

Langzeitanalyse der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Pankreaskarzinom nach Pankreasresektion

Ein 6- und 12-monatiges Follow-up

Tefta Gjini

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Jeannine Bachmann
2. apl. Prof. Dr. Jörg Theisen

Die Dissertation wurde am 28.12.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.08.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verzeichnis der Abkürzungen	4
1 Einleitung	7
1.1 Das Pankreaskarzinom	7
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.1.3 Histologische Subtypen und Stadieneinteilung	9
1.1.4 Therapie	11
1.2 Kachexie	11
1.2.1 Definition der Kachexie, Ursachen, Arten und diagnostische Kriterien	11
1.2.2 Klinische Bedeutung der Kachexie	13
1.2.3 Kachexie bei Pankreaskarzinom	13
1.2.4 Behandlung der PDAC-Kachexie	15
1.3 Sarkopenie	16
1.3.1 Definition der Sarkopenie, Ursachen, Arten und diagnostische Kriterien ..	16
1.3.2 Epidemiologie der Sarkopenie	18
1.3.3 Sarkopenische Adipositas	19
1.3.4 Behandlung der Sarkopenie	20
1.3.5 Sarkopenie und sarkopenische Adipositas bei Pankreaskarzinom	21
1.4 Body Composition (Körperzusammensetzung)	23
1.4.1 Bisheriger Forschungsstand	23
1.4.2 Bekannte Body Composition-Messmethoden	29
1.5 Hypothese und Zielsetzung	30
2 Material und Methoden	32
2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung	32
2.2 Messung der Body Composition-Parameter	32
2.3 Statistische Methoden	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Dynamik der Body Composition: Einteilung nach Sarkopenie und Geschlecht	35
3.2 Dynamik der Body Composition: Gesamtkollektiv und geschlechtsspezifische Dynamik	39
3.2.1 Gesamtkollektiv	39
3.2.2 Geschlechtsspezifische Veränderungen	40
3.3 Einfluss der Sarkopenie auf die Überlebenszeit	43

4	Diskussion	44
5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis.....	50
7	Abbildungsverzeichnis	60
8	Tabellenverzeichnis.....	61
9	Danksagung	62

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
APC-Gen	Adenomatöses Polyposis coli-Gen
ATM-Gen	Ataxia-Teleangiectasia-Mutated-Gen
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis/ bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
BRCA 2	Breast Cancer Gene 2
BRPC	Borderline resectable pancreatic cancer
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
CD 163 Protein	Marker für Makrophagen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COX-2	Cyclooxygenase 2
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DPP4-Inhibitoren	Dipeptidylpeptidase 4-Inhibitoren
DXA	Dual Energy X-ray-Absorptiometrie
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
FAMMM	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom
FAMMM-PC	Familiäres atypisches multiples Muttermal-, Melanom- und Pankreaskarzinom-Syndrom
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FFM	“fat free mass”/ fettfreie Masse
FM	“fat mass”/ Fettmasse
G	Grading
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
HR	Hazard Ratio
HU	Hounsfield Units/Hounsfield-Einheiten
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage
IL-1B	Interleukin-1B
IL-20	Interleukin 20
IL-6	Interleukin-6

IL-8	Interleukin-8
IM	Internal Margin
IMAT	Intramuscular adipose tissue area
IMATI	Intramuscular adipose tissue area index
IRR	Incidence Rate Ratio
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
LAPC	Local advanced pancreatic cancer
LWK	Lendenwirbelkörper
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MyD 88	Myeloid differentiation primary response 88 (Adapterprotein)
NARCT	Neoadjuvante Radiochemotherapie
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
n-RCTx	Neoadjuvante Radiochemotherapie
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
OP	Operation
PALB 2	Partner and localizer of BRCA 2
PAS	Periodic Acid Schiff
PDAC	Pancreatic ductal Adenocarcinoma
PRSS	Serine Protease-Gen
RCTx	Radiochemotherapie
SAT	Subcutaneous adipose tissue area
SATI	Subcutaneous adipose tissue area index
SMA	Skeletal muscle area
SMAI	Skeletal muscle area index
SSARC-F	Fragebogen zum Sarcopenie-Screening
TAT	Total adipose tissue area
TATI	Total adipose tissue area index
TLR 7/8	Toll-like Receptor 7 und 8
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TNM	Tumor Nodi (Knoten) Metastase
TUG	Time to get up test
VAT	Visceral adipose tissue area
VATI	Visceral adipose tissue area index
VIP	vasoaktives intestinales Peptid

WAT	White Adipose Tissue
Zip-14 Zrt- und Irt-like Protein	Zinktransporter

1 Einleitung

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, das sehr aggressiv wächst und relativ frühzeitig Metastasen bildet sowie seinen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr erreicht. Das Pankreaskarzinom ist nach dem Kolon- und Magenkarzinom der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes. Aktuell steigen jährlich weltweit die Inzidenz und Mortalität, unabhängig von Land oder Kontinent. 2050 wird ein Anstieg der Inzidenz auf 18.6 pro 100.000 erwartet, mit einem jährlichen Durchschnittswachstum von 1,1 % [106].

Die anatomische Lage der Bauchspeicheldrüse begünstigt eine frühe Metastasierung, denn das Organ hat einen engen Kontakt zur Aorta und den anderen großen Eingeweidearterien wie dem Truncus coeliacus, den oberen Mesenterialarterien und der Milzarterie sowie der unteren Hohlvene und der Pfortader. Das Pankreaskarzinom bleibt eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Neue Therapieformen bringen nur wenige Vorteile, weshalb die mediane 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion laut Studien ca. 20 % beträgt [107].

Das Pankreaskarzinom, das 2018 weltweit 432.242 Todesfälle verursacht hat, ist somit eine der letalsten Neoplasien (GLOBOCAN 2018). Im selben Jahr wurde zudem von 458.918 neuen Fällen berichtet [1]. In einigen Studien konnten jedoch Unterschiede in der Inzidenz in Abhängigkeit vom Subtyp und der demografischen Zugehörigkeit aufgezeigt werden. Gordon et al. berichten, dass die Inzidenz des Pankreaskarzinoms bei männlichen und weiblichen kaukasischen, hispanischen und asiatischen Patienten zwischen 1970 und 1990 gesunken ist und sich zwischen 1990 und 2013 wieder erhöht hat. Die Inzidenzraten von afrikanischen Patienten bleiben hingegen unverändert, sind aber höher als diejenigen der anderen ethnischen Gruppen [2]. Auffällig sind auch die Geschlechtsunterschiede in der Inzidenz des Pankreaskarzinoms. Die langfristigen Inzidenzraten waren zwischen 2000 und 2013 bei Männern höher als bei Frauen (IRR = 1,28) [2].

Das Pankreaskarzinom ist weltweit die siebthäufigste krebsassoziierte Todesursache für beide Geschlechter [3]. Ca. 80 % der resezierten Patienten bekommen nach der Resektion ein Rezidiv und sterben letztendlich an ihrer Krankheit [4].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Es besteht vermutlich eine genetische Prädisposition im Zusammenhang mit Mutationen des PRSS-Gens. In einer Studie von 2012 wurden von Wei et al. 4 weitere Gene identifiziert, die

signifikant mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert sind: ABO, HNF1A, OR13C4 und SHH. Es wurde zudem nachgewiesen, dass ein G-Protein gekoppelter Signalweg ein signifikantes Risiko für die Erkrankung an einem Pankreaskarzinom ist [5]. Ogrendik et al. haben im Jahr 2017 beschrieben, dass orale Bakterien (Mikrobiome) eine wesentliche Rolle in der Entwicklung des Pankreaskarzinoms spielen. Sie sind für p53- und K-ras-Punktmutationen verantwortlich, die zur Entstehung des Pankreaskarzinoms führen [6].

Die Risikofaktoren, welche die Entstehung der Erkrankung begünstigen, kann man in angeborene und erworbene Risikofaktoren einteilen. Zu den **angeborenen** Risikofaktoren gehören genetische Krankheitsbilder und familiäre Belastungen, die insgesamt 2 bis 3 % der Neuerkrankungen ausmachen [7]. Dazu gehören beispielsweise:

- Familiäres Pankreaskarzinom (Familien mit mindestens 2 Verwandten ersten Grades mit Pankreaskarzinom)
- FAMMM (Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom-Syndrom) oder FAMMMPC (Familiäres atypisches multiples Muttermal-, Melanom- und Pankreaskarzinom-Syndrom) mit Keimbahnmutationen im CDKN2A-Gen
- Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) mit Keimbahnmutationen im STK11-Gen
- Hereditäre Pankreatitis mit Keimbahnmutationen im PRSS1- oder SPINK1-Gen
- Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen im BRCA1-, BRCA2- oder PALB2-Gen
- Tumorprädispositionssyndrome wie FAP oder HNPCC mit Keimbahnmutationen im APC-Gen sowie Ataxia Teleangiectasia mit Keimbahnmutationen im ATM-Gen

Die Ursachen des Pankreaskarzinoms sind noch nicht ausreichend bekannt, jedoch wurden durch verschiedene Studien einige **erworbene** Risikofaktoren identifiziert, welche die Wahrscheinlichkeit der Entstehung der Erkrankung erhöhen. Dazu gehören: Zigarettenrauch, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, diätetische Faktoren, Alkoholkonsum, Alter, Infektion mit *Helicobacter pylori* und chronische Pankreatitis [1] [8].

Es ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt, dass insbesondere Diabetes mellitus Typ 2 und das Metabolische Syndrom in engem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung des Pankreaskarzinoms stehen. Lee et al. haben 2018 diesen Zusammenhang nochmals nachgewiesen und gezeigt, dass das Risiko durch antidiabetische Medikation modifiziert werden kann (Metformin und DPP4-Inhibitoren) [9]. Ein hoher BMI und Adipositas sowie Diabetes mellitus Typ 2 in der Vorgeschichte stellen zudem einen Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms bei postmenopausalen Frauen dar [10].

Die chronische Pankreatitis wird neben dem Lebensalter als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung des Pankreaskarzinoms angesehen. Statistische Studien zeigen, dass etwa 1 von 50 davon betroffenen Patienten innerhalb von 10 Jahren ein Karzinom entwickelt. Die akute

Pankreatitis stellt ebenfalls einen bedeutenden Risikofaktor dar, denn es wurde ein Zusammenhang mit dem Tumormarker CA 19-9 nachgewiesen. Patienten mit akuter Pankreatitis und höheren Werten von CA 19-9 haben damit ein höheres Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Somit kann die akute Pankreatitis als Prognosefaktor herangezogen werden [11].

Neueste Studien haben gezeigt, dass auch inflammatorische und immunologische Faktoren bei der Entstehung eines dukalen Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) eine Rolle spielen. Laut Padoan et al. könnte eine systemische und lokale chronische Inflammation das Risiko für PDAC erhöhen. Eine PDAC-assoziierte Inflammation und besonders Zytokine wie TNF spielen vermutlich eine relevante Rolle bei der Größenzunahme, Metastasierung und Kachexie bei Patienten mit PDAC [12].

1.1.3 Histologische Subtypen und Stadieneinteilung

Pankreaskarzinome lassen sich in exokrine und endokrine Tumoren einteilen. Die endokrinen Tumoren machen nur 1 bis 2 % aller Pankreastumoren aus und entstehen aus den endokrinen Drüsenzellen. Die häufigsten malignen exokrinen Tumoren sind Varianten des dukalen Adenokarzinoms (PDAC), welches als das häufigste Malignom des Pankreas gilt (>85 %) [13]. Die untenstehende Tabelle zeigt einen Überblick über die wichtigsten Subtypen des Pankreaskarzinoms [14].

Tabelle 1: Histologische Einteilung des Pankreaskarzinoms (Quelle: Amboss)

Meist duktale Adenokarzinome	Selten azinäre Adenokarzinome	Selten neuroendokrine Tumoren (NET)
Veränderte Gangstrukturen mit ungleichmäßigem, mehrschichtigem Epithel	Veränderte Acinuszellen mit PAS-positivem Zytoplasma	– <i>Insulinom</i> – <i>Gastrinom</i> – <i>VIPom</i> – <i>Glucagonom</i>

Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation (2018) ist aussagekräftiger als die 7. Auflage im Hinblick auf die Prognostik der Überlebenszeit der Patienten nach einer radikalen Resektion und adjuvanten Chemotherapie [15].

Tabelle 2: Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms (Quelle: Onkopedia Leitlinie Pankreaskarzinom, 2018)

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4 oder T1-3	alle N oder N2	M0
IV	alle T	alle N	M1

Tabelle 3: Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms (Kriterien)

pT	Kriterien
pTis	Carcinoma in situ (incl. PanIN III)
pT1	Tumor <= 2 cm
pT1a	<0,5 cm (inkl. peripankreane Infiltration)
pT1b	0,5-1,0 cm (inkl. peripankreane Infiltration)
pT1c	1,0-2,0 cm (inkl. peripankreane Infiltration)
pT2	>2 cm und <4 cm (inkl. peripankreane Infiltration)
pT3	>4 cm (inkl. peripankreane Infiltration)
pT4	Gefäßinfiltration Truncus coeliacus / A. mesenterica sup. / A. hepatis communis

pN	Kriterien (lt. Leitlinie >= 12 Lymphknoten)
pNx	Beurteilung regionärer Lymphknoten nicht möglich
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
pN2	Metasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

pM	Kriterien
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

1.1.4 Therapie

Der Prozentsatz der PDAC-Patienten, bei denen eine radikale Tumorresektion möglich ist, beträgt weniger als 20 % [90]. Um die Behandlung für lokalisierte Pankreaskarzinome zu beurteilen, wird die Resektabilität analysiert [105]. Jeder Fall wird als resektabel, grenzwertig resektabel (*borderline resectable pancreatic cancer*, BRPC) oder lokal fortgeschritten (*local advanced pancreatic cancer*, LAPC) definiert, je nach Grad des Tumorkontakts und der Invasion in die Arteria mesenterica superior, die A. gastroduodenalis, die A. hepatica oder die Pfortader [105].

Ein multidisziplinäres Team (chirurgischer Onkologe, Radiologe, medizinischer Onkologe und Strahlenonkologe) diskutiert die besten Behandlungsoptionen. Eine neoadjuvante systemische Therapie, entweder mit oder ohne Radiatio, ist eine anerkannte Behandlung für resektable und grenzwertig resektable Karzinome [105]. Mit der modernen neoadjuvanten Chemotherapie können R0-Resektionen für die Mehrheit der nicht metastasierten Patienten mit CT-basierten, lokal fortgeschrittenen und nicht resektablen Tumoren erreicht werden [16]. Die mediane langzeitige Überlebenszeit bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren wäre nach einer neoadjuvanten Chemotherapie ebenfalls länger [17].

Die Resektionsformen orientieren sich an der Lokalisation des Tumors. Hier sind die Whipple-Operation, die linksseitige Pankreasresektion oder die totale Pankreatektomie zu erwähnen. Über die beiden Formen der Whipple-Operation wird noch diskutiert, laut Barreto et al. gibt es keine Unterschiede in der langzeitigen Morbidität, Mortalität und Survival. Die pyloruserhaltende Whipple-Operation (pp-Whipple) wird aber bevorzugt, weil sie mit kürzeren OP-Zeiten, einem niedrigeren intraoperativen Blutverlust und einer reduzierten Notwendigkeit für Bluttransfusionen assoziiert ist [18]. Eine adjuvante Chemotherapie nach kurativer Pankreasresektion verbessert die rezidivfreie Überlebenszeit [19]. Unheilbare, primär inoperable und fernmetastasierte Tumoren werden mit einer palliativen Chemotherapie mit Gemcitabinen behandelt. Obwohl eine zusätzliche Radiotherapie schmerzlindernd wirkt, verbessert sie laut Studien nicht das Langzeitüberleben [20].

1.2 Kachexie

1.2.1 Definition der Kachexie, Ursachen, Arten und diagnostische Kriterien

Das Wort „Kachexie“ kommt aus dem Altgriechischen und bedeutet „schlechter Zustand“ (aus gr. κακός „schlecht“ und ἕξις „Zustand“). Kachexie ist ein zerstörerischer chronischer Zustand, gekennzeichnet von ungewolltem Gewichtsverlust, Muskelschwund, abnormalem Fettmetabolismus, Anorexie und Fatigue [21]. Fearon et al. definieren Kachexie als ein multifaktorielles Syndrom, das durch einen Verlust an Muskelmasse und gleichzeitig durch einen möglichen

Verlust an Fettmasse gekennzeichnet ist und durch konventionelle Ernährungstherapie nicht komplett umkehrbar ist [22]. Kachexie ist demnach eine Kombination aus reduzierter Nahrungsaufnahme und metabolischen Veränderungen, insbesondere einem gesteigerten Katabolismus und Entzündungsreaktion [23]. Die Mechanismen der Kachexie im Gewebeniveau sind durch eine Aktivierung von Entzündung, Proteolyse, Lipolyse und Autophagie charakterisiert [23]. Auch wenn die genauen Mechanismen und die Signalwege der Entzündung noch nicht ausreichend geklärt sind, ist bekannt, dass inflammatorische Zytokine wie Interleukin-6, TNF- α , IL1-B und Interferon- γ eine wesentliche Rolle bei diesem Prozess spielen.

Laut Studien spielt der kachektische Zustand eine große Rolle in der Regenerationsfähigkeit der Muskulatur, indem er den Regenerationsprozess hemmt [24]. Der dadurch ausgelöste Muskelverlust ist, ebenso wie der Fettverlust, demnach ein wesentliches Element der Kachexie. Rezente Studien zeigen, dass Veränderungen im Lipidstoffwechsel ein signifikanter Faktor in der Entwicklung von Kachexie sind. Lipolyse und WAT (white adipose tissue) -Thermogenese spielen eine wesentliche Rolle beim Verlust der Fettgewebe bei Krebspatienten [25].

Abgesehen von Krebserkrankungen gibt es jedoch noch andere kritische Pathologien, die Kachexie verursachen können: Infektiöse Erkrankungen wie AIDS und Tuberkulose, metabolische Azidose, chronische Pankreatitis, chronische obstruktive Lungenerkrankungen und einige metabolische Syndrome wie Diabetes mellitus Typ 1 (neuropathische Kachexie) und Hyperthyreoidismus können diesen Zustand ebenfalls hervorrufen.

Es gibt verschiedene Ansichten hinsichtlich der diagnostischen Kriterien der Kachexie. Fearon et al. definieren Kachexie als einen Gewichtsverlust von mehr als 5 % über 6 Monate oder von mehr als 2 % bei Patienten mit vorheriger Reduktion des BMI ($< 20\text{kg/m}^2$) oder der Muskelmasse [22]. Fearon et al. entwickelten auch ein 3-Stufen-Modell der Kachexie, bestehend aus Präkachexie, Kachexie und refraktärer Kachexie (Tab.4). Bei anderen Studien nimmt ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % einen signifikanten Stellenwert ein. Von einer Kachexie von mehr als 10 % des Körpergewichts sind mehr als 80 % der Patienten mit Krebserkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes betroffen, was einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hat [26].

Die Ausprägung und Frequenz der Kachexie ist bei den verschiedenen Krebserkrankungen unterschiedlich. Von einer ausgeprägten Kachexie sind über 85 % der Patienten mit Pankreaskarzinom betroffen [27].

Tabelle 4: Das 3-Stufen-Modell der Kachexie nach Fearon et al., 2011 [22].

Präkachexie	Kachexie	Refraktäre Kachexie
– Gewichtsverlust $\leq 5\%$ – Appetitlosigkeit, Anorexie – Frühe klinische metabolische Veränderungen	– Gewichtsverlust $\geq 5\%$ oder – BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ und Gewichtsverlust $> 2\%$ oder – Sarkopenie und Gewichtsverlust $> 2\%$ – Systemische Inflammation	– Progrediente Tumorerkrankung mit fehlendem Ansprechen auf Tumorthherapie – Kein Ansprechen auf Ernährungstherapie – Niedrige Performance – Lebenserwartung < 3 Monate

1.2.2 Klinische Bedeutung der Kachexie

Unter Kachexie versteht man eine Form der Unterernährung, bei der die Krebserkrankung den Metabolismus verändert. Aus diesem Grund ist es auch nicht möglich, den Prozess durch Ernährungstherapie aufzuheben [28]. Laut einer Studie von Vazeille et al. zeigten die meisten kachektischen Krebspatienten einen Hypermetabolismus. Bei metastasierten Patienten war der Hypermetabolismus mit klinischen und biologischen Kachexie-Markern und mit einer schlechteren Überlebenszeit assoziiert [29]. Viele Studien stimmen darin überein, dass sich kachektische Patienten in einigen Blutparametern und klinischen Parametern von nicht kachektischen Patienten unterscheiden: Kachektische Patienten haben höhere CRP-Werte und niedrigere Albumin- und Hämoglobinwerte [30]. Sie leiden zudem an multiplen Symptomen wie Anämie, reduzierter Nieren- und Leberfunktion mit Elementen der Cholestase sowie an einer niedrigeren Performance und Lebensqualität [31]. Kachexie und Malnutrition sind folglich signifikante Prädiktoren des Langzeitüberlebens [32].

1.2.3 Kachexie bei Pankreaskarzinom

Wenn wir Kachexie als einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % definieren, dann ist eine Kachexie in mehr als 80 % der Patienten mit einer Krebserkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes vorhanden und hat einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit [26]. Ca. 40 % der Patienten mit Pankreaskarzinom sind vor der operativen Resektion von Kachexie betroffen [26].

Es wurde gezeigt, dass kachektische Patienten mit PDAC an höheren Tumorstadien leiden, eine reduzierte Lungenfunktion und weniger Fettgewebe aufweisen sowie schlechtere Resektionsraten und eine reduzierte Gesamtüberlebenszeit haben [26]. PDAC-Patienten mit Kachexie leiden auch an einer geringen Toleranz auf Krebstherapien [33]. Bei malignen Erkrankungen wie PDAC entwickelt sich eine Kachexie schneller als bei benignen Erkrankungen wie etwa bei chronischer Pankreatitis. Dies unterscheidet die Krebskachexie deutlich von anderen

Kachexieformen [34]. Weitere rezente Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen Kachexie und einer schlechteren Überlebenszeit, zeigen aber auch, dass die Effekte der Kachexie bei PDAC durch Chemotherapie modifizierbar sind [35]. Der Einfluss der Kachexie auf die Gesamtüberlebenszeit ist auch von den jeweiligen Phänotypen abhängig: Die Überlebenszeit von Patienten mit einer Fett-Kachexie ist genauso schlecht wie bei Patienten mit einer Fett-Muskel-Kachexie, was deutlich macht, dass das Fettgewebe eine sehr wichtige Rolle beim Kachexie-Mechanismus und bei der Mortalität von Patienten mit PDAC spielt [36].

Die molekularen Signalwege der Kachexie bei PDAC sind noch nicht vollständig verstanden, weshalb sich Studien zunehmend auch mit dieser Problematik beschäftigen. Diese Mechanismen sind teilweise mit der lokalen und systemischen Immunantwort des Körpers gegen den Krebs verbunden [37]. Zhu et al. kamen zu dem Schluss, dass MyD88 (Myeloid differentiation factor 88) eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des PDAC und in der Entwicklung von Kachexie spielt [38]. Außerdem sind inflammatorische Mediatoren wie Interleukine von großer Bedeutung und mit dem Mechanismus der Kachexie bei PDAC positiv assoziiert. Erhöhte IL-8-Werte im Serum korrelieren signifikant mit Kachexie und Sarkopenie bei PDAC und können als prognostische Faktoren herangezogen werden [39]. Auf der anderen Seite steht laut Ramsey et al. IL-6 mit Kachexie nicht in Zusammenhang [40].

Rezente Studien fokussieren sich immer mehr auf das Zusammenspiel zwischen immunologischen und inflammatorischen Faktoren und die Regulation der Kachexie bei PDAC. Eine Studie von 2020 hat die Rolle der Makrophagen bei Kachexie untersucht und ist zu der Schlussfolgerung gekommen, dass es eine negative Korrelation zwischen CD163-positiven Makrophagen und Muskelgewebe gibt, Makrophagen also die Muskelatrophie bei Patienten mit PDAC fördern [41].

Laut Shakri et al. sind der Zinktransporter Zip14 sowie eine alterierte Zink-Homöostase kritische Mediatoren für die Entwicklung der Kachexie bei Patienten mit Pankreaskarzinom und bei anderen Krebsarten wie Kolon-, Lungen- und Mammakarzinom [33].

Ein besseres Verständnis der molekularen Signalwege der Kachexie bei PDAC kann Fortschritte in der Target-Therapie der Kachexie ermöglichen. Eine Ernährungsstrategie für kachektische PDAC-Patienten wäre eine ketonreiche Diät, die Einnahme von Silibinin, das das Wachstum der Krebszellen verhindert, sowie der Verzehr ungesättigter Fettsäuren (insbesondere Omega-3), die eine regulatorische Wirkung auf den Metabolismus haben sollen [42]. Viele Studien betonen die Wichtigkeit einer multimodalen Therapie, bestehend aus Omega-3-Fettsäuren, Training und antiinflammatorischen Medikamenten wie Colecoxib [43].

In der folgenden grafischen Darstellung (Abb. 1) der Arbeitsgruppe Bachmann et al. kann man die Relevanz der Kachexie auf die Überlebenszeit deutlich erkennen [116].

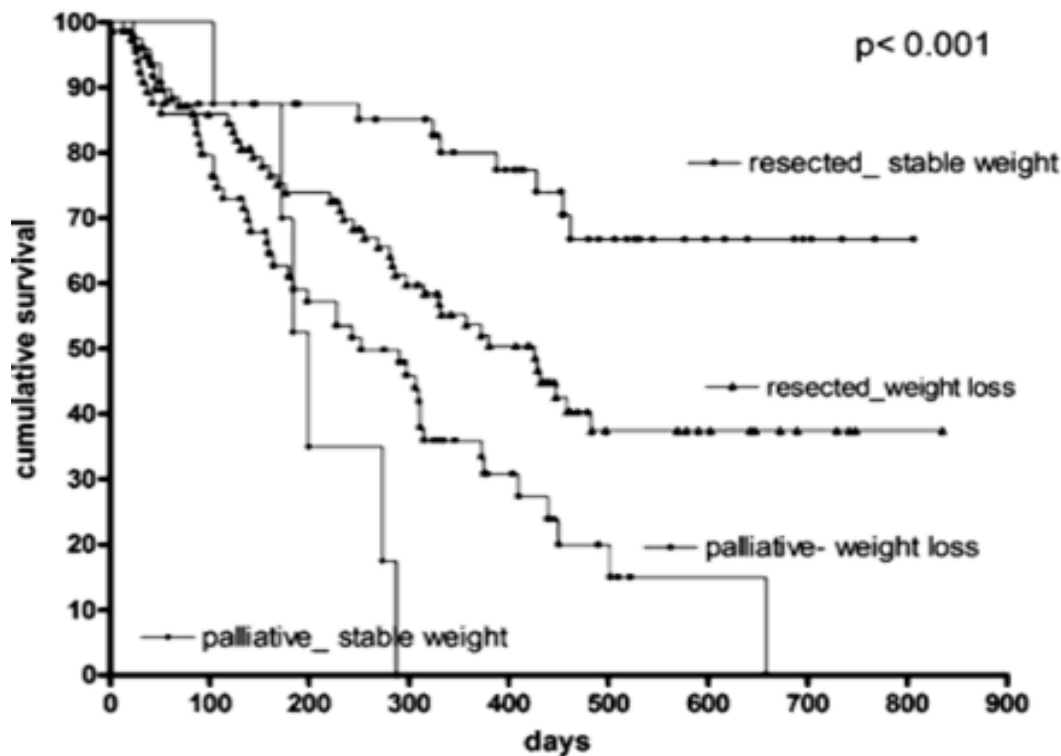


Abbildung 1: Signifikanter Einfluss der Kachexie auf die Überlebenszeit (Quelle: Bachmann et al., Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008, Volume 12, Issue 7)

1.2.4 Behandlung der PDAC-Kachexie

Obwohl die Untersuchung und Behandlung der Krebskachexie Schwerpunkt von mehreren Forschungsgruppen sind, gibt es bisher keine zugelassenen oder einheitlichen Therapien für die Behandlung der Kachexie. Die genauen Mechanismen der Entwicklung einer Kachexie sind noch nicht vollständig verstanden und die Definition und Diagnostizierung der Kachexie sind in den verschiedenen Arbeitsgruppen nicht einheitlich.

2014 schlugen Bachmann et al. eine multimodale therapeutische Intervention der Kachexie bei Patienten mit PDAC vor. Dieses Konzept enthält eine schrittweise Kombination von nutritionalen, diätetischen (L-Carnitin, Antioxidantien, Lactoferrin), pharmakologischen (Progesteron, NSAIDS, COX-2-Inhibitoren), physikalischen und psychologischen Maßnahmen [44].

Da vorherige Studien eine positive Korrelation zwischen TNF- α und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung und Metastasierung von PDAC zeigten, wären die Therapien mit TNF- α -Inhibitoren interessant. Neueste Studien fokussieren sich auf die Strukturen des angeborenen Immunsystems als mögliche Therapieoptionen. Die Studie von Michaelis et al. aus dem Jahr 2019 hat gezeigt, dass ein TLR7/8-Agonist einen Anti-Tumor-Effekt hat und eine Abschwächung der Kachexie sowie ein verbessertes Survival in Mausmodellen mit PDAC induziert [45]. Die Arbeitsgruppe von Lu hat gezeigt, dass hohe Werte des proinflammatorischen Zytokins IL-20 mit einem schlechteren Gesamtüberleben bei PDAC-Patienten korrelieren und dass eine

Target-Therapie mit monoklonalen IL-20 Antikörpern positive Effekte auf die Abschwächung der Kachexie und das Gesamtüberleben zeigt [46].

1.3 Sarkopenie

1.3.1 Definition der Sarkopenie, Ursachen, Arten und diagnostische Kriterien

Irvin H. Rosenberg hat im Jahr 1989 auf einer Konferenz in Albuquerque, New Mexico, zum ersten Mal den Begriff der Sarkopenie definiert. Das Wort „Sarkopenie“ kommt aus dem Altgriechischen: „Sarx“ (gr. σάρξ) bedeutet Fleisch und „penia“ (gr. πενία) bedeutet Mangel oder Verlust. Diese Definition beschreibt die altersabhängige, physiologische Abnahme der Skelettmuskelmasse und die damit verbundene Einschränkung der Funktionalität [47].

Die Sarkopenie bei älteren Menschen bezeichnet den physiologischen Abbau der Skelettmuskelmasse und die daraus resultierende funktionelle Einschränkung. Als Ursache der Sarkopenie wird eine unverhältnismäßige Zunahme des Katabolismus der Muskelproteine und/oder eine Abnahme der Synthese dieser Proteine angenommen [112]. Es wurde auch gezeigt, dass der altersabhängige Verlust an Muskelmasse durch einen progressiven Verlust an Motoneuronen verursacht wird und mit einer reduzierten Anzahl und Größe der Muskelfasern verbunden ist [48]. Weil dieser Verlust nicht adäquat durch die Innervierung der Motoneuronen von den übrigen Muskelfasern kompensiert werden kann, kommt es zu einer progressiven Abnahme der Muskelfunktion [48]. Daraus kann man schlussfolgern, dass Sarkopenie nicht nur einen Verlust an Muskelmasse bedeutet, sondern auch eine Abnahme der Muskelfunktion. Sarkopenie umfasst folglich den beschleunigten Verlust an Muskelmasse und Muskelfunktion und begünstigt dadurch die Zunahme an nachteiligen Ereignissen wie Stürzen, Gebrechlichkeit, Behinderung, Hospitalisierung und Mortalität [49].

Die Autoren der europäischen Arbeitsgruppe der Sarkopenie bei älteren Menschen (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) haben zwei Arten der Sarkopenie definiert: die **primäre** und die **sekundäre** Sarkopenie. Während die primäre Sarkopenie altersassoziiert ist und daher am meisten bei älteren Menschen beobachtet wird, kann die sekundäre Sarkopenie auch bei jüngeren Patienten auftreten, wenn Faktoren wie niedrige physikalische Aktivität, Krankheit oder Malnutrition vorliegen [50]. Die folgende Tabelle zeigt im Detail die unterschiedlichen Kategorien der Sarkopenie nach Ursache.

Tabelle 5: Kategorien der Sarkopenie nach Ursache (Quelle: EWGSOP [50])

Primäre Sarkopenie	Sekundäre Sarkopenie
Keine andere offensichtliche Ursache (außer Altern)	Aktivitätsassoziiert: Bettruhe, sedentärer Lebensstil, 0-Schwerkraft-Bedingungen Krankheitsassoziiert: assoziiert mit schwerem Organversagen (Herz, Lunge, Leber, Niere, Gehirn), Entzündungen, maligne oder endokrine Erkrankungen Ernährungsassoziiert: inadäquate Diät, Malabsorption, gastrointestinale Erkrankungen oder Medikamente, die Anorexie verursachen

Die Schwere des sarkopenen Zustandes kann durch Stadien dargestellt werden, was für die klinische Steuerung der sarkopenen Patienten hilfreich ist. Die EWGSOP hat eine Einteilung in 3 Stadien vorgeschlagen:

1. „Präsarkopenie“: Dieses Stadium ist von einer niedrigen Muskelmasse ohne Einfluss auf die Muskelstärke oder die physikalische Performance charakterisiert.
2. „Sarkopenie“: Dieses Stadium ist von einer niedrigen Muskelmasse mit reduzierter Muskelstärke oder reduzierter physikalischer Performance charakterisiert.
3. „Schwere Sarkopenie“: Dieses Stadium ist vorhanden, wenn alle drei Kriterien erfüllt sind (niedrige Muskelmasse, niedrige Muskelstärke und niedrige physikalische Performance) [50].

Tabelle 6: Stadien der Sarkopenie (Quelle: EWGSOP)

Stadium	Muskelmasse	Muskelstärke	Performance
Präsarkopenie	↓		
Sarkopenie	↓	↓	oder ↓
Schwere Sarkopenie	↓	↓	↓

Für die Charakterisierung und klinische Diagnostizierung der Sarkopenie gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die EWGSOP hat einen Algorithmus zur Diagnostik und Quantifizierung der Schwere der Sarkopenie entwickelt [51]. Dieser beinhaltet die Messung der Ganggeschwindigkeit, die Messung der Muskelkraft mittels der Handkraft und die Messung der Muskelmasse anhand BIA oder DXA [51]. Die folgende Darstellung (Abb. 2) zeigt eine Zusammenfassung dieses Algorithmus.

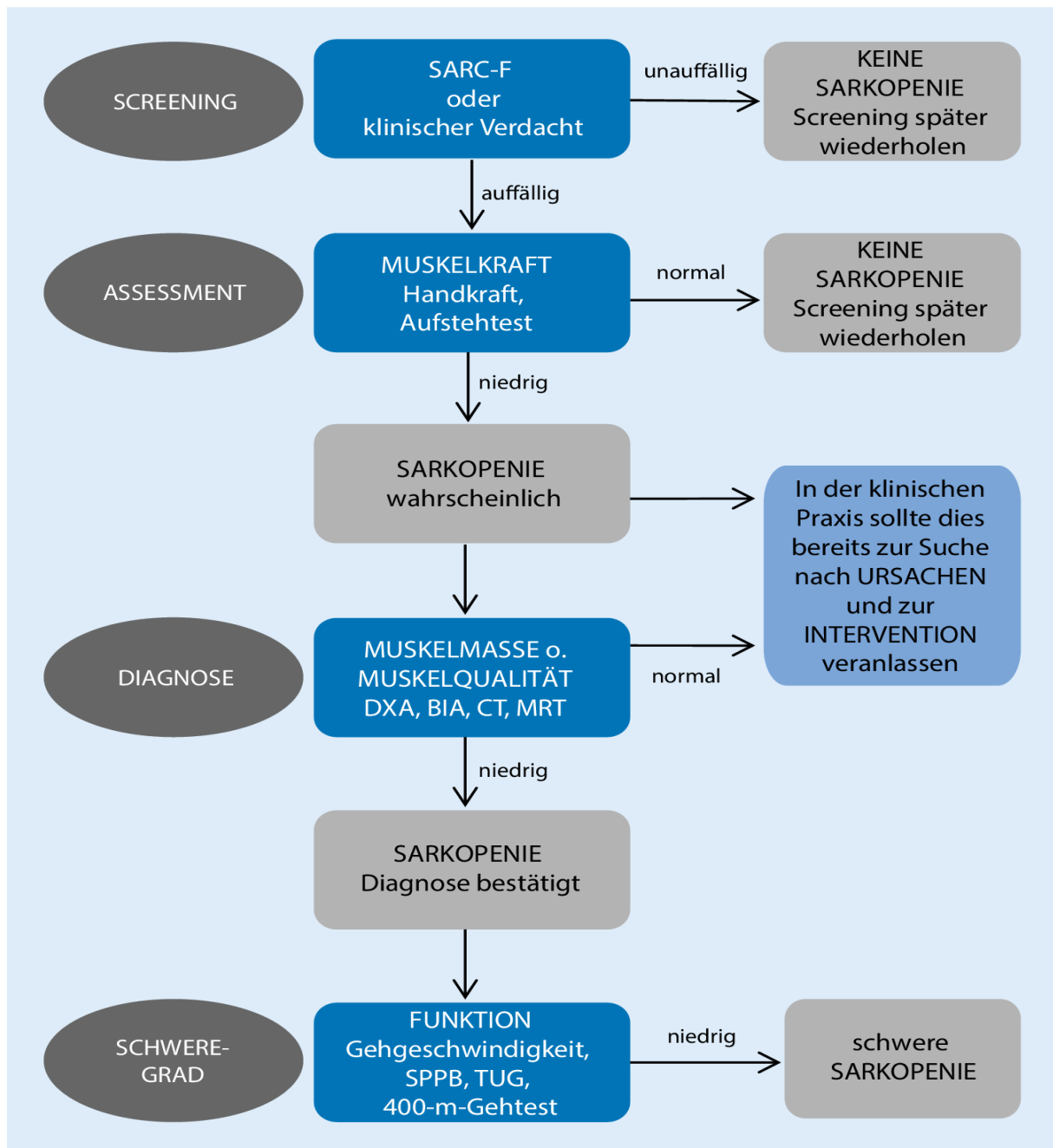


Abbildung 2: Sarkopenie-Diagnostik Algorithmus [51] (Quelle: Übersetzung des EWGSOP Algorithmus)

1.3.2 Epidemiologie der Sarkopenie

Die physiologische, altersbedingte Sarkopenie kann schon im 50. Lebensjahr auftreten. Der Prozess beschleunigt sich ab dem 70. Lebensjahr. Ab dem 50. Lebensjahr nimmt die Muskelmasse um ca. 0,8 % jährlich ab [52]. Eine Studie von 2015 zur Epidemiologie der Sarkopenie hat epidemiologische Werte zu den verschiedenen Komponenten der Sarkopenie wie Muskelmasse, Muskelstärke und physikalische Performance ermittelt. Eine niedrige Muskelmasse tritt mit einer Prävalenz von 20 % bei Menschen zwischen 70 und 79 Jahren und bei 30 % der

Menschen auf, die älter als 80 Jahre sind. Von einer erniedrigten Muskelstärke sind ca. 60 % der Männer und 40 % der Frauen zwischen 65 und 74 Jahren betroffen [53].

Zwischen den beiden Geschlechtern gibt es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des altersabhängigen Verlusts der Muskelmasse: Obwohl Männer eine höhere Muskelmasse im Vergleich zu Frauen haben, nimmt die Muskelmasse bei beiden Geschlechtern vergleichbar ab, wie eine Studie von Shaw et al. aus dem Jahr 2017 zeigen konnte [54]. Diese Studie hat auch ethnische Unterschiede bei der altersabhängigen Sarkopenie analysiert. Demnach sind schwarze Populationen bekannt für eine höhere Muskelmasse im Vergleich zu weißen und asiatischen Populationen. Diese hohen Werte an Muskelmasse korrelieren aber nicht mit der Muskelstärke und Funktion, denn nicht-weiße Populationen zeigen laut Shaw et al. eine schnellere Abnahme der Muskelstärke und Funktion im Vergleich zu weißen Populationen [54].

1.3.3 Sarkopenische Adipositas

Das Konzept der sarkopenischen Adipositas wurde zum ersten Mal von Baumgartner im Jahr 2000 beschrieben. Er definiert die sarkopenische Adipositas als eine Kombination von einem Skelettmuskelmasse-Index, der kleiner als 2 Standardabweichungen unter der geschlechtsspezifischen Referenz für junge, gesunde Menschen ist, sowie einem Körperfettanteil von mehr als 27 % bei Männern und 38 % bei Frauen [55]. Sarkopenische Adipositas ist demnach eine Kombination aus Sarkopenie und Adipositas.

Die sarkopenische Adipositas tritt zunehmend bei Erwachsenen auf, die älter als 65 Jahre sind. Dadurch erhöht sich das Risiko für das geriatrische Syndrom, kombiniert mit den Komplikationen von Sarkopenie und Obesität [56]. Die steigende Prävalenz und die ernsthaften Folgen der sarkopenischen Adipositas stellen ein gesundheitliches Risiko für die alternde Gesellschaft dar [57]. Allerdings sind die genauen Prävalenzzahlen der sarkopenischen Adipositas nicht aussagekräftig genug, da eine universelle Definition von Sarkopenie fehlt und es verschiedene Techniken bei der Messung der Body Composition-Parameter gibt [58]. Eine prospektive Studie über 14 Jahre mit Menschen älter als 60 Jahre, durchgeführt von der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), hat eine Prävalenz der sarkopenischen Adipositas von 33,5 % bei Frauen und von 12,6% bei Männern ermittelt [59].

Die sarkopenische Adipositas hat eine multifaktorielle komplexe Genese. Die Risikofaktoren für die Entwicklung der Sarkopenie und Adipositas sind häufig sehr ähnlich. Es ist also nicht überraschend, dass beide Zustände gleichzeitig auftreten [60]. Ein gemeinsamer Risikofaktor für Sarkopenie und Adipositas ist der reduzierte Energieaufwand, besonders bei älteren Menschen, als Ergebnis der geringen körperlichen Bewegung [61]. Dies führt zu einer Zunahme des Körperfettanteils und zu einer Abnahme der Muskelmasse. Weitere Faktoren, die eine Rolle bei der Entwicklung der sarkopenischen Adipositas spielen, sind Lebensstil, hormonelle

Faktoren (Insulinresistenz, Vitamin D), oxidativer Stress, neuromuskuläre Veränderungen sowie vaskuläre und immunologische Faktoren (proinflammatorische Zytokine) [62].

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Sarkopenie und Adipositas synergistisch bezüglich der gesundheitlichen Komplikationen agieren. Sie erhöhen das Mortalitätsrisiko, verschlechtern Behinderungen und erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten [63]. Tolea et al. haben gezeigt, dass Menschen mit sarkopenischer Adipositas ein erhöhtes Risiko für eine kognitive Behinderung und niedrigere Performance bei der globalen Kognition haben, im Vergleich zu Menschen, die isoliert an Sarkopenie oder Adipositas leiden [64]. Eine Follow-up-Studie von Petermann-Rocha et al., die über einen Zeitraum von 7 Jahren durchgeführt wurde, hat gezeigt, dass sarkopenische Adipositas auch mit einer erhöhten Inzidenz für respiratorische Erkrankungen assoziiert ist und dass Sarkopenie die Mortalität an respiratorischen Krankheiten erhöht, was hingegen nicht bei isoliert adipösen Patienten beobachtet wird [65].

1.3.4 Behandlung der Sarkopenie

Da Sarkopenie mit ernsthaften unerwünschten gesundheitlichen Folgen verbunden ist, haben verschiedene Arbeitsgruppen zu Behandlungsmöglichkeiten geforscht. Obwohl Sarkopenie klinisch relevant ist, wird sie nach unserer Beobachtung oft im klinischen Alltag nicht identifiziert oder behandelt. Laut der Studie von Dhillon et al. aus dem Jahr 2017 über das klinische Management der Sarkopenie besteht der primäre Fokus bei der Behandlung in der physikalischen Therapie mit Muskelverstärkung und Gangtraining. Gemäß der Studie gibt es keine medikamentösen Varianten für die Behandlung der Sarkopenie [66]. Aktuell sind noch keine spezifischen Medikamente für die Behandlung von Sarkopenie zugelassen. Allerdings werden verschiedene wirkungsaktive Mittel wie Wachstumshormone, anabolische oder androgenische Steroide, selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren, appetitstimulierende Mitteln, Myostatin-Inhibitoren, β -Agonisten, ACE-Hemmer und Troponin-Aktivatoren empfohlen, die eine wechselhafte Wirksamkeit gezeigt haben [67].

Zurzeit werden daher körperliches Training, Proteinsupplemente und Vitamin D als Hauptbehandlung der Sarkopenie eingesetzt. Auch eine hochdosierte Testosteron-Therapie erhöht die Muskelstärke und Muskelfunktion, hat aber mehrere limitierende Nebenwirkungen [68]. Medikamente mit einem Potential für die Behandlung der Sarkopenie sind auch Myostatin-Antikörper, Activin-Rezeptor-Antikörper, der Ghrelin Rezeptor Agonist Anamorelin sowie die Behandlung mit Stammzellen, die sich jedoch noch in einer experimentellen Phase befindet [69].

Allerdings gibt es aktuell keine Gewissheit hinsichtlich der Vorteile des körperlichen Trainings bei der Behandlung von Sarkopenie. Ein Review von Moore et al. 2020, in dem 7 Studien mit insgesamt 619 Teilnehmern analysiert wurden, hat ergeben, dass es an hochwertigen Studien fehlt, die zur Behandlung der Sarkopenie durch Training forschen [70].

1.3.5 Sarkopenie und sarkopenische Adipositas bei Pankreaskarzinom

Im September 2016 wurde die Sarkopenie als eigenständige Krankheit in die ICD-10 mit der Kodierung M62.84 aufgenommen. Das war ein großer Schritt bei der Anerkennung der Sarkopenie als Krankheit [71]. Außerdem können verschiedene Pathologien von einer Sarkopenie als sekundärem Zustand begleitet werden. Zu den Krankheiten, die eine sekundäre Sarkopenie verursachen, gehören maligne Karzinome, Diabetes mellitus Typ 2, COPD, Herzversagen, Nierenversagen und andere [72].

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Sarkopenie einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben und die Mortalität bei Patienten mit Karzinomen hat. Laut eine Studie von 2019 hat Sarkopenie eine negative Auswirkung auf das postoperative Ergebnis bei resezierten Patienten mit kolorektalem Karzinom sowie auf das Gesamtüberleben und Rezidiv [73]. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch bei anderen Krebsarten. Sarkopenie ist mit einer verkürzten medianen Überlebenszeit auch bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom assoziiert [74].

Sarkopenie ist zudem ein häufiges Phänomen bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Laut Chan et al. leiden ca. 65 % der Patienten mit Erstdiagnose Pankreaskarzinom zusätzlich an einer Sarkopenie [75]. Laut mehreren Metaanalysen ist die Überlebenszeit bei Pankreaskarzinom-Patienten mit Sarkopenie kürzer. Außerdem ist Sarkopenie mit einer erhöhten Toxizität und reduziertem Gesamtüberleben bei Pankreaskarzinom-Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, verbunden, wobei auch die Chemotherapie selbst die Sarkopenie verschlechtern kann [75]. Laut einer Metaanalyse (Ende 2019) von 42 Studien mit insgesamt 7.619 Patienten mit Pankreaskarzinom ist Sarkopenie mit erhöhter perioperativer Mortalität und reduziertem Gesamtüberleben, nicht aber mit Komplikationen wie Pankreasfisteln assoziiert [76]. Laut Choi et al. ist die präoperative Sarkopenie mit einer reduzierten Überlebenszeit nach Resektion verbunden. Ein beschleunigter Muskelabbau postoperativ hat demnach einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Pankreaskarzinom [77] (Abb. 3).

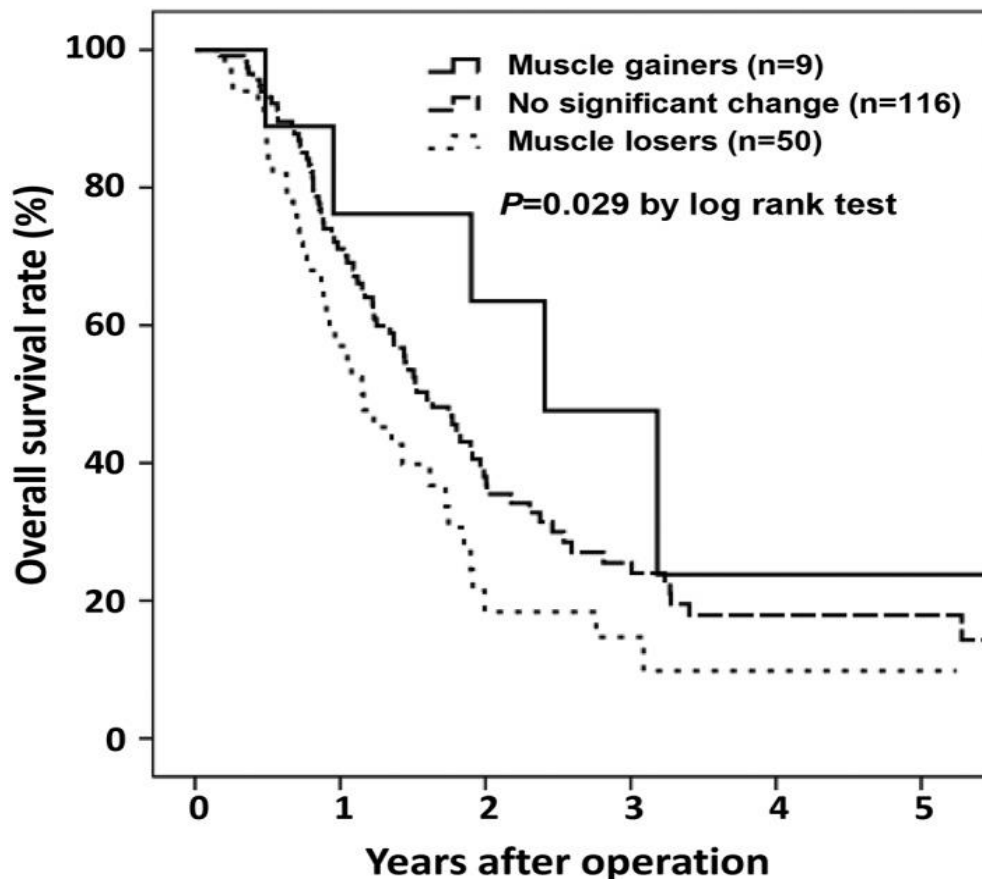


Abbildung 3: Muskelabbau und Gesamtüberleben nach Pankreasresektion (Quelle: Choi M.H. et al., 2018)

Mehrere Studien haben die Auswirkungen von Sarkopenie und sarkopenischer Adipositas auf den postoperativen Outcome und die Komplikationen nach einer Pankreasresektion erforscht. Eine Metanalyse von 13 Studien mit insgesamt 3.608 Pankreaskarzinom-Patienten hat gezeigt, dass Patienten mit Sarkopenie einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt haben als Patienten ohne Sarkopenie. Die Metaanalyse hat aber keinen signifikanten Unterschied zwischen sarkopenen und nicht-sarkopenen Patienten in Bezug auf postoperative Komplikationen wie verzögerte Magenentleerung, Gallenleckage, Wundinfektionen und allgemeine postoperative Morbidität gefunden [78]. Die Studie hat allerdings gezeigt, dass Patienten mit sarkopenischer Adipositas eine erhöhte Inzidenz für Pankreasfisteln Grad B und C haben [78]. Auch eine Studie aus dem Jahr 2020 hat gezeigt, dass sarkopenische Adipositas der einzige prädiktive Faktor für postoperative Pankreasfisteln nach Pankreaskopfresektion ist [79]. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich vermuten, dass sarkopenische Adipositas im Vergleich zur isolierten Sarkopenie mit mehreren postoperativen Komplikationen bei PDAC-Patienten assoziiert ist.

Die Arbeitsgruppe Basile et al. hat nochmals bestätigt, dass Sarkopenie bei Patienten mit Pankreaskarzinom mit erhöhter Toxizität der Chemotherapie, Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, Reduktion der Adhärenz der Antikrebs- Therapie sowie mit einer Verschlechterung

der Lebensqualität und des Survivals verbunden ist [80]. Sakamoto et al. haben in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass Sarkopenie ein nützlicher prognostischer Faktor ist und dass die Kombination von Sarkopenie und Rezidivzeit für ein genaueres Vorhersagen der postrezidiven Überlebenszeit hilfreich ist [81].

Eine Metaanalyse, bestehend aus 2.297 Patienten, hat zudem gezeigt, dass sarkopenische Adipositas signifikant mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert ist [82]. Okumura et al. haben nachgewiesen, dass viszerale Adipositas und sarkopenische viszerale Adipositas mit einer erhöhten Mortalität und erhöhten Rezidivraten nach einer Pankreasresektion assoziiert sind [83].

1.4 Body Composition (Körperzusammensetzung)

1.4.1 Bisheriger Forschungsstand

Kachexie wird von Veränderungen der Body Composition-Parameter begleitet, d. h. dem Verlust von Skelettmuskelmasse und Fettmasse [91] [92]. Bei Krebspatienten mit Gewichtsabnahme sind die Evaluation des BMI, der Prozentsatz der Gewichtsabnahme, die Nahrungsaufnahme, die Lebensqualität, die physikalische Performance, die Biomarker, der Energieaufwand sowie die Body Composition wichtig, um die Kachexie zu messen und therapeutische Interventionen zu implementieren [91]. Als standardisierte Behandlungen für gastrointestinale Krebsformen führen die chirurgische Resektion und die perioperative adjuvante Chemotherapie unvermeidbar zu Veränderungen in der Body Composition [95]. Die Analyse der Parameter der Body Composition liefert also wichtige phänotypische Informationen, die einen prognostischen Wert haben [94].

PDAC ist mit komplexen Veränderungen der Body Composition-Parameter assoziiert, denn die klinischen und metabolischen Merkmale von PDAC führen zu Kachexie [89]. Mehrere Arbeitsgruppen haben bisher durch verschiedene Methoden die Body Composition-Parameter bei PDAC und anderen gastrointestinalen Krebsarten gemessen und diese als quantitative Biomarker zur Evaluation/Prädiktion des Therapieansprechens (Resektion oder Chemotherapie) sowie zum Vergleich der verschiedenen Resektionsmethoden verwendet. Neueste Studien haben Veränderungen in den Body Composition-Parametern untersucht, die kurz nach der operativen Resektion sowie während einer adjuvanten Chemotherapie aufgetreten sind (zusammengefasst in den Tabellen 7a-c [95]).

Die Veränderungen der Body Composition können wichtige prognostische Faktoren für die Überlebenszeit und für die Komplikationen bei PDAC-Patienten sein. Es gibt auch Berichte, die zeigen, dass eine auf der Body Composition basierende Dosierung der Chemotherapie im

Gegensatz zu konventionellen Messungen wie Gewichtsmessungen bei der Reduktion der Toxizität der Behandlung hilft [90].

Die bisherigen Studien sind sich aber bezüglich des Einflusses von SMAI/Sarkopenie auf die Gesamtüberlebenszeit nicht einig. Die meisten Arbeitsgruppen zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Sarkopenie/SMAI und ein verkürztes Gesamtüberleben. Andere zeigen wiederum, dass SMAI keinen prognostischen Wert auf das Gesamtüberleben hat (Metaanalyse [103]).

Mehrere Studien haben den Einfluss von präoperativen Body Composition-Parametern auf das Gesamtüberleben bei PDAC-Patienten untersucht. Choi et al. haben gezeigt, dass Sarkopenie und der Verlust von SMAI eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben [84]. Sugimoto et al. zeigten ebenso, dass ein niedrigerer SMAI einen prädiktiven Faktor für eine kürzere Gesamtüberlebenszeit sowie eine kürzere rezidivfreie Überlebenszeit bei PDAC-Patienten nach Resektion darstellt. Kürzere Überlebenszeiten wurden besonders bei Frauen beobachtet [98].

Guarneri et al. untersuchten die prognostische Rolle von CT-gemessenen präoperativen Body Composition-Parametern bei resezierten Patienten: Demnach beeinflusst die präoperative Body Composition der Patienten nicht die Gesamtüberlebenszeit nach einer Pankreasresektion [97].

Okumura et al. wiesen nach, dass viszerale Adipositas und sarkopenische viszerale Adipositas, genauso wie eine niedrige Muskelmasse und -qualität, eng mit Mortalität und Rezidiven nach einer Resektion bei Pankreaskarzinom assoziiert sind [101].

Jin et al. haben durch CT bestimmte Body Composition-Parameter als quantitative Biomarker zum Vergleich von pyloruserhaltenden vs. Pylorus nicht-erhaltenden operativen Methoden bei PDAC verwendet. Es wurde deutlich gemacht, dass die pyloruserhaltende Methode einen protektiven Effekt auf das viszerale Fettgewebe hat. Eine pyloruserhaltende Operation kann demnach dazu beitragen, eine bessere Aufrechterhaltung der viszeralen Fettmasse sowie der Albuminwerte im Blut zu garantieren [87]. Die Studie zeigte zudem für beide Gruppen eine signifikante Abnahme der Skelettmuskelmasse sowie der totalen Fettgewebemasse nach Resektion, unabhängig vom Resektionstyp [87].

Andere Arbeitsgruppen untersuchten die Auswirkung der Veränderungen der Body Composition-Parameter bei PDAC-Patienten während/nach einer neoadjuvanten Chemotherapie auf die Gesamtüberlebenszeit nach einer Pankreasresektion. Der Psoas Major-Volumenindex (PMI) und der Volumenindex des abdominalen sowie viszeralen Fettes reduzierten sich signifikant nach einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie (NACRT). Der Verlust von Muskelmasse während NACRT war ein unabhängiger Risikofaktor für das Survival bei PDAC-Patienten [99].

Studien zur Body Composition wurden auch im Hinblick auf andere gastrointestinale Tumoren publiziert. Fujisawa et al. haben in einer retrospektiven Studie von 174 Patienten mit resektablem Ösophaguskarzinom den Impact der Resektion des Ductus thoracicus auf die Body Composition-Parameter bis zu 12 Monate nach einer Ösophagusresektion untersucht.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Verlust von Fettgewebe bei Patienten mit Ductus thoracicus-Resektion beschleunigt wurde, aber die Resektion selbst zu keinem weiteren Verlust an Muskelmasse 12 Monate nach der operativen Resektion führte [96].

Fleming et al. wiesen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verlust von SMAI und dem Gesamtüberleben bei Kolonkarzinom nach [102]. Die Ergebnisse der obengenannten Arbeitsgruppen sowie weitere Ergebnisse von Body Composition-Studien werden in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass **nur sehr wenige Arbeitsgruppen** Studien zur **langfristigen postoperativen Dynamik der Body Composition-Parameter** bei gastrointestinalen Karzinomen publiziert haben (siehe Zusammenfassung in den folgenden Tabellen).

Tabelle 7a: Untersuchungen zur Body Composition bei Pankreaskarzinom (präoperative Messungen)

Erkrankung	Patientenzahl	Zeitpunkt der Evaluation	Ergebnisse	Methoden	Hounsfield Units (HU)	Referenz
PDAC	301	Nur präoperative Messungen	Viszerale Adipositas und sarkopenische viszerale Adipositas sind mit Mortalität und Rezidiv assoziiert	CT-Messung	Keine Information vorhanden	Okumura et al. Ann Surg 2017
PDAC	323	Nur präoperative Messungen	SMAI ist ein prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben	CT-Messung	Eigene Programme, BodyCompSlicer	Sugimoto et al. J Gastrointest Surg 2018

Erkrankung	Patienten- zahl	Zeitpunkt der Evalua- tion	Ergebnisse	Methoden	Hounsfield Units (HU)	Referenz
PDAC	371	Survival follow-up bis zu 25 Mo- nate nach Resektion (nur präope- rative Mes- sungen)	Präoperative Body Com- position hat keinen Ein- fluss auf postopera- tives Survival	CT- Messung	Keine Infor- mation vor- handen	Guarneri et al. Surg Oncol 2023
PDAC	5.593 (33 Stu- dien)	Messungen vor Resek- tion oder vor Chemothe- rapie	5 Studien: SMAI hat keine prog- nostische Bedeutung. 2 Studien: Psoas-Sar- kopenie hat eine negative Auswirkung auf das Ge- samtüberle- ben. 2 Studien: Sarkopenie hat eine ne- gative Aus- wirkung auf das rezidiv- freie Überle- ben.	CT Slice-O- MaticTM, Osirix, Im- age-J, Synapse Vincent Fujifilm, Aquarius iNtution Server	Keine Infor- mation vor- handen	Metaanalyse Griffin et al. Dig Surg 2022
PDAC	111	Präopera- tive Mes- sungen	Sarkopenie ist mit dem Überleben assoziiert	CT MeVisLab FatSeg	SMAI - 30 bis +150 VATI	Rom et al. Ann Surg On- col 2022

Erkrankung	Patienten- zahl	Zeitpunkt der Evalua- tion	Ergebnisse	Methoden	Hounsfield Units (HU)	Referenz
				4.0 soft- ware (MeVis Medical Solutions, Bremen, Germany)	- 150 bis -50 SATI - 190 bis -30	

Tabelle 7b: Untersuchungen zur Dynamik der Body Composition bei Pankreaskarzinom

Erkrankung	Patienten- tenzahl	Zeitpunkt der Evalua- tion	Ergebnisse	Methoden	Hounsfield units (HU)	Referenz
PDAC	66	Ca. 2 Mo- nate post NARCT (Gemcitabin und Radio- therapie)	Signifikante Reduktion von SMAI und TATI nach NARCT. SMAI- Verlust ist ein unab- hängiger Risikofaktor für das Überleben nach Re- sektion	CT und SYNAPSE VINCENT	Fettge- webe: -200 bis -50	Takaichi et al. Ann Surg Oncol 2022
PDAC	298	3 und 12 Monate postopera- tiv	Signifikante Abnahme von SMAI und TATI nach Re- sektion (beide Gruppen)	CT- Messung Syngo Vol- ume Tool, Siemens Healthcare	Muskel: -29 bis + 150 Fett: -190 bis -130	Jin et al. Cancer Med 2023

Erkrankung	Patientenzahl	Zeitpunkt der Evaluation	Ergebnisse	Methoden	Hounsfield units (HU)	Referenz
PDAC	180	Vor dem 1. Zyklus der adj. Chemotherapie oder 2 Monate postoperativ	Sarkopenie und SMAI-Verlust haben eine negative Auswirkung auf das Überleben	CT Aquarius Workstation software (TeraRecon Inc., San Mateo, CA, USA)	VATI -150 bis +50 SATI -190 bis +30 SMAI -29 bis +150	Choi et al. JCSM 2018

Legende: NARCT= neoadjuvante Radiochemotherapie; BC = Body Composition.

Tabelle 7c: Untersuchungen zur Dynamik der Body Composition bei gastrointestinalen Krebserkrankungen

Erkrankung	Patientenzahl	Zeitpunkt der Evaluation	Ergebnisse	Methoden	Hounsfield units (HU)	Referenz
Ösophaguskarzinom	174	1 und 12 Monate postoperativ	Kein weiterer Verlust von Muskelmasse 12 Monate nach Ductus thoracicus- Resektion	BIA-Messung	Keine Information vorhanden	Fujisawa et al. Ann Surg Oncol 2021

Erkrankung	Patientenzahl	Zeitpunkt der Evaluation	Ergebnisse	Methoden	Hounsfield units (HU)	Referenz
Kolonkarzinom	28	4-6 Wochen präoperativ	Niedrige SMA und hohe VATI/TATI sind signifikant mit Komplikationen und Rezidiv assoziiert. Nur hohe VATI/TATI hat eine negative Auswirkung auf die Überlebenszeit. SMA hat keine signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit	CT DICOM image viewer Horos	Keine Information vorhanden	Fleming et al. JAMA Netw Open 2021

1.4.2 Bekannte Body Composition-Messmethoden

Um diagnostische Kriterien für Malnutrition und Kachexie festzulegen, werden diagnostische Mittel zur Quantifizierung des Verlustes der Muskel- und Fettmasse eingesetzt [85]. Verschiedene Methoden wurden bisher zur Evaluation der Body Composition-Parameter entwickelt, die von sehr einfachen indirekten Messungen wie dem Taille-Hüfte-Verhältnis („waist-to-hip ratio“) bis hin zu direkten volumetrischen Messungen, basierend auf dreidimensionalen Bildgebungsmethoden, reichen [86].

Es existieren sowohl invasive als auch nichtinvasive Methoden. Einige bekannte nichtinvasive Methoden sind: die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DXA), die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) etc.

Eine Analyse von Fettgewebe und fettfreiem Gewebe, ausgehend vom dritten lumbalen Wirbelkörper, entweder durch DXA oder CT, konnte deutlich das Ganzkörperfett und die fettfreie

Masse bestimmen. CT-Bilder liefern aber Details über spezifische Muskeln, Fettgewebe und Organe, was durch DXA und BIA nicht geliefert werden kann [93]. Die **CT-basierte Messung** wird aktuell als **Goldstandard** verwendet [85]. Die Computertomographie ist eine routinemäßige Follow-up-Untersuchung bei Pankreaskarzinom-Patienten und eine der am meisten fortgeschrittenen Bildgebungsmethoden, die heutzutage zur Verfügung stehen, was eine präzise Bestimmung der Body Composition-Parameter erlaubt [87] [88]. Die Computertomographie erlaubt eine Trennung der spezifischen Bereiche innerhalb der FFM („fat-free mass“, fettfreie Masse) und der FM („fat mass“, Fettmasse: subkutanes, viszerales und intramuskuläres Fettgewebe) [85].

1.5 Hypothese und Zielsetzung

Die krebsassoziierte Kachexie ist ein multifaktorielles Syndrom, das nicht nur den Verlust an Fettmasse, sondern auch Muskelatrophie und Symptome wie Schwäche und Fatigue beinhaltet und durch eine Ernährungstherapie nicht vollständig umkehrbar ist. Patienten mit Pankreaskarzinom sind von perioperativer Kachexie und Sarkopenie betroffen, die relevante und negative prognostische Faktoren für die Überlebenszeit darstellen. Bei solchen Patienten ist daher die Analyse und die Messung der Body Composition-Parameter ein sehr wichtiger Faktor, um den Grad der Kachexie zu quantifizieren/messen und die Therapiemethoden bzw. das Therapieansprechen zu evaluieren sowie neue Therapieansätze zu implementieren. Bisher haben nur einzelne Arbeitsgruppen die Dynamik der Body Composition-Parameter von Patienten mit Pankreaskarzinom im Zusammenhang mit verschiedenen Therapieformen (Radio/Chemotherapie, Resektion) analysiert und die Ergebnisse sind nicht immer einheitlich.

Allerdings gibt es kaum Längsschnittstudien die die Dynamik der Body Composition-Parameter bei PDAC-Patienten nach einer Pankreasresektion zu mehreren festgelegten Zeitpunkten und bis zu 12 Monate postoperativ untersucht sowie diesbezüglich Geschlechtsunterschiede analysiert haben.

Das **Ziel** dieser Studie ist daher die Analyse des Einflusses einer Pankreasresektion auf die Parameter der Körperzusammensetzung (Body Composition) bei PDAC-Patienten. Dafür wurden in einem homogenen Kollektiv, bestehend aus 219 resezierten PDAC-Patienten, mittels Follow-up-CT-Bildern die Body Composition-Parameter zu 3 festgelegten Zeitpunkten bestimmt: **präoperativ**, nach **6 Monaten** und nach **12 Monaten** postoperativ. Unsere Hypothese, die auf klinischen Beobachtungen basiert, lautet, dass PDAC-Patienten nach einer Pankreasresektion viel Fett und Skelettmuskel verlieren.

Wir haben uns folgende zusätzliche Fragen gestellt:

1. Ändern sich die Body Composition-Parameter bei sarkopenen und nicht-sarkopenen Patienten auf unterschiedliche Weise?

2. Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?
3. Beeinflusst Sarkopenie das Gesamtüberleben?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Für diese Studie haben wir Patienten mit Pankreaskarzinom retrospektiv analysiert, die zwischen 2006 und 2019 in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Es wurden CTs von insgesamt 219 Patienten mit Pankreaskarzinom zwischen 2006 und 2019 retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem resektablen Tumorstadium und wurden mit einer kurativen Resektion behandelt. Das bedeutet, dass unser Patientenkollektiv eine homogene Gruppe von 219 reseziierten Patienten umfasst.

Analysiert wurden CTs zu drei festgelegten Zeitpunkten: **T1** – präoperativ (± 2 Wochen), **T2** – 6 Monate nach Resektion (± 4 Wochen) und **T3** – 12 Monate nach Resektion (± 4 Wochen). Durch das radiologische Programm „Philips IntelliSpace“ wurde versucht, für jeden Patienten archivierte CTs von mindestens einem festgelegten Zeitpunkt zu finden. Idealerweise waren CTs zu allen drei festgelegten Zeitpunkten verfügbar. Insgesamt gab es 63 Patienten, bei denen alle drei CTs vorhanden waren.

Neben der CT-Analyse wurden auch klinische Daten aus den Patientenakten erhoben. Die wichtigsten klinischen Parameter, die mittels SAP erhoben wurden, waren: Tumorlokalisation, Resektionstyp, Tumorstadium, BMI, adjuvante Chemotherapie, Diabetes, Ikterus, Raucherstatus, präoperative Stent-Anlage, postoperative Komplikationen, Überlebenszeit, Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie Lungenfunktionsparameter. Aus dem Patientenarchiv wurden auch Kachexie-assoziierte Blutparameter [30] wie CRP, Hämoglobin, Albumin, Cholinesterase, alkalische Phosphatase, Leberwerte, Cholestase-Parameter sowie die typischen Tumormarker CA19-9 und CEA erhoben.

2.2 Messung der Body Composition-Parameter

In dieser Studie wurden CT-Bilder von drei verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet:

T1 – präoperativ

T2 – 6 Monate postoperativ

T3 – 12 Monate postoperativ

Ausgehend vom dritten lumbalen Wirbelkörper (L3) wurden die Body Composition-Parameter von zwei nach kaudal aufeinanderfolgenden CT-Bildern durch eine manuelle Segmentierung gemessen. Nach Messung der Parameter auf beiden Bildern wurde ein Mittelwert berechnet. Als Software für die Messung der Body Composition-Parameter wurde das Programm Slice-O-Matic® (Version 4.3, Amsterdam, Niederlande) verwendet. Anschließend wurden die CTs

mit dem Programm TOMOVISION Slice-O-Matic (Version 5.0, Montreal, Kanada) ausgewertet. Folgende Body Composition-Parameter wurden als Flächen gemessen und danach durch die Patientengröße zur Erstellung des entsprechenden Indexes normiert:

- das viszerale Fettgewebe, **VATI** (visceral adipose tissue area index)
- das subkutane Fettgewebe, **SATI** (subcutaneous adipose tissue area index)
- das intramuskuläre Fettgewebe, **IMATI** (intramuscular adipose tissue area index)
- das totale Fettgewebe, **TATI** (total adipose tissue area index), als Summe von VATI+SATI+IMATI
- die Skelettmuskelfläche, **SMAI** (skeletal muscle area index)

Zur Skelettmuskelfläche gehören die Flächen folgender Muskeln: M. psoas, M. erector spinae, M. quadratus lumborum, M. latissimus dorsi und die Bauchmuskulatur (M. obliquus internus und externus, M. rectus abdominis und M. transversus abdominis).

Sarkopenie wurde nach den Grenzwerten von Prado et al. definiert: SMAI < 38,5 cm²/m² bei Frauen und SMAI < 52,4 cm²/m² bei Männern (Prado et al. 2008). Die verschiedenen Gewebeparameter wurden durch eine bestimmte Kodierung mittels Festlegung der Grenzwerte für die Hounsfield-Einheiten (HU) identifiziert. Es wurden folgende Grenzwerte festgelegt (Abb. 4):

- **-35 bis +80** für das Skelettmuskelgewebe
- **-150 bis -35** für das viszerale, subkutane und intramuskuläre Fettgewebe.

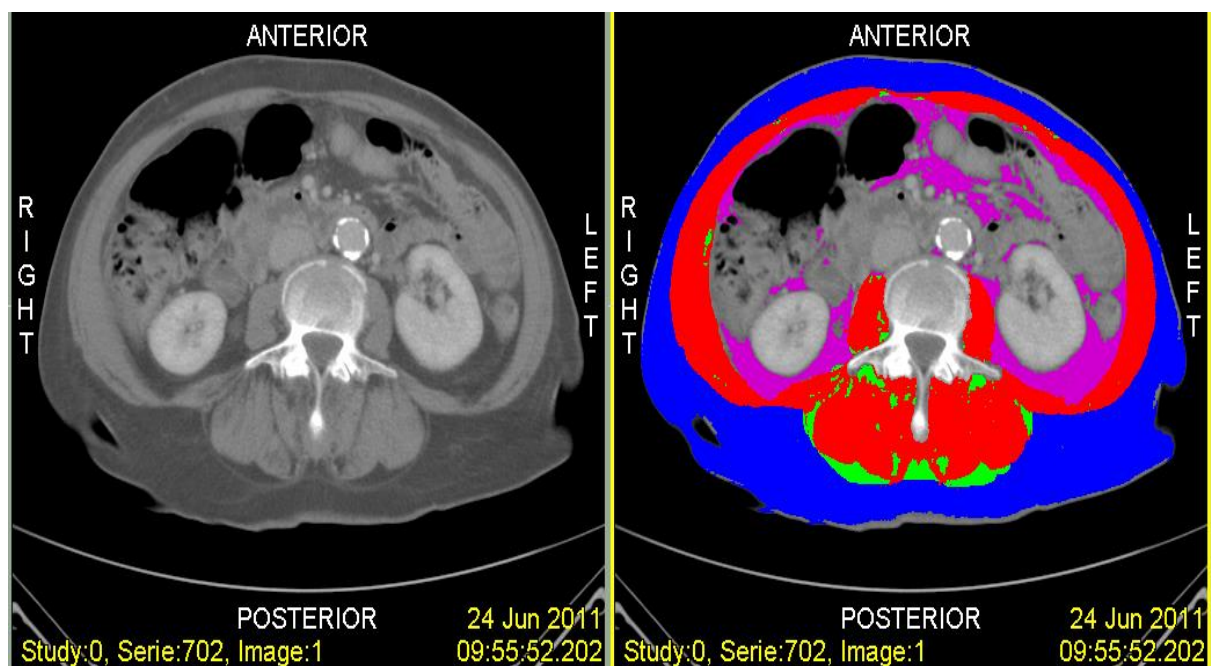


Abbildung 4: Analyse der Körperzusammensetzung mittels Slice-O-Matic®. Ausgehend vom dritten lumbalen Wirbelkörper (L3) wurden folgende Body Composition-Parameter segmentiert und gemessen:

Das **viszerale Fettgewebe**, VATI (viszeral adipose tissue area index),
das **subkutane Fettgewebe**, SATI (subcutaneous adipose tissue area index),
das **intramuskuläre Fettgewebe**, IMATI (intramuscular adipose tissue area index) und
die **Skelettmuskelmasse**, SMAI (skeletal muscle area index).

2.3 Statistische Methoden

Das Erheben von klinischen Parametern und Blutparametern wurde mittels SAP durchgeführt. Die statistische Analyse wurde mittels der Software SPSS Version 23.0 (Chicago, IL, USA) durchgeführt. Zusammenhänge zwischen quantitativen Variablen wurden durch die Spearman-Korrelation getestet. Die normale Verteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test bestimmt. Gruppen wurden durch Anwendung des Student's t-test für unabhängige Variablen bei Normalverteilung oder durch den nichtparametrischen Mann-Whitney-Test für unabhängige Variablen bei fehlender Normalverteilung verglichen. Die Überlebenszeit wurde durch die Kaplan-Meier-Methode bestimmt, und zum Vergleich von unabhängigen Untergruppen wurde der Log-Rank-Test verwendet. Alle Analysen wurden mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Dynamik der Body Composition-Parameter: Einteilung nach Sarkopenie und Geschlecht

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 219 Patienten mit der Erstdiagnose Pankreaskarzinom eingeschlossen. Die Patienten gehören zur Kachexie-Database der Klinik und Poliklinik für Chirurgie am Klinikum rechts der Isar. Sie wurden zwischen 2006 und 2019 in der Klinik diagnostiziert und behandelt und besitzen mindestens eine präoperative CT (Abb. 5). Wie bereits erwähnt, bildet unser Kollektiv eine homogene Gruppe, weil alle Patienten des Kollektivs an einem duktalem Adenokarzinom (PDAC) litten und durch eine kurative Resektion behandelt wurden. Sowohl andere histologische Subtypen als auch Patienten mit einem irresektablen Tumorstadium wurden aus der Studie ausgeschlossen.

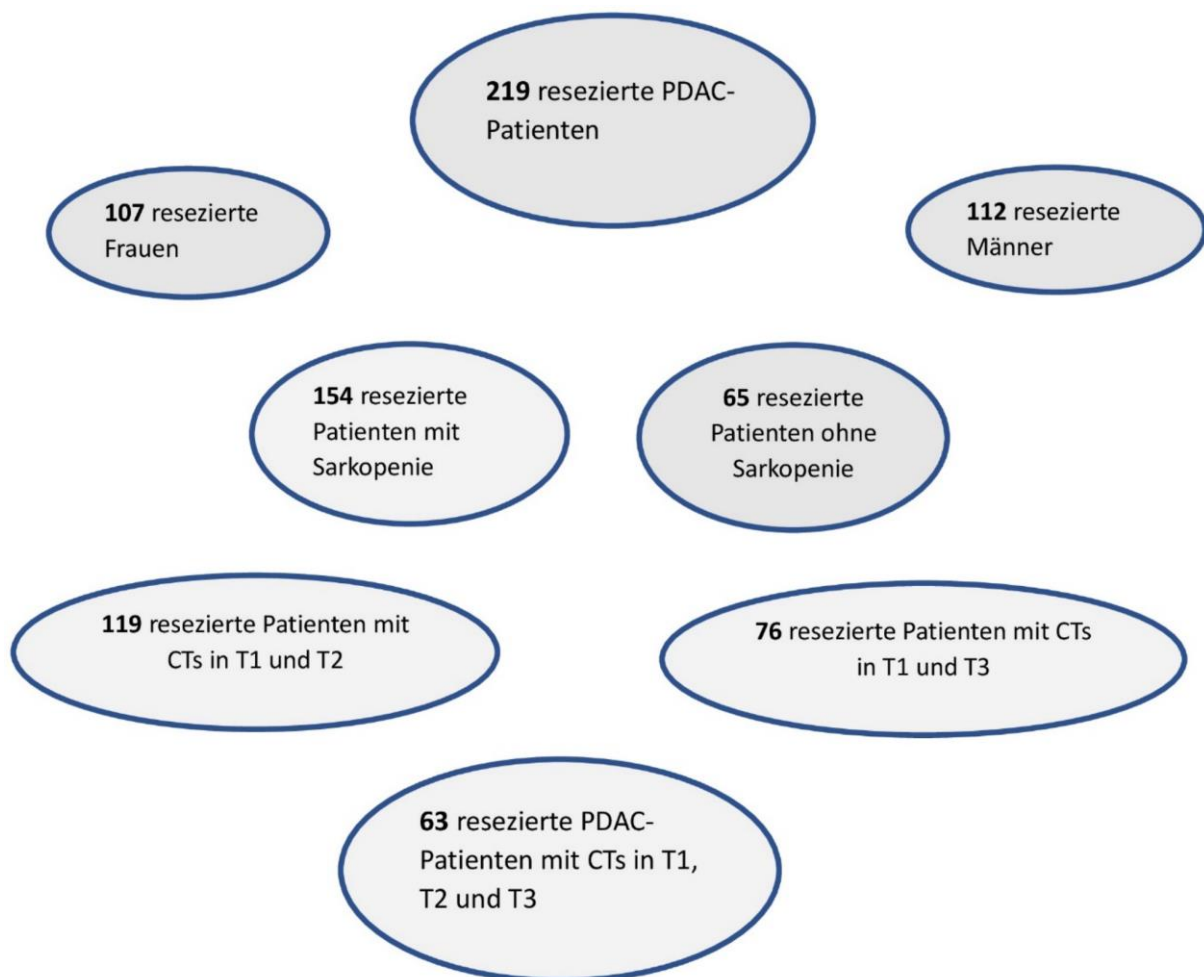


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Patientenkollektivs

Ausgeschlossen wurden auch Patienten ohne verfügbare Daten über das Körpergewicht und die Körpergröße sowie Patienten ohne präoperative CT-Bilder.

Die 219 von uns untersuchten Patienten wurden chirurgisch durch onkologische Resektion (Operation nach Whipple, totale Pankreasresektion, onkologische Pankreaslinksresektion usw.) kurativ behandelt. Von den 219 Patienten waren präoperativ 154 Patienten (70,3 %) sarkopen und 65 Patienten (29,7 %) nicht-sarkopen (siehe Tabelle 8).

Nur bei 63 Patienten war es möglich, ein CT-Bild für alle drei von uns festgelegten Zeitpunkte zu finden. 42 (67 %) von diesen Patienten zeigten eine Sarkopenie vor der Operation, 36 (57 %) waren 6 Monate postoperativ und 41 (65 %) 12 Monate postoperativ sarkopen.

Bei 119 der Patienten war es möglich, eine CT ca. 6 Monate postoperativ zu finden. 82 davon waren sarkopen und 37 waren nicht-sarkopen. Daraus ergibt sich, dass ca. 69 % der Patienten 6 Monate nach der Operation an Sarkopenie litten.

12 Monate postoperativ resultierten ca. 71 % der Patienten mit einer CT in T3 sarkopen.

Unser Patientenkollektiv bestand aus 107 Frauen und 112 Männern. Präoperativ zeigten ca. 59 % der weiblichen Patienten und ca. 81 % der männlichen Patienten eine Sarkopenie. 6 Monate postoperativ resultierte bei 57 % der weiblichen Patienten und bei 80 % der männlichen Patienten eine Sarkopenie. 12 Monate postoperativ zeigten ca. 62 % der weiblichen Patienten und ca. 77 % der männlichen Patienten eine Sarkopenie. Sowohl prä- als auch postoperativ ist der Prozentsatz der männlichen Patienten mit Sarkopenie höher als der Prozentsatz der weiblichen Patienten. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine mögliche geschlechtsabhängige Komponente in den Sarkopenie-Raten vorliegt.

Tabelle 8: Initiale und dynamische Body Composition-Parameter: Einteilung nach Sarkopenie

219 resezierte PDAC-Patienten			
Body Composition- Parameter	ohne Sarkopenie	mit Sarkopenie	p
Anzahl (N)	65	154	
TATI, cm2/m2	112 (8–263)	90 (18–256)	0.002
VATI, cm2/m2	41 (3–128)	35 (1–161)	0.162
SATI, cm2/m2	62 (2–168)	44 (9–116)	<0.001
IMATI, cm2/m2	3 (0–13)	3 (0–15)	0.834
SMAI, cm2/m2	45 (39–64)	39 (22–52)	<0.001
Anzahl (N)	37	82	
Änderung TATI 6 Monate	-42 (-93–47)	-39 (-110–43)	0.827
Änderung VATI 6 Monate	-15 (-64–36)	-18 (-91–7)	0.809

219 resezierte PDAC-Patienten			
Body Composition- Parameter	ohne Sarkopenie	mit Sarkopenie	p
Änderung SATI 6 Monate	-19 (-61–168)	-14 (-60–172)	0.428
Änderung IMATI 6 Monate	1 (-4–4)	0 (-6–4)	0.107
Änderung SMAI 6 Monate	-3 (-13–17)	2 (-23–36)	< 0.001
Anzahl (N)	24	54	
Änderung TATI 12 Monate	-30 (-114–32)	-28 (-116–33)	0.862
Änderung VATI 12 Monate	-16 (-62–14)	-17 (-86–13)	0.820
Änderung SATI 12 Monate	-8 (-87–35)	-16 (-98–20)	0.615
Änderung IMATI 12 Monate	0 (-3–4)	0 (-6–5)	0.931
Änderung SMAI 12 Monate	-4 (-28–7)	3 (-9–21)	< 0.001

Legende: Daten sind als Medianwert (Min – Max) gezeigt; N - Anzahl

Tabelle 8 zeigt einen Vergleich zwischen den sarkopenen und den nicht-sarkopenen Patienten hinsichtlich der initialen (präoperativen) und der postoperativen Body Composition-Parameter. Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, sind die Medianwerte von TATI, SATI und SMAI der sarkopenen Patienten signifikant niedriger als die der nicht-sarkopenen Patienten. Das bedeutet, dass sich die Patienten mit präoperativer Sarkopenie in Bezug auf Subkutanfett und Skelettmuskelmasse von den Patienten ohne präoperative Sarkopenie signifikant unterscheiden (**p < 0.001**). Interessanterweise verlieren Patienten mit Sarkopenie im postoperativen Verlauf signifikant weniger Skelettmuskelmasse als Patienten ohne Sarkopenie (**p < 0.001**), sowohl 6 als auch 12 Monate nach Resektion.

Tabelle 9: Initiale und dynamische Body Composition-Parameter: Einteilung nach Geschlecht und Sarkopenie

PDAC			PDAC			
Body Composition-Parameter	Frauen ohne Sarkopenie	Frauen mit Sarkopenie	p	Männer ohne Sarkopenie	Männer mit Sarkopenie	p
Anzahl (N)	44	63		21	91	
TATI, cm2/m2	110 (8–263)	90 (18–188)	0.003	114 (29–213)	91 (22–256)	0.209
VATI, cm2/m2	38 (3–128)	22 (1–92)	0.006	55 (13–113)	47 (8–161)	0.385
SATI, cm2/m2	74 (2–168)	56 (11–116)	0.001	40 (15–167)	39 (9–88)	0.223
IMATI, cm2/m2	3 (0–13)	3 (0–11)	0.728	2 (0–8)	3 (0–15)	0,234
SMAI, cm2/m2	42 (39–54)	34 (28–47)	<0.001	57 (42–64)	45 (22–52)	<0.001
Anzahl (N)	25	33		12	49	
Änderung TATI 6 Monate	-42 (-88–47)	-30 (-99–11)	0.610	-41 (-93–17)	-40 (-110–43)	0.885
Änderung VATI 6 Monate	-13 (-5–36)	-10 (-33–5)	0.296	-23 (-64–12)	-22 (-91–7)	0.986
Änderung SATI 6 Monate	-21 (-6–161)	-12 (-60–117)	0.577	-10 (-37–168)	-14 (-57–172)	0.899
Änderung IMATI 6 Monate	1 (-4–3)	0 (-6–3)	0.311	1 (-2–4)	0 (-6–4)	0.117
Änderung SMAI 6 Monate	-1 (-13–17)	3 (-2–28)	0.001	-5 (-13–1)	1 (-23–36)	0.002
Anzahl (N)	15	24		9	30	
Änderung TATI 12 Monate	-31 (-114–6)	-43 (-116–31)	0.989	-26 (-65–32)	-24 (-99–33)	0.611
Änderung VATI 12 Monate	-14 (-62–5)	-15 (-31–10)	0.270	-18 (-38–14)	-19 (-86–13)	0.682
Änderung SATI 12 Monate	-17 (-87–8)	-28 (-98–20)	0.765	0 (-33–35)	-12 (-33–19)	0.269
Änderung IMATI 12 Monate	0 (-3–4)	0 (-5–5)	0,875	0 (-2–3)	0 (-6–5)	0.706
Änderung SMAI 12 Monate	-3 (-6–7)	3 (-7–21)	0,006	-8 (-28–4)	2 (-9–14)	0.001

Legende: Daten sind als Medianwert (Min – Max) gezeigt; N - Anzahl

Tabelle 9 zeigt einen Vergleich zwischen sarkopenen und nicht-sarkopenen weiblichen bzw. männlichen Patienten bezüglich der initialen (präoperativen) und postoperativen Body Composition-Parameter. Sowohl sarkopene Frauen als auch sarkopene Männer zeigen signifikant niedrigere Medianwerte von SMAI präoperativ ($p < 0.001$) im Vergleich zu den nicht-sarkopenen Patienten.

Wenn wir uns die Ergebnisse der weiblichen Patienten ansehen, so haben die sarkopenen Frauen nicht nur signifikant weniger Subkutanfett, sondern auch signifikant weniger Viszeralfett im Vergleich zu Frauen ohne Sarkopenie präoperativ ($p < 0.05$). Im Gegensatz dazu bestehen zwischen männlichen Patienten mit und ohne Sarkopenie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Subkutan- und Viszeralfettes präoperativ, wenn man das männliche Patientenkollektiv separat betrachtet.

Die Veränderungen nach 6 bzw. 12 Monaten postoperativ ähneln in ihrer Signifikanz denen des Gesamtkollektivs und sind nicht geschlechtsspezifisch.

3.2 Dynamik der Body Composition-Parameter: Gesamtkollektiv und geschlechtsspezifische Dynamik

3.2.1 Gesamtkollektiv bestehend aus 219 resezierten PDAC-Patienten

Die Body Composition-Parameter wurden vor der chirurgischen Resektion und zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten postoperativ gemessen. Der Medianwert der verschiedenen Parameter wurde zu jedem Zeitpunkt berechnet und die Medianwerte der drei festgelegten Zeitpunkte dann miteinander verglichen. Nach Berechnung der medianen Werte der Body Composition-Parameter ergaben sich folgende Ergebnisse: Die medianen Werte von SMAI und IMATI wiesen keinen signifikanten Unterschied sowohl 6 Monate als auch 12 Monate nach Resektion auf. Wir haben also keine signifikanten Verluste an Muskelmasse und an intramuskulärem Fettgewebe nach der Operation beobachtet. Es wurden jedoch signifikante Unterschiede beim totalen, subkutanen und viszeralen Fettgewebe sowohl 6 als auch 12 Monate postoperativ festgestellt ($p < 0.001$) (Abb. 6).

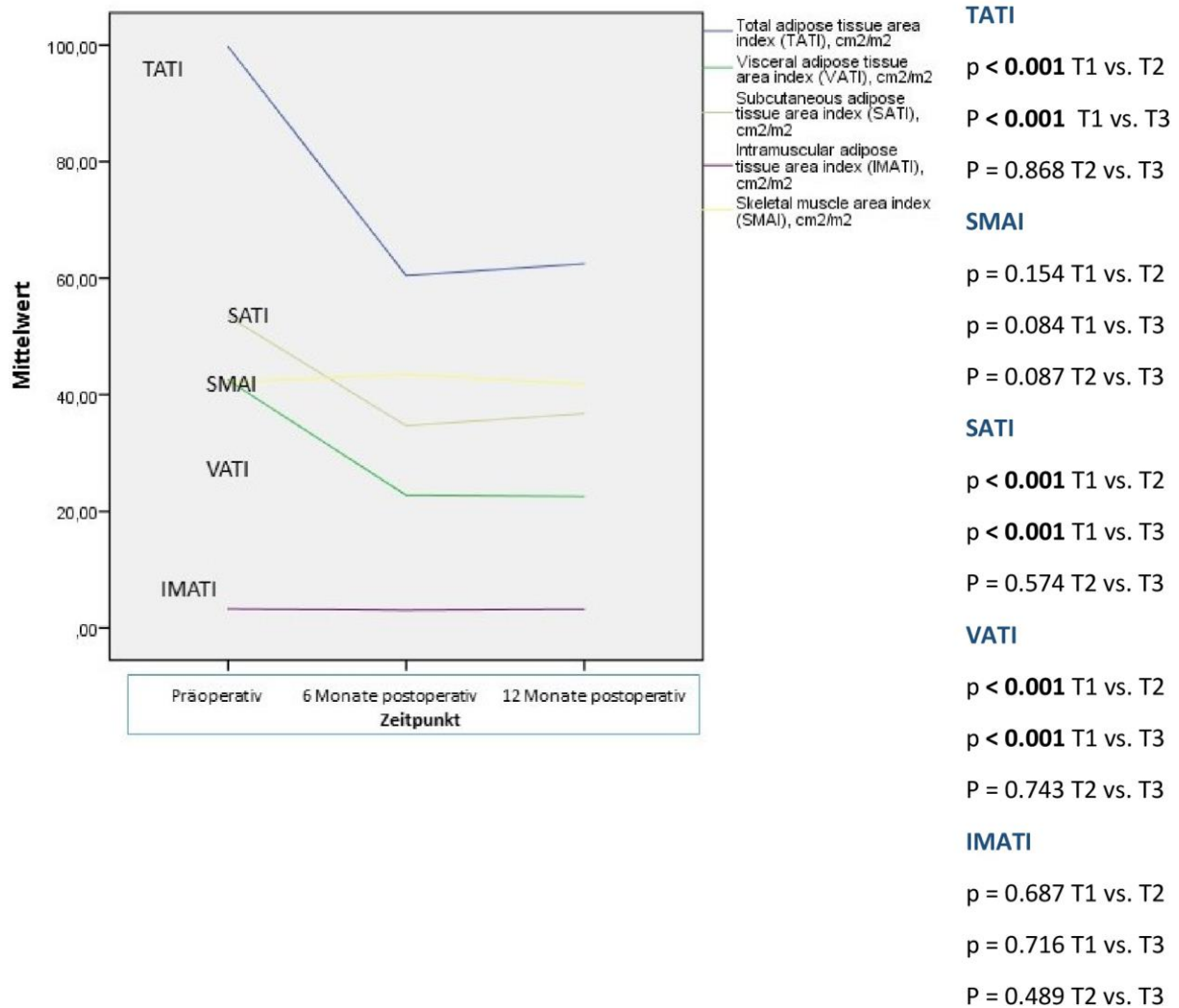


Abbildung 6: Body Composition-Parameter-Dynamik bei PDAC-Patienten präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ (Gesamtkollektiv: 219 resezierte PDAC-Patienten)

Aus den Ergebnissen geht auch hervor, dass es im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten postoperativ zu keinem zusätzlichen signifikanten Verlust an Fettgewebe kommt.

3.2.2 Geschlechtsspezifische Veränderungen

Um mögliche Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten zu ermitteln, wurde unser homogenes Patientenkollektiv nach Geschlecht unterteilt. Die Ergebnisse korrelieren mit denen des gesamten Patientenkollektivs: Sowohl bei Männern als auch bei Frauen kommt es zu einer signifikanten Reduktion des totalen, subkutanen und viszeralen Fettgewebes nach 6 bzw. 12 Monaten postoperativ.

Bei resezierten Männern zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Muskelmasse und im intramuskulären Fettgewebe sowohl 6 Monate als auch 12 Monate nach der operativen Resektion (Abb. 7).

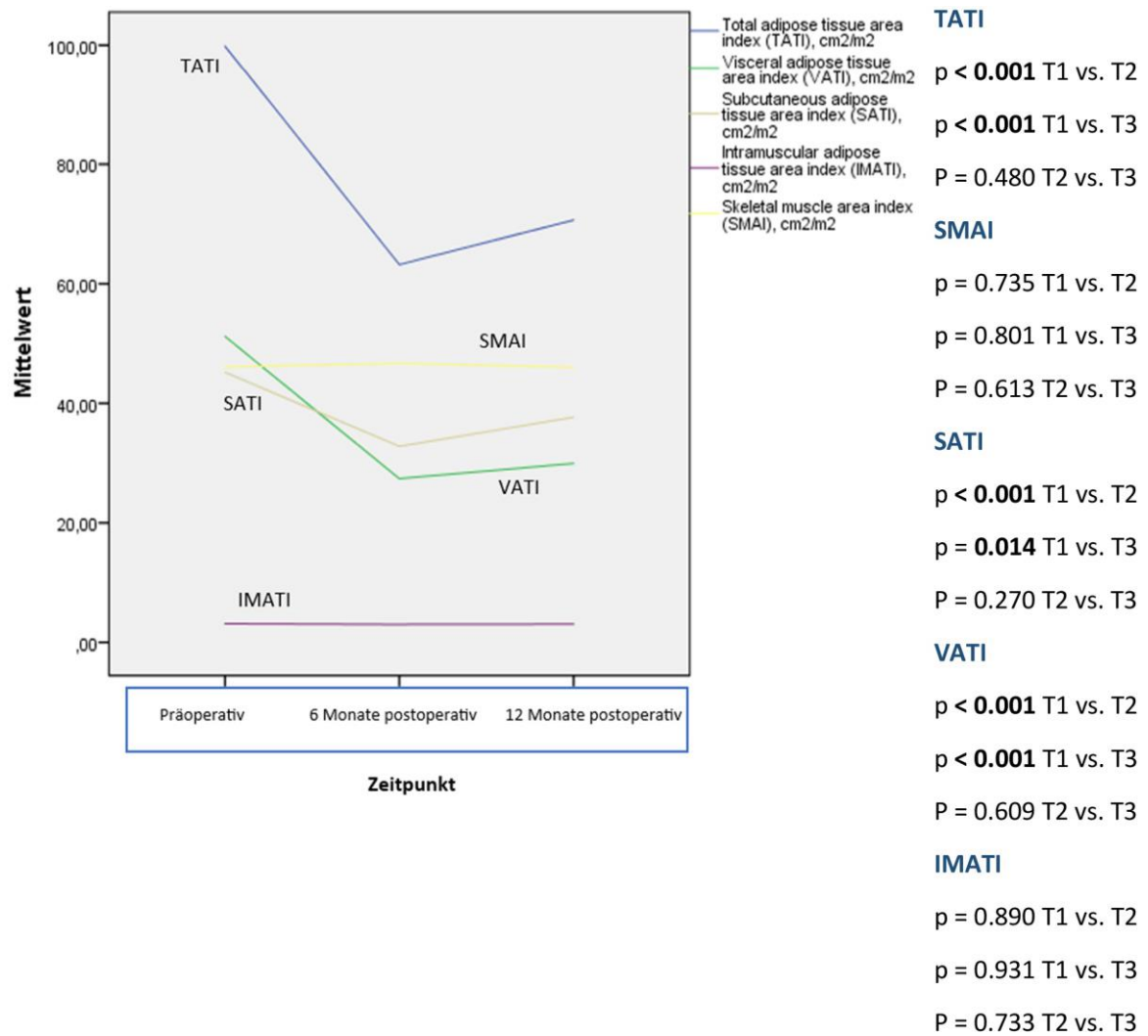


Abbildung 7: Body Composition-Parameter-Dynamik bei PDAC-Patienten präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ (resezierte männliche Patienten, Anzahl=112)

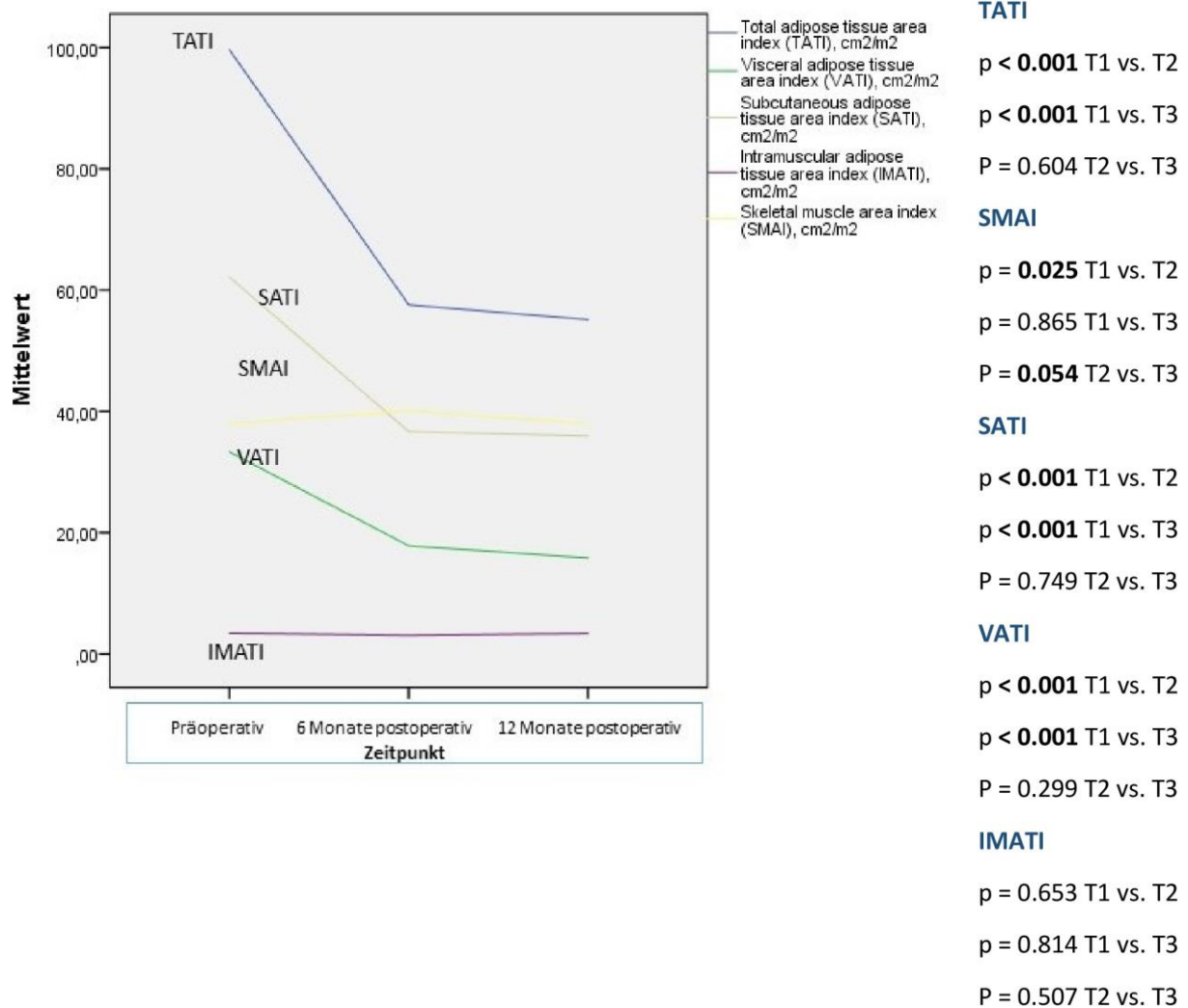


Abbildung 8: Body Composition-Parameter-Dynamik bei PDAC-Patienten präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ (resezierte weibliche Patienten, Anzahl=107)

Im Gegensatz zum männlichen Patientenkollektiv zeigte sich bei den resezierten Frauen eine diskrete signifikante Zunahme der Skelettmuskelmasse 6 Monate nach Resektion im Verhältnis zur präoperativen Skelettmuskelmasse ($p = 0,025$), während das gesamte Fettgewebe und das Gesamtgewicht der Patientinnen eine deutlich signifikante Abnahme postoperativ zeigten ($p < 0.001$) (Abb. 8).

3.3 Einfluss der Sarkopenie auf die Überlebenszeit

Wir haben außerdem untersucht, ob präoperative Sarkopenie eine prognostische Rolle bei resezierten PDAC-Patienten spielt, indem wir eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt haben.

Wir haben keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit und ohne Sarkopenie festgestellt ($p = 0,236$) (Abb. 9).

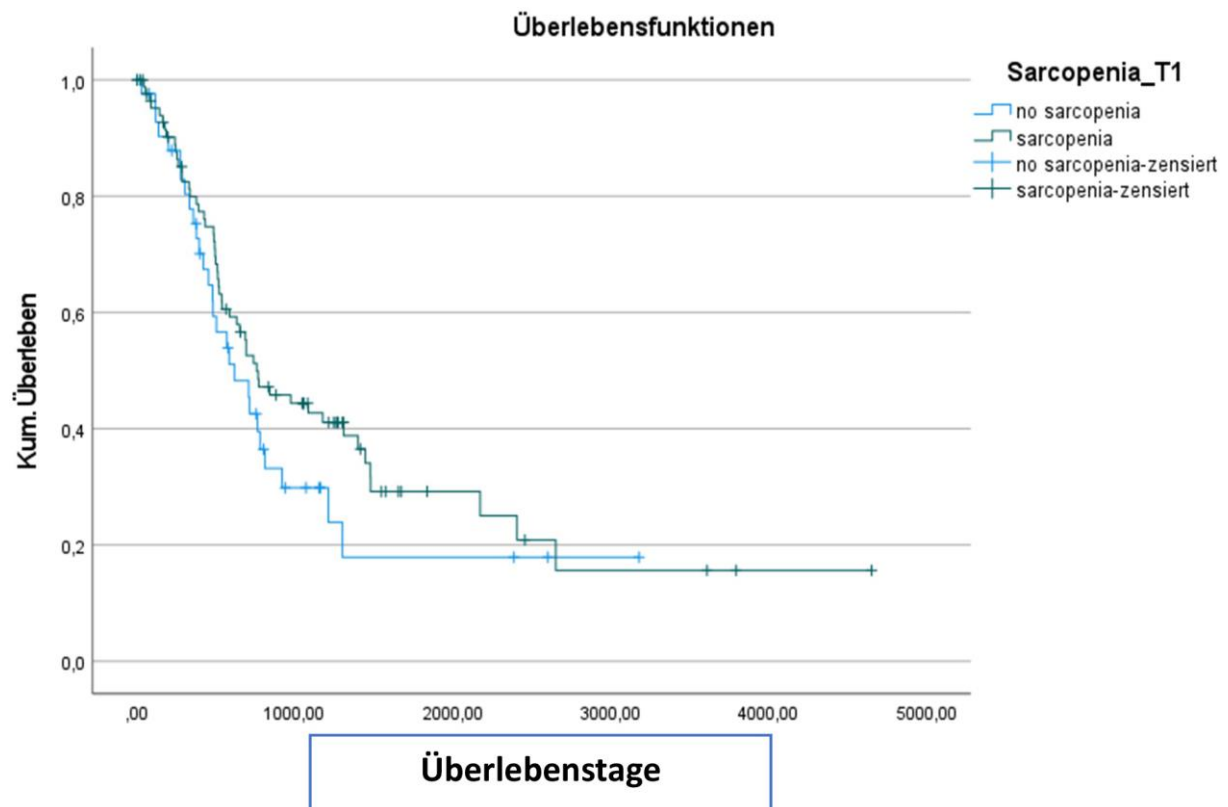


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben bei PDAC-Patienten, mit und ohne präoperative Sarkopenie ($p=0,236$)

4 Diskussion

PDAC-Patienten leiden häufig an ausgeprägter perioperativer Kachexie und Sarkopenie, die laut mehreren Studien mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden.

Das Hauptziel dieser Studie war die Analyse des Einflusses der Pankreasresektion auf die Parameter der Körperzusammensetzung bei PDAC-Patienten und die Untersuchung der langfristigen Dynamik der Body Composition-Parameter nach der Resektion. Dazu wurden sowohl präoperative als auch postoperative CT-Untersuchungen zu zwei festgelegten postoperativen Zeitpunkten, nämlich 6 und 12 Monate nach der Resektion, ausgewertet. Unsere Ergebnisse zeigen dramatische Verluste von Viszeral- und Subkutanfett sowohl 6 als auch 12 Monate nach einer onkologischen Resektion.

In onkologischen Fachkreisen werden die Verluste des Fettgewebes oft nicht wahrgenommen. In diesem Zusammenhang gehen wir von folgenden Gründen aus:

- a) Die onkologischen Chirurgen werden oft nicht in die Nachsorge involviert.
- b) Oft wird das Körpergewicht sowie der BMI in der Nachsorge nicht erfragt und/oder nicht dokumentiert.
- c) Auch wenn CT-Untersuchungen zur Verfügung stehen, wird der Fokus auf das Tumoranprechen und das Tumorrezidiv gelegt und nicht auf die Änderungen der Body Composition-Parameter. Die bisherigen Studien [77] zeigen aber, dass Veränderungen der Body Composition bei PDAC-Patienten prognostisch sehr wichtig sind.

Unsere Studie zeigte keine signifikanten Verluste von Skelettmuskulatur nach einer Pankreasresektion, obwohl PDAC-Patienten an ausgeprägter perioperativer Sarkopenie leiden. Wir könnten folgende möglichen Aspekte und Mechanismen in Erwägung ziehen, die den signifikanten Verlust von Subkutan- und Viszeralfettgewebe ohne vergleichbaren Verlust an Skelettmuskelgewebe nach einer Pankreasresektion erklären.

1. Kataboler Zustand, Energiebedarf und Malabsorption

Nach einer Pankreasresektion befindet sich der Körper in einem katabolen Zustand aufgrund des erhöhten Energiebedarfs für die Heilung und Regeneration. Der Körper greift deswegen auf gespeicherte Fettreserven zurück.

Die Patienten können zudem an Maldigestion und Malabsorption leiden, weil Pankreasresektionen, insbesondere die Whipple-Operation, oft zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führen, was die Fettverdauung und -absorption stark beeinträchtigt. Dies führt zu einer verminderten Fettaufnahme und zu einem daraus resultierenden Fettverlust. Ernährungsdefizite durch verminderten Appetit, Übelkeit oder frühzeitige Sättigung nach der Operation können ebenfalls zum Fettverlust beitragen.

2. Erhalt der Muskelmasse

Der relative Erhalt des Skelettmuskelgewebes postoperativ könnte darauf hinweisen, dass die Patienten möglicherweise in der Lage waren, eine ausreichende Proteinzufuhr aufrechtzuerhalten oder dass therapeutische Maßnahmen gegen Muskelabbau, wie z. B. physiotherapeutische Interventionen oder medikamentöse Maßnahmen (z. B. Anabolika), erfolgreich darin waren, die Muskelmasse zu schützen.

3. Differenzierte Fett- und Muskelstoffwechselwege

Es gibt Hinweise darauf, dass der Fett- und Muskelstoffwechsel unterschiedlich reguliert wird, insbesondere bei katabolen Zuständen. Der Fettstoffwechsel könnte stärker durch hormonelle Veränderungen (z. B. Insulinresistenz, erhöhter Katecholaminspiegel) beeinflusst werden [118], während die Muskelmasse durch andere Mechanismen, wie etwa die Aktivierung von mTOR-abhängigen Signalwegen, beeinflusst [119] und möglicherweise geschützt wird.

Interessanterweise zeigten die weiblichen resezierten Patienten sogar eine diskrete signifikante Zunahme des Skelettmuskulaturindex 6 Monate nach Resektion im Verhältnis zum präoperativen Skelettmuskulaturindex, während das gesamte Fettgewebe und das Gesamtgewicht der Patientinnen eine signifikante Abnahme postoperativ aufwiesen. Hier können wir anhand unserer klinischen Beobachtung spekulieren, dass die weiblichen Patienten postoperativ vermutlich häufiger Rehabilitationskliniken aufsuchen, wo ein körperliches Training angeboten wird. Möglicherweise spielen auch hormonelle Unterschiede eine Rolle, die dazu führen könnten, dass sich die Skelettmuskulatur bei Frauen schneller erholt als bei Männern. Daten aus der Forschungsliteratur zeigen, dass Frauen im Allgemeinen um 6 bis 10 % körperlich weniger aktiv sind als Männer [108]. In den Rehabilitationskliniken trainieren die Patienten in der Regel 3 bis 5 Wochen, sodass die Auswirkungen des Trainings bei Frauen deutlicher zu sehen sind. Zwischen 6 und 12 Monaten postoperativ gibt es jedoch keine zusätzliche Zunahme an Skelettmuskulatur mehr, da die Patienten in diesem Zeitraum keine Rehabilitationskliniken aufsuchen.

Wir untersuchten auch den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Gesamtüberleben und fanden keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensdauer zwischen sarkopenen und nicht-sarkopenen Patienten. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Sarkopenie und Prognose sind die Literaturdaten nicht eindeutig. Viele Arbeitsgruppen zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Sarkopenie (definiert als verminderte Skelettmuskelfläche) und dem Gesamtüberleben, während andere Arbeitsgruppen nachweisen, dass Sarkopenie keinen prognostischen Wert für das Gesamtüberleben hat (Metaanalyse [103]).

Die Tatsache, dass die verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedliche Definitionen für Sarkopenie benutzen, könnte diese diskrepanten Ergebnisse eventuell erklären. Für diese Studie

wurde die Definition der Sarkopenie nach Prado et al. verwendet: Die geschlechtsspezifischen Werte, bei denen die Patienten als sarkopen kategorisiert werden, sind ein SMAI $\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer und ein SMAI $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen [100]. Es gibt auch Arbeitsgruppen, welche die Definition nach Boer et al. 2016 (SMAI $\leq 47,04 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Männer und SMAI $\leq 39,89 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ für Frauen) [113], Martin et al. 2013 (SMAI $\leq 43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei BMI unter $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und SMAI $\leq 53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei BMI über $25 \text{ kg}/\text{m}^2$) [114] oder Martin et al. 2018 [Sarkopenie wurde durch einen „z-score“ (eine standardisierte Zufallsvariable) $< -0,5$ definiert] [115] benutzen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass wir umfassendere Studien brauchen, um kritische Schwellenwerte für Sarkopenie zu ermitteln.

Von den 219 resezierten Patienten, die in unserer Studie eingeschlossen wurden, waren 154 Patienten (70,3 %) sarkopen und 65 Patienten (29,7 %) nicht-sarkopen vor der Operation. Außerdem zeigten unsere Ergebnisse, dass der Prozentsatz der männlichen Patienten mit Sarkopenie höher als der der weiblichen Patienten ist, sowohl präoperativ als auch postoperativ. Eine weitere sehr aktuelle Studie hat die Sarkopenie-Raten bei beiden Geschlechtern untersucht und ist zu ähnlichen Ergebnissen gekommen [117]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine mögliche geschlechtsabhängige Komponente in den Sarkopenie-Raten bestehen könnte. Es sind jedoch noch weitere größere Studien notwendig, um diese Hypothese zu erforschen.

Stärken und Limitationen der Studie

Als Stärke dieser Studie würden wir die Größe unseres Patientenkollektivs erwähnen, das insgesamt 219 resezierte PDAC-Patienten umfasste. Unser gesamtes Patientenkollektiv wurde kurativ mittels einer operativen Resektion behandelt und bildet somit ein relativ großes und homogenes Kollektiv.

Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass bisher nur sehr wenige Arbeitsgruppen Studien zur Dynamik der Körperzusammensetzung nach Resektion bei PDAC-Patienten veröffentlicht haben. Nach unserem Wissen ist unsere Studie daher eine der ersten, die Veränderungen an den Body Composition-Parametern nach einer Resektion langfristig zeigt.

Als Limitation würden wir erwähnen, dass, obwohl wir die langfristige Dynamik der postoperativen Body Composition-Parameter untersuchen möchten, die Anzahl derjenigen Patienten, bei denen eine CT-Untersuchung zu allen drei von uns festgelegten Zeitpunkten verfügbar war, nicht so hoch ist (lediglich 63 PDAC-Patienten besitzen CTs zu allen drei Zeitpunkten: präoperativ, 6 bzw. 12 Monate postoperativ).

Die Messung mittels CT ist heutzutage eine bekannte Methode zur Quantifizierung der Body Composition-Parameter bei Krebspatienten. Die von uns angewandte manuelle CT-Messung

der Body Composition-Parameter hat ihre Vorteile und Nachteile. Eine Limitation der manuellen CT-basierten Messung ist die semiautomatische oder manuelle Segmentierung von CT-Bildern, die einen hohen Zeitaufwand erfordert [109]. Durch die neuen Methoden der automatisierten Quantifizierung können die CT-Daten zur Analyse der Body Composition-Parameter innerhalb von Routine-Staging-Untersuchungen verwendet werden [110]. Auf der anderen Seite hat die manuelle Messung von Body Composition-Parametern auch Vorteile gegenüber der automatisierten Messung. Eine typische Gefahr von automatischer Software ist nämlich die inkorrekte Segmentierung von Fettgewebe, weil die aktuellen Algorithmen für eine gute Differenzierung zwischen Viszeralfett und Subkutanfett manchmal ungeeignet sein können. Solche Fehler erfordern eine manuelle Korrektur durch einen erfahrenen „Leser“ [111].

Klinische Implikationen und weitere Forschung

Unsere Ergebnisse könnten wichtige klinische Implikationen, insbesondere für das postoperative Management von PDAC-Patienten, liefern: Es sollte ein gezieltes Ernährungs- und Bewegungstherapieprogramm implementiert werden, um den Fettverlust zu minimieren und gleichzeitig die Muskelmasse zu erhalten. Perioperative Maßnahmen im Sinne einer Prähabilitation und postoperatives Management im Rahmen der ERAS-Prinzipien [120] könnten durch eine Quantifizierung der Kachexie/Sarkopenie mittels Messung der Parameter der Körperzusammensetzung stark verbessert und personalisiert werden.

Weitere Studien könnten sich darauf konzentrieren, die spezifischen Mechanismen des Fettabbaus bei PDAC-Patienten besser zu verstehen und zu untersuchen, ob bestimmte Patientengruppen (z. B. abhängig vom Ernährungsstatus oder genetischen Faktoren) besonders anfällig für diesen Verlust sind.

5 Zusammenfassung

PDAC-Patienten sind häufig von einer ausgeprägten perioperativen Kachexie und Sarkopenie betroffen, die laut mehreren Studien mit einer Abnahme des Gesamtüberlebens assoziiert werden. Durch die vorliegende retrospektive Studie haben wir den Einfluss einer Pankreasresektion auf die Body Composition-Parameter bei PDAC-Patienten analysiert, indem wir die langfristige Dynamik dieser Parameter zu 3 festgelegten Zeitpunkten untersucht haben: präoperativ, 6 Monate und 12 Monate nach der Pankreasresektion. In unsere Studie wurden insgesamt 219 resezierte PDAC-Patienten eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2019 in der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden.

Body Composition-Parameter wie subkutanes, viszerales, intramuskuläres Fettgewebe und Skelettmuskulatur wurden mittels CT-Bildern auf LWK-3-Höhe präoperativ, 6 Monate und 12 Monate postoperativ manuell segmentiert und durch die Software Slice-O-Matic® Version 4.3 gemessen. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS-Software.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass resezierte PDAC-Patienten von einem signifikanten Verlust an Fettgewebe 6 Monate postoperativ betroffen sind, der sich 12 Monate nach der Operation nicht verbesserte. Überraschenderweise zeigte sich kein signifikanter zusätzlicher Verlust an Muskelmasse nach Resektion, obwohl PDAC-Patienten an ausgeprägter perioperativer Sarkopenie leiden.

Wir haben außerdem untersucht, ob präoperative Sarkopenie eine prognostische Rolle bei PDAC-Patienten nach Resektion spielt. Wir sahen keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit und ohne Sarkopenie. (Sarkopenie wurde nach den Grenzwerten von Prado et al. definiert: SMAI $< 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei Frauen und SMAI $< 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ bei Männern.)

Nach der kritischen Bewertung unserer Ergebnisse sind wir uns der wissenschaftlichen und klinischen Relevanz unserer Studie sowie ihrer Grenzen bewusst. Nach unserem Wissen ist unsere Studie eine der ersten, die Veränderungen an Body Composition-Parametern nach einer Resektion bei PDAC-Patienten langfristig zeigt. Bisher haben kaum/sehr wenige Arbeitsgruppen Studien zur langfristigen Dynamik der Körperzusammensetzung nach einer Resektion bei PDAC-Patienten veröffentlicht. Im Vergleich zu anderen ähnlichen Studien ist auch die Größe unseres homogenen Patientenkollektivs mit insgesamt 219 resezierten PDAC-Patienten als Stärke zu erwähnen, obwohl die Anzahl der Patienten, bei denen eine CT-Untersuchung zu allen 3 von uns festgelegten Zeitpunkten verfügbar war, nicht so hoch ist, was wir als eine Einschränkung betrachten (63 PDAC-Patienten haben CTs zu allen drei Zeitpunkten: präoperativ, 6 bzw. 12 Monate nach der Operation).

Unsere Ergebnisse könnten wichtige Implikationen für das postoperative Management von Pankreaskarzinom-Patienten liefern. Ein gezieltes und personalisiertes Ernährungs- und Bewegungstherapieprogramm sollte implementiert werden, um den Fettverlust zu minimieren und gleichzeitig die Muskelmasse zu erhalten. Wir sind jedoch der Ansicht, dass noch weitere Studien notwendig sind, um die Dynamik der Körperzusammensetzung und den prognostischen Wert von Sarkopenie bei PDAC-Patienten langfristig zu untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

1. Rawla, P., T. Sunkara, and V. Gaduputi, Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*, 2019. **10**(1): p. 10-27.
2. Gordon-Dseagu, V.L., et al., Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data. *Int J Epidemiol*, 2018. **47**(2): p. 427-439.
3. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015. **65**(2): p. 87-108.
4. Torres, C. and P.J. Grippo, Pancreatic cancer subtypes: a roadmap for precision medicine. *Ann Med*, 2018. **50**(4): p. 277-287.
5. Wei, P., H. Tang, and D. Li, Insights into pancreatic cancer etiology from pathway analysis of genome-wide association study data. *PLoS One*, 2012. **7**(10): p. e46887.
6. Ogrendik, M., Periodontal Pathogens in the Etiology of Pancreatic Cancer. *Gastrointest Tumors*, 2017. **3**(3-4): p. 125-127.
7. Petersen, G.M., Familial pancreatic cancer. *Semin Oncol*, 2016. **43**(5): p. 548-553.
8. Capasso, M., et al., Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed*, 2018. **89**(9-S): p. 141-146.
9. Lee, D.Y., Yu, J.H., Park, S., Han, K., Kim, N.H., Yoo, H.J., Choi, K.M., Baik, S.H., Kim, N.H., Seo, J.A. The influence of diabetes and antidiabetic medications on the risk of pancreatic cancer: a nationwide population-based study in Korea. *Sci Rep*. 2018 Jun 26;8(1):9719.
10. Arthur, R., et al., Adiposity, history of diabetes, and risk of pancreatic cancer in postmenopausal women. *Ann Epidemiol*, 2019. **29**: p. 23-29 e1.
11. Teng, D., et al., Significant increased CA199 levels in acute pancreatitis patients predicts the presence of pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2018. **9**(16): p. 12745-12753.
12. Padoan, A., M. Plebani, and D. Basso, Inflammation and Pancreatic Cancer: Focus on Metabolism, Cytokines, and Immunity. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(3).
13. Khalaf, N., El-Serag, H.B., Abrams, H.R., Thrift, A.P. Burden of Pancreatic Cancer: From Epidemiology to Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;19(5):876-884.
14. <https://www.amboss.com/de/wissen/Pankreaskarzinom/>

15. Cong, L., et al., Tumor size classification of the 8(th) edition of TNM staging system is superior to that of the 7(th) edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): p. 10383.
16. Kluger, M.D., et al., Resection of Locally Advanced Pancreatic Cancer without Regression of Arterial Encasement After Modern-Era Neoadjuvant Therapy. *J Gastrointest Surg*, 2018. **22**(2): p. 235-241.
17. Gemenetzi, G., et al., Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Ann Surg*, 2018.
18. Barreto, S.G., Classical or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in pancreatic and periampullary cancer: "The jury is still out!". *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2016. **37**(4): p. 209-210.
19. Chikhladze, S., Lederer, A.K., Kousoulas, L., Reinmuth, M., Sick, O., Fichtner-Feigl, S., Wittel, U. A. Adjuvant chemotherapy after surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: retrospective real-life data. *World J Surg Oncol*. 2019 Nov 9;17(1):185.
20. Ng, I.W., et al., Chemoradiotherapy versus chemotherapy for locally advanced unresectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018. **14**(6): p. 392-401.
21. Huisman, C., Norgard, M.A., Levasseur, P.R., Krasnow, S.M., van der Wijst, M.G.P., Olson, B., Marks DL. Critical changes in hypothalamic gene networks in response to pancreatic cancer as found by single-cell RNA sequencing. *Mol Metab*. 2022 Apr;58:101441.
22. Fearon, K., et al., Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(5): p. 489-95.
23. Baracos, V.E., et al., Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**: p. 17105.
24. Inaba, S., et al., Muscle regeneration is disrupted by cancer cachexia without loss of muscle stem cell potential. *PLoS One*, 2018. **13**(10): p. e0205467.
25. Dalal, S., Lipid metabolism in cancer cachexia. *Ann Palliat Med*, 2019. **8**(1): p. 13-23.
26. Bachmann, J., et al., Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer*, 2009. **9**: p. 255.
27. Henderson, S.E., N. Makhijani, and T.A. Mace, Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models. *Pancreas*, 2018. **47**(8): p. 937-945.

28. Ohnuma, T. and R. Adigun, Cancer, Anorexia and Cachexia, in StatPearls. 2019: Treasure Island (FL).
29. Vazeille, C., et al., Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr*, 2017. **105**(5): p. 1139–1147.
30. Letilovic, T., et al., Differences in routine laboratory parameters related to cachexia between patients with hematological diseases and patients with solid tumors or heart failure - is there only one cachexia? *Nutr J*, 2013. **12**: p. 6.
31. Schwarz, S., et al., The clinical picture of cachexia: a mosaic of different parameters (experience of 503 patients). *BMC Cancer*, 2017. **17**(1): p. 130.
32. Thoresen, L., et al., Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clin Nutr*, 2013. **32**(1): p. 65-72.
33. Shakri, A.R., et al., Upregulation of ZIP14 and Altered Zinc Homeostasis in Muscles in Pancreatic Cancer Cachexia. *Cancers (Basel)*, 2019. **12**(1).
34. Bachmann, J., et al., Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome. *Nutr Cancer*, 2013. **65**(6): p. 827-33.
35. Hendifar, A.E., et al., Cachexia, and not obesity, prior to pancreatic cancer diagnosis worsens survival and is negated by chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*, 2018. **9**(1): p. 17-23.
36. Kays, J.K., et al., Three cachexia phenotypes and the impact of fat-only loss on survival in FOLFIRINOX therapy for pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018. **9**(4): p. 673-684.
37. Gerber, M.H., et al., Local and Systemic Cytokine Profiling for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma to Study Cancer Cachexia in an Era of Precision Medicine. *Int J Mol Sci*, 2018. **19**(12).
38. Zhu, X., et al., MyD88 signalling is critical in the development of pancreatic cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019. **10**(2): p. 378-390.
39. Hou, Y.C., et al., Elevated Serum Interleukin-8 Level Correlates with Cancer-Related Cachexia and Sarcopenia: An Indicator for Pancreatic Cancer Outcomes. *J Clin Med*, 2018. **7**(12).
40. Ramsey, M.L., et al., Circulating interleukin-6 is associated with disease progression, but not cachexia in pancreatic cancer. *Pancreatology*, 2019. **19**(1): p. 80-87.

41. Shukla, S.K., et al., Macrophages potentiate STAT3 signaling in skeletal muscles and regulate pancreatic cancer cachexia. *Cancer Lett*, 2020. **484**: p. 29-39.
42. Yakovenko, A., M. Cameron, and J.G. Trevino, Molecular therapeutic strategies targeting pancreatic cancer induced cachexia. *World J Gastrointest Surg*, 2018. **10**(9): p. 95-106.
43. Solheim, T.S., et al., A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017. **8**(5): p. 778-788.
44. Mueller, T.C., et al., Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(28): p. 9361-73.
45. Michaelis, K.A., et al., The TLR7/8 agonist R848 remodels tumor and host responses to promote survival in pancreatic cancer. *Nat Commun*, 2019. **10**(1): p. 4682.
46. Lu, S.W., et al., IL-20 antagonist suppresses PD-L1 expression and prolongs survival in pancreatic cancer models. *Nat Commun*, 2020. **11**(1): p. 4611.
47. Rosenberg, I.H., Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*, 1997. **127**(5 Suppl): p. 990S-991S.
48. Larsson, L., et al., Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*, 2019. **99**(1): p. 427-511.
49. Marques, A. and C. Queiros, Frailty, Sarcopenia and Falls, in *Fragility Fracture Nursing: Holistic Care and Management of the Orthogeriatric Patient*, K. Hertz and J. Santy-Tomlinson, Editors. 2018: Cham (CH). p. 15-26.
50. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 2010. **39**(4): p. 412-23.
51. Cruz-Jentoft, A.J., et al., Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019. **48**(1): p. 16-31.
52. Phillips, S.M., Nutritional supplements in support of resistance exercise to counter age-related sarcopenia. *Adv Nutr*, 2015. **6**(4): p. 452-60.
53. Dodds, R.M., et al., The Epidemiology of Sarcopenia. *J Clin Densitom*, 2015. **18**(4): p. 461-6.
54. Shaw, S.C., E.M. Dennison, and C. Cooper, Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. *Calcif Tissue Int*, 2017. **101**(3): p. 229-247.

55. Baumgartner, R.N., Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*, 2000. **904**: p. 437-48.
56. Batsis, J.A. and D.T. Villareal, Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*, 2018. **14**(9): p. 513-537.
57. Choi, K.M., Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*, 2016. **31**(6): p. 1054–1060.
58. Prado, C.M., et al., Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*, 2012. **31**(5): p. 583-601.
59. Batsis, J.A., et al., Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999–2004. *Nutr Res*, 2015. **35**(12): p. 1031-9.
60. Trouwborst, I., et al., Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients*, 2018. **10**(5).
61. Elia, M., P. Ritz, and R.J. Stubbs, Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 2000. **54 Suppl 3**: p. S92-103.
62. Molino, S., et al., Sarcopenic Obesity: An Appraisal of the Current Status of Knowledge and Management in Elderly People. *J Nutr Health Aging*, 2016. **20**(7): p. 780-8.
63. Zamboni, M., S. Rubele, and A.P. Rossi, Sarcopenia and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019. **22**(1): p. 13-19.
64. Tolea, M.I., S. Chrisphonte, and J.E. Galvin, Sarcopenic obesity and cognitive performance. *Clin Interv Aging*, 2018. **13**: p. 1111–1119.
65. Petermann-Rocha, F., et al., Sarcopenic obesity and its association with respiratory disease incidence and mortality. *Clin Nutr*, 2020. **39**(11): p. 3461–3466.
66. Dhillon, R.J. and S. Hasni, Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*, 2017. **33**(1): p. 17-26.
67. Cho, M.R., Lee, S., Song, S.K. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci*. 2022 May 9;37(18):e146.
68. Morley, J.E., Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int*, 2016. **98**(4): p. 319-33.
69. Morley, J.E., Treatment of sarcopenia: the road to the future. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018. **9**(7): p. 1196–1199.
70. Moore, S.A., et al., Exercise as a treatment for sarcopenia: an umbrella review of systematic review evidence. *Physiotherapy*, 2020. **107**: p. 189-201.

71. Anker, S.D., J.E. Morley, and S. von Haehling, Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016. **7**(5): p. 512-514.
72. Bauer, J., et al., Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019. **10**(5): p. 956-961.
73. Vergara-Fernandez, O., M. Trejo-Avila, and N. Salgado-Nesme, Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review. *World J Clin Cases*, 2020. **8**(7): p. 1188–1202.
74. Nishioka, N., et al., Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med*, 2019. **8**(4).
75. Chan, M.Y. and K.S.H. Chok, Sarcopenia in pancreatic cancer - effects on surgical outcomes and chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol*, 2019. **11**(7): p. 527-537.
76. Bundred, J., S.K. Kamarajah, and K.J. Roberts, Body composition assessment and sarcopenia in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*, 2019. **21**(12): p. 1603–1612.
77. Choi, M.H., et al., Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018. **9**(2): p. 326-334.
78. Ratnayake, C.B., et al., Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 2018. **18**(8): p. 996-1004.
79. Ryu, Y., et al., The effects of sarcopenia and sarcopenic obesity after pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer. *HPB (Oxford)*, 2020. **22**(12): p. 1782–1792.
80. Basile, D., et al., Sarcopenia: looking to muscle mass to better manage pancreatic cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2019. **13**(4): p. 279-285.
81. Sakamoto, T., et al., Sarcopenia as a prognostic factor in patients with recurrent pancreatic cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol*, 2020. **18**(1): p. 221.
82. Mintziras, I., Miligkos, M., Wächter, S., Manoharan, J., Maurer, E., Bartsch, D.K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Nov;**59**:19-26.
83. Okumura, S., et al., Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2017. **24**(12): p. 3732–3740.

84. 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*. 2018 Apr;9(2):326-334.
85. Mueller, T.C., Reik, L., Prokopchuk, O., Friess, H., Martignoni, M.E. Measurement of body mass by bioelectrical impedance analysis and computed tomography in cancer patients with malnutrition - a cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 11;99(50):e2364.
86. Borga, M., West, J., Bell, J.D., Harvey, N.C., Romu, T., Heymsfield, S.B., Dahlqvist Leinhard, O. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018 Jun;66(5):1-9.
87. Jin, Q., Ren, Q., Chang, X., Lu, X., Wang, G., He, N. Pylorus-preserving versus Pylorus-resecting: Impact on dynamic changes of nutrition and body composition in pancreatic cancer patients before and after pancreatoduodenectomy. *Cancer Med*. 2023 Feb;12(3):2713-2721.
88. Prado, C.M., Lieffers, J.R., McCargar, L.J., et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-635.
89. Dunne, R.F., Roeland, E.J. The Interplay Among Pancreatic Cancer, Cachexia, Body Composition, and Diabetes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022 Oct;36(5):897-910.
90. Müller, P.C., Frey, M.C., Ruzza, C.M., Nickel, F., Jost, C., Gwerder, C., Hackert, T., Z'graggen, K., Kessler, U. Neoadjuvant Chemotherapy in Pancreatic Cancer: An Appraisal of the Current High-Level Evidence. *Pharmacology*. 2021;106(3-4):143-153.
91. Dev, R. Measuring cachexia-diagnostic criteria. *Ann Palliat Med*. 2019 Jan;8(1):24-32.
92. Poulia, K.A., Sarantis, P., Antoniadou, D., Koustas, E., Papadimitropoulou, A., Papa-vassiliou, A.G., Karamouzis, M.V. Pancreatic Cancer and Cachexia-Metabolic Mechanisms and Novel Insights. *Nutrients*. 2020 May 26;12(6):1543.
93. 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*. 2008 Oct;33(5):997-1006.
94. Abbass, T., Dolan, R.D., McMillan, D.C. Computed tomography-derived body composition analysis in patients with advanced cancer: clinical utility and future research. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020 Dec;14(4):309-315.

95. Aoyama, T. Perioperative body composition changes in the multimodal treatment of gastrointestinal cancer. *Surg Today*. 2020 Mar;50(3):217-222
96. Fujisawa, K., Ohkura, Y., Ueno, M., Yago, A., Shimoyama, H., Udagawa, H. Nutritional Outcomes of Thoracic Duct Resection for Radical Esophagectomy by Assessing Body Composition Changes in One Year: A Single-Center Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Dec;28(13):8414-8425.
97. Guarneri, G., Pecorelli, N., Bettinelli, A., Campisi, A., Palumbo, D., Genova, L., Gasparini, G., Provinciali, L., Della Corte, A., Abati, M., Aleotti, F., Crippa, S., De Cobelli, F., Falconi, M. Prognostic value of preoperative CT scan derived body composition measures in resected pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Feb 13:S0748-7983(23)00137-3.
98. Sugimoto, M., Farnell, M.B., Nagorney, D.M., Kendrick, M.L., Truty, M.J., Smoot, R.L., Chari, S.T., Moynagh, M.R., Petersen, G.M., Carter, R.E., Takahashi, N. Decreased Skeletal Muscle Volume Is a Predictive Factor for Poorer Survival in Patients Undergoing Surgical Resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2018 May;22(5):831-839.
99. Takaichi, S., Tomimaru, Y., Kobayashi, S., Toya, K., Sasaki, K., Iwagami, Y., Yamada, D., Noda, T., Takahashi, H., Asaoka, T., Tanemura, M., Doki, Y., Eguchi, H. Change Impact of Body Composition During Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Undergoing Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2022 Dec 27.
100. Prado, C.M., Cushen, S.J., Orsso, C.E., Ryan, A.M. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc*. 2016 May;75(2):188-98.
101. Okumura, S., Kaido, T., Hamaguchi, Y., Kobayashi, A., Shirai, H., Yao, S., Yagi, S., Kamo, N., Hatano, E., Okajima, H., Takaori, K., Uemoto, S. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Nov;24(12):3732-3740.
102. Fleming, C.A., O'Connell, E.P., Kavanagh, R.G., O'Leary, D.P., Twomey, M., Corrigan, M.A., Wang, J.H., Maher, M.M., O'Connor, o. J., Redmond, H.P. Body Composition, Inflammation, and 5-Year Outcomes in Colon Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2115274.
103. Griffin, O.M., Bashir, Y., O'Connor, D., Peakin, J., McMahon, J., Duggan, S.N., Geoghegan, J., Conlon, K.C. Measurement of Body Composition in Pancreatic Cancer: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Recommendations for Future Study Design. *Dig Surg*. 2022;39(4):141-152.

104. Park, W., Chawla, A., O'Reilly, E.M. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Sep 7;326(9):851-862. doi: 10.1001/jama.2021.13027. Erratum in: *JAMA*. 2021 Nov 23;326(20):2081. PMID: 34547082; PMCID: PMC9363152.
105. Massani, M., Stecca, T. Editorial: Neoadjuvant treatment for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Front Oncol*. 2023 Jan 25;13:1138587.
106. Hu, J.X., Zhao, C.F., Chen, W.B., Liu, Q.C., Li, Q.W., Lin, Y.Y., Gao, F. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 21;27(27):4298-4321.
107. Kolbeinsson, H.M., Chandana, S., Wright, G.P., Chung, M. Pancreatic Cancer: A Review of Current Treatment and Novel Therapies. *J Invest Surg*. 2023 Dec 31;36(1):2129884. doi: 10.1080/08941939.2022.2129884. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36191926.
108. Hallal, P.C., Andersen, L.B., Bull, F.C., Guthold, R., Haskell, W., Ekelund, U.; Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):247-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1. PMID: 22818937.
109. Bates, D.D.B., Pickhardt, P.J. CT-Derived Body Composition Assessment as a Prognostic Tool in Oncologic Patients: From Opportunistic Research to Artificial Intelligence-Based Clinical Implementation. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Oct;219(4):671-680.
110. Kroll, L., Mathew, A., Baldini, G., Hosch, R., Koitka, S., Kleesiek, J., Rischpler, C., Haubold, J., Fuhrer, D., Nensa, F., Lahner, H. CT-derived body composition analysis could possibly replace DXA and BIA to monitor NET-patients. *Sci Rep*. 2022 Aug 4;12(1):13419.
111. Tagliafico, A.S., Bignotti, B., Torri, L., Rossi, F. Sarcopenia: how to measure, when and why. *Radiol Med*. 2022 Mar;127(3):228-237.
112. Fielding, R.A., Vellas, B., Evans, W.J., Bhasin, S., Morley, J.E., Newman, A.B., van Kan, G.A., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2011;12:249–256. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.
113. Boer, B.C., de Graaff, F., Brusse-Keizer, M., Bouman, D.E., Slump, C.H., Slee-Valentijn, M., Klaase, J.M. Skeletal muscle mass and quality as risk factors for postoperative outcome after open colon resection for cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Jun;31(6):1117-24.

114. Martin, L., Birdsell, L., Macdonald, N., Reiman, T., Clandinin, M.T., McCargar, L.J., Murphy, R., Ghosh, S., Sawyer, M.B., Baracos, V.E. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):1539-47. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23530101.
115. Martin, L., Hopkins, J., Malietzis, G. et al. Assessment of Computed Tomography (CT)-Defined Muscle and Adipose Tissue Features in Relation to Short-Term Outcomes After Elective Surgery for Colorectal Cancer: A Multicenter Approach. *Ann Surg Oncol* **25**, 2669–2680 (2018).
116. Bachmann, J., Heiligensetzer, M., Krakowski-Roosen, H., Büchler, M.W., Friess, H., Martignoni, M.E. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jul;12(7):1193-201.
117. Khristenko, E., Sinitsyn, V., Rieden, T., Girod, P., Kauczor, H.U., Mayer, P., Klauss, M., Lyadov, V. CT-based screening of sarcopenia and its role in cachexia syndrome in pancreatic cancer. *PLoS One*. 2024 Jan 25;19(1):e0291185.
118. Zhang, D., Wei, Y., Huang, Q., Chen, Y., Zeng, K., Yang, W., Chen, J., Chen, J. Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules*. 2022 Oct 19;27(20):7052.
119. Golberg, N.D., Druzhevskaya, A.M., Rogozkin, V.A. et al. Role of mTOR in the regulation of skeletal muscle metabolism. *Hum Physiol* **40**, 580–588 (2014).
120. Melloul, E., Lassen, K., Roulin, D., Grass, F., Perinel, J., Adham, M., Wellge, E.B., Kunzler, F., Besselink, M.G., Asbun, H., Scott, M.J., Dejong, C.H.C., Vrochides, D., Aloia, T., Izbicki, J.R. and Demartines, N. (2020), Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J. Surg.*, 44: 2056–2084 1.

7 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Signifikanter Einfluss der Kachexie auf die Überlebenszeit	15
Abbildung 2: Sarkopenie-Diagnostik Algorithmus (Übersetzung des EWGSOP Algorithmus).	18
Abbildung 3: Muskelabbau und Gesamtüberleben nach Pankreasresektion	22
Abbildung 4: Analyse der Körperzusammensetzung mittels Slice-O-Matic®	33
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Patientenkollektivs.	35
Abbildung 6: Body Composition-Parameter-Dynamik bei PDAC-Patienten präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ (Gesamtkollektiv)	40
Abbildung 7: Body Composition-Parameter-Dynamik bei PDAC-Patienten präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ (männliche Patienten)	41
Abbildung 8: Body Composition-Parameter-Dynamik bei PDAC-Patienten präoperativ, 6 und 12 Monate postoperativ (weibliche Patienten).	42
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben bei PDAC-Patienten, mit und ohne präoperative Sarkopenie	43

8 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Histologische Einteilung des Pankreaskarzinoms	9
Tabelle 2: Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms (2018)	10
Tabelle 3: Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation des Pankreaskarzinoms (Kriterien)	10
Tabelle 4: Das 3-Stufen-Modell der Kachexie nach Fearon et al., 2011.	13
Tabelle 5: Kategorien der Sarkopenie nach Ursache	17
Tabelle 6: Stadien der Sarkopenie	17
Tabelle 7a: Untersuchungen zur Body Composition bei Pankreaskarzinom (präoperative Messungen).	25
Tabelle 7b: Untersuchungen zur Dynamik der Body Composition bei Pankreaskarzinom.	27
Tabelle 7c: Untersuchungen zur Dynamik der Body Composition bei gastrointestinalen Krebserkrankungen	28
Tabelle 8: Initiale und dynamische Body Composition-Parameter: Einteilung nach Sarkopenie	36
Tabelle 9: Initiale und dynamische Body Composition-Parameter: Einteilung nach Geschlecht und Sarkopenie.	38

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Ich danke Herrn Prof. Helmut Friess für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Chirurgie des Klinikums rechts der Isar durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau PD Dr. Jeannine Bachmann, für das Stellen des Themas, ihre ausgezeichnete Betreuung und die zuverlässige Beratung während der gesamten Bearbeitungszeit.

Des Weiteren danke ich meiner Mentorin, Frau Dr. Olga Prokopchuk, für ihre große Unterstützung und die engagierte Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich auch bei der Abteilung für Radiologie des Klinikums rechts der Isar für das Bereitstellen der CT-Bildgebung.

Schließlich möchte ich mich auch herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir trotz der physischen Distanz jederzeit zur Seite gestanden und mich über die gesamte Zeit meines Studiums und der Arbeit an meiner Dissertation uneingeschränkt unterstützt haben.