



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Chirurgische Klinik und Poliklinik

(Direktor: Prof. Dr. Helmut Friess)

**Einfluss einer Ernährungs- und Sportintervention  
bei Patienten mit Gastrointestinaltumoren auf Überleben und  
Body Composition Parameter**

Nina Giulia Sautter

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

**Doktors der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Marc Martignoni

2. Prof. Dr. Martin Halle

Dissertation wurde am 04.11.2019 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.03.2020 angenommen.

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Einfluss von Ernährung und Sport	1
1.2 Kachexie	4
1.3 Sarkopenie	6
1.4 Ösophaguskarzinom	7
1.5 Magenkarzinom	9
1.6 Pankreaskarzinom	11
1.7 ESZK	14
2 Fragestellungen der Studie	16
3 Material und Methodik	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.1.1 <i>ESZK Patientenkollektiv</i>	18
3.1.2 <i>Kontrollgruppe/Matching-Partner</i>	19
3.2 Erhobene Parameter der Datenbank	22
3.2.1 <i>Klinische Parameter</i>	22
3.2.2 <i>Radiologische Parameter</i>	23
3.2.3 <i>Labordiagnostische Parameter</i>	24
3.3 CT-Bildgebung	25
3.3.1 <i>CT-Akquisition</i>	25
3.3.2 <i>CT-Auswertung mit TOMOVISION sliceOmatic®</i>	27
3.4 Statistische Methoden	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Demografische Verteilung	32
4.2 Diagnoseverteilung	32
4.3 Therapieverteilung	33
4.4 Überlebenszeit	34
	III

4.4.1	<i>Überlebenszeit gesamtes Patientenkollektiv</i>	34
4.4.2	<i>Überlebenszeit männliches Patientenkollektiv</i>	36
4.4.3	<i>Überlebenszeit weibliches Patientenkollektiv</i>	37
4.4.4	<i>Überlebenszeit Patientenkollektiv Pankreaskarzinom</i>	38
4.4.5	<i>Überlebenszeit Patientenkollektiv obere Gastrointestinaltumore</i>	39
4.5	Body Composition	40
4.5.1	<i>Body Composition gesamtes Patientenkollektiv</i>	40
4.5.2	<i>Body Composition männliches Patientenkollektiv</i>	43
4.5.3	<i>Body Composition weibliches Patientenkollektiv</i>	44
4.5.4	<i>Body Composition Patientenkollektiv Pankreaskarzinom</i>	45
4.5.5	<i>Body Composition Patientenkollektiv obere Gastrointestinaltumore</i>	46
4.5.6	<i>Verlauf Body-Mass-Index (BMI)</i>	47
4.5.7	<i>Verlauf Gewicht</i>	48
4.5.8	<i>Verlauf prozentualer Gewichtsveränderung ESZK Kollektiv</i>	49
4.6	Darstellung relevanter Blutparameter	50
5	Diskussion und Limitationen	54
5.1	Aktueller Stand der Forschung	54
5.2	Diskussion der Ergebnisse	55
5.2.1	<i>Patientenkollektiv</i>	55
5.2.2	<i>Überleben</i>	56
5.2.3	<i>Body Composition</i>	57
5.2.4	<i>Laborparameter</i>	58
5.3	Limitationen	59
5.3.1	<i>Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs</i>	59
5.3.2	<i>Vergleichbarkeit der Body Composition</i>	61
5.3.3	<i>Vergleichbarkeit der CT-Auswertung</i>	62
5.3.4	<i>Vergleichbarkeit der Laborparameter</i>	63
6	Zusammenfassung	64

7 Literaturverzeichnis	66
8 Abbildungsverzeichnis	75
9 Tabellenverzeichnis	76
10 Anhang	77
Veröffentlichungen	VIII
Danksagung	IX
Lebenslauf	X
Eidesstattliche Erklärung	XI

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACSM	American College of Sports Medicine
BMI	Body-Mass-Index
CA	Karzinom
ca.	circa
CT	Computertomographie
.dicom	Format zur Abspeicherung von CT-Bildern
dt.	deutsch
engl.	englisch
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESZK	Ernährungs- und Sportzentrum für Krebspatienten
etc.	et cetera
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
ggf.	gegebenenfalls
IMATI	intramuskulärer Fettgewebsindex
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MRI	Klinikum rechts der Isar München
RKI	Robert-Koch-Institut
SAP®	klinikinterne Software zur Archivierung von Patientendaten
SATI	subkutaner Fettgewebsindex
SMAI	Skelettmuskelindex
sog.	sogenannte/n
SPSS	Software zur statistischen Auswertung
T.	Truncus
TATI	totaler Fettgewebsindex
TNM	Klassifikation von Tumoren (T = Tumor, N = Nodus, M = Metastase)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WCRF/AICR	World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research
WHO	World Health Organization
V.	Vena

VATI                      viszeraler Fettgewebsindex  
vs.                        versus  
z.B.                      zum Beispiel

# 1 Einleitung

Nach Schätzungen der *World Health Organization* (WHO) ist fast jede Familie von Krebs betroffen. Weltweit ist etwa jeder sechste Todesfall auf Krebs zurückzuführen. [WHO, 2018b] Global betrachtet ist Krebs die zweithäufigste Todesursache und für ca. 9.6 Millionen Todesfälle im Jahr 2018 verantwortlich. Rund ein Drittel aller krebsbedingter Todesfälle sind auf die 5 wichtigsten Verhaltens- und Ernährungsrisiken zurückzuführen. Dazu gehören ein hoher Body-Mass-Index (BMI), geringer Obst- und Gemüsekonsum, mangelnde körperliche Aktivität sowie Tabak- und Alkoholkonsum. [WHO, 2018a] Die anhaltenden globalen demografischen und epidemiologischen Entwicklungen signalisieren eine ständig steigende Krebsbelastung in den kommenden Jahrzehnten [Bray et al., 2015, Ferlay et al., 2015, You et al., 2017]. Krebserkrankungen sind meistens durch einen kontinuierlichen Gewichtsverlust gekennzeichnet. Eine daraus resultierende Tumorkachexie beeinflusst maßgeblich die Lebensqualität und Prognose der betroffenen Patienten. Die Erforschung der Ätiologie der Tumorkachexie dagegen zeigt sich trotz intensiver Bemühungen immer noch als defizitär. Zahlreiche Studien zeigten, dass körperliche Bewegung nicht nur einen präventiven Effekt, sondern auch positive Auswirkungen bei Krebspatienten hat. [Prokopchuk et al., 2011, Steinacker et al., 2011] Versuche, Tumorkachexie durch Sport- und Ernährungsintervention einzudämmen, erwiesen sich daher als besonders vielversprechend und werden im Rahmen des *Ernährungs- und Sportzentrum für Krebspatienten* (ESZK) eingehend untersucht.

## 1.1 Einfluss von Ernährung und Sport

Gewichtsverlust spielt eine dominante Rolle als Begleiterscheinung bei malignen Tumorerkrankungen [Uster et al., 2013]. Je nach Art des Tumors wird angenommen, dass 31-87 % aller Krebspatienten einem enormen Gewichtsverlust vor Erstdiagnose unterliegen [Dewys et al., 1980, Fearon et al., 2006]. Neben der Grunderkrankung tragen ebenso die Therapiemöglichkeiten im Rahmen einer Chemotherapie und Bestrahlung dazu bei, dass die Patienten unter Übelkeit und Erbrechen leiden [Inoue et al., 2017]. Außerdem manifestiert sich oft ein frühes Sättigungsgefühl, Appetitlosigkeit, Geruchs- und

Geschmacksveränderungen [Laviano et al., 2017] sowie Verdauungsstörungen [Andreyev et al., 1998]. Des Weiteren verspüren sie oft Schmerzen beim Schlucken oder nach der Nahrungsaufnahme im Verdauungstrakt als Nebenwirkung der Therapiemaßnahmen. Diesen Beschwerden kann sowohl der chirurgische Eingriff [Gellrich et al., 2015] als auch die Entwicklung einer oralen Mukositis zugrunde liegen [Lalla et al., 2014]. Diese Auswirkungen haben zur Folge, dass Patienten durch die zu geringe Nahrungsaufnahme noch mehr Gewicht verlieren und daher oft unterernährt sind. Die Antitumorthherapie verschlechtert den morbidem Zustand der Patienten und kann bei initial bereits unterernährten Patienten im weiteren Verlauf zum Tode führen [McAnena et al., 1986, Damrauer et al., 2018]. Unterernährung löst über einen längeren Zeitraum einen exzessiven Abbau von Skelettmuskelmasse aus [Pessina et al., 2010]. Dieses Phänomen wird als Tumorkachexie bezeichnet. Kachektische Patienten sprechen deutlich vermindert auf Therapiemaßnahmen an [Andreyev et al., 1998] und verbleiben im Durchschnitt länger im Krankenhaus als nicht-kachektische Patienten [Morikawa et al., 2018]. Zahlreiche Studien zeigen, dass Kachexie einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität hat und dass eine frühzeitige Ernährungsintervention im Rahmen von besonders proteinreicher Nahrungszufuhr diese deutlich steigern kann [Ravasco et al., 2004, Bauer et al., 2005, Minnella et al., 2018]. Eine optimale Ernährungsweise muss für die betroffenen Patienten daher sichergestellt sein.

In einer weiteren Studie wird beschrieben, dass Patienten mit Tumorerkrankungen, Sarkopenie oder starken Verbrennungen besonders anfällig für die Entwicklung einer Kachexie sind. Sie weisen eine anabolische Resistenz gegenüber normalen Ernährungsweisen auf. Diese könne aber durch eine erhöhte Proteinzufuhr von  $> 1.5$  g/kg/Tag überwunden werden. [Moore et al., 2017] Derzeit befinden sich mehrere pharmakologische Wirkstoffe in der Entwicklung, die sich in frühen Phasen von Studien als vielversprechend bewährt haben. Es wird dabei das Ziel verfolgt, multimodale Strategien mit anabolem Fokus frühzeitig in den Krankheitsverlauf miteinzubauen, die gleichzeitig ein großes therapeutisches Potenzial für das Symptommanagement besitzen. [Anderson et al., 2017] Solange eine Anorexie vorherrscht, kann Kachexie jedoch nicht durch alleinige Ernährungsintervention terminiert werden [Del Fabbro, 2019, Hardee et al., 2019]. Daher ist eine Kopplung an körperliche Betätigung

von immenser Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass sich Nausea während und/oder nach stattgefundenener Chemotherapie und die damit verminderte Nahrungsaufnahme durch körperliche Betätigung deutlich lindern ließ [Lee et al., 2008].

Die *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) veröffentlichte 2017 eine evidenzbasierte Leitlinie für die Ernährung von Krebspatienten. Diese betont drei Schlüsselschritte in der Ernährung von Tumorpatienten. Zuerst müssen Tumorpatienten frühzeitig im Therapieverlauf, unabhängig des Body-Mass-Index (BMI) und der Gewichtsentwicklung, auf Ernährungsrisiken untersucht werden. Danach sollen die ernährungsbezogenen Bewertungspraktiken auf Messungen von Anorexie, Körperzusammensetzung, entzündlichen Biomarkern, Ruheenergieaufwand und körperlicher Funktion ausgedehnt werden. Schließlich werden multimodale Ernährungsinterventionen mit individualisierten Plänen genutzt, um die Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität zu steigern. Ziel ist es, Entzündungen und hypermetabolischen Stress zu reduzieren. [Arends et al., 2017]

Eine Vielzahl an Studien der letzten Jahre befasste sich mit den Auswirkungen verschiedener Sportprogramme auf Tumorpatienten. Dabei wurde aufgezeigt, dass sich die Leistungsfähigkeit, die körperliche Aktivität und Beweglichkeit sowie das Schmerzempfinden positiv beeinflussen lassen [Dimeo et al., 2006, Baumann et al., 2012]. Eine Verbesserung der Muskelmasse und -kraft durch Sportintervention konnte ebenfalls belegt werden [Knols et al., 2002, Speck et al., 2010]. Eine weitere Studie demonstrierte, dass mittels Widerstands- und Aerobictraining eine Steigerung der Muskelmasse bewirkt werden konnte. Zudem förderten Ernährungsberatung und orale Nahrungsergänzungsmittel zur Stimulierung des Energie- und Proteinhaushalts den Anabolismus. [Solheim et al., 2018] Kontinuierliche Bewegung wird außerdem bei mehreren chronischen Erkrankungen über Krebserkrankungen hinaus als nichtmedikamentöse Therapie eingesetzt. Die Regulierung des Zytokinnetzwerkes zeigt eine entzündungshemmende Wirkung. [Teixeira et al., 2016]

Außerdem wurden Enobosarm (ein Androgenrezeptor-Modulator) und Anamorelin (ein Ghrelin-Agonist) als signifikante Wirkstoffe gegen den

Skelettmuskelverlust postuliert. Ergebnisse zu Auswirkungen auf die Verbesserung der körperlichen Fitness differieren jedoch stark. Zudem steht Anamorelin im Verdacht den Appetit zu steigern und dadurch indirekt eine Gewichtszunahme zu bewirken. [von Haehling et al., 2014, Crawford, 2016]

In der Fachliteratur werden positive Auswirkungen auf die Psyche nach Sportintervention berichtet. Die Patienten fühlten sich nach dem Training selbstbewusster und leistungsstärker. Sogar ein Rückgang von Depressionen und Angstzuständen wurde dokumentiert. [Dimeo et al., 2006, Baumann et al., 2012]

## 1.2 Kachexie

Der Begriff Kachexie findet seine Wortherkunft im Griechischen und setzt sich aus den Wörtern  $\kappa\alpha\kappa\acute{o}\varsigma = kakos$  (dt.: „schlecht“) und  $\xi\chi\iota\varsigma = hexis$  (dt.: „Beschaffenheit/Zustand“) zusammen. Dem Duden zufolge hat er somit die Bedeutung „schlechter Zustand/Vernachlässigung“. In der Medizin wurde bisher noch keine universell akzeptierte Definition formuliert. Prinzipiell versteht man unter Kachexie ein tumorassoziiertes pathologisches Geschehen, das durch das Zusammenspiel dreier Faktoren gekennzeichnet ist: übermäßiger Gewichtsverlust, reduzierte Nahrungsaufnahme und systemische Entzündung [Blum et al., 2014]. Kachexie tritt meistens im Rahmen einer Tumorerkrankung auf und wird dann als Tumorkachexie bezeichnet. Dabei handelt es sich um ein multifaktorielles hochkomplexes Syndrom, das durch eine negative Energie- und Proteinbilanz gekennzeichnet ist, welche einer Kombination aus metabolischen Veränderungen im Organismus und verminderter Nahrungsaufnahme geschuldet ist. Trotz konventioneller Ernährungsmaßnahmen kommt es zum irreversiblen Abbau der Skelettmuskulatur mit oder ohne Fettgewebsverlust. [Fearon et al., 2011] Der pathologische Skelettmuskelschwund korreliert mit einer physischen Schwäche der Patienten, reduzierter Lebensqualität sowie verringertem Überleben [Davidson et al., 2004, Bachmann et al., 2013].

Mehrere Studien verfolgten bereits das Ziel eine allgemeine Definition für den multidimensionalen Zustand der Kachexie zu finden. In der internationalen Konsensuserklärung von 2011 wird sie als ein Zustand beschrieben, der durch

einen unfreiwilligen Körpergewichtsverlust von mindestens 5 % des Ursprungsgewichts innerhalb von 6 Monaten bzw. einem BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> mit einem Gewichtsverlust von mehr als 2 % bei tumorassoziertem Geschehen gekennzeichnet ist [Fearon et al., 2011]. Tisdale assoziiert den progredienten Gewichtsverlust bei vorwiegend immunsupprimierten Patienten mit chronisch malignen Erkrankungen und schweren Entzündungen wie Krebs, AIDS, Malabsorptionsstörungen (wie z.B. Morbus Crohn) oder Sepsis [Tisdale, 1997, 2002].

In einer anderen Studie wurde der Skelettmuskelverlust als klinisches Hauptmerkmal für Kachexie charakterisiert, welches häufig mit Begleiterscheinungen wie Anorexie, Anämie, Insulinresistenz und systemischer Entzündungsreaktion einhergeht [Evans et al., 2008]. Anorektische Patienten leiden unter Appetitlosigkeit und einem frühen Sättigungsgefühl [Tisdale, 2009]. Anorexie tritt häufig in Kombination mit einer Kachexie auf, ist aber keineswegs die alleinige Ursache für den Gewichtsverlust [Bosaeus et al., 2001]. Im Rahmen einer Anorexie kommt es im Vergleich zur Kachexie eher zum Abbau des Fettgewebes statt der Skelettmuskelmasse [Moley et al., 1987].

Kachexie hat einen besonders negativen Einfluss auf den postoperativen Verlauf bei Patienten mit gastrointestinalen Tumorerkrankungen, wie z.B. beim Pankreaskarzinom oder anderen Karzinomen des oberen Gastrointestinaltrakts [Mueller et al., 2014, 2016]. Studien haben gezeigt, dass kachektische Patienten wesentlich schlechter auf postoperative Therapiemaßnahmen ansprechen als nicht-kachektische Patienten und diesen auch im Überleben deutlich unterlegen sind [Mueller et al., 2014, Choi et al., 2018, Ryan et al., 2019]. Dabei korreliert die Ausdehnung des Tumorgeschehens nicht mit dem Ausmaß der Kachexie [Bachmann et al., 2008]. Die Entfaltung einer Kachexie ist primär an die vorliegende Tumorkalisation gebunden. Besonders gastrointestinale Tumore sind dabei betroffen [Tisdale, 2009]. 80 % aller Pankreaskarzinompatienten versterben an Kachexie. Tumorkachexie manifestiert sich aber nicht nur im Endstadium, sondern ist bereits bei 40 % aller Patienten präoperativ vorhanden. [Bachmann et al., 2008] Daher gilt das kachektische Syndrom als prognostisch negativer Faktor für die Lebenserwartung. Nach wie vor gibt es jedoch keine

vielversprechenden Therapiemaßnahmen auf diesem Gebiet [Mueller et al., 2014, 2016].

Hinzu kommt, dass Kachexie nicht eindeutig von Erkrankungen wie Sarkopenie, Anorexie, Hyperthyreose oder Depressionen abgegrenzt werden kann [Evans et al., 2008]. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass bereits eine Gewichtsstabilisierung nicht nur zu einer erhöhten Lebensqualität beiträgt, sondern auch insgesamt zu einem verlängerten Überleben verhelfen kann [Davidson et al., 2004]. Sowohl einige nationale als auch internationale onkologische Gesellschaften, wie beispielsweise das *American College of Sports Medicine* (ACSM) empfehlen bereits körperliche Aktivität in Form von Sport, um dem Gewichtsverlust und der verminderten Lebensqualität entgegenzuwirken [Schmitz et al., 2010].

### 1.3 Sarkopenie

Die *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) definierte den Begriff Sarkopenie als altersbedingten degenerativen Abbau der Skelettmuskulatur und Verlust der Muskelkraft ohne wesentliche Gewichtsabnahme und/oder Fettgewebsverlust. Die Definitionen und Krankheitsbilder von Kachexie und Sarkopenie überlappen sich partiell, daher fällt eine konkrete Abgrenzung schwer. [Cruz-Jentoft et al., 2010] In einer Datenbankrecherche konnte gezeigt werden, dass Sarkopenie schwerwiegende gesundheitliche Folgen, insbesondere in Bezug auf Gebrechlichkeit, Behinderung, Morbidität und Mortalität hat [Tsekoura et al., 2017]. Vor allem Patienten mit Pankreaskarzinomen leiden unter einem besonders großen Risiko eine Sarkopenie und einen damit verbundenen Skelettmuskelverlust zu entwickeln. Man geht davon aus, dass sarkopene Patienten neben einer langwierigen und schlecht ansprechenden Therapie eine verminderte Lebensqualität und schlechtere Prognose haben [Basile et al., 2019]. Das Ausmaß einer Sarkopenie lässt sich leichter bestimmen als das einer Kachexie. Prado et al. definierten einen Grenzwert für den lumbalen Skelettmuskelindex von  $< 38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  für Frauen und  $< 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  für Männer, der anhand einer CT-gesteuerten Messung ausgewertet werden kann [Prado et al., 2008].

## 1.4 Ösophaguskarzinom

Ösophaguskarzinome gelten als achthäufigste Krebserkrankung weltweit und kennzeichnen sich durch eine besonders schlechte Prognose unter den gastrointestinalen Tumoren [Bollschweiler et al., 2017]. Dabei sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Als gesicherte Hauptrisikofaktoren für die Entstehung gelten Alkohol- und Nikotinabusus. [Possinger et al., 2012] Obwohl weltweit Plattenepithelkarzinome (*engl.* = squamous cell carcinoma/SCC) häufiger sind, dominieren in der westlichen Welt die Adenokarzinome (*engl.* = adenocarcinoma/AEG), die besonders durch ihr frühes Metastasierungsverhalten gekennzeichnet sind [Ilson, 2017]. Als Auslöser werden Adipositas und Refluxerkrankungen für die Entstehung eines Adenokarzinoms diskutiert [Possinger et al., 2012]. Die Spätsymptomatik und erschwerte Diagnostik führen oft dazu, dass Ösophaguskarzinome erst im Endstadium diagnostiziert werden [Alsop et al., 2016]. In der Regel liegt der einzig kurative Ansatz eines Ösophaguskarzinoms in der chirurgischen Resektion. Bei weiter fortgeschrittenen Stadien greift man zusätzlich auf adjuvante Chemotherapie und/oder Bestrahlung zurück [Kato et al., 2013]. Nach erfolgter kurativer Therapiemaßnahme wird davon ausgegangen, dass ein hoher Grad der Behinderung (100 %) besteht [Possinger et al., 2012].

Ösophagus- und Magenkarzinome sind hinsichtlich Morbidität und Mortalität der weltweiten Bevölkerung eng verknüpfte bösartige Erkrankungen. Dabei gilt vor allem Unterernährung als Komplikation für das Überleben. Bei Patienten, die chirurgisch therapiert werden, konnte festgestellt werden, dass eine prä- und postoperative Ernährungsintervention das Überleben positiv beeinflussen kann. [van Cutsem et al., 2005] Ebenso geht man davon aus, dass sich bei Patienten, die nicht operiert, aber bestrahlt und/oder mit einer Chemotherapie therapiert werden, eine konstante Nahrungszufuhr günstig auf den Therapieverlauf auswirken kann. Dabei gelten orale, enterale und parenterale Zufuhroptionen als gleichermaßen sinnvoll. [Birnstein et al., 2017]

Aus Tabelle 1 wird die Tumorklassifikation nach TNM und UICC bei Ösophaguskarzinomen ersichtlich. T bezeichnet dabei die Tumorgöße, N die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls und M das Vorhandensein von Metastasen.

<b>TNM</b>	<b>Morphologie</b>	
<b>T1a</b>	Lamina propria/Muscularis mucosae	
<b>T1b</b>	Submukosa	
<b>T2</b>	Muscularis propria	
<b>T3</b>	Adventitia	
<b>T4a</b>	Pleura/Perikard/V. azygos/Zwerchfell/Peritoneum	
<b>T4b</b>	andere benachbarte Organe	
<b>N1</b>	1 - 2 Lymphknoten	
<b>N2</b>	3 - 6 Lymphknoten	
<b>N3</b>	≥ 7 Lymphknoten	
<b>M1</b>	Fernmetastasen	

<b>UICC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	
<b>SCC</b>				<b>AEG</b>			
<b>IA</b>	T1a	N0	M0	<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b-2	N0	M0	<b>IB</b>	T1b	N0	M0
<b>II</b>	T3	N0	M0	<b>IIA</b>	T2	N0	M0
	T1	N1	M0	<b>IIB</b>	T1	N1	M0
<b>IIIA</b>	T1	N2	M0	<b>IIIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0		T2	N1-2	M0
					T3-4a	N0	M0
<b>IIIB</b>	T2	N2	M0	<b>IIIB</b>	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0		T3	N1-2	M0
	T4a	N0-1	M0		T4a	N1	M0
<b>IVA</b>	T4a	N2	M0	<b>IVA</b>	T4a	N2	M0
	T4b	alle N	M0		T4b	alle N	M0
	alle T	N3	M0		alle T	N3	M0
<b>IVB</b>	alle T	alle N	M1	<b>IVB</b>	alle T	alle N	M1

Tabelle 1 8. TNM und UICC Klassifikation (2017) für Ösophagus [Gospodarowicz et al., 2017]

## 1.5 Magenkarzinom

Das Magenkarzinom gilt als vierthäufigste Tumorerkrankung [Jemal et al., 2005]. Jährlich werden weltweit ca. 951.000 Menschen mit einem Magenkarzinom diagnostiziert, wovon 723.000 versterben. Dabei sind Männer mehr als doppelt so häufig betroffen als Frauen. [Ferlay et al., 2015] Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 72 und 75 Jahren [RKI, 2019]. Das 5-Jahres-Überleben nach Diagnosestellung liegt bei ca. 20 % [Karimi et al., 2014]. Possinger et al. zufolge unterlagen Inzidenz und Mortalität in den westlichen Ländern in den letzten Jahren einem abnehmenden Trend, allerdings blieben Letalitätsrate und Krankheitsdauer aufgrund der späten Diagnosestellung unverändert. Auch die Ursache der Entstehung eines Magenkarzinoms ist nach wie vor unklar. Es wird derzeit angenommen, dass primär *Helicobacter pylori* induzierte Gastritis, Lebensgewohnheiten wie stark geräucherte Speisen und genetische Faktoren eine dominante Rolle spielen. Anderen gastrointestinalen Tumoren ähnlich, bleiben Magenkarzinome lange asymptomatisch. Erst später manifestieren sich abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen. Therapiert werden Magenkarzinome in der Regel je nach Tumorausdehnung endoskopisch oder chirurgisch. Es konnte bereits ein Überlebensvorteil durch adjuvante bzw. neoadjuvante Chemotherapie belegt werden. [Possinger et al., 2012]

Die „World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR)“ deklarierte außerdem besonders salziges Essen als mögliche Ursache für Magenkarzinome [Wiseman, 2008]. Leischner zufolge äußern die Patienten im Frühstadium neben Appetitlosigkeit oft Dysphagie und Erschöpfung als zusätzliche Symptome [Leischner, 2017]. Neuere Studien diskutieren, ob Patienten mit vorhandenem Epstein-Barr-Virus eine bessere Überlebenschance aufweisen [Camargo et al., 2014]. Eine weitere Studie ergab, dass körperliche Betätigung das Magenkarzinomrisiko um 21 % senken kann [Singh et al., 2014]. Neben der Eradikation von *H. pylori* appellieren neueste Forschungen an einen gesunden Lebensstil durch körperliche Betätigung, gesunde Ernährung und den Verzicht auf Rauchen und Alkohol [den Hoed et al., 2016].

Tabelle 2 demonstriert die Tumorklassifikation nach TNM und UICC bei Magenkarzinomen.

<b>TNM</b>		<b>Morphologie</b>	
<b>T1a</b>		Lamina propria/Muscularis mucosae	
<b>T1b</b>		Submukosa	
<b>T2</b>		Muscularis propria	
<b>T3</b>		Subserosa	
<b>T4a</b>		Serosa perforierend	
<b>T4b</b>		benachbarte Organe	
<b>N1</b>		1 - 2 Lymphknoten	
<b>N2</b>		3 - 6 Lymphknoten	
<b>N3a</b>		7 - 15 Lymphknoten	
<b>N3b</b>		≥ 16 Lymphknoten	
<b>M1</b>		Fernmetastasen	
<b>UICC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
<b>IIIA</b>	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
<b>IIIB</b>	T1-2	N3b	M0
	T3-4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
<b>IIIC</b>	T3-4a	N3b	M0
	T4b	N3a-b	M0
<b>IV</b>	alle T	alle N	M1

Tabelle 2 8. TNM und UICC Klassifikation (2017) für Magen [Gospodarowicz et al., 2017]

## 1.6 Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist von großer klinischer Bedeutung und zählt zur Gruppe der aggressivsten bösartigen Tumoren. Begründet liegt dies in der aggressiven Metastasierungsart des Tumors [Gorner et al., 2015]. Es gilt als vierthäufigste krebsassoziierte Todesursache in der westlichen Welt [Jemal et al., 2005] und ist weltweit die zehnthäufigste maligne Erkrankung. Die Neuerkrankungsrate in Deutschland beträgt 12.000/Jahr mit steigender Tendenz. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 67 Jahre bei Männern und 75.6 Jahre bei Frauen, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. [Possinger et al., 2012] Die Ursache für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist immer noch unklar. Es stehen neben exogenen Faktoren auch die genetische Prädisposition und medizinische Faktoren im Verdacht. Zu den exogenen Faktoren einer Pankreaskarzinomentwicklung zählen unter anderem Drogenabusus wie Rauchen und der exzessive Konsum von Alkohol [Klochkov et al., 2019]. Nikotin gilt als gesicherter Risikofaktor bei der Entstehung von Pankreaskarzinomen [Maisonneuve et al., 2005]. Zahlreiche Studien haben außerdem belegt, dass Adipositas und der damit einhergehende erhöhte BMI nicht nur zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II, sondern auch eines Pankreaskarzinoms führen kann [Larsson et al., 2007, Arslan et al., 2010]. Patienten, die über längere Zeit an einem Diabetes mellitus Typ II leiden, haben ein Pankreaskarzinomrisiko von 80 % [Brodovicz et al., 2012]. Zu den medizinischen Vorerkrankungen, die ein Pankreaskarzinom begünstigen können, zählt die chronische Pankreatitis. Durch den anhaltenden Entzündungsprozess ist das Erkrankungsrisiko wesentlich höher als beim Gesunden. [Maisonneuve et al., 2002]

Es gibt zudem einige genetische Faktoren, die das Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms erhöhen [Lowenfels et al., 2004], wobei BRCA 1 und 2 Mutationen bzgl. der Anzahl der Betroffenen zahlenmäßig zu den wichtigsten zählen [Luo et al., 2015, Chaffee et al., 2018]. Außerdem werden die Zytokine Interleukin-3 und Interleukin-4 mit der Entwicklung einer Tumorkachexie bei Pankreaspatienten assoziiert. Diese spielen eine Rolle bei Entzündungsprozessen und der Wundheilung. Bei extremer physischer Belastung des menschlichen Körpers wird ihre Sekretion verstärkt, zudem wirken

sie als autokrine Wachstumsfaktoren in den Zellen des Pankreas. [Prokopchuk et al., 2017]

Tabelle 3 beschreibt die Tumorklassifikation nach TNM und UICC bei Pankreaskarzinomen.

<b>TNM</b>	<b>Morphologie</b>		
<b>T1a</b>	≤ 5mm		
<b>T1b</b>	> 5mm und < 10mm		
<b>T1c</b>	> 10mm und ≤ 20mm		
<b>T2</b>	> 20mm und < 40mm		
<b>T3</b>	> 40mm		
<b>T4</b>	T. coeliacus, A. mesenterica superior, A. hepatica communis		
<b>N1</b>	1 - 3 Lymphknoten		
<b>N2</b>	≥ 4 Lymphknoten		
<b>M1</b>	Fernmetastasen		

<b>UICC</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T1-3	N1	M0
<b>III</b>	T1-3	N2	M0
	T4	alle N	M0
<b>IV</b>	alle T	alle N	M1

*Tabelle 3 8. TNM und UICC Klassifikation (2017) für Pankreas [Gospodarowicz et al., 2017]*

Nach eingehender Examination werden Pankreaskarzinome in der Regel chirurgisch therapiert. Als einzig kurativer Ansatz erfolgt die Resektion [Bachmann et al., 2006]. Chirurgische Eingriffe finden vor allem bei wiederkehrenden duktalem Adenokarzinomen Anwendung [Kleeff et al., 2007]. Bei über 80 % aller Pankreaskarzinome handelt es sich um duktalem Adenokarzinome [Possinger et al., 2012]. Am häufigsten ist die Pankreaskopfkarzinomoperation nach Whipple und die pyloruserhaltende

partielle Duodenopankreatektomie [Leischner, 2017]. Aufgrund der späten Symptomatik wird die Diagnose oft erst im Spätstadium gestellt. Lediglich 15 - 20 % aller Patienten sind bei Diagnosestellung überhaupt noch operabel. Pankreaskarzinome haben generell trotz chirurgisch kurativem Ansatz aufgrund ihres frühen und aggressiven Metastasierungsverhaltens eine schlechte Prognose. Die Metastasierung erfolgt sowohl auf lymphogenem als auch auf hämatogenem Weg. Durch die anatomischen Gegebenheiten werden oft die Aorta abdominalis und V. cava inferior infiltriert und verhindern eine komplette chirurgische Resektion. Die 5-Jahres Überlebensrate liegt für operierte Patienten mit kurativer Intention bei 10-25 %. Das mediane Überleben liegt in einem Bereich von 10-20 Monaten. [Possinger et al., 2012] Im Vergleich dazu liegt die durchschnittliche Lebenserwartung bei ausgedehnter Metastasierung bei 3-4 Monaten [Leischner, 2017]. Man geht davon aus, dass ca. 63 % der Pankreaskarzinompatienten eine Kachexie entwickeln [Laviano et al., 2005]. Die kachexiebedingte Mortalitätsrate variiert in der Literatur. Sie liegt zwischen 20 und 50 % [Baumann et al., 2012].

Als prognostisch ungünstig gelten folgende Kriterien:

- Größe des Primärtumors > 3 cm
- Positiver Lymphknotenstatus
- Resektionsstatus
- Niedriger Differenzierungsgrad des Tumorgewebes
- Intraoperativer Blutverlust > 750 ml

Gewichtsabnahme manifestiert sich besonders häufig bei Pankreaskarzinompatienten. [Possinger et al., 2012] Eine daraus resultierende Unterernährung kann die Prognose deutlich verschlechtern. Eine gesunde Ernährung spielt bei Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zu anderen gastrointestinalen Tumorerkrankungen eine eher untergeordnete Rolle, es gibt keine spezifische Ernährung für Pankreaskarzinompatienten. Dennoch sollte auf eine ausgewogene Ernährung mit Obst und Gemüse und eine Gewichtsstabilisierung Wert gelegt werden. Kalorienkontrolle und körperliche Bewegung wirken sich positiv auf den Krankheitsverlauf aus. [Lowenfels et al., 2004] Bei unzureichender enteraler Ernährung sollte frühzeitig mit alternativen Ernährungsmethoden begonnen werden. Pankreaskarzinompatienten

unterliegen einer engmaschigen Überwachung mithilfe regelmäßiger klinischer und diagnostischer Maßnahmen wie z.B. Entwicklung der Tumormarker, Entwicklung von Gewicht und Ernährungszustand, Schmerzen, Schmerzmittelverbrauch und den therapieassoziierten Nebenwirkungen. Momentan gibt es noch keine Screeningmethoden zur Früherkennung von Pankreaskarzinomen. Es gibt keine charakteristischen Frühsymptome. Leitsymptome für bereits fortgeschrittene Pankreaskarzinome können ein progredienter Gewichtsverlust, Schwäche, Ikterus und Oberbauchschmerzen sein. Ein fortschreitender Gewichtsverlust und gürtelförmig ausstrahlende Schmerzen im Oberbauchbereich gelten, bis das Gegenteil nachgewiesen werden kann, prinzipiell immer als karzinomverdächtig und bedürfen medizinischer Abklärung. [Possinger et al., 2012]

## 1.7 ESZK

Das *Ernährungs- und Sportzentrum für Krebspatienten* (ESZK) wurde im April 2010 vom Klinikum rechts der Isar München (MRI) ins Leben gerufen. Dabei fand eine Kooperation zwischen der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar mit dem Zentrum für Prävention und Sportmedizin, dem Institut für Ernährungsmedizin und der III. Medizinische Klinik (Hämatologie und Onkologie) statt. Es werden Krebspatienten vorstellig, die hier hinsichtlich einer individuellen Sport- und Ernährungsintervention betreut werden. Der Patient erhält einen auf seine Fähigkeiten und Bedürfnisse maßgeschneiderten Sportplan, der anschließend mit einem Ernährungsplan ergänzt wird. Das Ziel ist die alltägliche Belastung der Patienten durch die Erkrankung und Nebenwirkungen der Therapie zu reduzieren und die Lebensqualität zu steigern. Daher liegt vor allem bei kachektischen Patienten der Fokus auf der Gewichtsstabilisierung bzw. idealerweise der Gewichtssteigerung. Insbesondere hat sich die Kombination aus körperlichem Training und Ernährungsintervention etabliert. Den Patienten steht ein Team von geschultem Fachpersonal, bestehend aus Physiotherapeuten, Sportmedizinern und Ernährungsberatern, zur Seite.

Im ESZK werden Patienten mit Tumorerkrankungen jeglicher Art betreut. Da manche Tumorerkrankungen die Lebensqualität mehr einschränken als andere,

stellt der Schweregrad der Erkrankung einen essentiellen Faktor im Hinblick auf den weiteren Therapieverlauf dar. Das ESZK Programm findet in der Regel nach dem postoperativen Erstbesuch in einem Zeitabstand von 4 Wochen und danach in regelmäßigen Abständen von 12 Wochen statt. In der vorliegenden Studie wurde der Fokus auf den Erstbesuch und die darauffolgenden Besuche im Abstand von 4 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten gelegt. Beim Erstbesuch finden eine Tumorsprechstunde, eine Ernährungsberatung und eine sportmedizinische Diagnostik statt. Nach 4 Wochen erhält der Patient erneut eine Tumorsprechstunde und eine Ernährungsberatung. In den darauffolgenden Terminen in Abständen von 12 Wochen wird zusätzlich wieder eine Leistungsdiagnostik durchgeführt. Die Tumorsprechstunde beinhaltet eine gründliche Erhebung der Anamnese und klinische Untersuchung. In der sportmedizinischen Diagnostik wird zudem der Fokus auf aktuelle Beschwerden gelegt, um den empfohlenen Sportplan dementsprechend anzupassen. Die Ernährungsberatung beinhaltet eine exakte Evaluierung der Bedürfnisse des Patienten. Die Patienten werden zudem gebeten, ein Ernährungstagebuch zu schreiben, um Essgewohnheiten und Kalorienmengen zu dokumentieren und ggf. anzupassen. Zudem wird/werden bei jedem Besuch eine bioelektrische Impedanzanalyse und/oder CT-Aufnahme zur Erfassung des Ernährungszustandes angefertigt. Dies dient der Darstellung der einzelnen Körperkompartimente und ermöglicht eine differenzierte Analyse von Muskel- und Fettgewebsverlust. Von Beginn an werden die bei den Besuchen erhobenen Parameter, Diagnostiken und Analysen in einem sog. ESZK Register aufgezeichnet und archiviert, um Vergleichsstudien mit Nicht-ESZK Patienten zu einem späteren Zeitpunkt zu ermöglichen.

## 2 Fragestellungen der Studie

Kachexie gilt als gravierende Komplikation bei Tumorpatienten und ist hauptsächlich durch den körperlichen Zerfall gekennzeichnet. Sie bewirkt eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs sowie eine verkürzte Prognose. Insbesondere Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen sind für das multifaktorielle Syndrom prädestiniert. Das ESZK hat sich deshalb zum Ziel gesetzt, durch Sport- und Ernährungsintervention die Auswirkungen von Tumorkachexie einzudämmen.

Um die vielversprechenden Auswirkungen des ESZK näher zu beleuchten, befasst sich die vorliegende retrospektive Studie mit den folgenden drei Fragestellungen:

1. Weisen die ESZK Patienten im Hinblick auf das Überleben einen signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe auf?
2. Haben die ESZK Patienten einen Vorteil hinsichtlich ihrer Body Composition?
3. Wie unterscheiden sich die beiden Gruppen in den weiteren klinischen Parametern?

Dabei soll vor allem überprüft werden, ob sich für die Faktoren Ernährung und Sport für die Patientenkohorte hinsichtlich Gesamtüberleben und Gewichtsstabilisierung Aussagen treffen lassen.

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Patienten untersucht, die aufgrund eines gastrointestinalen Karzinoms in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar München (MRI) operiert wurden. Der Fokus lag auf einer Datenauswertung, die sich auf den präoperativen Zustand, die Operation, den Klinikaufenthalt und den postoperativen Verlauf des Patienten und der dazugehörigen vorhandenen Bildgebung konzentrierte. Die Datenerhebung bezog sich ausschließlich auf bestehende Datensätze. Es wurde keine zusätzliche Bildgebung oder Blutanalyse im Rahmen dieser Studie angeordnet. Zuerst wurden Ösophagus-, Magen- und Pankreaskarzinome getrennt betrachtet und zu einem späteren Zeitpunkt Ösophagus- und Magenkarzinome als obere Gastrointestinaltumore zusammengefasst. Außerdem wurde die Kohorte nach Patienten selektiert, die am ESZK Programm teilgenommen haben und solchen, die postoperativ nicht weiter betreut wurden. Letztere fungierten dann als sog. „Matching-Partner“ oder Kontrollgruppe für das ESZK Kollektiv. Das Ziel der Studie war ein direkter Vergleich dieser beider Gruppen.

Die Patienten des ESZK wurden aus der klinikinternen, bereits bestehenden ESZK Datenbank nach Hauptdiagnose gefiltert. Die im ESZK gewonnenen Labordaten, Trainings- und Ernährungsparameter werden in einer gemeinsamen Datenbank anonymisiert, gespeichert und nur nach Einwilligung der Patienten zu weiteren wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet. Alle Daten, die den Probanden unmittelbar identifizieren (Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer, etc.), werden durch einen Code ersetzt. Anschließend erfolgte die selektive Suche der idealen Matching-Partner in der klinikinternen Patientendatenbank SAP®. Die Studie wurde pseudonymisiert und ausschließlich zum Aufbau der Datenbank verwendet, die daraufhin im Programm IBM SPSS Statistics® (Version 25.0, Chicago, IL, USA) und Microsoft Excel® (Version 16.0, Albuquerque, NM, USA) erstellt und ausgewertet wurde. Eine Genehmigung der Ethikkommission der TU München für den Ethikantrag

mit dem Titel „Ernährungs- und Sportzentrum für Krebspatienten (ESZK): eine Registerstudie“ (siehe Punkt 10) liegt vor (460/16 S).

### 3.1.1 ESZK Patientenkollektiv

Die Recherche in der ESZK Datenbank ergab 73 Teilnehmer mit einem gastrointestinalen Tumorgeschehen. Selektiert nach der Hauptdiagnose fanden sich 10 vorhandene Einträge zum Ösophaguskarzinom, 29 zum Magenkarzinom und 34 zum Pankreaskarzinom. Aufgrund fehlender Bildgebung oder spezieller Histologie wurden insgesamt 37 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Schließlich wurden insgesamt 36 ESZK Patienten in die vorliegende Studie einbezogen. Diese setzten sich aus 6 Patienten mit Ösophaguskarzinom, 15 mit Magenkarzinom und 15 mit Pankreaskarzinom zusammen. Das ESZK Programm beläuft sich auf mehrere Besuchstermine. Diese Studie fokussiert sich auf die Besuchstermine nach dem postoperativen Erstbesuch in einem Zeitabstand von 4 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten.

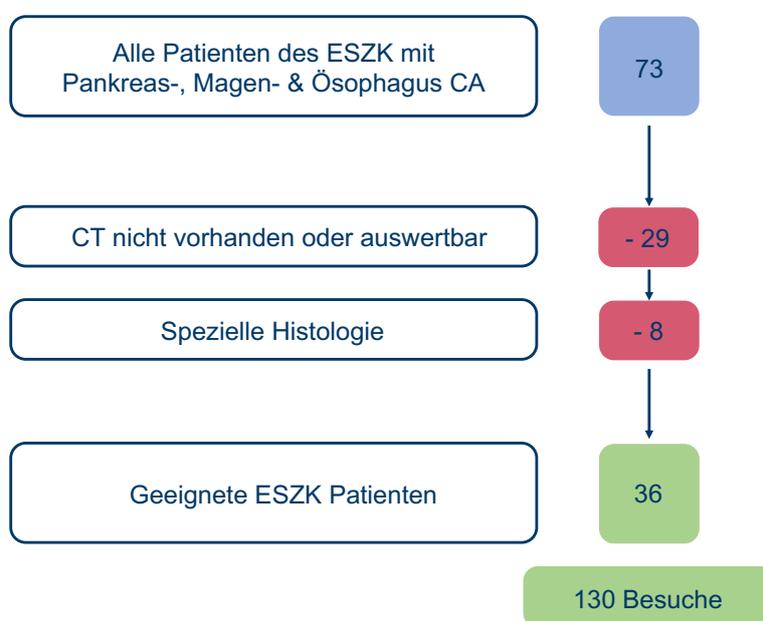


Abbildung 1 Eigengrafik: Übersicht ESZK Patienten

Die Besuchsanzahl von 21 (Ösophagus), 56 (Magen) und 53 (Pankreas) ergab eine Summe von 130 ESZK Besuchen.

### 3.1.2 Kontrollgruppe/Matching-Partner

Danach erfolgte eine detaillierte Suche nach Matching-Partnern für die Patienten der ESZK Gruppe im SAP®.

Kriterien dafür waren:

- Geschlecht
- Alter ( $\pm 10$  Jahre)
- Grunderkrankung
- Histologie des Tumors
- Tumorstadium (TNM Klassifikation)
- Art der OP
- Vorhandensein einer postoperativen Bildgebung (idealerweise CT)
- Nachsorge an mehreren Terminen am MRI (passend zum Intervallmuster der ESZK Patienten)

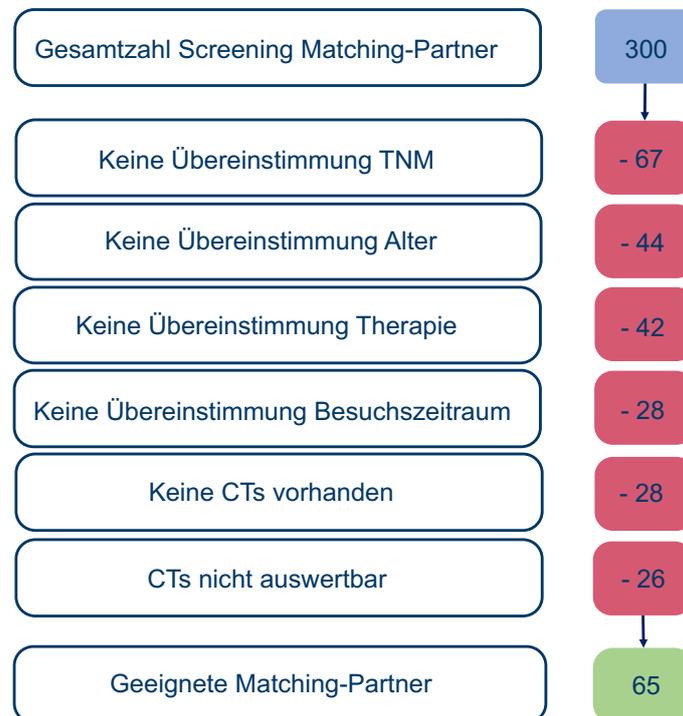


Abbildung 2 Eigengrafik: Suche Matching-Partner

Da die potentiellen Matching-Partner nicht in denselben Abständen wie die ESZK Patienten ins MRI kamen, stellte es sich als sinnvoll heraus, gleich mehrere Matching-Partner für den jeweiligen ESZK Patienten zu suchen. Jedem ESZK

Patienten wurde daher mindestens ein Matching-Partner zugewiesen. Insgesamt wurden 65 adäquate Matching-Partner gefunden.



Abbildung 3 Eigengrafik: Übersicht Matching-Partner

Die Besuchsanzahl der Matching-Partner belief sich dabei auf 118 Besuche, die sich aus 15 Besuche der Ösophaguskarzinompatienten, 59 Besuchen der Magenkarzinompatienten und 44 Besuche seitens der Pankreaskarzinompatienten zusammensetzten.

Insgesamt wurden ca. 300 Patienten als potenzielle Matching-Partner untersucht.

Die Kontrollgruppe wurde lediglich am MRI operiert, erhielt danach aber keine weiteren speziellen Betreuungsmaßnahmen. Nach Entlassung aus dem MRI kamen die Patienten normalerweise in konstanten Abständen. Dazu gehörten vereinbarte Termine zur Nachuntersuchung und Screenings oder auch (unvereinbartes) Vorstellen bei Unwohlsein, Komplikationen oder massiver Verschlechterung des Allgemeinzustands. In vielen Fällen wurden im Rahmen der weiteren Diagnostik CT-Aufnahmen angefertigt, die in das Abstandsmuster der ESZK Patienten fielen und so mit diesen verglichen werden konnten.

Der gesamte Beobachtungszeitraum belief sich bei den Ösophaguskarzinompatienten auf 93 Monate, bei den Magenkarzinompatienten auf 56 Monate und bei den Pankreaskarzinompatienten auf bis zu 44 Monate postoperativ. Für den direkten Vergleich der ESZK Patienten mit der Kontrollgruppe wurde dann der jeweilige beste Matching-Partner ausgewählt. Somit standen dann den 36 ESZK Patienten (130 Besuche) auch 36 Matching-Partner (96 Besuche) gegenüber. Die Kriterien für den „Best Match“ waren neben den maximal einstimmigen Kriterien zwischen den beiden Gruppen möglichst viele vorhandene Vergleich-CTs.

Die totale Besuchsanzahl beider Gruppen mit je 36 Teilnehmern ergab insgesamt 226 Besuche.

### 3.2 Erhobene Parameter der Datenbank

Zu jedem Patienten wurden verschiedene klinische, radiologische und labordiagnostische Parameter erhoben, die nachfolgend näher erläutert werden sollen.

#### 3.2.1 Klinische Parameter

Die Auswertung der Daten der vorliegenden Studie erfolgte auf der Basis einer SPSS Datenbank mit folgenden Variablen:

<b>Patientencharakteristika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ID Paar ESZK/Match</li> <li>• ESZK/Match</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter bei Besuchsdatum</li> </ul>
<b>Klinische Symptomatik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptdiagnose</li> <li>• Histologie vorhanden?</li> <li>• histologische Diagnose</li> <li>• Dignität</li> <li>• TNM Stadium</li> <li>• Grading</li> <li>• R-Status</li> <li>• UICC Stadium</li> </ul>
<b>Therapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kurativ/palliativ</li> <li>• operativ/konservativ</li> <li>• OP-Art</li> <li>• OP-Datum</li> <li>• CT vorhanden?</li> <li>• CT-Datum</li> </ul>
<b>Klinische Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laborparameter</li> <li>• Größe [cm]</li> <li>• Body square [m<sup>2</sup>]</li> <li>• Gewicht [kg]</li> <li>• BMI [kg/m<sup>2</sup>]</li> <li>• Ursprungsgewicht [kg]</li> <li>• Kachexie bereits vor Therapiebeginn vorhanden?</li> <li>• Sarkopenie ja/nein?</li> </ul>

<b>Besuche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datum Erstbesuch</li> <li>• Besuchsart</li> <li>• Anzahl absolvierter Besuche</li> <li>• Gewichtsveränderung [kg] seit dem letzten Besuch</li> <li>• Gewichtsverlust [kg] im Vergleich zu ESZK Beginn bzw. Ursprungsgewicht</li> <li>• Gewichtsverlust [%] im Vergleich zu ESZK Beginn bzw. Ursprungsgewicht</li> </ul>
<b>Überleben</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• last follow-up (im MRI oder telefonisch bis 11/2018)</li> <li>• verstorben/lebend</li> <li>• Sterbedatum</li> <li>• Überleben [Tage]</li> <li>• Überleben [Jahre]</li> </ul>

*Tabelle 4 Klinische Variablen der SPSS Datenbank*

### 3.2.2 Radiologische Parameter

Nach der CT-Auswertung und Umrechnung wurden folgende Variablen der Body Composition dokumentiert:

<b>Body Composition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skeletal muscle area [cm<sup>2</sup>]</li> <li>• visceral adipose tissue area [cm<sup>2</sup>]</li> <li>• subcutaneous adipose tissue area [cm<sup>2</sup>]</li> <li>• intramuscular adipose tissue area [cm<sup>2</sup>]</li> <li>• total adipose tissue area (TAT), [cm<sup>2</sup>]</li> <li>• total adipose tissue area index (TATI), [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</li> <li>• visceral adipose tissue area index (VATI), [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</li> <li>• subcutaneous adipose tissue area index (SATI), [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</li> <li>• intramuscular adipose tissue area index (IMATI), [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</li> <li>• skeletal muscle area index (SMAI), [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]</li> </ul>
-------------------------	--

*Tabelle 5 Body Composition Variablen der SPSS Datenbank*

### 3.2.3 Labordiagnostische Parameter

Kachektische Tumorpatienten leiden oft an Anämie, eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion, Gallenstauung und einer verminderten Lebensqualität [Schwarz et al., 2017]. Daher wurden neben der CT-Auswertung weitere Parameter erhoben, die bezüglich des Gesundheitszustands der Patienten aufschlussreich waren. Dazu gehörten Blutparameter, die für die Matching-Partner bis zu 30 Tage vor oder nach dem Besuchsdatum ermittelt wurden. Dabei lag der Fokus vor allem auf den Werten von Kreatinin, Hämoglobin, Albumin, Cholinesterase (CHE), alkalische Phosphatase (AP),  $\gamma$ -GT, Leukozyten und C-reaktives Protein (CrP). Diese Blutparameter geben Hinweise auf mögliche Veränderungen im Körper der Tumorpatienten. Im Rahmen der Entzündungsreaktion, die bei einer vorliegenden Kachexie stattfindet, steigen die Entzündungsparameter im Blut (Leukozyten und CrP) an [Arends et al., 2017, Schwarz et al., 2017]. Die Kreatinin- und Albuminwerte sind dabei verringert und stehen in Korrelation zur abnehmenden Muskelmasse [Wallengren et al., 2015]. Die Werte für Hämoglobin und Cholinesterase sinken charakteristischerweise unter den Referenzwert und steigen für die Werte alkalische Phosphatase und  $\gamma$ -GT an [Schwarz et al., 2017].

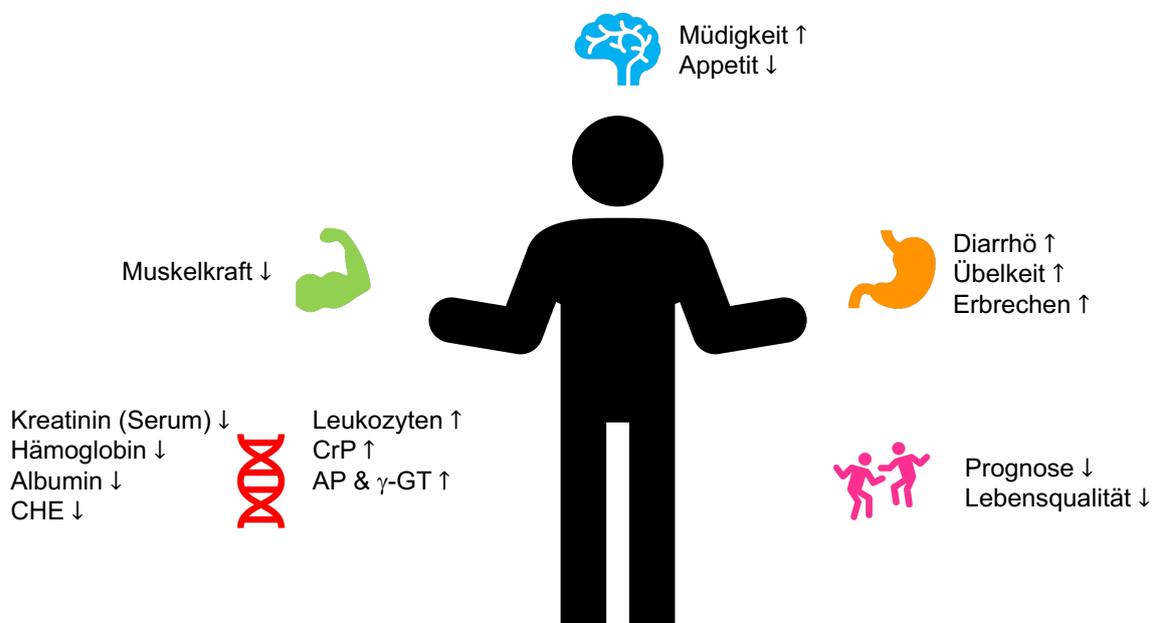


Abbildung 4 Eigengrafik: Eigenschaften bei kachektischen Tumorpatienten [modifiziert nach Schwarz et al., 2017]

### 3.3 CT-Bildgebung

#### 3.3.1 CT-Akquisition

Die Recherche der CT-Bildgebung erfolgte im klinikinternen Archiv. Mit dem Programm Philips Intellispace PACS® (Version 2.0/10.1.1.21.74.0, Amsterdam, Niederlande) konnten Kopien der Originaldatei angefertigt werden und die einzelnen Aufnahmen im *.dicom* Format exportiert werden. Anschließend wurden die CTs mit dem Programm TOMOVISION sliceOmatic® (Version 5.0, Montreal, Kanada) ausgewertet (siehe Punkt 3.3.2).

Eine Auswertung der CTs wurde deshalb als sinnvoll erachtet, da hierdurch eine differenzierte Beurteilung von viszeralem, subkutanem und intramuskulärem Fett möglich war. Insbesondere die transversale Ansicht bot sich an, da die auf Höhe des dritten Lumbalwirbelkörpers (L3) errechnete Fläche von Skelettmuskulatur und Fettmassen in linearer Korrelation zur Muskel- und Fettmasse des gesamten Körpers steht [Shen et al., 2004, Mourtzakis et al., 2008]. Der Wert wurde ins Verhältnis zur Körpergröße gesetzt, ähnlich der Berechnung des BMI [Baumgartner et al., 1998]. Das Aufnahmedatum der CT-Bilder sollte den Zeitraum von 45 Tagen vor oder nach dem Besuchsdatum nicht überschreiten. Für die Auswertung der Studie wurden zwei Aufnahmen im transversalen Querschnitt auf der Höhe des dritten lumbalen Wirbelkörpers im Abstand von ca. 5 mm Schichtdicke herangezogen.

Einige CTs konnten nicht berücksichtigt werden, da der dritte Lendenwirbel bei der CT-Durchführung nicht mit aufgenommen wurde oder abgeschnitten war. Oft war die Aufnahme zu klein oder die Graustufen durch Artefakte von z.B. Metall verzerrt oder aufgrund zu geringer Masse nicht auswertbar. Dazu kam, dass nicht jeder Patient ein prä- oder postoperatives CT erhalten hatte oder eine Bildgebung in unregelmäßigen Abständen im Rahmen der Nachsorge angefertigt wurde. Die meisten Matching-Partner hatten jeweils nur ein präoperatives CT und kamen dann erst wieder zur Nachsorge ins MRI, bei erneuten Beschwerden oder Verdacht auf Rezidiv. Die Auswertung der CT-Bilder konnte zudem verfälscht sein, da der Hydratationszustand des Patienten zu unterschiedlichen Terminen variieren kann. Aus den genannten Gründen mussten daher 8 CTs aus der Auswertung dieser Studie ausgeschlossen werden.

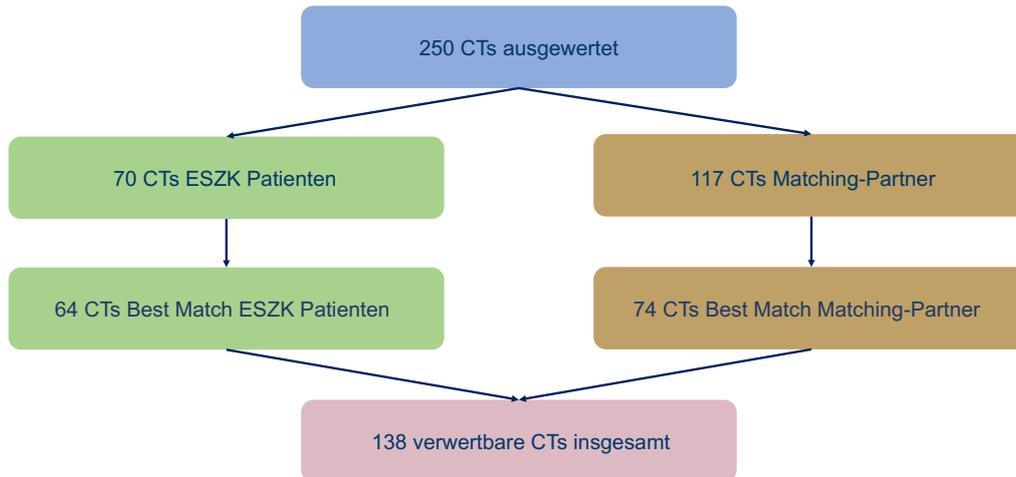


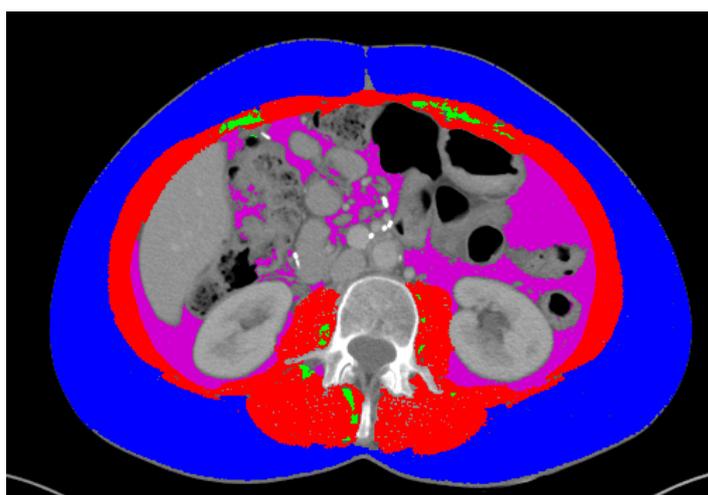
Abbildung 5 Eigengrafik: Übersicht CT-Aufnahmen Patientenkohorte

Für die ESZK Gruppe beliefen sich 64 CTs und für die Matching-Gruppe 74 CTs auf insgesamt 226 Besuche. Insgesamt wurden im Rahmen der Datenerhebung dieser Studie 250 CTs ausgewertet.

### 3.3.2 CT-Auswertung mit TOMOVISION sliceOmatic®

Die Software TOMOVISION sliceOmatic® (Version 5.0, Montreal, Canada) dient der CT-basierten Evaluation von Muskel- und Fettmassen. Dabei wird die Masse anhand einer Formel berechnet. Die Variable entspricht hierbei der Fläche des jeweiligen Kompartiments im CT-Bild. Voraussetzung für die CT-Auswertung mit TOMOVISION sliceOmatic® ist der Export von zwei Aufnahmen aus Philips Intellispace PACS® im *.dicom* Format.

TOMOVISION sliceOmatic® dient der Auswertung radiologischer Bildgebung und arbeitet mit einer Graustufenanalyse. Jedes Gewebe besitzt einen eigenen Referenzbereich an Graustufen. Die Einheit ist Hounsfield [HU]. Im Programmbereich Region Growing wurden die Referenzwerte und zugehörigen Farben (TAGS) eingestellt. Für den Muskelbereich wurde ein Bereich von - 29 bis + 150 HU verwendet und in der Farbe Rot dargestellt. Fettgewebe besitzt immer denselben Referenzbereich von - 180 bis - 30 HU. Anhand der verschiedenen Farben lassen sich die unterschiedlichen Kompartimente unterscheiden. Für das subkutane Fett wurde die Farbe Blau verwendet. Das viszerale Fett wurde in violett dargestellt und das intramuskuläre Fett in der Farbe Grün.



Muskel

subkutanes Fett

viszerales Fett

intramuskuläres Fett

Abbildung 6 Eigengrafik: TOMOVISION sliceOmatic® Querschnitt

Nach Auswertung der beiden CT-Aufnahmen wurde der Mittelwert berechnet und dann in die SPSS Datenbank übertragen. Die CT-Auswertung erfolgte idealerweise, soweit vorhanden, für alle vier Besuche (Erstbesuch, 4 Wochen, 3 Monate und 6 Monate) bei den ESZK Patienten und für mindestens einen passenden Besuch beim jeweiligen Matching-Partner.

Auf die Auswertung der einzelnen Kompartimente im CT folgte die Berechnung der Body Composition Indizes bezogen auf die Körperoberfläche:

**TAT:** *total adipose tissue area* [ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ] = *visceral fat + subcutaneous fat + intramuscular fat*

**TATI:** *total adipose tissue area index* [ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ] = *total fat / body square*

**VATI:** *visceral adipose tissue area index* [ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ] = *visceral fat / body square*

**SATI:** *subcutaneous adipose tissue area index* [ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ] = *subcutaneous fat / body square*

**IMATI:** *intramuscular adipose tissue area index* [ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ] = *intramuscular fat / body square*

**SMAI:** *skeletal muscle area index* [ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ] = *skeletal muscle / body square*

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde anhand der Größe und des Gewichts errechnet. Diese Werte werden routinemäßig dokumentiert. Der BMI steht in unmittelbarer Korrelation zur Körperfettmasse und beschreibt verlässlich durch die Berücksichtigung des Körperbaus das relative Gewicht. Er wird aus dem Quotienten zwischen Körpergewicht [kg] und Körpergröße zum Quadrat [ $\text{m}^2$ ] berechnet [Füeßl et al., 2010].

Kategorie	BMI [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]
Untergewicht	< 18
Normalgewicht	18 bis 24.9
Übergewicht	$\geq 25$

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

Tabelle 6 Body-Mass-Index (BMI) [Füeßl et al., 2010]

Der Sarkopeniewert des lumbalen Skelettmuskelindex wurde mit einem Grenzwert von  $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bei Frauen und  $< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  bei Männern bestimmt [Prado et al., 2008].

### 3.4 Statistische Methoden

Die Datenverwaltung und statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics® (Version 25.0, Chicago, USA).

Alle Daten wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet, um für die weitere statistische Analyse die passenden Verfahren auswählen zu können. Die Gruppen wurden mit dem Student's t-Test für unabhängige Stichproben im Falle der Normalverteilung oder dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen ohne Normalverteilung verglichen. Mit der Kaplan-Meier-Methode wurden zeitabhängige Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt und mit dem Log-Rank-Test unabhängige Untergruppen verglichen. Kategoriale Variablen wurden graphisch mittels Linien- und Kreisdiagramm dargestellt. Zur graphischen Veranschaulichung des Verlaufs von Skelettmuskelindex (SMAI), BMI, Gewicht und Gewichtsverlust wurde auf Boxplot Diagramme zurückgegriffen.

Für alle statistischen Tests wurde eine zweiseitige asymptotische Signifikanz verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0.05$  festgelegt und mit \*\* gekennzeichnet. Werte  $0.05 > p \leq 0.10$  wurden als tendenziell unterschiedlich determiniert und mit \* versehen.

## 4 Ergebnisse

Insgesamt wurden im Zeitraum von April 2016 bis November 2018 im Rahmen dieser retrospektiven Studie die Daten von 373 Patienten untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die in einem 15-jährigen Zeitraum von 2003 bis 2018 am MRI operiert wurden. Insgesamt wurde das Patientenkollektiv in einem Besuchszeitraum von 2007 bis 2018 beleuchtet. Davon fanden schließlich 36 ESZK Patienten und 65 adäquate Matching-Partner ihren Weg in diese Studie. Für die Auswertung der Ergebnisse wurde die Kontrollgruppe auf den jeweiligen „Best Match“ reduziert. Somit standen dann schließlich den 36 ESZK Patienten (130 Besuche) auch 36 Matching-Partner (96 Besuche) gegenüber.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv:

Charakteristika	ESZK	Match	Alle Patienten
n	36	36	72
Besuche insgesamt	130 (100.0)	96 (100.0)	226 (100.0)
Erstbesuch	36 (27.7)	30 (31.3)	66 (29.2)
4 Wochen	31 (23.8)	19 (19.8)	50 (22.1)
3 Monate	35 (26.9)	26 (27.1)	61 (27.0)
6 Monate	28 (21.5)	21 (21.9)	49 (21.7)
CTs insgesamt	64 (49.2)	74 (98.7)	138 (67.3)
Erstbesuch	20	23	43
4 Wochen	11	14	25
3 Monate	16	19	35
6 Monate	17	18	35
Kein CT vorhanden	66 (50.8)	1 (1.3)	67 (32.7)
Frauen	17 (47.2)	17 (47.2)	34 (47.2)
Männer	19 (52.8)	19 (52.8)	38 (52.8)
Medianes Alter			
zum Besuchszeitpunkt [Jahre] (Bereich)			
≤ 65	52 (30 - 65)	53 (37 - 65)	53 (30 - 65)
> 65	70 (66 - 75)	69 (66 - 73)	69 (66 - 75)
<b>Diagnose</b>	Pankreas 15 (41.6)	Pankreas 15 (41.6)	Pankreas 30 (41.6)
UICC Stadium	I: 0 II: 10 III: 2 IV: 3	I: 0 II: 9 III: 3 IV: 3	I: 0 II: 19 III: 5 IV: 6

	Magen 15 (41.6)	Magen 15 (41.6)	Magen 30 (41.6)
I: 7		I: 8	I: 15
II: 4		II: 2	II: 6
III: 1		III: 2	III: 3
IV: 3		IV: 3	IV: 6
	Ösophagus 6 (16.6)	Ösophagus 6 (16.6)	Ösophagus 12 (16.6)
I: 4		I: 4	I: 8
II: 0		II: 2	II: 2
III: 2		III: 0	III: 2
IV: 0		IV: 0	IV: 0
<b>Tumorstatus T</b>			
Tis	2 (5.6)	2 (5.6)	4 (5.6)
T1	10 (27.8)	6 (16.7)	16 (22.2)
T2	2 (5.6)	5 (13.9)	7 (9.7)
T3	18 (50.0)	21 (58.3)	39 (54.2)
T4	4 (11.1)	2 (5.6)	6 (8.3)
<b>Lymphknotenstatus N</b>			
Positiv	21 (58.3)	18 (50.0)	39 (54.2)
Negativ	15 (41.7)	18 (50.0)	33 (45.8)
<b>Metastasenstatus M</b>			
Positiv	6 (16.7)	6 (16.7)	12 (16.7)
Negativ	30 (83.3)	30 (83.3)	60 (83.3)
<b>Grading G</b>			
G1	1 (2.8)	3 (8.3)	4 (5.6)
G2	5 (13.9)	9 (25.0)	14 (19.4)
G3	22 (61.1)	19 (52.8)	41 (56.9)
G4	0	2 (5.6)	2 (2.8)
Keine Daten verfügbar	8 (22.2)	3 (8.3)	11 (15.3)
Kurativ	30	30	60
Palliativ	6	6	12
10 % Gewichtsverlust bei Therapiebeginn	21	7	28
Sarkopenie bei Therapiebeginn	8 (22.2)	11 (47.8)	19 (32.2)
Medianes Überleben [Tage] (Min-Max)	1565 (322 - 3533)	677.5 (168 - 4145)	1384.5 (168 - 4145)
Medianes Überleben [Jahre] (Min-Max)	4.29 (0.88 - 9.68)	1.86 (0.46 - 11.36)	3.7 (0.46 - 11.36)

Tabelle 7 Übersicht Patientenkollektiv

In Klammern: Prozentzahl, sofern nicht anders ausgewiesen

#### 4.1 Demografische Verteilung

Insgesamt waren pro Gruppe 17 Patienten weiblich (47.2 %) und 19 Patienten männlich (52.8 %).

Das mediane Alter des Patientenkollektivs lag zum Besuchszeitpunkt bei 66 Jahren (Min.: 30 Jahre, Max.: 75 Jahre) für die ESZK Patienten und bei 64 Jahren (Min.: 37 Jahre, Max.: 73 Jahre) für die Kontrollgruppe. Das mediane Alter der verstorbenen Patienten betrug 65 Jahre und bei den überlebenden Patienten 63 Jahre. Hinsichtlich des Signifikanzniveaus unterschieden sich die beiden Gruppen aber nicht ( $p = 0.382$ ). Beim weiblichen Patientenkollektiv lag das mediane Alter bei 57 Jahren und bei der männlichen Kohorte bei 67 Jahren. Zwischen den beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters festgestellt werden ( $p = 0.008$ ).

#### 4.2 Diagnoseverteilung

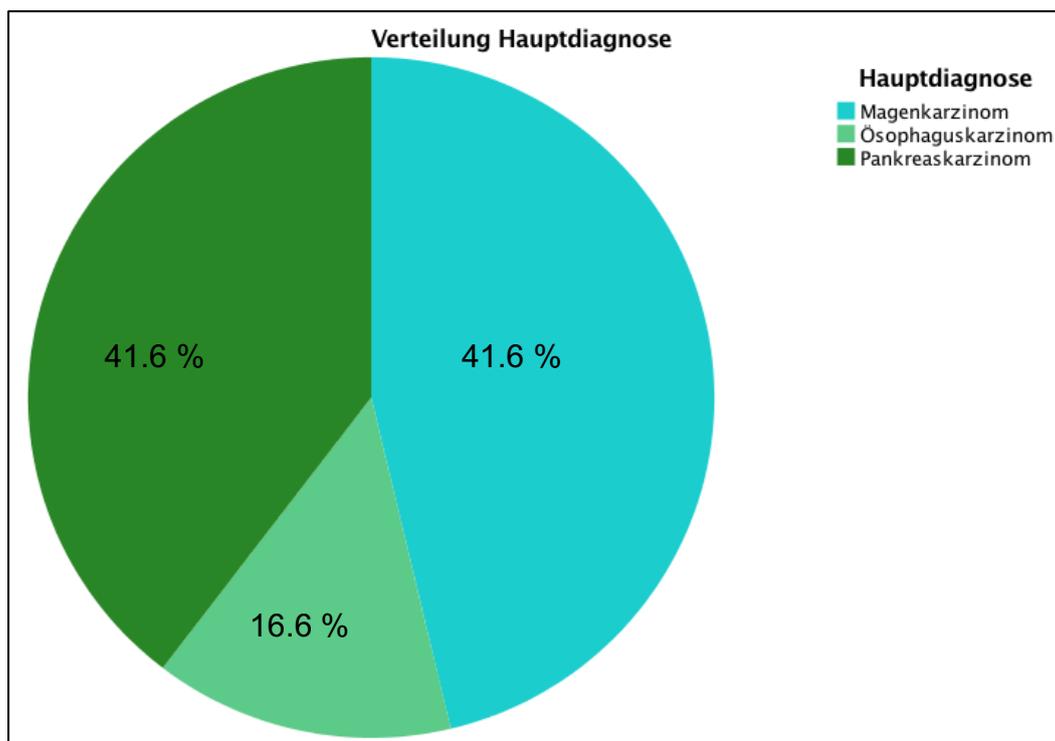


Abbildung 7 Verteilung der Hauptdiagnosen

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Patienten im Hinblick auf die Hauptdiagnosen. Dabei zählten 6 Patienten (16.6 %) zu den Ösophaguskarzinompatienten, 15 Patienten (41.6 %) zu den

Magenkarzinompatienten und 15 Patienten (41.6 %) zu den Pankreaskarzinompatienten. Auf eine genauere Unterteilung der Erkrankungen hinsichtlich Ätiologie oder Lokalisation wurde verzichtet, da jedem ESZK Patienten ein Matching-Partner mit derselben histologischen Diagnose zugeordnet wurde.

### **4.3 Therapieverteilung**

Es wurden 61 Patienten (84.7 %) operativ behandelt, während 11 Patienten (15.3 %) eine konservative Therapie erhielten. Insgesamt wurden 60 Patienten (83.3 %) kurativ und 12 Patienten (16.7 %) palliativ therapiert.

#### 4.4 Überlebenszeit

Die erste Fragestellung dieser Studie bezog sich auf das Überleben der Patienten. Dieses wurde in SPSS mittels Kaplan-Meier-Kurve errechnet. Der Signifikanzwert wurde auf  $p \leq 0.05$  festgelegt. Das Ausgangsdatum für die Berechnung der Überlebenszeit war das OP-Datum. Dieses wurde als Beobachtungsbeginn festgelegt. Als Enddatum wurde das Todesdatum oder das Datum des „last follow-up“ (Untersuchungstermin im MRI oder Telefonanruf) bis Ende November 2018 determiniert. Außerdem wurden ESZK Patienten ausgeschlossen, die später als 1 Jahr postoperativ erst in das ESZK Programm eingetreten sind oder nicht operiert wurden. Dies traf auf 11 ESZK Patienten und deren 11 Matching-Partner zu. Somit wurde schließlich eine Kohorte von 50 Patienten (25 ESZK Patienten und 25 Matching-Partner) für die Berechnung des Überlebens berücksichtigt.

##### 4.4.1 Überlebenszeit gesamtes Patientenkollektiv

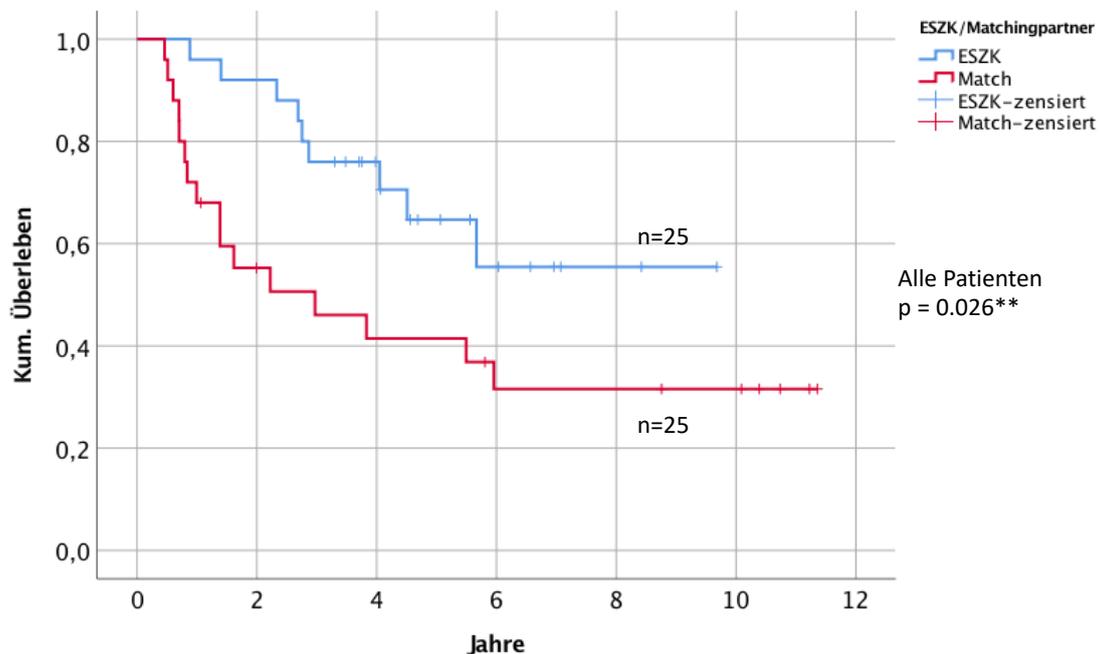


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve: gesamtes Patientenkollektiv

Abbildung 8 zeigt die Überlebensrate der ESZK Patienten und deren Matching-Partner. Die Kaplan-Meier-Kurve demonstriert die Anzahl an Patienten, die den

jeweiligen Zeitpunkt überleben. Zu Beginn war bei den Matching-Partnern ein größerer Rückgang deutlich zu erkennen. Nach ca. 2.5 Jahren waren bereits 50 % der Matching-Partner verstorben. Im gleichen Zeitraum waren bei den ESZK Patienten ca. 10 % verstorben. Nach ca. 6 Jahren blieb die Anzahl der Patienten in beiden Gruppen konstant. Insgesamt waren bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (November 2018) dieser Studie 25 Patienten (50 %) verstorben. Es starben 9 ESZK Patienten (36 %) und 16 Matching-Partner (64 %). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine längere Lebensdauer der ESZK Patienten. Es lag ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen vor (Logrank-Test nach Mantel-Cox:  $p = 0.026$ ). Bei Betrachtung der mittleren Überlebenszeit konnte man anhand des Schätzers auf ein längeres Überleben der ESZK Patienten schließen (2378 vs. 1545 Tage). Der Mann-Whitney-U-Test ergab für die ESZK Patienten einen Median an Überlebenstagen von 1565 Tagen (Min.: 322 Tage, Max.: 3533 Tage) und für die Kontrollgruppe einen Median von 677.5 Überlebenstagen (Min.: 168 Tage, Max.: 4145 Tage).

## 4.4.2 Überlebenszeit männliches Patientenkollektiv

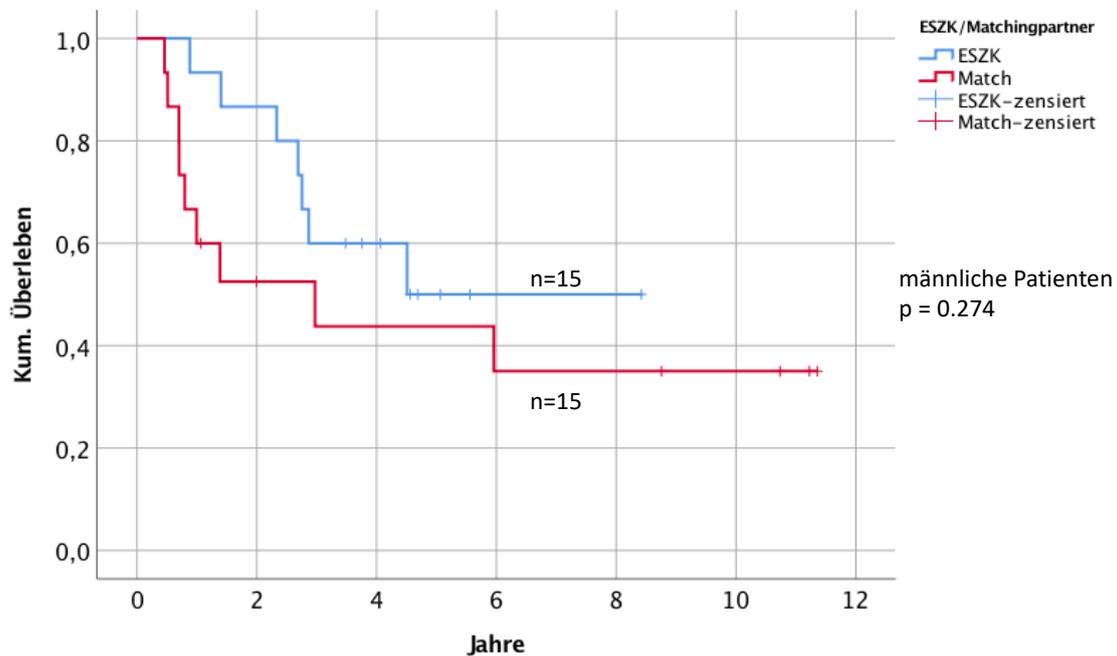


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve: männliches Patientenkollektiv

Aus Abbildung 9 wird die Überlebenszeit der männlichen Patientenkohorte ersichtlich. Innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre war ein stärkerer Rückgang der Matching-Partner zu verzeichnen. Ca. 3 Jahre nach Beobachtungsbeginn waren bereits 50 % der männlichen Kontrollgruppe verstorben, während die ESZK Patienten einen Rückgang von 40 % aufwiesen. 50 % aller ESZK Patienten waren nach ca. 4,5 Jahren verstorben. Danach blieb die Fallzahl konstant. Die Zahl der Matching-Partner blieb nach 6 Jahren postoperativ unverändert. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine längere Lebensdauer der ESZK Patienten. Es lag jedoch kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen vor (Logrank-Test nach Mantel-Cox:  $p = 0.274$ ). Bei Betrachtung der mittleren Überlebenszeit konnte man allerdings anhand des Schätzers auf ein längeres Überleben der ESZK Patienten schließen (2015 Tage vs. 1875 Tage).

## 4.4.3 Überlebenszeit weibliches Patientenkollektiv

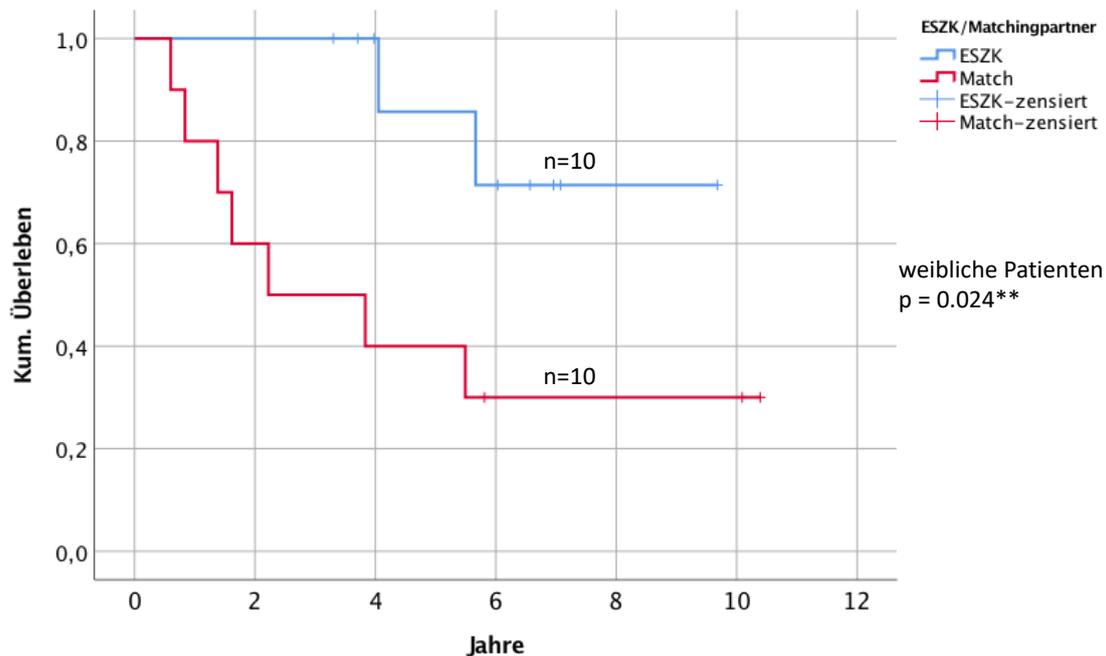


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve: weibliches Patientenkollektiv

Abbildung 10 stellt das Überleben des weiblichen Patientenkollektivs in den Vordergrund. Zu Beginn war ein größerer Rückgang der Matching-Partnerinnen zu erkennen. Nach ca. 2,5 Jahren waren bereits 50 % der weiblichen Kontrollgruppe verstorben. Zu diesem Zeitpunkt waren noch alle ESZK Patientinnen am Leben. Die Anzahl der lebenden Patientinnen blieb in beiden Gruppen nach ca. 5,5 Jahren postoperativ konstant. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine signifikant längere Lebensdauer der ESZK Patientinnen (Logrank-Test nach Mantel-Cox:  $p = 0.024$ ). Anhand des Schätzers (3030 Tage vs. 1721 Tage) konnte man auf ein längeres Überleben der ESZK Patientinnen schließen.

Es konnte außerdem ein signifikant längeres Überleben gegenüber dem männlichen Patientenkollektiv festgestellt werden ( $p = 0.033$ ).

## 4.4.4 Überlebenszeit Patientenkollektiv Pankreaskarzinom

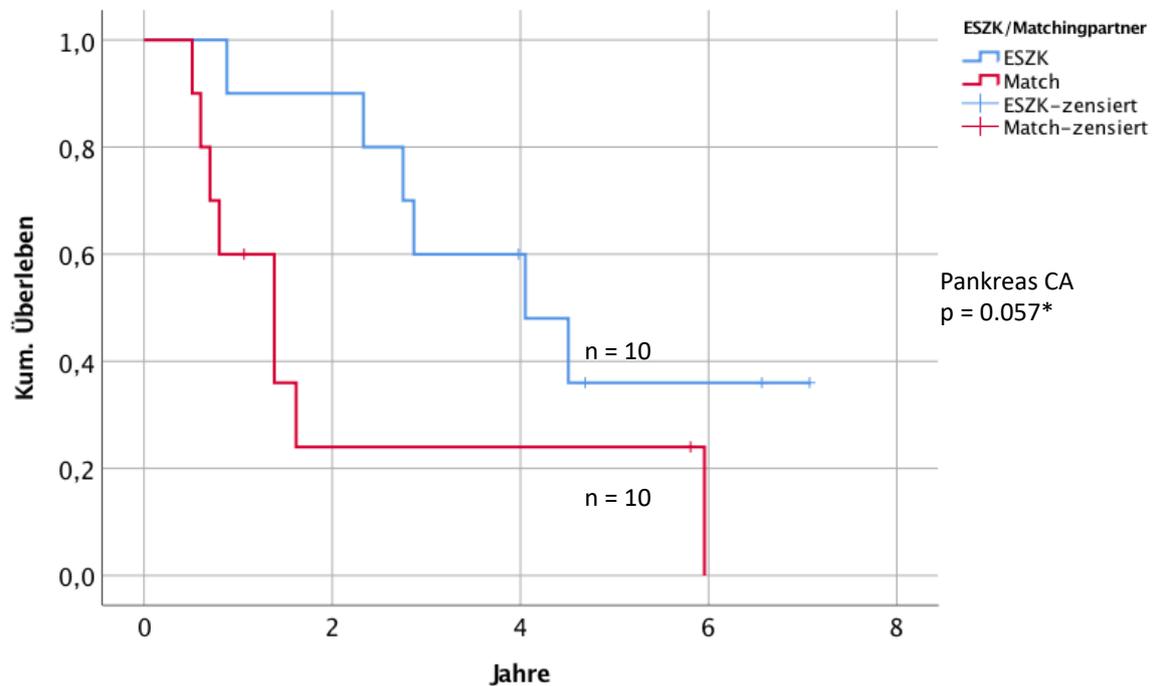


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit Pankreaskarzinom

Die Überlebensrate der Pankreaskarzinompatienten wird in Abbildung 11 verdeutlicht. Initial war ein stärkerer Rückgang der Matching-Partner zu verzeichnen. Ca. 1,5 Jahre postoperativ waren bereits 50 % aller Pankreaskarzinom Matching-Partner verstorben, während die ESZK Patienten einen Rückgang von 10 % verzeichneten. 50 % aller ESZK Patienten verstarben ca. 4 Jahre postoperativ. Der letzte Matching-Partner verstarb 6 Jahre postoperativ. Die Anzahl der verbleibenden ESZK Patienten (ca. 35 %) blieb nach 4,5 Jahren konstant. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine mittlere längere Lebensdauer der ESZK Patienten. Anhand des Schätzers (1627 Tage vs. 809 Tage) konnte man auf eine längere Überlebenszeit der ESZK Gruppe schließen. Es lag jedoch kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen vor (Logrank-Test nach Mantel-Cox:  $p = 0.057$ ).

## 4.4.5 Überlebenszeit Patientenkollektiv obere Gastrointestinaltumore

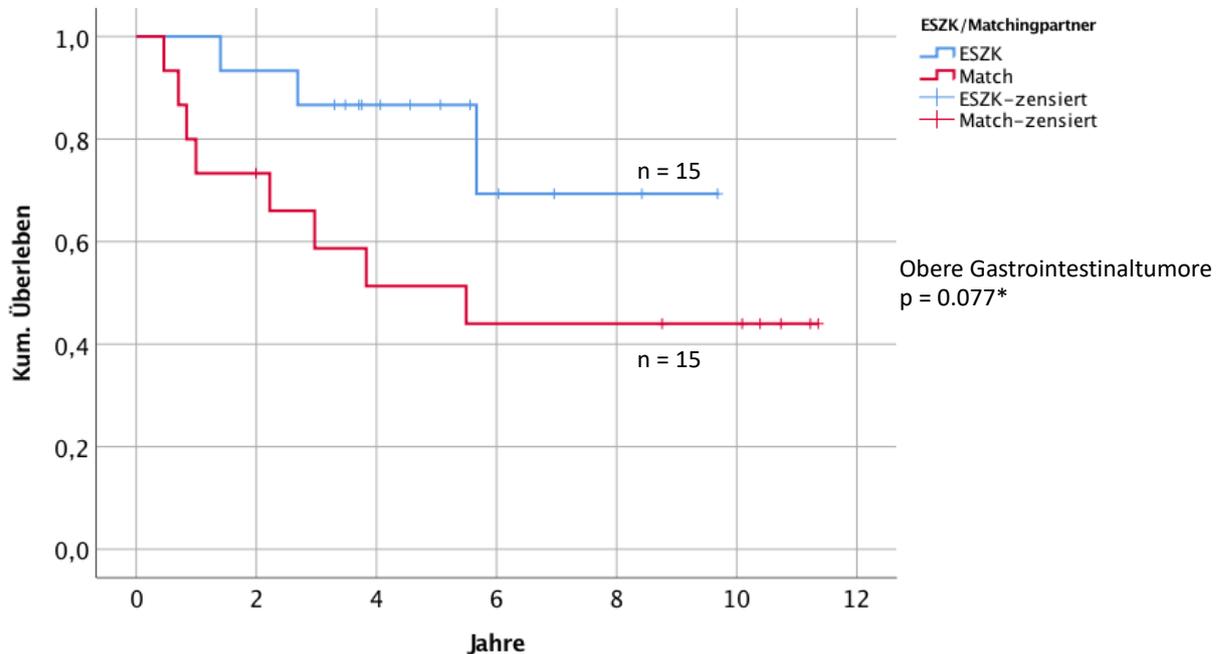


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit oberen Gastrointestinaltumoren

In Abbildung 12 wird die Überlebensrate der oberen Gastrointestinaltumore (Magen- und Ösophaguskarzinome) dargestellt. Zu Beginn war ein stärkerer Rückgang der Kontrollgruppe erkennbar. Nach ca. 4 Jahren waren 50 % der Matching-Partner verstorben, während die ESZK Patienten 10 % an Verstorbenen zu diesem Zeitpunkt verzeichneten. Die Anzahl der Patienten blieb in beiden Gruppen nach ca. 5,5 Jahren postoperativ konstant. Dabei waren 70 % aller ESZK Patienten noch am Leben. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine mittlere längere Lebensdauer der ESZK Patienten. Anhand des Schätzers (2907 Tage vs. 2285 Tage) konnte man auf eine längere Überlebenszeit der ESZK Gruppe schließen. Es lag jedoch kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen vor (Logrank-Test nach Mantel-Cox: **p = 0.077**).

Es konnte zudem ein signifikanter Unterschied zu den Pankreaskarzinompatienten festgestellt werden (**p = 0.033**).

## 4.5 Body Composition

Für die Berechnung und den Vergleich der Body Composition wurden alle 36 ESZK Patienten und deren 36 „Best Match“ miteinbezogen. Die folgenden Tabellen greifen die zweite Fragestellung der vorliegenden Studie auf und demonstrieren den Vergleich der einzelnen Indizes beider Gruppen.

### 4.5.1 Body Composition gesamtes Patientenkollektiv

Tabelle 8 zeigt die Mediane der Body Composition Indizes des Gesamtkollektivs. Nach 4 Wochen ( $p = 0.010$ ) und nach 3 Monaten ( $p = 0.043$ ) waren signifikante Unterschiede beim Skelettmuskelindex (SMAI) zu bemerken. Tendenzielle Unterschiede ließen sich nach 3 Monaten hinsichtlich des viszeralen Fettgewebsindex (VATI) ( $p = 0.069$ ) erkennen. Auch nach 6 Monaten konnten tendenzielle Unterschiede beim viszeralen ( $p = 0.069$ ), subkutanen ( $p = 0.086$ ), intramuskulären ( $p = 0.092$ ) und totalen Fettgewebsindex ( $p = 0.063$ ) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Innerhalb der Matching-Gruppe gab es signifikante Unterschiede des intramuskulären Fettgewebsindex nach 4 Wochen ( $p = 0.020$ ) und nach 6 Monaten ( $p = 0.049$ ) im Vergleich zum Erstbesuch.

Median n	Erstbesuch			4 Wochen			3 Monate			6 Monate		
	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p
	<b>20</b>	<b>23</b>		<b>11</b>	<b>14</b>		<b>16</b>	<b>19</b>		<b>17</b>	<b>18</b>	
<b>SMAI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	48.19	43.31	0.108	49.93	45.80	<b>0.010**</b>	49.62	43.12	<b>0.043*</b>	47.87	42.89	0.166
<b>VATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	18.24	10.56	0.450	20.94	8.36	0.101	20.00	9.83	0.069*	11.44	7.59	0.069*
<b>SATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	38.81	33.31	0.609	37.14	26.94	0.250	32.70	31.50	0.389	38.83	26.34	0.086*
<b>IMATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.41	1.38	0.715	1.33	0.78°	0.324	1.25	0.90	0.667	1.26	0.82°°	0.092*
<b>TATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	64.12	49.47	0.871	54.56	34.14	0.225	56.84	45.12	0.342	57.85	34.26	0.063*

Tabelle 8 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition gesamtes Patientenkollektiv

**Indizes:** SMAI = Skelettmuskelindex; VATI = viszeraler Fettgewebsindex; SATI = subkutaner Fettgewebsindex; IMATI = intramuskulärer Fettgewebsindex; TATI = Gesamtfettindex

° IMATI Match: 4 Wochen vs. Erstbesuch  $p = 0.020$ \*\*

°° IMATI Match: 6 Monate vs. Erstbesuch  $p = 0.049$ \*\*

Die folgenden Abbildungen 13 und 14 setzen die Mittelwerte der verschiedenen Body Composition Indizes für beide Gruppen in Relation zueinander.

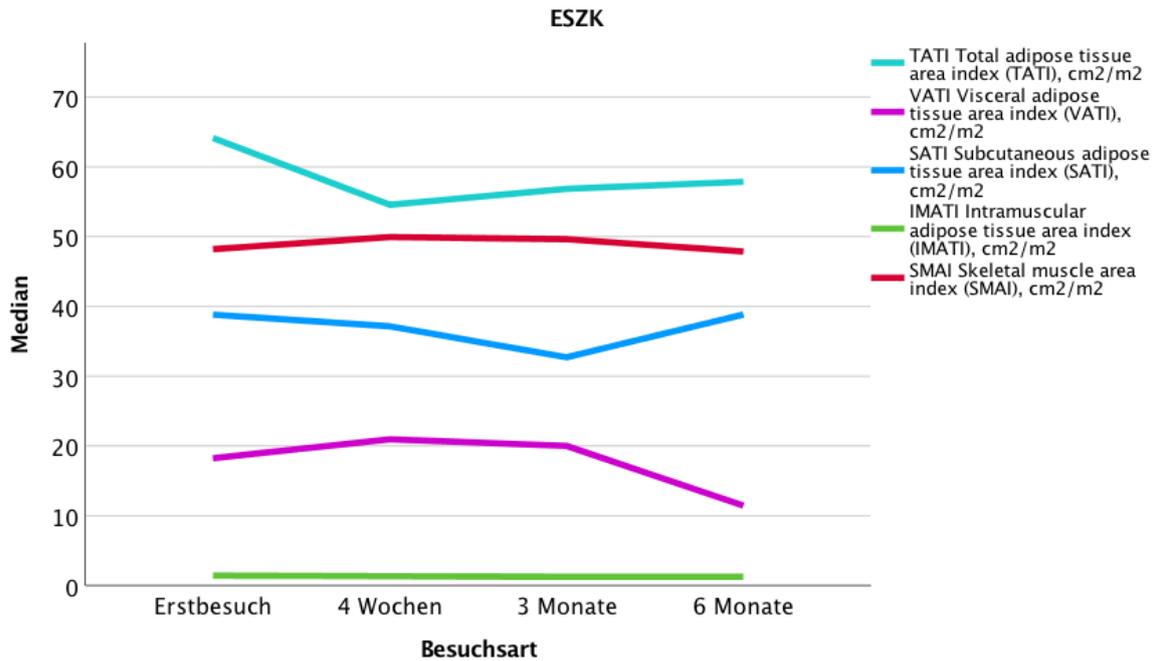


Abbildung 13 Verlauf Body Composition ESZK Patienten

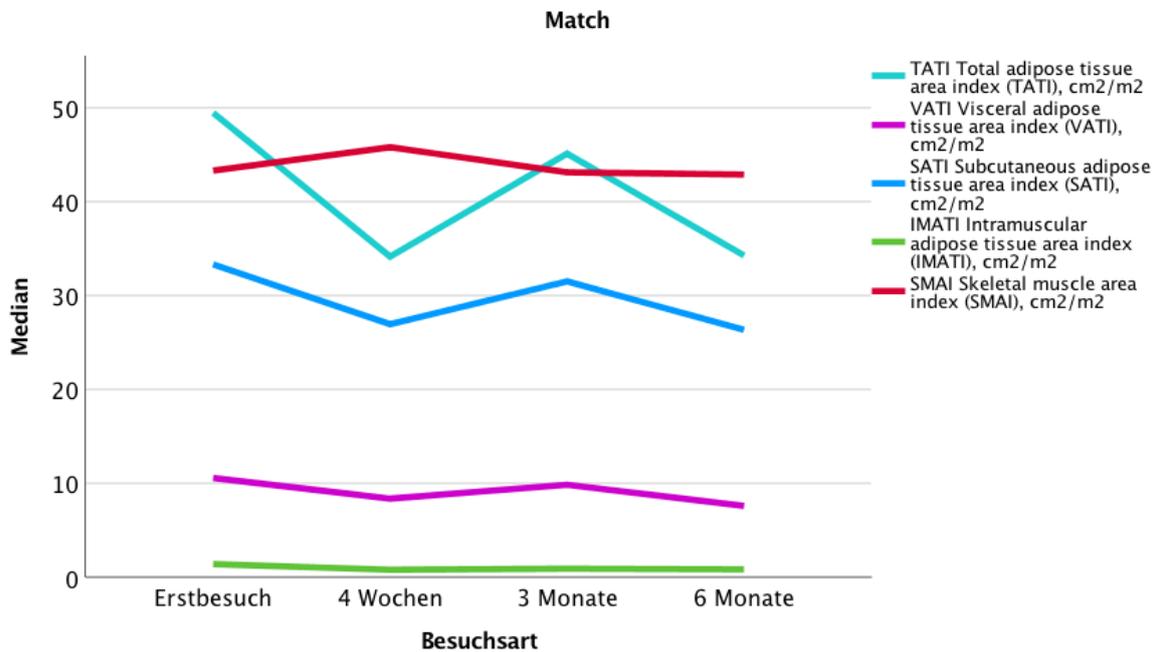


Abbildung 14 Verlauf Body Composition Matching-Partner

Abbildung 15 zeigt ein Boxplot Diagramm, das für die jeweiligen Besuche die Werte des Skelettmuskelindex (SMAI) wiedergibt. Die Daten sind als Median (mittlerer Balken), erste Quartile (untere Begrenzung der Box), dritte Quartile (obere Begrenzung der Box), Minimum (unterer Whisker), Maximum (oberer Whisker) und Ausreißer (Kreis) sowie extreme Ausreißer (Stern) angegeben.

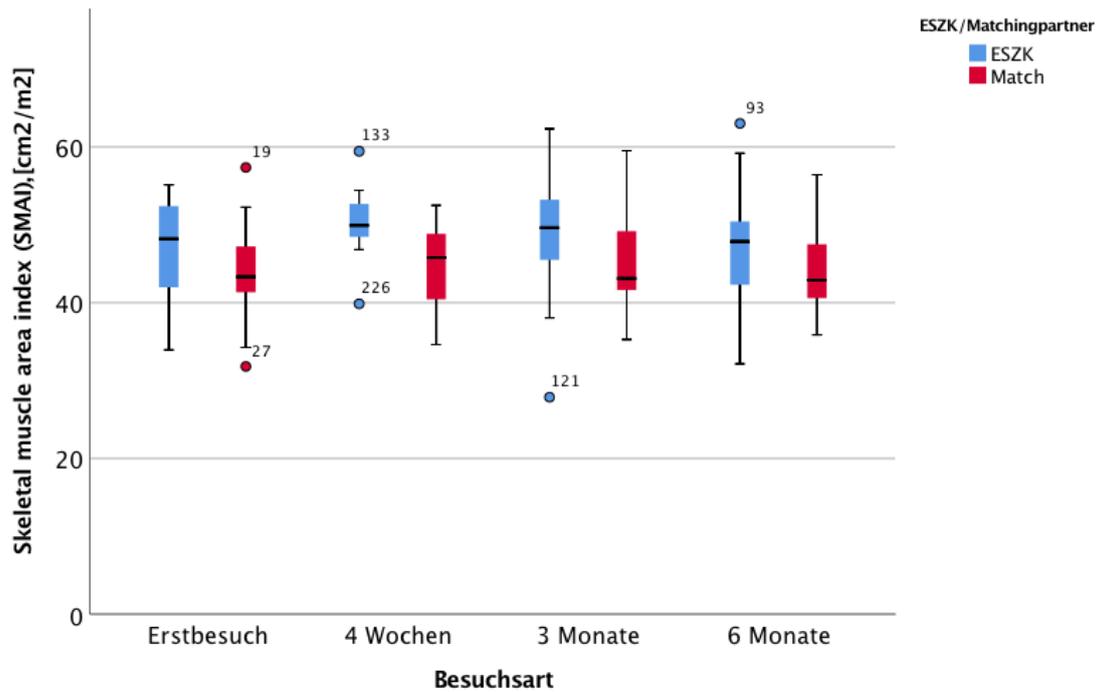


Abbildung 15 Boxplot Diagramm Skelettmuskelindex (SMAI)

## 4.5.2 Body Composition männliches Patientenkollektiv

Tabelle 9 zeigt die Body Composition Entwicklung der männlichen Kohorte. Es konnten innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums beim männlichen Geschlecht keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

	Erstbesuch			4 Wochen			3 Monate			6 Monate		
<b>Median</b>	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p
<b>n</b>	<b>10</b>	<b>10</b>		<b>9</b>	<b>9</b>		<b>11</b>	<b>10</b>		<b>9</b>	<b>8</b>	
<b>SMAI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	52.41	47.61	0.257	49.93	48.09	0.122	52.28	49.18	0.139	50.42	48.46	0.248
<b>VATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	28.03	27.89	0.650	21.40	10.76	0.233	22.91	13.17	0.105	26.16	11.10	0.102
<b>SATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	37.11	36.62	0.650	37.09	29.33	0.691	30.90	35.50	0.944	38.83	29.04	0.102
<b>IMATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.31	1.60	0.257	1.33	0.85	0.508	1.31	1.05	0.833	1.36	1.05	0.290
<b>TATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	70.32	63.93	0.752	59.27	41.83	0.900	56.92	51.61	0.616	76.11	48.23	0.277

Tabelle 9 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition männliches Patientenkollektiv

**Indizes:** SMAI = Skelettmuskelindex; VATI = viszeraler Fettgewebsindex; SATI = subkutaner Fettgewebsindex; IMATI = intramuskulärer Fettgewebsindex; TATI = Gesamtfettindex

## 4.5.3 Body Composition weibliches Patientenkollektiv

Tabelle 10 zeigt die Entwicklung der Body Composition bei Frauen. Nach 4 Wochen war ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Gruppen beim Skelettmuskelindex (SMAI) ( $p = 0.053$ ) und dem totalen Fettgewebsindex (TATI) ( $p = 0.062$ ) zu erkennen.

Median	Erstbesuch			4 Wochen			3 Monate			6 Monate		
	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p
n	10	13		2	5		5	9		8	10	
<b>SMAI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	42.68	41.38	0.215	49.33	39.41	0.053*	43.42	41.62	0.386	41.53	40.78	0.477
<b>VATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	5.69	6.49	0.710	7.09	5.15	0.245	6.27	3.48	0.739	6.01	4.08	0.374
<b>SATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	44.61	29.42	0.292	41.93	22.19	0.121	36.82	24.67	0.386	36.85	21.85	0.374
<b>IMATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.88	1.38	0.385	1.45	0.61	0.245	1.19	0.90	0.386	1.06	0.81	0.286
<b>TATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	52.33	36.15	0.599	50.48	27.46	0.062*	46.62	31.91	0.378	41.67	29.58	0.154

Tabelle 10 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition weibliches Patientenkollektiv

**Indizes:** SMAI = Skelettmuskelindex; VATI = viszeraler Fettgewebsindex; SATI = subkutaner Fettgewebsindex; IMATI = intramuskulärer Fettgewebsindex; TATI = Gesamtfettindex

## 4.5.4 Body Composition Patientenkollektiv Pankreaskarzinom

Tabelle 11 verdeutlicht den Unterschied der Body Composition bezogen auf das Patientenkollektiv der Pankreaskarzinompatienten. Nach 4 Wochen zeichnete sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Skelettmuskelindex (SMAI) ab ( $p = 0.050$ ). Nach 3 Monaten war dieser Effekt weiterhin vorhanden, war allerdings nur noch tendenziell unterschiedlich ( $p = 0.083$ ). 6 Monate nach Beobachtungsbeginn zeichnete sich ein tendenzieller Unterschied in Bezug auf den intramuskulären (IMATI) ( $p = 0.076$ ) und subkutanen Fettgewebsindex (SATI) ( $p = 0.091$ ) ab.

Median	Erstbesuch			4 Wochen			3 Monate			6 Monate		
	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p
n	10	10		5	4		8	8		10	8	
SMAI, [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	48.47	42.83	0.257	49.93	45.20	0.050**	51.80	44.56	0.074*	47.05	44.77	0.859
VATI, [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	19.86	16.89	0.940	16.13	15.52	0.806	20.00	14.30	0.401	18.10	9.58	0.183
SATI, [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	33.90	31.00	0.880	37.40	23.37	0.221	32.70	28.09	0.345	39.38	24.02	0.091*
IMATI, [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.23	1.37	0.705	0.75	0.61	0.327	1.17	0.74	0.401	1.17	0.61	0.076*
TATI, [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	70.01	47.32	1.000	54.56	36.51	0.831	53.49	40.28	0.366	66.98	34.21	0.190

Tabelle 11 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition Patientenkollektiv Pankreaskarzinom

**Indizes:** SMAI = Skelettmuskelindex; VATI = viszeraler Fettgewebsindex; SATI = subkutaner Fettgewebsindex; IMATI = intramuskulärer Fettgewebsindex; TATI = Gesamtfettindex

## 4.5.5 Body Composition Patientenkollektiv obere Gastrointestinaltumore

Tabelle 12 veranschaulicht die Ergebnisse der Body Composition der Patienten mit Magen- und Ösophaguskarzinomen. Nach 4 Wochen waren tendenzielle Unterschiede bezüglich des viszeralen Fettgewebsindex (VATI) ( $p = 0.051$ ) festzustellen.

	Erstbesuch			4 Wochen			3 Monate			6 Monate		
<b>Median</b>	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p	ESZK	Match	p
<b>n</b>	<b>10</b>	<b>13</b>		<b>6</b>	<b>10</b>		<b>8</b>	<b>11</b>		<b>7</b>	<b>10</b>	
<b>SMAI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	48.19	43.56	0.420	49.70	46.20	0.104	47.57	43.12	0.322	47.87	42.80	0.118
<b>VATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	12.24	5.41	0.264	21.17	6.96	0.051*	15.45	7.73	0.160	8.56	4.76	0.329
<b>SATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	39.76	42.55	0.951	37.12	30.12	0.664	33.86	34.74	0.620	38.83	26.34	0.495
<b>IMATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	1.67	1.38	0.951	1.49	0.99	0.329	1.25	0.90	0.741	1.36	0.94	0.495
<b>TATI,</b> [cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ]	58.81	49.47	0.839	52.84	34.14	0.166	62.00	45.12	0.359	54.76	40.38	0.266

Tabelle 12 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition Patientenkollektiv obere Gastrointestinaltumore

**Indizes:** SMAI = Skelettmuskelindex; VATI = viszeraler Fettgewebsindex; SATI = subkutaner Fettgewebsindex; IMATI = intramuskulärer Fettgewebsindex; TATI = Gesamtfettindex

#### 4.5.6 Verlauf Body-Mass-Index (BMI)

Abbildung 16 zeigt den Verlauf des BMI mittels Boxplot Diagramm. Es wurden hierbei 129 Einträge für die ESZK Patienten und 41 Einträge für die Matching-Partner analysiert. Der Mittelwert des BMI für die ESZK Patienten lag bei  $22.4 \text{ kg/m}^2$  (Min.:  $15.6 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $32.3 \text{ kg/m}^2$ ) und damit höher als für die Matching-Partner ( $21.9 \text{ kg/m}^2$ ) (Min.:  $13.3 \text{ kg/m}^2$ , Max.:  $29.5 \text{ kg/m}^2$ ). Der BMI beider Werte lag laut allgemeiner Definition im Normalbereich [Füeßl et al., 2010]. Hinsichtlich ihrer Signifikanz unterschieden sich die beiden Gruppen allerdings nicht ( $p = 0.596$ ).

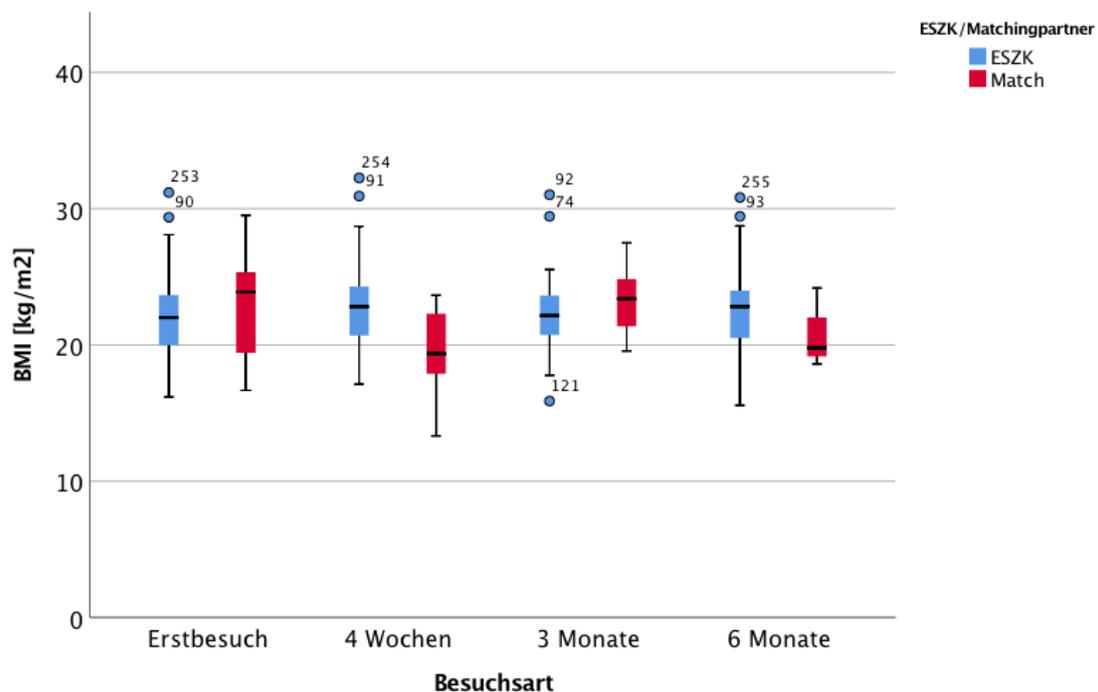


Abbildung 16 Boxplot Diagramm Verlauf BMI [kg/m<sup>2</sup>]

#### 4.5.7 Verlauf Gewicht

Abbildung 17 demonstriert den Gewichtsverlauf der beiden Gruppen mittels Boxplot Diagramm. Es wurden dabei 129 Einträge für die ESZK Patienten und 41 Einträge für die Matching-Partner berücksichtigt. Bei den ESZK Patienten lag das mittlere Gewicht bei 66.4 kg (Min.: 45.0 kg, Max.: 96.0 kg) und bei den Matching-Partnern bei 65.0kg (Min.: 38.5 kg, Max.: 100.0 kg). Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres Signifikanzniveaus nicht ( $p = 0.542$ ).

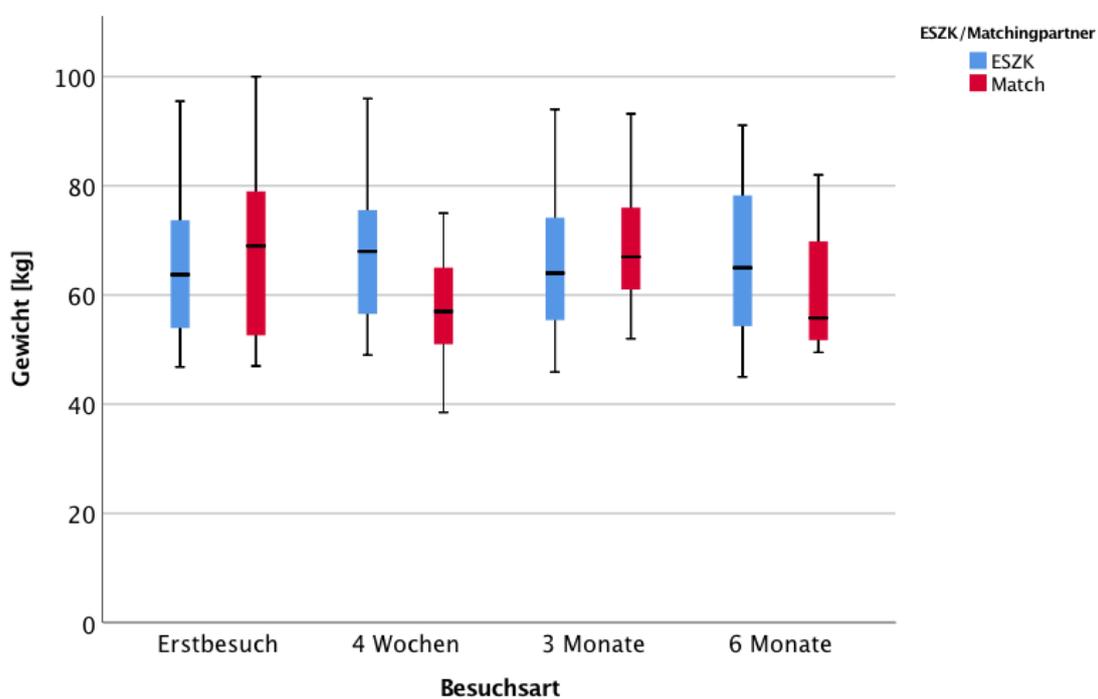


Abbildung 17 Boxplot Diagramm Verlauf Gewicht [kg]

#### 4.5.8 Verlauf prozentualer Gewichtsveränderung ESZK Kollektiv

Abbildung 18 zeigt den Verlauf des prozentualen Gewichtsverlustes im Vergleich zum Erstbesuch bei den ESZK Patienten. Aufgrund unzureichender Datenlage konnte für die Kontrollgruppe der Gewichtsverlust nicht analysiert werden. Es konnten 85 Einträge bei dieser Analyse berücksichtigt werden. Der mittlere prozentuale Gewichtsverlust betrug + 2.03% (Min.: - 10.16 %, Max.: +17.86 %) und entspricht damit einer Gewichtszunahme.

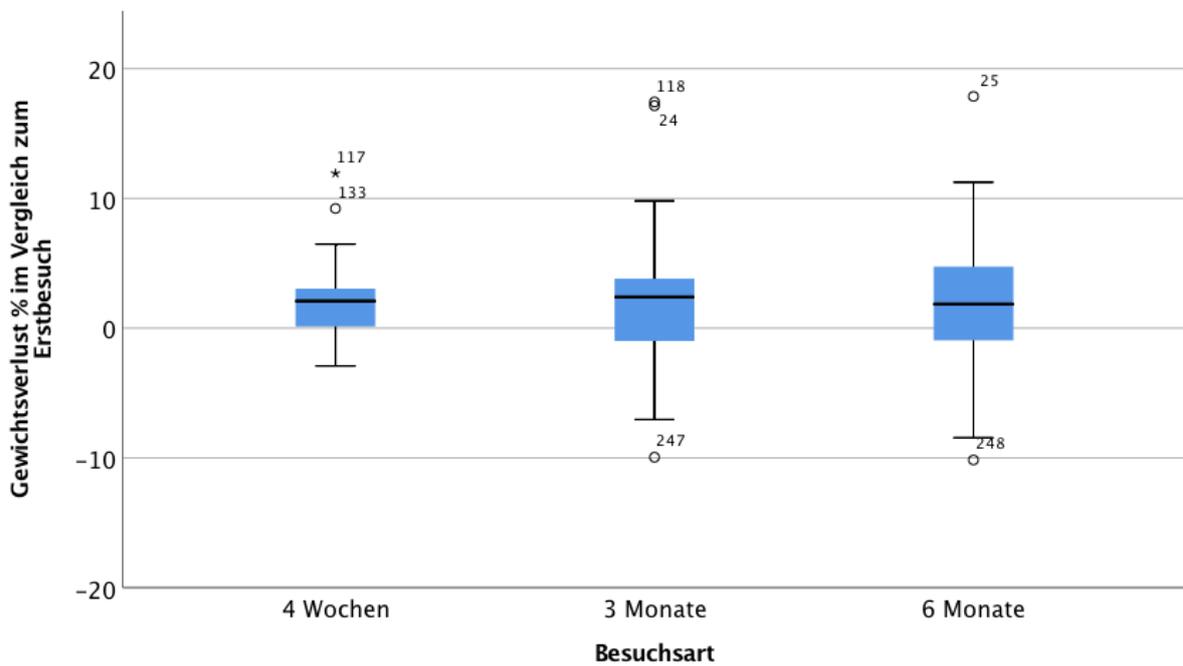


Abbildung 18 Boxplot Diagramm ESZK Verlauf Gewichtsverlust [%]

#### 4.6 Darstellung relevanter Blutparameter

Die Blutanalyse fokussierte sich vor allem auf die für diese Studie relevanten Parameter: Hämoglobin, Albumin, Kreatinin, C-reaktives Protein (CrP), Cholinesterase, Eiweiß, Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin,  $\gamma$ -GT, GPT (ALAT), GOT (ASAT), Quick und Leukozyten. Alle Blutuntersuchungen wurden für die ESZK Patienten routinemäßig zum Besuchstermin durchgeführt. Für die Matching-Partner wurde das Zeitfenster der Blutanalysen von  $\pm 30$  Tage ausgehend vom Besuchsdatum festgelegt. Es wurden keine zusätzlichen Blutanalysen für diese Studie angeordnet und durchgeführt.

Tabelle 13 verdeutlicht den Vergleich der Blutanalysen zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Erstbesuchs. Die Werte Hämoglobin ( $p = 0.064$ ) und Eiweiß ( $p = 0.072$ ) wiesen tendenzielle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des CrP ( $p = 0.003$ ) konnte festgestellt werden.

Mittelwert	Normbereich	ESZK	Match	p
n		36	30	
Hämoglobin [g/dl]	12 - 16	12.3 (35)	11.6 (24)	0.064*
Albumin [g/dl]	3.5 - 5.0	4.39 (30)	4.00 (2)	0.100
Kreatinin [mg/dl]	0.5 - 1.1	0.8 (35)	0.8 (23)	0.127
CrP [mg/dl]	< 0.5	0.5 (32)	13.8 (3)	<b>0.003**</b>
Cholinesterase [U/l]	5320 - 12920	7589 (27)	7203 (3)	0.863
Eiweiß [g/dl]	6.0 - 8.0	6.8 (30)	6.4 (5)	0.072*
AP [U/l]	35 - 104	91 (33)	123 (16)	0.406
Bilirubin [mg/dl]	< 1.2	0.5 (34)	1.5 (23)	0.536
$\gamma$ -GT [U/l]	< 39	34 (30)	74 (17)	0.706
GPT (ALAT) [U/l]	10 - 35	41 (11)	46 (19)	0.175
GOT (ASAT) [U/l]	10 - 35	40 (7)	38 (16)	0.284
Quick [%]	70 - 120	97 (28)	96 (9)	0.658
Leukozyten [G/l]	4.0 - 9.0	6.57 (35)	6.91 (24)	0.627

Tabelle 13 Blutparameter beim Erstbesuch

In Klammern: Anzahl der berücksichtigten Blutwerte

Aus Tabelle 14 wird ersichtlich, dass die Werte CrP ( $p = 0.019$ ) und  $\gamma$ -GT ( $p = 0.009$ ) der ESZK Patienten signifikant geringer waren als bei der Kontrollgruppe. Hinsichtlich des GOT (ASAT)-Wertes ließen sich tendenzielle Unterschiede erkennen ( $p = 0.070$ ).

Mittelwert	Normbereich	ESZK	Match	p
n		31	19	
Hämoglobin [g/dl]	12 - 16	12.4 (26)	11.7 (18)	0.145
Albumin [g/dl]	3.5 - 5.0	4.22 (23)	4.20 (1)	0.827
Kreatinin [mg/dl]	0.5 - 1.1	0.8 (27)	0.8 (18)	0.300
CrP [mg/dl]	< 0.5	0.4 (18)	8.2 (2)	<b>0.019**</b>
Cholinesterase [U/l]	5320 - 12920	7223 (21)	5641 (5)	0.126
Eiweiß [g/dl]	6.0 - 8.0	6.7 (22)	6.3 (3)	0.166
AP [U/l]	35 - 104	88 (25)	125 (14)	0.114
Bilirubin [mg/dl]	< 1.2	0.7 (25)	0.9 (18)	0.601
$\gamma$ -GT [U/l]	< 39	31 (25)	143 (15)	<b>0.009**</b>
GPT (ALAT) [U/l]	10 - 35	30 (8)	61 (15)	0.175
GOT (ASAT) [U/l]	10 - 35	22 (4)	46 (14)	0.070*
Quick [%]	70 - 120	95 (21)	87 (8)	0.574
Leukozyten [G/l]	4.0 - 9.0	6.80 (26)	7.98 (18)	0.299

Tabelle 14 Blutparameter nach 4 Wochen

In Klammern: Anzahl der berücksichtigten Blutwerte

In Tabelle 15 wird demonstriert, dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des CrP- ( $p = 0.006$ ) und Eiweiß-Wertes ( $p = 0.028$ ) vorliegen. Es lassen sich auch tendenzielle Unterschiede bei den Werten der Cholinesterase ( $p = 0.076$ ) und der Alkalischen Phosphatase ( $p = 0.071$ ) erkennen.

Mittelwert	Normbereich	ESZK	Match	p
n		35	26	
Hämoglobin [g/dl]	12 - 16	12.4 (31)	11.6 (24)	0.101
Albumin [g/dl]	3.5 - 5.0	4.41 (24)		
Kreatinin [mg/dl]	0.5 - 1.1	0.9 (30)	0.9 (25)	0.745
CrP [mg/dl]	< 0.5	0.2 (25)	4.7 (3)	<b>0.006**</b>
Cholinesterase [U/l]	5320 - 12920	7889 (23)	6041 (4)	0.076*
Eiweiß [g/dl]	6.0 - 8.0	6.8 (25)	6.2 (4)	<b>0.028**</b>
AP [U/l]	35 - 104	91 (27)	133 (17)	0.071*
Bilirubin [mg/dl]	< 1.2	0.4 (29)	0.8 (23)	0.278
$\gamma$ -GT [U/l]	< 39	33 (28)	107 (19)	0.488
GPT (ALAT) [U/l]	10 - 35	31 (10)	28 (21)	0.687
GOT (ASAT) [U/l]	10 - 35	30 (6)	36 (20)	0.126
Quick [%]	70 - 120	97 (22)	92 (9)	0.199
Leukozyten [G/l]	4.0 - 9.0	6.02 (31)	7.33 (24)	0.359

Tabelle 15 Blutparameter nach 3 Monaten

In Klammern: Anzahl der berücksichtigten Blutwerte

Tabelle 16 zeigt den Vergleich der Blutwerte 6 Monate nach dem Erstbesuch. Bei den Werten Alkalische Phosphatase ( $p = 0.004$ ) und GOT(ASAT) ( $p = 0.009$ ) konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Werte  $\gamma$ -GT ( $p = 0.096$ ) und Hämoglobin ( $p = 0.059$ ) wiesen tendenzielle Unterschiede auf.

Mittelwert	Normbereich	ESZK	Match	p
n		28	21	
Hämoglobin [g/dl]	12 - 16	12.8 (27)	11.8 (19)	0.059*
Albumin [g/dl]	3.5 - 5.0	4.52 (20)		
Kreatinin [mg/dl]	0.5 - 1.1	0.9 (27)	0.8 (18)	0.400
CrP [mg/dl]	< 0.5	4.2 (23)	0.1 (1)	0.731
Cholinesterase [U/l]	5320 - 12920	8658 (21)	6198 (2)	0.127
Eiweiß [g/dl]	6.0 - 8.0	7.0 (22)	6.6 (4)	0.176
AP [U/l]	35 - 104	81 (24)	138 (10)	<b>0.004**</b>
Bilirubin [mg/dl]	< 1.2	0.5 (24)	0.6 (17)	0.610
$\gamma$ -GT [U/l]	< 39	27 (23)	92 (13)	0.096*
GPT (ALAT) [U/l]	10 - 35	28 (6)	34 (11)	1.000
GOT (ASAT) [U/l]	10 - 35	22 (5)	40 (14)	<b>0.009**</b>
Quick [%]	70 - 120	91 (22)	95 (8)	0.760
Leukozyten [G/l]	4.0 - 9.0	5.77 (27)	6.44 (19)	0.144

Tabelle 16 Blutparameter nach 6 Monaten

In Klammern: Anzahl der berücksichtigten Blutwerte

## 5 Diskussion und Limitationen

Die vorliegende retrospektive Studie diente der Evaluation der Behandlungsziele des *Ernährungs- und Sportzentrums für Krebspatienten* (ESZK) des Klinikums rechts der Isar München (MRI). Dabei standen vor allem das Überleben und die Änderungen der Body Composition im Fokus, die durch eingehende individuelle Sport- und Ernährungsintervention umgesetzt werden sollen. Bis dato (Stand: November 2018) gibt es nur wenige Vergleichsstudien dieser Art. Das MRI hat mit dem ESZK ein individuelles Programm ins Leben gerufen, das den Krebspatienten eine angemessene Zusammenarbeit mit Spezialisten ermöglicht.

### 5.1 Aktueller Stand der Forschung

Hall et al. analysierten in einer Studie von 2018 mehrere Datenbanken zu Rehabilitationsprogrammen bei Patienten mit Krebserkrankungen im Endstadium. Dabei wurden ebenfalls Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen kombiniert. Es gibt bisher nur wenige Daten zu Rehabilitationsprogrammen. Diese berichten allerdings von Verbesserungen in mehreren Bereichen, insbesondere von einer gesteigerten Ausdauer und von positiven Auswirkungen bei Depressionen. [Hall et al., 2019] Dies unterstützt die These, dass eine multimodale Rehabilitation mit Prinzipien des Kachexiemanagements für Krebspatienten geeignet sein kann.

In einer Studie von Uster et al. wurden 58 ambulante Tumorpatienten, die vom Nutritional Risk Screening als untergewichtig eingestuft wurden, in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe (n = 30) erhielt eine individuelle Ernährungstherapie, einschließlich Beratung durch einen Ernährungsberater und falls erforderlich orale Nahrungsergänzungsmittel. Die zweite Gruppe (n = 28) erhielt eine Standardversorgung. Die Nahrungsaufnahme (3D-Diätprotokoll), der Ernährungszustand (Körpergewicht), die körperliche Funktion (Leistungsstatus, Handgriffstärke) und die Lebensqualität wurden zu Studienbeginn, sowie nach 6 Wochen und 3 Monaten bewertet. Die individuelle Ernährungsberatung wirkte sich signifikant und positiv auf die Energie- und Proteinzufuhr aus, verbesserte aber nicht signifikant das Ernährungsergebnis oder die Lebensqualität. [Uster et al., 2013] Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die alleinige

Ernährungstherapie bei Krebspatienten, deren Ernährungszustand sich bereits verschlechtert hat, von begrenzter Wirksamkeit ist.

Eine weitere Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Pankreaskarzinomen bei normalgewichtigen Personen belegen, während bei adipösen Personen jedoch ein positiver Zusammenhang festgestellt wurde [Michaud et al., 2001]. Die Studien von Naito et al. und Miura et al. belegten, dass eine frühzeitige Einbindung von älteren Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen (PDAC und Lungen-CA) in ein Ernährungs- und Bewegungsprogramm (NEXTAC) eine positive Compliance bei anschließender Chemotherapie zur Folge hatte [Miura et al., 2019, Naito et al., 2019]. Temel et al. zeigten ebenfalls in einer randomisierten Studie mit gastrointestinalen Tumor- und Lungenkrebspatienten, dass es sich als effektiv erwiesen hat, bereits frühzeitig mit palliativen Betreuungsmaßnahmen zu beginnen [Temel et al., 2010, 2017].

Die vorliegende Studie untermauert mit der signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens den positiven Effekt solcher Programme.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### *5.2.1 Patientenkollektiv*

Insgesamt wurden innerhalb des Zeitraums von April 2016 bis November 2018 die Daten von 373 Patienten untersucht und 250 CTs mittels Graustufenanalyse ausgewertet. Es wurden Patienten eingeschlossen, die in einem 15-jährigen Zeitraum von 2003 bis 2018 am MRI operiert wurden. Insgesamt wurde das Patientenkollektiv im Besuchszeitraum von 2007 bis 2018 beleuchtet. Mit dieser Studie wurde eine retrospektive Analyse von 72 Probanden durchgeführt, die zum jeweiligen Besuchsdatum 64 Jahre alt waren (medianes Alter) und am MRI aufgrund ihrer Tumorerkrankung behandelt wurden. Das Alter der hier untersuchten Patienten lag somit unterhalb der aktuellen Angaben des Robert-Koch-Institutes (RKI) aus dem Jahre 2014, wonach ein mittleres Erkrankungsalter von 75 Jahren (Frauen) vs. 72 Jahren (Männer) für Pankreaskarzinome und Magenkarzinome, sowie 71 Jahren (Frauen) vs. 67 Jahren (Männer) bei Ösophaguskarzinomen deutschlandweit dokumentiert

wurde [RKI, 2019]. Insgesamt wurden 19 männliche und 17 weibliche Patienten in die Studie miteinbezogen. Die Verteilung war zugunsten der Männer verschoben. Dies spiegelt die medizinische Tatsache wider, dass Männer häufiger an gastrointestinalen Tumoren erkranken als Frauen [Possinger et al., 2012]. Neben der Darstellung der klinischen Merkmale der Patientenkohorte bestand der Fokus dieser Arbeit darin, die Auswirkungen des Programms am ESZK auf Patientenüberleben und Body Composition der Patienten mit einer Kontrollgruppe ohne systematisches Ernährungs- und Sportprogramm zu vergleichen. Durch die sorgfältige Matching-Partner Recherche wurde sichergestellt, dass die jeweiligen Paare möglichst viele übereinstimmende Kriterien aufwiesen.

### 5.2.2 Überleben

In der Analyse des Gesamtüberlebens konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $p = 0.026$ ). Die ESZK Patienten wiesen ein längeres Überleben gegenüber der Kontrollgruppe auf. Das mediane Überleben des Gesamtkollektivs lag bei 1384.5 Tagen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf fast 12 Jahre postoperativ. Im gesamten Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 41 Patienten. Während die Überlebenskurve der männlichen Patienten keine signifikanten Abweichungen aufwies, wurde bei den Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen den ESZK Patienten und Matching-Partnern dokumentiert ( $p = 0.024$ ). Die Frauen zeigten außerdem ein signifikant längeres Überleben gegenüber den Männern ( $p = 0.033$ ). In einigen Studien konnte jedoch belegt werden, dass die Prognose bei gastrointestinalen Tumorerkrankungen nicht vom Geschlecht abhängig ist [Kim et al., 2006, Sathyamurthy et al., 2016]. Vor diesem Hintergrund ist das Ergebnis dieser Studie insbesondere mit Hinblick auf die geringe Fallzahl von nur 10 weiblichen Patienten pro Gruppe kritisch zu betrachten.

Karzinomspezifische Überlebensanalysen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei den Pankreaskarzinompatienten zeigte die Ernährungs- und Sportintervention keine signifikanten Vorteile hinsichtlich des Überlebens, jedoch konnte eine Tendenz abgelesen werden ( $p = 0.057$ ). Die höhere Mortalität bei den

Pankreaskarzinompatienten ist dem aggressiven Krankheitsbild geschuldet. Es konnte zudem ein signifikanter Unterschied zwischen den Pankreaskarzinompatienten und den Patienten mit oberen gastrointestinalen Krebserkrankungen festgestellt werden ( $p = 0.033$ ).

Für die jeweils 25 berücksichtigten Patienten pro Gruppe wurde ein signifikant längeres Überleben für das Gesamtkollektiv und die weibliche Kohorte angegeben. Der p-Wert unterlag allerdings extremen Schwankungen, sobald die Fallzahl verändert wurde. Die statistische Aussagekraft ist eingeschränkt, da die Anzahl des Untersuchungskollektivs nie mehr als 50 Patienten betrug. Der Trend geht jedoch zu einer längeren Lebenszeit von ESZK Patienten. Es wurde zudem versucht, das längere Überleben der ESZK Patienten anhand der Body Composition und Blutparameter zu erfassen.

### 5.2.3 Body Composition

Die Leistungssteigerung der ESZK Patienten, die aus den Überlebenskurven hervorgeht, sollte anhand CT-Auswertung für die Body Composition belegt werden. Die spezifische Untersuchung der einzelnen Körperfettkompartimente lässt genaue Aussagen über deren Veränderung zu.

Initial sind keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen. Daher kann man davon ausgehen, dass ähnliche Voraussetzungen vorliegen. Die Ergebnisse zeigten den Trend, dass die Ernährungs- und Sportintervention einen positiven Effekt auf die Muskel- und Fettgewebsstabilisierung hatte. Die ESZK Patienten wiesen höhere Werte für den Skelettmuskelindex (SMAI) auf als die Kontrollgruppe. Diese signifikanten Effekte halten sich für den Skelettmuskelindex (SMAI) im Zeitraum von 4 Wochen ( $p = 0.010$ ) bis zu 3 Monaten ( $p = 0.043$ ) nach Erstbesuch. Sie verschwinden allerdings nach 6 Monaten wieder. Die Stabilisierung des Skelettmuskels gilt als wichtigster prognostischer Faktor bei Krebspatienten. Bei den anderen Indizes konnten tendenzielle Unterschiede abgelesen werden. Der Verlauf zeigt eine Konstanz bei den ESZK Patienten. Man kann daraus schließen, dass sie sich nach der Operation durch die Ernährungs- und Sportintervention schneller erholt haben als die Kontrollgruppe. Die Matching-Gruppe wies vergleichsweise höhere

Schwankungen mit abnehmender Tendenz zwischen den einzelnen Besuchen auf, welche sich erst nach annähernd 3 Monaten wieder stabilisierten. Innerhalb der ESZK Kohorte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Besuchen festgestellt werden. Lediglich beim intramuskulären Fettgewebsindex (IMATI) zeigte die Matching-Gruppe einen signifikanten Unterschied nach 4 Wochen ( $p = 0.020$ ) und 6 Monaten ( $p = 0.049$ ) im Vergleich zum Erstbesuch.

Aus der Grafik des BMI wird ein stabilerer Verlauf der ESZK Patienten ersichtlich. Allerdings handelt es sich dabei um eine infauste Analyse, da nur bei 43 % der Matching-Partner ein Gewicht dokumentiert wurde. Der Gewichtsverlauf zeigt, dass die ESZK Patienten einem gleichmäßigeren Verlauf unterlagen als die Kontrollgruppe. Aus der Grafik des prozentualen Gewichtsverlusts wird deutlich, dass keiner der ESZK Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum einen Gewichtsverlust von - 10 % erlitt und eine Kachexie entwickelte. Die Matching-Gruppe konnte aufgrund unzureichender Datenlage diesbezüglich nicht analysiert werden, da nur das Ursprungsgewicht vor Erkrankung vorlag.

Nach 6 Monaten waren keine signifikanten Vorteile mehr für die ESZK Patienten hinsichtlich ihrer Ernährungs- und Sportintervention zu verzeichnen. Aus der statistischen Analyse lassen sich lediglich Neigungen und Vermutungen ablesen. Keineswegs kann der positive Entwicklungsverlauf innerhalb der kleinen Gruppe standardisiert werden. Dafür ist die Fallzahl zu klein und homogen. Aufgrund der ungleichen CT-Anzahl im gesamten Beobachtungszeitraum lassen sich keine verlässlichen Aussagen treffen. Die Leistungsverbesserung der ESZK Patienten konnte durch die Body Composition CT-Analyse nicht bestätigt werden.

### *5.2.4 Laborparameter*

Bei der Auswertung der Laborparameter wurde die Prämisse getroffen, dass diese die Veränderungen der Gewebekompartimente widerspiegeln. Es wurden vor allem die Laborparameter genauer betrachtet, die in Korrelation zum Entzündungsprozess der Kachexie, Skelettmuskelverlust und Fettgewebsverlust stehen können. Besonders der CrP soll das Entzündungsausmaß der vorliegenden Kachexie verdeutlichen und kennzeichnet sich dabei durch einen

erhöhten Wert. Die Parameter Kreatinin und Albumin werden direkt von der Muskelmasse beeinflusst und manifestieren sich beim kachektischen Syndrom mit niedrigen Werten [Deane et al., 2017]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Werte für Hämoglobin und Cholinesterase typischerweise unter den Referenzwert sinken und für die Werte alkalische Phosphatase und  $\gamma$ -GT steigen. Man geht zudem davon aus, dass die berücksichtigten Werte in keinem Zusammenhang zum Fettgewebe stehen [Schwarz et al., 2017].

Im Verlauf dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Werten CrP, Eiweiß und GOT. Diese sind aber aufgrund des Missverhältnisses der beiden Gruppen verfälscht und lassen keine verlässlichen Aussagen zu. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für die Werte  $\gamma$ -GT nach 4 Wochen und Alkalische Phosphatase nach 6 Monaten. Der Hämoglobinwert zeigte initial und nach 6 Wochen tendenzielle Unterschiede. Aufgrund der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Fallzahl der Besuche sind die Blutanalysen nicht aussagekräftig. Die Leistungssteigerung der Überlebenskurven konnten daher anhand der Blutwerte nicht erneut belegt werden.

### **5.3 Limitationen**

#### *5.3.1 Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs*

Die geringe Fallzahl von insgesamt 72 Patienten und die retrospektive Art der Arbeit sind für die Aussagekraft der vorliegenden Studie von Nachteil. Das Signifikanzniveau unterliegt aufgrund der geringen Datensätze einer erheblichen Schwankung, sodass jeder nicht dokumentierte Wert schwer ins Gewicht fällt. Die vorliegende Studie wurde weder randomisiert noch kontrolliert durchgeführt. Es handelt sich um eine rein retrospektive Beobachtungsstudie.

Die Patienten des ESZK wurden nicht zufällig ausgewählt, sondern aus eigenem Interesse am MRI vorstellig. Am MRI nehmen nicht alle Krebspatienten das ESZK in Anspruch. Bei den Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums berücksichtigt wurden, handelte es sich um die physisch belastbarsten Patienten des ESZK Gesamtkollektivs. Außerdem bestand das Gesamtkollektiv aus operierten und nicht operierten Patienten. Die primäre

Ursache einer Entscheidung gegen einen chirurgischen Ansatz waren meistens die bereits zu invasiv fortgeschrittene Grunderkrankung und Metastasierung in das umliegende Gewebe oder die ausdrückliche Ablehnung eines operativen Eingriffs seitens des Patienten. Einige ESZK Patienten konnten den zweiten und dritten Besuchstermin nicht mehr wahrnehmen, da sie zu diesem Zeitpunkt bereits zu schwach oder verstorben waren. Diejenigen Patienten, die aufgrund eines schlechten Allgemein- und Ernährungszustands zu einem früheren Zeitpunkt ausschieden, konnten nicht weiter berücksichtigt werden. Die Aussagekraft der verbliebenen Patienten ist daher verzerrt.

Die ESZK Patienten absolvierten ihr individuelles Sportprogramm zuhause, während der Verlauf und Erfolg zu den abgestimmten Zeitabständen am MRI durch eingehende Sportanamnese kontrolliert und dokumentiert wurden. Die Annahmen des Sporterfolges basierten auf den Aussagen der Patienten und sind daher kritisch zu betrachten. Nur bei sportlicher Betätigung unter Aufsicht könnte man den Einfluss von Sportintervention verlässlich dokumentieren. Die konsequente Umsetzung der Ernährungsempfehlungen ließ sich aus demselben Grund ebenfalls nicht überprüfen.

Der direkte Vergleich beider Gruppen wurde durch die individuelle Suche nach einem passenden Matching-Partner für die ESZK Patienten erschwert. Alle drei Krankheitsbilder werden oft erst im vorangeschrittenen Stadium symptomatisch und dementsprechend spät diagnostiziert. Die Patienten befinden sich dabei meistens schon in einem schlechten physischen und psychischen Zustand und versterben frühzeitig aufgrund der ungünstigen Prognose [Bachmann et al., 2008]. Den perfekten Matching-Partner mit passendem TNM Stadium zu finden, stellte sich als größte Herausforderung dar. Die ungleiche Fallzahl erschwerte den Vergleich und schränkte die Aussagekraft ein. Case-control studies mit abweichender Verteilung des TNM-Stadiums zwischen den zu vergleichenden Gruppen sind in der Fachliteratur aus diesem Grund durchaus üblich [Wong et al., 1993].

Hinzu kam außerdem die Schwierigkeit, dass, nachdem man einen adäquaten Partner gefunden hatte, dieser im ähnlichen Abstandsmuster Besuche im MRI absolviert haben musste und dabei idealerweise auch CT-Aufnahmen angefertigt

wurden. Das Besuchsdatum der Matching-Partner wurde dabei fiktiv errechnet, passend zu den Zeitabständen der ESZK Patienten. Daher stellte es sich als besonders günstig heraus, gleich mehrere Matching-Partner zu suchen, die sich nicht nur hinsichtlich des Besuchsdatums, sondern auch mit vorhandenem CT und/oder Laborparametern vergleichen lassen konnten. Die geringe Anzahl an Folgeterminen ist oft der interdisziplinären Zusammenarbeit mit niedergelassenen Onkologen geschuldet. Viele Patienten wurden nach Diagnosestellung im MRI operiert, jedoch postoperativ bei ihrem Onkologen vor Ort weiter betreut.

Behrens et al. kritisierten anlässlich einer Meta-Analyse, dass in bisherigen Studien das Gesamtkollektiv nur hinsichtlich der positiven Einflüsse von Sport berücksichtigt wurde, dieses aber nie sinnvoll in Untergruppen unterteilt wurde [Behrens et al., 2015]. Dabei wurde auch beispielsweise die Eigenschaft Raucher/Nichtraucher nicht differenziert [Jiao et al., 2010]. Kriterien wie Rauchen, Alkoholkonsum oder Diabetes mellitus blieben in dieser Studie ebenfalls unberücksichtigt. Diese Risikofaktoren spielen vor allem im Stoffwechsel kachektischer Tumorpatienten aber eine wichtige Rolle [Larsson et al., 2007, Arslan et al., 2010, Klochkov et al., 2019].

### *5.3.2 Vergleichbarkeit der Body Composition*

Größe und Gewicht wurden nicht immer konsequent bei jedem Besuch der Matching-Partner dokumentiert. Diese Parameter waren für die Berechnung des BMI und der Körperoberfläche notwendig. Im Telefonat mit Patienten oder Angehörigen konnten diese nur grobe Angaben zum aktuellen Gewicht oder Gewichtsverlust seit Therapiebeginn machen. Diese Abweichungen können sich letztendlich in den Ergebnissen widerspiegeln und diese verzerren. Derartige Abweichungen im zur Verfügung stehenden Datenmaterial gehören zu den inhärenten Problemen retrospektiver Studien.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie beinhaltete zudem männliche und weibliche Patienten, die aufgrund der von Natur aus gegebenen unterschiedlichen Fettgewebsverteilung zwischen den Geschlechtern nur bedingt miteinander verglichen werden konnten. Des Weiteren wurde bei der

Suche nach Matching-Partnern nicht berücksichtigt, welcher physischen Konstellation die Patienten der jeweiligen Gruppe bei Diagnosestellung entsprachen. Diese Unterschiede wurden aber durch die Berechnung der Indizes entsprechend der Körperoberfläche vereinheitlicht. Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass die Matching-Partner ebenso Wert auf viel Bewegung und eine ausgewogene Ernährung gelegt haben.

### 5.3.3 Vergleichbarkeit der CT-Auswertung

Da nicht zwingend bei jedem ESZK Besuch ein CT angefertigt wurde, konnten die Daten vieler ESZK Besuche nicht im Zusammenhang mit der CT-Auswertung analysiert werden und wurden daher verworfen. Dazu kam, dass nicht jeder Patient ein prä- und/oder postoperatives CT erhalten hatte. Von den meisten Matching-Partnern lag jeweils nur ein präoperatives CT vor und sie kamen anschließend nur in unregelmäßigen Abständen ins MRI.

Die Aussagekraft der Graustufenanalyse hängt direkt von der Auswertung im Programm TOMOVISION sliceOmatic® ab. Vor allem bei besonders schlanken und/oder dehydrierten Patienten stellte sie sich als Herausforderung dar, da die Unterscheidung der einzelnen Fettgewebekompartimente erschwert wurde. Durch die zwei Schnittbilder im Abstand von 5 mm und spätere Mittelwerterrechnung versuchte man diese individuellen Unterschiede auszugleichen. Gerade bei mageren Patienten war es möglich, dass der viszerale Fettgewebsindex höher ausfiel, da es schwierig war, diesen bei der Graustufenanalyse korrekt zu markieren. Je nach Tageszeit und Zustand des Patienten befanden sich die Organe an anderen Positionen im Vergleich zur vorherigen Aufnahme. Aufgrund der nicht reproduzierbaren Lageposition der Patienten im CT kam es daher zu natürlichen Abweichungen in der Auswertung, die eine gewisse Fehlerquote beinhaltete. Diese konnte nicht vermieden werden.

CT-Analysen sind zudem vom Hydratationszustand des Patienten abhängig und oft verfälscht, wenn diese postradial oder während eines Chemotherapie-Intervalls mit Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) angefertigt wurden. Diese Parameter konnten in dieser Studie ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Bei Patienten mit Rückenproblematik und/oder Knochenmetastasen, die mittels

Titanplatten operativ versorgt und stabilisiert wurden, war eine Auswertung aufgrund der metallischen Artefakte ausgeschlossen. Zudem war die Auswertung von CTs, bei denen der dritte Lendenwirbel gar nicht oder unvollständig abgebildet wurde, unmöglich.

Aufgrund der ungleichen und geringen Fallzahl an CTs innerhalb der beiden Gruppen wurde die statistische Aussagekraft der Vergleiche erheblich geschwächt. Aus den Ergebnissen ließen sich jedoch gewisse Trends ablesen. Zukünftige randomisierte Studien mit einer größeren Patientenkohorte sind zur Bestätigung unabdingbar, um unstrittige Aussagen treffen zu können.

### *5.3.4 Vergleichbarkeit der Laborparameter*

Der Fokus bei der Matching-Partner Suche lag vor allem auf der vorhandenen CT-Aufnahme. Idealerweise hatte der perfekte Matching-Partner zum jeweiligen Besuchsdatum sowohl eine CT-Aufnahme als auch Laborparameter. Proportional zur Länge des Beobachtungszeitraums verringerte sich die Anzahl der vorhandenen Laborparameter. Das ließ sich durch die onkologische Betreuung außer Haus und dem Ableben von untersuchten Patienten erklären. Außerdem wurde bei den ESZK Besuchen nicht zwingend bei jedem Besuch ein Blutbild angefertigt. Die Fallzahl der Laborparameter ist zu gering, um aussagekräftige Schlüsse ziehen zu können.

## 6 Zusammenfassung

Den optimalen Therapieansatz für die Rehabilitation bei Krebspatienten gibt es nicht. Allerdings können sich die Prinzipien der Bewegungs- und Ernährungsintervention positiv auf das Überleben und die Gewichtsstabilisierung auswirken. Diese retrospektive Studie untersucht systematisch die Effekte des *Ernährungs- und Sportzentrums für Krebspatienten (ESZK)* des Klinikums rechts der Isar München (MRI).

Gastrointestinale Tumorpatienten gelten als besonders prädestiniert für die Entwicklung einer Tumorkachexie. Diese zeichnet sich neben einem Fettgewebsverlust auch durch einen Skelettmuskelschwund aus. Die Therapiemaßnahmen der Grunderkrankung führen meistens zu einer Unterernährung der Patienten, die wiederum einen einschneidenden Einfluss auf Lebensqualität und Überleben haben. Eine Unterernährung muss daher bereits bei Diagnosestellung erkannt und im weiteren Verlauf in der Therapieplanung berücksichtigt werden, um der Entwicklung einer Kachexie entgegen zu wirken. Dabei gilt es vor allem die Gewichtsstabilisierung durch regelmäßige Ernährungs- und Sportintervention sicherzustellen.

Ziel dieser Studie war es, die Effektivität einer kombinierten Ernährungs- und Sporttherapie des ESZK im Klinikum rechts der Isar bei Krebspatienten mit Pankreas-, Ösophagus- und Magenkarzinomen zu verdeutlichen. In der statistischen Analyse wurden schließlich 36 ESZK Patienten mit 36 Matching-Partnern hinsichtlich deren Body Composition und weiteren klinischen Parametern verglichen. Das Überleben wurde mit einer Fallzahl von  $n = 25$  pro Gruppe analysiert.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das Ernährungs- und Sportprogramm einen signifikanten positiven Einfluss auf das Überleben (Gesamtkollektiv und weibliche Kohorte) und kurzfristig auf den Skelettmuskelindex hat (4 Wochen, 3 Monate). Teilweise sind Trends zu erkennen, die aber aufgrund der geringen Datenlage keine aussagekräftigen Schlüsse ziehen lassen. Weder anhand der CT- oder Blutbild-Analysen konnte die Leistungssteigerung aus den Überlebenskurven belegt werden.

Die Studie unterstützt die These, dass eine multimodale Rehabilitation mit Prinzipien des Kachexiemanagements für Krebspatienten geeignet sein kann. Darüber hinaus sind qualitativ hochwertige Studien erforderlich, um die optimalen Maßnahmen für Ansatz und Ergebnis zu definieren. Es wird daher empfohlen, das vielversprechende Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl und deren limitierter Aussagekraft in weiteren randomisierten Studien genauer zu untersuchen.

## 7 Literaturverzeichnis

Alsop, B.R., Sharma, P.

Esophageal Cancer.

Gastroenterol Clin North Am. 45 (2016) 399-412

Anderson, L.J., Albrecht, E.D., Garcia, J.M.

Update on Management of Cancer-Related Cachexia.

Curr Oncol Rep. 19 (2017) 3

Andreyev, H.J., Norman, A.R., Oates, J., Cunningham, D.

Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?

Eur J Cancer. 34 (1998) 503-509

Arends, J., Baracos, V., Bertz, H., Bozzetti, F., Calder, P.C., Deutz, N.E.P., Erickson, N., Laviano, A., Lisanti, M.P., Lobo, D.N., McMillan, D.C., Muscaritoli, M., Ockenga, J., Pirlich, M., Strasser, F., de van der Schueren, M., Van Gossum, A., Vaupel, P., Weimann, A.

ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition.

Clin Nutr. 36 (2017) 1187-1196

Arslan, A.A., Helzlsouer, K.J., Kooperberg, C., Shu, X.O., Steplowski, E., Bueno-de-Mesquita, H.B., Fuchs, C.S., Gross, M.D., Jacobs, E.J., Lacroix, A.Z., Petersen, G.M., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Zheng, W., Albanes, D., Amundadottir, L., Bamlet, W.R., Barricarte, A., Bingham, S.A., Boeing, H., Boutron-Ruault, M.C., Buring, J.E., Chanock, S.J., Clipp, S., Gaziano, J.M., Giovannucci, E.L., Hankinson, S.E., Hartge, P., Hoover, R.N., Hunter, D.J., Hutchinson, A., Jacobs, K.B., Kraft, P., Lynch, S.M., Manjer, J., Manson, J.E., McTiernan, A., McWilliams, R.R., Mendelsohn, J.B., Michaud, D.S., Palli, D., Rohan, T.E., Slimani, N., Thomas, G., Tjonneland, A., Tobias, G.S., Trichopoulos, D., Virtamo, J., Wolpin, B.M., Yu, K., Zeleniuch-Jacquotte, A., Patel, A.V.

Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan).

Arch Intern Med. 170 (2010) 791-802

Bachmann, J., Buchler, M.W., Friess, H., Martignoni, M.E.

Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome.

Nutr Cancer. 65 (2013) 827-833

Bachmann, J., Heiligensetzer, M., Krakowski-Roosen, H., Buchler, M.W., Friess, H., Martignoni, M.E.

Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer.

J Gastrointest Surg. 12 (2008) 1193-1201

Bachmann, J., Michalski, C.W., Martignoni, M.E., Büchler, M.W., Friess, H.

Pancreatic resection for pancreatic cancer.

HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 8 (2006) 346-351

Basile, D., Parnofiello, A., Vitale, M.G., Cortiula, F., Gerratana, L., Fanotto, V., Lisanti, C., Pelizzari, G., Ongaro, E., Bartoletti, M., Garattini, S.K., Andreotti, V.J., Bacco, A., Iacono, D., Bonotto, M., Casagrande, M., Ermacora, P., Puglisi, F., Pella, N., Fasola, G., Aprile, G., Cardellino, G.G.

The IMPACT study: early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. (2019)

Bauer, J., Capra, S., Battistutta, D., Davidson, W., Ash, S.

Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer.

Clin Nutr. 24 (2005) 998-1004

- Baumann, F.T., Bloch, W., Jäger, E.  
"Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie"  
Springer, Berlin Heidelberg, (2012), 4-5,22,26,58,62,90,115,161,168,171
- Baumgartner, R.N., Ross, R., Heymsfield, S.B.  
Does adipose tissue influence bioelectric impedance in obese men and women?  
J Appl Physiol (1985). 84 (1998) 257-262
- Behrens, G., Jochem, C., Schmid, D., Keimling, M., Ricci, C., Leitzmann, M.F.  
Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis.  
Eur J Epidemiol. 30 (2015) 279-298
- Birnstein, E., Schattner, M.  
Nutritional Support in Esophagogastric Cancers.  
Surg Oncol Clin N Am. 26 (2017) 325-333
- Blum, D., Stene, G.B., Solheim, T.S., Fayers, P., Hjermsstad, M.J., Baracos, V.E., Fearon, K., Strasser, F., Kaasa, S.  
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 (2014) 1635-1642
- Bollschweiler, E., Plum, P., Monig, S.P., Holscher, A.H.  
Current and future treatment options for esophageal cancer in the elderly.  
Expert Opin Pharmacother. 18 (2017) 1001-1010
- Bosaeus, I., Daneryd, P., Svanberg, E., Lundholm, K.  
Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients.  
Int J Cancer. 93 (2001) 380-383
- Bray, F., Soerjomataram, I.  
The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control.  
In: "Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)", Gelband, H., Jha, P., Sankaranarayanan, R., Horton, S. (Hrsg.) The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank  
(c) 2015 International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank., Washington (DC), (2015), 23-44
- Brodovicz, K.G., Kou, T.D., Alexander, C.M., O'Neill, E.A., Engel, S.S., Girman, C.J., Goldstein, B.J.  
Impact of diabetes duration and chronic pancreatitis on the association between type 2 diabetes and pancreatic cancer risk.  
Diabetes Obes Metab. 14 (2012) 1123-1128
- Camargo, M.C., Kim, W.H., Chiaravalli, A.M., Kim, K.M., Corvalan, A.H., Matsuo, K., Yu, J., Sung, J.J., Herrera-Goepfert, R., Meneses-Gonzalez, F., Kijima, Y., Natsugoe, S., Liao, L.M., Lissowska, J., Kim, S., Hu, N., Gonzalez, C.A., Yatabe, Y., Koriyama, C., Hewitt, S.M., Akiba, S., Gulley, M.L., Taylor, P.R., Rabkin, C.S.  
Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis.  
Gut. 63 (2014) 236-243
- Chaffee, K.G., Oberg, A.L., McWilliams, R.R., Majithia, N., Allen, B.A., Kidd, J., Singh, N., Hartman, A.R., Wenstrup, R.J., Petersen, G.M.  
Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history.  
Genet Med. 20 (2018) 119-127

Choi, M.H., Yoon, S.B., Lee, K., Song, M., Lee, I.S., Lee, M.A., Hong, T.H., Choi, M.G.  
Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer.  
J Cachexia Sarcopenia Muscle. 9 (2018) 326-334

Crawford, J.  
Clinical results in cachexia therapeutics.  
Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 19 (2016) 199-204

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

Damrauer, J.S., Stadler, M.E., Acharyya, S., Baldwin, A.S., Couch, M.E., Guttridge, D.C.  
Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF-kappaB and cancer cachexia.  
Eur J Transl Myol. 28 (2018) 7590

Davidson, W., Ash, S., Capra, S., Bauer, J.  
Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer.  
Clin Nutr. 23 (2004) 239-247

Deane, C.S., Wilkinson, D.J., Phillips, B.E., Smith, K., Etheridge, T., Atherton, P.J.  
"Nutraceuticals" in relation to human skeletal muscle and exercise.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 312 (2017) E282-e299

Del Fabbro, E.  
Combination therapy in cachexia.  
Ann Palliat Med. 8 (2019) 59-66

den Hoed, C.M., Kuipers, E.J.  
Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease?  
Curr Gastroenterol Rep. 18 (2016) 34

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

Dimeo, F.C., Walz, A.  
"Krebs und Sport: ein Ratgeber nicht nur für Krebspatienten"  
Weingärtner Verlag, Berlin, (2006), 92ff, 111ff, 134ff, 137ff

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

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

- Fearon, K.C., Voss, A.C., Hustead, D.S.  
Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis.  
Am J Clin Nutr. 83 (2006) 1345-1350
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F.  
Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.  
International Journal of Cancer. 136 (2015) E359-386
- Füeßl, H., Middeke, M.  
"Anamnese und klinische Untersuchung"  
Thieme, Stuttgart, (2010), 50
- Gellrich, N.C., Handschel, J., Holtmann, H., Kruskemper, G.  
Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life.  
Nutrients. 7 (2015) 2145-2160
- Gorner, K., Bachmann, J., Holzhauer, C., Kirchner, R., Raba, K., Fischer, J.C., Martignoni, M.E., Schiemann, M., Alunni-Fabbroni, M.  
Genetic analysis of circulating tumor cells in pancreatic cancer patients: A pilot study.  
Genomics. 106 (2015) 7-14
- Gospodarowicz, M.K., Brierley, J.D., Wittekind, C.  
"TNM classification of malignant tumours"  
John Wiley & Sons, Leipzig, (2017), 77ff,85ff,126ff
- Hall, C.C., Cook, J., Maddocks, M., Skipworth, R.J.E., Fallon, M., Laird, B.J.  
Combined exercise and nutritional rehabilitation in outpatients with incurable cancer: a systematic review.  
Support Care Cancer. 27 (2019) 2371-2384
- Hardee, J.P., Counts, B.R., Carson, J.A.  
Understanding the Role of Exercise in Cancer Cachexia Therapy.  
Am J Lifestyle Med. 13 (2019) 46-60
- Ilson, D.H.  
Adenocarcinoma of the esophagus: controversies and consensus.  
Chin Clin Oncol. 6 (2017) 52
- Inoue, T., Takagi, H., Owada, Y., Watanabe, Y., Yamaura, T., Fukuhara, M., Muto, S., Okabe, N., Matsumura, Y., Hasegawa, T., Osugi, J., Hoshino, M., Higuchi, M., Shio, Y., Yokouchi, H., Kanazawa, K., Ohbuchi, K., Fukushima, T., Munakata, M., Suzuki, H.  
The efficacy of the Kampo medicine rikkunshito for chemotherapy-induced anorexia (RICH trial): study protocol for a randomized controlled trial.  
Trials. 18 (2017) 485
- Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R.C., Ghafoor, A., Feuer, E.J., Thun, M.J.  
Cancer statistics, 2005.  
CA Cancer J Clin. 55 (2005) 10-30
- Jiao, L., Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Pfeiffer, R.M., Park, Y., Freedman, D.M., Gail, M.H., Alavanja, M.C., Albanes, D., Beane Freeman, L.E., Chow, W.H., Huang, W.Y., Hayes, R.B., Hoppin, J.A., Ji, B.T., Leitzmann, M.F., Linet, M.S., Meinhold, C.L., Schairer, C., Schatzkin, A., Virtamo, J., Weinstein, S.J., Zheng, W., Stolzenberg-Solomon, R.Z.  
Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts.  
Cancer Causes Control. 21 (2010) 1305-1314

- Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N.D., Kamangar, F.  
Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23 (2014) 700-713
- Kato, H., Nakajima, M.  
Treatments for esophageal cancer: a review.  
*Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 61 (2013) 330-335
- Kim, D.Y., Joo, J.K., Seo, K.W., Park, Y.K., Ryu, S.Y., Kim, H.R., Kim, Y.J., Kim, S.K.  
T4 gastric carcinoma: the benefit of non-curative resection.  
*ANZ J Surg.* 76 (2006) 453-457
- Kleeff, J., Reiser, C., Hinz, U., Bachmann, J., Debus, J., Jaeger, D., Friess, H., Buchler, M.W.  
Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma.  
*Ann Surg.* 245 (2007) 566-572
- Klochkov, A., Sun, Y.  
Alcoholic Pancreatitis.  
In: "StatPearls" StatPearls Publishing  
StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL), (2019),  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537191/>
- Knols, R.H., Stappaerts, K.H., Fransen, J., Uebelhart, D., Aufdemkampe, G.  
Isometric strength measurement for muscle weakness in cancer patients: reproducibility of isometric muscle strength measurements with a hand-held pull-gauge dynamometer in cancer patients.  
*Support Care Cancer.* 10 (2002) 430-438
- Lalla, R.V., Saunders, D.P., Peterson, D.E.  
Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis.  
*Dent Clin North Am.* 58 (2014) 341-349
- Larsson, S.C., Orsini, N., Wolk, A.  
Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies.  
*Int J Cancer.* 120 (2007) 1993-1998
- Laviano, A., Koverech, A., Seelaender, M.  
Assessing pathophysiology of cancer anorexia.  
*Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 20 (2017) 340-345
- Laviano, A., Meguid, M.M., Inui, A., Muscaritoli, M., Rossi-Fanelli, F.  
Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself.  
*Nat Clin Pract Oncol.* 2 (2005) 158-165
- Lee, J., Dodd, M.J., Dibble, S.L., Abrams, D.I.  
Nausea at the end of adjuvant cancer treatment in relation to exercise during treatment in patients with breast cancer.  
*Oncol Nurs Forum.* 35 (2008) 830-835
- Leischner, H.  
"BASICS Onkologie"  
Elsevier, Urban & Fischer, München, (2017), 64ff
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P.  
Epidemiology and prevention of pancreatic cancer.  
*Jpn J Clin Oncol.* 34 (2004) 238-244
- Luo, G., Lu, Y., Jin, K., Cheng, H., Guo, M., Liu, Z., Long, J., Liu, C., Ni, Q., Yu, X.  
Pancreatic cancer: BRCA mutation and personalized treatment.  
*Expert Rev Anticancer Ther.* 15 (2015) 1223-1231

- Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B.  
Chronic pancreatitis and pancreatic cancer.  
Dig Dis. 20 (2002) 32-37
- Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B., Mullhaupt, B., Cavallini, G., Lankisch, P.G., Andersen, J.R., Dimagno, E.P., Andren-Sandberg, A., Domellof, L., Frulloni, L., Ammann, R.W.  
Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis.  
Gut. 54 (2005) 510-514
- McAnena, O.J., Daly, J.M.  
Impact of antitumor therapy on nutrition.  
Surg Clin North Am. 66 (1986) 1213-1228
- Michaud, D.S., Giovannucci, E., Willett, W.C., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Fuchs, C.S.  
Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer.  
Jama. 286 (2001) 921-929
- Minnella, E.M., Awasthi, R., Loiselle, S.E., Agnihotram, R.V., Ferri, L.E., Carli, F.  
Effect of Exercise and Nutrition Prehabilitation on Functional Capacity in Esophagogastric Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial.  
JAMA Surg. (2018)
- Miura, S., Naito, T., Mitsunaga, S., Omae, K., Mori, K., Inano, T., Yamaguchi, T., Tatematsu, N., Okayama, T., Morikawa, A., Mouri, T., Tanaka, H., Kimura, M., Imai, H., Mizukami, T., Imoto, A., Kondoh, C., Shiotsu, S., Okuyama, H., Ueno, M., Takahashi, T., Tsuji, T., Aragane, H., Inui, A., Higashiguchi, T., Takayama, K.  
A randomized phase II study of nutritional and exercise treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung or pancreatic cancer: the NEXTAC-TWO study protocol.  
BMC Cancer. 19 (2019) 528
- Moley, J.F., Aamodt, R., Rumble, W., Kaye, W., Norton, J.A.  
Body cell mass in cancer-bearing and anorexic patients.  
JPEN J Parenter Enteral Nutr. 11 (1987) 219-222
- Moore, F.A., Phillips, S.M., McClain, C.J., Patel, J.J., Martindale, R.G.  
Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome.  
Nutr Clin Pract. 32 (2017) 121s-127s
- Morikawa, A., Naito, T., Sugiyama, M., Okayama, T., Aoyama, T., Tanuma, A., Omae, K., Takahashi, T.  
Impact of Cancer Cachexia on Hospitalization-associated Physical Inactivity in Elderly Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer.  
Asia Pac J Oncol Nurs. 5 (2018) 377-382
- Mourtzakis, M., Prado, C.M., Lieffers, J.R., Reiman, T., McCargar, L.J., Baracos, V.E.  
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 (2008) 997-1006
- Mueller, T.C., Bachmann, J., Prokopchuk, O., Friess, H., Martignoni, M.E.  
Molecular pathways leading to loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia--can findings from animal models be translated to humans?  
BMC Cancer. 16 (2016) 75
- Mueller, T.C., Burmeister, M.A., Bachmann, J., Martignoni, M.E.  
Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options?  
World J Gastroenterol. 20 (2014) 9361-9373

Naito, T., Mitsunaga, S., Miura, S., Tatematsu, N., Inano, T., Mouri, T., Tsuji, T., Higashiguchi, T., Inui, A., Okayama, T., Yamaguchi, T., Morikawa, A., Mori, N., Takahashi, T., Strasser, F., Omae, K., Mori, K., Takayama, K.

Feasibility of early multimodal interventions for elderly patients with advanced pancreatic and non-small-cell lung cancer.

J Cachexia Sarcopenia Muscle. 10 (2019) 73-83

Pessina, P., Conti, V., Pacelli, F., Rosa, F., Doglietto, G.B., Brunelli, S., Bossola, M.

Skeletal muscle of gastric cancer patients expresses genes involved in muscle regeneration.

Oncol Rep. 24 (2010) 741-745

Possinger, K., Regierer, A.C.

"Facharzt Hämatologie Onkologie"

Urban & Fischer, München, (2012), 557-665

Prado, C.M., Lieffers, J.R., McCargar, L.J., Reiman, T., Sawyer, M.B., Martin, L., Baracos, V.E.

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 (2008) 629-635

Prokopchuk, O., Bachmann, J., Maak, M., Dechow, T., Friess, H., Martignoni, M.E.

Molekulare Links zwischen körperlicher Aktivität, Ernährung und Karzinom.

(2011)

Prokopchuk, O., Steinacker, J.M., Nitsche, U., Otto, S., Bachmann, J., Schubert, E.C., Friess, H., Martignoni, M.E.

IL-4 mRNA Is Downregulated in the Liver of Pancreatic Cancer Patients Suffering from Cachexia.

Nutr Cancer. 69 (2017) 84-91

Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P.M., Camilo, M.E.

Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life.

Support Care Cancer. 12 (2004) 246-252

RKI (2019)

Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html)

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html)

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html)

Stand: 04.07.2019

Ryan, A.M., Prado, C.M., Sullivan, E.S., Power, D.G., Daly, L.E.

Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival.

Nutrition. 67-68 (2019) 110539

Sathyamurthy, A., Chela, H., Romana, B., Yousef, M., Winn, J., Madsen, R., Bechtold, M., Asombang, A.W.

Pancreatic Cancer Survival Outcomes at a Tertiary Medical Center Based on Sex and Geographic Location.

South Med J. 109 (2016) 718-720

Schmitz, K.H., Courneya, K.S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D.A., Pinto, B.M., Irwin, M.L., Wolin, K.Y., Segal, R.J., Lucia, A., Schneider, C.M., von Gruenigen, V.E., Schwartz, A.L.

American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors.

Med Sci Sports Exerc. 42 (2010) 1409-1426

- Schwarz, S., Prokopchuk, O., Esefeld, K., Groschel, S., Bachmann, J., Lorenzen, S., Friess, H., Halle, M., Martignoni, M.E.  
The clinical picture of cachexia: a mosaic of different parameters (experience of 503 patients).  
BMC Cancer. 17 (2017) 130
- Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M.P., Albu, J., Heymsfield, S.B., Heshka, S.  
Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image.  
J Appl Physiol (1985). 97 (2004) 2333-2338
- Singh, S., Edakkanambeth Varayil, J., Devanna, S., Murad, M.H., Iyer, P.G.  
Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.  
Cancer Prev Res (Phila). 7 (2014) 12-22
- Solheim, T.S., Laird, B.J.A., Balstad, T.R., Bye, A., Stene, G., Baracos, V., Strasser, F., Griffiths, G., Maddocks, M., Fallon, M., Kaasa, S., Fearon, K.  
Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial.  
BMJ Support Palliat Care. 8 (2018) 258-265
- Speck, R.M., Courneya, K.S., Masse, L.C., Duval, S., Schmitz, K.H.  
An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis.  
J Cancer Surviv. 4 (2010) 87-100
- Steinacker, J., Müller-Witt, A., Prokopchuk, O., Schiefer, D., Dehnert, C., Liu, Y.  
Prävention von kolorektalen Krebserkrankungen durch körperliche Bewegung und Sport.  
Onkologie aktuell. 1 (2011) 12-14
- Teixeira, A.A., Lira, F.S., Pimentel, G.D., Oliveira de Souza, C., Batatinha, H., Biondo, L.A., Yamashita, A.S., Junior, E.A., Neto, J.C.  
Aerobic Exercise Modulates the Free Fatty Acids and Inflammatory Response During Obesity and Cancer Cachexia.  
Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 26 (2016) 187-198
- Temel, J.S., Greer, J.A., El-Jawahri, A., Pirl, W.F., Park, E.R., Jackson, V.A., Back, A.L., Kamdar, M., Jacobsen, J., Chittenden, E.H., Rinaldi, S.P., Gallagher, E.R., Eusebio, J.R., Li, Z., Muzikansky, A., Ryan, D.P.  
Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial.  
J Clin Oncol. 35 (2017) 834-841
- Temel, J.S., Greer, J.A., Muzikansky, A., Gallagher, E.R., Admane, S., Jackson, V.A., Dahlin, C.M., Blinderman, C.D., Jacobsen, J., Pirl, W.F., Billings, J.A., Lynch, T.J.  
Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer.  
N Engl J Med. 363 (2010) 733-742
- Tisdale, M.J.  
Biology of cachexia.  
J Natl Cancer Inst. 89 (1997) 1763-1773
- Tisdale, M.J.  
Cachexia in cancer patients.  
Nat Rev Cancer. 2 (2002) 862-871
- Tisdale, M.J.  
Mechanisms of cancer cachexia.  
Physiol Rev. 89 (2009) 381-410

- Tsekoura, M., Kastrinis, A., Katsoulaki, M., Billis, E., Gliatis, J.  
Sarcopenia and Its Impact on Quality of Life.  
Adv Exp Med Biol. 987 (2017) 213-218
- Uster, A., Ruefenacht, U., Ruehlin, M., Pless, M., Siano, M., Haefner, M., Imoberdorf, R., Ballmer, P.E.  
Influence of a nutritional intervention on dietary intake and quality of life in cancer patients: a randomized controlled trial.  
Nutrition. 29 (2013) 1342-1349
- van Cutsem, E., Arends, J.  
The causes and consequences of cancer-associated malnutrition.  
Eur J Oncol Nurs. 9 Suppl 2 (2005) S51-63
- von Haehling, S., Anker, S.D.  
Treatment of cachexia: an overview of recent developments.  
J Am Med Dir Assoc. 15 (2014) 866-872
- Wallengren, O., Iresjo, B.M., Lundholm, K., Bosaeus, I.  
Loss of muscle mass in the end of life in patients with advanced cancer.  
Support Care Cancer. 23 (2015) 79-86
- WHO (2018a)  
World Health Organization, Cancer Key Facts  
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>  
Stand: 17.08.2019
- WHO (2018b)  
World Health Organization, World Cancer Day 2018  
<https://www.who.int/cancer/world-cancer-day/2018/en/>  
Stand: 18.08.2019
- Wiseman, M.  
The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.  
Proc Nutr Soc. 67 (2008) 253-256
- Wong, A., Chan, A.  
Survival benefit of tamoxifen therapy in adenocarcinoma of pancreas. A case-control study.  
Cancer. 71 (1993) 2200-2203
- You, W., Henneberg, M.  
Cancer incidence increasing globally: The role of relaxed natural selection.  
Evolutionary applications. 11 (2017) 140-152

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Eigengrafik: Übersicht ESZK Patienten .....	18
Abbildung 2 Eigengrafik: Suche Matching-Partner .....	19
Abbildung 3 Eigengrafik: Übersicht Matching-Partner.....	20
Abbildung 4 Eigengrafik: Eigenschaften bei kachektischen Tumorpatienten [Schwarz et al., 2017] .....	24
Abbildung 5 Eigengrafik: Übersicht CT-Aufnahmen Patientenkohorte .....	26
Abbildung 6 Eigengrafik: TOMOVISION sliceOmatic® Querschnitt .....	27
Abbildung 7 Verteilung der Hauptdiagnosen.....	32
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve: gesamtes Patientenkollektiv.....	34
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve: männliches Patientenkollektiv .....	36
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve: weibliches Patientenkollektiv.....	37
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit Pankreaskarzinom .....	38
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit oberen Gastrointestinaltumoren.....	39
Abbildung 13 Verlauf Body Composition ESZK Patienten .....	41
Abbildung 14 Verlauf Body Composition Matching-Partner .....	41
Abbildung 15 Boxplot Diagramm Skelettmuskelindex (SMAI).....	42
Abbildung 16 Boxplot Diagramm Verlauf BMI [kg/m <sup>2</sup> ].....	47
Abbildung 17 Boxplot Diagramm Verlauf Gewicht [kg].....	48
Abbildung 18 Boxplot Diagramm ESZK Verlauf Gewichtsverlust [%] .....	49

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 8.TNM und UICC Klassifikation (2017) für Ösophagus [Gospodarowicz et al., 2017] .....	8
Tabelle 2 8.TNM und UICC Klassifikation (2017) für Magen [Gospodarowicz et al., 2017] .....	10
Tabelle 3 8.TNM und UICC Klassifikation (2017) für Pankreas [Gospodarowicz et al., 2017] .....	12
Tabelle 4 Klinische Variablen der SPSS Datenbank.....	23
Tabelle 5 Body Composition Variablen der SPSS Datenbank.....	23
Tabelle 6 Body-Mass-Index (BMI) [Füeßl et al., 2010].....	28
Tabelle 7 Übersicht Patientenkollektiv .....	31
Tabelle 8 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition gesamtes Patientenkollektiv .....	40
Tabelle 9 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition männliches Patientenkollektiv .....	43
Tabelle 10 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition weibliches Patientenkollektiv .....	44
Tabelle 11 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition Patientenkollektiv Pankreaskarzinom .....	45
Tabelle 12 Einfluss Ernährung und Sport auf Body Composition Patientenkollektiv obere Gastrointestinaltumore .....	46
Tabelle 13 Blutparameter beim Erstbesuch .....	50
Tabelle 14 Blutparameter nach 4 Wochen .....	51
Tabelle 15 Blutparameter nach 3 Monaten .....	52
Tabelle 16 Blutparameter nach 6 Monaten .....	53

# 10 Anhang



**Klinik und Poliklinik für Chirurgie  
des Klinikums rechts der Isar  
der Technischen Universität München**  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Friess



**Ernährungs- und Sport Zentrum  
für Krebspatienten (ESZK): eine Registerstudie**

-

**Nutrition and Exercise Care Center  
for Cancer patients (NECC): Registry Study**

PD Dr. med. M.E. Martignoni  
*Klinik und Poliklinik für Chirurgie*  
PD Dr. med. S. Lorenzen  
*III. Med. Klinik - Hämatologie und Onkologie*  
Prof. Dr. med. M. Halle  
*Zentrum für Prävention Sportmedizin*  
Prof. Dr. med. H. Hauner  
*Institut für Ernährungsmedizin*

Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Ismaningerstrasse 22  
81675 München

- 1 -



## Inhalt

<b>1. HINTERGRUND</b>	<b>3</b>
<b>2. ZIEL DES ESZK-REGISTERS</b>	<b>4</b>
<b>3. STUDIENDESIGN</b>	<b>4</b>
<b>4. PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG</b>	<b>5</b>
<b>5. DATENERHEBUNG UND DATENSCHUTZ</b>	<b>7</b>
5.1. GRUNDDATEN	7
5.2. FOLGEDATEN	9
5.3. LABORDATEN	9
5.4. ERNÄHRUNGSPARAMETER	10
5.5. TRAININGSPARAMETER	10

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER UNTERSUCHUNGEN	6
TABELLE 2: ÜBERSICHT DER PARAMETER FÜR DEN ERSTEN BESUCH	8
TABELLE 3: ÜBERSICHT DER PARAMETER FÜR DIE FOLGENDEN BESUCHE	9
TABELLE 4: ÜBERSICHT DER LABORDATEN	9
TABELLE 5: ÜBERSICHT DER ZU ERFASSENDEN ERNÄHRUNGSPARAMETER	10
TABELLE 6: ÜBERSICHT DER ZU ERFASSENDEN TRAININGSPARAMETER	10

## 1. Hintergrund

Krebs ist nach den Herz-Kreislauf Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Für Krebspatienten stellen kontinuierlicher Gewichtsverlust und die meist nachfolgende Tumorkachexie einen erheblichen Faktor dar, der die Lebensqualität und auch die Prognose maßgeblich beeinflussen. Allerdings stecken die Erforschung der Ursachen der Tumorkachexie sowie der Therapiemöglichkeiten trotz aller intensiven Bemühungen noch in den Anfängen (Müller et al. 2016). Kachexie ist nicht nur ein Symptom von Tumorpatienten im Endstadium - hier ist die Kachexie in etwa 80% der Fälle am Versterben der Patienten beteiligt - auch in frühen Stadien der Tumorerkrankung kann bei aggressiven Tumoren wie dem Pankreaskarzinom Kachexie in 40% der Fälle bereits vorhanden sein (Bachmann et al. 2008; Bachmann et al. 2015). Von vielen nationalen und internationalen onkologischen Vereinigungen wie der American Cancer Society (ACS) oder der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird daher das körperliche Training von Tumorpatienten als effektive Möglichkeit zur Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung des Gewichtsverlustes empfohlen. Neue Untersuchungen haben sogar gezeigt, dass die Stabilisierung des Gewichtes bei Tumorpatienten unter Umständen nicht nur zu einer höheren Lebensqualität sondern darüber hinaus zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen können (Davidson et al. 2004).

Die Gewährleistung einer optimalen Ernährung stellt eine weitere Möglichkeit dar, dem chronischen Gewichtsverlust von Tumorpatienten entgegenzuwirken. Dieses ist zwar schon seit langem im klinischen Alltag etabliert, aber trotz aller hochentwickelter Ernährungsprodukte welche parenteral oder enteral gegeben werden, ist letztendlich durch diese alleinige Therapiemaßnahme eine dauerhafte und vollständige Verhinderung des Gewichtsverlustes und der Kachexie bei Tumorpatienten nicht möglich. Ein Grund für das häufige Scheitern der Ernährungstherapie liegt an der Tatsache, dass vielfach zu spät der Gewichtsverlust als medizinisches Problem erkannt wird.

Daher liegt es Nahe, die beiden Therapiemöglichkeiten (Ernährung und körperliches Training) miteinander zu kombinieren, um eine Steigerung Ihrer Effektivität zu erreichen. Die synergistischen Effekte sind vor allem im Bereich der Gewichtszunahme und in dem Gewinn an Lebensqualität zu sehen. Aktuelle Arbeiten haben gezeigt, dass gerade Nausea und die dadurch verbundene verminderte Nahrungsaufnahme durch Training gemildert werden kann (Lee et al. 2008).



## 2. Ziel des ESZK-Registers

Die Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar hat im April 2010 in Kooperation mit dem Institut für Ernährungsmedizin, mit dem Zentrum für Prävention und Sportmedizin und mit der III. Med. Klinik (Hämatologie und Onkologie) ein Ernährungs- und Sport Zentrum für Krebspatienten (ESZK) etabliert welches allen Krebspatienten die Möglichkeit eröffnet, Ihre Ernährung und sportliche Aktivität unter fachlicher Anleitung zu verbessern. Hier konnte durch gezielte Ernährungsberatung und gleichzeitig durch regelmäßige körperliche Aktivität einem Gewichtsverlust von Krebspatienten entgegengebeugt werden. Es stehen den Patienten geschulte Sportmediziner und Physiotherapeuten zur Seite, die ein für jeden Patienten maßgeschneidertes sportliches Training entwerfen. Das gleiche gilt für die Optimierung der Ernährungsgewohnheiten mit Hilfe einer speziell auf den Patienten und seine Bedürfnisse ausgerichteten Ernährungsberatung.

Zusätzlich haben wir ein Register zur Erfassung von ESZK-Patienten gestartet. Das Ziel dieses ESZK-Registers ist, eine fundierte Datenbasis für das diagnostische und therapeutische Vorgehen im Bezug auf Ernährung und körperliche Aktivität bei einem Verdacht auf Tumorkachexie bereitzustellen, ggf. Lebensqualität und Überleben von ESZK-Patienten mit nicht-ESZK-Patienten zu vergleichen.

Wir haben die Ernährungstherapie und körperliches Training bei Tumorpatienten als eine sich gegenseitig ergänzende Therapieform etabliert. Des weiteren sollen nach Beendigung der initialen Phase prospektive Studien zum Thema Ernährung und Sport konzipiert und durchgeführt werden. Nach vollständiger Etablierung des ESZK ist auch eine weiterführende Schulung von Med. Personal auf diesem Gebiet geplant.

Die Ziele des Konzeptes können in folgende Einzelphasen aufgliedert werden:

1. Sensibilisierung der Ärzte und der Öffentlichkeit über die Wirksamkeit des Konzeptes „Ernährung und Sport“
2. Information der Patienten
3. Praktische Durchführung
4. Weiterbildung von Medizinischem Personal
5. Konzeption und Durchführung von klinischen Studien

## Referenzen

1. Mueller TC, Bachmann J, Prokopchuk O, Friess H, Martignoni ME. Molecular pathways leading to loss of skeletal muscle mass in cancer cachexia--can findings from animal models be translated to humans? *BMC Cancer*. 8;16:75 (2016).
2. Bachmann, J., *et al.* Cachexia Worsens Prognosis in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg* (2008).
3. Davidson, W., Ash, S., Capra, S. & Bauer, J. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin.Nutr.* **23**, 239-247 (2004).
4. Fearon, K.C., *et al.* 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**, 1479-1486 (2003).
5. Lee, J., Dodd, M.J., Dibble, S.L. & Abrams, D.I. Nausea at the end of adjuvant cancer treatment in relation to exercise during treatment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* **35**, 830-835 (2008).
6. Schwartz, A.L. Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract* **8**, 231-237 (2000).
7. Bachmann J, Müller T, Schröder A, Riediger C, Feith M, Reim D, Friess H, Martignoni ME. Influence of an elevated nutrition risk score (NRS) on survival in patients following gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol*. 32(7):204 (2015).

## 3. Studiendesign; Datenmanagement und Datenschutz

Die Datensammlung wird retrospektiv und monozentrisch nach den M4-Standards des Klinikum Rechts der Isar durchgeführt.

## 4. Praktische Durchführung

### Lokale Voraussetzungen

Das ESZK hält einmal in der Woche - Mittwochs von 8 - 16 Uhr - eine Anamnesesprechstunde in den Räumen des Tumor-Therapie-Zentrums des Klinikums rechts der Isar ab. Diese ist von einem Sportmediziner und einer Ernährungsberaterin durchgeführt. Die Termine zu dieser Sprechstunde werden von einer Sekretärin, welche zur Teilzeit angestellt wird, koordiniert. In dieser Sprechstunde wurden die initialen Daten der Patienten erhoben (siehe auch Datenerhebung) und ein individueller Trainings- und Ernährungsplan gemäß der Leistungsfähigkeit bzw. des Kalorienbedarfes des jeweiligen Patienten erstellt. Eine eigene Telefonnummer und einen PC Arbeitsplatz wurde für diese Sprechstunde



eingrichtet. Ebenso existiert ein eigener Webauftritt und Flyer zur Information der Patienten sowie ein Patiententag.

### Training und Ernährung der Patienten

Den Patienten wird nach der initialen Untersuchung, bei der ein Leistungstest und eine Ernährungsanamnese erhoben wird, ein individueller Trainings- und Ernährungsplan erstellt. Das supervisierte Training wird im „Gesund REHA - Zentrum“ durchgeführt und individuell angepasst. Je nach den Bedürfnissen der Patienten werden auch engmaschige Termine zur Besprechung der Ernährungssituation vergeben. Die Patienten werden unabhängig von den individuellen Terminen regelmäßig zu einem Kontrolltermin und Überwachung des Therapieerfolges wieder in die Sprechstunde einbestellt. Dies erfolgt alle 12 Wochen. Einen genauen Überblick gibt die Tabelle 1.

Visit	1	2	3	4	5
	= Screening	(4. Woche)	(12. Woche)	(24. Woche)	(alle 12 Wochen)
aktuelle Anamnese	X	X	X	X	X
Informed consent	X				
Persönl. Daten	X				
Körperl. Untersuchung/	X	X	X	X	X
Leistungsparameter	X				
Studienbezogene Untersuchungen	X	X	X	X	X
Ernährungsparameter	X		X		X
Trainingsparameter		X	X	X	X
Laborparameter	X		X		X
Quality of Life (QLQ-C30)	X	X	X	X	X
Komplikationen		X	X	X	X
Survival		X	X	X	X

Tabelle 1: Übersicht der Untersuchungen



## 5. Datenerhebung und Datenschutz

Die Daten der Patienten wurden bei der ersten Untersuchung, nach 4 und 12 Wochen sowie bei allen weiteren regelmäßigen 12-wöchentlichen Untersuchungsterminen erhoben. Die dabei gewonnenen Labordaten, Trainings- und Ernährungsparameter wurden in einer gemeinsamen Datenbank anonymisiert gespeichert und nur nach Einwilligung der Patienten zu weiteren wissenschaftlichen Zwecken ausgewertet.

Alle unmittelbar den Probanden identifizierenden Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift, Telefonnummer etc.) werden durch einen Code ersetzt (pseudonymisiert). Wenn erforderlich, wird der Datensatz anschließend nochmals neu kodiert und gespeichert (doppelt pseudonymisiert). Im Falle einer doppelten Pseudonymisierung befindet sich die Gesamtheit beider Listen (pseudonymisiert und doppelt pseudonymisiert) auf einem Rechner, der keine Verbindung zum Internet, also weder über LAN, noch über WLAN, verfügt. Die Datenbank wird in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar geführt und verwaltet.

Die Personen, die Zugang zu verschlüsselten und den Probanden identifizierenden Daten erhalten, sind die behandelnde Ärzte und die für den Follow-Up zuständige Mitarbeiter. Ein Zugriff auf diese Daten soll nur erfolgen, um entweder weitere oder fehlende medizinische Daten zu ergänzen, oder um den Probanden im Rahmen des Follow-Up zu kontaktieren. Eine Weitergabe der personenbezogenen Daten an andere unberechtigte Dritte erfolgt nicht. Im Falle eines Widerrufs durch den Patienten sollen alle mit diesem in Zusammenhang stehenden Daten gelöscht werden, oder beim Patienten angefragt werden, ob er mit der Auswertung des Materials einverstanden ist. Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen sollen ausschließlich pseudonymisiert erfolgen.

Folgende Parameter werden in der Datenbank erfasst.

### 5.1. Grunddaten (initialer Visit)

Parameter	Wert	Parameter	Wert
Name	Text	Histologie	Ja / Nein (1/0)
Vorname	Text	Art der Histologie	Zahlenschlüssel
Geburtsdatum	Datum	Behandlungsziel	kurativ/palliativ
Datum des Visit	Datum	Operation	Ja / Nein (1/0)
Größe	[cm]	Art der Operation	Zahlenschlüssel



Diagnose	Diagnoseschlüssel	laufende Chemotherapie	Ja / Nein (1/0)
Gewicht	[kg]	Art der Chemotherapie	Zahlenschlüssel
Gewichtsverlust	Ja / Nein (1/0)	Strahlentherapie	Ja / Nein (1/0)
Ausmaß des Gewichtverlustes	[kg/Wochen]	Ausmaß Strahlentherapie	[Gy]
ehemals stabiles Gewicht	[kg]	Karnofsky-Index	[%]
Kachexie	Ja / Nein (1/0)	Quality of Life (QLQ- C30)	Zahlenschlüssel

Tabelle 2: Übersicht der Parameter für den ersten Besuch



### 5.2. Folgedaten (jeder folgende Visit)

Parameter	Wert	Parameter	Wert
Datum des Visit	Datum	laufende Chemotherapie	Ja / Nein (1/0)
Gewicht	[kg]	Art der Chemotherapie	Zahlschlüssel
Gewichtsverlust	Ja / Nein (1/0)	Strahlentherapie	Ja / Nein (1/0)
Ausmaß des Gewichtsverlustes	[kg/Wochen]	Ausmaß Strahlentherapie	[Gy]
ehemals stabiles Gewicht	[kg]	Karnofsky-Index	[%]
Kachexie	Ja / Nein (1/0)	Quality of Life (QLQ-C30)	Zahlschlüssel
Behandlungsziel	kurativ/palliativ		

Tabelle 3: Übersicht der Parameter für die folgenden Besuche

### 5.3. Labordaten (alle 12 Wochen)

Parameter	Wert	Parameter	Wert
<b>Hämatologie:</b>		<b>Serumchemie:</b>	
Hämoglobin	[g/dl]	Kreatinin	[mg/dl]
Hämatokrit	[%]	Harnstoff-N	[mg/dl]
Erythrozyten	[T/l]	Ferritin	[ng/ml]
MCV	[fl]	Bilirubin (gesamt)	[mg/dl]
MCH	[pg]	γ-GT	[U/l]
MCHC	[g/dl]	LDH	[U/l]
Leukozyten	[G/l]	Cholinesterase	[U/l]
Thrombozyten	[G/l]	Triglyceride	[mg/dl]
ALLP	Aktivitätsindex [10-100]	CrP	[mg/dl]
Hämoglobin-Elektrophorese		Glucose	[mg/dl]
<b>Blutgerinnung:</b>		Albumin	[g/dl]
aPTT	[s]	Eiweiß	[g/dl]
Quick	[%]	Natrium	[mmol/l]
		Kalium	[mmol/l]
		Kalzium	[mmol/l]
<b>Untersuchungen im Urin:</b>			
Eiweißelektrophorese			

Tabelle 4: Übersicht der Labordaten



#### 5.4. Ernährungsparameter (alle 12 Wochen)

Parameter	Wert	Parameter	Wert
Mahlzeiten /d	Zahl	Geschmack	
Gewicht	[kg]	normal	0
Gewichtsveränderung		besser	1
Zunahme	1	schlechter	2
Abnahme	2	Stuhlgang	
Ausmaß	± [kg]	normal	0
BMI	[kg/m <sup>2</sup> ]	Diarrhoe	1
Appetit	Ja / Nein (1/0)	Obstipation	2
Dysphagie	Ja / Nein (1/0)		

Tabelle 5: Übersicht der zu erfassenden Ernährungsparameter

#### 5.5. Trainingsparameter (alle 12 Wochen)

Parameter	Wert
Spirometrie	
FEV <sub>1</sub>	[l]
VK	[l]
IST-Kapazität	[%]
Ergometrie	[Watt]
Trainingsleistung	

Tabelle 6: Übersicht der zu erfassenden Trainingsparameter

## **Veröffentlichungen**

Bisher liegen keine Publikationen vor.

## Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Marc Martignoni, der diese Dissertation erst möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen, anhaltende Hilfestellung und lobende Worte begleitet hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuerinnen Frau Dr. med. Olga Prokopchuk und Frau PD Dr. med. Jeannine Bachmann für die zahlreichen fachlichen Gespräche, Ratschläge, Anmerkungen sowie die Unterstützung bei der Patientenrecherche und schließlich statistischen Auswertung.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Georg Vogel für die engagierte, konstruktive und motivierende Beratung während der gesamten Bearbeitungszeit meiner Dissertation.

Ich danke Frau Lilly Reik für die Einarbeitung in die CT-Auswertung und den Umgang mit der Software von TOMOVISION sliceOmatic®.

Besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Mutter Sabine Sautter und meinem Vater Dr. med. dent. Stefan Sautter, die mir das Studium der Zahnmedizin überhaupt erst ermöglicht und mich während der Arbeit an der Promotion uneingeschränkt unterstützt haben.

Ich danke meinen beiden Schwestern Frau Stephanie Carlotta Sautter und Frau Carolin Sophie Sautter für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

Insbesondere danke ich Herrn Richard Wunderlich für die unermüdliche Motivation, Hilfestellung und lieben Worte während der gesamten Bearbeitungsphase.

Dies gilt ebenso für Frau Dr. med. dent. Paulina Maria Rothlauf und Frau Anne-Sophie Wunderlich, die mir durchgehend mit Ratschlägen und Unterstützung zur Seite standen.

Zu guter Letzt möchte ich Frau Eva Maria Schnödt, Frau Miriam Schmidt und Herrn Julien Breunig ein herzliches Dankeschön aussprechen.

# Lebenslauf

## Persönliche Angaben

Name	Nina Giulia Sautter
Geburtsdatum	02.10.1993
Geburtsort	Nagold, Baden-Württemberg
Nationalität	Deutsch

## Ausbildung

04/2013 - 07/2018	<b>Ludwigs-Maximilians-Universität München</b> Studium der Zahnmedizin  III. Staatsexamen: Abschluss und Approbation als Zahnärztin Juli 2018  II. Staatsexamen: Physikum September 2015  I. Naturwissenschaftliche Vorprüfung: Vorphysikum September 2014
09/2004 - 06/2012	<b>Otto-Hahn-Gymnasium Nagold</b>
09/2000 - 07/2004	<b>Kernenschule Nagold</b>

Nagold, den 30.10.2019

# Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. Fakultät

**Klinikum der Technischen Universität München, Fakultät für Medizin**

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

**Einfluss einer Ernährungs- und Sportintervention bei Patienten mit Gastrointestinaltumoren auf Überleben und Body Composition Parameter**

in der **Abteilung für Chirurgie**

(Lehrstuhl bzw. Fachgebiet oder Klinik) unter der Anleitung und Betreuung durch

**Prof. Dr. Marc Martignoni**

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- (x) Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- (x) Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- ( ) Die vollständige Dissertation wurde in ..... veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung. .... hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.

- (x) Ich habe den angestrebten Doktorgrad **noch nicht** erworben und bin **nicht** in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- ( ) Ich habe bereits am .....bei der Fakultät für .....der Hochschule .....unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema..... die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: .....

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich (x) einverstanden ( ) nicht einverstanden.

Nagold, den 30.10.2019