

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Frauenklinik und Poliklinik  
des Klinikum rechts der Isar  
(Direktorin: Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Untersuchungen zur Kachexie und Sarkopenie beim  
fortgeschrittenen Ovarialkarzinom**

Philipp David Hederich

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. M. B. Kiechle  
2. Priv.-Doz. Dr. A. Schnelzer

Die Dissertation wurde am 01.09.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.2017 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>iii</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Kachexie</b>	<b>4</b>
1.1.1 Definition	4
1.1.2 Diagnostische Kriterien	5
1.1.3 Skelettmuskelindex	6
1.1.4 Sarkopenie	7
1.1.5 Epidemiologie	8
1.1.6 Klinische Bedeutung der Kachexie	9
1.1.7 Ursachen von Kachexie	10
Verlust von Muskelmasse	10
Verlust von Fettgewebe	11
Gesteigerter Ruheenergieumsatz	11
1.1.8 Die Rolle von Activin A	15
1.1.9 Therapieansätze	17
<b>1.2 Das Ovarialkarzinom</b>	<b>23</b>
1.2.1 Epidemiologie	23
1.2.2 Risikofaktoren	24
1.2.3 Histologie und Stadieneinteilung	25
1.2.4 Therapie	29
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>31</b>
<b>2.1 Das Patientenkollektiv</b>	<b>31</b>
2.1.1 CT – Kollektiv	31
2.1.2 Activin A – Kollektiv	31

<b>2.2 Messung des Skelettmuskelindexes</b>	<b>32</b>
<b>2.3 Bestimmung von Activin A</b>	<b>34</b>
<b>2.4 Proteinbestimmung</b>	<b>35</b>
<b>2.5 Statistische Methoden</b>	<b>36</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>37</b>
<b>3.1 Studienkollektiv „Sarkopenie“</b>	<b>37</b>
<b>3.2 Studienpopulation der prognostischen Untersuchungen</b>	<b>40</b>
<b>3.3 Prognostische Bedeutung von Sarkopenie</b>	<b>46</b>
<b>3.4 Untersuchungen zum longitudinalen Verlauf der Muskelmasse</b>	<b>48</b>
<b>3.5 Das Activin A – Kollektiv</b>	<b>51</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>54</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>82</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ActRIIB	Activin-Rezeptor IIB
ATP	Adenosintriphosphat
BCA	Bicinchoninsäure
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BRCA Gen	<i>Breast Cancer Gen</i>
BSA	Rinderserumalbumin
Capture AB	<i>Capture Antibody</i>
CASCO	<i>Cachexia Score</i>
CT	Computertomographie
Detection AB	<i>Detection Antibody</i>
DEXA	Dual-Röntgen-Absorbtimetrie
ED	Erstdiagnose
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EPA	Eicosapentaensäure
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FAACT	<i>Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy</i>
FFM	Fettfreie Körpermasse
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HNPCC	<i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRP	Meerrettichperoxidase
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
KI	Konfidenzintervall

LMF	<i>Lipid-mobilizing-factor</i>
MUST	<i>Minimal Universal Screening Tool</i>
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NRS	<i>Nutrition Risk Screening</i>
PBS	Phosphatgepufferte Kochsalzlösung
PIF	<i>Proteolysis-inducing-factor</i>
SD	Standardabweichung
SGA	<i>Subjective Global Assessment</i>
SMI	Skelettmuskelindex
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
TBS	Tris-gepufferte Kochsalzlösung
TGF $\beta$	<i>Transformin growth factor <math>\beta</math></i>
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
UCP	<i>Uncoupling Protein</i>
UICC	<i>International Union against Cancer</i>

# 1. Einleitung

Der aus dem Griechischen stammende Begriff der Kachexie beschreibt eine bis heute trotz intensiver Forschung kaum verstandene Begleiterscheinung bei konsumierenden Erkrankungen. Es handelt sich hierbei um ein eigenständiges, multifaktorielles Syndrom, welches gekennzeichnet ist durch einen fortschreitenden Gewichtsverlust aufgrund des Verlustes von Skelettmuskelmasse und teilweise auch Fettmasse. Das Syndrom der Sarkopenie wird beschrieben als übermäßiger Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft ohne wesentliche Gewichtsabnahme und/oder Verlust an Fettmasse. Kachexie und Sarkopenie überlappen sich teilweise, wodurch eine tatsächliche Abgrenzung schwierig ist (Bauer et al. 2008, Fearon et al. 2011).

Dieser Zustand des gemeinsamen Auftretens von Gewichtsverlust und Sarkopenie ist durch eine konventionelle Supportivernährung nicht vollständig reversibel, führt zu einer fortschreitenden funktionellen Beeinträchtigung bei den Betroffenen (Fearon et al. 2011) und gilt als Ursache für ca. 20 % aller Krebstode (Tisdale 2002). Mit einer Inzidenz von bis zu 80 % je nach Tumorentität, ist Gewichtsverlust ein sehr häufiges Problem bei onkologischen Patienten. Führend sind hier die gastrointestinalen Tumore wie das Pankreaskarzinom oder das Magenkarzinom mit jeweils 83 %. Bei den gynäkologischen Tumoren wird für das Mammakarzinom eine Inzidenz von 10-35 % angegeben (Laviano und Meguid 1996). Explizite Daten für das Ovarialkarzinom gibt es bislang nicht.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte die Prävalenz von Kachexie und deren Bedeutung als prognostischer Faktor beim Ovarialkarzinom des Menschen untersucht werden. Da verlässliche Daten über die Gewichtsveränderung vor der Erstdiagnose fehlen, konnte dies nur über die Bestimmung prävalenter Sarkopenie geschehen.

Eine Möglichkeit, Sarkopenie als alleinstehendes Kriterium bei betroffenen Patienten zu bestimmen, besteht in der CT-gesteuerten Messung der lumbalen Skelettmuskelfläche, welche eine hohe Korrelation mit der gesamten Skelettmuskelmasse des Körpers zeigt (Mitsiopoulos et al. 1998, Shen et al. 2004, Mourtzakis et al. 2008, Prado et al. 2008).

Diese Methode erlaubt es, Vergleiche zwischen verschiedenen Tumorentitäten anzustellen und die Prävalenz der Tumorkachexie abzuschätzen, auch wenn verlässliche Informationen zum erfahrenen Gewichtsverlust fehlen. In verschiedenen Studien konnte bereits demonstriert werden, dass das Vorliegen von Sarkopenie bei unterschiedlichen onkologischen Grunderkrankungen als unabhängiger Prognosefaktor für Überleben und Therapieerfolg herangezogen werden kann. Untersucht wurden hier Patientenkollektive mit hepatozellulärem, Bronchial-, Kolon-, Nierenzell- oder metastasiertem Mammakarzinom (Prado et al. 2008, Prado et al. 2009, Tan et al. 2009, Antoun et al. 2010, Peng et al. 2011, Liefers et al. 2012, Prado et al. 2012, Martin et al. 2013). Eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Tumorkachexie wird unter anderem dem von epithelialen Ovarialkarzinomen gebildeten und im Serum betroffener Patientinnen nachgewiesenen Activin A und dessen Signalweg zugeschrieben (Welt et al. 1997, Fearon et al. 2012). In einem Experiment konnte gezeigt werden, dass eine Blockade des ActRIIB (Rezeptor des Activin A/Myostatin Signalweges) bei Mäusen mit Ovarialkarzinom einen weiteren Skelettmuskelverlust vermeiden sowie früheren Verlust an Skelettmuskelmasse ohne Einfluss auf das Tumorstadium rückgängig machen kann, was letztlich zu einem deutlich verlängerten Überleben führt (Zhou et al. 2010).

Tumorkachexie und Sarkopenie werden beide seit dem 19. Jahrhundert als charakteristische Symptome des fortgeschrittenen Ovarialkarzinomes beobachtet (Lerch 1889, Pfannenstiel 1895). Mangelernährung und Gewichtsverlust bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurden außerdem bisher häufig beschrieben und sind dringend interventionsbedürftig, da beide mit einem negativen Effekt auf

Therapieeffizienz und Prognose einhergehen (Gil et al. 2006, Hess et al. 2007, Laky et al. 2007, Balogun et al. 2012). Trotz alldem gibt es in der Literatur wenig Information über Tumorkachexie/Sarkopenie im Zusammenhang mit dem Ovarialkarzinom des Menschen. Betrachtet man in diesem Kontext die zunehmende Übergewichtigkeit der Durchschnittsbevölkerung, so lässt dies vermuten, dass Sarkopenie unter Umständen einen besseren Prognosefaktor für den Therapieerfolg und das Überleben darstellen könnte, als ein durch den Patienten berichteter Gewichtsverlust vor der Diagnose der Grunderkrankung (Prado et al. 2008, Tan et al. 2009, Martin et al. 2013, Anandavadivelan et al. 2015, Kuroki et al. 2015).

In dieser Arbeit wurde Sarkopenie in einem Patientenkollektiv von Ovarialkarzinompatientinnen mittels CT-Vermessung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf der Erkrankung untersucht. Ziel war es, die Prävalenz der Sarkopenie beim Ovarialkarzinom zu bestimmen und deren Auswirkung auf das Überleben der Betroffenen zu untersuchen. Desweiteren wurde Activin A im Aszites von Ovarialkarzinompatientinnen mittels ELISA quantifiziert, um ebenfalls Aussagen über dessen prognostische Bedeutung machen zu können und mit CT-morphologischen Kriterien der Sarkopenie zu vergleichen.

## 1.1 Kachexie

### 1.1.1 Definition

Schon Hippokrates beobachtete das Phänomen der Auszehrung und fortschreitenden Entkräftung bei schwer kranken und sterbenden Menschen (Kotler 2000). Betrachtet man den Begriff „Kachexie“ als solchen, so wird er aus den beiden griechischen Wörtern „kakos“ und „hexis“ gebildet und beschreibt nichts anderes als einen „schlechten Zustand“. Trotz langjähriger Forschung ist jedoch immer noch nicht geklärt, welches die genauen Ursachen für diese bei konsumierenden Erkrankungen auftretende Begleiterscheinung sind. Dies führte dazu, dass lange Zeit auch keine allgemein gültige Definition zur Verfügung stand.

Tisdale bezeichnet „Kachexie“ als einen fortschreitenden Gewichtsverlust, basierend auf dem Abbau von Fett- und Skelettmuskelgewebe bei Patienten, die an chronischen Erkrankungen wie HIV, Krebs, rheumatoider Arthritis oder beispielsweise Morbus Crohn und anderen schweren Entzündungen leiden (Tisdale 2002). 2011 haben sich Wissenschaftler um Fearon et al. zusammengesetzt um eine allgemein gültige Definition in Form einer Konsenserklärung zu formulieren. Sie beschreiben Tumorkachexie als ein eigenständiges, multifaktorielles Syndrom bei onkologischen Patienten, welches gekennzeichnet ist durch einen fortschreitenden Gewichtsverlust in Kombination mit dem Verlust von Skelettmuskelmasse. Ein Verlust von Fettmasse ist dabei nicht zwangsläufig obligat.

Dieser Zustand ist durch eine konventionelle Supportivernährung nicht vollständig reversibel und führt zu einer fortschreitenden funktionellen Beeinträchtigung bei den Betroffenen. Als pathophysiologisches Charakteristikum gelten eine negative Protein- und Energiebilanz, verursacht durch eine Kombination von reduzierter Nahrungsaufnahme und bestimmten metabolischen Veränderungen im Organismus der Betroffenen (Fearon et al. 2011).

Klinisches Hauptmerkmal ist bei Erwachsenen der Gewichtsverlust in Verbindung mit einer systemischen Entzündungsreaktion (Evans et al. 2008). Anorexie, definiert als Appetitlosigkeit und frühes Sättigungsgefühl, kann als Begleitsymptom auftreten, ist jedoch nicht zwangsläufig mit der Entstehung einer Kachexie vergesellschaftet und vor allem nicht die alleinige Ursache derselben (Tisdale 2002).

### **1.1.2 Diagnostische Kriterien**

Ein ungewollter Gewichtsverlust von  $> 5\%$  in 6 Monaten ohne Hungern oder ein BMI von  $< 20 \text{ kg/m}^2$  mit einem Gewichtsverlust von  $> 2\%$  oder ein mit Sarkopenie gleichzusetzender Skelettmuskelindex und ein Gewichtsverlust von  $> 2\%$  bei Vorhandensein einer onkologischen Grunderkrankung sind die Kriterien zum Erfüllen einer Tumorkachexie laut der Konsenserklärung durch Fearon et al. von 2011 (Fearon et al. 2011).

Anhand eines 3-Stufen-Modells lässt sich die Tumorkachexie in 3 unterschiedliche Stadien klinischer Relevanz einteilen. Sind die oben genannten Kriterien noch nicht erfüllt, besteht aber ein leichter Gewichtsverlust von  $< 5\%$  und sind weitere Begleiterscheinungen wie Anorexie oder bestimmte Stoffwechselstörungen vorhanden, so handelt es sich um das Stadium der Prä-Kachexie. Diese schreitet je nach Tumorentität, prävalenter systemischer Entzündung oder Ansprechen auf die Therapie der Grunderkrankung unterschiedlich stark fort und endet mit dem Stadium der refraktären Kachexie. Hier zeigt sich kein weiteres Ansprechen auf eine Therapie der fortgeschrittenen Grunderkrankung. Es besteht eine starke Einschränkung der körperlichen Funktion und eine Lebenserwartung von weniger als drei Monaten. Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des 3-Stufen-Modells nach Fearon (Fearon et al. 2011).

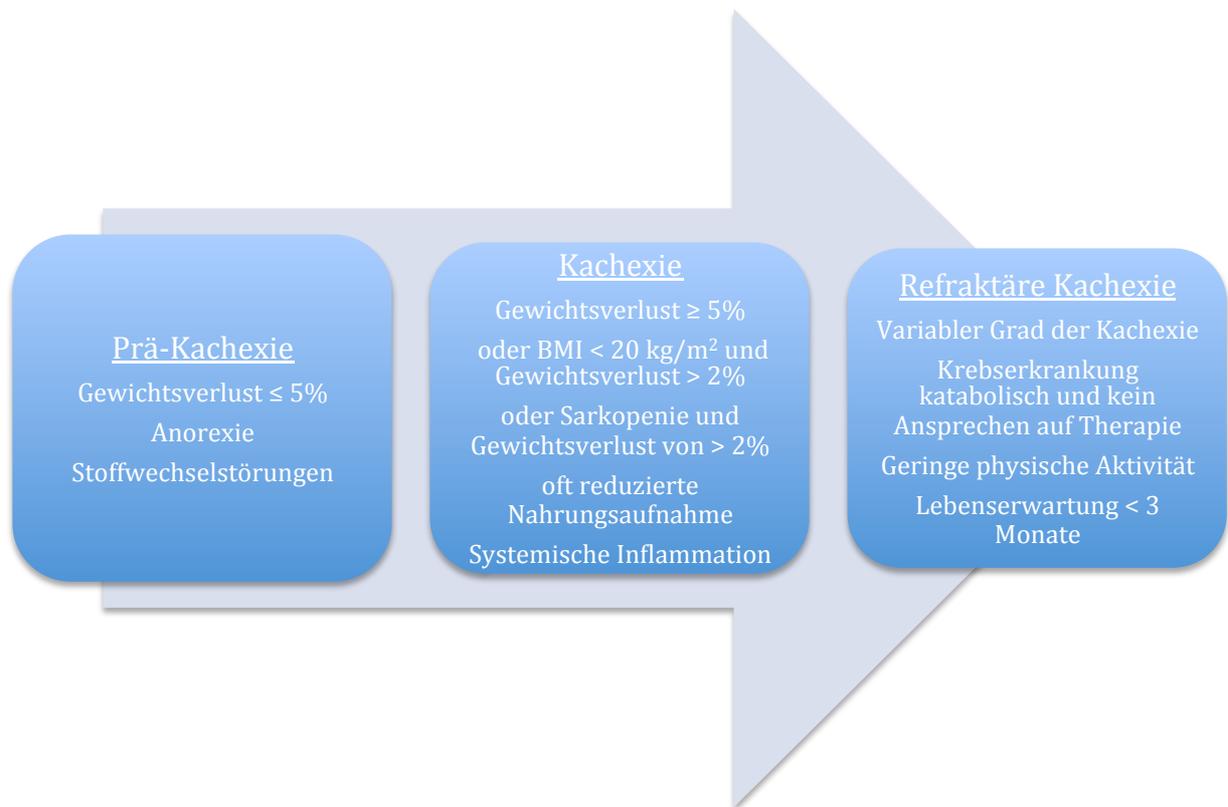


Abb. 1. Darstellung des 3-Stufen-Modells der Tumorkachexie nach Fearon et al., 2011.

### 1.1.3 Skelettmuskelindex (SMI)

Durch die Verwendung des Skelettmuskelindex lässt sich eine Sarkopenie objektivierbar messen (Shen et al. 2004).

Zur Messung des Skelettmuskelindex stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Als allgemein akzeptierte Regel gilt eine absolute Muskelmasse unter der 5. Perzentile (Fearon et al. 2011). Diese lässt sich quantifizieren durch Messung der mittleren Oberarmmuskelfläche mittels Antropometrie (Männer  $< 32 \text{ cm}^2$ , Frauen  $< 18 \text{ cm}^2$ ) (Jette 1983), durch Messung des Skelettmuskelindex mittels Dualer-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) (Männer  $< 7,26 \text{ kg/m}^2$ , Frauen  $< 5,45 \text{ kg/m}^2$ ) (Baumgartner et al. 1998) oder durch Messung der fettfreien Körpermasse durch bioelektrische Impedanz (Männer  $< 14,6 \text{ kg/m}^2$ , Frauen  $< 11,4 \text{ kg/m}^2$ ) (Janssen et al.

2002). Eine weitere Möglichkeit ist die Messung des lumbalen Skelettmuskelindex, bestimmt durch computertomographische Bildgebung, welche auch in dieser Arbeit Anwendung gefunden hat. Die hier in der Literatur angegebenen Grenzwerte liegen bei  $< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  für Männer sowie  $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  für Frauen (Prado et al. 2008).

#### **1.1.4 Sarkopenie**

Morley et al. definieren Sarkopenie als den mit fortschreitendem Alter auftretenden Verlust von Skelettmuskelmasse und Muskelkraft (Morley et al. 2001). Eine gemeinhin akzeptierte Definition, welche auch eine Anwendung in der Forschung finden konnte, fehlte jedoch lange Zeit. Diese folgte 2010 durch die EWGSOP (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*). Sarkopenie wird hier definiert als ein Syndrom, welches charakterisiert ist durch den fortschreitenden, generalisierten Verlust an Skelettmuskelmasse und Muskelkraft, was wiederum mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer körperlichen Behinderung, einer schlechten Lebensqualität und Tod einhergeht. Sarkopenie kann somit diagnostiziert werden, wenn ein Verlust von Muskelmasse in Verbindung mit Kraftverlust oder Leistungsminderung apparent wird (Cruz-Jentoft et al. 2010). Das Vorhandensein eines Sarkopenie definierenden Skelettmuskelindexes ist darüber hinaus neben einem relativ geringfügigen und dadurch retrospektiv unter Umständen schwer nachvollziehbarem Gewichtsverlust von mehr als 2 % Voraussetzung für die Diagnose der Kachexie (Fearon et al. 2011). Auch die Kachexie resultiert letztlich bekanntermaßen in einer herabgesetzten physischen Funktionalität. Eine Quantifizierung von Muskelkraft oder -leistung ist für ihre Diagnose jedoch nicht von Bedeutung (Fearon et al. 2011).

### 1.1.5 Epidemiologie

Je nach Tumorentität zeigt sich ein Gewichtsverlust bei bis zu etwa 80 % der betroffenen Patienten (Laviano und Meguid 1996), wobei dieser zumeist im fortgeschrittenen Stadium der jeweiligen Krankheit beobachtet wird, prinzipiell aber zu jedem Zeitpunkt auftreten kann und einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt (Tisdale 2002). Am Häufigsten tritt Gewichtsverlust mit 83 % beim Pankreas- oder Magenkarzinom auf, jedoch auch beim Ösophaguskarzinom, Karzinomen der Kopf- und Halsregion und kolorektalen oder Bronchialkarzinomen ist Gewichtsverlust ein relevantes Problem. Bezüglich der gynäkologischen Tumorerkrankungen wird beim Mammakarzinom eine Häufigkeit von 10-35 % angegeben. Explizite Daten über die Häufigkeit beim Ovarialkarzinom liegen nicht vor. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Inzidenz von Gewichtsverlust bei verschiedenen Tumorentitäten.

**Tabelle 1. Inzidenz für Gewichtsverlust bei Tumoren verschiedener Entitäten modifiziert nach Laviano et al., 1996.**

<b>Tumorentität</b>	<b>Inzidenz von Gewichtsverlust (%)</b>
<b>Pankreas</b>	83
<b>Magen</b>	83
<b>Ösophagus</b>	79
<b>Kopf/Hals</b>	72
<b>Kolorektal</b>	55-60
<b>Lunge</b>	55-66
<b>Prostata</b>	56
<b>Brust</b>	10-35
<b>Krebserkrankungen generell</b>	63

Aufgrund von Unterschieden im Phänotyp des Tumors und Genotyp des Patienten kann auch innerhalb einer Tumorentität die Häufigkeit für das Auftreten einer Kachexie stark variieren (Tisdale 2009).

### 1.1.6 Klinische Bedeutung der Kachexie

Der progrediente Verlust an Skelettmuskelmasse führt unweigerlich zur Reduktion der physischen Funktionalität und damit zu einem zunehmenden Verlust an Lebensqualität (Tisdale 2009). Es konnte außerdem ein geringeres Ansprechen auf Chemotherapie bei Patienten mit Gewichtsverlust gezeigt werden. So sprachen Patientinnen mit Mammakarzinom, welche keinen Gewichtsverlust erfahren hatten, 2,5 Mal häufiger auf eine Chemotherapie an als Patientinnen mit Gewichtsverlust in ihrer Anamnese (Dewys et al. 1980). Es gibt Grund zur Annahme, dass auch mit einer erhöhten von Chemotherapeutika ausgehenden Toxizität bei Patienten mit Skelettmuskelverlust zu rechnen ist (Prado et al. 2007, Prado et al. 2009, Prado et al. 2011). In etwa 20 % aller krebsbedingten Todesfälle ist die Ursache auf die direkten Folgen der Kachexie zurückzuführen, wobei in diesem Zusammenhang besonders die sich entwickelnde respiratorische Insuffizienz mit daraus entstehender Pneumonie eine Rolle zu spielen scheint (Windsor und Hill 1988). Der direkte Zusammenhang zwischen reduziertem Gesamtüberleben und starkem Muskelverlust konnte später in verschiedenen Untersuchungen bestätigt werden (Prado et al. 2008, Martin et al. 2013). Desweiteren werden erhöhte Komplikationsraten bei chirurgischen Eingriffen oder bei Strahlen- und Chemotherapie diskutiert (Donohoe et al. 2011). Lieffers et al. beobachteten ein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen und einen deutlich längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen und Skelettmuskelverlust (Lieffers et al. 2012). Der zum Todeszeitpunkt beobachtete Gewichtsverlust beträgt in der Regel 25-30 % (Tisdale 2009). Das Überleben scheint in direktem Zusammenhang mit dem absoluten Gewichtsverlust und der Gewichtsverlustrate zu stehen (Tisdale 2002).

### 1.1.7 Ursachen von Kachexie

Als Ursache für die Entstehung von Kachexie wird die Kombination aus einer reduzierten Nahrungsaufnahme und bestimmten metabolischen Veränderungen im Organismus des betroffenen Patienten gesehen, welche bis heute nicht wirklich aufgeklärt sind (Fearon et al. 2011). Im Zentrum dieser Veränderungen steht die durch den Tumor induzierte Aktivierung des Immunsystems im Sinne einer systemischen Entzündungsreaktion mit Hochregulation bestimmter proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  oder TNF- $\alpha$  (Baracos 2006), welche in unterschiedlicher Weise Einfluss auf die katabole Stoffwechsellage zu haben scheinen und möglicherweise auch selbst eine Anorexie induzieren können (Tisdale 2002). Zusammen mit dem vom Tumor selbst produzierten *Lipid-mobilizing-factor* (LMF) und dem *Proteolysis-inducing-factor* (PIF) werden sie auch unter dem Begriff der „Mediatoren der Tumorkachexie“ zusammengefasst (Tisdale 2002). Nach neueren Erkenntnissen scheint auch der sogenannte Activin/Myostatin-Signalweg eine mögliche Rolle in der Entstehung einer Kachexie zu spielen (Fearon et al. 2012). Grund für eine reduzierte Nahrungsaufnahme können neben der Anorexie auch verschiedene andere Faktoren wie psychoonkologische Belastung, Schmerzen, Übelkeit oder Medikamentennebenwirkungen in Form von Geruchs- und Geschmacksstörungen oder Entzündungen der Schleimhäute sein (Arends 2012).

#### Verlust von Muskelmasse

Seitens der metabolischen Veränderungen zeigt sich ein Verlust von Skelettmuskelmasse aufgrund eines erhöhten Proteinkatabolismus auf der einen Seite und einer verminderten Proteinsynthese auf der anderen Seite. Diese resultiert möglicherweise in der zunehmenden körperlichen Inaktivität und einem Mangel an Aminosäuren aufgrund der Produktion von Akute-Phase-Proteinen im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion (Tisdale 2002). Für den Abbau von Proteinen im Skelettmuskel sind hauptsächlich drei verschiedene proteolytische Systeme

verantwortlich. Diese sind die lysosomalen Proteine, Calcium-abhängige Calpaine im Zytosol und das ATP-abhängige Ubiquitin-Proteasom-System, von denen jedoch letzterem die wichtigste Bedeutung bezüglich des Proteinabbaus im Rahmen der Tumorkachexie zugeschrieben wird (Lecker et al. 1999) und welches durch die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-6 induziert werden kann (Argiles und Lopez-Soriano 1999, Burckart et al. 2010).

### **Verlust von Fettgewebe**

Der bei kachektischen Patienten beobachtete Untergang von Fettgewebe basiert hauptsächlich auf einer verstärkten Lipolyse (Ryden et al. 2008).

Anders als bei gesunden Vergleichspersonen oder Patienten ohne Gewichtsverlust kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren und Glycerin (Shaw und Wolfe 1987). Die zur Regulation der Geschwindigkeit dieser Reaktion notwendigen Enzyme sind die hormonsensitive Lipase und die Adipozyten-Triglycerid-Lipase, deren Aktivität bei an Tumorkachexie leidenden Patienten deutlich erhöht ist (Ryden und Arner 2007). Verschiedene Tiermodelle unterstützen die Annahme, dass Zytokine und der LMF beim Abbau des Fettgewebes ursächlich beteiligt sind (Inadera et al. 2002, Beck und Tisdale 2004, Bing et al. 2004). In einer Studie mit an gastrointestinalen Tumoren erkrankten Patienten mit ungewolltem Gewichtsverlust konnte dies nicht bestätigt werden (Ryden et al. 2008).

### **Gesteigerter Ruheenergieumsatz**

Abhängig von der jeweiligen Tumorentität zeigt sich ein Unterschied in der Ausprägung des Ruheenergieumsatzes. So zeigte sich dieser beispielsweise erhöht bei Patienten mit Bronchial- oder Pankreaskarzinom, während eine solche Beobachtung beim Magen- oder Kolonkarzinom nicht gemacht werden konnte (Tisdale 2009). Als Ursache für diese Steigerung wurden ein erhöhter adrenerger Zustand (Hyltander et al. 1991) oder die systemische Entzündungsreaktion diskutiert

(Falconer et al. 1994). Als weitere Erklärung gilt die Annahme, dass menschliche Tumorzellen ihre Energie über die anaerobe Glykolyse generieren und hierbei vermehrt Glukose zu Laktat abbauen (sogenannter Warbureffekt), welches wiederum in der Leber unter hohem Energieaufwand zu Glukose umgewandelt werden kann (sogenannter Corizyklus) (Berg 2007, Koppenol et al. 2011).

Eine gesteigerte Aktivität des Corizyklus konnte bei onkologischen Patienten mit Gewichtsverlust beschrieben werden (Holroyde et al. 1975). Obwohl beim erwachsenen Menschen der größte Teil der Thermogenese im Skelettmuskel stattfindet, scheint braunes Fettgewebe eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der Entstehung einer Kachexie zu spielen. In einer Studie konnte braunes Fettgewebe bei 80 % der Tumorkachexiepatienten nachgewiesen werden, wobei dies nur bei 13 % der gleichaltrigen, gesunden Vergleichspersonen der Fall war (Shellock et al. 1986).

Eine weitere Theorie für den gesteigerten Grundumsatz besteht in der Annahme einer Hochregulation der sogenannten mitochondrialen Entkopplungsproteine (*Uncoupling Proteins*, UCPs). Es handelt sich hierbei um eine Gruppe von mitochondrialen Membranproteinen, welche den Transport von Protonen durch die innere Mitochondrienmembran von der Gewinnung von ATP entkoppeln.

Energie wird somit nicht mehr gespeichert, sondern geht als Wärme verloren (Tisdale 2002). UCP 1 wird vornehmlich im braunen Fettgewebe gefunden, während UCP 3 charakteristischerweise in den Mitochondrien der Skelettmuskulatur lokalisiert ist, aber auch im braunen Fettgewebe. UCP 2 ist ein Protein, welches in vielen Gewebearten anzutreffen ist (Argiles et al. 2014). Im Tierexperiment zeigte sich eine signifikante Zunahme der Genexpression von UCP 2 und UCP 3 im Skelettmuskel bei Tumorkachexie (Sanchis et al. 1998). Bei Menschen konnte eine vermehrte UCP 3 Genexpression im Skelettmuskel bei an Gewichtsverlust leidenden Patienten mit gastrointestinalem Adenokarzinom verifiziert werden. Zytokine, vor allem TNF- $\alpha$ , scheinen einen Einfluss auf die Überexpression von UCP 2 und 3 Genen im Skelettmuskel zu haben (Busquets et al. 1998), wobei dies nicht als

direkter Effekt, sondern wohl eher als Folge der durch  $\text{TNF-}\alpha$  induzierten Hyperlipidämie zu verstehen ist (Busquets et al. 2001). Es gibt Hinweise, dass auch der Activin-Signalweg über die Regulation von UCP's Einfluss auf die Energiebilanz haben könnte (Li et al. 2009). Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der postulierten Ursachen und Folgen der Kachexie modifiziert nach Dodson et al. (Dodson et al. 2011)

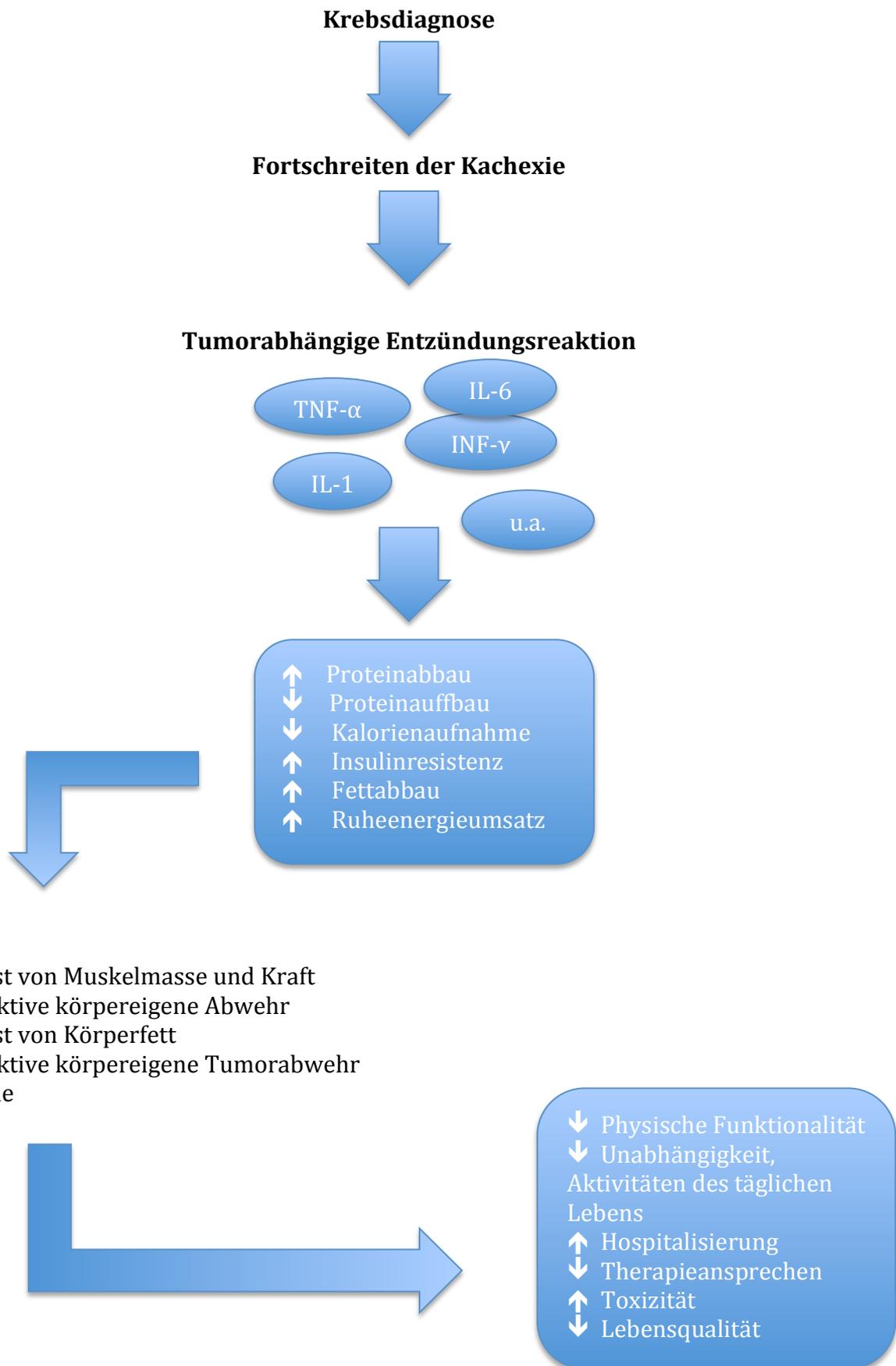


Abb. 2. Ursachen und Folgen der Kachexie modifiziert nach Dodson et al., 2011.

### 1.1.8 Die Rolle von Activin A

Nach neueren Erkenntnissen scheinen Myostatin und Activin A als Mitglieder der TGF $\beta$ - Familie eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Tumorkachexie zu spielen. Menschen und Tiere ohne Genexpression von Myostatin zeigen eine deutliche Muskelhypertrophie (Schuelke et al. 2004, Mosher et al. 2007). Eine Überexpression von Myostatin führt zu einer deutlichen Skelettmuskelatrophie bei Mäusen (Zimmers et al. 2002), wohingegen dessen Blockade zu einem Anstieg von Muskelmasse und Muskelfaserdicke führt. Desweiteren gibt es Hinweise für die Aktivierung des Myostatin-Signalweges als Resultat erhöhter Tumorlast (Fearon et al. 2012). Sowohl Myostatin als auch Activin A agieren über denselben Rezeptor, den sogenannten ActRIIB (Fearon et al. 2012).

Im Tiermodell konnte 2010 gezeigt werden, dass eine Blockade von ActRIIB bei Mäusen mit verschiedenen Tumorentitäten einen weiteren Skelettmuskelverlust vermeiden sowie früheren Verlust an Skelettmuskelmasse rückgängig machen kann, was letztlich zu einem deutlich verlängerten Überleben führte (Zhou et al. 2010). Dies war unabhängig vom Tumorwachstum, das durch die Anti-ActRIIB-Therapie nicht beeinflusst wurde. Unklar blieb, welcher der vielen Liganden der TGF- $\beta$  Familie die Hauptrolle im Untergang der Skelettmuskulatur spielt. Die Ausschüttung von Activin A wird gesteuert von proinflammatorischen Zytokinen oder oxidativem Stress (Hedger et al. 2011). So zeigte sich vermehrt Activin A im Skelettmuskel nach Aktivierung durch TNF- $\alpha$  (Trendelenburg et al. 2012). Es ist bekannt, dass Patienten mit onkologischer Grunderkrankung einen erhöhten Activin A-Spiegel im Serum aufweisen (Leto et al. 2006); ebenso zeigt sich dieser bei Mäusen mit Tumorkachexie (Matzuk et al. 1994).

2014 konnte gezeigt werden, dass erhöhte Activin A-Level alleine ausreichen um eine Kachexie zu provozieren und dass der durch Activin A provozierte Verlust an Skelettmuskelmasse komplett reversibel ist, was Möglichkeiten für neue zukünftige

Therapieansätze aufweist. Desweiteren zeigte sich eine Überlegenheit der Activin Isoformen gegenüber Myostatin für die Induktion von Muskelschwund (Chen et al. 2014). In einer aktuellen Studie wurden erhöhte Activin A-Spiegel bei kachektischen Patienten mit kolorektalem oder Bronchialkarzinom nachgewiesen, wohingegen die Myostatinkonzentrationen im Serum geringer waren, als bei nicht kachektischen Vergleichspersonen (Loumaye et al. 2015). Diese Beobachtungen lassen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Activin A und der Entstehung von Kachexie vermuten.

### 1.1.9 Therapieansätze

Leider steht uns trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet der medikamentösen Möglichkeiten aktuell keine ursächliche Therapie der Kachexie zur Verfügung. Eine komplette Heilung der onkologischen Grunderkrankung, was eine Beseitigung des auslösenden Faktors bedeuten würde, ist ebenfalls nicht immer möglich (Meriggi 2015). Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, gefährdete Patienten so früh wie möglich zu identifizieren, um rechtzeitig intervenieren zu können und die Entwicklung einer refraktären Kachexie so lange wie möglich zu verhindern (Del Fabbro 2015).

Neuere Therapieansätze schlagen ein multimodales, interdisziplinäres Vorgehen vor, welches die Kombination aus Ernährungsberatung, Bewegung und Pharmakotherapie beinhaltet (Aoyagi et al. 2015). Die Leitlinien der „*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*“ empfehlen eine regelmäßige Ernährungsbetreuung jedes Tumorpatienten ab Diagnosestellung, um Veränderungen von Appetit, Nahrungsaufnahme oder Gewicht sowie relevante Stoffwechselstörungen frühzeitig erkennen und antagonisieren zu können (Bozzetti et al. 2009).

In der Literatur findet man zu diesem Zweck verschiedene Screeninginstrumente wie z.B. NRS (*Nutrition Risk Screening*), MUST (*Minimal Universal Screening Tool*) und SGA (*Subjective Global Assessment*), die auch zum Teil im klinischen Alltag Anwendung finden, allerdings hauptsächlich zur Risikoabschätzung für die Entwicklung einer Mangelernährung dienen (Detsky et al. 1987, Kondrup et al. 2003, Kondrup et al. 2003). Bezogen auf das dreistufige Modell nach Fearon (Abb.1) wäre es wünschenswert, Patienten im Bereich des prä-kachektischen Stadiums abzufangen, in dem unter Umständen schon Anorexie und Stoffwechselstörungen wie Insulinresistenz oder Entzündung nachweisbar sind, der Gewichtsverlust jedoch noch sehr gering und eine relevante Veränderung der Muskelmasse nicht messbar ist

(Fearon et al. 2011). Hierfür könnte sich der von Argiles et al. vorgeschlagene CASCO (*Cachexia Score*) eignen (Argiles et al. 2011). Es handelt sich hierbei um ein Punktesystem zur Einschätzung des jeweiligen Kachexiegrades verschiedener Patienten. Für die Faktoren Gewichtsverlust und Körperzusammensetzung, Anorexie, Veränderungen des Immunsystems und des Stoffwechsels (Entzündung) sowie physischer Zustand und Lebensqualität werden insgesamt bis zu 100 Punkte vergeben. Die Diagnose Prä-Kachexie ist dann gestellt, wenn insgesamt 35 oder mehr Punkte als Summe aller Faktoren außer Gewichtsverlust und Körperzusammensetzung erreicht sind.

Eine weitere Möglichkeit, Anorexie als alleinstehendes Merkmal zu identifizieren, bieten die Fragen zur Anorexie des Fragebogens zum „*Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT)*“ (Chang et al. 2005). Das durchschnittliche Defizit an Kalorien beträgt ca. 250-400 kcal/d bei Patienten mit Tumorkachexie (Kumar et al. 2010). Auch wenn die alleinige Supportivernährung das Problem nicht zu lösen vermag (Fearon et al. 2011), sollte zumindest auf eine hochkalorische und proteinreiche Ernährung geachtet werden, um Defizite auf Seiten der Nahrungsaufnahme zu vermeiden (Kumar et al. 2010). Es konnte gezeigt werden, dass eine orale Ernährungsintervention nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern auch Lebensqualität und Körpergewicht der Betroffenen verbessern kann (Baldwin et al. 2012). Eine fett- und eiweißreiche Kost scheint auch laut Holm et al. von Vorteil zu sein (Holm 2011).

Auch die ESPEN-Leitlinien von 2006 empfehlen für ambulante, nicht bettlägerige Patienten eine eiweiß- und fettreiche Kost, reich an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen. Als tägliches Ziel sollte hier ein Energiebedarf von 30-35 kcal/kg KG/d mit 1,2-2 g Eiweiß/kg KG/d gedeckt werden. Der Fettanteil sollte >35% der Gesamtenergie betragen und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mind. 30-35 ml/kg KG/d sichergestellt werden. Kann das Ernährungsziel nicht erreicht werden, sollte frühzeitig im Rahmen der ernährungstherapeutischen Möglichkeiten interveniert werden. Da depressive Stimmungslagen auch zur Anorexie führen

können, sollten diese durch psychoonkologische Unterstützung und wenn nötig auch mittels Antidepressiva angegangen werden (Del Fabbro 2015). Mirtazapin und Olanzapin beispielsweise haben sich in diesem Zusammenhang als nützliche Mittel gegen Depression und Übelkeit erwiesen (Kast und Foley 2007).

Da körperliches Training bei Gesunden zur Verbesserung von Kraft und Ausdauer führen kann (Aagaard 2004), wurde es auch als möglicher Bestandteil der Therapie im Kampf gegen Kachexie und Sarkopenie vorgeschlagen (Lenk et al. 2010). Leider gibt es bisher nicht genügend Daten zum Beweis der Effektivität desselben. Es wurde berichtet, dass körperliche Aktivität sowohl die Insulinsensitivität, als auch die Proteinsynthese steigern und zur Reduktion der systemischen Entzündungsreaktion führen kann (Ardies 2002, Radbruch 2010). Ausdauertraining scheint zu einer Verbesserung der im Rahmen onkologischer Erkrankungen auftretenden Fatigue zu führen (al-Majid und McCarthy 2001). Eine neuere Untersuchung lässt vermuten, dass moderates Training einen effektiven Bestandteil der Therapie gegen die Muskelveränderungen bei Kachexie darstellen könnte. Voraussetzung hierfür scheint die gleichzeitige Therapie einer prävalenten Anämie, beispielsweise mittels Erythropoetin, zu sein (Pin et al. 2015).

Auch mittels verschiedener medikamentöser Therapieansätze versucht man in den komplexen Mechanismus der Kachexie einzugreifen. Angriffspunkte bieten hierbei sowohl die Sicherung und Verbesserung einer adäquaten Nahrungsaufnahme als auch die verschiedenen metabolischen Veränderungen im Organismus der Betroffenen. Leider haben es die meisten Therapeutika bisher nicht in den klinischen Alltag geschafft, da es an zuverlässigen Daten zu Effektivität und Sicherheit mangelt. Eine Möglichkeit, Appetit zu steigern und somit auch eine Zunahme des Körpergewichtes zu erreichen, besteht in der Applikation von Megesterolacetat (Ruiz-Garcia et al. 2002, Lesniak et al. 2008). Leider basiert die Gewichtszunahme in diesem Fall jedoch hauptsächlich auf der Zunahme von Fettgewebe oder Wasseransammlungen (Lambert et al. 2002). Desweiteren muss der Nutzen der Einnahme mit möglichen Nebenwirkungen vereinbar sein. Dyspnoe,

Ödeme und thromboembolische Ereignisse zeigen sich gehäuft unter Megesterolacetat. Ebenso kommt es zu vermehrten Todesfällen, vor allem in Verbindung mit höheren Dosierungen (Ruiz-Garcia 2013). Da auch schon ein antianaboler Effekt berichtet wurde, sollte Megesterolacetat vorwiegend zum Einsatz kommen, wenn eine Steigerung von Appetit im Vordergrund des therapeutischen Ziels steht (Evans 2007). Eine Verbesserung des Appetits kann mit 160 mg/d erreicht werden, eine wesentliche Gewichtsveränderung stellt sich bei Dosen von über 400 mg/d ein (Del Fabbro 2015).

Kortikosteroide scheinen ein effektiver Gegenspieler von Anorexie und Fatigue zu sein (Bruera et al. 1985). Die Einnahme von 4 mg Dexamethason zweimal täglich für 14 Tage führte in einer aktuellen Studie zu einer signifikanten Verbesserung von Fatigue und Anorexie (Yennurajalingam et al. 2013). Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Paulsen et al. gemacht (Paulsen et al. 2014). Allerdings gibt es keinen Hinweis auf einen positiven Effekt hinsichtlich der fettfreien Körpermasse. Im Gegenteil kann die dauerhafte Einnahme von Kortikosteroiden sogar zur Muskelatrophie führen (Batchelor et al. 1997). Aus diesem Grund und wegen der zahlreichen weiteren Nebenwirkungen bei dauerhafter Anwendung sollte es nur zur limitierten Anwendung in der präterminalen Phase kommen (Aoyagi et al. 2015).

Thalidomid zeigte eine Zunahme der fettfreien Körpermasse bei Patienten mit Pankreas- und Ösophaguskarzinomen (Khan et al. 2003, Gordon et al. 2005). Eine neuere Studie hingegen lässt die Wirksamkeit von Thalidomid hinterfragen (Wilkes et al. 2011). Zum aktuellen Zeitpunkt reicht die Datenlage nicht aus, um eine Anwendung im klinischen Alltag zu rechtfertigen (Reid et al. 2012).

Die Wirksamkeit von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) wurde in verschiedenen Studien untersucht (Lundholm et al. 1994, McMillan et al. 1999, Cerchetti et al. 2007, Lai et al. 2008). Interessanterweise zeigte sich hier eine Verbesserung von Lebensqualität und Gewichtszunahme, aber auch ein verlängertes Überleben. So konnten Lundholm et al. schon 1994 einen Überlebensvorteil durch die Einnahme

von Indometacin 2 x 50 mg/d beschreiben (Lundholm et al. 1994). Daher werden nicht steroidale Antirheumatika in einigen Kliniken regelmäßig als Therapie der Tumorkachexie angewendet (Lundholm et al. 2004). Allerdings gibt es auch hier wiederum Studien, die eine allgemeine Anwendung von NSAR im klinischen Alltag aufgrund der insuffizienten Datenlage bezüglich Effektivität und der möglichen Nebenwirkungen hinterfragen lassen (Reid et al. 2013, Solheim et al. 2013).

Eicosapentaensäure (EPA), eine Omega-3-Fettsäure, wurde als mögliches Mittel gegen den Gewebsverlust bei Kachexie beschrieben (Tisdale 1993). Sie scheint zu einer Reduktion der systemischen Entzündungsreaktion zu führen und ebenso die Wirkung des *proteolysis inducing factor* zu unterbinden (Aoyagi et al. 2015). Fearon et al. konnten einen positiven Effekt von EPA auf die Behandlung der Kachexie beschreiben (Fearon et al. 2003). Weitere Untersuchungen zeigten jedoch eine unzureichende Evidenz für die Anwendung von Eicosapentaensäure im Rahmen der Behandlung einer Tumorkachexie (Dewey et al. 2007, Mazzotta und Jeney 2009).

Eine weitere Möglichkeit Appetit und Nahrungsaufnahme zu verbessern und damit einen eventuellen Gewichtsverlust positiv zu beeinflussen besteht in der Applikation des appetitsteigernden Hormones Ghrelin. Dies wurde bereits bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung beschrieben, jedoch müssen Sicherheit und Effektivität auch hier in größeren Studien noch geprüft werden (Del Fabbro 2015). Vielversprechend erscheint der oral verfügbare Ghrelin Agonist Anamorelin. Unter Therapie mit Anamorelin konnten sowohl Appetit als auch Muskelmasse bei Patienten im Endstadium des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ohne Auswirkung auf die Muskelkraft verbessert werden (Temel 2014).

Testosteron zeigte eine Verbesserung von Muskelmasse und Kraft bei männlichen Patienten mit HIV, jedoch liegen diesbezüglich nicht genügend Daten für Krebspatienten vor. Dennoch gibt es Anhalt für den positiven Effekt von Testosteron auf die bei Krebspatienten häufig beobachtete Fatigue (Del Fabbro 2015). Enobosarm als selektiver Androgenrezeptor-Modulator scheint einen positiven Effekt auf

fettfreie Körpermasse und Körperfunktion bei kachektischen Patienten zu haben (Dobs et al. 2013). Eine Zunahme der fettfreien Körpermasse zeigte auch eine Placebo-kontrollierte Studie mit Enobosarm bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom unter Therapie mit Platin und Taxan (Del Fabbro 2015).

Ein vielversprechender Ansatzpunkt scheint die Blockade des Rezeptors für Myostatin und Activin zu sein. Im Tierexperiment konnte durch diese der Verlust von Muskelmasse rückgängig gemacht werden und sowohl Appetit als auch Überleben unabhängig vom Tumorwachstum deutlich verbessert werden (Zhou et al. 2010).

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der hier aufgeführten pharmakologischen Therapieansätze inklusive ihres postulierten klinischen Effektes.

**Tabelle 2. Pharmakologische Therapieansätze der Kachexie.**

<b>Substanz</b>	<b>Klinischer Effekt</b>
<b>Megesterolacetat, Medroxyprogesteron</b>	Appetit ↑ Gewicht ↑
<b>Kortikosteroide</b>	Anorexie ↓ Fatigue ↓
<b>Thalidomid</b>	Gewicht ↑
<b>NSAR</b>	Ruheenergieumsatz ↓ Gewicht ↑ Überleben ↑
<b>Eicosapentaensäure (EPA)</b>	Entzündung ↓ Lipolyse ↓
<b>Ghrelin</b>	Appetit ↑ Gewicht ↑
<b>Androgene</b>	Muskelmasse ↑
<b>Myostatin/Activin Antagonisten</b>	Muskelaufbau ↑ Überleben ↑

## 1.2 Das Ovarialkarzinom

### 1.2.1 Epidemiologie

Weltweit erkrankten 2008 nach Angaben der WHO ca. 225000 Frauen an einem malignen Ovarialtumor. Inzidenz und Mortalität sind hier deutlich ausgeprägter in den entwickelteren Staaten als in den weniger entwickelten (Ferlay et al. 2010). Er gilt als sechsthäufigste onkologische Erkrankung der weiblichen Bevölkerung in Deutschland (nach Mammakarzinom, Darmkrebs, Bronchialkarzinom, Karzinomen des Gebärmutterkörpers und malignen Melanomen der Haut) und stellt nach dem Endometriumkarzinom den zweithäufigsten bösartigen Genitaltumor der Frau dar.

Laut Robert-Koch-Institut gab es im Jahr 2008 insgesamt 7790 Neuerkrankungen. Dies waren 3,5 % aller weiblichen Krebserkrankungen. Im gleichen Jahr sind 5529 Patientinnen aufgrund eines malignen Ovarialtumors gestorben, was eine tumorbedingte Mortalität von 5,6 % an allen weiblichen krebsbedingten Sterbefällen bedeutet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Die absolute/relative 5-Jahres-Überlebensrate für alle Tumorstadien wird mit 38,4 %/41,7 % angegeben, während nach 10 Jahren nur noch ca. 28,8 %/33,8 % der Patientinnen leben. Das Lebenszeitrisiko, an einem malignen Ovarialtumor zu erkranken, liegt bei 1,5 % (Robert-Koch-Institut 2012, Tumorregister-München 2013).

Leider wird die Diagnose bei ca. 70 % der Patientinnen erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV gestellt, was an den generell eher unspezifischen Symptomen wie neu aufgetretene abdominelle Beschwerden, Blähungen oder Völlegefühl liegt. Oft führt auch eine progrediente Bauchumfangszunahme letztlich zum Arzt (Bankhead et al. 2005).

## 1.2.2 Risikofaktoren

Die Ätiologie der malignen Transformation des ovariellen Deckepithels ist bis dato nicht restlos geklärt. Es wird angenommen, dass, wie bei anderen onkologischen Erkrankungen, auch beim Ovarialkarzinom das zunehmende Lebensalter eine wesentliche Rolle spielt. Desweiteren scheinen Ernährungs- und endokrinologische Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines malignen Ovarialtumors einherzugehen. So gelten Adipositas, Infertilität, Nulliparität, dauerhafte ovulatorische Zyklen oder das polyzystische Ovarsyndrom als Prädisposition. Ovulationshemmer scheinen eine protektive Wirkung zu haben (Daly und Orams 1998). Die Anwendung von Hormonersatztherapien in der Postmenopause birgt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms, wobei das Risiko nach Absetzen derselben wieder zu sinken scheint (Morch et al. 2009).

Etwa 10 % aller Ovarialkarzinome sind genetisch bedingt. Hier zeigt sich häufig ein jüngeres Erkrankungsalter (50-55 Jahre) sowie das familiäre Auftreten von Ovarial- und/oder Mammakarzinomen (Tinelli et al. 2010). Am häufigsten beruht die erbliche Disposition auf einer Mutation in den Genen BRCA1 und BRCA2 (Meindl 2013). Für Mutationsträgerinnen des BRCA1 Gens steigt das Risiko, bis zum 70. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, auf 40 % an. Beim BRCA2 Gen sind es immerhin 11 % (Antoniou et al. 2003).

Ein weiterer genetischer Risikofaktor geht von Mutationen in Mismatch-Repair-Genen bei Familien mit hereditären, nicht polypösen Darmkarzinomen (HNPCC) aus. Hier kommt es zum gehäuften Auftreten von Ovarial- und Endometriumkarzinomen (Meindl et al. 2010). Das lebenslange Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom liegt bei 10 – 12 % bei Mutationsträgerinnen aus HNPCC-Familien. Für das Endometriumkarzinom liegt es bei 40 – 60 % (Gayther und Pharoah 2010). Bei gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen wird ab dem 40.

Lebensjahr und nach abgeschlossener Familienplanung die prophylaktische Adnexektomie beidseits empfohlen.

Dies gilt in Abhängigkeit von der Prognose auch für bereits an Brustkrebs erkrankte Patientinnen, da auch hier eine Reduktion der Mortalität beobachtet werden konnte (Meindl 2013). Mit der prophylaktischen beidseitigen Adnexektomie kann das Ovarialkarzinomrisiko bei gesunden BRCA-Mutationsträgerinnen um 97 % reduziert und neben der krebspezifischen Mortalitätsreduktion eine 75 %-ige Reduktion der Gesamtmortalität erreicht werden (Kauff et al. 2008).

### 1.2.3 Histologie und Stadieneinteilung

Ovarialtumoren lassen sich entsprechend ihres Ursprungs grundsätzlich in epitheliale, Keimstrang-Stroma- und Keimzelltumore einteilen. Seltenerer Formen wie unspezifische Bindegewebstumoren und Metastasen eines Primarius anderen Ursprungs sind jedoch ebenfalls möglich. Das vom Oberflächenepithel ausgehende Ovarialkarzinom ist mit 90 % der häufigste vom Ovar ausgehende maligne Tumor (Scully 1999). Innerhalb dieser Gruppe gilt es wiederum zu unterscheiden zwischen fünf verschiedenen histologischen Subtypen, deren größten Anteil mit 40 - 70 % die niedrig differenzierten (*high-grade*) serösen Ovarialkarzinome darstellen. Mit absteigender Häufigkeit folgen die endometrioiden Karzinome mit ca. 10 % sowie die selteneren klarzelligen (10 %) und muzinösen (5 %) Karzinome. Für das hoch differenzierte (*low-grade*) seröse Karzinom wird eine Häufigkeit von 5 - 10 % angegeben (Höhn et al. 2014).

Entsprechend des Differenzierungsgrades des Tumors wird nach WHO noch die Einteilung in G1, G2 oder G3 (gut , mäßig oder schlecht differenziert) empfohlen (Wittekind 2009). Dies gilt für alle nicht serösen Karzinome und geschieht beispielsweise nach dem Gradingssystem von Silverberg. Hier werden verschiedene histologische Parameter zu einem Score zusammengefasst, dessen maximale Punktzahl 9 beträgt und somit eine Einteilung in G1-3 erlaubt (Silverberg 2000). Die

Stadieneinteilung erfolgt nach dem TNM-System der UICC (*International Union against Cancer*) und der Einteilung der FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*). Tabelle 3 zeigt die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach Höhn, welche sich auf die neueste Auflage der FIGO-Klassifikation von 2014 bezieht (Höhn et al. 2014).

Aufgrund diverser Veränderungen bezüglich Therapie und Verständnis des Ovarialkarzinoms wurde 2009 eine neue FIGO Klassifikation in die Wege geleitet und im Januar 2014 publiziert, um die seit 1988 geltende Version des FIGO-/TNM-Systems aus Rio de Janeiro abzulösen (Höhn et al. 2014). Karzinome von Ovar, Tube oder Peritoneum sollen nun in einer Gruppe zusammengefasst und mittels Suffix in der TNM-Klassifikation genauer bezeichnet werden. Handelt es sich beispielsweise um ein primäres Ovarialkarzinom, so wird dies mittels pT (ov) in der Klassifikation angegeben. Entsprechend werden primäre Tubenkarzinome mit pT (ft) bezeichnet. Bleibt der Ursprung unklar, so soll dies auch mittels „unbestimmt“ angegeben werden (Mutch und Prat 2014).

Bezüglich der Änderungen der Stadieneinteilung kommt es vor allem im Stadium IC zur genauen Bezeichnung der Ursache für die Kapselruptur und dem Vorliegen eines positiven zytologischen Befundes. Im Stadium III auftretende retroperitoneale Lymphknotenmetastasen werden weiter unter IIIA1 nach Größe klassifiziert. Stadium IIIA2 bezeichnet Fälle mit mikroskopisch verifizierten extrapelvinalen Peritonealmetastasen mit oder ohne gleichzeitiges Vorliegen von retroperitonealen Lymphknoten. Stadium IIIB umfasst makroskopisch diagnostizierte Peritonealmetastasen von bis zu 2 cm Größe. Größere Metastasen finden sich im Stadium IIIC. Im metastasierten Stadium erfolgt einer Unterteilung in IVA für positive Zytologie im Pleurapunktat und IVB für den Nachweis von Metastasen in extraabdominell gelegnen Organen (Mayr 2014).

**Tabelle 3. Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach Höhn 2014.**

TNM	FIGO	Befund
T - Tumor		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien oder Tuben
T1a	IA	Tumor begrenzt auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder Tube; keine malignen Zellen im Aszites oder in der Peritoneallavage
T1b	IB	Tumor begrenzt auf beide Ovarien (Kapsel intakt) oder Tuben; keine malignen Zellen im Aszites oder in der Peritoneallavage
T1c	IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien oder Tuben begrenzt mit folgender Unterteilung:
T1c1	IC1	- Chirurgisch/operativ bedingte Kapselruptur
T1c2	IC2	- Präoperative (spontane) Kapselruptur oder Tumor an Oberfläche von Ovarien oder Tuben
T1c3	IC3	- Nachweis maligner Zellen im Aszites oder in der Peritoneallavage
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit Ausbreitung im kleinen Becken
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n) und/oder Ovarien
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Gewebestrukturen im kleinen Becken
T3	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tube(n) oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und /oder regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	IIIA1	Ausschließlich regionäre Lymphknotenmetastasen (zytologisch oder histologisch nachgewiesen)
	IIIA1i	- Regionäre Lymphknotenmetastasen 10 mm oder weniger im größten Durchmesser
	IIIA1ii	- Regionäre Lymphknotenmetastasen mehr als 10 mm im größten Durchmesser
T3a	IIIA2	Mikroskopische Ausbreitung auf dem Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
T3b	IIIB	Makroskopische Ausbreitung auf dem Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens bis maximal 2 cm größter Ausdehnung mit oder ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
T3c und/oder N1	IIIC	Makroskopische Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens von mehr als 2 cm größter Ausdehnung mit oder ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (einschließlich einer Tumorausbreitung auf der Kapsel von Leber und Milz ohne Parenchybefall des

		jeweiligen Organs)
M1	IV	Fernmetastasen (außer peritoneale Ausbreitung)
M1a	IVA	- Pleuraerguss mit positiver Zytologie und/oder histologischer Sicherung des Pleurabefalls
M1b	IVB	- Parenchymmetastasen und/oder Metastasen in extraabdominellen Organen (eingeschlossen Nabelmetastasen sowie Metastasen in inguinalen Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb des Abdomens)
<b>N - Lymphknoten</b>		
NX		Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0		Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1		Regionale Lymphknotenmetastasen: - N1a: Lymphknotenmetastasen 10 mm oder weniger im größten Durchmesser - N1b: Lymphknotenmetastasen mehr als 10 mm im größten Durchmesser
<b>M - Fernmetastasen</b>		
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen: - M1a: Pleuraerguß mit positiver Zytologie oder positiver Histologie - M1b: Parenchymale Metastasen und Metastasen in extraabdominalen Organen (eingeschlossen inguinale Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb des Abdomens)

## 1.2.4 Therapie

Eine möglichst radikale Operation mit dem Ziel der Tumorfreiheit, gefolgt von der postoperativen Kombinationschemotherapie mit Platin und Taxan, sind der aktuelle Goldstandard im Management des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Der postoperative Tumorrest gilt als wichtigster prognostischer Faktor für das Überleben der Patientinnen.

Du Bois et al. konnten die Bedeutung der kompletten postoperativen Tumorfreiheit für das Überleben in einer groß angelegten Studie zeigen. Um die optimalen Grundvoraussetzungen für den Therapieerfolg zu schaffen, gilt es einen Tumorrest von  $\leq 1$  cm zu erreichen. Hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit inadäquatem Tumordebulking (du Bois et al. 2003, du Bois et al. 2009, Abaid et al. 2011). Als weitere wichtige Prognosefaktoren gelten Tumorstadium, Alter und Allgemeinzustand der Patientin sowie histologischer Typ und Tumorgrading (du Bois et al. 2009, du Bois et al. 2010).

Zugang der Wahl beim operativen Eingriff ist die mediane Längsschnittlaparotomie. Diese ermöglicht ein adäquates Staging und die notwendige Radikalität der Operation. Das Staging umfasst neben Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle auch die Entnahme einer Peritonealzytologie. Bei makroskopisch unauffälligem Befund sollen hier auch systematisch Peritonealbiopsien gewonnen werden (paracolische Rinnen bds., Zwerchfellkuppen, Beckenperitoneum). Die beidseitige Adnexexstirpation mit Hysterektomie und infragastrischer Omentektomie sowie die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie gehören ebenso zum standardisierten Vorgehen bei der operativen Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Bei muzinösem bzw. unklarem Tumortyp sollte ebenfalls eine Appendektomie durchgeführt werden.

Eine adjuvante Chemotherapie wird ab Tumorstadium IA G2 empfohlen, wobei hier im frühen Stadium eine Monotherapie mit Carboplatin AUC 5 über 6 Zyklen als ausreichend gilt. Für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom (FIGO IIB – IV) wird eine kombinierte Chemotherapie bestehend aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> über 6 Zyklen empfohlen (S-3-Leitlinie 2013).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Das Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 CT - Kollektiv**

Mittels der hausinternen Tumorbank wurden Patientinnen mit der Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO III/IV) zwischen 1985 und 2013 identifiziert, für die gleichzeitig zumindest eine perioperative oder Verlaufs-Computertomographie verfügbar war. Anhand dieser wurden die Messungen zur Bestimmung des Skelettmuskelindex durchgeführt. Desweiteren wurden allgemeine Patientendaten wie Größe, Gewicht und BMI anhand der archivierten Krankenakten ermittelt. Für krankheitsspezifische Daten wie Histologie, Grading, FIGO Stadium, OP Datum und Resektionsstatus wurde neben der Krankenakte auch Zugriff auf das Tumorboard der Frauenklinik sowie das Tumorregister München genommen. Informationen zu Progress und Überleben wurden ebenfalls aus dem Tumorregister München und den Tumorboardbeschlüssen der Frauenklinik ermittelt.

#### **2.1.2 Activin A - Kollektiv**

Über einen Zeitraum von 1998 bis 2012 wurde Aszites von Patientinnen mit der Diagnose Ovarialkarzinom sowohl im Rahmen der Primäroperation als auch bei nachfolgenden Vorstellungen gesichert und archiviert. Die Behandlung der Patientinnen erfolgte entweder im Klinikum rechts der Isar oder im Klinikum Ebersberg. Im Rahmen der Untersuchungen wurde Zugriff auf Aszitesproben von 136 Patientinnen mit der Erstdiagnose Ovarialkarzinom zwischen 1994 und 2012 genommen. Es wurden die absoluten Protein- und Activin A-Konzentrationen sowie die Activin A-Konzentration bezogen auf das Gesamtprotein mittels Activin A ELISA und BCA-Test in diesen Proben ermittelt. Die Generierung krankheitsspezifischer

und allgemeiner Patientendaten und Untersuchungen zu Progress und Überleben erfolgte auch hier mittels archivierter Krankenakten sowie Tumorboard und den Daten des Tumorregisters München.

## 2.2 Messung des Skelettmuskelindexes

Die Messung der Muskelmasse erfolgte über die Messung des Skelettmuskelindexes nach einem validierten Verfahren, welches schon im Rahmen vieler anderer Studien mit Fokus Tumorkachexie Anwendung fand (Prado et al. 2008). Hierfür wurden die archivierten CT-Bildgebungen verwendet, welche im Rahmen der Diagnosestellung präoperativ oder bei Staginguntersuchungen durchgeführt worden waren. Ausgehend vom dritten lumbalen Wirbelkörper (L3) wurde die Muskelfläche von zwei nach kaudal aufeinanderfolgenden Bildern vermessen. Die auf dieser Ebene lokalisierten Muskeln sind M. psoas, M. erector spinae, M. quadratus lumborum und die Bauchwandmuskulatur (M. transversus abdominis, M. obliquus internus und externus sowie M. rectus abdominis).

Muskelgewebe wurde identifiziert mittels Festlegung der Grenzwerte für die *Hounsfield* Einheiten auf -29 bis +150. Als Software für die Vermessung der Muskelfläche wurde OsiriX v. 5.8.1. 32-bit verwendet. Nach Messung der Muskelfläche (cm<sup>2</sup>) für beide Ebenen wurde der Mittelwert für diese berechnet. Dieser Wert steht im linearen Verhältnis zur gesamten Muskelmasse des Körpers (Shen et al. 2004) und wurde ins Verhältnis zur Körpergröße gesetzt, wie es auch für die Berechnung des BMI üblich ist (Baumgartner et al. 1998). Für die Definition von Sarkopenie wurde der durch Prado et al. beschriebene Grenzwert von < 38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> für den lumbalen Skelettmuskelindex bei Frauen verwendet (Prado et al. 2008).

Die totale fettfreie Körpermasse wurde berechnet nach der durch Mourtzakis et al. beschriebenen Methode: FFM (kg) = 0,3 x Muskelfläche (cm<sup>2</sup>) + 6,06 (Mourtzakis et al. 2008). Der BMI wurde anhand der in den Krankenakten dokumentierten Angaben für Größe und Gewicht bemessen (Gewicht(kg)/Größe(m)<sup>2</sup>).

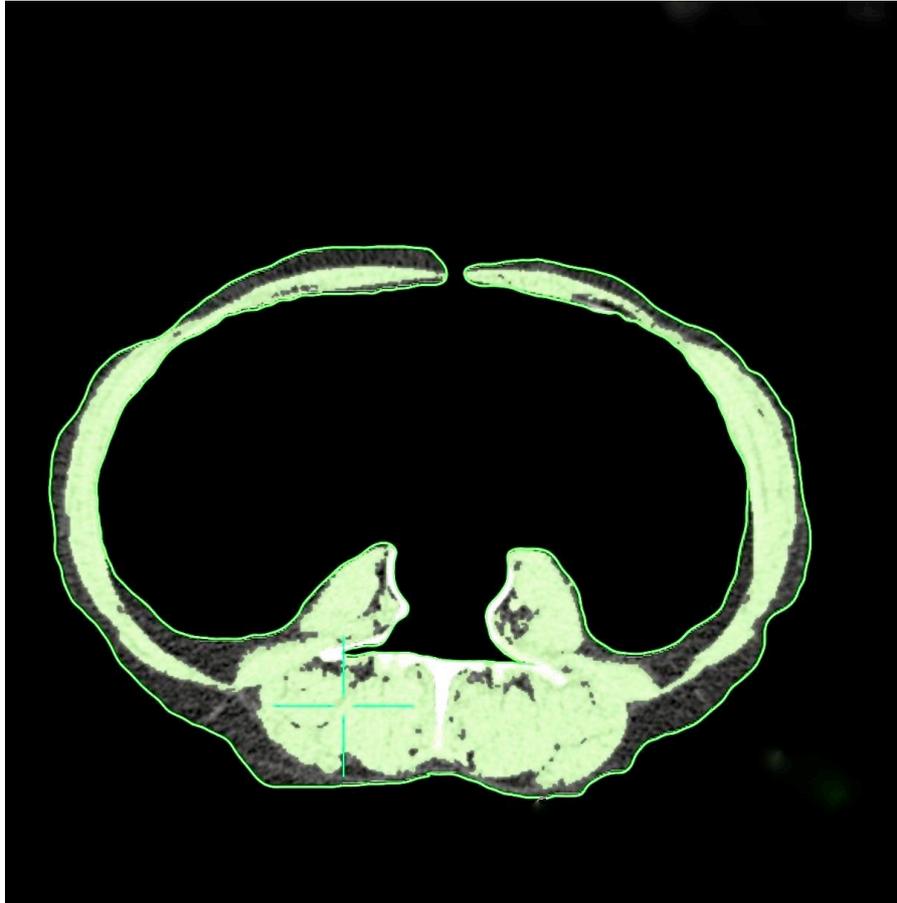


Abb. 3. Messung des Muskelquerschnitts auf Höhe L3 mittels Osirix v. 5.8.1. 32-bit.

## 2.3 Bestimmung von Activin A

Die Bestimmung von Activin A in den Aszitesproben erfolgte mittels des Activin A DuoSet® ELISA von R&D Systems. Mit dem *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ist es möglich, gelöste Proteine spezifisch nachzuweisen. Das Nachweisprinzip basiert auf einer antikörpergekoppelten Farbreaktion. Hierfür wird das nachzuweisende Protein zunächst durch den auf den Platten fixierten Antikörper gebunden und danach mittels eines zweiten Antikörpers lokalisiert. Ein an den zweiten Antikörper gebundenes Enzym löst bei Detektion die zum Nachweis erforderliche Farbreaktion aus. Der proportional zur Menge des detektierten Proteins gebildete Farbstoff kann danach photometrisch gemessen und die Proteinkonzentration anhand einer Standardkurve berechnet werden.

Die archivierten Aszitesproben waren im Vorfeld aufgetaut und bei Zimmertemperatur zentrifugiert worden. Danach erfolgte die Aliquotierung und erneute Verwahrung der Proben bei  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ . Zur Vorbereitung für die Durchführung des ELISA wurden die 96-Well-Platten entsprechend den Herstellerangaben über Nacht mit dem in PBS gelösten *Capture AB* inkubiert (1:180). Es folgte das dreimalige Waschen mittels Waschpuffer (PBS/0,05% Tween®) und anschließendes Blocken durch Hinzufügen von 300  $\mu\text{g}$  *Reagent Diluent* (1% BSA in PBS) in jedes Well. Nach einer Stunde wurden die Platten erneut dreimal gewaschen und daraufhin mit den zuvor auf Zimmertemperatur aufgetauten Proben und den Verdünnungen des Standards versehen. Hierzu wurden jeweils 100  $\mu\text{l}$  Probenmaterial bzw. Standard in jedes Well gefüllt. Nach zweistündiger Inkubationszeit erfolgte ein weiterer Waschschriff und eine zweistündige Inkubation mit 100  $\mu\text{l}$  *Detection AB* pro Well, welcher zuvor in *Reagent Diluent* 1:180 verdünnt worden war. Die Platten wurden erneut gewaschen und die Wells dann für die Zeit von 20 min unter Lichtschutz mit 100  $\mu\text{l}$  Streptavidin-HRP-Konjugat inkubiert, welches ebenfalls in *Reagent Diluent* nach Herstellerangaben verdünnt worden war und welches über Streptavidin an die *Detection AB* bindet. Nach einem letzten Waschschriff wurden jeweils 100  $\mu\text{l}$  der

Substratlösung aus Wasserstoffperoxid und Tetramethylbenzidin hinzugefügt, in welcher die Bildung eines blauen Farbstoffes durch die HRP katalysiert wird. Diese Reaktion wurde nach 20-minütiger Aufbewahrung unter Lichtschutz durch Hinzufügen von 50 µl Stopplösung (2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) in jedes Well beendet, was zu einem Umschlagen der Farbe von blau nach gelb führte. Im Anschluss wurde die Farbintensität mittels eines Mikroplattenlesers bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen.

## 2.4 Proteinbestimmung

Zur Bestimmung der Proteinmenge wurde der auf dem Prinzip der Biuret-Reaktion basierende BCA-Test verwendet (Pierce, USA). Der Nachweis beruht auf der Tatsache, dass Proteine mit Cu<sup>2+</sup> in alkalischer Lösung einen Komplex bilden. Nach Reduktion der Cu<sup>2+</sup> zu Cu<sup>1+</sup> bilden diese mit Bicinchoninsäure (BCA) einen violetten Farbkomplex. Die Absorption dieses Farbkomplexes kann mittels *ELISA Reader* bei 562 nm gemessen werden. Bovines Serumalbumin in neun verschiedenen Konzentrationen diente als Proteinstandard. Für die Verdünnung wurde zunächst eine TBS-Stocklösung hergestellt und diese durch Hinzufügen von Tween 20 mit Aqua dest. zu einer 0,05% TBST Gebrauchslösung weiter verdünnt. Nach Angaben des Herstellers wurde das BCA Reagenz bestehend aus den zwei Komponenten A und B im Verhältnis 50:1 hergestellt. Nun wurden je 25 µl Standard oder Probe auf eine 96-Well Mikrotiterplatte ausgetragen und jeweils 200 µl BCA Reagenz hinzugefügt. Die Platte wurde nun für 30 Sekunden auf einen Plattenschüttler gestellt. Als nächstes erfolgte die Inkubation bei 37°C für 30 Minuten. Nach Abkühlen der Platte auf Raumtemperatur wurde nun die Absorption im *ELISA Reader* bei 562 nm gemessen.

## 2.5 Statistische Methoden

Qualitative Daten wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Entsprechend wurden Hypothesentests für Gruppenunterschiede abhängig von den Zellzahlen der jeweiligen Tabellen mittels Chi<sup>2</sup> - Tests oder Fisher Exact Test durchgeführt. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median und Wertebereich wurden verwendet um normal und nicht normal verteilte Daten zu beschreiben. Gruppenunterschiede wurden mittels t-Tests und Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde verwendet, um binäre Beziehungen von kontinuierlichen Variablen zu quantifizieren. Überlebensanalysen wurden realisiert mit uni- und multivariablen Cox-Regressionsmodellen. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p=0,05$  angesetzt. Für die statistischen Analysen wurden IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und R 3.2.0 (Wien, Österreich) verwendet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Studienkollektiv „Sarkopenie“

Insgesamt konnten 194 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinomes (FIGO III/IV) zwischen 1985 und 2013 identifiziert werden, für die gleichzeitig auch auswertbare Computertomographien verfügbar waren. Als zusätzliches Kriterium war bei allen Patientinnen im Anschluss an eine nach Standard durchgeführte Debulking-Operation eine adjuvante, Platin-basierte Chemotherapie durchgeführt worden. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, für die keine Daten bezüglich Körpergröße und Gewicht und der damit verbundenen Berechnung der Muskelmasse und des BMI zur Verfügung standen.

Desweiteren wurden Patientinnen ausgeschlossen, für die keine *Baseline*-CT oder mindestens zwei *Follow-up*-CTs zur Verfügung standen. Als *Baseline*-CT wurden diejenigen Bildgebungen definiert, welche nicht länger als 45 Tage nach Erstdiagnose durchgeführt worden waren. Alle *Baseline*-CTs waren perioperativ entstanden. Von den übrigen 143 Patientinnen litten insgesamt 128 an einem fortgeschrittenen serösen Ovarialkarzinom. Bei den anderen 15 Fällen handelte es sich um andere histologische Subtypen. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über das gesamte Patientenkollektiv.

**Tabelle 4. Patientenbezogene Charakteristika des Gesamtkollektivs.** Differenzierung zwischen Patienten mit serösem und nicht serösem Ovarialkarzinom. Zahlen in Klammern geben Prozente an, wenn nicht anders ausgewiesen.

Characteristika	Seröses Ovarialkarzinom (n = 128)		Nich seröses Ovarialkarzinom (n = 15)		Alle Patienten (n = 143)	
Medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [Jahre] (Bereich)	65	(33-85)	56	(44-76)	65	(33-85)
≤ 65	69	(54)	9	(60)	78	(55)
> 65	59	(46)	6	(40)	64	(45)
Mediane follow-up Zeit Gesamtüberleben [Wochen] (Bereich)	119	(4-521)	152	(0-350)	119	(4-521)
Histologie						
Serös	128	(100)	0	(0)	128	(90)
Endometroid	0	(0)	10	(67)	10	(7)
Klarzellig	0	(0)	1	(7)	1	(1)
Muzinös	0	(0)	2	(13)	2	(1)
Unspezifiziert	0	(0)	2	(13)	2	(1)
FIGO Stadium						
III	109	(85)	11	(73)	120	(84)
IV	19	(15)	4	(27)	23	(16)
Postoperativer Tumorrest						
0 cm	45	(35)	5	(33)	50	(35)
0 – 1 cm	56	(44)	7	(47)	63	(44)
> 1 cm	23	(18)	2	(13)	25	(17)
Keine Daten verfügbar	4	(3)	1	(7)	5	(4)
Grading						
G1	3	(2)	0	(0)	3	(2)
G2	15	(12)	3	(20)	18	(13)
G3	108	(84)	11	(73)	119	(83)
Keine Daten verfügbar	2	(2)	1	(7)	3	(2)
Lymphknotenstatus						
Negativ (pN0)	36	(28)	2	(13)	38	(27)
Positiv (pN1)	66	(52)	5	(33)	71	(50)
Keine Daten verfügbar	26	(20)	8	(54)	34	(23)
Mittleres Gewicht [kg] ± SD	67,8 ± 14,4		64,5 ± 11,4		67,5 ± 14,1	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] Mittelwert ± SD	25,0 ± 5,4		23,1 ± 4,6		24,8 ± 5,3	
< 18,5	7	(5)	0	(0)	7	(5)
18,5 – 25	66	(52)	12	(80)	78	(55)
> 25	55	(43)	3	(20)	58	(40)
Mittlere Muskelfläche [cm <sup>2</sup> ] ± SD	123,2 ± 16,4		121 ± 9,8		122,9 ± 15,9	
Skelettmuskelindex bei erster CT [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]						
Mittelwert ± SD	45,4 ± 6,3		43,3 ± 4,4		45,1 ± 6,1	
Sarkopen (< 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	16	(12)	2	(13)	18	(13)
Nicht sarkopen (> 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	112	(88)	13	(87)	125	(87)

Bei den meisten nicht serösen Karzinomen handelte es sich um den endometrioiden Subtypen. Die Gesamtzahl beläuft sich auf 10 solcher Fälle. Desweiteren zeigten sich im Kollektiv der nicht serösen Karzinome eine Patientin mit klarzelligem und zwei Patientinnen mit muzinösem Ovarialkarzinom. In zwei weiteren Fällen blieb der histologische Subtyp unspezifiziert. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 65 Jahren (33-85) im Gesamtkollektiv. Patientinnen mit nicht serösem Ovarialkarzinom waren mit 56 Jahren (44-76) etwas jünger als diejenigen mit serösem Ovarialkarzinom (65 Jahre (33-85)).

Insgesamt 84% (120/143) der Erkrankten im Gesamtkollektiv litten an einer FIGO III Erkrankung. Bei 16% (23/143) zeigte sich ein bereits weiter fortgeschrittenes FIGO IV Stadium bei Diagnosestellung. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich des FIGO-Stadiums im Vergleich zwischen serösen und nicht serösen Karzinomen. In 35% (50/143) der Fälle im Gesamtkollektiv konnte intraoperativ eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden. In 44% (63/143) der Fälle blieb ein geringer Tumorrest von weniger als 1 cm zurück. Diese Tendenz zeigte sich auch im Vergleich der beiden Untergruppen. 83% (119/143) der Karzinome waren mit G3 klassifiziert und damit schlecht differenziert („high grade“). Das mittlere Gewicht des Gesamtkollektivs lag bei  $67,5 \pm 14,1$  kg. Der mittlere BMI des Gesamtkollektivs lag bei  $24,8 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>. Insgesamt war die Mehrheit der Patientinnen normalgewichtig. 40% (58/143) der Patientinnen im Gesamtkollektiv lag mit einem BMI von  $>25$  kg/m<sup>2</sup> im übergewichtigen Bereich. 5% (7/143) waren untergewichtig. Der Mittelwert für den Skelettmuskelindex zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Bildgebung lag bei  $45,1 \pm 6,1$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. 18 und damit 13% der Patientinnen im Gesamtkollektiv erfüllten hier mit einem Skelettmuskelindex von  $< 38,5$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> das Kriterium zur Diagnosestellung der Sarkopenie. Auch in den beiden Untergruppen der serösen und nicht serösen Karzinome zeigten sich vergleichbare Werte zur Prävalenz der Sarkopenie. Insgesamt waren 12% (16/128) der Patientinnen mit serösem und 13% (2/15) der Patientinnen mit nicht serösem Karzinom zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Bildgebung sarkopen.

### 3.2 Studienpopulation der prognostischen Untersuchungen

Die Untersuchungen zur Sarkopenie und deren Auswirkung auf das Überleben beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sollten an einem möglichst homogenen Kollektiv durchgeführt werden. Daher wurden hierfür nur diejenigen Patientinnen berücksichtigt, welche an einem serösen Ovarialkarzinom litten. Hiervon erfüllten 128 Patientinnen die oben geforderten Kriterien. Für 105 Patientinnen standen Ausgangs-CTs zur Verfügung (*Baseline*-Gruppe). In 23 Fällen waren Bildgebungen nur im Verlauf durchgeführt worden, wobei sich das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und erster verfügbarer CT hier auf 39 Wochen (18 bis 167) belief. Alle patientenbezogenen Charakteristika können Tabelle 5 entnommen werden.

Das mediane Alter in der gesamten Studienpopulation lag bei 65 Jahren (33-85). In der *Baseline*-Gruppe lag die mediane *Follow-up*-Zeit bei 117 Wochen (4-521). 86% (90/105) der Patientinnen litten an einer FIGO III Erkrankung und 42% (44/105) konnten tumorfrei operiert werden, wohingegen bei 16 % (17/105) ein Tumorrest von > 1 cm zurückblieb. Es zeigten sich in 84% (88/105) der Fälle G3 Tumoren und bei 54% (57/105) lag ein positiver Lymphknotenstatus vor. Der mittlere BMI bei Erstdiagnose lag bei  $25,3 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$  (mittleres Gewicht  $69,1 \pm 14,2 \text{ kg}$ ), wobei 47% (50/105) der Patientinnen übergewichtig waren. Der Mittelwert für die Querschnittsfläche der lumbalen Muskulatur lag bei  $124,2 \pm 17,1 \text{ cm}^2$  in der *Baseline*-Gruppe, was in einem mittleren lumbalen Skelettmuskelindex von  $45,5 \pm 6,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  resultierte. Die Definition für Sarkopenie mit einem Muskelindex von weniger als  $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  erfüllten 12 Patientinnen (11%, 95% KI 6%-20%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Prado et al. 2008). Von den 23 Patientinnen ohne Baseline CT waren 4 zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Bildgebung sarkopen, was in letztlich 16 Fällen von Sarkopenie in der gesamten Population resultierte (12%, 95% KI 7%-20%). Tabelle 6 zeigt einen Vergleich der sarkopenen (n=12) und nicht sarkopenen (n=93) Patientinnen in der *Baseline*-Gruppe.

**Tabelle 5. Patientenbezogene Charakteristika der "Studienpopulation Überleben".**

Differenzierung zwischen Patienten mit Ausgangs-CT und ohne. Zahlen in Klammern geben Prozente an, wenn nicht anders ausgewiesen.

Charakteristika	Patienten mit Ausgangs-CT (n = 105)	Patienten ohne Ausgangs-CT (n = 23)	Alle Patienten (n = 128)
Medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [Jahre] (Bereich)	65 (33-85)	63 (45-83)	65 (33-85)
≤ 65	55 (52)	14 (61)	69 (54)
> 65	50 (48)	9 (39)	59 (46)
Mediane <i>follow-up</i> Zeit Gesamtüberleben [Wochen] (Bereich)	117 (4-521)	130 (26-417)	119 (4-521)
FIGO Stadium			
III	90 (86)	19 (83)	109 (85)
IV	15 (14)	4 (17)	19 (15)
Postoperativer Tumorrest			
0 cm	44 (42)	1 (4)	45 (35)
0 – 1 cm	42 (40)	14 (61)	56 (44)
> 1 cm	17 (16)	6 (26)	23 (18)
Keine Daten verfügbar	2 (2)	2 (9)	4 (3)
Grading			
G1	3 (3)	0 (0)	3 (2)
G2	13 (12)	2 (9)	15 (12)
G3	88 (84)	20 (87)	108 (84)
Keine Daten verfügbar	1 (1)	1 (4)	2 (2)
Lymphknotenstatus			
Negativ (pN0)	32 (31)	4 (17)	36 (28)
Positiv (pN1)	57 (54)	9 (39)	66 (52)
Keine Daten verfügbar	16 (15)	10 (44)	26 (20)
Medianes Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und erster verfügbarer CT [Wochen] (Bereich)	-	39 (18-167)	-
Mittleres Gewicht [kg] ± SD	69,1 ± 14,2	62,2 ± 14,2	67,8 ± 14,4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			
Mittelwert ± SD	25,3 ± 5,3	23,4 ± 5,8	25,0 ± 5,4
< 18,5	5 (5)	2 (9)	7 (5)
18,5 – 25	50 (47)	16 (70)	66 (52)
> 25	50 (47)	5 (21)	55 (43)
Mittlere Muskelfläche [cm <sup>2</sup> ] ± SD	124,2 ± 17,1	118,7 ± 12,7	123,2 ± 16,4
Skelettmuskelindex zum Zeitpunkt der ersten CT [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]			
Mittelwert ± SD	45,5 ± 6,4	44,8 ± 6,1	45,4 ± 6,3
Sarkopen (< 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	12 (11)	4 (17)	16 (12)
Nicht sarkopen (> 38,5 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	93 (89)	19 (83)	112 (88)
Mittlere totale fettfreie Körpermasse (FFM) [kg] ± SD	37,3 ± 5,1	35,7 ± 3,8	37,0 ± 4,9

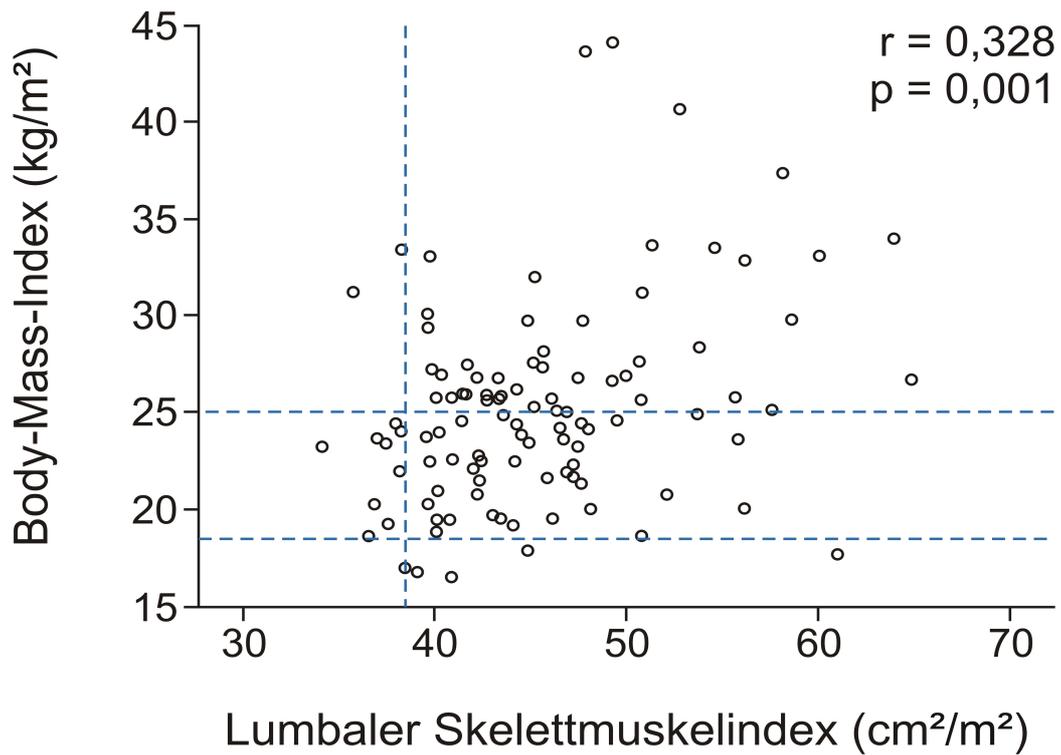
**Tabelle 6. Patientenbezogene Charakteristika und Körperzusammensetzung bei sarkopenen und nicht sarkopenen Patienten mit fortgeschrittenem serösen Ovarialkarzinom bei Erstdiagnose.**

Charakteristika	Sarkopene Patienten (n = 12)	Nicht sarkopene Patienten (n = 93)	p-Wert
Medianes Alter bei ED [Jahre] (Bereich)	69,5 (44-85)	65 (33-83)	0,12
≤ 65	4 (33)	51 (55)	0,22
< 65	8 (67)	42 (45)	
FIGO Stadium			
III	11 (92)	79 (85)	0,53
IV	1 (8)	14 (15)	
Postoperativer Tumorrest			
0 cm	4 (33)	40 (43)	0,75
0 – 1 cm	6 (50)	36 (39)	
> 1 cm	2 (17)	15 (16)	
Keine Daten verfügbar	- (-)	2 (2)	
Grading			
G1	0 (0)	3 (3)	0,74
G2	2 (17)	11 (12)	
G3	10 (83)	78 (84)	
Keine Daten verfügbar	- (-)	1 (1)	
Lymphknotenstatus			
Negativ (pN0)	2 (17)	30 (32)	0,37
Positiv (pN1)	7 (58)	50 (54)	
Keine Daten verfügbar	3 (25)	13 (14)	
Mittleres Gewicht [kg] ± SD	65,1 ± 14,1	69,6 ± 14,2	0,30
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			
Mittelwert ± SD	23,4 ± 4,8	25,5 ± 5,3	0,18
< 18,5	1 (8)	4 (4)	0,07
18,5 – 25	9 (75)	41 (44)	
> 25	2 (17)	48 (52)	
Mittlere Muskelfläche [cm <sup>2</sup> ] ± SD	104,0 ± 12,4	126,7 ± 15,8	< 0,001
Mittlerer Skelettmuskelindex [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ] ± SD	37,2 ± 1,3	46,6 ± 5,9	< 0,001
Mittlere totale fettfreie Körpermasse (FFM) [kg] ± SD	31,3 ± 3,7	38,1 ± 4,7	< 0,001

Es zeigte sich kein bedeutender Unterschied bezüglich Alter, FIGO-Stadium, Tumorstadium, Grading oder Lymphknotenstatus. Gewicht und BMI waren minimal geringer unter den sarkopenen Patientinnen. In zwei Fällen zeigte sich Sarkopenie trotz Übergewicht, was als ein negativer prognostischer Faktor bei anderen Tumorentitäten identifiziert worden ist (Prado et al. 2008, Tan et al. 2009). Es konnte, wie in Abbildung 4 dargestellt, lediglich eine moderate Korrelation zwischen BMI und lumbalem Skelettmuskelindex ( $r=0,328$ ;  $p=0,001$ ) festgestellt werden.

Betrachtet man Abbildung 4, so fällt auf, dass im untersuchten Kollektiv lediglich eine untergewichtige Patientin gleichzeitig auch sarkopen war. Auf der anderen Seite gab es die besagten zwei Fälle, in denen Sarkopenie mit Übergewicht vergesellschaftet war. In den meisten Fällen waren die sarkopenen Patientinnen normalgewichtig. Abbildung 5 zeigt zwei Fälle von Sarkopenie mit unterschiedlichem BMI. Interessant ist hier auch die Tatsache, dass die Patientin mit dem deutlich niedrigeren Skelettmuskelindex auf der anderen Seite mit einem BMI von  $23,3 \text{ kg/m}^2$  an der oberen Grenze des Normalgewichts liegt. Abbildung 6 zeigt die Darstellungen zweier Patientinnen mit Untergewicht und hohem Skelettmuskelindex.

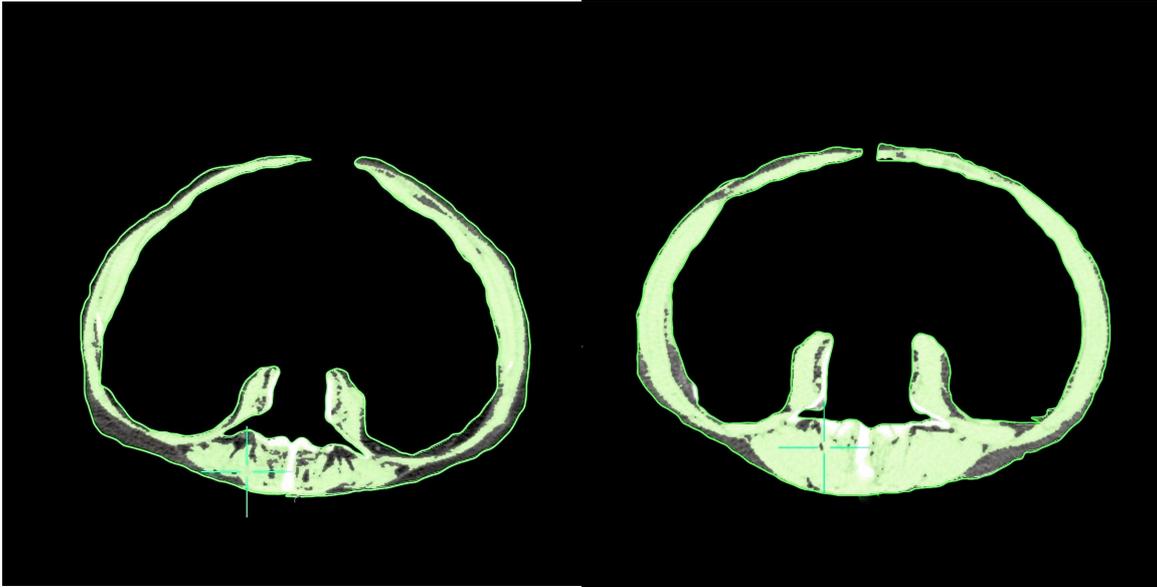
10 der sarkopenen Patientinnen erhielten 6 Zyklen einer adjuvanten, platinbasierten Chemotherapie. Bei den anderen beiden zeigte sich ein Progress der Erkrankung bereits unter der Erstlinientherapie, so dass diese nur 3 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel erhielten.



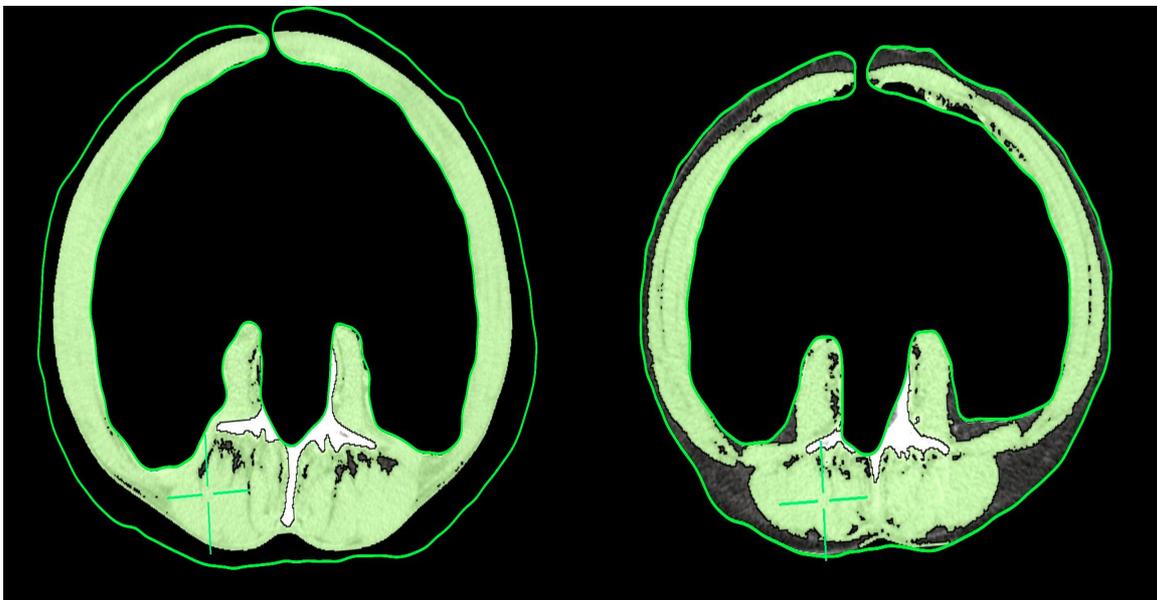
**Abb. 4. Korrelation zwischen BMI und lumbalem SMI.**

**Horizontale Linien: Grenzen zum Untergewicht (18,5 kg/m<sup>2</sup>) und Übergewicht (25 kg/m<sup>2</sup>).**

**Vertikale Linie Grenze zur Sarkopenie (38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), entsprechend Prado et al.**



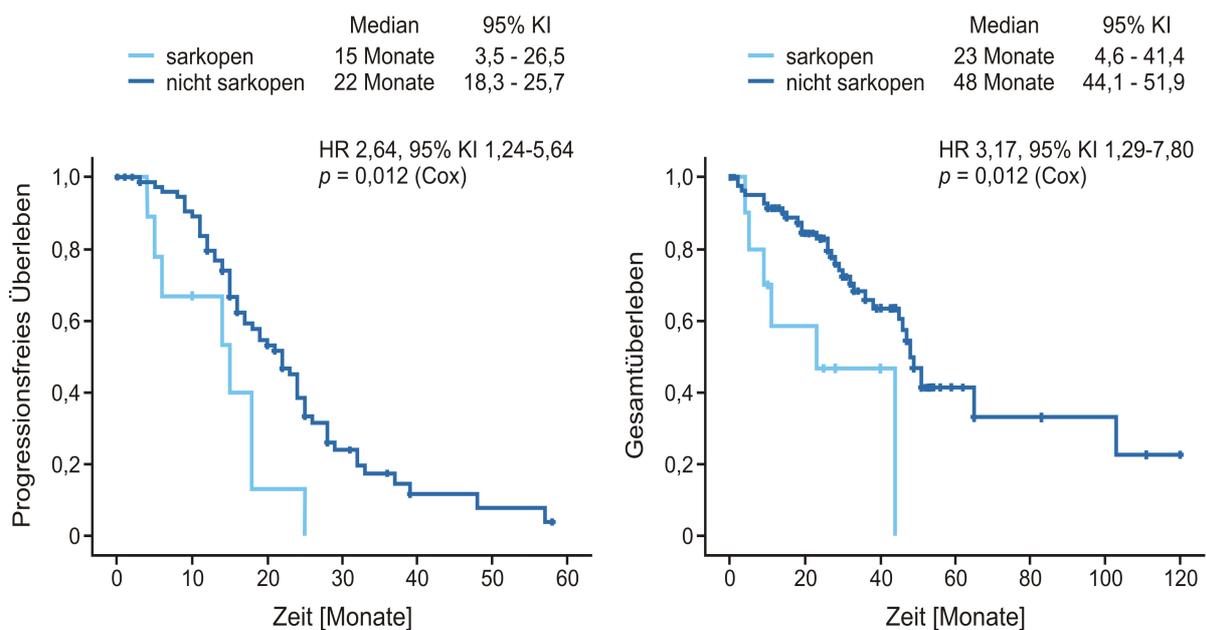
**Abb. 5. Darstellung zweier sarkopener Patientinnen mit unterschiedlichem BMI.**  
Links SMI 34,1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, BMI 23,3 kg/m<sup>2</sup>. Rechts SMI 38,48 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, BMI 17 kg/m<sup>2</sup>.



**Abb. 6. Darstellung zweier untergewichtiger Patientinnen mit hohem SMI**  
Links BMI 17,7 kg/m<sup>2</sup>, SMI 61 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Rechts BMI 17,8 kg/m<sup>2</sup>, SMI 44,9 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

### 3.3 Prognostische Bedeutung von Sarkopenie

Unter der Annahme, dass sich Sarkopenie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinomes negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken könnte, wurden Untersuchungen zum Überleben der Patientinnen angestellt. Sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben waren signifikant kürzer bei Patientinnen mit einem lumbalen Skelettmuskelindex von  $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Überlebenskurven.



**Abb. 7. Überlebenskurven für sarkopene vs. nicht sarkopene Patientinnen.**

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 15 bzw. 22 Monaten in den Gruppen der sarkopenen und nicht sarkopenen Patientinnen (HR 2,64, 95% KI 1,24-5,64;  $p = 0,012$ ). Das mediane Gesamtüberleben war nur halb so lang unter den sarkopenen im Vergleich zu den nicht sarkopenen Patientinnen (23 vs. 48 Monate; HR 3,17, 95% KI 1,29-7,80;  $p = 0,012$ ).

Tatsächlich bestätigte sich in der vorliegenden Studie der Grenzwert von 38,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> als der am besten stratifizierende Grenzwert, besser als der alternativ von Martin et al. vorgeschlagene Wert von 41 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (Martin et al. 2013) und alle anderen beliebig gewählten Grenzwerte.

Da Muskelmasse auch immer eine Funktion des Alters ist, wurde als nächstes eine multivariate Analyse unter Berücksichtigung von Alter, Tumorrest und FIGO-Stadium durchgeführt. Auch hier blieb *Baseline*-Sarkopenie ein signifikanter Prognosefaktor für ein reduziertes progressionsfreies und Gesamtüberleben. Die Übersicht zeigt Tabelle 7.

**Tabelle 7. Multivariate Analyse von Sarkopenie bei Erstdiagnose als prognostischer Faktor für progressionsfreies und Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen serösen Ovarialkarzinom.**

Variable	Progressionsfreies Überleben		Gesamtüberleben	
	Hazard ratio (KI 95%)	p-Wert	Hazard ratio (KI 95%)	p-Wert
Sarkopenie	2,52 (1,10-5,81)	<b>0,030</b>	2,89 (1,11-7,54)	<b>0,031</b>
Alter	0,99 (0,90-1,02)	0,453	0,99 (0,96-1,02)	0,529
Tumorrest 0-1 cm	1,83 (1,04-3,20)	<b>0,014</b>	2,30 (1,04-5,07)	<b>0,011</b>
Tumorrest > 1 cm	3,07 (1,36-6,94)		3,99 (1,61-9,92)	
FIGO Stadium IV	1,75 (0,90-3,42)	0,100	1,27 (0,54-2,98)	0,586

Es konnte in der vorliegenden Studie keine Verbindung eines niedrigen bzw. hohen BMI (<18,5 kg/m<sup>2</sup> bzw. >25 kg/m<sup>2</sup>) oder einer Fettleibigkeit (>30 kg/m<sup>2</sup>) und dem Überleben festgestellt werden.

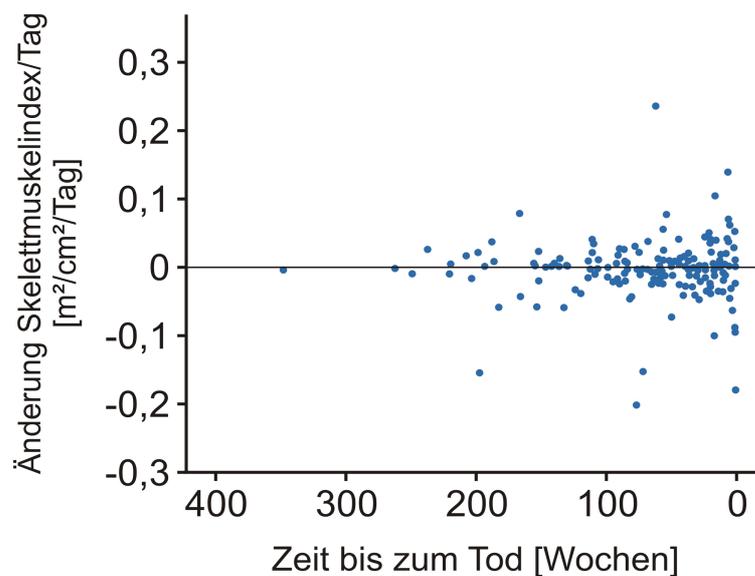
### 3.4 Untersuchungen zum longitudinalen Verlauf der Muskelmasse

Immerhin 33 von insgesamt 128 Patienten mit einer Gesamtzahl von 455 CTs (Median 3, 1-13) waren zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verlauf ihrer Krankheit sarkopen (26%, 95% KI 18%-35%). Um die Entwicklung der Muskelmasse über die Zeit weiter zu untersuchen wurden diejenigen ausgewählt, für welche mindestens zwei Bildgebungen im Abstand von mehr als 30 Tagen zur Verfügung standen. Von diesen 89 Patientinnen wurden wiederum diejenigen mit bekanntem Todeszeitpunkt ausgewählt (n=43 mit 209 *Follow-up* CTs; Median 4, 2-13). Dies führte sicherlich zu einem gewissen Bias, es war jedoch wichtig Fälle zu untersuchen, für welche der gesamte Krankheitsverlauf bekannt war, um auch präfinale Sarkopenie als solche nicht zu übersehen. Die Veränderung des Muskelindex über die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Bildgebungen diente hier als Maß für den Verlust von Muskelgewebe und ist in Abbildung 8 dargestellt.

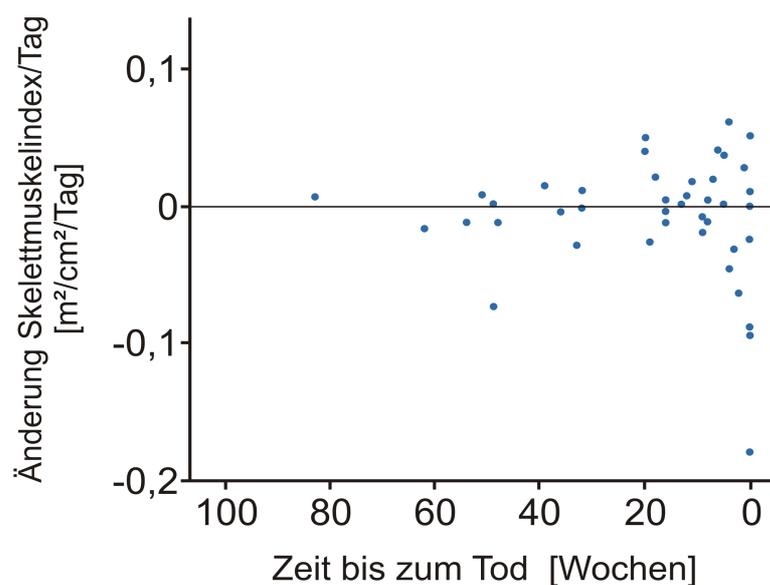
Sowohl Verlust als auch die Zunahme der gesamten Muskelmasse konnten hier ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes beobachtet werden. Nur eine geringe Anzahl an Patientinnen zeigte in den letzten 30 Tagen vor ihrem Todeszeitpunkt einen signifikanten Muskelverlust, welcher dem einer fortgeschrittenen Sarkopenie oder Kachexie entsprechen würde. Von 51 verfügbaren Bildgebungen in den letzten 30 Lebenstagen konnte in 7/31 Fällen (22%) ein Skelettmuskelindex von weniger als  $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  nachgewiesen werden. Um die Entwicklung der Muskelmasse über den kompletten Zeitraum der Erkrankung beurteilen zu können wurden nun, wie in Abbildung 9 zu sehen ist, nur die erste und letzte CT jedes Patienten bewertet.

Der mediane Abstand zwischen erster Bildgebung und Todeszeitpunkt lag bei 111 Wochen (7-444). Die letzte Bildgebung wurde 13 Wochen (1-85) vor dem jeweiligen Todeszeitpunkt durchgeführt. Der mittlere Muskelquerschnitt verringerte sich über diese Zeit von  $121,8 \pm 13,0 \text{ cm}^2$  auf  $118,0 \pm 17,0 \text{ cm}^2$ , was in einer Abnahme des

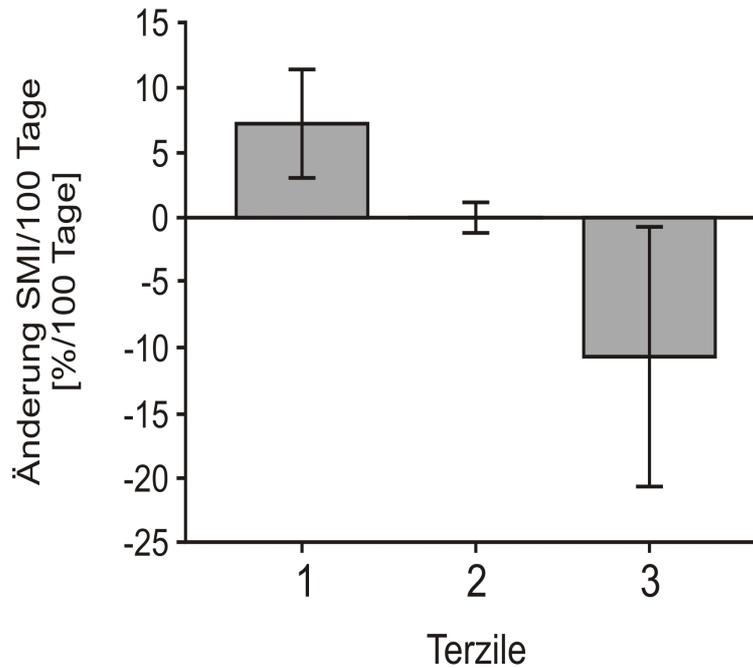
mittleren lumbalen Skelettmuskelindex von  $44,6 \pm 5,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  auf  $43,2 \pm 6,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  resultierte und einem minimalen, nicht signifikanten Gesamtverlust an Skelettmuskelmasse entspricht ( $-2,9\% \pm 11,8\%$ ). Um eine bessere Differenzierung zwischen Patientinnen mit Muskelverlust und Zunahme an Muskelmasse zu ermöglichen, wurden nach der von Tan et al. (Tan et al. 2009) vorgeschlagenen Methode drei Gruppen von Muskelveränderungen erstellt (siehe Abbildung 10).



**Abb. 8. Änderung SMI zwischen 2 aufeinanderfolgenden Bildgebungen.**



**Abb. 9. Änderung SMI zwischen erster und letzter Bildgebung**



**Abb. 10. Darstellung der drei Terzile bezüglich der Veränderung der Muskelmasse, entsprechend der Untersuchungen von Tan et al. im Pankreaskarzinom.**

Insgesamt kam es zu einer Veränderung von  $-1,4\% \pm 9,8\%/100$  Tage. Die Gruppe derjenigen mit Gewebszunahme hatte eine mittlere Zunahme der Muskelmasse von  $7,1\% \pm 4,2\%/100$  Tage, wohingegen für die Gruppe der Patienten mit Gewebsverlust ein Muskelverlust von  $-10,7\% \pm 10\%/100$  Tage verzeichnet werden konnte. Es zeigte sich kein eindeutiger Unterschied im Hinblick auf Überleben, Nodal- oder FIGO-Status bzw. Tumorrest zwischen den drei Gruppen. Desweiteren konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Zeitintervalls zwischen letzter Bildgebung und Todeszeitpunkt zwischen den drei Gruppen gesehen werden. Letztlich zeigten sich über den Verlauf der Zeit sowohl Muskelverlust als auch eine Zunahme der Muskelmasse bei bestimmten Patienten. Eine Veränderung der Skelettmuskelmasse zeigte im untersuchten Kollektiv im Gegensatz zu initialer Sarkopenie jedoch keinen Einfluss auf das Überleben.

### 3.5 Das Activin A – Kollektiv

Dem von epithelialen Ovarialkarzinomen gebildeten und im Serum betroffener Patientinnen gemessenen Activin A und dessen Signalweg wird eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer Tumorkachexie zugeschrieben (Welt et al. 1997, Fearon et al. 2012). Erhöhte Activin A-Serumspiegel alleine scheinen auszureichen um eine Kachexie zu provozieren, wobei der durch Activin A provozierte Verlust an Skelettmuskelmasse komplett reversibel ist (Chen et al. 2014). Activin A agiert über denselben Rezeptor wie Myostatin, den sogenannten ActRIIB (Fearon et al. 2012), wobei den Activin-Isoformen eine Überlegenheit gegenüber Myostatin für die Induktion von Muskelschwund zugeschrieben wird (Chen et al. 2014). Im Tiermodell konnte 2010 gezeigt werden, dass eine Blockade des ActRIIB bei Mäusen mit Ovarialkarzinom einen weiteren Skelettmuskelverlust vermeiden sowie früheren Verlust an Skelettmuskelmasse rückgängig machen kann, was letztlich zu einem deutlich verlängerten Überleben führt (Zhou et al. 2010). Vor diesem Hintergrund wurden die Untersuchungen zu Activin A an den vorhandenen Aszitesproben durchgeführt.

Es wurden die Aszitesproben von insgesamt 136 Patientinnen hinsichtlich ihres Gehalts an Activin A untersucht. In 31 Fällen kam es zu Überschneidungen mit dem CT-Kollektiv. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die einzelnen Charakteristika.

Das mediane Alter des Activin A-Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 64 Jahren (27-85). In 85% (101/136) der Fälle zeigte sich eine Erkrankung im Stadium FIGO III. Mit 86% (117/136) handelte es sich überwiegend um seröse Ovarialkarzinome. Eine postoperative Tumorfreiheit konnte bei 26% (35/136) der Patientinnen erzielt werden, während in 34 Fällen (25%) ein Tumorrest von >1cm zurückblieb. Bezüglich des Gradings handelte es sich auch hier vornehmlich um schlecht differenzierte Karzinome mit 107 (79%) G3 Tumoren. Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Aszitesentnahme belief sich auf 7 Tage (0-4643), wobei 82% (111/136) der Proben innerhalb der ersten 4 Wochen nach

Erstdiagnose gewonnen wurden. Die mediane Activin A-Konzentration lag bei 0,26 pg/ml (0,1-2,7). Die mediane Konzentration an Gesamtprotein und das mediane Verhältnis von Activin A zu Gesamtprotein lagen bei 44,36 mg/ml (11,7-75) bzw. 6,03 ng/mg (1,4-81,7). Es konnten keine Auswirkungen eines hohen bzw. niedrigen Gehalts an Activin A in den Aszitesproben auf das Überleben unserer Patientinnen festgestellt werden. Desweiteren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer hohen Konzentration an Activin A und dem Vorhandsein bzw. Entwickeln einer Sarkopenie oder unterschiedlich hohe Activin A-Werte in Abhängigkeit von Histologie, FIGO-Stadium oder Grading. Von den Patientinnen mit vorhandener Bildgebung waren fünf bei Erstdiagnose sarkopen, in weiteren fünf Fällen entwickelte sich eine Sarkopenie im Verlauf. Die Aszitesentnahme erfolgte in allen 10 Fällen bei der primären Operation.

**Tabelle 8. Charakteristika des Activin A-Kollektivs.** Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Bildung. Zahlen in Klammern geben Prozente an, wenn nicht anders ausgewiesen.

Charakteristika	Patienten mit Bildung (n = 31)		Patienten ohne Bildung (n = 105)		Alle Patienten (n = 136)	
Medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose [Jahre] (Bereich)	64	(46-85)	64	(27-83)	64	(27-85)
≤ 65	16	(52)	58	(55)	74	(54)
> 65	15	(48)	47	(45)	62	(46)
Mediane follow-up Zeit Gesamtüberleben [Wochen] (Bereich)	113	(0-428)	121	(3-882)	121	(0-882)
FIGO Stadium						
I	0	(0)	1	(1)	1	(1)
II	0	(0)	7	(7)	7	(5)
III	23	(74)	78	(74)	101	(85)
IV	8	(26)	19	(18)	27	(15)
Histologie						
Serös	27	(87)	90	(86)	117	(86)
Nicht serös	3	(10)	15	(14)	18	(13)
Unbekannt	1	(3)	0	(0)	1	(1)
Postoperativer Tumorrest						
0 cm	6	(20)	29	(28)	35	(26)
0 – 1 cm	15	(48)	46	(44)	61	(45)
> 1 cm	10	(32)	24	(23)	34	(25)
Keine Daten verfügbar	0	(0)	6	(5)	6	(4)
Grading						
G1	0	(0)	3	(3)	3	(2)
G2	3	(10)	17	(16)	20	(15)
G3	27	(87)	80	(76)	107	(79)
Keine Daten verfügbar	1	(3)	5	(5)	6	(4)
Lymphknotenstatus						
Negativ (pN0)	4	(13)	20	(19)	24	(18)
Positiv (pN1)	17	(55)	54	(51)	71	(52)
Keine Daten verfügbar	10	(32)	31	(30)	41	(30)
Medianes Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Aszitesentnahme [Tage] (Bereich)	9	(0-41)	6	(0-4643)	7	(0-4643)
Activin A-Konzentration Median [pg/ml] (Bereich)	0,34	(0,1-2,1)	0,22	(0,1-2,7)	0,26	(0,1-2,7)
Gesamtprotein Median [mg/ml] (Bereich)	44,4	(22-75)	44,3	(11,7-71,9)	44,36	(11,7-75)
Activin A/Protein Median [ng/mg] (Bereich)	7,11	(2,32-81,7)	5,69	(1,4-70,5)	6,03	(1,4-81,7)
Sarkopenie bei ED	5	(16)	-		-	
Sarkopenie im Verlauf	5	(16)	-		-	
Nicht sarkopen	21	(68)	-		-	

## 4. Diskussion

Sarkopenie und ungewollter Gewichtsverlust stellen die definierenden Merkmale von Kachexie dar (Fearon et al. 2011). Bisher gibt es nur sehr wenige Daten über die Prävalenz von Kachexie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, obwohl sie bereits seit dem 19. Jahrhundert als Kardinalsymptom desselben gilt (Pfannenstiel 1895). In der Literatur wird von einer Prävalenz im unteren zweistelligen Bereich ausgegangen (Blum et al. 2014, Daniele et al. 2015). Eine Verbindung zwischen reinem Gewichtsverlust und Überleben konnte in einzelnen Studien gezeigt werden (Hess et al. 2007, Laky et al. 2007); es gibt jedoch wenig Information zum Verlust von Muskelmasse. Die vorliegende Studie ist die erste zur prognostischen Bedeutung von Sarkopenie für Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Insgesamt konnten 143 Patientinnen mit der Erstdiagnose Ovarialkarzinom aus allen Fällen zwischen 1985 und 2013 ausgewählt werden, welche aufgrund der Einschlusskriterien für die Untersuchungen zur Sarkopenie geeignet waren. Die gering wirkende Fallzahl ist bedingt durch die Notwendigkeit der gleichzeitigen Verfügbarkeit von verwertbarer CT-Bildgebung und Angaben zu Größe und Gewicht, ohne die die Berechnungen von SMI und BMI nicht möglich gewesen wären. Das mediane Erkrankungsalter des Gesamtkollektivs lag bei 65 Jahren und deckt sich in etwa mit den Angaben des Robert-Koch-Institutes, wo ein mittleres Erkrankungsalter von 69 Jahren für 2008 in Deutschland angegeben wird. Wie auch in der Literatur angegeben handelte es sich mit 128 Fällen am häufigsten um den histologischen Subtypen des serösen Ovarialkarzinoms. Um ein möglichst homogenes Kollektiv zu verwenden wurden alle Untersuchungen zum Überleben am Kollektiv der serösen Ovarialkarzinome und damit der klinisch bedeutsamsten Untergruppe durchgeführt.

Durch die Messung des lumbalen Skelettmuskelindex anhand von CT-Bildern, eine Methode, die schon für die Bestimmung von Sarkopenie validiert wurde (Fearon et

al. 2011), konnte eine Prävalenz von 11 % für Sarkopenie bei Erstdiagnose Ovarialkarzinom bestimmt werden. Überraschenderweise zeigt sich somit hier keine höhere Prävalenz der Sarkopenie als in der Durchschnittsbevölkerung (Baumgartner et al. 1998). Vergleichen wir diesen Wert nun mit anderen Tumorentitäten, ergibt sich unter Verwendung der gleichen Methode ein höheres Vorkommen von Sarkopenie bei Frauen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (61%, 11/18), Darmkrebs (39%, 34/99), Bronchialkarzinom (31%, 66/212) und metastasiertem Brustkrebs (25%, 14/55) (Prado et al. 2009, Antoun et al. 2010, Baracos et al. 2010, Lieffers et al. 2012). Bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs wurden Werte für die Häufigkeit der Sarkopenie beschrieben, die mit dem hier untersuchten Kollektiv vergleichbar sind (14%, 18/129) (Del Fabbro et al. 2012). Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die genannten Studien.

**Tabelle 9. Prävalenz von Sarkopenie unter weiblichen Krebspatienten bei Erstdiagnose bestimmt durch Messung des lumbalen Skelettmuskelindex.**

Krebsart	Prävalenz der Sarkopenie	Mittlerer Skelettmuskelindex (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) ± SD	Mittlere Muskelfläche (cm <sup>2</sup> ) ± SD	Mittlerer BMI (kg/m <sup>2</sup> ) ± SD	Literatur
Ovarialkarzinom	11% (n = 105)	45,5 ± 6,4	124,2 ± 17,1	25,3 ± 5,3	Vorliegende Studie
Metastasiertes Nierenzellkarzinom	61% (n = 18)	38,1 ± 5,0	98,6 ± 14,4	22,4 ± 3,7	(Antoun et al., 2010)
Metastasiertes Mammakarzinom	25% (n = 55)	44,2 ± 7,1 <sup>(b)</sup>	114,2 ± 19,5	27,0 ± 5,5	(Prado et al., 2009)
Bronchialkarzinom	31% (n = 212)	42,1 ± 7,6	109 ± 19,4	24,6 ± 5,9	(Baracos et al., 2010)
Darmkrebs	39% (n = 99)	41,9 ± 6,4 <sup>(b)</sup>	Keine separaten Daten für Frauen		(Lieffers et al., 2012)
GI und Bronchialkarzinome	53% <sup>(a)</sup> (n = 645)	41,3 ± 7,0	107,1 ± 18,3	25,1 ± 5,8	(Martin et al., 2013)
Frühes Mammakarzinom	14% (n = 129)				(Del Fabbro et al., 2012)

<sup>(a)</sup> Die Grenze von 41 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> wurde in dieser Publikation benutzt

<sup>(b)</sup> Gute Übereinstimmung mit den SMI – Werten der vorliegenden Studie

Die Tatsache, dass der mittlere Skelettmuskelindex der nicht sarkopenen Patientinnen in dieser Arbeit ( $46,6 \pm 5,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) im selben Bereich lag wie für weibliche, nicht sarkopene Patientinnen in anderen Studien ( $47,4 \pm 5,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (Prado et al. 2009),  $45,5 \pm 4,7 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (Liefers et al. 2012)), macht eine Überschätzung der Muskelmasse aufgrund eines methodischen Fehlers in der vorliegenden Analyse unwahrscheinlich. In einer anderen Studie von Torres et al. wurden zuvor Daten zu präoperativen lumbalen Skelettmuskelflächen bei Ovarialkarzinompatientinnen präsentiert, welche niedrigere Werte als in dieser Studie zeigten. Ursächlich hierfür sind möglicherweise Unterschiede in den patientenbezogenen Charakteristika, wie beispielsweise mehr als doppelt so viele Fälle mit Stadium FIGO IV und einem höheren Anteil von Fällen mit einem Tumorrest von mehr als 1 cm (Torres et al. 2013). Dies könnten Hinweise für eine tatsächlich tumorinduzierte Sarkopenie beim Ovarialkarzinom sein.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine signifikante Assoziation zwischen präoperativ bestehender Sarkopenie und progressionsfreiem sowie Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben der sarkopenen Frauen war nur halb so lang wie das der nicht sarkopenen Frauen (23 vs. 48 Monate, HR 3,17). Dieser prognostische Effekt blieb auch nach Anpassung an Alter, FIGO Stadium und postoperativer Tumorlast signifikant. Eine Verbindung zwischen Sarkopenie und Überleben wurde schon für andere solide Tumorarten wie gastrointestinale, urotheliale, kolorektale oder Tumoren der Gallengänge berichtet. Ebenso konnte eine diesbezügliche Korrelation für das Bronchial- und Pankreaskarzinom oder das metastasierte Mammakarzinom berichtet werden (Prado et al. 2008, Prado et al. 2009, Tan et al. 2009, Martin et al. 2013, Fukushima et al. 2015, Reisinger et al. 2015).

Sarkopenie wurde mit einer erhöhten Toxizität für Chemotherapie bei Kolon-, Nierenzell- und metastasiertem Mammakarzinom assoziiert (Prado et al. 2007, Prado et al. 2009, Antoun et al. 2010), was sowohl zu Dosisreduktionen als auch zur Beendigung der Therapie führen kann. Dies führt möglicherweise dazu, dass nicht

die notwendige Gesamtdosis appliziert werden kann. In der hier vorliegenden Studie konnte dies, bei allerdings sehr geringer Fallzahl, nicht bestätigt werden. Zehn der insgesamt 12 sarkopenen Patientinnen erhielten eine adjuvante Standardtherapie mit 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel. In den beiden anderen Fällen musste die Erstlinientherapie nach drei Zyklen aufgrund eines Progresses abgebrochen werden. Da es im Vorfeld nicht zur Dosisreduktion gekommen war, kann diese nicht für den Progress verantwortlich gemacht werden. Aufgrund der Fallzahl lässt sich hier keine Aussage zu einem Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Platinresistenz machen. Dies wäre aber ein interessanter Ansatzpunkt für weitere Studien.

Zur Definition von Sarkopenie wurde der von Prado et al. vorgeschlagene Grenzwert von  $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  (Prado et al. 2008) herangezogen, welcher auch später durch eine internationale Expertenrunde bestätigt wurde (Fearon et al. 2011). Tatsächlich konnte mit diesem Wert die beste Stratifikation hinsichtlich der Vorhersage des Überlebens auch in dieser Studie erreicht werden. Ein anderer Grenzwert von  $41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , beschrieben durch Martin et al. und angewendet zur Beurteilung des Überlebens bei Patienten mit Bronchial- und gastrointestinalen Karzinomen (Martin et al. 2013), erwies sich als nicht optimal in der hier durchgeführten Untersuchung. Deswegen sollte auch in zukünftigen Studien zum Ovarialkarzinom der Wert von Prado et al. favorisiert werden. Eine Untersuchung der prognostischen Bedeutung der sogenannten sarkopenen Fettleibigkeit, wie sie schon bei Pankreas-, Bronchial- oder gastrointestinalen Karzinomen gezeigt werden konnte (Prado et al. 2008, Tan et al. 2009, Martin et al. 2013), war aufgrund der geringen Fallzahl von lediglich zwei Patientinnen mit den geforderten Kriterien nicht möglich. Dennoch zeigen uns die vorliegenden Daten, dass Sarkopenie in den meisten Fällen mit Normalgewicht einhergeht und unter Umständen sogar bei übergewichtigen Patienten, und damit klinisch okkult, vorliegen kann. Auf der anderen Seite sind keineswegs alle untergewichtigen Patienten sarkopen, sondern zeigen zum Teil einen verhältnismäßig hohen Skelettmuskelindex. Ähnliche Beobachtungen konnten auch für die Korrelation zwischen lumbalem Skelettmuskelindex und BMI bei Patientinnen mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (Baracos et al. 2010) sowie

BMI und Skelettmuskelindex bei gastrointestinalen oder Tumoren der Atemwege gemacht werden (Martin et al. 2013).

Die Datenlage bezüglich der Veränderung von Muskelmasse über die Zeit bei Patienten mit onkologischer Grunderkrankung ist äußerst limitiert. Prado et al. konnten einen kontinuierlichen Verlust von Muskelmasse in den letzten neun Lebensmonaten bei Patienten mit Bronchial-, Pankreas- und gastrointestinalen Karzinomen beobachten (Prado et al. 2013). Dieser Verlust bewegte sich im einstelligen Prozentbereich, jedoch verloren die meisten Patienten an Muskelmasse und es gab nur wenige, die an Masse zunahmen.

Beim Ovarialkarzinom konnte lediglich eine geringe Abnahme der Muskelmasse über den Zeitverlauf der Erkrankung festgestellt werden (-2,9%). Es zeigen sich jedoch vergleichbare Ergebnisse in einer ähnlich großen Studie an Patienten mit Pankreaskarzinom, welches bekanntermaßen stark mit Sarkopenie assoziiert wird (Tan et al. 2009). Die lumbale Skelettmuskelfläche nahm hier zwischen früher und später CT um 5,5 % ab. Es gab auch hier Patienten mit Pankreaskarzinom, welche eine Zunahme an Muskelmasse aufwiesen (+7,9 %/100 Tage). In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich ähnliche Veränderungen in beide Richtungen. Es konnte jedoch wie nach Tan et al. gleichermaßen für die untersuchten Ovarialkarzinompatientinnen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Verlust oder Zunahme an Muskelmasse und dem Überleben beobachtet werden. In diesem Fall wäre es interessant, ebenfalls Informationen über den durch die Patientinnen erlebten Gewichtsverlust zu haben, welcher letztlich das Vollbild der Kachexie bedingen würde. Denn möglicherweise ist eine im Verlauf entstandene Sarkopenie nur dann von Bedeutung, wenn sie mit einem wesentlichen Gewichtsverlust einhergeht und somit dem Vollbild einer Kachexie entspricht. Der absolute Gewichtsverlust und die Gewichtsverlustrate scheinen laut Tisdale von Bedeutung für das reduzierte Überleben im Rahmen der Tumorkachexie zu sein (Tisdale 2002). Leider war eine retrospektive Verifizierung von Gewichtsverlust im Verlauf aufgrund mangelnder Dokumentation in den Patientenakten nicht möglich. Chemotherapie,

sekundäre Debulking-Operationen oder Komplikationen wie Darmverschluss haben sicherlich einen Einfluss auf Verlust an Muskelgewebe, wurden in der vorliegenden Studie jedoch nicht berücksichtigt.

Ihre retrospektive Art ist sicherlich ein Nachteil der vorliegenden Studie. Allerdings wurde hier eine unvoreingenommene Untersuchung an Patientinnen basierend auf den in Material und Methoden beschriebenen Kriterien durchgeführt und alle Patientinnen berücksichtigt, die aufgrund eines Ovarialkarzinoms zwischen 2003 und 2013 in unserer Klinik behandelt worden sind. Ein weiterer limitierender Faktor resultiert aus der eigentlichen Definition der Sarkopenie selbst. Neben dem reinen Verlust an Muskelmasse gilt ein Funktionsverlust in Form von Leistungsabfall und oder Kraftverlust als weiteres Kriterium der Sarkopenie (Cruz-Jentoft et al. 2010). Dies wird bei alleinigem Vermessen von CT-Bildgebungen für die Diagnose der Sarkopenie außer Acht gelassen.

Allerdings ist die Messung der Muskelfläche der einzige Weg, der retrospektive Analysen an größeren Kohorten von Krebspatienten erlaubt, bei denen eine Untersuchung der Muskelfunktion nicht grundlegender Teil der Diagnostik war. Außerdem bietet diese Methode eine verhältnismäßig schnelle und präzise Technik, Sarkopenie im Rahmen der Basisdiagnostik zu identifizieren und ermöglicht einen Vergleich mit den anderen oben erwähnten neueren Studien zur Sarkopenie, von denen die meisten sich ebenfalls auf die Vermessung der lumbalen Skelettmuskelregion mittels CT-Bildgebung beschränken. Dennoch sollte die Untersuchung der Muskelfunktion in zukünftige prospektive Studien zur Sarkopenie aufgenommen werden, da sich hieraus sicherlich wichtige zusätzliche Informationen generieren lassen.

Aktuelle Studien lassen vermuten, dass Activin A eine wesentliche Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung des Muskelverlustes im Rahmen der Tumorkachexie spielt und damit auch indirekt als negativer prognostischer Faktor für das Überleben zu werten ist. Es stellt somit einen wichtigen Angriffspunkt für

diesbezüglich durchgeführte Forschung dar (Zhou et al. 2010, Chen et al. 2014, Loumaye et al. 2015). Ein ursprüngliches Ziel dieser Arbeit war es, diesen Zusammenhang und den möglichen negativen prognostischen Effekt hoher Activin A-Konzentrationen beim Ovarialkarzinom des Menschen nachzuvollziehen. In der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen hohen Konzentrationen von Activin A im Aszites und dem Vorhandensein bzw. der Entstehung einer Sarkopenie. Es konnte außerdem kein Einfluss eines hohen bzw. niedrigen Activin A-Gehalts in den untersuchten Aszitesproben auf das Überleben der Patientinnen festgestellt werden.

Als limitierender Faktor ist hier sicherlich der Umstand zu werten, dass die Untersuchungen an archivierten Aszitesproben vorgenommen wurden. Die bisherigen Ergebnisse stützen sich auf die Werte aus Serumproben betroffener Patienten. Aszites könnte in diesem Fall somit nicht das geeignete Untersuchungsmaterial sein. Desweiteren kam es in nur 31 Fällen zu Überschneidungen der Activin A und CT-Kollektive. Hiervon waren lediglich 5 Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und 5 weitere im Verlauf der Erkrankung sarkopen. Ein weiterer limitierender Faktor ist daher die geringe Fallzahl.

Da alle 10 Proben bei der primären Operation abgenommen worden waren, lässt sich nur eine Aussage über die Activin A-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose machen. Hier zeigte sich keine Tendenz im Hinblick auf die 5 Fälle mit initialer Sarkopenie. Die Ausschüttung von Activin A wird gesteuert von proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise TNF- $\alpha$  oder oxidativem Stress (Hedger et al. 2011, Trendelenburg et al. 2012). Eine fortschreitende Erkrankung mit zunehmender systemischer Entzündungsreaktion könnte somit durch die vermehrte Ausschüttung von Activin A zur Entstehung einer Sarkopenie im Verlauf führen, dies konnte jedoch hier nicht nachvollzogen werden.

Die vorliegende Studie macht auf einen weiteren für das Überleben wichtigen Prognosefaktor bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom aufmerksam, welcher sich durch Zugriff auf die im Rahmen der Erstdiagnostik durchgeführte Bildgebung leicht verifizieren lässt. Somit sollte die Bestimmung des SMI zukünftig Teil der Routinediagnostik beim Ovarialkarzinom sein, um von Sarkopenie betroffene Patientinnen zu identifizieren. Desweiteren sollte auf ein genaues Monitoring von eventuell erfahrenem Gewichtsverlust geachtet werden, um zukünftig auch Aussagen über das Vollbild der Kachexie treffen zu können. Ein interessanter Ansatz für eine zukünftige prospektive Studie wäre die Untersuchung der Auswirkungen eines ab Erstdiagnose initiierten interdisziplinären Therapieprogrammes für sarkopene Ovarialkarzinompatientinnen, bestehend aus Ernährungsberatung und Physiotherapie, auf die Veränderung der Muskelmasse und das Überleben oder der Vergleich von alleiniger Ernährungsberatung versus Ernährungsberatung und Physiotherapie. Ein weiterer interessanter Punkt wären Untersuchungen zu perioperativen Komplikationen bei in der Vergangenheit operierten sarkopenen Ovarialkarzinompatientinnen, um mögliche Risiken identifizieren und zukünftig antizipieren zu können. Zukünftige Untersuchungen zu Activin A sollten anhand von im Serum gewonnener Werter durchgeführt werden, um mit anderen Studien vergleichbare Bedingungen zu schaffen und um zu prüfen, ob die im Tiermodell gewonnenen kausalen Zusammenhänge eventuell auch auf den Menschen übertragbar sind.

Zusammenfassend handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die erste Studie zur prognostischen Bedeutung von Sarkopenie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen präoperativ bestehender Sarkopenie und progressionfreiem sowie Gesamtüberleben. CT-Diagnostik ist eine leicht durchführbare Untersuchungsmethode, welche zu den Routinemaßnahmen bei der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms gehört. Sie könnte daher dabei helfen, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die von einer frühzeitigen Physiotherapie oder Ernährungsberatung profitieren können.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz der Kachexie bzw. Sarkopenie und deren Bedeutung als prognostischer Faktor beim Ovarialkarzinom des Menschen zu untersuchen. Mittels eines validierten Messverfahrens wurde der Sarkopenie definierende lumbale Skelettmuskelindex anhand von perioperativ sowie im Verlauf durchgeführter CT-Bildgebungen bei Patientinnen bestimmt, welche aufgrund der Diagnose Ovarialkarzinom zwischen 2003 und 2013 in unserer Klinik behandelt worden waren. Desweiteren wurde Activin A, dem eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Kachexie/Sarkopenie unterstellt wird, in archivierten Aszitesproben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom mittels ELISA quantifiziert und hinsichtlich seiner Bedeutung für das vorliegende Patientenkollektiv untersucht.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass zwar die Prävalenz der Sarkopenie bei der Erstdiagnose Ovarialkarzinom geringer ist als bei anderen onkologischen Erkrankungen, die häufig mit Sarkopenie in Verbindung gebracht werden. Dennoch konnte eine zu Beginn der Erkrankung vorherrschende Sarkopenie als neuer unabhängiger prognostischer Faktor für ein deutlich reduziertes progressionsfreies und Gesamtüberleben identifiziert werden.

Da CT-Bildgebungen Teil der routinemäßig durchgeführten präoperativen Untersuchungen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom sind, ist die Verifizierung der Sarkopenie anhand dieser Bilder eine interessante und einfach durchzuführende Methode, um Hochrisikopatienten zu identifizieren. Diese könnten von einem interdisziplinären Interventionsprogramm mit intensivierter Ernährungsberatung und Physiotherapie profitieren. Verlust an Muskelmasse im Verlauf konnte nicht als negativer prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert werden. Allerdings wären in diesem Zusammenhang Informationen über den erfahrenen Gewichtsverlust interessant, welche retrospektiv nur schwer und unzuverlässig zu erheben sind.

Die postulierte Bedeutung von Activin A im Zusammenhang mit dem im Rahmen einer Tumorkachexie erfahrenen Verlust an Skelettmuskelmasse konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Gründe hierfür liegen möglicherweise in einer zu geringen Fallzahl bzw. der Tatsache, dass vorliegende Untersuchungen an Aszites- und nicht, wie in anderen Studien, an Serumproben vorgenommen wurden. Weitere Untersuchungen diesbezüglich sollen folgen.

## 6. Literaturverzeichnis

Aagaard, P. (2004). "Making muscles "stronger": exercise, nutrition, drugs." *J Musculoskelet Neuronal Interact* **4**(2): 165-174.

Abaid, L. N., B. H. Goldstein, K. L. Lopez, J. P. Michal, J. V. Brown, 3rd, M. A. Rettenmaier and M. Markman (2011). "The prognostic significance of optimal debulking in the setting of a complete clinical response for advanced ovarian carcinoma patients receiving maintenance chemotherapy." *Arch Gynecol Obstet* **283**(5): 1127-1131.

al-Majid, S. and D. O. McCarthy (2001). "Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise." *Biol Res Nurs* **2**(3): 186-197.

Anandavadivelan, P., T. B. Brismar, M. Nilsson, A. M. Johar and L. Martin (2015). "Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients." *Clin Nutr*.

Antoniou, A., P. D. Pharoah, S. Narod, H. A. Risch, J. E. Eyfjord, J. L. Hopper, N. Loman, H. Olsson, O. Johannsson, A. Borg, B. Pasini, P. Radice, S. Manoukian, D. M. Eccles, N. Tang, E. Olah, H. Anton-Culver, E. Warner, J. Lubinski, J. Gronwald, B. Gorski, H. Tulinius, S. Thorlacius, H. Eerola, H. Nevanlinna, K. Syrjakoski, O. P. Kallioniemi, D. Thompson, C. Evans, J. Peto, F. Lalloo, D. G. Evans and D. F. Easton (2003). "Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies." *Am J Hum Genet* **72**(5): 1117-1130.

Antoun, S., V. E. Baracos, L. Birdsell, B. Escudier and M. B. Sawyer (2010). "Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma." *Ann Oncol* **21**(8): 1594-1598.

Antoun, S., L. Birdsell, M. B. Sawyer, P. Venner, B. Escudier and V. E. Baracos (2010). "Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study." *J Clin Oncol* **28**(6): 1054-1060.

Aoyagi, T., K. P. Terracina, A. Raza, H. Matsubara and K. Takabe (2015). "Cancer cachexia, mechanism and treatment." *World J Gastrointest Oncol* **7**(4): 17-29.

- Ardies, C. M. (2002). "Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale." Nutr Cancer **42**(2): 143-157.
- Arends, J. (2012). "Ernährung von Tumorpatienten." Aktuelle Ernährungsmedizin **37**: 91-106.
- Argiles, J. M., C. C. Fontes-Oliveira, M. Toledo, F. J. Lopez-Soriano and S. Busquets (2014). "Cachexia: a problem of energetic inefficiency." J Cachexia Sarcopenia Muscle **5**(4): 279-286.
- Argiles, J. M. and F. J. Lopez-Soriano (1999). "The role of cytokines in cancer cachexia." Med Res Rev **19**(3): 223-248.
- Argiles, J. M., F. J. Lopez-Soriano, M. Toledo, A. Betancourt, R. Serpe and S. Busquets (2011). "The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients." J Cachexia Sarcopenia Muscle **2**(2): 87-93.
- Baldwin, C., A. Spiro, R. Ahern and P. W. Emery (2012). "Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis." J Natl Cancer Inst **104**(5): 371-385.
- Balogun, N., A. Forbes, M. Widschwendter and A. Lanceley (2012). "Noninvasive nutritional management of ovarian cancer patients: beyond intestinal obstruction." Int J Gynecol Cancer **22**(6): 1089-1095.
- Bankhead, C. R., S. T. Kehoe and J. Austoker (2005). "Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review." BJOG **112**(7): 857-865.
- Baracos, V. E. (2006). "Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms." Annu Rev Nutr **26**: 435-461.
- Baracos, V. E., T. Reiman, M. Mourtzakis, I. Gioulbasanis and S. Antoun (2010). "Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis." Am J Clin Nutr **91**(4): 1133S-1137S.
- Batchelor, T. T., L. P. Taylor, H. T. Thaler, J. B. Posner and L. M. DeAngelis (1997). "Steroid myopathy in cancer patients." Neurology **48**(5): 1234-1238.

Bauer, J. M., R. Wirth, D. Volkert, H. Werner and C. C. Sieber (2008). "[Malnutrition, sarcopenia and cachexia in the elderly: from pathophysiology to treatment. Conclusions of an international meeting of experts, sponsored by the BANSS Foundation]." Dtsch Med Wochenschr **133**(7): 305-310.

Baumgartner, R. N., K. M. Koehler, D. Gallagher, L. Romero, S. B. Heymsfield, R. R. Ross, P. J. Garry and R. D. Lindeman (1998). "Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico." Am J Epidemiol **147**(8): 755-763.

Beck, S. A. and M. J. Tisdale (2004). "Effect of cancer cachexia on triacylglycerol/fatty acid substrate cycling in white adipose tissue." Lipids **39**(12): 1187-1189.

Berg, J. M. T., J.L.; Stryer, L. (2007). Biochemie. 6. Auflage. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.

Bing, C., Y. Bao, J. Jenkins, P. Sanders, M. Manieri, S. Cinti, M. J. Tisdale and P. Trayhurn (2004). "Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(8): 2500-2505.

Blum, D., G. B. Stene, T. S. Solheim, P. Fayers, M. J. Hjermstad, V. E. Baracos, K. Fearon, F. Strasser, S. Kaasa and I. Euro (2014). "Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model--a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA)." Ann Oncol **25**(8): 1635-1642.

Bozzetti, F., J. Arends, K. Lundholm, A. Micklewright, G. Zurcher, M. Muscaritoli and Espen (2009). "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology." Clin Nutr **28**(4): 445-454.

Bruera, E., E. Roca, L. Cedaro, S. Carraro and R. Chacon (1985). "Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study." Cancer Treat Rep **69**(7-8): 751-754.

Burckart, K., S. Beca, R. J. Urban and M. Sheffield-Moore (2010). "Pathogenesis of muscle wasting in cancer cachexia: targeted anabolic and anticatabolic therapies." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **13**(4): 410-416.

Busquets, S., N. Carbo, V. Almendro, M. Figueras, F. J. Lopez-Soriano and J. M. Argiles (2001). "Hyperlipemia: a role in regulating UCP3 gene expression in skeletal muscle during cancer cachexia?" FEBS Lett **505**(2): 255-258.

Busquets, S., D. Sanchis, B. Alvarez, D. Ricquier, F. J. Lopez-Soriano and J. M. Argiles (1998). "In the rat, tumor necrosis factor alpha administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: a possible mechanism for cytokine-induced thermogenesis?" FEBS Lett **440**(3): 348-350.

Cerchietti, L. C., A. H. Navigante and M. A. Castro (2007). "Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer." Nutr Cancer **59**(1): 14-20.

Chang, V. T., Q. Xia and B. Kasimis (2005). "The Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT) Appetite Scale in veteran cancer patients." J Support Oncol **3**(5): 377-382.

Chen, J. L., K. L. Walton, C. E. Winbanks, K. T. Murphy, R. E. Thomson, Y. Makanji, H. Qian, G. S. Lynch, C. A. Harrison and P. Gregorevic (2014). "Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia." FASEB J **28**(4): 1711-1723.

Cruz-Jentoft, A. J., J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J. P. Michel, Y. Rolland, S. M. Schneider, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Zamboni and P. European Working Group on Sarcopenia in Older (2010). "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People." Age Ageing **39**(4): 412-423.

Daly, M. and G. I. Orams (1998). "Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer." Semin Oncol **25**(3): 255-264.

Daniele, A., A. Ferrero, L. Fuso, M. Mineccia, V. Porcellana, D. Vassallo, N. Biglia and G. Menato (2015). "Palliative care in patients with ovarian cancer and bowel obstruction." Support Care Cancer **23**(11): 3157-3163.

Del Fabbro, E. (2015). "Current and future care of patients with the cancer anorexia-cachexia syndrome." Am Soc Clin Oncol Educ Book: e229-237.

Del Fabbro, E., H. Parsons, C. L. Warneke, K. Pulivarthi, J. K. Litton, R. Dev, S. L. Palla, A. Brewster and E. Bruera (2012). "The relationship between body composition and response to neoadjuvant chemotherapy in women with operable breast cancer." Oncologist **17**(10): 1240-1245.

Detsky, A. S., J. R. McLaughlin, J. P. Baker, N. Johnston, S. Whittaker, R. A. Mendelson and K. N. Jeejeebhoy (1987). "What is subjective global assessment of nutritional status?" JPEN J Parenter Enteral Nutr **11**(1): 8-13.

Dewey, A., C. Baughan, T. Dean, B. Higgins and I. Johnson (2007). "Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia." Cochrane Database Syst Rev(1): CD004597.

Dewys, W. D., C. Begg, P. T. Lavin, P. R. Band, J. M. Bennett, J. R. Bertino, M. H. Cohen, H. O. Douglass, Jr., P. F. Engstrom, E. Z. Ezdinli, J. Horton, G. J. Johnson, C. G. Moertel, M. M. Oken, C. Perlia, C. Rosenbaum, M. N. Silverstein, R. T. Skeel, R. W. Sponzo and D. C. Tormey (1980). "Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group." Am J Med **69**(4): 491-497.

Dobs, A. S., R. V. Boccia, C. C. Croot, N. Y. Gabrail, J. T. Dalton, M. L. Hancock, M. A. Johnston and M. S. Steiner (2013). "Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial." Lancet Oncol **14**(4): 335-345.

Dodson, S., V. E. Baracos, A. Jatoi, W. J. Evans, D. Cella, J. T. Dalton and M. S. Steiner (2011). "Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies." Annu Rev Med **62**: 265-279.

Donohoe, C. L., A. M. Ryan and J. V. Reynolds (2011). "Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications." Gastroenterol Res Pract **2011**: 601434.

du Bois, A., H. J. Luck, W. Meier, H. P. Adams, V. Mobus, S. Costa, T. Bauknecht, B. Richter, M. Warm, W. Schroder, S. Olbricht, U. Nitz, C. Jackisch, G. Emons, U. Wagner, W. Kuhn, J. Pfisterer and G. Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study (2003). "A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer." J Natl Cancer Inst **95**(17): 1320-1329.

du Bois, A., A. Reuss, P. Harter, E. Pujade-Lauraine, I. Ray-Coquard, J. Pfisterer, O. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe and O. Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers (2010). "Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials." *J Clin Oncol* **28**(10): 1733-1739.

du Bois, A., A. Reuss, E. Pujade-Lauraine, P. Harter, I. Ray-Coquard and J. Pfisterer (2009). "Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO)." *Cancer* **115**(6): 1234-1244.

Evans, W. J. (2007). "Editorial: Megestrol acetate use for weight gain should be carefully considered." *J Clin Endocrinol Metab* **92**(2): 420-421.

Evans, W. J., J. E. Morley, J. Argiles, C. Bales, V. Baracos, D. Guttridge, A. Jatoi, K. Kalantar-Zadeh, H. Lochs, G. Mantovani, D. Marks, W. E. Mitch, M. Muscaritoli, A. Najand, P. Ponikowski, F. Rossi Fanelli, M. Schambelan, A. Schols, M. Schuster, D. Thomas, R. Wolfe and S. D. Anker (2008). "Cachexia: a new definition." *Clin Nutr* **27**(6): 793-799.

Falconer, J. S., K. C. Fearon, C. E. Plester, J. A. Ross and D. C. Carter (1994). "Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer." *Ann Surg* **219**(4): 325-331.

Fearon, K., F. Strasser, S. D. Anker, I. Bosaeus, E. Bruera, R. L. Fainsinger, A. Jatoi, C. Loprinzi, N. MacDonald, G. Mantovani, M. Davis, M. Muscaritoli, F. Ottery, L. Radbruch, P. Ravasco, D. Walsh, A. Wilcock, S. Kaasa and V. E. Baracos (2011). "Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus." *Lancet Oncol* **12**(5): 489-495.

Fearon, K. C., D. J. Glass and D. C. Guttridge (2012). "Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways." *Cell Metab* **16**(2): 153-166.

Fearon, K. C., M. F. Von Meyenfeldt, A. G. Moses, R. Van Geenen, A. Roy, D. J. Gouma, A. Giacosa, A. Van Gossum, J. Bauer, M. D. Barber, N. K. Aaronson, A. C. Voss and M. J. Tisdale

(2003). "Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial." Gut **52**(10): 1479-1486.

Ferlay, J., H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers and D. M. Parkin (2010). "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008." Int J Cancer **127**(12): 2893-2917.

Fukushima, H., M. Yokoyama, Y. Nakanishi, K. Tobisu and F. Koga (2015). "Sarcopenia as a prognostic biomarker of advanced urothelial carcinoma." PLoS One **10**(1): e0115895.

Gayther, S. A. and P. D. Pharoah (2010). "The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer." Curr Opin Genet Dev **20**(3): 231-238.

Gil, K. M., H. E. Frasure, M. P. Hopkins, E. L. Jenison and V. E. von Gruenigen (2006). "Body weight and composition changes in ovarian cancer patients during adjuvant chemotherapy." Gynecol Oncol **103**(1): 247-252.

Gordon, J. N., T. M. Trebble, R. D. Ellis, H. D. Duncan, T. Johns and P. M. Goggin (2005). "Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial." Gut **54**(4): 540-545.

Hedger, M. P., W. R. Winnall, D. J. Phillips and D. M. de Kretser (2011). "The regulation and functions of activin and follistatin in inflammation and immunity." Vitam Horm **85**: 255-297.

Hess, L. M., R. Barakat, C. Tian, R. F. Ozols and D. S. Alberts (2007). "Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study." Gynecol Oncol **107**(2): 260-265.

Höhn, A. K., J. Eienenkel, C. Wittekind and L. C. Horn (2014). "[New FIGO classification of ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer]." Pathologe **35**(4): 322-326.

Holm, E., Kämmerer, U. (2011). "Fette und Kohlenhydrate in Ernährungskonzepten für Tumorpatienten." Aktuelle Ernährungsmedizin **36**: 286-298.

Holroyde, C. P., T. G. Gabuzda, R. C. Putnam, P. Paul and G. A. Reichard (1975). "Altered glucose metabolism in metastatic carcinoma." Cancer Res **35**(12): 3710-3714.

Hyltander, A., C. Drott, U. Korner, R. Sandstrom and K. Lundholm (1991). "Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours." Eur J Cancer **27**(1): 9-15.

Inadera, H., S. Nagai, H. Y. Dong and K. Matsushima (2002). "Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model." Int J Cancer **101**(1): 37-45.

Janssen, I., S. B. Heymsfield and R. Ross (2002). "Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability." J Am Geriatr Soc **50**(5): 889-896.

Jette, M. (1983). Guide for Anthropometric Measurements of Canadian Adults. Montreal, C.T. Management & Consultant.

Kast, R. E. and K. F. Foley (2007). "Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT<sub>3</sub> antagonists with good anti-nausea effects." Eur J Cancer Care (Engl) **16**(4): 351-354.

Kauff, N. D., S. M. Domchek, T. M. Friebe, M. E. Robson, J. Lee, J. E. Garber, C. Isaacs, D. G. Evans, H. Lynch, R. A. Eeles, S. L. Neuhausen, M. B. Daly, E. Matloff, J. L. Blum, P. Sabbatini, R. R. Barakat, C. Hudis, L. Norton, K. Offit and T. R. Rebbeck (2008). "Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study." J Clin Oncol **26**(8): 1331-1337.

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

Kondrup, J., S. P. Allison, M. Elia, B. Vellas, M. Plauth, Educational, E. S. o. P. Clinical Practice Committee and N. Enteral (2003). "ESPEN guidelines for nutrition screening 2002." Clin Nutr **22**(4): 415-421.

Kondrup, J., H. H. Rasmussen, O. Hamberg, Z. Stanga and E. W. G. Ad Hoc (2003). "Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials." Clin Nutr **22**(3): 321-336.

Koppenol, W. H., P. L. Bounds and C. V. Dang (2011). "Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism." Nat Rev Cancer **11**(5): 325-337.

Kotler, D. P. (2000). "Cachexia." Ann Intern Med **133**(8): 622-634.

Kumar, N. B., A. Kazi, T. Smith, T. Crocker, D. Yu, R. R. Reich, K. Reddy, S. Hastings, M. Exterman, L. Balducci, K. Dalton and G. Bepler (2010). "Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment." Curr Treat Options Oncol **11**(3-4): 107-117.

Kuroki, L. M., M. Mangano, J. E. Allsworth, C. O. Menias, L. S. Massad, M. A. Powell, D. G. Mutch and P. H. Thaker (2015). "Pre-operative assessment of muscle mass to predict surgical complications and prognosis in patients with endometrial cancer." Ann Surg Oncol **22**(3): 972-979.

Lai, V., J. George, L. Richey, H. J. Kim, T. Cannon, C. Shores and M. Couch (2008). "Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract." Head Neck **30**(1): 67-74.

Laky, B., M. Janda, J. Bauer, C. Vavra, G. Cleghorn and A. Obermair (2007). "Malnutrition among gynaecological cancer patients." Eur J Clin Nutr **61**(5): 642-646.

Lambert, C. P., D. H. Sullivan, S. A. Freeling, D. M. Lindquist and W. J. Evans (2002). "Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: a randomized controlled trial." J Clin Endocrinol Metab **87**(5): 2100-2106.

Laviano, A. and M. M. Meguid (1996). "Nutritional issues in cancer management." Nutrition **12**(5): 358-371.

Lecker, S. H., V. Solomon, W. E. Mitch and A. L. Goldberg (1999). "Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states." J Nutr **129**(1S Suppl): 227S-237S.

Lenk, K., G. Schuler and V. Adams (2010). "Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training." J Cachexia Sarcopenia Muscle **1**(1): 9-21.

Lerch, H. (1889). "Beitrag zur Kenntniss und Behandlung der Carcinome des Ovarium." Arch Gynecol Obstet **34**: 449-465.

Lesniak, W., M. Bala, R. Jaeschke and M. Krzakowski (2008). "Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis." Pol Arch Med Wewn **118**(11): 636-644.

Leto, G., L. Incorvaia, G. Badalamenti, F. M. Tumminello, N. Gebbia, C. Flandina, M. Crescimanno and G. Rini (2006). "Activin A circulating levels in patients with bone metastasis from breast or prostate cancer." Clin Exp Metastasis **23**(2): 117-122.

Li, L., J. J. Shen, J. C. Bournat, L. Huang, A. Chattopadhyay, Z. Li, C. Shaw, B. H. Graham and C. W. Brown (2009). "Activin signaling: effects on body composition and mitochondrial energy metabolism." Endocrinology **150**(8): 3521-3529.

Lieffers, J. R., O. F. Bathe, K. Fassbender, M. Winget and V. E. Baracos (2012). "Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery." Br J Cancer **107**(6): 931-936.

Loumaye, A., M. de Barys, M. Nachit, P. Lause, L. Frateur, A. van Maanen, P. Trefois, D. Gruson and J. P. Thissen (2015). "Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia." J Clin Endocrinol Metab **100**(5): 2030-2038.

Lundholm, K., P. Daneryd, I. Bosaeus, U. Korner and E. Lindholm (2004). "Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function." Cancer **100**(9): 1967-1977.

Lundholm, K., J. Gelin, A. Hyltander, C. Lonroth, R. Sandstrom, G. Svaninger, U. Korner, M. Gulich, I. Karrefors, B. Norli and et al. (1994). "Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors." Cancer Res **54**(21): 5602-5606.

Martin, L., L. Birdsell, N. Macdonald, T. Reiman, M. T. Clandinin, L. J. McCargar, R. Murphy, S. Ghosh, M. B. Sawyer and V. E. Baracos (2013). "Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index." J Clin Oncol **31**(12): 1539-1547.

Matzuk, M. M., M. J. Finegold, J. P. Mather, L. Krummen, H. Lu and A. Bradley (1994). "Development of cancer cachexia-like syndrome and adrenal tumors in inhibin-deficient mice." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(19): 8817-8821.

Mayr, D. (2014). Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren. Manual Maligne Ovarialtumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. B. Schmalfeldt. München, W. Zuckschwerdt Verlag. **10**.

Mazzotta, P. and C. M. Jeney (2009). "Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated Fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life." J Pain Symptom Manage **37**(6): 1069-1077.

McMillan, D. C., S. J. Wigmore, K. C. Fearon, P. O'Gorman, C. E. Wright and C. S. McArdle (1999). "A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss." Br J Cancer **79**(3-4): 495-500.

Meindl, A. (2013). "Klinik und Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses." Medgen **25**: 259-277.

Meindl, A., H. Hellebrand, C. Wiek, V. Erven, B. Wappenschmidt, D. Niederacher, M. Freund, P. Lichtner, L. Hartmann, H. Schaal, J. Ramser, E. Honisch, C. Kubisch, H. E. Wichmann, K. Kast, H. Deissler, C. Engel, B. Muller-Myhsok, K. Neveling, M. Kiechle, C. G. Mathew, D. Schindler, R. K. Schmutzler and H. Hanenberg (2010). "Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene." Nat Genet **42**(5): 410-414.

Meriggi, F. (2015). "Cancer Cachexia: One Step Ahead." Rev Recent Clin Trials **10**(3): 246-250.

Mitsiopoulos, N., R. N. Baumgartner, S. B. Heymsfield, W. Lyons, D. Gallagher and R. Ross (1998). "Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography." J Appl Physiol (1985) **85**(1): 115-122.

Morch, L. S., E. Lokkegaard, A. H. Andreasen, S. Kruger-Kjaer and O. Lidegaard (2009). "Hormone therapy and ovarian cancer." JAMA **302**(3): 298-305.

Morley, J. E., R. N. Baumgartner, R. Roubenoff, J. Mayer and K. S. Nair (2001).

"Sarcopenia." J Lab Clin Med **137**(4): 231-243.

Mosher, D. S., P. Quignon, C. D. Bustamante, N. B. Sutter, C. S. Mellersh, H. G. Parker and E. A. Ostrander (2007). "A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs." PLoS Genet **3**(5): e79.

Mourtzakis, M., C. M. Prado, J. R. Lieffers, T. Reiman, L. J. McCargar and V. E. Baracos (2008). "A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care." Appl Physiol Nutr Metab **33**(5): 997-1006.

Mutch, D. G. and J. Prat (2014). "2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer." Gynecol Oncol **133**(3): 401-404.

Paulsen, O., P. Klepstad, J. H. Rosland, N. Aass, E. Albert, P. Fayers and S. Kaasa (2014). "Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial." J Clin Oncol **32**(29): 3221-3228.

Peng, P. D., M. G. van Vledder, S. Tsai, M. C. de Jong, M. Makary, J. Ng, B. H. Edil, C. L. Wolfgang, R. D. Schulick, M. A. Choti, I. Kamel and T. M. Pawlik (2011). "Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis." HPB (Oxford) **13**(7): 439-446.

Pfannenstiel, J. (1895). "Ueber die papillären Geschwülste des Eierstocks." Arch Gynecol Obstet. **38**: 407-492.

Pin, F., S. Busquets, M. Toledo, A. Camperi, F. J. Lopez-Soriano, P. Costelli, J. M. Argiles and F. Penna (2015). "Combination of exercise training and erythropoietin prevents cancer-induced muscle alterations." Oncotarget.

Prado, C. M., V. E. Baracos, L. J. McCargar, M. Mourtzakis, K. E. Mulder, T. Reiman, C. A. Butts, A. G. Scarfe and M. B. Sawyer (2007). "Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity." Clin Cancer Res **13**(11): 3264-3268.

Prado, C. M., V. E. Baracos, L. J. McCargar, T. Reiman, M. Mourtzakis, K. Tonkin, J. R. Mackey, S. Koski, E. Pituskin and M. B. Sawyer (2009). "Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment." Clin Cancer Res **15**(8): 2920-2926.

Prado, C. M., J. R. Lieffers, L. J. McCargar, T. Reiman, M. B. Sawyer, L. Martin and V. E. Baracos (2008). "Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study." Lancet Oncol **9**(7): 629-635.

Prado, C. M., I. S. Lima, V. E. Baracos, R. R. Bies, L. J. McCargar, T. Reiman, J. R. Mackey, M. Kuzma, V. L. Damaraju and M. B. Sawyer (2011). "An exploratory study of body composition as a determinant of epirubicin pharmacokinetics and toxicity." Cancer Chemother Pharmacol **67**(1): 93-101.

Prado, C. M., M. B. Sawyer, S. Ghosh, J. R. Lieffers, N. Esfandiari, S. Antoun and V. E. Baracos (2013). "Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential?" Am J Clin Nutr **98**(4): 1012-1019.

Prado, C. M., J. C. Wells, S. R. Smith, B. C. Stephan and M. Siervo (2012). "Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence." Clin Nutr **31**(5): 583-601.

Radbruch, L., Elsnér F., Trottenberg P., Strasser F. Fearon K. (2010). "Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients."

Reid, J., C. M. Hughes, L. J. Murray, C. Parsons and M. M. Cantwell (2013). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review." Palliat Med **27**(4): 295-303.

Reid, J., M. Mills, M. Cantwell, C. R. Cardwell, L. J. Murray and M. Donnelly (2012). "Thalidomide for managing cancer cachexia." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD008664.

Reisinger, K. W., J. L. van Vugt, J. J. Tegels, C. Sniijders, K. W. Hulsewe, A. G. Hoofwijk, J. H. Stoot, M. F. Von Meyenfeldt, G. L. Beets, J. P. Derikx and M. Poeze (2015). "Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery." Ann Surg **261**(2): 345-352.

Robert-Koch-Institut (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends. 8. Auflage. Berlin, Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID).

Ruiz-Garcia, V., O. Juan, S. Perez Hoyos, R. Peiro, N. Ramon, M. A. Rosero and M. A. Garcia (2002). "[Megestrol acetate: a systematic review usefulness about the weight gain in neoplastic patients with cachexia]." *Med Clin (Barc)* **119**(5): 166-170.

Ruiz-Garcia, V., Lopez-Briz, E., Carbonell Sanchis, R., (2013). "Megesterol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome." *Cochrane Database Syst Rev* **3**.

Ryden, M., T. Agustsson, J. Laurencikiene, T. Britton, E. Sjolín, B. Isaksson, J. Permert and P. Arner (2008). "Lipolysis--not inflammation, cell death, or lipogenesis--is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia." *Cancer* **113**(7): 1695-1704.

Ryden, M. and P. Arner (2007). "Fat loss in cachexia--is there a role for adipocyte lipolysis?" *Clin Nutr* **26**(1): 1-6.

S-3-Leitlinie (2013). S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren", Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

Sanchis, D., S. Busquets, B. Alvarez, D. Ricquier, F. J. Lopez-Soriano and J. M. Argiles (1998). "Skeletal muscle UCP2 and UCP3 gene expression in a rat cancer cachexia model." *FEBS Lett* **436**(3): 415-418.

Schuelke, M., K. R. Wagner, L. E. Stolz, C. Hubner, T. Riebel, W. Komen, T. Braun, J. F. Tobin and S. J. Lee (2004). "Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child." *N Engl J Med* **350**(26): 2682-2688.

Scully, R. E., Sobin, L. H. World Health Organisation (WHO) (1999). *International histological classification of tumours. Histological typing of ovarian tumours*. Berlin, Heidelberg, Springer.

Shaw, J. H. and R. R. Wolfe (1987). "Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding." *Ann Surg* **205**(4): 368-376.

Shellock, F. G., M. S. Riedinger and M. C. Fishbein (1986). "Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia." J Cancer Res Clin Oncol **111**(1): 82-85.

Shen, W., M. Punyanitya, Z. Wang, D. Gallagher, M. P. St-Onge, J. Albu, S. B. Heymsfield and S. Heshka (2004). "Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image." J Appl Physiol (1985) **97**(6): 2333-2338.

Silverberg, S. G. (2000). "Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal." Int J Gynecol Pathol **19**(1): 7-15.

Solheim, T. S., K. C. Fearon, D. Blum and S. Kaasa (2013). "Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review." Acta Oncol **52**(1): 6-17.

Tan, B. H., L. A. Birdsell, L. Martin, V. E. Baracos and K. C. Fearon (2009). "Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer." Clin Cancer Res **15**(22): 6973-6979.

Temel, J., Currow, D., Fearon, K. (2014). "Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: results from the phase 3 studies ROMANA 1 and 2." Ann Oncol **25**: 1-41.

Tinelli, A., A. Malvasi, G. Leo, D. Vergara, M. Pisano, M. Ciccarese, V. E. Chiuri and V. Lorusso (2010). "Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal." Cancer Metastasis Rev **29**(2): 339-350.

Tisdale, M. J. (1993). "Mechanism of lipid mobilization associated with cancer cachexia: interaction between the polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, and inhibitory guanine nucleotide-regulatory protein." Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids **48**(1): 105-109.

Tisdale, M. J. (2002). "Cachexia in cancer patients." Nat Rev Cancer **2**(11): 862-871.

Tisdale, M. J. (2009). "Mechanisms of cancer cachexia." Physiol Rev **89**(2): 381-410.

Torres, M. L., L. C. Hartmann, W. A. Cliby, K. R. Kalli, P. M. Young, A. L. Weaver, C. L. Langstraat, A. Jatoi, S. Kumar and A. Mariani (2013). "Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer." Gynecol Oncol **129**(3): 548-553.

Trendelenburg, A. U., A. Meyer, C. Jacobi, J. N. Feige and D. J. Glass (2012). "TAK-1/p38/nNFkappaB signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A." Skelet Muscle **2**(1): 3.

Tumorregister-München (2013). Tumorspezifische Analysen. München, Tumorregister München (TRM).

Welt, C. K., G. Lambert-Messerlian, W. Zheng, W. F. Crowley, Jr. and A. L. Schneyer (1997). "Presence of activin, inhibin, and follistatin in epithelial ovarian carcinoma." J Clin Endocrinol Metab **82**(11): 3720-3727.

Wilkes, E. A., A. L. Selby, A. T. Cole, J. G. Freeman, M. J. Rennie and Z. H. Khan (2011). "Poor tolerability of thalidomide in end-stage oesophageal cancer." Eur J Cancer Care (Engl) **20**(5): 593-600.

Windsor, J. A. and G. L. Hill (1988). "Risk factors for postoperative pneumonia. The importance of protein depletion." Ann Surg **208**(2): 209-214.

Wittekind, C., Meyer, H.J., UICC (2009). TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer.

Yennurajalingam, S., S. Frisbee-Hume, J. L. Palmer, M. O. Delgado-Guay, J. Bull, A. T. Phan, N. M. Tannir, J. K. Litton, A. Reddy, D. Hui, S. Dalal, L. Massie, S. K. Reddy and E. Bruera (2013). "Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer." J Clin Oncol **31**(25): 3076-3082.

Zhou, X., J. L. Wang, J. Lu, Y. Song, K. S. Kwak, Q. Jiao, R. Rosenfeld, Q. Chen, T. Boone, W. S. Simonet, D. L. Lacey, A. L. Goldberg and H. Q. Han (2010). "Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival." Cell **142**(4): 531-543.

Zimmers, T. A., M. V. Davies, L. G. Koniaris, P. Haynes, A. F. Esquela, K. N. Tomkinson, A. C. McPherron, N. M. Wolfman and S. J. Lee (2002). "Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin." Science **296**(5572): 1486-1488.

## **7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

**Abbildung 1: Darstellung des 3-Stufen Modells der Tumorkachexie nach Fearon et al., 2011.**

**Abbildung 2: Ursachen und Folgen der Kachexie modifiziert nach Dodson et. al., 2011.**

**Abbildung 3: Messung des Muskelquerschnitts auf Höhe L3 mittels Osirix v. 5.8.1. 32-bit.**

**Abbildung 4: Korrelation zwischen BMI und lumbalem SMI.**

**Abbildung 5: Darstellung zweier sarkopener Patientinnen mit unterschiedlichem BMI.**

**Abbildung 6: Darstellung zweier untergewichtiger Patientinnen mit hohem SMI.**

**Abbildung 7: Überlebenskurven für sarkopene vs. nicht sarkopene Patientinnen.**

**Abbildung 8: Änderung SMI zwischen 2 aufeinanderfolgenden Bildgebungen.**

**Abbildung 9: Änderung SMI zwischen erster und letzter Bildgebung.**

**Abbildung 10: Darstellung der drei Terzile bezüglich der Veränderung der Muskelmasse, entsprechend der Untersuchungen von Tan et al. im Pankreaskarzinom.**

**Tabelle 1: Inzidenz für Gewichtsverlust bei Tumoren verschiedener Entitäten nach Laviano et al., 1996.**

**Tabelle 2: Pharmakologische Therapieansätze der Kachexie.**

**Tabelle 3: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach Höhn et al., 2014.**

**Tabelle 4: Patientenbezogene Charakteristika des Gesamtkollektivs.**

**Tabelle 5: Patientenbezogene Charakteristika der "Studienpopulation Überleben".**

**Tabelle 6: Patientenbezogene Charakteristika und Körperzusammensetzung bei sarkopenen und nicht sarkopenen Patienten mit fortgeschrittenem serösen Ovarialkarzinom bei Erstdiagnose.**

**Tabelle 7: Multivariate Analyse von Sarkopenie bei Erstdiagnose als prognostischer Faktor für progressionsfreies und Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen serösen Ovarialkarzinom.**

**Tabelle 8: Charakteristika des Activin A-Kollektivs.**

**Tabelle 9: Prävalenz von Sarkopenie unter weiblichen Krebspatienten bei ED bestimmt durch Messung des lumbalen Skelettmuskelindex.**

## 8. Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Marion Kiechle für die gute Betreuung und die Möglichkeit, diese Arbeit an ihrer Klinik durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Dr. Holger Bronger, für das Stellen des Themas und die stets zuverlässige, engagierte und motivierende Beratung während der gesamten Bearbeitungszeit.

Ich bedanke mich bei Dr. Stephan Metz und Dr. Peter Noel für das Bereitstellen der CT-Bildgebungen und die Einarbeitung in OsiriX zur Vermessung derselben.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Manfred Schmitt und der klinischen Forschergruppe für die Möglichkeit, die Untersuchungen zu Activin A im Labor der Frauenklinik durchführen zu können.

Desweiteren danke ich Dr. Alexander Hapfelmeier für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Schließlich möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Eltern, Willy Hederich und Eva Janßen-Hederich, bedanken, die mir das Studium der Medizin überhaupt erst ermöglicht und mich über die gesamte Zeit des Studiums und der Bearbeitung der Promotion uneingeschränkt unterstützt haben.