscht werden.

2.5.3. Die durch den Tumor sezernierten Mediatoren LMF und PIF

Der durch den Tumor sezernierte Lipid-mobilisierende Faktor (LMF) – ein Glykoprotein, das dem humanen Plasmaprotein Zn- α 2-Glykoprotein sehr ähnlich ist – stimuliert die Triglyzerid-Hydrolyse im Fettgewebe. Dies geschieht durch eine G-Proteingesteuerte erhöhte intrazelluläre cAMP-Aktivität. Des Weiteren weisen die Adipozyten kachektischer Patienten eine höhere Sensibilität für LMF auf und an murinen Adipozyten ist gezeigt worden, dass LMF zu einer erhöhter Adenylatzyklaseaktivität an der Adipozytenmembran führen und somit zu einem erhöhten Energieverbrauch beitragen kann (Hirai et al. 1998).

Der Verlust von Skelettmuskel geht sowohl bei Mäusen als auch bei Menschen mit einer erhöhten Konzentration des Proteolyse-induzierenden-Faktors (PIF) im Serum einher. (Tisdale 2003; Inui 2002). Das Glykoprotein PIF aktiviert den Proteinabbau und bewirkt eine Erhöhung der Akute-Phase-Antwort. Eine erhöhte Konzentration desselben ist im Urin kachektischer Patienten mit Pankreaskarzinomen nachgewiesen worden, im Gegensatz zu nicht-kachektischen Tumorpatienten oder solchen Patienten mit schweren traumatischen, entzündlichen und septischen Erkrankungen (Tisdale et al. 2003; Inui et al. 2002)

Es gibt somit Hinweise darauf, dass LMF und PIF Mediatoren des Protein- und Triglyzeridabbaus im Rahmen der Tumorkachexie sind. Weitere Forschungsergebnisse und daraus folgende eventuelle therapeutische Ansätze bleiben abzuwarten.

2.5.4. Cannabinoide und Endocannabinoidrezeptoren

Bereits seit dem Altertum ist der appetitstimulierende Effekt der Cannabispflanze (*Cannabis sativa*) bekannt. In verschiedenen peripheren und zentralen Regionen des Körpers sind sogenannte Cannabinoidrezeptoren lokalisiert worden, wo Cannabis durch die Interaktion mit endogenen Cannabinoiden eine wichtige Rolle in der Nahrungsverwertung spielt. Die Rezeptoren sind in limbischem System, Hypothalamus, Darm und Fettgewebe zu finden und interagieren neben den Cannabinoiden mit verschiedenen körpereigenen Mediatoren, wie zum Beispiel Leptin und Ghrelin. Ihre genaue Rolle und Funktion ist derzeit noch unklar (Fride et al. 2005).

Tetrahydrocannabinol (THC), die Hauptkomponente der Marihuana-Pflanze, stimuliert das Essverhalten der Konsumenten. Ein appetitstimulierender Effekt ist in einer Vielzahl von Tiermodellen nachgewiesen worden. Auch beim Menschen wird eine Zunahme der täglichen Kalorienzufuhr nach dem Rauchen von Cannabis beobachtet (Fride et al. 2005). Obwohl Cannabinoide seit einigen Jahren zur Linderung von Gewichts- und Appetitverlust und Auszehrung in der Kachexiebehandlung eingesetzt werden, liegen nur wenige Studien bezüglich ihres tatsächlichen Nutzens vor. Einzelne Studien mit AIDS-Patienten beschreiben eine Gewichtszunahme der Patienten unter einer Dronabinoltherapie (THC als Wirkstoff). In vergleichbaren Studien haben gleiche Dosen keinen Effekt des THC gezeigt. Unklar ist bisher vor allem, inwiefern sich Cannabinoide auf den veränderten Skelettmuskel- und Fettstoffwechsel bei Patienten mit Tumorkachexie auswirken. Außerdem müssen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen des THC, wie beispielsweise Müdigkeit, Verwirrtheit und Gedächtnisschwierigkeiten, berücksichtigt werden.

Obwohl THC bereits zur Behandlung der Tumorkachexie eingesetzt wird und es in Einzelfällen zu einer Zunahme von Appetit und Gewicht führt, ist ein definitiver therapeutischer Nutzen bisher nicht nachgewiesen worden. Die genaue Rolle der Endocannabinoidrezeptoren und ihrer Rezeptoren ist zudem unklar (Fride et al. 2005).

2.5.5. Leptin, Neuropeptid Y und Ghrelin

Leptin ist ein sowohl von peripheren Adipozyten als auch von gastrointestinalen Zellen gebildetes Hormon, dessen Spiegel Einfluss auf den Ruheenergieverbrauch des Körpers hat. Es wird als Rückkopplung über die vorhandenen Fettreserven und die Menge und Zusammensetzung der jeweiligen Mahlzeiten ausgeschüttet. Im Rattenmodell kann die Gabe von Leptin zu Anorexie und Gewichtsverlust führen. Als Gegenspieler des Neu-

ropeptid Y (NPY) vermindert es Appetit und erhöht den Energieumsatz des Organismus über spezifische hypothalamische Rezeptoren (Lechan und Tatro 2001; Uomo et al. 2006). Bei Gesunden korrelieren Body-Mass-Index und Plasma-Leptinspiegel miteinander. Möglicherweise trägt Leptin auch zur Produktion proinflammatorischer Zytokine bei. Es reguliert die Sekretion gastraler Hormone wie Gastrin und Somatostatin, erhöht die Thermogenese im Fettgewebe und führt zu einer eher erhöhten Insulinsensitivität (Witte et al. 2002). Diese Effekte lassen vermuten, dass Leptin ursächlich an der Entstehung einer Tumorkachexie beteiligt ist. Dagegen spricht, dass im Tierversuch Kachexie eher mit erniedrigten Leptinspiegeln assoziiert zu sein scheint (Tisdale 2002).

Ebenso beeinflussen die Neuropeptide Ghrelin, NPY und Agouti-Related-Peptide (AGRP) als potente Stimulatoren im Hypothalamus Appetit und Nahrungsaufnahme. Jedoch liegen ähnlich der Leptinkonzentration bei Kachexiepatienten erhöhte Werte der Substanzen vor, so dass eher von einer kompensatorischen Gegenregulation als von einer ursächlichen Mitbeteiligung an der Tumorkachexie ausgegangen werden kann (Hinney et al. 2002; Wisse et al. 2001). Es gibt dennoch Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen. Die Gabe der beiden kurzwirksamen Orexigene Ghrelin und NPY kann sich im Tierversuch kurzzeitig positiv auf die Nahrungsaufnahme auswirken (Wisse et al. 2001). Weitere Daten hierzu stehen noch aus.

2.5.6. Das melanocortinerge System und Melanocortinrezeptoren

Durch im Fettgewebe produziertes Leptin werden die sogenannten orexigenen Neurone, vor allem Ghrelin und NPY, gehemmt und anorexigene gefördert. Unter den anorexigenen Neuropeptiden scheint das im Hypothalamus gebildete Melanozyten-stimulierende-Hormon (α -MSH), ein Produkt des Vorläufers Pro-Opio-Melanocortin (POMC), der stärkste Hemmer von Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme zu sein. Dies geschieht über die Aktivierung der Melanocortin-3- (MC3R) und -4-Rezeptoren (MC4R). Als Gegenspieler zum α -MSH fungiert der endogene MC4R-Antagonist AGRP (Wisse et al. 2001).

Der aktivierte MC3R stimuliert Krankheitsgefühl und eine Aversion gegen Nahrung. Die Stimulation des MC4R führt zu einem höheren Energieverbrauch, Appetit- und Gewichtsverlust (Marks et al. 2001).

Im Tiermodell führt eine gezielte Deletion von MC4R bei Mäusen zu einem sogenannten Fettleibigkeitssyndrom, charakterisiert durch Hyperphagie, Hyperinsulinismus und reduzierten Energieverbrauch (Huzar et al. 1997).

Marks et al. (2001) konnten an Knockout-Mäusen demonstrieren, dass sich eine durch Tumorwachstum und Gabe von Lipopolysacchariden induzierte Kachexie bei zentraler MC4R-Blockade zurückbildet, die finale Tumormasse dabei jedoch nicht betroffen ist. In einer Reihe von Experimenten konnte die Kachexie sowohl durch zentrale MC4R-Blockade als auch durch periphere Administration von MC4R-Antagonisten (z.B. AGRP) in Ratten, Mäusen und Schafen erfolgreich angegangen werden (Marks et al. 2001; Markison et al. 2005; Sartin et al. 2005).

Die zentrale Applikation des synthetischen MC3R-/MC4R-Antagonisten SHU9119 führt bei kachektischen Ratten zu einem kompletten Rückgang der Kachexie, wohingegen die intraventrikuläre Injektion von Ghrelin und/oder NPY keinen vergleichbaren Effekt erzielt, dabei hat SHU9119 ebenfalls keinen Einfluss auf die Tumorgroße. Die zentrale Melanocortin-Aktivierung erfolgt am ehesten auf einem Leptin- und POMC-unabhängigen Weg. Sowohl der Leptinspiegel als auch die POMC-mRNA-Werte sind im Verlauf trotz vermehrter Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme der Ratten erniedrigt (Wisse et al. 2001).

In einem anderen Tierexperiment haben Mäuse mit Bronchialkarzinomen nach Applikation eines inversen MC4R-Agonisten eine signifikante Zunahme der Nahrungsaufnahme und der Körper-Protein-Menge gezeigt (Nicholson et al. 2006).

Obwohl die Ergebnisse der Studien sehr eindeutig klingen, bleibt herauszufinden, ob die Entwicklung einer Tumorkachexie tatsächlich mit der zentralen Stimulation von Melanocortinrezeptoren zusammenhängt. Auf welchem Weg dies genau geschieht und ob die beschriebenen Effekte auch beim Menschen erzielt und therapeutisch ausgenutzt werden können, bleibt abzuwarten (Wisse et al. 2001; Nicholson et al. 2006).

Bekannt ist, dass beim Menschen bestimmte MC4R-Mutationen, die einen Funktionsverlust des Rezeptors zur Folge haben, zu Adipositas führen (Vaisse et al. 2000; Hinney et al. 2003, Tao und Segaloff 2005).

Der häufigst verbreitete MC4R-Polymorphismus, mit Frequenzen von ca. 1-5 Prozent in allen studierten Populationen (Hinney et al. 1999, 2003; Geller et al. 2004; Heid et al. 2005), bei dem bisher von einer potentiellen Rolle zur Kachexieentstehung ausgegangen wird, ist der Val103Ile-Polymorphismus. Die wichtigsten Forschungsergebnisse diesbezüglich werden in Kapitel VIII näher erläutert.

2.5.7. Serotonin und Serotonin-Antagonisten

Der Neurotransmitter Serotonin wird im Zentralnervensystem, in Lunge, Milz und den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut, aus der Aminosäure Tryptophan synthetisiert (Ruddick et al. 2006). Serotonerge Aktivität im Hypothalamus unterdrückt Appetit und Nahrungsaufnahme. Somit gehen bei gesunden Menschen Hungerphasen mit einem kompensatorisch erniedrigten Serotoninspiegel einher. Bei Tumorpatienten werden erhöhte Spiegel des Neurotransmitters Tryptophan, der Vorstufe von Serotonin, gefunden, die mit einer reduzierten Nahrungsaufnahme der Patienten assoziiert sind. Im Tierversuch ist gezeigt worden, dass die kompensatorische Erniedrigung des Serotoninspiegels als Antwort auf den Gewichtsverlust im Fall der Tumorkachexie ausbleibt. Dies könnte mit einer Dysregulation hypothalamischer neuropeptiderger Wege zusammenhängen, die mit veränderter Rezeptorsensibilität einhergeht (Fearon und Moses 2002).

Antiserotonerge Substanzen, mit unter anderem antihistaminergen Eigenschaften haben in Tierstudien einen appetitstimulierenden Effekt gezeigt. Bei Tumorpatienten führen sie zu einer leichten Steigerung des Appetits, allerdings ohne den fortschreitenden Gewichtsverlust aufzuhalten (Fearon und Moses 2002).

2.5.8. Veränderte Hormonspiegel: Glukokortikoide und Megestrolazetat

Veränderungen von Hormonspiegeln und der Sensibilität entsprechender Zielorgane sind sowohl bei Versuchstieren als auch bei Menschen mit Kachexie beschrieben worden. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen sind es vor allem die Hormone Kortisol und Glukagon, deren Spiegel erhöht sind. Dies kann unter anderem zu der bereits beschriebenen erhöhten Akute-Phase-Antwort beitragen und/oder zu einem erhöhten Energieverbrauch, Glukoseintoleranz und zu erhöhten Insulinspiegeln führen (Fearon und Moses 2002). Die Gabe von Glukokortikoiden zur Behandlung der Tumorkachexie ist weit verbreitet, da man sich die oft gefürchtete Nebenwirkung der Gewichtszunahme unter Steroidbehandlung in diesem Fall zunutze machen will. Prednisolon oder Dexamethason führen im Vergleich zur Plazebogabe zu einer signifikanten Zunahme des Appetits bei Patienten mit Tumorkachexie und einer damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität. Symptome wie Gewichts- und Appetitabnahme werden gemildert. Die Kortikoide beeinflussen die Regulation proinflammatorischer Zytokine im Zytoplasma durch Bindung an Transkriptionsfaktoren negativ und führen zu einer Abnahme der Produktion proinflammatorischer Zytokine (von Haehling et al. 2002). Trotz dieses

scheinbaren Erfolges dauert der Effekt nur sehr kurze Zeit an und hat keine Zunahme der fett- und wasserfreien Körpermasse zur Folge. Die Nebenwirkungen der Steroide wie Übelkeit, Schmerzen, Wasserretention, Schwäche und Insulinresistenz, in extremen Fällen Osteoporose und Immunsuppression, sind bei der Abwägung des zweifelhaften therapeutischen Nutzens zu berücksichtigen (Fearon und Moses 2002). Die Kortikoide werden kontrovers diskutiert und sind in der Kachexiebehandlung nicht etabliert (von Haehling et al. 2002).

Das Progesteronderivat Megestrolazetat wird in höheren Dosen bei Frauen mit hormonabhängigen Mammakarzinomen angewendet und führt bei diesen zu unfreiwilligen Gewichtszunahmen. Möglicherweise beruht die Megestrol-Wirkung auf einer Appetitinduktion über die Stimulation von Neuropeptid Y im ventralen Hypothalamus und auf einer Reduktion von Interleukinen und anderen Mediatoren. Da Megestrolazetat ähnlich wie Prednisolon zu einer erheblichen Wasserretention führt, beruht die Zunahme des Körpergewichtes hauptsächlich auf der Zunahme von Fett und Wasser. Häufig kommt es zu Ödemen und Thrombosen. In Einzelfällen sprechen Patienten schlechter auf Chemotherapien an (Fearon und Moses 2002).

2.5.9. Uncoupled-Protein und Eikosanoide

Das Uncoupled-Protein (UCP) steuert den Protonentransport über die innere Mitochondrialmembran. Normalerweise dient dieser dem Energiegewinn durch die Phosphorylierung von Adenosindiphosphat (ADP) zu Adenosintriphosphat (ATP). Läuft der Protonentransport ohne Phosphorylierung und mit Hilfe des Transportproteins UCP ab, entsteht Wärme. Diesen Prozess macht sich der menschliche Körper vor allem in Form von braunem Fettgewebe während der Neugeborenenperiode zunutze. Ein Protein der UCP-Gruppe, UCP 3, findet sich in braunem Fettgewebe und bei Erwachsenen vor allem im Skelettmuskel. In einer Studie an Patienten mit gastrointestinalen Adenokarzinomen und Gewichtsverlust sind fünffach höhere UCP-mRNA-Werte im Skelettmuskel gemessen worden als bei solchen ohne Gewichtsverlust. Tierversuche zeigen, dass die Ausschüttung von TNF α zu erhöhter UCP-Konzentration führt. Die gewonnenen Daten über UCP deuten darauf hin, dass zwischen dem Energieverbrauch dieses Systems und dem erhöhten Grundumsatz bei Tumorkachexie ein Zusammenhang besteht (Tisdale 2002).

Eikosanoide (EPA) sind vor allem in Fischöl enthaltene Säuren, die die Transkription verschiedener am Ubiquitinweg beteiligter Proteine beeinflussen und im Tierversuch

den Ubiquitin-Proteasom-Weg abschwächen, ohne einen Effekt auf die jeweilige Tumorgroße zu haben (Tisdale et al. 2002). Zusätzlich weisen Eikosanoide ähnlich den NSAR einen antiinflammatorischen Effekt auf und wirken somit außerdem über eine Verminderung der Interleukin-Konzentration (Uomo et al. 2006; Bruera et al. 2003).

Geringe Dosen in Kombination mit aminosäurereicher Substitution (als Kombination aus Katabolismus-Minderung und Anabolismus-Steigerung) haben eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse bei tumorkachektischen Patienten zur Folge, ohne die jeweilige Tumorgroße zu beeinflussen. Sowohl Fischöl allein als auch als zusätzlicher Nahrungsbestandteil kann den Gewichtsverlust bei Patienten mit Pankreaskarzinomen stabilisieren (Bruera et al. 2003). Die Studienlage ist widersprüchlich und der tatsächliche therapeutische Nutzen derzeit noch unklar (Tisdale 2002). Es gibt Plazebo-kontrollierte Studien, in denen eine Verbesserung der Lebensqualität und Appetitzunahme beobachtet worden ist, allerdings auch Daten, die keinerlei Nutzen der Eikosanoide postulieren (Bruera et al. 2003). Weitere Studien, die einen eventuellen Benefit für den tumorkachektischen Patienten zeigen, bleiben abzuwarten.

2.5.10. Kombination einzelner therapeutischer Methoden

Der Einsatz der NSAR als Monotherapie hat bereits vielversprechende Resultate bezüglich der Normalisierung des Metabolismus tumorkachektischer Patienten geliefert. Man hat versucht, die Wirkung dieser Behandlung durch die Kombination mit hochkalorischer Nahrung zu verbessern. Die Gabe von Ibuprofen zur Reduktion des entzündlichen Geschehens in Kombination mit Megestrolazetat zur Erhöhung der Nahrungsaufnahme kann zu einer Stabilisierung des Körpergewichtes und einer Verbesserung der Lebensqualität führen (Fearon und Moses 2002). Die Gabe von Eikosanoiden zusammen mit hochkalorischer Nahrung stabilisiert Appetit, Gewicht, BMI und Lebensqualität. Diese Kombination kann eine Zunahme der Proteinmasse des Körpers und damit eine Remission des kachektischen Zustandes induzieren (Fearon und Moses 2002). Des Weiteren werden günstige Ergebnisse für die Kombination von Megestrolazetat mit Kortikoiden beschrieben (Uomo et al. 2006).

Die Kombination einzelner Präparate scheint vielversprechend, allerdings bleiben eindeutige Behandlungsschemata abzuwarten. Eine weitere wichtige Möglichkeit, die medikamentöse und alimentäre Therapie zu unterstützen, besteht darin, den Patienten zu körperlicher Bewegung und somit zu Muskelaufbau anzuregen bzw. bettlägerige Patien-

ten durch Physiotherapie in der Synthese von Muskelproteinen zu unterstützen (Hemming und Maher 2005).

2.5.11. Zusammenfassung

Offensichtlich gibt es zahlreiche Ansätze zur Erklärung der Entwicklung einer Tumorkachexie. Zwar weisen einige Faktoren darauf hin, welche regulatorischen Systeme des Körpers an der Kachexieentstehung beteiligt sind, allerdings sind sie bisher weder ausreichend erforscht noch bewiesen. Die dargestellten Therapieansätze geben einen Einblick über die momentanen Möglichkeiten, eine Kachexie zu behandeln, sind aber oftmals nicht durch Studien gesichert. Der Appetitverlust und die damit verbundene verminderte Nahrungsaufnahme können den immensen Gewichtsverlust nicht allein erklären. Vielmehr scheint ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Hormone und Mediatoren, die sowohl vom Tumor selbst als auch vom Wirt als Antwort auf den Tumor sezerniert werden, dazu zu führen, dass der Körper die ihm angebotene Nahrung nicht mehr adäquat nutzen kann. Es gibt die begründete Annahme, dass das melanocortinerge System, das auch beim Gesunden eine entscheidende Rolle in der Gewichtsregulation spielt, für die Tumorkachexie und -anorexie ursächlich verantwortlich ist. Dennoch ist nicht geklärt, worin der Leptin-unabhängige Stimulationsweg dieses Systems besteht und ob/wie genau die MC3R- und/oder MC4R-Stimulation zu den verschiedenen Kachexie-spezifischen Symptomen führt. Unklar ist außerdem, welche Rolle die vom Tumor selbst produzierten Mediatoren bei dem Syndrom der Tumorkachexie spielen.

Keine der angebotenen medikamentösen Möglichkeiten stellt eine ideale Lösung zur Behandlung der Tumorkachexie als eigenständiges Syndrom dar. Substanzen wie die Cannabinoide, Serotonin-Antagonisten, Megestrolazetat und Akute-Phase-Protein-Antagonisten zeigen erfolgversprechende Ansätze. Sie können zur Steigerung der Nahrungsaufnahme und des Gewichtes und damit zumindest zu einer zeitweisen Verbesserung der Lebensqualität beitragen, allerdings weisen einige der genannten Wirkstoffe, beispielsweise die Glukokortikoide, erhebliche Nebenwirkungen auf. Eine signifikante Zunahme der wasserfreien Körpermasse ist bisher für keines der verwendeten Medikamente gezeigt worden. Dennoch zeigt die Kombination einzelner Substanzen in einigen Fällen eine Verbesserung der Lebensqualität.

Die Notwendigkeit, die Tumorkachexie zu behandeln, steht außer Frage. Da durch die Kachexie selbst das Krankheitsbild oft verschlimmert und die Prognose wesentlich verschlechtert wird, kann der Verlauf der Erkrankung durch die Behandlung dieses kom-

plexen Syndroms positiv beeinflusst werden. Es bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse kontrollierte Studien in Zukunft bringen und inwiefern betroffenen Patienten durch die Erforschung der Pathomechanismen geholfen werden kann.

2.6. Prognose

Ein Gewichtsverlust im Rahmen einer malignen Erkrankung beeinflusst die Prognose des Patienten wesentlich. Da es bisher keine therapeutische Möglichkeit gibt, die Tumorkachexie als eigenständiges Syndrom effektiv zu behandeln oder ihren Verlauf konsequent zu beeinflussen, verschlechtert der Grad der Kachexie, der invers mit der Überlebenszeit korreliert, die Prognose (Argiles et al. 2006). Lebensqualität und Leistungsstatus sind gemindert (Inui 2002). Bei einem Gewichtsverlust von mehr als 15% des prämorbidem Gewichtes werden physiologische Funktionen stark beeinträchtigt. Daraus resultieren Schwäche, Immobilität und eine eingeschränkte Muskelfunktion, die bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tod durch Ersticken führen kann (Tisdale 2002).

In einer Studie an Patienten mit Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma: RCC) ist gezeigt worden, dass die Kachexie einen wesentlichen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Bei nicht metastasiertem RCC beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate 95%, wenn keine Kachexie vorhanden ist, versus 79% bei vorhandener Kachexie. Kachektische Patienten weisen keine höheren Rezidivraten auf, im Falle eines Rezidives verschlechtert allerdings die Kachexie die Prognose (Kim et al. 2003).

Des Weiteren prognostisch aussagekräftig ist die im Rahmen der Kachexie auftretende Erhöhung der Akute-Phase-Reaktion. 40% der Patienten mit Pankreaskarzinom weisen bei Diagnosestellung erhöhte Akute-Phase-Antworten auf, zum Todeszeitpunkt sind es bis zu 80% der Patienten. Eine erhöhte Akute-Phase-Reaktion bei Patienten mit Pankreas-, Lungen-, kolorektalen und Nierenkarzinomen ist streng mit einer kürzeren Überlebenszeit korreliert (Inui 2002, Fearon und Moses 2002). In 20% der Krebs-Todesfälle ist die Kachexie selbst die Todesursache und nicht der Tumor. Patienten mit einem Gewichtsverlust von 5% des prämorbidem Gewichtes scheinen eine kürzere mediane Lebenserwartung zu haben als solche mit stabilem Körpergewicht (Inui 2002). Da die Überlebensrate der Tumorpatienten direkt mit ihrem jeweiligen Gewicht korreliert, kann dieses als wichtiger prognostischer Faktor angesehen werden.

Komplikationsraten im Rahmen operativer Eingriffe liegen bei kachektischen Patienten weit höher als bei Patienten in vergleichbarer Situation ohne den kachektischen Zustand (Marks et al. 2001). Möglicherweise sprechen Kachexiepatienten schlechter auf Chemo-

therapien an und leiden stärker unter deren Toxizität (Dewys et al. 1980; Tisdale 2002; Uomo et al. 2006). In einer Studie mit 3047 Patienten mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen ist untersucht worden, welchen prognostischen Wert ein vorheriger Gewichtsverlust auf den Erfolg einer Chemotherapie hat. In der Gruppe der kachektischen Patienten haben sich niedrigere Ansprechraten gezeigt als in der Gruppe der nichtkachektischen, wobei die Ergebnisse lediglich bei Patientinnen mit Mammakarzinomen signifikant gewesen sind (Dewys et al. 1980). Es zeigt sich also, dass sich nicht nur die Therapie der Kachexie als schwierig erweist, sondern dass bei Tumorkachexiepatienten auch die eigentliche Krebsbehandlung eingeschränkter und mit geringerem Erfolg durchführbar ist.

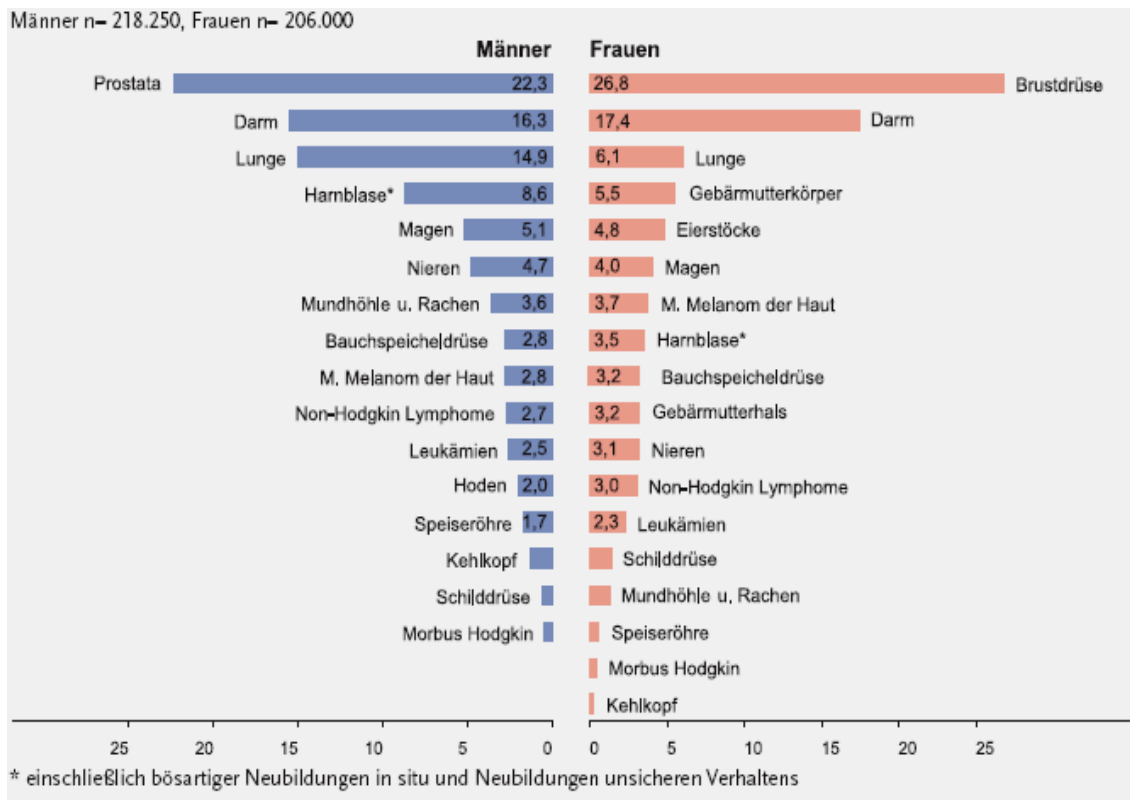
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Tumorkachexie den Krankheitsverlauf beeinflusst und einen prognostisch sehr ungünstigen Charakter bezüglich Überlebenszeit, Lebensqualität, Komplikationsraten und Ansprechen auf verschiedene Therapieformen hat.

2.7. Krebsregister und statistische Angaben zu den verschiedenen Krebsarten in Deutschland

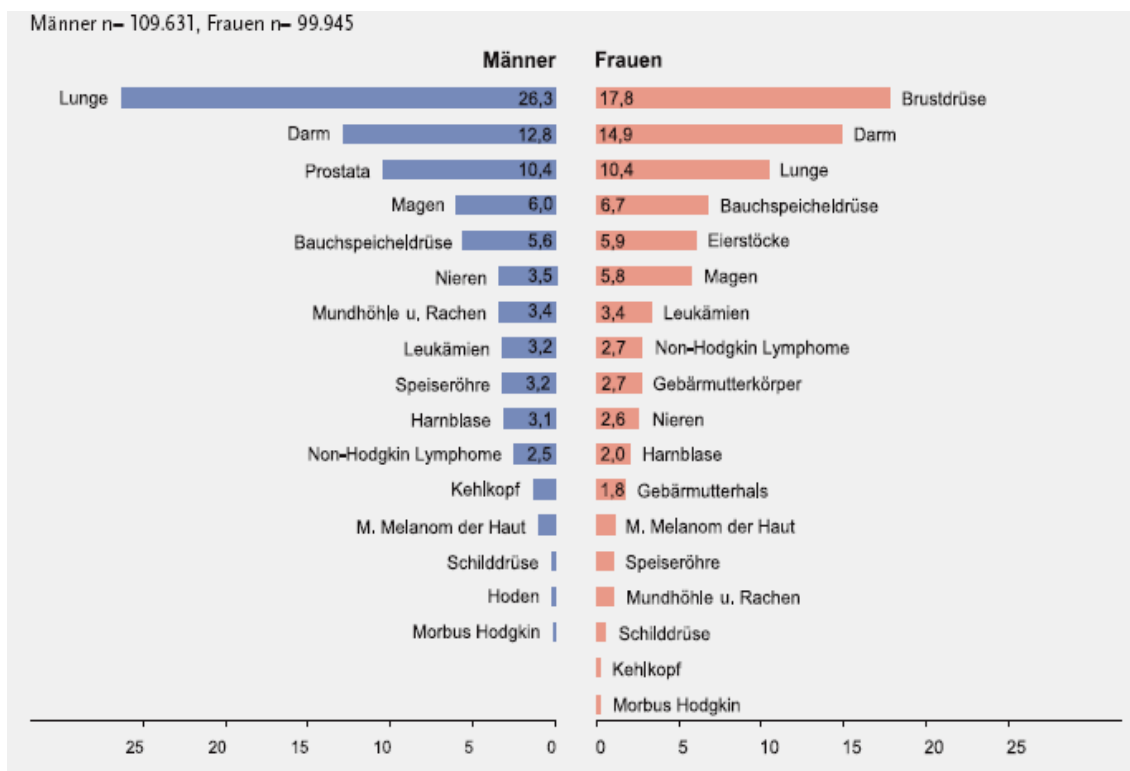
Bevölkerungsezogene Krebsregister sind Einrichtungen zur Erhebung, Speicherung, Analyse und Interpretation von Daten über die Häufigkeit und das Auftreten von Krebserkrankungen in definierten Erfassungsgebieten. Das Bundeskrebsregistergesetz, durch das der Aufbau von Landeskrebsregistern initiiert worden ist, sorgt für eine einheitliche Datenübermittlung an eine zentrale Einrichtung – die Dachdokumentation Krebs im Robert-Koch-Institut. Aufgrund unterschiedlich ausgebildeter Krebsregister in den verschiedenen Bundesländern werden auf der Basis eines Referenzregisters (beinhaltet v.a. das Saarland) die Zahlen für Gesamtdeutschland geschätzt.

Die geschätzte repräsentative Krebsinzidenz für das Jahr 2002 zeigt insgesamt 424.250 Krankheitsfälle (Männer: 218.250, Frauen: 206.000). Das mittlere Erkrankungsalter für Männer und Frauen liegt bei 69 Jahren, das mittlere Sterbealter für Männer 71 Jahre und für Frauen bei 76 Jahren (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. 2006). Wie aus der Graphik 2.1. hervorgeht, in welcher der prozentuale Anteil der Krebsneuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2002 abgebildet ist, steht bei den Männern Prostatakrebs mit 22,3% an erster Stelle, gefolgt von Malignomen des Darmes (16,3%), der Lunge (14,9%) und der Harnblase (8,6%), während es bei den Frauen vor allem Malignome der Brust (26,8%) sind, gefolgt von Tumoren des Darmes (17,4%) und der Lunge (6,1%).

Anders sieht es bei der Mortalitätsrate aus (siehe Graphik 2.2.): Während beim Mann die höchste Mortalität mit 26,3% bei den Patienten mit Lungenkrebs, gefolgt von den an Darm- (12,8%) und Prostatakrebs Erkrankten (10,4%) liegt, gibt es bei den Frauen die höchsten Todesraten bei Brustkrebs mit 17,8%, gefolgt von Tumoren des Darmes (14,9%) und der Lunge (10,4%).



Graphik 2.1.: Prozentualer Anteil ausgewählter Krebserkrankungen an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002 (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. 2006)



Graphik 2.2.: Prozentualer Anteil der Krebssterbefälle in Deutschland 2002 (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. 2006)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die am häufigsten in Deutschland auftretenden Krebsarten die der Prostata, der Mamma, der Lunge und des Darms sind, wobei unter Darm Tumoren von Kolon, Rektum, Sigmoid und Anus subsumiert werden (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006).

2.7.1. Statistische Angaben über seltenere Krebsarten in Deutschland

Da die vorliegende Studie in einer hämatologisch-/ onkologisch- und immunologischen Ambulanz durchgeführt wurde und somit mit einem höheren Anteil an Lymphom- und Leukämiepatienten zu rechnen war, wird an dieser Stelle kurz auf diese Erkrankungen eingegangen.

2.7.1.1. Lymphome und B-Symptomatik

Der durch die im Knochenmark nachweisbaren Sternberg-Reed-Riesenzellen gekennzeichnete M. Hodgkin zeigt für das Jahr 2002 nur einen Anteil von 0,4% aller Neuerkrankungen in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 43 Jahren bei den Männern und 38 Jahren bei den Frauen sehr niedrig. Die Inzidenzraten gehen insgesamt stark zurück, auch die Mortalität hat in den letzten 30 Jahren stark abgenommen. Die Prognose beim M. Hodgkin ist vergleichsweise günstig.

Im Gegensatz dazu sind die Neuerkrankungsraten der Non-Hodgkin-Lymphome in den letzten 20 Jahren deutlich gestiegen. Die Prognose ist weniger günstig als bei den Hodgkin-Lymphomen. Die geschätzte Inzidenzrate für das Jahr 2002 liegt bei 2,9%. Das gemeinsame Kennzeichen dieser Gruppe besteht in dem Fehlen der Sternberg-Reed-Riesenzellen, was sie insgesamt zu einer sehr heterogenen morphologischen Entität macht (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006). Es gibt Abgrenzungsschwierigkeiten zu anderen Erkrankungen, vor allem der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL), die nach neuesten Einteilungen den niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen zugerechnet wird (Tsimberidou et al. 2006). Dies erschwert die Schätzung und Interpretation der Erkrankungsraten der Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien.

Die Stadieneinteilung sowohl des M. Hodgkin- als auch der Non-Hodgkin-Lymphome (mit Ausnahme der CLL) erfolgt nach der Klassifikation nach Ann Arbor in die Stadien I bis IV (je nach Ausbreitung der Krankheit) und wird ergänzt durch den Zusatz A-/B-Symptomatik. Der Zusatz A bedeutet keine Veränderung der Allgemeinsymptome. Zusatz B trifft zu, wenn folgende Symptome vorhanden sind: Fieber und/oder Nacht-

schweiß und/oder Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes in einem definierten Zeitraum (meist ½ Jahr) (Kim et al. 2003).

Diese Stadieneinteilung ist im Jahr 1971 vom „Komitee für das Staging des M. Hodgkin“ in Ann Arbor (USA) eingeteilt worden und hat sich ursprünglich nur auf den M. Hodgkin bezogen (Rappaport et al. 1971), mittlerweile gilt sie für alle Lymphome. Es liegen keine Daten darüber vor, wie hoch der Prozentsatz der Erkrankten mit Stadium B innerhalb der verschiedenen Lymphomarten in Deutschland liegt (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006).

Der Zusatz A-/B-Symptomatik kann derzeit für alle malignen Erkrankungen angewendet werden. Das Besondere dieser Stadieneinteilung ist, dass dies das einzige Staging-System maligner Tumoren ist, in dem Symptome wie Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber berücksichtigt werden.

2.7.1.2. Leukämien

Der Ursprung der Leukämien liegt im Knochenmark. Sie werden in akute und chronische Formen unterteilt. Die Chronisch Lymphatische Leukämie wird aufgrund neuer molekularbiologischer Erkenntnisse nicht mehr zu den Leukämien, sondern zu den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt. Die Inzidenz in Deutschland liegt im Jahr 2002 bei den Männern bei 2,5%, bei den Frauen bei 2,3%. Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) kommt vor allem im Kindesalter vor, die Chronisch Myeloische Leukämie (CML) ausschließlich im Erwachsenenalter und die Akute Myeloische Leukämie (AML) vor allem im höheren Lebensalter. Seit den 70er Jahren ist ein Anstieg der Inzidenz der Leukämien zu verzeichnen, während die Mortalität eher rückläufig ist (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006).

2.7.1.3. Myelodysplastische und Myeloproliferative Syndrome

Unter der Bezeichnung Myelodysplastisches Syndrom (MDS) versteht man eine heterogene Gruppe klonaler neoplastischer Erkrankungen der hämatopoetischen Zellen im Knochenmark, wie zum Beispiel die Refraktäre Anämie (mit/ohne Ringsideroblasten). Diese sind gekennzeichnet durch eine periphere Zytopenie und eine veränderte Zellproliferation im Knochenmark. Die Myelodysplastischen Syndrome gehen häufig in akute oder chronische Leukämien über. Bis zu 40-50% aller AML-Patienten durchlaufen eine myelodysplastische Vorphase. Die klinische und zytogenetische Diskriminierung zwi-

schen AML und Myelodysplastischem Syndrom ist nicht immer eindeutig (Cheson et al. 2000).

Der Begriff des Myeloproliferativen Syndroms (MPS) subsumiert die hämatopoetischen Stammzellerkrankungen Polyzythämia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose und die Chronisch Myeloische Leukämie (CML), die in einer Leuko-/ Erythro- und/oder Thrombozytose im peripheren Blut resultieren. Mit Ausnahme der CML liegen die molekularen Mechanismen dieser Gruppe weitgehend im Dunkeln.

Bei 1-10% der Patienten mit einer Polyzythämia vera kommt es zu einer leukämischen Transformation, meist in eine AML. In 25% der Fälle geht die essentielle Thrombozythämie in eine Osteomyelofibrose über, die wiederum selbst in ca. 20% der Fälle bereits innerhalb der ersten 10 Jahre in eine AML übergeht. Die Osteomyelofibrose hat von allen Myeloproliferativen Syndromen die schlechteste Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 3,5-5,5 Jahren. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien klagen die Patienten über B-Symptome.

Außer der CML werden die Myeloproliferativen Syndrome nicht zu den Krebserkrankungen gezählt und werden wie auch das MDS nicht in der klinisch angewandten Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) mit dem Buchstaben C (Bezeichnung der Krebserkrankungen) gekennzeichnet. Da sowohl die myelodysplastischen als auch die myeloproliferativen Erkrankungen mit unterschiedlichen Häufigkeiten in Leukämien übergehen, können sie als fakultative Präkanzerosen angesehen werden (Rüfer et al. 2003).

2.8. Validität von Angaben zum Gewicht und Gewichtsverlauf in der Vergangenheit

Während sich das aktuelle Gewicht eines Patienten problemlos messen lässt, gestaltet es sich schwieriger, den Gewichtsverlauf bzw. -veränderungen in der Vergangenheit zu eruieren. Diese Daten sind kaum in Patientenakten und/oder Arztbriefen und oft nur in gut geführten, archivierten Schwesternkurven nach stationärem Aufenthalt des Patienten zu finden. Häufig bietet sich als einzige Möglichkeit die retrospektive Befragung des Patienten an. Hier stellt sich die Frage, wie verlässlich die Angaben der Patienten sind.

Die Studienlage dazu, inwiefern Angaben von Patienten/Probanden über ihr Körpergewicht und Veränderungen desselben verlässliche Daten darstellen, ist sehr begrenzt. Insbesondere gibt es keine Studie, die belegt, inwiefern die Einschätzung von Krebspatienten bezüglich ihres Gewichtes und dessen Veränderungen verlässlich ist.

Dennoch ist in einigen wenigen Studien gezeigt worden, dass die Selbsteinschätzung von Patienten und Gesunden eine durchaus zuverlässige Quelle zur Erhebung von Daten bezüglich des Körpergewichtes und der Körpergröße darstellt.

In einer Longitudinalstudie zur Selbsteinschätzung des Gewichtsverlaufs und zur Zufriedenheit mit dem Gewicht (Casey et al. 1991) sind 91 Probanden jeweils im Alter von 18, 30, 40 und 50 Jahren gewogen und die Körpergröße gemessen worden. Im Alter von 50 Jahren sind sie zu Gewicht, Wunschgewicht und Körpergröße zu den jeweiligen Zeitpunkten befragt worden. Neben einer Tendenz zur Unterschätzung des früheren Gewichts (durchschnittlich: Männer: -2kg; Frauen: -1,9 kg) zeigt sich für beide Geschlechter eine Übereinstimmung der erinnerten Werte mit den damals gemessenen. Die Korrelationen der geschätzten und gemessenen Werte liegen zwischen $r=0,87$ (im Alter von 18 Jahren) und $r=0,95$ (im Alter von 40 Jahren).

In einer Studie zu Gesundheit und Ernährung (Perry et al. 1995) sind 1.931 Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt gewogen und 10 Jahre später zu ihrem damaligen Gewicht befragt worden. Auch hier zeigt sich neben einer positive Korrelation zwischen den gemessenen und geschätzten Werten (Männer: $r=0,73$; Frauen: $r= 0,74$) die Tendenz beider Geschlechter dazu, ihr damaliges Körpergewicht zu unterschätzen. Ähnliche Resultate sind in einer deutschen Studie zur Reproduzierbarkeit der Selbsteinschätzung des Gewichtsverlaufs in der Vergangenheit beobachtet worden (Klippstein-Grobusch et al. 1998).

In einer japanischen Langzeitstudie (Tamakoshi et al. 2003) sind 2.453 japanische Männer im Alter von 31-61 Jahren beim Gesundheits-Check-up nach ihrem Gewicht im Alter von 25 Jahren befragt worden (Korrelation erinnertes/ damals gemessenes Gewicht $r=0,849$). Interessanterweise korreliert das Alter der Männer positiv mit der Selbstüberschätzung des Gewichtes (durchschnittlich: +1,3 kg Differenz erinnertes/ gemessenes Gewicht). Männer mit einem BMI $\leq 28,6$ kg/m² haben ihr Gewicht eher über-, Männer mit einem BMI größer 28,6 kg/m² eher unterschätzt, ebenso wie der Anteil der Männer, die in der Zwischenzeit stark an Gewicht abgenommen haben. Alter, aktueller BMI, Gewichtsverlauf/ -verlust und Gewichtsvariabilität scheinen die Angaben beeinflusst zu haben. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der anderen bisher erwähnten Studien, bei denen die Gewichtsangaben unabhängig von Alter, Geschlecht, aktuellem BMI und Bildungsstand waren. Selbst kognitiv eingeschränkte und demente Menschen sind in der Lage, ihr Gewicht richtig einzuschätzen.

In einer Langzeitstudie (Payette et al. 2000) zu Gesundheit und Altern sind 465 kognitiv gesunde, kognitiv eingeschränkte und partiell demente Menschen zu ihrem/ihrer aktuellen Gewicht und Größe befragt und die Ergebnisse direkt mit den gemessenen Werten verglichen worden. Die Korrelation liegt bei $r > 0,9$ (gesund: $r = 0,91$, kognitiv eingeschränkt: $r = 0,86$, dement: $r = 0,85$).

Eine mögliche Kritik an den Langzeitstudien ist, dass Probanden, die zu bestimmten Zeitpunkten in ihrem Leben gemessen werden, ein höheres Bewusstsein für ihre Körpergröße und den Gewichtsverlauf entwickeln als die Normalbevölkerung. Nichtsdestotrotz kann die Selbsteinschätzungen zu Größe, Gewicht und Verlauf in der Vergangenheit als ein verlässliches Werkzeug verwendet werden. Das Messen der Patienten stellt sicherlich die präziseste Methode dar, Gewichtsveränderungen festzustellen. Da diese Methode retrospektiv nicht möglich ist, kann die Befragung der Patienten und deren Selbsteinschätzung als einzig sinnvolle und verlässliche Alternative angesehen werden.

2.9. Bedeutung des prämorbidem Body Mass Indexes

Der Body Mass Index (BMI), ein international verbreitetes Maß, beschreibt das Verhältnis des Körpergewichtes zur Körpergröße. Der BMI ist weitgehend unabhängig von der Körpergröße und steht in engem Zusammenhang mit dem Körperfettanteil. Er ist im Jahr 1835 von dem belgischen Astronom L.A.J. Quetelet beschrieben worden und wird auch als weniger bekannter Quetelet-Index bezeichnet (Bray 1989; Garrow and Webster 1985; Gray 1989).

Der BMI wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)} \times \text{Körpergröße (m)}$$

Gemäß der WHO lassen sich folgende Gewichtsklassen mit Hilfe des BMI unterscheiden:

BMI $< 18,5$ = Untergewicht

BMI 18,5–24,9 = Normalgewicht

BMI 25–29,9 = Präadipositas

BMI 30–34,9 = Adipositas Grad 1

BMI 35–39,9 = Adipositas Grad 2

BMI ≥ 40 = Adipositas Grad 3

BMI ≥ 45 = Morbide Adipositas (starke Fettleibigkeit)

Die Klassifizierung des BMI wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Abhängigkeit von der Sterblichkeitsrate festgelegt. Der Normal-BMI ist der Bereich mit dem geringsten relativen Sterblichkeitsrisiko (WHO 1995). Verschiedene Studien geben Hinweise darauf, dass bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen solche mit hohem BMI eher geringer ausgeprägte Krankheitsbilder, geringere Rezidivraten und längere Überlebenszeiten zeigen (Pavelka et al. 2006). Andere Studien legen die Vermutung nahe, dass Patienten mit hohem BMI eine eventuell höhere Wahrscheinlichkeit haben, an einem Prostatakarzinom zu erkranken als solche mit niedrigem BMI (Macinnis and English 2006). In einer prospektiven Kohortenstudie mit mehr als 900.000 Erwachsenen ist gezeigt worden, dass höheres Körpergewicht assoziiert ist mit einer erhöhten Sterblichkeit für alle Krebsarten und signifikant erhöht für Ösophagus-, Kolon-, Leber-, Gallenblasen-, Pankreas- und Nierenkarzinome (Calle et al. 2003). Studien, die einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem prämorbidem BMI der Patienten mit Krebserkrankungen und der Entwicklung einer Tumorkachexie untersuchen liegen derzeit nicht vor.

III. Ziel der Arbeit

Die Arbeit stellt eine phänotypische Charakterisierung eines Patientenkollektivs der Hämatologisch-/ Onkologisch- und Immunologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Marburg in Bezug auf Gewichts- und Appetitveränderungen während maligner Erkrankungen dar.

In dieser Arbeit soll eine Klassifikation erarbeitet werden, mit der exemplarisch an einem ausgesuchten Patientenkollektiv das Vorliegen einer Tumorkachexie anhand objektiver Kriterien bestimmt werden kann und anhand der folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Welche Tumorerkrankungen gehen mit einer höheren Kachexieprävalenz einher? Es sollen Risikogruppen bezüglich der Art der malignen Erkrankung identifiziert und definiert werden.
2. Die Beziehung zwischen Appetitveränderungen und der Entwicklung eines CACS wird untersucht. Inwiefern stehen sie miteinander in Verbindung? Können sie auch unabhängig voneinander auftreten?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen prämorbidem Gewicht und dem Risiko, an einer Tumorkachexie oder einem Appetitverlust zu erkranken? Inwiefern korrelieren prämorbid BMI und Veränderungen von Gewicht und Appetit miteinander?
4. Welche Rolle spielt das Kriterium Gewichtsverlust in der Einteilung A-/B-Symptomatik und damit in der alltäglichen Praxis? (Dazu wird exemplarisch an Lymphompatienten die Einteilung in die A-/B-Symptomatik mit der neuen sich speziell auf das Hauptkriterium Gewichtsverlust konzentrierenden Klassifikation verglichen).

Ein Fragebogen wird entworfen, der sowohl Fragen zur Tumorerkrankung und Therapie als auch zur retrospektiven Gewichts- und Appetitanamnese zu definierten Zeitpunkten enthält. Ergänzt werden diese Angaben durch Daten aus den jeweiligen Patientenakten.

IV. Material und Methoden

Patienten mit der Diagnose einer bösartigen Erkrankung sind zur Befragung von Krankheit und Gewichtsverlauf und zur molekulargenetischen Untersuchung herangezogen worden. Ein positives Votum der Kommission für Ethik in der Ärztlichen Forschung an der Philipps- Universität Marburg hat vorgelegen. Die Verarbeitung der Patientendaten und der Blutproben ist unter Beachtung der Datenschutzbestimmungen erfolgt. Aus diesem Grund sind die Patienten mit einer Fallnummer/Identifikationsnummer pseudonymisiert und die Blutproben mit den entsprechenden Nummern versehen worden. Die Fallnummern und personenbezogenen Daten sind in einer separat unter Verschluss gelagerten Liste notiert.

4.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie sind die schriftliche Einwilligung des Patienten, die Anmeldung des Patienten in der Ambulanz/Ambulanten Chemotherapie, eine intravenöse Blutentnahme von 10 ml EDTA-Blut sowie die Diagnose einer bösartigen Erkrankung (nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten ICD 10: Neoplasien werden mit einem C angegeben) bzw. eines Myelodysplastischen oder Myeloproliferativen Syndroms festgelegt worden. Alter, Geschlecht, Nationalität, Bildung, Art/Stadium/Ort und Diagnosezeitpunkt der bösartigen Erkrankung(en) etc. sind für die Teilnahme an der Studie unerheblich gewesen. Der Patientenanteil in der Studie sollte dem Gros des Patientengutes in der Ambulanz/Ambulanten Chemotherapie in Verteilung von Geschlecht, Alter, Tumorfrequenz etc. entsprechen.

Patienten, bei denen keine Blutentnahme möglich gewesen ist – weil sie dieser nicht zugestimmt haben oder weil selbst für notwendige krankheitsbezogene Untersuchungen nicht genug Blut abgenommen werden konnte – werden nur in die phänotypische Charakterisierung eingeschlossen und bei der molekulargenetischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Für die molekulargenetische Fragestellung (Susanne Knoll: „Molekulare Mechanismen zur Entstehung einer Tumorkachexie am Beispiel des Melanocortin-4-Rezeptors“) ist die Anzahl von 500 Patienten berechnet worden, somit ist dies die Anzahl der Patienten, die an der Befragung teilgenommen haben und in die phänotypische Charakterisierung miteingegangen sind.

4.2. Patientenrekrutierung

Im Zeitraum von Oktober 2003 bis November 2004 sind über 550 Patienten aus der Klinik für Hämatologie/ Onkologie und Immunologie der Philipps-Universität Marburg während der Sprechstunde in der Ambulanz bzw. in der Ambulanten Chemotherapie über die Studie aufgeklärt worden, von denen sich 525 Patienten dazu bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen. Die anderen Patienten haben sich aus verschiedenen Gründen gegen die Teilnahme an der Studie entschieden: Aufgrund von Unwohlsein, Zeitmangel wegen zahlreicher diagnostischer Termine wie Ultraschall, Röntgen etc., aus Angst vor Datenmissbrauch, aus Desinteresse, aus Frustration gegenüber der Medizin und dem ärztlichen Personal, aber auch, wenn Angehörige nicht einverstanden gewesen sind.

Durchschnittlich sind zwischen vier und zehn zufällig (ohne Kenntnis von Geschlecht, Alter, Erkrankung) ausgewählte Patienten pro Tag befragt worden. Die Befragung hat an unterschiedlichen Tagen über den Befragungszeitraum verteilt stattgefunden und ist in Zusammenarbeit mit Frau Susanne Knoll durchgeführt worden.

4.3. Allgemeiner Ablauf der Studie

Die Durchführung der Studie hat parallel zu dem normalen Ambulanzalltag stattgefunden, ohne diesen zu stören. Sie gliederte sich in Aufklärung des Patienten, Befragung und Blutentnahme und anschließende Wiedereingliederung des Patienten in den Ablauf der Ambulanz.

4.3.1. Beschreibung Ambulanz und Ambulante Chemotherapie

Die Ambulanz befindet sich im Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Ebene +2 (Öffnungszeiten sind montags bis donnerstags 7:30 Uhr bis 15:30 Uhr und freitags 7:30-14:00 Uhr). Am Montag- und Donnerstagvormittag findet zusätzlich die Knochenmarktransplantations(KMT)-Sprechstunde statt. Die Ambulanz umfasst drei Behandlungsräume, ein Labor, einen Anmeldungsbereich, der einen Arbeitsplatz für zwei Arzthelferinnen bietet, und ein Wartezimmer. Leiter ist Prof. A. Neubauer mit Privatprechstunde mittwochs vormittags, zuständig für die Ambulanz ist OA PD N. Schwella. Weiterhin arbeiten in der Ambulanz vier Assistenzärzte (im oben genannten Zeitraum: Dr. med. E. Wollmer, Dr. med. A. Peilgrun, Dr. med. C. Kullmer, Dr. med. S. Napiralski) und drei Arzthelferinnen (B. Schneider, I. Wagner, K. Schellenberg). Vereinzelt sind andere Ärzte aufgrund eigener Sprechstunden und Studien der Hämatologie/

Onkologie involviert. Aufgrund interner Regelungen der unterschiedlichen Abteilungen innerhalb des Klinikums sind es vor allem Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes, der Mamma, der Lunge und mit hämatologischen und lymphatischen Malignomen, die in der Hämatologisch-Onkologischen Ambulanz betreut werden.

Die Ambulante Chemotherapie (AC) befindet sich ebenfalls im Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Ebene +2, ca. 30 Meter entfernt von der Ambulanz (Öffnungszeiten sind werktags täglich von 7:30 bis 15Uhr, wobei die Termine zwischen einer und vier Stunden dauern). Die AC bietet Platz für jeweils 10 Patienten. Zusätzlich verfügt die sie über ein Labor und ein Stationszimmer. Leiter ist Prof. A. Neubauer, zuständig für die AC ist OA Prof. C. Görg. Weiterhin arbeiten dort (im oben genannten Zeitraum) Dr. med. K. Görg, Dr. med. S. Metzelder, jeweils ein Student des Praktischen Jahres und drei Krankenschwestern.

4.3.2. Routineablauf in der Ambulanz

Der Routineablauf während eines Aufenthaltes in der Ambulanzsprechstunde bedeutet für den Patienten die Anmeldung, eine Blutentnahme (so notwendig), eventuell einen Gang zur Diagnostik (Röntgen, Ultraschall etc.), eine Sprechstunde beim Arzt, gegebenenfalls der Gang zur AC und die Vereinbarung eines neuen Termins.

4.3.3. Ablauf der Studie

Die Patienten sind sowohl mittels eines Patienteninformationsblattes als auch mündlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert und aufgeklärt worden. Bei schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie hat in der Regel zuerst eine Entnahme von 10 ml Blut stattgefunden, im Anschluss die Patientenbefragung in einem zu der Zeit verfügbaren freien Raum (in der Ambulanten Chemotherapie, in einem Behandlungszimmer der Ambulanz und in seltenen Fällen auf einer Nachbarstation in einem Untersuchungszimmer). Es ist auf Diskretion geachtet worden. Der Untersucher hat im Anschluss an die Befragung den Fragebogen ausgefüllt.

Nach Beendigung der Befragung sind Körpergröße und -gewicht der Patienten mittels einer zu Beginn der Studie geeichten Standwaage und eines Maßbandes ermittelt, bei Immobilität des Patienten die entsprechenden Werte erfragt worden. Anschließend ist der Patient wieder in den normalen Ablauf der Ambulanz/AC eingegliedert worden (siehe Kapitel 4.3.2.: Routineablauf in der Ambulanz) und der Untersucher hat die Mög-

lichkeit gehabt, mit Hilfe der jeweiligen Patientenakten die erhobenen Daten vervollständigen zu können.

4.3.4. Entwicklung einer Ambulanzstatistik

Da keine Statistiken über Patientenzahlen, Erkrankungen und Besuchsfrequenz der einzelnen Patienten in der Ambulanz vorgelegen haben, ist mithilfe der Bücher, die die Anmeldung jedes Patienten dokumentieren, eine Statistik über den oben genannten Befragungszeitraum erarbeitet worden; durch Intranet/Orbis, Open Med und Arztbriefe ist es zusätzlich möglich gewesen zu den Eckdaten der Patienten auch eine Statistik über deren Erkrankungen anzulegen.

4.4. Verwendete Instrumente

Wie in Kapitel 2.8. beschrieben, gibt es bis dato keine validierten, standardisierten Fragebögen zur Selbsteinschätzung von aktuellem Gewicht und Gewichtsverlauf in der Vergangenheit. Auch finden sich kaum Einträge in den Krankenakten/ Arztbriefen bezüglich des Gewichtsverlaufes vor/ während der Therapie. Derzeit kann laut Studienlage jedoch davon ausgegangen werden, dass Patienten ihr aktuelles Gewicht und den Gewichtsverlauf in den vergangenen Jahren beschreiben können. Aus diesen Angaben heraus ist für diese Studie ein Fragenkatalog entwickelt – mit dem Ziel Patienten einzuschätzen, ob/ inwieweit sie eine Tumorkachexie vor Beginn der Therapie entwickelt haben – und zu einem Fragebogen zusammengestellt worden.

4.4.1. Einschätzung und Bewertung der Kachexie

Die Einschätzung wurde nach folgenden Kriterien vorgenommen:

1: eindeutiges Vorliegen einer Tumorkachexie: Gewichtsverlust von mindestens 10% des prämorbidem Gewichtes vor Diagnosestellung innerhalb eines Jahres und/ oder während Fortschreiten der Erkrankung, den sich der Patient nicht erklären kann und der evtl. sogar der Grund für den Arztbesuch gewesen ist. Therapeutische/ mechanische Gründe (Stenosen etc.) können als Ursache für den Gewichtsverlust sicher ausgeschlossen werden.

2: höchstwahrscheinliches Vorliegen einer Tumorkachexie: Gewichtsverlust von mindestens 10% des prämorbidem Gewichtes vor Diagnosestellung innerhalb eines Jahres und/ oder während Fortschreiten der Erkrankung, den sich der Patient nicht erklären kann und der evtl. sogar der Grund für den Arztbesuch gewesen ist, im Gegensatz zu 1.

können mitverursachende therapeutische/ mechanische Gründe nicht ausgeschlossen werden.

3: wahrscheinliches Vorliegen einer Tumorkachexie: Gewichtsverlust von mindestens 5%, aber weniger als 10% des prämorbidem Gewichtes vor Diagnosestellung innerhalb eines Jahres und/ oder während Fortschreiten der Erkrankung, den sich der Patient nicht erklären kann und der evtl. sogar der Grund für den Arztbesuch gewesen ist, evtl. durch therapeutische/mechanische Gründe mitverursacht.

4: wahrscheinlich kein Vorliegen einer Tumorkachexie: Gewichtsverlust von weniger als 5% des prämorbidem Gewichtes innerhalb eines Jahres vor Diagnosestellung bzw. ein Gewichtsverlust, der mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die therapeutischen (Operationen, Chemotherapie, Strahlentherapie, KMT etc.)/ mechanischen, diätetischen Maßnahmen des Patienten oder andere Erkrankungen (chronische Schmerzzustände, Depression etc.) zurückgeführt werden kann.

5: sicherer Ausschluss einer Tumorkachexie: kein Gewichtsverlust während des Krankheitsverlaufes und der Therapie.

4.4.2. Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Gewicht- und Gewichtsverlauf

Der Fragebogen gliedert sich in verschiedene Bereiche, die folgende sechs Hauptpunkte beinhalten:

1. Eckdaten des Patienten (Fallnummer, Datum, Geburtsjahr, Geschlecht)

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten werden von 1–525 durchnummeriert.

2. Einteilung in Tumorklassen, Tumorart, Tumorlokalisierung und Tumorstadium des Patienten, ergänzt durch Daten aus Patientenakte(n)/ Arztbrief(en) (v.a. Tumorstadium, Therapie und Diagnosedatum).

Die verschiedenen Erkrankungen sind nach Tumorlokalisierung in die Gruppen A bis H unterteilt worden, dies unter Berücksichtigung der in Kapitel 2.7. beschriebenen Statistiken und des hämatologischen Schwerpunktes der Ambulanz (A–H: Lunge, Mamma, kolorektale Karzinome, andere häufige GI-Tumoren, Prostata, Lymphome, Leukämien, sonstige Tumoren). Die Einteilung beinhaltet neben den statistisch häufigsten Tumoren (siehe Kapitel 2.7.: Krebsregister und statistische Angaben zu den verschiedenen Krebsarten in Deutschland) wie Kolon-, Brust- und Lungentumoren, vor allem gastrointestinale und hämatologische Malignome.

3. Gewichtsangaben: Messung des aktuellen Körpergewichts und der Körpergröße, Selbsteinschätzung der eigenen Körperfülle in der Kindheit und des höchsten Gewichts im Erwachsenenalter, des Gewichts bei Diagnosestellung und ein Jahr zuvor, Gewichtsveränderungen während der Therapie.
 4. Therapie des Patienten, insbesondere Art der Therapie (Chemo-, Strahlentherapie, Operation, andere, z.B. Knochenmarkstransplantationen, Antikörpertherapie, Hormontherapie etc.) bzw. keine Therapie.
 5. Appetitveränderungen, Zu- und Abnahme, Beschreibung der Veränderungen.
 6. Einschätzung durch den Untersucher: Zuordnung des Patienten, ob und inwiefern eine Tumorkachexie für wahrscheinlich oder ausgeschlossen gehalten wird.
- Ein Musterfragebogen befindet sich im Anhang.

4.4.3. Reliabilität des Fragebogens

Jeder Patient ist nach der Befragung unter Anwendung der Kachexiekriterien in die Kategorien 1 bis 5 eingeteilt worden. Nach Abschluss der Befragung hat jeder Untersucher die Patienten des jeweils anderen anhand der Angaben im Fragebogen und der Kategorien beurteilt, ohne selbst mit den Patienten gesprochen zu haben. Sechs Monate später sind alle Patienten ein weiteres Mal von beiden Untersuchern unabhängig voneinander eingeteilt und die Resultate mit den ursprünglichen Einschätzungen verglichen worden. Die statistische Auswertung der Ergebnisse basiert auf der zweiten Beurteilung. Insgesamt ergibt sich beim Vergleich der Einschätzungen zu den beiden verschiedenen Zeitpunkten eine hohe Übereinstimmung. Von 521 Fällen sind lediglich 24 unterschiedlich eingeschätzt worden (siehe Tabelle 4.1.). 21 weichen um einen Punkt von der Einschätzung ab, drei um zwei Punkte. In der Einschätzung, ob eine Kachexie vorliegt oder nicht (1–3: Es liegt eine Kachexie vor; 4–5: Es liegt keine Kachexie vor) sind zwei Fälle fälschlicherweise als nicht kachektisch und drei als kachektisch eingestuft worden (siehe Tabelle 4.2.).

Tabelle 4.1.: Ausführliche Darstellung der Übereinstimmung der Kachexieeinteilung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten

Aktuelle Einschätzung	Alte Einschätzung (Kontrolle)					Gesamt
	1	2	3	4	5	
1	41	5	0	0	0	46
2	6	14	0	0	0	20
3	1	4	38	3	0	46
4	0	1	0	222	2	225
5	0	0	1	1	182	184
Gesamt	48	24	39	226	184	N=521

Tabelle 4.2.: Zusammengefasste Darstellung der Übereinstimmung der Kachexiebeurteilung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten

Aktuelle Einschätzung	Alte Einschätzung (Kontrolle)		
	Kachexie	Keine Kachexie	Gesamt
Kachexie	109	3	112
Keine Kachexie	2	407	409
	111	410	N=521

Zur Kontrolle der Beurteilungsübereinstimmung ist der kappa-Koeffizient nach Cohen berechnet worden ($\kappa=0,971$, $u=22,17$). Obwohl die beiden Beurteilungen durch dieselben Personen erfolgt sind und diese Auswertung nicht im Sinne des traditionellen κ -Koeffizienten verstanden werden kann, ist die Aussage statistisch signifikant und eine zufällige Übereinstimmung nahezu ausgeschlossen. Die Methode kann somit als reliabel angesehen werden.

4.4.4. Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen ist mittels Microsoft Excel 97 unter Windows NT 4.0. Tabellenkalkulation erfolgt und die statistische Auswertung mit Herrn Dr. Schérag aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Philipps-Universität Marburg besprochen worden.

4.5. Statistische Methoden zur Auswertung der molekulargenetischen Ergebnisse

Die statistische Auswertung der molekulargenetischen Ergebnisse sind zusammen mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt worden und können nachgelesen werden in der Dissertation von Frau Susanne Knoll.

4.6. Molekulargenetische Analysen und Verarbeitung der Blutproben

Den Patienten ist ein Röhrchen Blut in 10 ml EDTA KE Sarstedt Monovetten® abgenommen worden. Die molekulargenetischen Analysen sind (hauptsächlich) von den Mitarbeitern des Laborbereichs der klinischen Forschergruppe (unter Leitung von Frau Dr. Anke Hinney) durchgeführt worden. Die DNA-Extraktion ist aus den Leukozyten des EDTA-Blutes mittels der Aussalzungsmethode nach Miller erfolgt (Miller et al. 1988). Die gewonnene DNA ist durch die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (Volkenandt et al. 1990) in-vitro amplifiziert und die DNS mittels Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) (Watson et al. 1993) verdaut worden. Das Enzym Hinc II ist zur Spaltung des gesuchten heterozygoten Polymorphismus verwendet worden (V-103-I MC4R). Die molekulargenetische Analyse wird in der Arbeit von Frau Susanne Knoll detaillierter beschrieben.

4.7. Statistischer Gesamtüberblick über die Patientenklientel der Ambulanz und Ambulanten Chemotherapie

Die statistische Darstellung der Patientenklientel der Ambulanz bezieht sich auf den Zeitraum vom 30.10.03 bis zum 30.11.04, innerhalb dessen die an der Studie teilnehmenden Patienten befragt worden sind.

4.7.1. Eckdaten: Anzahl, Alter, Geschlechterverteilung

Im oben genannten Zeitraum sind insgesamt 1.552 Patienten in der Hämatologisch-Onkologischen Ambulanz vorstellig geworden, darunter 890 Männer (57,3%) und 662 Frauen (42,7%). Das Durchschnittsalter beträgt sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen 63,4 Jahre. Durchschnittlich hat jeder dieser Patienten die Ambulanz im angegebenen Zeitraum siebenmal besucht (zwischen 1 und 75 Mal). An dieser Studie haben von den 1.552 Patienten 521 teilgenommen (33,6%).

4.7.2. Erkrankungen

Im Rahmen der Studie sind die Patienten in die Gruppen A bis H des Fragebogens eingeteilt worden. Zur Erfassung des etwas breiteren Krankheitsspektrums der normalen Klientel der Ambulanz sind im Rahmen der Ambulanzstatistik die Gruppen I bis K ergänzt worden:

I: nicht maligne hämatologische Erkrankungen

J: sonstige nicht maligne Erkrankungen

K: keine Erkrankung/ keine Angaben/ Stammzellspender

Da außerdem Patienten mit Myelodysplastischen und Myeloproliferativen Syndromen befragt worden sind, die nicht direkt zu den Krebserkrankungen gezählt werden (siehe Kap. 2.7.1.3.: Myelodysplastische und Myeloproliferative Syndrome), werden diese in der Gruppe G1 (leukämische Vorstufen) getrennt von der Gruppe der Leukämien zusammengefasst. Unter H sind vor allem CUP (Cancer of Unknown Primary) und urogenitale Malignome subsumiert.

Tabelle 4.3.: Erkrankungen und deren Häufigkeiten innerhalb der Patientenklientel der Ambulanz

Klasse	Tumorgruppe	m	%m	w	%w	Gesamt	%Gesamt
A	Bronchialkarzinom	91	10,2	24	3,7	115	7,4
B	Mammakarzinom	3	0,3	70	10,6	73	4,7
C	Kolorektales Karzinom	128	14,4	72	10,9	200	12,9
D	Weitere häufige gastrointestinale Tumoren	83	9,3	27	4,1	110	7,1
E	Prostatakarzinom	7	0,8	0	0	7	0,5
F	Lymphome	276	31	199	30,1	475	30,6
G	Leukämien	93	10,4	57	8,7	150	9,7
G1	Vorstufen für Leukämie	22	2,5	36	5,5	58	3,7
H	Sonstige Tumoren	94	10,6	54	8,3	148	9,5
I	Nicht maligne hämatol. Erkrankungen	51	5,7	71	10,2	122	7,9
J	Sonstige nicht maligne Erkrankungen	30	3,5	46	7	76	4,9
K	Keine Angaben/ keine Erkrankung / Stammzellspender	12	1,3	6	0,9	18	1,1
	gesamt	890	100	662	100	1552	100

Die statistischen Angaben über Inzidenzen verschiedener Krebserkrankungen in Deutschland (siehe Kapitel 2.7.: Krebsregister und statistische Angaben zu den verschiedenen Krebsarten in Deutschland) entsprechen den vorkommenden Erkrankungen in der Ambulanz nicht vollständig. Bei männlichen Patienten sind es neben den Leukämien vor allem Tumoren der Lunge und kolorektale Karzinome, die häufig vertreten sind. Patientinnen zeigen überwiegend Lymphome, kolorektalen Neoplasien sowie Karzinome der Mamma. Auffällig ist der hohe Anteil an Patienten mit Lymphomen und Leukämien, der auf den hämatologischen Schwerpunkt der Abteilung zurückzuführen ist.

4.8. Statistischer Gesamtüberblick über die befragten Patienten

Insgesamt sind 525 Patienten befragt worden. Vier Fälle (Nr. 24, 168, 251, 265) sind doppelt befragt und deshalb nachträglich aus der Studie ausgeschlossen worden. Kein Patient hat abgebrochen, somit sind 521 Fälle in die Studie aufgenommen worden.

4.8.1. Gesamtüberblick

Bei den 521 Patienten handelt es sich um 218 Frauen (41,9%) und 303 Männer (58,1%). Diese Verteilung der Geschlechter spiegelt die tatsächliche Geschlechterverteilung der Klientel der Ambulanz wider.

In Tabelle 4.4. sind nach Männern und Frauen getrennt Anzahl und prozentueller Anteil der teilnehmenden Patienten aufgeführt. Des Weiteren beinhaltet die Tabelle Mittelwerte und Standardabweichungen für das Lebensalter bei Diagnosestellung, Body Mass Index, Körpergröße und Körpergewicht zu den Zeitpunkten bei Befragung, ein Jahr vor Diagnose, vor Therapie und den jeweils höchsten Wert während des Erwachsenenlebens des Patienten.

Das Durchschnittsalter liegt bei 58,8 Jahren (m: 58,1; w: 59,2 Jahre), der durchschnittliche BMI zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. vor Therapie beträgt 26,1 kg/m² (m: 26,5; w: 25,7 kg/m²). Laut WHO-Einteilung ist somit der Durchschnitt der an der Studie teilnehmenden Patienten übergewichtig (siehe Kap. 2.9.: Bedeutung des prämorbidem Body Mass Indexes).

Tabelle 4.4.: Eckdaten der Studienpopulation

	Männer	Frauen	insgesamt
Anzahl	303	218	521
Anteil (%)	58,1%	41,9%	100
Durchschnittsalter (Jahre)	58,6 +/- 13,9	59,2 +/- 15,2	58,8 +/- 14,3
BMI (kg/m²)			
bei Befragung (gemessene Daten)	26,1 +/- 4,1	25,5 +/- 4,6	25,8 +/- 4,3
1 Jahr vor Diagnose	26,99 +/- 3,7	26,7 +/- 4,7	26,9 +/- 4,1
bei Diagnose/ vor Therapie	26,5 +/- 4,2	25,7 +/- 4,8	26,1 +/- 4,5
höchster BMI	29,2 +/- 4,4	28,7 +/- 4,6	28,9 +/- 4,5
Körpergewicht (kg)			
bei Befragung (gemessen)	81,3 +/- 14,7	68,7 +/- 13,1	75,0 +/- 15,3
1 Jahr vor Diagnose	84,1 +/- 13,4	71,9 +/- 12,6	77,9 +/- 14,4
bei Diagnose/ vor Therapie	82,5 +/- 15,0	69,1 +/- 13,0	75,8 +/- 15,7
höchstes Gewicht	91,0 +/- 15,2	77,2 +/- 12,7	85,2 +/- 15,7
Körpergröße (cm)			
bei Befragung (gemessen)	176,4 +/- 7,3	164,1 +/- 6,7	170,3 +/- 9,3

4.8.2. Erkrankungen und deren Häufigkeiten innerhalb der Studienpopulation

In der untenstehenden Tabelle 4.5. sind die verschiedenen Tumorarten in den erwähnten Klassen A bis H aufgeführt, nebenstehend die Angaben der jeweiligen Inzidenz der verschiedenen Erkrankungen innerhalb der Studienpopulation.

Die Gruppen D (Weitere häufige gastrointestinale Tumoren) und F (Lymphome) werden weiter unterteilt (D: Magen-, Pankreas-, Ösophaguskarzinome; F: M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome inklusive Chronisch Lymphatische Leukämie, Immunozytom und Plasmazytom). Gruppe G beinhaltet Patienten mit leukämischen Vorstufen (Myelodysplastische und Myeloproliferative Syndrome). In Gruppe H (sonstige Tumoren) finden sich insbesondere Patienten mit CUP (Cancer of Unknown Primary), Weichteiltumoren, Pleuramesotheliomen, Seminomen und Ovarialkarzinomen. Die BMI-Daten zum Zeitpunkt der Befragung beruhen auf gemessenen Daten. Auffällig ist hier, dass der Anteil an übergewichtigen Patienten relativ hoch .

Tabelle 4.5.: Verteilung der Erkrankungen innerhalb der Studienpopulation

Klasse	Tumorgruppe	Anzahl [n]	% <i>gesamt</i>	Männer [n]	% <i>Männer</i>	Frauen [n]	% <i>Frauen</i>
A	Bronchialkarzinom	37	7,1	28	9,3	9	4,1
B	Mammakarzinom	32	6,2	0	0	32	15
C	Kolorektales Karzinom	90	17,3	55	18,2	35	16
D	Weitere häufige Gastrointestinale Tumoren	39	7,5	31	10,3	8	3,7
	Magenkarzinom	10	1,9	8	2,6	2	0,9
	Pankreaskarzinom	14	2,7	10	3,3	4	1,9
	Ösophaguskarzinom	15	2,9	13	4,3	2	0,9
E	Prostatakarzinom	4	0,8	4	1,2	0	0
F	Lymphome	206	40	121	39,6	85	39
	M. Hodgkin	28	5,5	14	4,6	14	6,4
	NHL, inklusive:	178	34,5	106	35	72	33
	CLL	23	4,4	15	4,9	8	3,7
	Immunozytom	4	0,8	2	0,7	2	0,9
	Plasmazytom	45	8,6	28	9,2	17	7,9
G	Leukämien	59	11,3	37	12,3	22	10
G1	Leukämische Vorstufen	20	3,8	7	2,3	13	6
H	Sonstige Tumoren	34	6,5	21	6,9	13	6
	Gesamt	n = 521	100	303	100	218	100

V Ergebnisse

5.1. Kachexieprävalenz innerhalb der Studienpopulation

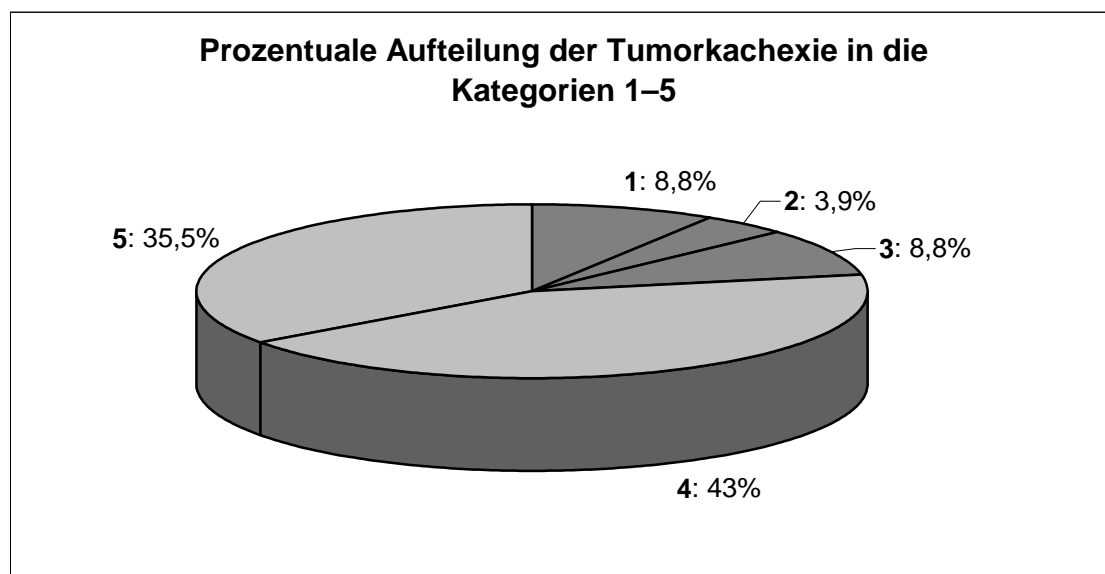
Die 521 Patienten, die an der Befragung innerhalb der Studie teilgenommen haben, sind in Tabelle 5.1. – den jeweiligen Tumorgruppen A bis H zugeordnet –, dargestellt. Im rechten Teil der Tabelle sind die Kategorien von eins bis fünf aufgeführt und die Anzahl der jeweiligen Tumorarten der Patienten innerhalb der jeweiligen Kategorie. Graphik 5.1. stellt dies zusätzlich anschaulich dar. Die Kategorien eins bis drei können unter dem Begriff „Kachexie“, vier und fünf unter „keine Kachexie“ zusammengefasst werden. Die Anzahl der kachektischen, bzw. nicht kachektischen Patienten ist jeweils in absoluten und in Prozentzahlen angegeben.

Eine Tumorkachexie liegt bei 112 (21,5%) der 521 Patienten vor. Besonders hoch ist der Anteil an kachektischen Patienten in der Gruppe mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes, mit der höchsten Ausprägung bei Patienten mit Ösophagus- (53,3%) und Pankreaskarzinomen (35,7%). Ebenfalls überdurchschnittlich häufig betroffen sind Patienten, die unter Bronchial- (27%), kolorektalen Karzinomen (28,9%) und M. Hodgkin (28,6%) leiden.

Seltener von einer Tumorkachexie betroffen sind vor allem Patienten mit Mammakarzinomen (12%) und mit Leukämien (13,6%). Keiner der Patienten mit Immunozytom (4 Patienten) oder CLL (23 Patienten) hat Anzeichen einer Kachexie gezeigt.

Tabelle 5.1.: Überblick über die Kachexieprävalenz in den verschiedenen Tumorgruppen

Klasse	Tumorgruppe	Gesamt [n]	Kachexie [n]	% Kachexie	1	2	3	4	5
A	Bronchialkarzinom	37	10	27,03	3	1	6	15	12
B	Mammakarzinom	32	4	12,5	0	1	3	9	19
C	Kolorektales Karzinom	90	26	28,9	14	5	7	50	14
D	Weitere häufige Gastrointestinale Tumoren	39	15	38,5	6	4	5	20	4
	Magenkarzinom	10	2	20	0	0	2	7	1
	Pankreaskarzinom	14	5	35,7	3	1	1	7	2
	Ösophaguskarzinom	15	8	53,3	3	3	2	6	1
E	Prostatakarzinom	4	1	25	1	0	0	2	1
F	Lymphome	206	35	17	13	4	18	79	92
	M. Hodgkin	29	8	28,6	4	1	3	11	9
	NHL, inklusive:		27	15,2	9	3	15	68	83
	CLL	24	0	0	0	0	0	8	15
	Immunozytom	4	0	0	0	0	0	0	4
	Plasmozytom	44	8	17,8	2	1	5	12	25
G	Leukämien	59	8	13,6	2	1	5	30	21
G1	Vorstufen für Leukämie	20	5	25	2	1	2	5	10
H	Sonstige Tumoren	34	8	23,5	5	3	0	15	11
	Gesamt	521	112		46	20	46	225	184



Graphik 5.1.: Prozentuale Aufteilung der Tumorkachexie in die Kategorien 1 bis 5
dunkelgrau (1–3): Kachexie: 21,5%
hellgrau (4–5): Keine Kachexie: 78,5%

5.2. Appetitveränderungen

Appetitveränderungen spielen eine wichtige Rolle im Leben von Krebspatienten. Inwiefern eine Beziehung zwischen Kachexie und Appetitveränderungen, sowie ein etwaiger Unterschied der Appetitveränderungen innerhalb der einzelnen Tumorgruppen besteht wird im Folgenden dargestellt.

5.2.1. Appetitveränderungen der Patienten vor und während der Erkrankung

Die Patienten sind danach befragt worden, ob sich ihr Appetit während der Erkrankung verändert hat. Tabelle 5.2. zeigt, dass dies bei 255 Patienten (48,9%) der Fall gewesen ist. Diese Patienten haben entweder über eine Abnahme vor, während oder nach der Therapie bzw. generell während der Erkrankung berichtet oder über eine zeitweise Zunahme des Appetits. Bei 19 Patienten ist es zu wechselnden Phasen von Heißhunger und Ekel vor dem Essen gekommen. Insgesamt 256 (54,7%) Patienten haben keine Veränderung des Appetits bemerkt, zehn Patienten haben keine Angaben diesbezüglich gemacht.

Tabelle 5.2.: Beziehung zwischen Appetitveränderungen und Kachexieprävalenz

Einschätzung	Appetitveränderungen	Keine Veränderungen	Keine Angaben	Gesamt
Kachexie	74	36	2	112
Keine Kachexie	181	220	8	409
Gesamt	255	256	10	n=521

5.2.2. Beziehung zwischen Appetitabnahme und Kachexieprävalenz

Insgesamt geben 236 der befragten Patienten eine Appetitabnahme an (siehe Tabelle 5.3.). Bei 116 Patienten ist diese durch die Therapie erklärbar, bei den restlichen 120 Fällen ist die Therapie dafür nicht verantwortlich gewesen. Von diesen 120 unter Appetitverlust leidenden Patienten ist es bei 51 außerdem zu einer Tumorkachexie gekommen (42,5%). Bei den Patienten ohne Appetitveränderungen ist dies nur in 14% (36 von 156) der Fall gewesen.

Tabelle 5.3.: Beziehung zwischen Appetitabnahme und Kachexieprävalenz

Einschätzung	Kachexie	Keine Kachexie	Gesamt
Abnahme	72	164	236
Generelle Abnahme, nicht weiter differenzierbar	37	61	98
Abnahme vor Therapiebeginn	14	8	22
Abnahme durch Therapie erklärbar	21	95	116
Keine Abnahme	36	220	256
Gesamt	108	384	n=492

5.3.2. Beziehung zwischen Appetitabnahme und Tumorart

Sowohl in der Auftretenswahrscheinlichkeit der Kachexie als auch in der Prävalenz von Appetitveränderungen unterscheiden sich einzelne Tumorarten wesentlich voneinander. Tabelle 5.4. zeigt die unterschiedlichen Tumorarten und -gruppen sowie den Anteil (Anzahl und prozentual) an Patienten mit Appetitabnahmen für jede dieser Entitäten. Patienten mit Lymphomen und Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes weisen am häufigsten einen Appetitverlust auf. Selten betroffen sind Patientinnen mit Mammakarzinomen. Bei allen übrigen Tumorarten liegen die Anteile der Patienten mit Appetitverlust zwischen 38,9% und 47,5%.

Tabelle 5.4.: Beziehung zwischen Appetitabnahme und Tumorart

Klasse	Tumorgruppe	Gesamt [n]	Appetitabnahme	%Appetitabnahme	Abnahme generell	Abnahme nicht therapiebedingt	Abnahme therapiebedingt
A	Bronchialkarzinom	37	16	43,2	7	0	9
B	Mammakarzinom	32	7	21,9	2	1	4
C	Kolorektales Karzinom	90	35	38,9	17	3	15
D	Weitere häufige gastrointestinale Tumoren	39	20	51,3	10	2	8
E	Prostatakarzinom	4	2	50	0	0	2
F	Lymphome	206	106	51,5	45	11	50
G	Leukämien	59	28	47,5	10	2	16
G1	Vorstufen für Leukämie	20	8	40	3	0	5
H	Sonstige Tumoren	34	14	41,2	4	3	7
	Gesamt	521	236	45,3	98	22	116

5.3. Verteilung der präorbiden BMI-Werte

In Tabelle 5.5. wird eine Übersicht über die Verteilung der Studienpatienten anhand der WHO-Klassifizierung des Body Mass Indexes gezeigt (siehe Kap. 2.9.:Bedeutung des präorbiden Body Mass Indexes). 66,4% der Patienten weisen einen präorbiden BMI

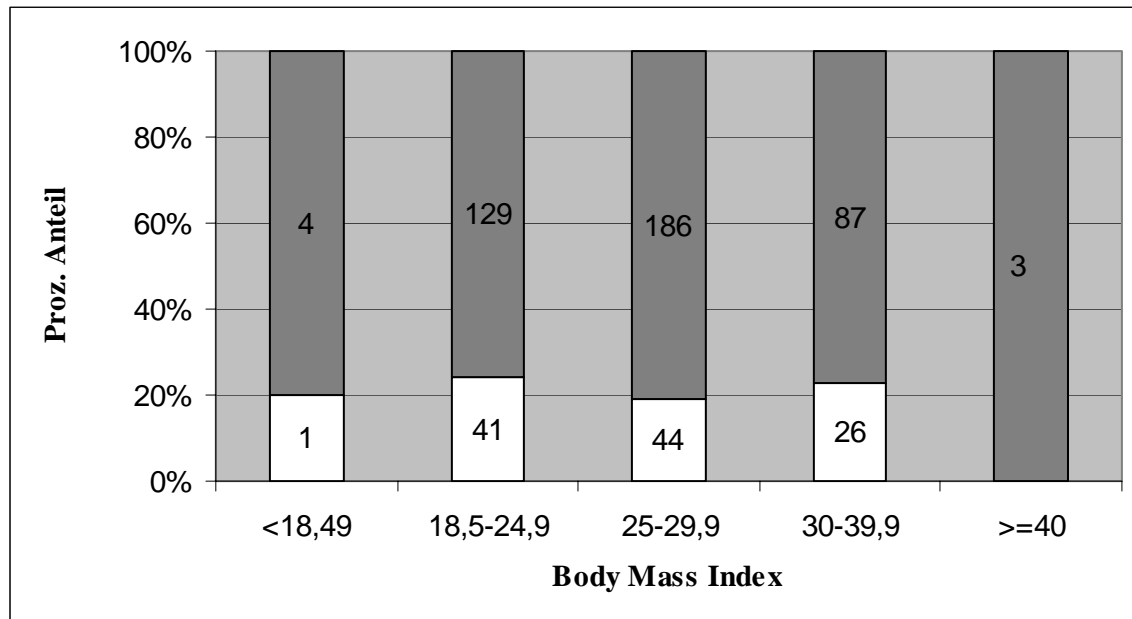
von mehr als 24.9 kg/m² auf. Die Gruppe der Patienten, die übergewichtig sind, ist mit 44,1% am größten, während der Anteil präorbider untergewichtiger Patienten nur 1% beträgt, der von Patienten mit Adipositas per magna 0,5%.

Tabelle 5.5.: Verteilung präorbider BMI-Werte innerhalb der Studienpopulation

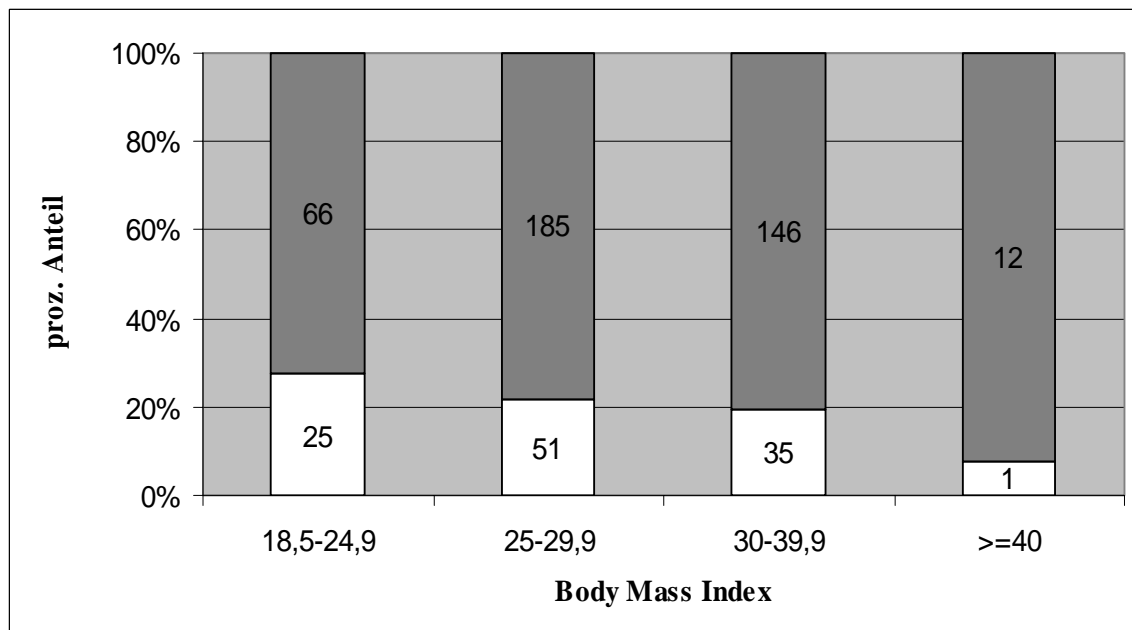
BMI in kg/m ²		Prozentueller Anteil	Anzahl
<18,49	Untergewicht	1,00%	5
18,5–24,9	Normalgewicht	32,60%	170
25–29,9	Präadipositas	44,10%	230
30-39,9	Adipositas Grad 1-2	21,80%	113
>40	Adipositas ab Grad 3	0,50%	3
Gesamt		100%	N=521

5.3.1. Beziehung zwischen präorbidem BMI und der Entwicklung einer Tumorkachexie

Graphik 5.2. stellt die Einteilung des Body Mass Indexes (zum Befragungszeitpunkt) in die fünf verschiedenen Gruppen dar und die Verteilung der kachektischen und nicht kachektischen Patienten innerhalb derselben. Die prozentualen Anteile an kachektischen Patienten in den Gruppen der unter-, normal-, übergewichtigen und adipösen Patienten unterscheiden sich kaum und liegen zwischen 19,9% und 24,1%. In der Gruppe der Patienten mit Adipositas Grad 3 ist der Anteil der kachektischen Patienten von 0% aufgrund der geringen Fallzahl (3 Patienten) nicht aussagekräftig.



Graphik 5.2.: Beziehung zwischen prämorbidem BMI und Tumorkachexie
 weiß: Kachexie (Pat. der Gruppen 1-3)
 grau: keine Kachexie (Pat. der Gruppen 4-5)



Graphik 5.3.: Beziehung zwischen höchstem BMI im Erwachsenenalter und Tumorkachexie
 weiß: Kachexie (Pat. der Gruppen 1-3)
 grau: keine Kachexie (Pat. der Gruppen 4-5)

Graphik 5.3. zeigt die prozentualen Anteile der Patienten mit Tumorkachexie innerhalb der einzelnen BMI-Gruppen ausgehend vom höchsten BMI während des Erwachsenenlebens der Patienten. Der höchste Anteil kachektischer Patienten ist in der Gruppe der Normalgewichtigen zu finden (27,5%), wohingegen in der Gruppe der Adipositas Grad 3 nur 7,7% an einer Tumorkachexie erkrankt sind. Geht man vom Höchst-Body Mass

Index des Erwachsenenalters aus, so zeigen sich größere Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen als bei der Berücksichtigung des prämorbidem BMI, der P-Wert ist jedoch mit 0,18 nicht signifikant.

5.3.2. Beziehung zwischen prämorbidem BMI und Appetitveränderungen

Tabelle 5.6. stellt die Beziehung zwischen prämorbidem BMI und einer Appetitabnahme dar. Appetitzunahme und Patienten, die keine Angaben über eventuelle Veränderungen gemacht haben, werden nicht berücksichtigt. Da die Zahlen in den Gruppen der Untergewichtigen sehr niedrig sind, ist in diesen Fällen eine Beurteilung nicht sinnvoll. Die prozentualen Verteilungen in den anderen Gruppen zeigen nur geringe Abweichungen voneinander. Sie liegen zwischen 4,1% und 5,1% für die Appetitabnahme, die therapieunabhängig stattgefunden hat und bei 17,7% und 26% für die generelle Abnahme. „Generelle Abnahme“ bedeutet, dass die Patienten zwar einen Appetitverlust bemerkt haben aber nicht genau spezifizieren konnten, zu welchem Zeitpunkt oder im Zusammenhang mit welchen Ereignissen dieser stattgefunden hat. Insgesamt haben in allen Gruppen zwischen 47% und 58,7% der Patienten einen Appetitverlust beklagt.

Tabelle 5.6.: Prozentuale Anteile der Appetitabnahme in einzelnen BMI-Gruppen

BMI in kg/m ²	Abnahme gesamt	Abnahme generell	Abnahme therapiebedingt	Abnahme therapieunabhängig	Keine Abnahme
<18,49	50%	25%	25%		50%
18,5–25	51,7%	17,7%	29,9%	4,1%	48,3%
25–30	47%	21,4%	20,5%	5,1%	53%
30–40	58,7%	26%	27,9%	4,8%	41,3%
>40					100%

5.3.3. BMI zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der Gruppen mit den häufigsten Neoplasien

In Tabelle 5.7. sind die durchschnittlichen Body Mass Indices bei Befragung, ein Jahr vor Diagnose und der höchst BMI im Erwachsenenleben der Patienten dargestellt. Daraus ergibt sich, dass sowohl zwischen Männern und Frauen als auch zwischen den einzelnen Tumorarten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Höhe des Body Mass Indexes bestehen. Mit Ausnahme der Mammakarzinome und der Bronchialkarzinome bei den Patientinnen lag der durchschnittliche BMI ein Jahr vor Diagnosestellung in allen Fällen über dem bei Diagnosestellung.

Tabelle 5.7.: Durchschnittliche BMI-Werte der häufigsten Tumorarten zu verschiedenen Zeitpunkten

BMI-Durchschnitt in kg/m ²	bei Befragung		1 Jahr vor Diagnose		Höchst-BMI	
	m	w	m	w	m	w
Tumorart						
Mammakarzinome		26,8		26,1		28,9
Bronchialkarzinome	26,1	26,5	27,2	26,7	29,8	30,1
kolorektale Karzinome	25,4	25,5	27,2	27,5	29,2	29,2
Lymphome	26,8	25,5	27,2	26,7	29,4	28,6
Leukämien	26,7	25,0	27,0	26,2	29,3	28,3

5.4. Lymphome Hodgkin/ Non-Hodgkin A/B

Das Besondere an der Stadieneinteilung der Lymphomerkrankungen ist die Einteilung in die Stadien A und B nach Ann Arbor (siehe Kapitel 2.7.1.1.: Lymphome und B-Symptomatik). Die Tabellen 5.7. und 5.8. stellen dar, inwiefern die klinische Einteilung nach Ann Arbor mit der Kachexieeinteilung übereinstimmt.

Tabelle 5.7. umfasst die 29 Hodgkin-Lymphome in ihrer A-/B-Klassifikation. Es liegt eine signifikante Übereinstimmung zwischen der Stadieneinteilung A/B und der Kachexieeinschätzung vor (p-Wert = 0,0097). In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome sind nicht für alle Patienten Angaben über Stadium A und B verfügbar. Die Chronisch Lymphatische Leukämie (24 Patienten) wird nach Binet und nicht nach Ann Arbor eingeteilt. Bei weiteren 63 Patienten mit unterschiedlichen Non-Hodgkin-Lymphomen sind keine Daten zugänglich. Die übrigen 90 sind in ihrer Einteilung in Tabelle 5.8. dargestellt. Von den 14 Stadium-B-Patienten sind nur vier als kachektisch eingestuft worden. Dies entspricht einer Übereinstimmung von 28,6%. In Stadium A liegt die Übereinstimmung bei 82,9% (63 von 76 Stadium-A-Patienten werden als kachektisch eingestuft). Insgesamt stimmt die Kachexieeinschätzung mit der Stadieneinteilung in 74,4% überein, der p-Wert (=0,455) ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 5.8.: Kachexieprävalenz in Stadium A und B des M. Hodgkin

M. Hodgkin	Kachexie	Keine Kachexie	Gesamt
B	7	6	13
A	1	15	16
Gesamt	8	21	N=29

Tabelle 5.9.: Kachexieprävalenz in Stadium A und B der Non-Hodgkin-Lymphome

Non Hodgkin Lymphome	Kachexie	Keine Kachexie	Gesamt
B	4	10	14
A	13	63	76
Gesamt	17	73	N=90

VI Diskussion

Diese Arbeit hat die phänotypische Charakterisierung eines Patientenkollektivs in Bezug auf Gewichts- und Appetitveränderungen im Rahmen maligner Erkrankungen zum Ziel gehabt. Es sollte eine Klassifikation zur objektiven Einteilung der Tumorkachexie und ein Fragebogen zur Erfassung von Gewichtsangaben erarbeitet werden. Anhand der Einteilung der Tumorkachexie und der Ergebnisse der Patientenbefragung sind verschiedene Fragestellungen geprüft und untersucht worden. Diese werden im Folgenden vorgestellt und diskutiert. Zunächst werden die angewandten Methoden und sowohl die Vorteile als auch die aufgetretenen Probleme und Schwierigkeiten besprochen.

6.1. Diskussion der Methode

Bei der Durchführung der Studie hat es zunächst zwei grundlegende Probleme gegeben. Zum einen existiert derzeit keine eindeutige Definition oder Einteilung der Tumorkachexie. Eine solche ist allerdings unabdingbar, um das zu untersuchende Krankheitsbild diagnostizieren und erheben zu können. Des Weiteren stand kein einheitlicher, standardisierter Fragebogen zur Verfügung, mit dem Gewichtsangaben von Patienten in der Vergangenheit als verlässliche Daten erhoben werden können.

Deshalb ist es zunächst wichtig gewesen, anhand der aktuellen Literatur eine Einteilung der Tumorkachexie zu erarbeiten, die die wichtigsten Beschreibungen und Definitionen berücksichtigt. Die meisten Autoren sind sich einig darüber, dass man dann von einer Kachexie sprechen kann, wenn ein maligne erkrankter Patient in einem bestimmten Zeitraum eine bestimmte Menge an Gewicht ungewollt verloren hat (Tisdale 2002; Inui 2002; Haehling et al. 2002; Khan et al. 2003). Die entscheidenden Unterschiede liegen in der Menge des Gewichtsverlustes (3 Pfund bis 10% des ursprünglichen Körpergewichtes) und der Zeitangabe (3 Monate bis 1 Jahr). Der Vorteil unserer Einteilung ist, dass die Abstufung es möglich macht, die verschiedenen Definitionsansätze zu berücksichtigen und den Patienten selbst in zweifelhaften Fällen in eine der Kategorien einteilen zu können. Sie ermöglicht es mithilfe des entwickelten Fragebogens eine klare und objektive Entscheidung darüber treffen zu können, ob eine Kachexie vorliegt oder nicht. Patienten sind dann als kachektisch eingestuft worden, wenn ein Gewichtsverlust von mindestens 5% des prämorbidem Gewichtes stattgefunden hat und mechanische, psychische, diätetische und therapeutische Gründe als alleinige Ursachen klar ausgeschlossen werden konnten. Selbst in grenzwertigen Fällen, die nach unserer Einteilung vor allem

zwischen Einschätzung 3 und 4 (Kachexie – Keine Kachexie) von Bedeutung gewesen sind, ist es in den allermeisten Fällen kein Problem gewesen, den Patienten der einen oder anderen Gruppe zuzuordnen.

Ein Kritikpunkt an der Kachexieeinteilung könnte sein, dass sie das Kriterium der Appetitveränderung nicht berücksichtigt und somit möglicherweise eine beginnende Kachexie bei einzelnen Patienten nicht erkannt worden ist, weil diese eventuell einen Appetitverlust, aber keinen für unsere Einteilung ausreichenden Gewichtsverlust gehabt haben.

Zur Erhebung der Daten, die nötig sind, um den Patienten in eine der Kategorien einzuteilen, ist ein Fragebogen als Instrument entwickelt worden. Er hat sich als praktikable Möglichkeit erwiesen, die gewünschten Daten über Gewichtsveränderungen strukturiert und systematisch zu erfassen. Es ist nach Gewichtsangaben zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben der Patienten sowie ein Jahr vor und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gefragt worden. Zusätzlich sind Fragen zu Art, Ort, Stadium etc. der Erkrankung, Alter, Größe und Appetitveränderungen gestellt worden, wobei der letztgenannte Punkt möglicherweise auch hier ähnlich wie in der Kachexieeinteilung etwas zu kurz gekommen ist. Es handelt sich zwar nicht um einen standardisierten Fragebogen, dessen Validität zunächst an geeigneten Studienpopulationen getestet worden ist. Dennoch hat sich bei wiederholter Einteilung der Patienten – ausschließlich anhand der Fragebögen ein halbes Jahr nach Abschluss der Befragung – eine hohe Beurteilungsübereinstimmung gezeigt (kappa-Koeffizient nach Cohen: $\kappa=0,971$, $u=22,2$). Der kappa-Koeffizient kann nicht im traditionellen Sinne verstanden werden, unterstreicht aber dennoch die Reliabilität der Methode, die zur Patientenbefragung und Einteilung angewandt worden ist. Ein weiterer Kritikpunkt könnte sein, dass die Daten zu einem großen Teil auf erinnerten Angaben der Patienten beruhen, doch ist anhand verschiedener Studien gezeigt worden, dass diese als verlässlich angesehen werden können (Tamakoshi et al. 2003; Casey et al. 1991; Klippstein-Grobusch et al. 1998).

Die eigentliche Durchführung der Befragung hat sich deshalb als etwas problematisch herausgestellt, da uns kein eigener Raum für die Befragung zur Verfügung gestanden hat und somit meist vor jedem Gespräch ein leerstehender Raum (Arztzimmer, leeres Wartezimmer, etc.) gesucht werden musste. Das Rekrutieren der Patienten ist ohne Schwierigkeiten erfolgt und die Zusammenarbeit mit den Ärzten und Arzthelferinnen in der Hämatologisch-Onkologischen Ambulanz ist kollegial und freundschaftlich gewesen. Die meisten Patienten sind gerne dazu bereit gewesen, an der Befragung teilzu-

nehmen und sich ein weiteres Röhrchen Blut abnehmen zu lassen. Da es unerheblich gewesen ist, ob der Patient zum Zeitpunkt der Befragung akut an einer malignen Erkrankung gelitten hat oder lediglich zur Nachkontrolle in die Sprechstunde gekommen ist, konnten wir relativ spontan alle Patienten befragen, die sich an den jeweiligen Tagen angemeldet haben. Eine Vorbereitung auf die einzelnen Patienten ist somit nicht nötig gewesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es keine einheitliche Definition einer Tumorkachexie gibt und dass validierte Erhebungsmethoden zur Befragung von Patienten bezüglich ihres Gewichtsverlaufes und eventuellen Appetitveränderungen nicht zur Verfügung stehen. Die in dieser Studie angewandten Methoden stehen auf experimenteller Basis, haben sich aber als brauchbare und praktikable Methode herausgestellt, Gewichtsangaben zu erfragen und die Tumorkachexie systematisch an einem größeren Kollektiv zu erheben und einzuteilen.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die phänotypische Charakterisierung und Kachexieeinteilung der Patienten der Hämatologisch/ Onkologischen Ambulanz ermöglichen eine ausführliche und verlässliche Bearbeitung und Diskussion der in Kapitel III (Ziele der Arbeit) vorgestellten Fragestellungen.

6.2.1. Kachexieprävalenz in der Studienpopulation und bezogen auf einzelne Tumorarten

Von den 521 in die Studie eingeschlossenen Patienten sind 112 als kachektisch eingestuft worden. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 21,5%.

In der Literatur liegen die Prävalenzangaben für Gewichtsverluste meist höher, bei bis zu 33% (Tisdale 2002; Deans and Wigmore 2005). Allerdings gründet keine dieser Angaben auf kontrollierten klinischen Studien, in denen die Kachexie anhand eindeutiger Kriterien diagnostiziert worden ist. Zumeist werden Gewichtsverluste beschrieben, ohne dass diese Gewichtsverluste definiert werden oder die Methode, mit welcher die Patientendaten erhoben worden sind, erläutert wird.

Vor allem Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sind von der Tumorkachexie betroffen, insbesondere mit Tumoren des Ösophagus (53,3%), Pankreas (35,7%) und mit kolorektalen Karzinomen (28,9%). Ebenfalls überdurchschnittlich häufig leiden Patienten mit M. Hodgkin (28,6%) und Tumoren der Lunge (27%) darunter

(Tisdale 2002; Martignoni et al. 2003). Einen geringen kachektischen Anteil weisen Patienten mit Mammakarzinomen (12,5%), Non-Hodgkin-Lymphomen (15,2%) und Leukämien (13,6%) auf. Die gewonnenen Daten spiegeln die auf der Literaturrecherche basierenden Annahmen wider, dass vor allem Patienten mit Tumoren der Lunge und des oberen Gastrointestinaltraktes von einer Tumorkachexie betroffen sind, Patienten mit Leukämien und Mammakarzinomen eher selten (Fearon und Moses 2002; Inui 2002). Warum allerdings gerade die erstgenannten Krebsarten mit einer höheren Prävalenz an Kachexie einhergehen, bleibt unklar. Da selbst die Mechanismen der Gewichtsregulation derzeit weitgehend unbekannt sind und die Studienlage über die Pathomechanismen der Tumorkachexie unbefriedigend ist, bleibt die Überlegung, warum bestimmte Tumorarten eher mit einer Kachexie vergesellschaftet sind als andere, im Moment lediglich spekulativ. Möglicherweise schütten insbesondere die gastrointestinalen Tumoren eine besonders große Menge an Mediatoren, wie zum Beispiel Akute-Phase-Proteine aus, die eine stärkere Beeinflussung der Gewichtsregulation zur Folge haben. Vielleicht sezernieren vor allem diese Tumoren Stoffe oder Mediatoren, die in Kombination mit körpereigenen Faktoren zu einer intensiveren Aktivierung Kachexie-induzierender Mechanismen führen. Möglicherweise gibt es Faktoren, die bei manchen Tumorarten eher ausgeschüttet werden als bei anderen. Es könnte sein, dass zwischen den einzelnen Patient-Tumor-Interaktionen große Unterschiede liegen, die die Kachexieentwicklung beeinflussen. Doch all diese Fragen können erst geklärt werden, wenn sowohl die Mechanismen der Kachexieentstehung auf biochemischer und pathophysiologischer Ebene weiter erforscht werden als auch eine eindeutige und einheitliche Definition der Tumorkachexie als Grundlage für weitere klinische Forschung gefunden worden ist.

6.2.2. Zusammenhang zwischen Appetitveränderungen und Tumorkachexie

Laut Tisdale (2002) klagen bei Diagnosestellung bis zu 50% der Patienten über einen Appetitverlust. Wie genau diese Zahl erhoben worden ist, ist nicht ganz klar. Ebenso wie für die Erhebung der Tumorkachexie gibt es in der derzeitigen Literatur weder eindeutige Angaben zu Art und Häufigkeiten der Appetitveränderungen noch eine Definition oder standardisierte Fragebögen zur Erhebung derselben. Aufgrund der Subjektivität dieses Kriteriums, des mangelnden Verständnisses der physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge und der fehlenden Möglichkeit einer objektiven Messmethode ist es schwierig zu erfassen und bereits bei Gesunden häufigen Schwankungen unterlegen. Das Feststellen von Appetitveränderungen besteht auch hier vor allem in der

Befragung des Patienten, wobei im Gegensatz zu retrospektiven Gewichtsangaben keine Studien darüber vorliegen, inwiefern diese Methode als verlässlich anzusehen ist.

Im Rahmen der vorliegenden Befragung haben 48,9% der Patienten eine Veränderung des Appetits angegeben, wobei damit nicht ausschließlich eine Appetitabnahme, sondern sämtliche Appetitveränderungen gemeint sind. Einige Patienten berichten über eine Appetitzunahme (meist aufgrund der Therapie), andere über wechselnde Phasen von Heißhunger und Ekel vor dem Essen. Allerdings schien es für die Patienten oft schwierig, Veränderungen eines so uneindeutigen Kriteriums wie Appetitverlust eindeutig zu erinnern und zeitlich einordnen zu können. Von den 521 befragten Patienten haben 45% einen Appetitverlust geäußert. Bei lediglich 23% der Patienten ist der Appetitverlust therapieunabhängig, also während eines therapiefreien Intervalls beobachtet worden. Nicht bei allen Fällen kam es zu einer Tumorkachexie. Nur 4% haben einen eindeutigen Appetitverlust bei Diagnosestellung angegeben. Veränderungen des Appetits und das Auftreten einer Tumorkachexie können unabhängig voneinander geschehen, dennoch besteht ein Zusammenhang zwischen den beiden Phänomenen. Auch Patienten, deren Appetit sich während der Erkrankung verändert hat, haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihrer Erkrankung eine Kachexie zu entwickeln. Eine Appetitveränderung kann somit im Rahmen einer Kachexie aber auch unabhängig von ihr auftreten. Die Ursachen dafür sind unklar. Möglicherweise führen bestimmte Patient-Tumor-Interaktionen dazu, dass zunächst die für den Appetit verantwortlichen zentralen Mechanismen beeinflusst werden, die Gewicht regulierenden dagegen erst im weiteren Verlauf der Erkrankung. Vielleicht sind bei manchen Patienten bestimmte Rezeptoren der Appetitregulierung wesentlich stärker oder schwächer exprimiert als bei anderen. Die Antworten auf diese Fragen wird eine genauere Erforschung der Zusammenhänge der Gewichtsregulation und der pathologischen Vorgänge im Rahmen der Kachexie in Zukunft bringen müssen. Bis dahin muss neben Gewichtsveränderungen der Patienten auch gezielt nach Veränderungen von Appetit und Essverhalten gefragt werden, um ein eventuelles Anorexie-Kachexie-Syndrom frühzeitig zu erkennen und einer Behandlung zugänglich zu machen.

6.2.3. Zusammenhang zwischen prämorbidem BMI und der Entwicklung einer Tumorkachexie

Der durchschnittliche prämorbide BMI der Studienpopulation beträgt 26,9 +/- 4,1 kg/m². 66,4% weisen einen BMI oberhalb der Grenze für Normalgewichtigkeit (>=25 kg/m²) auf. Innerhalb der einzelnen Tumorgruppen bestehen keine wesentlichen Unter-

schiede bezüglich des durchschnittlichen BMI zu verschiedenen Zeitpunkten. Eine Prädisposition für bestimmte Tumorarten bei entsprechendem BMI konnte in dieser Studie somit nicht bestätigt werden.

Der Anteil kachektischer Patienten ist in der Gruppe der prämorbid Normalgewichtigen am höchsten (24,1%), wobei es nur geringe Abweichungen zwischen den einzelnen Gruppen gibt. Geht man nicht vom prämorbidem Gewicht sondern vom höchsten Gewicht im Erwachsenenleben der Patienten aus, so zeigt sich ein größerer, jedoch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Patienten, die nie mehr gewogen haben als ihr Normalgewicht, entwickeln möglicherweise häufiger eine Tumorkachexie (27,5%) als solche die eine Adipositas Grad 3 während ihres Lebens aufweisen können (7,7%).

Zwar gibt es einzelne Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Wahrscheinlichkeit an Ovarial-, bzw. Prostatakarzinomen zu erkranken sehen (Macinnis und English 2006; Pavelka et al. 2006). Inwiefern der prämorbid BMI allerdings mit einer im Rahmen einer bösartigen Erkrankung entwickelten Kachexie zusammenhängt, ist bisher noch nicht untersucht worden. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen dem Höchstgewicht im Erwachsenenalter und der Entwicklung einer Kachexie, während der prämorbid BMI davon unabhängig zu sein scheint.

Ähnlich wie bei der Kachexie weisen die Patienten mit Appetitverlusten keine bedeutenden Unterschiede in den einzelnen BMI-Gruppen auf. Möglicherweise gibt es einen Unterschied in der Einschränkung der Lebensqualität, die die Tumorkachexie in den verschiedenen Gruppen mit sich bringt. Stark adipöse Patienten sind anfangs vielleicht sogar erfreut über einen Gewichtsverlust, während zuvor normalgewichtige Kachexiepatienten schneller Einschränkungen im Alltag erleben.

6.2.4. Übereinstimmung der Lymphomklassifikation nach Ann Arbor mit der Kachexieeinteilung

Die Einteilung der Patienten mit M. Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach der Ann Arbor-Klassifikation unter anderem in A- und B-Stadien erfolgt, ist die einzige Einteilung maligner Erkrankungen, die einen eventuellen Gewichtsverlust mitberücksichtigt. Es war zu erwarten, dass ein hoher Anteil der Studienpopulation Lymphompatienten sein würden. Da die Ann Arbor-Klassifikation die einzige Tumorklassifikation

ist, die einen Gewichtsverlust miteinbezieht, bietet sie sich als Vergleichsmöglichkeit für unsere Kachexieeinschätzung an.

Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten ist die A-/B-Einteilung anhand folgender Kriterien vorgenommen worden:

A: Kein Gewichtsverlust oder Nachtschweiß oder erhöhte Temperaturen

B: Gewichtsverlust von 10% in 6 Monaten und/oder Nachtschweiß und/oder erhöhte Temperaturen (Rappaport et al. 1971).

Es muss also nicht zwingend ein Gewichtsverlust vorgelegen haben, um den Patienten Stadium B zuzuordnen. Die Chronisch Lymphatische Leukämie, die zu den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen zählt, wird nicht nach Ann Arbor eingeteilt ((Tsimberidou et al. 2006; siehe Kapitel 2.7.1.1.: Lymphome und B-Symptomatik). Bei den Patienten mit M. Hodgkin ist die Einteilung nach Ann Arbor in 100% der Fälle vorgenommen worden (29 Patienten), bei den Non-Hodgkin-Lymphomen in 58,8% der Fälle. Dies liegt vermutlich daran, dass die Einteilung ursprünglich nur für die Hodgkin-Lymphome vorgesehen war und nicht von allen Ärzten auch für andere Krankheiten übernommen wird.

In der Gruppe der Hodgkin-Lymphome sind nach den im Rahmen dieser Arbeit definierten Kriterien 28,6% der Patienten von einer Kachexie betroffen gewesen, in der der Non-Hodgkin-Lymphome lediglich 15,2%.

Die Einschätzung der Patienten ob kachektisch oder nicht stimmt weitestgehend mit der Einteilung der M.-Hodgkin-Patienten in Gruppe A oder B überein. In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome ist dies in 74,4% der Fall. Man könnte schlussfolgern, dass der Gewichtsverlust eine wesentliche Rolle bei der Entscheidung spielte, ob Patienten in Stadium A oder B eingeteilt werden. Aus dieser Tatsache kann allerdings nicht auf die Ursächlichkeit dieser Übereinstimmung geschlossen werden. Eine Erklärungsmöglichkeit könnte sein, dass ein Gewichtsverlust viel häufiger auftritt als Fieber oder Nachtschweiß oder dass zumindest diese Symptome oft von Gewichtsverlust begleitet sind und deshalb die Kachexieprävalenz in dieser Gruppe so hoch ist. Es gibt keine statistischen Angaben über die Häufigkeit der verschiedenen Symptome innerhalb der B-Klassifizierung bei M.Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten.

Eine weitere Erklärung dafür, dass die Kachexie in einem so hohen Anteil bei Patienten mit Stadium B diagnostiziert worden ist, könnte sein, dass Ärzte eher dazu neigen, auf das augenscheinlichere Symptom des Gewichtsverlustes zu achten als auf Fieber oder Nachtschweiß. Einige Patienten mit Stadium A sind als kachektisch eingestuft worden.

Möglicherweise ist bei diesen Patienten der Gewichtsverlust bei Diagnosestellung nicht bemerkt worden, oder der Gewichtsverlust hat im weiteren Verlauf der Erkrankung therapieunabhängig stattgefunden, so dass zum Zeitpunkt der Diagnose möglicherweise kein Stadium B vorgelegen hat oder.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Symptom des Gewichtsverlustes eine entscheidende Rolle in der Einteilung der Lymphome in die Stadien A und B spielt, aber es lässt sich aus der hohen Übereinstimmung zwischen diagnostizierter Tumorkachexie und Stadium B nicht auf eine eindeutige Ätiologie dieses Zusammenhanges schließen. Ausgehend von der Einteilung der Lymphome wäre es, bis eine einheitliche Definition gefunden ist, von großem Vorteil, wenn bei sämtlichen Tumorklassifikationen die Zusätze A und B mitberücksichtigt und verwendet würden, so wie es bisher nur sporadisch der Fall ist.

6.3. Schlussfolgerungen und Ausblick

Auf dem Gebiet der Gewichtsregulation und insbesondere der Fehlregulation bei tumorkachektischen Patienten gibt es noch sehr viele offene Fragen. Insbesondere die pathophysiologisch-biochemischen Mechanismen sind unklar und daraus folgend auch das eigentliche Krankheitsbild der Tumorkachexie. Zwar weiß man, dass die Kachexie mit Gewichts- und Muskelverlust einhergeht, in vielen Fällen zusätzlich mit vermindertem Appetit, Laborveränderungen, Depression und bei der B-Symptomatik mit Nachtschweiß und Fieber, doch der genaue Zusammenhang zwischen all diesen Erscheinungsbildern ist nicht bekannt. Therapeutisch effektiv angegangen werden können sie allerdings wahrscheinlich erst, wenn genau diese Mechanismen verstanden sind und gezielt beeinflusst werden können. Unglücklicherweise sind die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sehr eingeschränkt. Eine weitergehende Erforschung der Pathomechanismen und eine damit einhergehende ursächliche Behandlung des dargestellten Syndroms sind von enormer Bedeutung. Der hohe Anteil an Kachexiepatienten innerhalb der großen Menge an Krebspatienten macht eine Therapie nicht nur der malignen Erkrankung sondern auch des Kachexiesyndroms in Zukunft unverzichtbar. Für eine große Menge schwerkranker Patienten könnten das Erkennen und die Therapie des Syndroms der Tumorkachexie zu einer Lebensverlängerung und einer entscheidenden Verbesserung der Lebensqualität führen.

Bis all diese Fragen geklärt sind, muss es dennoch eine Übergangslösung geben, mit dem Krankheitsbild umzugehen, es zu erkennen und mit den derzeitigen Behandlungsmethoden zu versuchen es zu beeinflussen.

Eine einheitliche Definition der Tumorkachexie, zum Beispiel in der Form, wie sie für diese Studie verwendet worden ist, würde nicht nur dazu beitragen, die klinische Forschung in diesem Bereich zu erleichtern und zu verbessern. Sie dient außerdem als diagnostisches Werkzeug im klinischen Alltag und erhöht die Aufmerksamkeit des Arztes, mit der er der Tumorkachexie als eigenständiges Krankheitsbild begegnet, sie diagnostiziert und therapiert. Dies gilt insbesondere bei Patienten, die den genannten Risikogruppen zugeordnet werden und über Gewichtsverlust und -veränderungen berichten.

Auch eine Appetitveränderung bei Diagnosestellung kann als Prädisposition zur Entwicklung einer Tumorkachexie gesehen werden, wenn zu diesem Zeitpunkt noch kein Gewichtsverlust vorliegt. Dieses Kriterium sollte somit in der Definition und klinischen Einteilung der Kachexie mitberücksichtigt werden. Sicherlich ist das aufgrund seiner Subjektivität keine leichte Aufgabe. Wahrscheinlich ist es derzeit unmöglich, alle Faktoren, die im Rahmen einer Tumorkachexie eine Rolle spielen können, in einer Definition zu berücksichtigen. Aus diesem Grund ist es zunächst vonnöten, eine praktikable klinische Definition und Einteilung zu erarbeiten, die die wichtigsten Kriterien wie Gewichtsverlust und Appetitveränderungen miteinbeziehen.

Die hier vorgenommene Einteilung, eventuell dann unter Mitberücksichtigung der Appetitveränderungen sowie ein entsprechender Fragebogen können dazu genutzt werden, weitere klinische Forschungsvorhaben durchzuführen. Solange die therapeutischen Möglichkeiten nicht gezielter und grundlagenbasierter entwickelt werden können, sind kontrollierte Studien bezüglich der Wirksamkeit der momentan verfügbaren Therapiemöglichkeiten der Kachexie dringend erforderlich.

VII Zusammenfassung

Die Tumorkachexie ist ein eigenständiges Krankheitsbild, das vor allem durch Auszehrung und körperlichen Verfall im Rahmen maligner Erkrankungen gekennzeichnet ist. Problematisch ist die Tatsache, dass es keine einheitliche Definition für die Tumorkachexie und keinen validierten Fragebogen zur Erhebung derselben. In dieser Arbeit ist eine dem Stand der Literatur entsprechende praktikable Einteilung der Tumorkachexie und im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ein geeigneter Fragebogen zur Erfassung von Gewichts- und Appetitveränderungen entwickelt worden.

Die Rekrutierung der an der Studie teilnehmenden Patienten hat an der Klinik für Hämatologie / Onkologie und Immunologie der Philipps-Universität Marburg stattgefunden, wo die Patienten von Oktober 2003 bis November 2004 anhand des entwickelten Fragebogens zum Verlauf ihres Gewichtes und Appetitveränderungen im Rahmen ihrer bösartigen Erkrankung befragt und in die entsprechenden Kachexiegruppen eingeteilt worden sind. Des Weiteren ist für den Befragungszeitraum eine Statistik über das Patientenkollektiv der Hämatologisch / Onkologischen Ambulanz erstellt worden.

Mit Hilfe der verwendeten Instrumente haben sich folgende Ergebnisse gezeigt:

- 1.) Insgesamt hat bei 21,5% der Patienten eine Kachexie vorgelegen. Vor allem Patienten mit Tumoren der Lunge (27%), mit M. Hodgkin (28,6%) und mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes, insbesondere des Ösophagus und Pankreas (35,7%), sind häufig von einer Tumorkachexie betroffen. Der höchste Anteil an kachektischen Patienten zeigt sich in der Gruppe derer mit Ösophaguskarzinomen (53,3%).
- 2.) Zwar können Tumorkachexie und Appetitverlust auch unabhängig voneinander auftreten, dennoch scheint ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Phänomenen zu bestehen. Patienten, die bereits bei Diagnosestellung unter Appetitveränderungen leiden, haben ein höheres Risiko, im Laufe ihrer Erkrankung eine Tumorkachexie zu entwickeln, als solche, deren Appetit unverändert ist.
- 3.) Ein Zusammenhang zwischen dem Höchstgewicht im Erwachsenenleben und der Entwicklung einer Tumorkachexie kann nicht ausgeschlossen werden. Der prämorbid BMI ist allerdings unabhängig von der Entwicklung einer Kachexie zu sein.
- 4.) Die Einschätzung der Patienten ob kachektisch oder nicht stimmt weitestgehend mit der Einteilung der M.-Hodgkin-Patienten und der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen in Gruppe A oder B überein.

Patienten mit den oben genannten Tumoren bzw. mit Appetitverlust bei Diagnose oder vor Therapie können als Risikogruppe verstanden werden. Trotz der eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten kann das Syndrom vor allem innerhalb der Risikogruppen durch eine frühe Diagnose therapeutisch beeinflusst und mögliche Behandlungskonzepte und -fehlschläge im Hinblick auf die Kachexie überdacht werden. Die in dieser Arbeit angewandte Methode hat sich als praktikabel und effektiv herausgestellt und könnte nach geringen optimierenden Veränderungen in weiteren klinischen Studien, zum Beispiel in kontrollierten Therapiestudien, zur Kachexiediagnose eingesetzt werden.

In Zukunft wird es unbedingt notwendig sein, die Ursachen und Pathomechanismen der Tumorkachexie genauer zu erforschen und damit genauer verstehen zu können, warum wer in welchem Ausmaß davon betroffen ist und inwiefern spezifische therapeutische Ansätze möglich sind. Gezielte Therapien können erst entwickelt werden, wenn genau verstanden wird, welche Faktoren und Mediatoren auf welchem Weg an der Entstehung beteiligt sind. Bis dahin ist es vor allem klinisch von entscheidender Bedeutung, eine einheitliche Definition der Tumorkachexie zu entwickeln, anhand derer einerseits klinische Forschung betrieben werden kann und andererseits eindeutigere Diagnosestellungen möglich sind. Wichtig ist hierbei auch die Berücksichtigung von Appetitveränderungen und nicht nur ein ausschließliches Konzentrieren auf das Gewicht.

VIII. Die Rolle des MC4R-Val103Ile-Polymorphismus in der Entstehung einer Tumorkachexie

Die Befragung des Patientenkollektivs und die statistische Ausarbeitung sind in Zusammenarbeit mit Frau Susanne Knoll erfolgt, die in ihrer Dissertation ausführlich auf die molekularen Mechanismen zur Entstehung einer Tumorkachexie am Beispiel des Val103Ile-Polymorphismus des Melanocortin-4-Rezeptorgens (MC4R) in der untersuchten Patientengruppe eingeht. Ein kurzer Überblick über den Inhalt der Arbeit von Frau Knoll wird hier gegeben.

8.1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlagen

Verschiedene periphere und zentrale Mechanismen werden für die Gewichtsregulation verantwortlich gemacht, unter anderem das melanocortinerge System mit spezieller Bedeutung des Melanocortin-4-Rezeptors (siehe Kapitel 2.5.6.: Das melanocortinerge System und Melanocortinrezeptoren).

Der Val103Ile-Polymorphismus, entdeckt und zuerst beschrieben im Jahr 1997 (Gotoda et al. 1997), ist der am häufigsten verbreitete MC4R-Polymorphismus, mit Allelfrequenzen von 1,3 bis 5,1% in den Studienpopulationen (Hinney et al. 1999, 2003; Geller et al. 2004; Heid et al. 2005). Es konnte wiederholt gezeigt werden, dass dieser Polymorphismus beim Menschen negativ mit Übergewicht und Adipositas assoziiert ist (Geller et al. 2004; Heid et al. 2005). Personen mit dem Ile103-Allel weisen einen signifikant niedrigeren BMI auf (Geller et al. 2004).

Es wird vermutet, dass das Ile103-Allel zu einer höheren Rezeptoraktivität führt. Kürzlich ist beobachtet worden, dass das Ile103-Allel eine zwar moderate, aber statistisch signifikante Reduktion der Aktivität des Antagonisten Agouti-related-Protein hAGRP (87-132) zur Folge hat (Xiang et al. 2006). Zugleich scheint die Aktivität des Melanin-stimulierenden-Hormons β -MSH, einem potenten Agonisten des MC4R (Biebermann et al. 2006), zu steigen (Xiang et al. 2006). Sowohl die Aktivitätsminderung des Antagonisten als auch die Aktivitätssteigerung des Agonisten sind kompatibel mit einer erhöhten MC4R-Funktion, die zu einem durchschnittlich niedrigeren Gewicht beitragen.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei 229 nicht diabetischen Personen mittleren Alters das Ile103-Allel mit hohem Energieverbrauch assoziiert ist (Rutanen et al. 2004), der im Gleichklang mit der negativen Assoziation zur Adipositas steht.

Bei kardiovaskulären Patienten sind bei Ile103-Allelträgern im Vergleich zu Wildtyp-trägern reduzierte Triglyzeridspiegel gefunden worden (Brønner et al. 2006).

Bisher gibt es keine Studien, die eine potenzielle Rolle des Val103Ile-Polymorphismus bei der Entstehung einer Tumorkachexie untersuchen. In dieser Arbeit ist folgende Hypothese überprüft worden: Krebspatienten mit besagtem Polymorphismus entwickeln mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Kachexie als Patienten mit Wildtyp.

8.2. Studiendesign

Das Studiendesign und die verwendeten Instrumente sind ausführlich im Kapitel IV „Material und Methoden“ beschrieben worden und können dort nachgelesen werden.

8.3. Ergebnisse

Bei 509 der 521 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte eine molekulargenetische Analyse bezüglich des Vorhandenseins des Val103Ile-Polymorphismus durchgeführt werden.

Die ausführlichen Ergebnisse unter Berücksichtigung der verschiedenen malignen Erkrankungen unter Einschluss der leukämischen Vorstufen MDS und MPS (siehe Kapitel 2.7.1.3.: Myelodysplastische und Myeloproliferative Syndrome), sowie Kachexieanteil, Angaben zu Appetitveränderungen, BMI etc. sind in der Dissertation von Frau Susanne Knoll zu finden. An dieser Stelle folgt eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse:

Von den 509 Patienten sind 25 Patienten (4,9%) heterozygot für den beschriebenen Polymorphismus. Von diesen haben zwei eine Tumorkachexie entwickelt (beide sind an einer Vorstufe der Leukämie erkrankt). Bei den anderen 484 Patienten mit Wildtyp ist dies bei 105 (21,7%) der Fall gewesen.

Im Gegensatz zur formulierten Hypothese ist keine signifikante Assoziation zwischen den Ile103-Trägern und der Entwicklung einer Tumorkachexie gefunden worden (Fisher's exakter Test, 2-seitig, p-Wert=0,13). Ein explorativer Post-hoc Ausschluss der 20 Patienten mit leukämischen Vorstufen (siehe Tabelle 8.1), die – strikt gesehen – keine Malignome darstellen, führt zu dem Trend einer negativen Assoziation zwischen dem Ile103-Allel und einer Tumorkachexie (Fisher's exakter Test, 2-seitig, p-Wert=0,0068).

Tabelle 8.1: Vier-Felder-Tafel für die Assoziation: Heterozygot für das 103Ile-Allel/Wildtyp versus Tumorkachexie ja/nein

Patienten	Kachexie N= 107 (102)	Keine Kachexie N= 402 (387)	Gesamt N= 509 (489)
Heterozygot für das 103Ile-Allel	2 (0)	23 (23)	25 (23)
Wildtyp	105 (102)	379 (364)	484 (466)

Die Zahlen in Klammern geben die Patientenanzahl nach Ausschluss der leukämischen Vorstufen wieder.

8.4. Diskussion

Das 103Ile-Allel des Val103Ile-Polymorphismus des Melanocortin-4-Rezeptorgens ist negativ mit Adipositas und hohem BMI assoziiert (Geller et al. 2004; Heid et al. 2005). Es wird vermutet, dass der Polymorphismus über eine veränderte Bindung des Liganden an den Rezeptor zu einem funktionell aktiveren MC4-Rezeptor führt (Geller et al. 2004).

Bisher gibt es keine Studien, die eine potenzielle Rolle des Val103Ile-Polymorphismus bei der Entstehung einer Tumorkachexie untersuchen. Es ist die Hypothese überprüft worden, ob Krebspatienten mit dem Val103Ile-Polymorphismus eher eine Kachexie entwickeln als Patienten mit Wildtyp.

Überraschenderweise konnte eine signifikante Assoziation zwischen diesen Items nicht bestätigt werden ($p=0,13$). Bei einem explorativen Post-hoc Ausschluss der 20 Patienten mit leukämischen Vorstufen zeigt sich ein Trend zu einer negativen Assoziation zwischen dem Ile103-Allel und dem Auftreten einer Tumorkachexie ($p\text{-Wert}<0,05$); Patienten mit dem Ile103-Allel haben weniger häufig eine Tumorkachexie entwickelt als Patienten mit dem Wildtyp.

Wenn diese Beobachtung nicht auf das übliche Problem der Post-hoc Subgruppenanalysen (Schulz and Grimes 2005) zurückzuführen ist, könnte man spekulieren, dass es eine negative Korrelation zwischen dem Ile103-Allel und der Entstehung einer Tumorkachexie bei Patienten mit nicht hämatologischen/ soliden Malignomen gibt.

Die kürzlich gefundenen Ergebnisse (Xiang et al. 2006; Biebermann et al. 2006), das Ile103-Allel führe zu einer moderaten Reduktion der Aktivität des Antagonisten hAGRP(87-132) und zu einer Aktivitätssteigerung des Agonisten von β -MSH mit der Folge einer erhöhten MC4R-Funktion, können den möglichen „protektiven Effekt“ vor der Entstehung einer Tumorkachexie nicht erklären.

Erklärungsansätze sind:

1. Möglicherweise werden durch den Tumor selbst oder durch die Patient-Tumor-Interaktion Kachexie fördernde Faktoren produziert, die eine höhere Affinität zu der Val103-Variante haben.
2. Alternativ könnte die Anwesenheit eben erwähnter Faktoren oder Interaktionen die Bindungseigenschaften für MC4R-Antagonisten (z.B. AGRP) bei Ile103- Trägern verbessern.
3. Patienten mit Tumorkachexie weisen häufig erhöhte Spiegel der Akute-Phase-Proteine auf (Deans und Wigmore 2005). Möglicherweise führt eine Interaktion derselben oder einzelner dieser Proteine mit dem Rezeptor zu den zuvor beschriebenen Effekten.

Um das Risiko der Ile103-Träger für die Entwicklung verschiedener Kachexieformen abzuklären, bedarf es weiterer Studien bei Patienten vor allem mit soliden Tumoren und im Vergleich zu nicht-soliden Malignomen. Aufgrund der Trägerfrequenz von 1,3 – 5,1% in der Gesamtbevölkerung sind hierfür große Probandenzahlen nötig.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Hypothese, eine Tumorkachexie gehe mit einer höheren Frequenz des 103-Ile-Allels einher, nicht bestätigt werden konnte. Im Gegenteil, die Frequenz scheint bei Patienten ohne Kachexie höher. Die Rolle des Val103Ile-Polymorphismus im Rahmen der Tumorkachexie bedarf weiterer Klärung. Nichtsdestotrotz tragen die Ergebnisse zu einer Generierung neuer Hypothesen bei.

Literaturverzeichnis:

Argiles, J.M.; Busquets, S.; Lopez-Soriano, F.J.:Cytokines as mediators and targets for cancer cachexia. *Cancer Treat Res* 2006,130:199-217.

Biebermann, H.; Castaneda, T.R.; van Landeghem F., von Deimling, A.; Escher, F.; Brabant, G.; Hebebrand, J.; Hinney, A.; Tschop, M.H.; Gruters, A.; Krude, H.: A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metab* 2006, 3(2):141-6.

Bray, G.A.: Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence and risks. *Ann N Y Acad Sci* 1989, 73(1)161-84.

Bob, A.; Bob, K.: *Innere Medizin*, Stuttgart 2001.

Bortz,J.:kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. 2. Auflage, Berlin 2003
Brönner, G.; Sattler, A.M.; Hinney, A.; Bronner, G.; Sattler, A.M.; Hinney, A.; Soufi, M.; Geller, F.; Schafer, H.; Maisch, B.; Hebebrand, J.; Schaefer, J.R.:The 103I variant of the melanocortin-4 receptor is associated with low serum triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91(2):535-8.

Brown,D.R.; Berkowitz,D.E.; Breslow,M.J.:Weight loss is not associated with hyperleptinemia in humans with pancreatic cancer.*J Clin Endocrinol Metab.*2001;86(1):162-6.

Bruera, E.; Strasser, F.; Palmer, J.L; Willey, J.; Calder, K.; Amyotte, G; Baracos, V.: Effects of Fish Oil on Appetite and Other Symptoms inpatients With Advanced Cancer and Anorexia/Cachexia: A Double-Blind Placebo-Controlled-Study. *J Clin Oncol* 2003 21(1):129-134.

Calle, E.E; Rodriguez, C.; Walker-Thurmond, K.; Thun, M.J; N Engl J Med.Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. 2003 24;348(17):1625-38.

Casey,V.A.;Dwyer,J.T.;Berkey,C.S.;Coleman,K.A.;Gardner,J.;Valadian,I.:Long-term memory of body weight and past weight satisfaction: a longitudinal follow-up study. *Am J Clin Nutr* 1991, 53(6):1493-8.

Casey,V.A.;Dwyer,J.T.;Berkey,C.S.;Coleman,K.A.;Gardner,J.;Valadian,I:Accuracy of recall by middle-aged participants in a longitudinal study of their body size and indices of maturation earlier in life. *Ann Hum Biol* 1991,18(2):155-66.

Cheson, B.D.; Bennett, J.M.; Kantarjian, H.; Pinto, A.; Schiffer, C.A.; Nimer, S.D.; Lowenberg, B.; Beran, M.; de Witte, T.M.; Stone, R.M.; Mittelman, M.; Sanz, G.F.; Wijermans, P.W.; Gore, S.; Greenberg, P.L.: Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000,96(12):3671-4.

Deans, C.; Wigmore, S.J.: Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005, 8(3):265-269.

Dewys, W.D.; Begg C.; Lavin, P.T.; Band, P.R.; Bennett, J.M.; Bertino, J.R.; Cohen, M.H.; Douglass, H.O. Jr.; Engstrom P.F.; Ezdinli, E.Z.; Horton, J.; Johnson, G.J;

Moertel, C.G.; Oken, M.M.; Perlia, C.; Rosenbaum, C.; Silverstein, M.N.; Skeel, R.T.; Sponzo, R.W.; Tormey, D.C.: Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980, 69(4):491-7.

Dworkin, M.S.; Williamson, J.M.: AIDS wasting syndrome: trends, influence and opportunistic infections, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 33(2):267-73.

Fearon, K.C.H.; Moses, A.G.W.: Cancer cachexia. *Int J of Cardiology*, 2002, 85:73-81.

Fride, E.; Bregman, T.; Kirkham, T.C.: Endocannabinoids and Food Intake: Newborn Suckling and Appetite Regulation in Adulthood. *Biol And Med* 2005, 230(4):225-234.

Garrow, J.S.; Webster, J.: Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985, 9(2):147-53.

Geller, F.; Reichwald, K.; Dempfle, A.; Illig, T.; Vollmert, C.; Herpertz, S.; Siffert, W.; Platzer, M.; Hess, C.; Gudermann, T.; Biebermann, H.; Wichmann, H.E.; Schafer, H.; Hinney, A.; Hebebrand, J.: Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 2004, 74:572-81.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V.; Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, 5. Auflage, 2006.

Gotoda, T.; Scott, J.; Aitman, T.J.: Molecular screening of the human melanocortin-4 receptor gene: identification of a missense variant showing no association with obesity, plasma glucose, or insulin. *Diabetologia* 1997, 40:976-9.

Gray, D.S.: Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am* 1989, 73(1):1-13.

De Gruyter, W.: Kachexie. *Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch*, 258. Auflage, Berlin 1998.

von Haehling, S.; Genth-Zotz, S.; Anker, S.D.; Volk, H.D.: Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int Jour Of Cardiology* 2002, 85(1) 173-183.

Heid, I.M.; Vollmert, C.; Hinney, A.; Doring, A.; Geller, F.; Lowel, H.; Wichmann, H.E.; Illig, T.; Hebebrand, J.; Kronenberg, F.: Association of the 103I MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet* 2005, 42:e21.

Hemming, L.; Maher, D.: Understanding cachexia and excessive weight loss in cancer. *Br J Community Nurs* 2005, 10(11):492-5.

Hinney, A.; Hoch, A.; Geller, F.; Schafer, H.; Siegfried, W.; Goldschmidt, H.; Remschmidt, H.; Hebebrand, J.: Ghrelin gene: Identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J Clin. Endocrinol. Metab* 2002, 87(6):2716.

Hinney, A.; Hohmann, S.; Geller, F.; Vogel, C.; Hess, C.; Wermter, A.K.; Brokamp, B.; Goldschmidt, H.; Siegfried, W.; Remschmidt, H.; Schafer, H.; Gudermann, T.; Hebebrand, J.: Melanocortin-4 receptor gene: case-control study and transmission dis-

equilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:4258-67.

Hinney, A.; Schmidt, A.; Nottebom, K.; Heibult, O.; Becker, I.; Ziegler, A.; Gerber, G.; Sina, M.; Gorg, T.; Mayer, H.; Siegfried, W.; Fichter, M.; Remschmidt, H.; Hebebrand, J.: Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84:1483-6.

Hirai, K.; Hussey, H.J. , Barber, M.D.; Price, S.A.; Tisdale, M.J.. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res.* 1998 1;58(11):2359-65.

Inui, A.: Cancer Anorexia-Cachexia-Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin* 2002, 52(2): 72-91.

Khan, Z.H.; Simpson, E.J.; Cole, A.T.; Holt, M.; Mac Donald, I; Pye, D.; Austin, A.; Freeman, J.G.: Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term-treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Therapy* 2003,17(5): 677-682.

Kim, H.L.; Beldegrun, A.S.; Freitag, D.G.; Bui, M.H.; Han, K.R.; Dorey, F.J.; Figlin, R.A.: Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis. *Clin Urol* 2003,170(5):1742-1746.

Klippstein-Grobusch, K.; Kroke, A.; Boeing, H.: Reproducibility of self-reported past body weight. *Eur J Clin Nutr* 1998,52(7):525-8.

Knoll, S.: Molekularen Mechanismen zur Entstehung einer Tumorkachexie am Beispiel des Melanocortin-4 Rezeptors, noch nicht veröffentlicht.

Knoll, S. and Zimmer, S.; Inney, A.; Scherag, A.; Neubauer, A.; Hebebrand, J.: Val103Ile polymorphism of the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) in cancer cachexia, noch nicht veröffentlicht.

Kotler, D. P.: Cachexia. *Ann Intern Med* 2000, 33(8):622-34.

Laviano A, Meguid MM, Guisjarro A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Molfino A, Fanelli FR.: Antimyopathic effects of carnitine and nicotine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006 9(4):442-8.

Lechan, R.M.; Tatro, J.B.: Hypothalamic Melanocortin Signaling in Cachexia. *Endocrinology* 2001 142(8):3288-3291.

Mac Donald, N.; Easson, A.M.; Mazurak, V.C.; Dunn, G.P.; Baracos, V.E.: Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003, 197(1):143-61.

Macinnis, R.J.; English, D.R.: Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control.* 2006 (8):989-1003.

Markison, S.; Foster, A.C.; Chen, C.; Brookhart, G.B.; Hesse, A.; Hoare, S.R.; Fleck, B.A.; Brown, B.T.; Marks, D.L.: The regulation of feeding and metabolic rate and the prevention of murine cancer cachexia with a small-molecule melanocortin-4 receptor antagonist. *Endocrinology* 2005, 146:2766-73.

Marks, D.L.; Ling, N; Cone R.D.: Role of Central Melanocortin System in Cachexia. *Cancer Research* 2001, 61 (4): 1432-1438.

Martignoni, M.E.; Kunze, P.; Friess, H.: Cancer Cachexia. *Mol Cancer* 2003, 2(1):36.

Miller, S.A.; Dykes, D.D.; Polesky, H.F.: A simple procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988, 16:1215.

Nicholson, J.R.; Kohler, G.; Schaerer, F.; Senn, C.; Weyermann, P.; Hofbauer, K.G.: Peripheral administration of a melanocortin 4-receptor inverse agonist prevents loss of lean body mass in tumor-bearing mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 317(2):771-7.

Pavelka, J.C.; Brown, R.S.; Karlan, B.Y.; Cass, I.; Leuchter, R.S.; Lagasse, L.D.; Li, A.J.: Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006, Epub ahead of print.

Payette, H.; Kergoat, M.J.; Shatenstein, B.; Boutier, V.; Nadon, S.: Validity of self-reported height and weight estimates in cognitively-intact and impaired elderly individuals. *J Nutr Health Aging* 2000, 4(4):223-8.

Perry, G.S.; Byers, T.E.; Mokdad, A.H.; Serdula, M.K.; Williamson, D.F.: The validity of self-reports of past body weights by U.S. adults. *Epidemiology* 1995, 6(1):61-6.

Rappaport, H.; Berard, C.W.; Butler, J.J.; Dorfman, R.F.; Lukes, R.J.; Thomas, L.B.: Report of the Committee on Histopathological Criteria Contributing to Staging of Hodgkin's Disease. *Cancer Res* 1971, 31(11):1864-1865.

Rossi Fanelli, F.; Laviano, A.: Cancer anorexia: a model for understanding and treatment of secondary anorexia. *Int J Cardiol* 2002 (2002), 85(1): 67-72.

Ruddick J.P.; Evans A.K.; Nutt D.J.; Lightman S.L.; Rook G.A.; Lowry C.A.: Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 2006, 8(20):1-27.

Rüfer, A.; Tobler, A.; Tichelli, A.; Wuillemin, W.A.: Myeloproliferative Syndrome: Polycythaemia vera, essentielle Thrombozythämie, Osteomyelofibrose. *Schweiz Md Forum* 2003, Nr. 43.

Rutanen, J.; Pihlajamäki, J.; Karhapa, P.; Vauhkonen, I.; Kuusisto, J.; Moilanen Mykkanen L.; Laakso, M.: The Val103Ile polymorphism of melanocortin-4 receptor regulates energy expenditure and weight gain. *Obes Res* 2004, 12:1060-6.

Sartin, J.L.; Wagner, C.G.; Marks, D.L.; Daniel, J.A.; McMahon, C.D.; Obese, F.Y.; Partridge, C.: Melanocortin-4 receptor in sheep: a potential site for therapeutic intervention in disease models. *Domest Anim Endocrinol* 2005, 29:446-55.

Schulz KF, Grimes DA. Multiplicity in randomised trials II: subgroup and interim analyses. *Lancet*. 2005, 7-13;365(9471):1657-61.

Siegenthaler, W.: Differentialdiagnose Innere Krankheiten-vom Symptom zur Diagnose, 19. Auflage, Stuttgart, 2005.

Tamakoshi, K.; Yatsuya, H.; Kondo, T.; Hirano, T.; Hori, Y.; Yoshida, T.; Toyoshima, H.: The accuracy of long-term recall of past body weight in Japanese adult men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27(2):247-52.

Tao, Y.X.; Segaloff, D.L.: Functional Analyses of Melanocortin-4 Receptor Mutations Identified from Patients with Binge Eating Disorder and Non-obese or Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(10):5632-8.

Tisdale, M.J.: Cachexia in Cancer Patients. *Nature-Reviews* 2002, 2(11):862-71.

Tisdale, M.J.: The „cancer cachectic factor“ . *Support Care Center* ,2003, 11:73-78.

Tsimberidou, A.M.; O'brien S.; Kantarjian, H.M.; Koller, C.; Hagemester, F.B.; Fayad, L.; Lerner, S.; Bueso-Ramos, C.E.; Keating, M.J.: Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006, 107(6):1294-1302.

Uomo, G.; Galluci, F.; Rabitti, P.G.: Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP* 2006, 7(2):157-62.

Vaisse, C.; Clement, K.; Durand, E.; Hercberg, S.; Guy-Brand, B.; Froguel, P.: Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest.* 2000; 106(2):253-262.

Volkenandt, M.; Lohr, M.; Dicker, A.P.: Gene amplification by the polymerase chain reaction. *Dtsch Med Wochenschr* 1990, 115(17):670-6.

Watson C.J.; Gaunt, L.; Evans, G.; Patel, K.; Harris, R.; Strachan, T.: A disease-associated germline deletion maps the type 2 neurofibromatosis (NF2) gene between the Ewing sarcoma region and the leukaemia inhibitory factor locus. *Hum Mol Genet* 1993, 2(6):701-4.

Wilcock, A.: Anorexia: a taste of things to come? *Palliat Med* 2006;20(1):43-5.

Wisse, B.E.; Frayo, R.S.; Schwartz, M.W.; Cummings D.E.: Reversal of Cancer Anorexia by blockade of Central Melanocortin-Receptors in Rats. *Endocrinology* 2001, 142(8):3292-301.

Witte, K.K.; Clark, A.L: Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Journal of Cardiology* 2002, 85(1):23-31.

World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. 1995 WHO Technical Report Services.

Xiang, Z.; Litherland, S.A.; Sorensen, N.B.; Proneth, B.; Wood, M.S.; Shaw, A.M.; Millard, W.J.; Haskell-Luevano, C.: Pharmacological Characterization of 40 Human Melanocortin-4 Receptor Polymorphisms with the Endogenous Proopiomelanocortin-

Derived Agonists and the Agouti-Related Protein (AGRP) Antagonist. *Biochemistry* 2006 13,45(23):7277-88.

Zurcher, G.: Anorektisches Syndrom . *Z Gastroenterology* 2002, 40(1):71-75.

Anhang

A: Erhebungsbogen

 Patienteninformation

 Patienten-Einverständniserklärung

Erhebungsbogen

Kodierung: MR ___ ___ ___

I.)

1.1 Aktuelles Datum: _____

1.2 Geburtsjahr: 19 ___ ___

1.3 Geschlecht: männlich weiblich

II.)

2.1 Tumorlokalisation: A Lunge
 B Mamma
 C kolorektal
 D andere häufige GI
 E Prostata
 F Lymphome
 G Knochenmark
 H sonstige

2.2 Tumor: _____

2.3 Stadium: bei Diagnose _____

2.4 Wann wurde jetzige Tumorerkrankung
erstmal diagnostiziert? _____

III.)

3.1 aktuell gemessene Körperhöhe: _____ cm

3.2 aktuell gemessenes Körpergewicht : _____ kg

Gewichtsanamnese

3.3 erfragtes Gewicht:

höchstes Gewicht im Erwachsenenalter: ___ ___ ___ kg

1 Jahr vor Diagnosestellung ___ ___ ___ kg

bei Diagnosestellung ___ ___ ___ kg

bzw. vor Therapiebeginn ___ ___ ___ kg

IV.)

4.1 Behandlung:

Operation:	ja	<input type="radio"/>	nein	<input type="radio"/>
Chemotherapie:	ja	<input type="radio"/>	nein	<input type="radio"/>
Strahlentherapie	ja	<input type="radio"/>	nein	<input type="radio"/>

Sonstige: _____
keine

4.2 Gewichtsveränderungen währenddessen _____

V.)

5.1 Veränderungen beim Appetit?

wann? therapieabh.?

Zunahme	<input type="radio"/>	_____
Abnahme	<input type="radio"/>	_____
Keine Veränderung	<input type="radio"/>	_____
Sonstiges		_____

VI.)

6.1 Bitte kreuzen Sie an, ob Ihrer Einschätzung nach das aktuelle Gewicht des/r Patienten/in Folge einer Tumorkachexie ist:

1 eindeutig ja	<input type="radio"/>
2 höchstwahrscheinlich ja	<input type="radio"/>
3 wahrscheinlich ja	<input type="radio"/>
4 wahrscheinlich nicht	<input type="radio"/>
5 nein	<input type="radio"/>



Informationen zur Studie „Molekulargenetische Mechanismen der Kachexie“

Bei einzelnen Menschen kommt es im Rahmen einer Tumorerkrankung zu einer ausgeprägten Gewichtsabnahme (Kachexie). Die Gründe hierfür sind bislang unbekannt. Es wird vermutet, dass bestimmte Botenstoffe im Gehirn den Appetit unterdrücken. Da aber nicht jeder mit einer solchen Erkrankung eine Gewichtsabnahme erfährt, ist davon auszugehen, dass auch erbliche Faktoren an der Entstehung einer solchen Kachexie beteiligt sind.

Unsere Untersuchung zielt darauf ab, die Erbanlagen zu identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Kachexie einhergehen.

Um solche Erbanlagen erkennen zu können, ist eine Blutentnahme von 10 ml Vollblut erforderlich. Diese können im Rahmen einer ohnehin zu erfolgenden Blutentnahme zusätzlich abgenommen werden. Im Einzelfall ist hierfür auch eine eigenständige Blutentnahme erforderlich. An der Einstichstelle kann das Auftreten einer Reizung bzw. Schwellung und Schmerzen nicht ausgeschlossen werden.

Der Sie untersuchende Arzt/Ärztin wird Sie kurz zu Ihrem bisherigen Gewichtsverlauf befragen. Nur hierdurch ist es möglich, festzustellen, ob und inwieweit Ihr aktuelles Gewicht unterhalb Ihres Gewichtes vor Erkrankungsbeginn liegt.

Sowohl die Blutprobe als auch der Erhebungsbogen, auf denen Angaben zu Ihrer Grunderkrankung und dem Gewichtsverlauf festgehalten sind, werden vollständig anonymisiert. Dies bedeutet, dass keinerlei Untersuchungsergebnisse mit Ihren persönlichen Daten in Verbindung gebracht werden können. Sowohl die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchungen als auch die Daten des Erhebungsbogens werden statistisch ausgewertet. Hierbei kann auch die Hinzuziehung einer externen Forschungsstelle erfolgen, wobei hier ebenfalls keinerlei Rückführung auf Ihre persönlichen Daten möglich ist.

Wir möchten uns bei Ihnen für die Teilnahme an unserer Untersuchung sehr bedanken!

Prof. Dr. Neubauer

Prof. Dr. Hebebrand

KLINIKUM

der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Immunologie

Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer

Klinik für Hämatologie/Onkologie/Immunologie, 35033 Marburg

Hausanschrift: Baldingerstraße, 35043 Marburg

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (06421) 28-66272 / 28- 66273

Telefax: (06421) 28-66358

Email: neubauer@mail.uni-marburg.de

Internet: www.med.uni-marburg.de/haemonko

Aktenzeichen:

Datum:

Bearbeiter:

Einverständniserklärung in die Untersuchung „Molekulargenetische Mechanismen der Kachexie“

Ich erkläre mich damit einverstanden, an der oben genannten Untersuchung teilzunehmen. Ich bin über die Untersuchung informiert worden und habe das entsprechende Informationsblatt erhalten und gelesen. Ich bin damit einverstanden, daß für molekulargenetische Untersuchungen 10 Milliliter Blut entnommen werden, und dass die Daten für wissenschaftliche Zwecke in anonymisierter Form gespeichert werden. Ich bin darüber informiert worden, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen von dieser Studie zurücktreten kann, ohne dass mir hieraus Nachteile entstünden.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift

B Abkürzungsverzeichnis

AC	Ambulante Chemotherapie
AG	Arbeitsgemeinschaft
AGRP	englisch: <i>Agouti-Related-Peptide</i>
AIDS	englisch: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> -erworbenes Immun-Defizit-Syndrom
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
BIA	Bioelektische Impedanzmessung
BMI	englisch: <i>Body Mass Index</i> –Körpermassenindex in kg/m ²
CACS	englisch: <i>Cancer Anorexia Cachexia Syndrome</i> -Krebs Anorexie Kachexie Syndrom
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
CUP	englisch: <i>Cancer of unknown primary</i> : Krebs unbekanntem Ursprungs
EKG	Elektrokardiogramm
EPA	Eicosapentaensäure
Ess.TZH	essentielle Thrombozythämie
G/A Genotyp	Guanin/Adenosin-Genotyp
ICD	International Classification of Diseases
Ile	Isoleucin
Il	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
KMT	Knochenmarktransplantation
LMF	Lipid-mobilisierender Faktor
MC3-R	Melanocortin3-Rezeptor
MC4-R	Melanocortin4-Rezeptor

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
mRNA	englisch: <i>messenger Ribonuclein Acid</i>
MSH	Melanotropin
MÜZ	Mittlere Überlebenszeit
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NPY	Neuropeptid Y: Neurotransmitter
NSAP	Nicht-steroidale Antiphlogistika
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OMF	Osteomyelofibrose
POMC	Pro-Opio-Melanocortin
PCR	englisch: <i>Polymerase Chain Reactio</i> : Polymerasekettenreaktion
PCV	Polycythämia vera
PIF	Proteolyse-induzierende-Faktor
POMC	Pro-Opio-Melanocortin: Genort mit verschiedenen Nukleotidsequenzen, u.a. für α -MSH
RCC	englisch: <i>Renal Cell Carcinoma</i> : Nierenzellkarzinomen
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
SHU9119	Antagonist am MC3-/MC4-Rezeptor
TB-Ratten	Tumour-Bearing Ratten
THC	Tetrahydrocannabinol
TM	Tumor
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
UCP	Englisch: <i>Uncoupled-Protein</i>
WHO	englisch: <i>World Health Organizatio</i> : Weltgesundheitsorganisation

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die nachfolgenden Damen und Herren, denen ich hiermit herzlich danke:

Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Christiansen, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Geus, Görg, Gotzen, Griss, Gudermann, Happel, Hebebrand, Hellinger, Hofmann, Jungclas, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lang, Lemke, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Renschmidt, Renz, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Seitz, Steininger, Seyberth, Voigt, Weihe, Werner, Wulf

Danksagung

Herrn Prof. Hebebrand danke ich für die sehr engagierte und persönliche Betreuung dieser Arbeit und die freundliche und ermutigende Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Neubauer danke ich für die gute Zusammenarbeit mit seinem Institut und die engagierte Betreuung.

Frau Dr. Hinney danke ich für die Unterstützung bei den molekulargenetischen Aspekten dieser Arbeit und die gute Zusammenarbeit.

Insbesondere danke ich allen Mitarbeitern der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und den Mitarbeitern der hämatologisch-onkologischen Ambulanz des Institutes für Hämatologie, Onkologie und Immunologie der Philipps-Universität Marburg. Für die hervorragende und stets freundliche Zusammenarbeit danke ich vor allem Herrn PD Dr. Schwella, Frau Kathrin Schellenberg, Frau Barbara Schneider und Frau Isolde Wagner.

Besonderer Dank gilt natürlich den Patienten der hämatologisch-onkologischen Ambulanz, die freiwillig an der Untersuchung teilgenommen haben und fast ausnahmslos dazu bereit waren, Blut für molekulargenetische Untersuchungen zu geben.

Susanne Knoll danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik und Unterstützung.

Abschließend möchte ich ganz besonders meinem Vater und Maria, meiner Mutter und dem Rest meiner Familie und Freunde dafür danken, dass sie mich immer voll Vertrauen, Interesse, Liebe und finanziell unterstützt haben.