

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie,
Campus Virchow-Klinikum, Arbeitsgruppe für Angewandte Kachexieforschung
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung der kardiopulmonalen Funktion und der
Körperzusammensetzung bei Patienten mit Pankreaskarzinom**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carola Misgeld

aus Berlin

Datum der Promotion: 23.06.2019

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	4
Abstrakt	6
1 Einleitung	8
1.1 Das Pankreaskarzinom	8
1.1.1 Epidemiologie und Ursachen des Pankreaskarzinoms	8
1.1.2 Histologische Einteilung, Symptome und Diagnosestellung	9
1.1.3 Therapie und Prognose	11
1.2 Körperliche Belastbarkeit beim Pankreaskarzinom und anderen malignen Erkrankungen	12
1.2.1 Körperzusammensetzung	12
1.2.2 Endothelfunktion	15
1.2.3 Anämie	17
1.2.4 Lungenfunktion	17
1.2.5 Herz-Kreislaufsystem	18
1.2.5.1 Die Rolle des Immunsystems	19
1.2.5.2 Prognose und Lebensqualität beim Pankreaskarzinompatient	20
2 Studienziel	22
3 Methoden	22
3.1. Studiendesign und -population	22
3.2 Studienablauf	24
3.3 Subjektive Leistungsfähigkeit	25
3.4 Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Spiroergometrie und der Lungenfunktion durch die Spirometrie	25
3.5 Messung der Körperzusammensetzung mittels DEXA-Scan	27
3.6 Bestimmung von Laborparametern	28
3.7 Messung der Blutflussgeschwindigkeiten als Ausdruck der Endothelfunktion durch die Venenschlussplethysmographie	29
3.8 Ermittlung der durchschnittlichen Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Holter-Aufzeichnung	33
3.9 Echokardiographische Untersuchung	33
3.10 Datenverarbeitung und Statistik	34

3.11	Ethische Aspekte.....	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Charakterisierung der Gruppen.....	35
4.2	Körperliche Belastbarkeit	36
4.2.1	Subjektiv eingeschätzte Belastbarkeit der Pankreaskarzinomgruppe.....	36
4.2.2	Ergebnisse der objektiven Kriterien der kardiopulmonalen Belastbarkeit	37
4.2.2.1	Ergebnisse der Spirometrie	37
4.2.2.2	Ergebnisse der Spiroergometrie	37
4.2.2.3	Vergleich der subjektiv empfundenen und objektiv messbaren Belastbarkeit	40
4.3	Körperzusammensetzung und Kachexie.....	41
4.4	Laborparameter	41
4.4.1	Routinelaborparameter und Blutbild.....	41
4.4.2	Peptidhormone und proinflammatorische Zytokine.....	42
4.5	Endothelfunktion.....	44
4.6	Herzrhythmus und Variabilität.....	45
4.6.1	Herzfrequenz und Rhythmuspathologie	45
4.6.2	Herzfrequenzvariabilität.....	45
4.7	Diastolische und systolische Herzfunktion.....	49
4.8	Überprüfung des Zusammenhanges zwischen ermittelten Parametern.	50
4.8.1	Einflussfaktoren der Belastbarkeit	50
4.8.2	Einflussfaktoren der Herzfrequenzvariabilität	54
4.8.3	Multivariate Analyse.....	57
5	Diskussion.....	57
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse	58
5.2.1	Einschränkung der Leistungsfähigkeit.....	58
5.2.2	Änderung der Körperzusammensetzung.....	62
5.2.3	Anämie.....	64
5.2.4	Änderung der systolischen und diastolischen kardialen Funktion und der Endothelfunktion	64
5.2.5	Einschränkung der Lungenfunktion.....	67
5.2.6	Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität	67
5.3	Limitationen	68
5.4	Schlussfolgerungen	69

6	Zusammenfassung.....	71
	Literaturverzeichnis.....	73
	Eidesstattliche Versicherung	85
	Lebenslauf	86
	Publikationen.....	87
	Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Conversions Enzym
ADM	Adrenomedullin
AE	Atemeffektivität
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Anaerobic threshold (Anaerobe Schwelle)
AT1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body mass index
CA (19-9; 242)	Carbohydrate-Antigen (19-9; 242)
CCM	Campus Charité Mitte
CD	Cluster of differentiation (Differenzierung der Lymphozyten)
CO	Kohlenmonoxid
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CT-pro ET1	C-terminales-pro Endothelin 1
CVK	Campus Virchow-Klinikum
CW-Doppler	Kontinuierlicher Doppler
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiomerty
Diast. RR	Diastolischer Blutdruck
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Endothelin
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen innerhalb der ersten Sekunde
FFMI	Fettfreier Masseindex
5-FU	5-Fluorouracil
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GFFC-Schema	Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure, Cisplatin-Therapieschema
Hb-(Wert)	Hämoglobinkonzentration im Blut
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High Density Lipoprotein
Hf	Herzfrequenz (1/min)
HF	High frequency
Hkt	Hämatokrit
HR	Hazard ration
IL	Interleukin
keV	Kiloelektronenvolt
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LF	Low frequency
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCH	Mean corpuscular haemoglobin
MCHC	Mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	Mean cell volume
M-Mode	M- oder TM-Mode (englisch für (time) motion)

MR-pro ADM	Midregionales-pro Adrenomedullin
MR-pro ANP	Midregionales-pro Adrenomedullin
n	number (Patienten,-, Probandenzahl)
NCCN	National comprehensive cancer network
NN	(normal to normal) Intervall zwischen zwei normalen QRS-Komplexen im Langzeit-EKG
NYHA	New York Heart Association (class)
O ₂	Sauerstoff
OAD	Orales Antidiabetikum
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorausgehenden Intervall
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PW-Doppler	gepulster Doppler
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Riva Rocci (Blutdruckwerte)
RQ	Respiratorischer Quotient
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
SDANN	Standardabweichung der NN-Intervalle eingeteilt in 5-min Abschnitte
SDANN index	Standardabweichung des mittleren normalen NN-Intervalls für alle Fünf-Minuten-Abschnitte bei einer Aufzeichnung von 24 Stunden
syst. RR	Systolischer Blutdruck
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TG	Triglyzeride
TGF	Tumor growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours T = Tumor, N = Nodes, M = Metastasen
u.a.	und andere
UICC	Union internationale contre le cancer
USB	Universal serial bus
VCO ₂	Volumen des über die Atemluft abgegebenen CO ₂
VE	Atemminutenvolumen
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VLF	Very low frequency
VO ₂	Volumen des über die Atemluft aufgenommenen O ₂
VO ₂ AT	Bezeichnet die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
VT	Atemzugvolumen
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abstrakt

Hintergrund: Patienten mit Pankreaskarzinom leiden häufig unter Belastungsinkompetenz und Gewichtsverlust ähnlich wie Patienten im Endstadium chronisch inflammatorischer Erkrankungen. Sie haben im Vergleich zu Patienten mit anderen malignen Erkrankungen eine sehr schlechte Prognose.

Fragestellung: Wie unterscheiden sich messbare Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit und deren Einflussfaktoren wie Körperzusammensetzung, kardiale Funktion, Herzfrequenzvariabilität (HRV) und Endothelfunktion von Patienten mit Pankreaskarzinom im Vergleich zu gesunden Probanden.

Hypothese: Bei Patienten mit Pankreaskarzinom sind die messbaren Parameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit, der Körperzusammensetzung, der kardialen Funktion und der Kreislaufparameter eingeschränkt bzw. verändert.

Methode: Wir untersuchten 79 Patienten mit einem Pankreaskarzinom (PCA) und 69 gesunde Probanden (KON) und verglichen Belastbarkeit (peakVO₂; AT; AE), kardiale Funktion (LVEF), Herzfrequenzvariabilität, Blutflussgeschwindigkeiten und Körperzusammensetzung.

Ergebnisse: Die Belastbarkeit der Patienten war stark eingeschränkt (peakVO₂ PCA 20,6; KON 28,1 [ml/min/kg KG]; AT: PCA 12,6; KON 15,3 [ml/min/kg], alle $p < 0,0001$). Die Körperzusammensetzung zeigte einen starken Verlust des Fettgewebes (8,4 kg im Median, $p < 0,0001$) und geringer ausgeprägt der Muskelmasse im Bereich der Extremitäten (2,5 kg im Median, $p = 0,02$). Es zeigten sich Hinweise einer Endotheldysfunktion in Form erhöhter Ruheblutflüsse der oberen und unteren Extremität und einer verstärkten flussabhängigen Durchblutung sowie signifikant niedrigerem diastolischem Blutdruck. Das CT-pro Endothelin 1 war in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (PCA 66,7 pmol/L, KON 55,5 pmol/L; $p = 0,0012$). Alle Parameter der HRV waren reduziert (alle $p < 0,0001$). Der Zusammenhang zwischen der Belastbarkeit und dem Alter oder dem Hämoglobinwert fiel geringer aus als erwartet. Dagegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Belastbarkeit und dem Albuminspiegel sowie den Parametern der HRV. Ein Zusammenhang mit der Muskelmasse ließ sich rechnerisch nur darstellen, wenn alle Patienten unabhängig von dem Erreichen der Ausbelastung einbezogen wurden.

Schlussfolgerung: Pankreaskarzinompatienten sind in ihrer Belastbarkeit deutlich eingeschränkt und zeigen eine andere Körperzusammensetzung auf als gesunde Probanden. Ohne Einschränkung der in Ruhe gemessenen systolischen kardialen Funktion gibt es Hinweise auf das Vorliegen einer hyperdynamen Kreislaufsituation mit Einschränkung der Endothelfunktion und der Herzfrequenzvariabilität, so dass eine kardiale Depression unter Belastung vermutet werden kann. Das kann als Anzeichen eines beginnenden Multiorganversagens, ausgelöst durch chronische Inflammationsprozesse, interpretiert werden. Ob sich daraus eine klinische Relevanz hinsichtlich medikamentöser Therapie (Unterbrechung der Inflammation, Stabilisierung der kardialen Funktion) ableiten lassen kann und ob diese zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen könnte, ist aktuell nicht sicher zu sagen.

Abstract

Background: Patients with pancreatic cancer often suffer from a reduced exercise capacity and weight lost, like other patients with chronic inflammatory diseases. Compared to patients with other cancerous diseases they have a poor prognosis.

Objectives: What are the differences in parameters of cardiopulmonary exercise capacity, body composition, cardiac function and circulatory parameters in patients with pancreatic cancer compared to healthy individuals?

Hypothesis: In patients with pancreatic cancer, parameters of cardiopulmonary exercise capacity, body composition, cardiac function and circulatory parameters are reduced or respectively changed.

Methods: We examined 79 patients with pancreatic cancer (PCA) and 69 healthy adults (KON) and compared the results of both groups in exercise testing (peakVO₂; AT; AE), cardiac function (LVEF), heart rate variability, blood flow measurement and body composition.

Results: Exercise tolerance in pancreatic cancer patients was severely limited (peakVO₂ PCA 20,6; KON 73,7[%]; AT: PCA 12,6; KON 15,3 [ml/min/kg], all $p < 0,0001$). The body composition showed a dramatic loss of fat mass (median 8,4 kg, $p < 0,0001$) and a reduced lean mass in extremities (median 2,5 kg, $p = 0,02$). There were indications of endothelial dysfunction in form of increased resting blood flow of the upper and lower extremities and an increased flow-dependent blood flow as well as significantly lower diastolic blood pressure. Das CT-pro Endothelin 1 was significantly higher in the patient group than in the control group (PCA 66,7 pmol/L, KON 55,5 pmol/L; $p = 0,0012$). All parameters of heart rate variability were reduced (all $p < 0,0001$). Contrary to expectations, the context of resilience and age or haemoglobin was lowered. Instead, there were associations with heart rate variability and albumin level. A context of exercise capacity and muscle mass could only be calculated when all patients were included regardless of the achievement of cardiopulmonary exposure.

Conclusion: Patients who suffer from pancreatic cancer show a dramatic reduction in exercise capacity and have a different body composition. Cardiovascular parameters are changed, without decreased left ventricular function in rest. There are indications of a hyperdynamic circulatory situation with restriction of the endothelial function and heart rate variability, that a cardiac depression manifested under stress can be presumed. This can be interpreted as a sign of an initial multiorgan failure caused by chronic inflammation processes. Whether or not this can lead to a clinical relevance regarding medication therapy (interruption of inflammation, stabilization of the cardiac function) and whether this could lead to an improvement in the quality of life is currently not certain.

Kapitel 1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom ist ein Tumor mit sehr schlechter Prognose. Es ist die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache.¹ Nur 7–8% der Patienten überleben die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung.¹ Die Inzidenz in Deutschland ist steigend.² In den USA wird erwartet, dass das Pankreaskarzinom 2030 die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache sein wird.³

Bei zunächst uncharakteristischem klinischem Bild und daher später Diagnosestellung ist eines der ersten Symptome der rasche Gewichtsverlust.^{4,5} Etwa 80% der Pankreaskarzinompatienten sind vom Gewichtsverlust betroffen. Die initiale Minderung des Körpergewichtes nimmt unter diagnostischen und operativen Maßnahmen zu, so dass die Chemotherapie häufig bereits mit einer manifesten Sarkopenie begonnen wird. Es gibt verschiedene Untersuchungen zum Ausmaß des Gewichtsverlustes und zur Minderung der Muskelmasse bei Pankreaskarzinompatienten. Beides wird mit einem verminderten Überleben assoziiert, wie auch der Verlust des Körperfettgewebes, insbesondere des viszeralen Fettgewebes.⁶ Resultierend sind körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität stark gemindert. Häufig führt das zur Entwicklung einer Depression.⁷

Die Minderung der körperlichen Belastbarkeit ist dagegen bisher nicht ausreichend untersucht. Inwieweit diese bei Patienten mit Pankreaskarzinom validierbar ist, ob sie vergleichbar ist mit der Belastungsintoleranz anderer chronischer Erkrankungen und ob sich ein Zusammenhang zu Veränderungen der Körperzusammensetzung erkennen lässt, ist Ziel dieser Untersuchung. Außerdem soll die Frage, ob bei den Patienten eine autonome Dysfunktion vorliegt und ob sich ein Zusammenhang zwischen dieser und den Veränderungen der Körperzusammensetzung oder der Belastbarkeit feststellen lässt, beantwortet werden.

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ursachen des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom ist ein aggressiv wachsender Tumor mit früher Metastasierung. An ihm erkranken jährlich etwa 15 000 Menschen in Deutschland.¹ Es gibt keine wesentliche Geschlechterprävalenz. Das mittlere Erkrankungsalter ist bei Männern das 70., bei Frauen das 76. Lebensjahr.¹⁴ Auf der Erkrankungshäufigkeitsskala nimmt es bei Frauen den siebenten, bei Männern den neunten Platz ein. In Deutschland ist es die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache (15 000 Patienten im Jahr 2008).¹ Weltweit sterben jährlich 227 000 Menschen am Pankreaskarzinom.⁸ Die relative Fünfjahresüberlebensrate ist die niedrigste Überlebensrate bei Krebserkrankungen und wird bei Frauen mit 7 % und bei Männern mit 8 % angegeben.¹ Ursache

der schlechten Prognose ist die späte Diagnosestellung, die daraus resultierende geringe Rate der kurativen Resektionen und die frühe Metastasierung.^{1,9,13} Resektabel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind nur 20 % der Patienten und nur bei ca. 10 % der Patienten gelingt die R0-Resektion.^{10,9}

Die Entstehung des Pankreaskarzinoms wird als multifaktoriell eingestuft. Es gibt viele Ursachenstudien. Dabei wurde die familiäre Vorbelastung, der Einfluss von Nikotinkonsum, Übergewicht mit einem BMI > 30 kg/m², Nahrungszusammensetzung, wie hoher Fettanteil, große Fleisch-, geringe Ballaststoffaufnahme, geringe Vitaminzufuhr, hoher Zuckeranteil, untersucht.¹ Unstrittig ist die positive Familienanamnese. Dabei besteht bei mindestens zwei erstgradig Verwandten mit einem Pankreaskarzinom ein neun- bis achtzehnfach erhöhtes Risiko, bei drei betroffenen erstgradig Verwandten ein zweiunddreißig- bis siebenundfünfzigfach erhöhtes Risiko.^{1,8,14,11} Der Nikotinkonsum erhöht in Abhängigkeit vom Alter des Konsumbeginns, der täglichen Zigarettenzahl und der kumulativen Packungsjahre das Risiko um bis zu 75 % im Vergleich zum normalen Risiko.¹² Häufiger betroffen sind zudem Menschen mit einer chronischen Pankreatitis, das Risiko wird auf das circa Achtzehnfache des normalen Risikos geschätzt, sowie langjährige Diabetiker mit einem relativen Risiko von 1,8 im Vergleich zur Normalbevölkerung.¹³ Zusätzlich gibt es möglicherweise geringfügig berufsbedingte Risikofaktoren.¹

Daraus resultieren Empfehlungen zur Nikotinkarenz, zur Reduktion der Aufnahme von gegrilltem/geräuchertem Fleisch, einer möglichst hohen Aufnahme von Obst und Gemüse, Vermeidung eines exzessiven Alkoholkonsums und Vermeidung von starkem Übergewicht mit einem Evidenzlevel 2b.¹

1.1.2 Histologische Einteilung, Symptome und Diagnosestellung

Das duktales infiltrierendes Adenokarzinom ist mit 85–90 % die häufigste Form des Pankreaskarzinoms.⁴ Weitere Formen sind die soliden pseudopapillären Neoplasien (3 %), intraduktale muzinöse Neoplasien (5 %), intraepitheliale Neoplasien, aus denen sich duktales Adenokarzinome entwickeln. Weitere seltene Formen sind das Pankreatoblastom (0,5 %, ein pädiatrischer Tumor mit einem mittleren Erkrankungsalter im fünften Lebensjahr), das undifferenzierte Karzinom, das medulläre Karzinom, das muzinöse Zystadenokarzinom (1 %), Adenosquamoses Karzinom (4 %) und das Azinuszellkarzinom (2 %).⁴

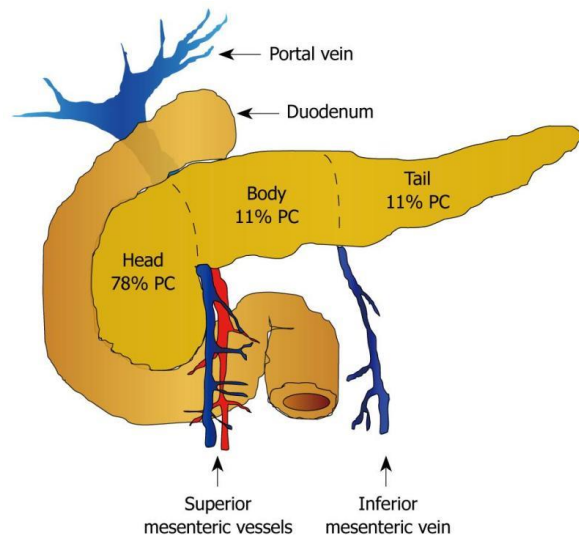


Abbildung 1: Die Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des Pankreaskarzinoms in den drei anatomischen Abschnitten des Pankreasparenchyms aus Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M.: Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma.⁴

Metastasen finden sich in der Leber (66 %), in den Lymphknoten (22 %) und in der Lunge (10%), im fortgeschrittenen Stadium in Form der Peritoneal- und/oder Pleurakarzinose.¹⁴

Das klinische Bild ist anfangs sehr unspezifisch: Durch Nahrungsaufnahme verstärkte dumpfe abdominelle Schmerzen mit viszeralem Charakter, Rückenschmerzen, zum Teil in die Flanken ausstrahlend, sind Ausdruck der Tumordinfiltration in das Perineurium des Nervenplexus im Oberbauch, in mehr als 80 % Inappetenz, Völlegefühl und Gewichtabnahme, circa 25 % Ikterus insbesondere bei Pankreaskopftumor.¹⁴ Selten beginnt die Erkrankung mit den Zeichen einer atypischen Pankreatitis durch duktales Einengung infolge des Tumors. In einigen Fällen trat ein bis zwei Jahre zuvor ein Diabetes mellitus auf. Spätere Symptome sind Thrombosen, Varizenblutung durch Pfortaderthrombose und Splenomegalie durch Kompression der Vena lienalis.¹⁴

Abbildung 2 gibt einen Überblick über das Vorgehen zur weiterführenden Diagnostik bei Verdacht auf ein Pankreaskarzinom in Abhängigkeit vom Alter. Nicht bedacht sind hierbei Patienten, die Risikogruppen zugeordnet werden können.

Laborchemisch stehen neben den unspezifischen Entzündungsparametern und den Pankreasenzymen die Tumormarker CA 19-9 mit einer Sensitivität von 78 % und Spezifität von 82 % für periampulläre Erkrankungen und CEA mit einer Sensitivität von 44 % und Spezifität von 85 % zur Verfügung.¹⁵ Beide können aber auch bei benignen biliären Erkrankungen erhöht sein. Weitere potentielle Marker, die einen besseren diagnostischen und eventuell auch prognostischen Wert haben könnten, werden erforscht,¹⁶ beispielsweise Mikro-RNA-182¹⁷, CA 242.⁴ Die weiterführende Diagnostik umfasst, wie in Abbildung 2 dargestellt, als erste Methode

die abdominelle Sonographie. Sie ist auf Grund der Lage des Pankreas und der Überlagerung durch Magen und Darm sehr limitiert.^{1,18} Die meist validierte Methode ist die Computertomographie (CT). Im Dünnschicht-Dreiphasen-Spiral-CT erreicht sie eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 100 % bei Läsionen unter 2 cm. Die Frage der Resektabilität kann auf Grund der Limitierung bei kleineren Lebermetastasen und Peritonealmetastasen bei Resizierbarkeit mit einer Treffsicherheit von 73 %, bei fehlender Resizierbarkeit von 90 % geklärt werden. Diese kleinen Metastasen können mittels Multi-Detektor-CT-Scanner mit einer hohen Sensitivität diagnostiziert werden.⁴ Die Endosonographie ist in Ergänzung zur Computertomographie unter anderem zum lokalen Staging ebenfalls sinnvoll.¹ Die Magnetresonanztomographie bietet beim Pankreaskarzinom keine Vorteile, jedoch sind kleine Lebermetastasen besser sichtbar als im konventionellen Spiral-CT. Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie ist insbesondere bei unklaren Fällen sinnvoll und wenn gleichzeitig eine Gallenwegsobstruktion therapiert werden muss.¹⁴

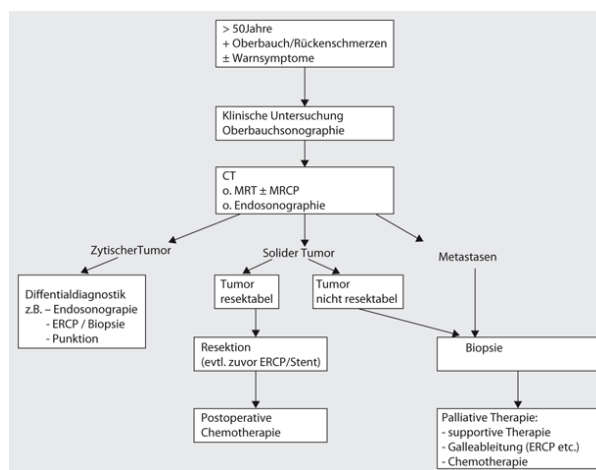


Abbildung 2: Vorgehen bei klinischem Verdacht auf einen Pankreastumor aus Lutz MP, Pourebrahim S: Pancreatic carcinoma.¹⁴

1.1.3 Therapie und Prognose

Das Ziel ist die R0-Resektion.¹⁴ Unter adjuvanter Chemotherapie nach R0-Resektion stieg die Fünfjahresüberlebensrate von 10 % auf 20 % im Vergleich zur alleinigen R0-Resektion.¹⁹ Als Therapieschemata gelten die Gemcitabintherapie und die 5-Fluoracil-/Folinsäuretherapie mit einer sechsmonatigen Therapiedauer als relativ gleichwertig.²⁰ Beide Präparate verlängern auch das tumorfreie Überleben nach R1-Resektion.¹⁹ Eine kombinierte adjuvante Radiochemotherapie konnte ihren Nutzen nicht belegen²¹ und wird zum jetzigen Zeitpunkt außerhalb von Studienprotokollen nicht empfohlen. Hingegen wird eine frühe neoadjuvante Chemotherapie

empfohlen, um gegebenenfalls die R0-Resektionsmöglichkeit zu erreichen. Patienten mit vollständiger Tumorresektion zeigen ein längeres medianes Überleben^{1,22}, das im Durchschnitt mit 17-27 Monate angegeben wird.²³

1.2 Körperliche Belastbarkeit beim Pankreaskarzinom und anderen malignen Erkrankungen

Die körperliche Leistungsfähigkeit ist bei Patienten mit PCA frühzeitig deutlich eingeschränkt.

Für die körperliche Belastbarkeit ist das Zusammenspiel mehrerer Organsysteme notwendig.²⁴

Bedeutend sind folgende Faktoren:

- die Muskulatur als ausführendes Organ bzw die Körperzusammensetzung im Sinne des Verhältnisses von Muskulatur (fettfreie Masse), Fettgewebe und Knochen
- das Endothel mit der Funktion der Regulation der peripheren Durchblutung
- die Sauerstoffbinde- und -transportkapazität des Blutes
- die pulmonale Kapazität im Sinne des Atemvolumens und Gasaustausches
- die kardiale Kapazität einschließlich der feinregulierten Anpassung des kardialen Outputs.

1.2.1 Körperzusammensetzung

Der Gewichtsverlust ist Begleitsymptom verschiedener Tumore. Insbesondere der Muskelverlust und die daraus resultierende eingeschränkte Belastbarkeit kennzeichnen eine schlechte Prognose. Erklärt wurde das bereits 1985 von Jan von Eys mit dem metabolischen Unterschied von Tumor- und gesunden Zellen.²⁵ Die Proteinbiosynthese der Muskulatur ist vermindert, die Abbaurate erhöht. Die Glukoseassimilation ist vermindert, so dass die Energiegewinnung der Muskulatur gestört ist.²⁶ Die Mediatoren der Anorexie und der metabolischen Veränderungen sind proinflammatorische Zytokine, neuroendokrine Stresshormone und proteolyseinduzierende Faktoren.²⁷

Im Rahmen der Ursachenforschung des Fatigue-Syndroms wurden Adaptationsvorgänge in den Myofibrillen erkannt, verursacht durch Veränderungen im oxydativen Stoffwechsel und in der endothelialen Funktion mit direkter Auswirkung auf die Blutflussregulation²⁸, gekoppelt mit einem niedrigen antioxydativen Status.²⁹ Diese führen zu einem Muskelfasershift von der aerob arbeitenden, langsam kontrahierenden Typ-I- zur glykolytisch arbeitenden, schnell kontrahierenden Typ-II-Muskelfaser.³⁰

In einer Übersichtsarbeit von Hirschey et al, die 2015 in „Seminars in cancer biology“ erschien, wird über den erhöhten Lactatanfall und verstärkten Glukoseabbau im Stoffwechsel von Tumorzellen im Rahmen komplexer Veränderungen des gesamten Metabolismus berichtet. Erstmals erkannt um 1920 durch Otto Warburg, wurde Lactat als reines Stoffwechselendprodukt der Tumorzelle angesehen.³¹ Inzwischen gilt es durch die resultierende Azidose als wachstumsfördernd für die Tumorzelle und stellt selbst ein wichtiges Substrat für diese dar.^{31,32} Auf der anderen Seite gelten Lactat und Interleukin 6 als Biomarker der Muskelermüdung. Dabei wird die Azidose als eine der vielen Ursachen der verminderten Muskelkraft gesehen.³³

In einer 2013 veröffentlichten Studie von Toth et al mit einer relativ kleinen Patientenzahl (n=11) verschiedener Krebserkrankungen wurden Belastungstests und eine anschließende Muskelbiopsie vorgenommen. Hier konnte der oben beschriebene Muskelfasershift in der Muskulatur der Patienten nicht signifikant nachgewiesen werden.³⁴ Allerdings konnte eine verringerte Anzahl der Aktin-Myosin-Brücken der Typ-II-Muskelfasern, eine reduzierte Spannung dieser und eine verlangsamte Kinetik der Aktin-Myosin-Brücken der Typ-I-Fasern festgestellt werden. Weitere Untersuchungen zeigten eine Reduktion der Mitochondrien um 50 % und eine Minderung ihrer Größe um 37 % im Vergleich zu Gesunden.³⁴ Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich neben dem Verlust an Muskelgewebe auch die Qualität des Muskels verändert.

Die Muskelatrophie korreliert mit verminderter Wundheilung und vermindertem Ansprechen auf die Chemotherapie und wird als wesentlicher Faktor des tumorassoziierten Fatigue-Syndroms angesehen.³⁵

Pankreaskarzinompatienten sind in etwa 80 % vom Gewichtsverlust betroffen. Dieser Gewichtsverlust geht der spezifischen Symptomatik häufig voraus und ist assoziiert mit einer verminderten Lebensqualität und Leistungsminderung. Die Überlebenszeit der vom Gewichtsverlust betroffenen Pankreasoarzinompatienten ist signifikant vermindert.^{36,37}

Die Kachexie, ist 2008 in einer Konsensuskonferenz definiert worden als ein komplexes metabolisches Syndrom, das mit einer zugrunde liegenden Krankheit assoziiert ist und durch den Verlust von Muskelgewebe mit oder ohne Verlust von Fettgewebe gekennzeichnet ist. Das prominente klinische Merkmal der Kachexie ist demnach der Gewichtsverlust bei Erwachsenen (korrigiert um eventuelle Flüssigkeitsretentionen im Gewebe oder in freier Form) oder die Wachstumsverzögerung bei Kindern (nach Ausschluss einer endokrinen Störung). Anorexie, Entzündungen, Insulinresistenz und erhöhter Muskelproteinabbau sind mit einer zehrenden Erkrankung assoziiert, die sich von Hunger, altersbedingtem Verlust der Muskulatur, primärer

Depression, Malabsorption und Hyperthyreose unterscheidet. Sie ist mit einer erhöhten Morbidität verbunden.³⁸

Die Kachexie ist die gemeinsame Endstrecke proliferativer und inflammatorischer Erkrankungen und ist bei vielen Tumorerkrankungen bereits im frühen Stadium vorhanden. Sie geht mit einer negativen Protein- und Energiebalance einher. Der Gewichtsverlust ist durch Förderung der Nahrungsaufnahme nicht komplett reversibel und führt fortschreitend zu funktionellen Verlusten.³⁹ Zusätzlich müssen drei der folgenden Kriterien erfüllt sein: verminderte Muskelkraft, Müdigkeit, Anorexie, niedriger Fettfreie Masse Index (FFMI), erhöhte Inflammationsmarker, Anämie, niedriges Serumeiweiß.⁴⁰

Bei der Tumorkachexie werden drei Phasen beschrieben:

- Die Präkachexie ist gekennzeichnet durch einen Gewichtsverlust $\leq 5\%$, Anorexie (verminderte Nahrungsaufnahme⁴¹) und verminderte Glukosetoleranz. Risikofaktoren für das Fortschreiten sind das Vorhandensein inflammatorischer Prozesse sowie Art und Stadium einer Tumorerkrankung.³⁹
- Die Kachexie dagegen weist einen Verlust von mehr als 5 % des Körpergewichtes innerhalb der letzten 6 Monate auf bei zugrundeliegender Erkrankung. Es liegt ebenfalls eine Kachexie vor bei einem BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ mit einem Gewichtsverlust von $> 2\%$ oder einer Sarkopenie mit einem Skelettmuskelindex bei Männern $< 7,26 \text{ kg/m}^2$ und Frauen $< 5,45 \text{ kg/m}^2$ und einem Gewichtsverlust von $> 2\%$.³⁹
- Die refraktäre Kachexie ist assoziiert mit aktivem Katabolismus bei aggressivem Tumor, der auf die Antitumorthherapie nicht anspricht und prognostiziert eine Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten.³⁹

Die zugrundeliegende Pathophysiologie besteht in reduzierter Nahrungsaufnahme und Hyperkatabolismus. Dabei ist die verminderte Nahrungszufuhr bedingt durch eine zentrale Hemmung der Nahrungsaufnahme in Form eingeschränkten Appetites, die Störung der Chemosensoren, die eine Veränderung des Geschmacks- und Geruchsempfindens bewirkt, und eine reduzierte gastrointestinale Motilität mit frühem Sättigungsgefühl und Übelkeit. Verstärkend können die Nebenwirkungen der Tumorthherapie in Form von Mukositis/Stomatitis wirken, zudem der Tumorschmerz, Dyspnoe und ein erhöhtes Schlafbedürfnis. Der Hyperkatabolismus wird durch den Tumorkatabolismus direkt und durch die systemische Inflammation ausgelöst. Dabei spielt die Imbalance zwischen den proinflammatorischen Zytokinen (TNF α , IL1, IL6 und IF γ) und den antiinflammatorischen Zytokinen (IL4, IL12, IL15) die Schlüsselrolle.^{41,42}

1.2.2 Endothelfunktion

Das Endothel kleidet das gesamte Gefäßsystem aus. Es ist ein biologisch aktives Organ im Sinne der Regulation der Homöostase des kardiovaskulären Systems.⁴³ Die Reaktion des Endothels erfolgt auf physikalische und chemische Reize durch die Freisetzung vasodilatatorischer Substanzen wie z.B. Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin II oder vasokonstriktorischer Substanzen wie Endothelin und Prostanoiden. Es reguliert die Koagulation und die Plättchenfunktion, inhibiert die Leukozytenadhäsion und wirkt damit immun- und entzündungsmodulierend.⁴⁴

Durch den erhöhten Anfall freier Radikale, z.B. durch Rauchen, körperliche Inaktivität, Bluthochdruck, Diabetes, Hypercholesterinämie, aber auch im Rahmen von Infektion und Inflammation wird unter anderem die NO-Balance gestört. Infolge ist die Vasodilatation vermindert, es kommt zur Schädigung des Endothels, welches durchlässig für Toxine und Zellen wird. Die Leukozyten-Endothel-Interaktion verursacht die Plasma-Protein-Extravasation, die ein Ödem und damit eine verminderte Gewebeperfusion zur Folge hat.⁴⁴ Dieser pathophysiologische Mechanismus liegt der Atherosklerose, der Angiogenese, der Entstehung entzündlicher Gefäßlecken, Infektionskrankheiten und Schlaganfällen zugrunde.⁴⁵

Für Tumor- und Metastasenwachstum ist die Angiogenese entscheidend. Sie ist ein sehr komplexes Geschehen, deren Grundlage die endotheliale Zellmigration ist. Dieser Prozess beinhaltet die Integration von chemotaktischen, haptotaktischen und mechanotaktischen Stimuli und führt zum Remodeling des Zytoskeletts. Das Aktin-Zytoskelett wird umgebaut in Filopodien, Lamellopodien und sogenannten Stressfasern. Letztere sind Aktinfilamente mit umgekehrter Polarität, die durch β -Actinin und Myosin verknüpft sind und entlang kontraktile Fasern verteilt sind.⁴⁶ Chemotaktisch erfolgt die endotheliale Zellmigration als Reaktion auf Konzentrationsgradienten chemischer Stoffe, üblicherweise hervorgerufen von Wachstumsfaktoren wie dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und dem basischen Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF). Haptotaktisch dagegen erfolgt die Zellmigration als Reaktion auf eine zunehmende Konzentration an der extrazellulären Matrix gebundener Integrine, die als Liganden dienen und mechanotaktisch erfolgt die Migration durch Scherkräfte hervorgerufen, denen das Endothel ständig ausgesetzt ist.⁴⁴

In Studien konnte gezeigt werden, dass Pankreaskarzinomzellen zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen anlocken und deren Differenzierung in Endothelzellen bewirken, indem sie hohe Mengen an proangiogenen Faktoren wie VEGF und Angiopoietin-1 freisetzen. Diese Zellen werden zur Neubildung von Gefäßen genutzt.⁴⁷

Auch die primäre Tumorentstehung ist verbunden mit einer regionalen Störung der Endothelfunktion. An Orten chronischer Inflammation, Infektion oder Reizung verursachen Entzündungszellen durch Bildung freier Radikale und chemotaktisch wirksamer Stoffe ein Gewebemilieu, dass für den neoplastischen Prozess, die Proliferation, das Überleben und die Migration entscheidend ist. Durch wiederholte Reparaturversuche und freie Radikale werden in proliferierenden Zellen DNA-Schäden induziert.^{44,48}

Für die Manifestation von Metastasen werden im Blut befindliche Tumorzellen durch Adhäsionsmoleküle am Endothel gebunden.⁴⁸

Eine 2016 veröffentlichte Untersuchung von 27 Patienten mit chronischer Pankreatitis und 18 Patienten mit einem Pankreaskarzinom durch Gasirowska et al verglich die Plasmakonzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Marker einer endothelialen Dysfunktion (Thrombomodulin, Endothelin 1 und Selectin) mit den Plasmaspiegeln gesunder Probanden. Hier konnte ein signifikanter Unterschied der Thrombomodulinspiegel und der Zytokine im Vergleich beider Patientengruppen zu den Gesunden festgestellt werden. Endothelin 1 und Selectin zeigten dagegen keinen signifikanten Unterschied.⁴⁹ Dagegen konnte in einer 2015 von Cook et al durchgeführten Mikroarray-Untersuchung von reseziertem Pankreasgewebe signifikant erhöhte Endothelin 1- und Endothelin-bindende-Rezeptor-Spiegel bei Pankreasadenokarzinompatienten im Vergleich zu Patienten mit chronischer Pankreatitis oder Gesunden bei gleichzeitig herabgesetzter Kapillardichte gefunden werden.⁵⁰

Die endotheliale Dysfunktion spielt nicht nur für die Tumorentstehung und die Proliferation eine wesentliche Rolle, sie verhindert auch die für die Belastung notwendige Anpassung der Perfusion zur Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Arbeitsmuskulatur. Über die Zunahme der Strömung in den Gefäßen bei körperlicher Aktivität wird eine Scherspannung erzeugt, die von zirkulierenden Zellen auf das Endothel übertragen wird. Das führt in gesunden Individuen zu einer Erhöhung der NO-Produktion und Freisetzung durch das Endothel und damit zur Vasodilatation.⁵¹ Bei Leistungssportlern konnte 2005 durch Kasikcioglu et al ein signifikanter Zusammenhang von Endothelfunktion und maximaler Sauerstoffaufnahme, durch Messung der flussabhängigen Zunahme des Blutflusses in Verbindung mit der maximalen Sauerstoffaufnahme festgestellt werden.⁵² Auch die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alter wird neben anderen Faktoren mit der verminderten Durchblutung der Arbeitsmuskulatur begründet, verursacht durch eine geringere Vasodilatation und eine veränderte sympathische Aktivität.⁵³ In einer 2017 durch Downey et al veröffentlichten Untersuchung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde ein Zusammenhang zwischen der verminderten flussabhängigen Durchblutung, dem stärkeren Blutdruckanstieg unter Belastung und der verminderten maximalen

Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe festgestellt. Auch hier wird die verminderte NO-Bereitstellung ursächlich diskutiert.⁵⁴

Eine Veröffentlichung zur endothelialen Dysfunktion und resultierender Belastungsintoleranz bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu finden.

1.2.3 Anämie

Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor der Belastbarkeit ist die Sauerstoffbinde- und -abgabekapazität der Erythrozyten. Anämie ist ein häufiges Symptom bei Tumorerkrankungen. Dreißig bis neunzig Prozent der Tumorpatienten zeigen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung reduzierte Hämoglobinspiegel.⁵⁵ Die Schwere der Anämie nimmt mit dem Behandlungsbeginn durch Radiatio, Chemotherapie oder hormonelle Therapie zu. Daraus resultiert eine Minderung der Lebensqualität und der verbleibenden Lebenszeit.⁵⁶

Die Ursache für das Vorhandensein ist nicht die Tumorinfiltration des Knochenmarks, eine Blutung oder die Hämolyse, sondern die verminderte Produktion.⁵⁶ Messbar ist ein niedriger Eisenspiegel des Blutes mit verminderter Eisenbindungskapazität trotz gefüllter Eisenspeicher des retikulohistiozytären Systems. Die Erythrozyten sind normochrom und normozytär. Die Anämie ist nicht durch Nieren- oder Leberinsuffizienz verursacht. Die Retikulozyten sind nicht adäquat erhöht.⁵⁶

Verantwortlich gemacht werden Zytokine, die direkt die Vorläuferzellen der Erythrozyten hemmen, zusätzlich eine verminderte Erythropoetinproduktion bewirken und die Empfindlichkeit der erythropoetischen Stammzelle gegenüber Erythropoetin herabsetzen. Eine Eisenutilisationsstörung als Ursache der Anämie konnte nicht bestätigt werden.⁵⁶ Aufgrund der Anämie kommt es zu einem peripheren Sauerstoffmangel. Daraus resultiert bereits in Ruhe ein erhöhtes Herzzeitvolumen, infolgedessen die Belastungsadaptation gemindert wird.⁵⁷

Derzeit existieren keine spezifischen Untersuchungen zur Anämie bei Pankreaskarzinompatienten. Es ist jedoch bekannt, dass Pankreaskarzinompatienten wie die meisten Tumorpatienten eine Anämie entwickeln.

1.2.4 Lungenfunktion

Die Lunge als Ort des Gasaustausches ist für die Belastungstoleranz ein weiterer wichtiger Faktor. Dabei ist die Atemmechanik ebenso bedeutend wie die Gasdiffusion in den Alveolen. Bei den eigentlich lungengesunden Pankreaskarzinompatienten spielt eine Erhöhung des Totraumvolumens, verminderte funktionelle Kapazitäten oder eine verminderte Perfusion

zunächst keine Rolle, sofern nicht Lungenmetastasen oder eine Pleurakarzinose eine strukturelle Änderung verursachen. Allerdings kann die Dysfunktion der Atemmuskulatur über die resultierende Restriktion des Thorax zur Einschränkung der Belastbarkeit führen.^{58,59} Eine von Bachmann et al 2009 veröffentlichte Untersuchung von 150 Pankreaskarzinompatienten zeigte eine deutlich schlechtere Vitalkapazität bei den Patienten, die von einer Kachexie betroffen waren. Die forcierte Vitalkapazität war dagegen nicht signifikant vermindert.⁶⁰

1.2.5 Herz-Kreislaufsystem

Die Anpassungsfähigkeit des Herzzeitvolumens an den Sauerstoffbedarf des Körpers ist eine weitere Grundlage der Belastungstoleranz.⁶¹ Die Regulation erfolgt über Herzfrequenz, Blutdruck und Gefäßtonus.

Während körperlicher Belastung nimmt der parasympathische Einfluss ab. Durch Noradrenalinfreisetzung aus den sympathischen Ganglien kommt es, zur Aktivierung verschiedener Signalproteine und Signalwege, die zur Erhöhung der Herzfrequenz und der Kontraktilität führen. Diese sind bei anhaltender sympathischer Aktivierung an der Anpassung der Myozyten im Sinne der Hypertrophie, der Apoptose und der Entstehung verschiedener kardialer Erkrankungen, wie Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen und chronische Herzinsuffizienz, beteiligt.⁶² Auch ist bei anhaltender Sympathikus- und verminderten Parasympathikusaktivität der Energieverbrauch deutlich höher, es kommt zu Depression und vorzeitigen Alterungsprozessen.⁶³

Bereits 1980 wurde durch nuklearmedizinische Techniken zur Messung des Herzvolumens und der Herzfunktion bei Intensivpatienten eine myokardiale Depression nachgewiesen.⁶⁴ Bei einer systemischen Inflammation liegt demnach eine Herzinsuffizienz vor trotz normalen Herzzeitvolumens. Der relativ zu niedrige, systemische Gefäßwiderstand bedingt eine zu niedrige Nachlast. Herzzeitvolumen und Ejektionsfraktion sind nicht adäquat vergrößert.⁶⁴

Die autonome Funktion ist für die physiologische Blutdruck, Herz- und Atemfrequenzschwankungen beim gesunden Menschen abhängig von den aktuellen Anforderungen verantwortlich.⁶⁵ Realisiert wird diese Feinregulation durch die Organisation des autonomen Nervensystems auf vertikaler und horizontaler Ebene. Dazu gehört die lokale Regulation in den Organen selbst, viszero-viszerale Reflexe, weiterhin die segmentale Regulation auf Rückenmarksebene und die zerebrale autonome Steuerung.⁶⁶ Es entstehen Schwankungen in der Momentanherzfrequenzfolge wie auch im Blutdruck.⁶⁷ Die Herzfrequenzvariabilität wird bei Sympathikusdominanz starr und ist als Prognosemarker für eine erhöhte Mortalität zu werten. Weitere Parameter zur Abschätzung der

Parasympathikusaktivität sind die Ruheherzfrequenz (auch als unabhängiger Prognosemarker) und die Normalisierungszeit der Herzfrequenz nach physischer Belastung.⁶³ In diversen Studien konnte belegt werden, dass die Abnahme der Herzfrequenzvariabilität mit dem Vorhandensein inflammatorischer Zytokine assoziiert ist.^{68,69,70,71,72}

Das Vorhandensein einer autonomen Dysfunktion bei verschiedensten Krebserkrankungen, ist hinlänglich bekannt.^{73,74} Im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen ist auch bekannt, dass die Aktivierung sympathischer Anteile des Autonomen Nervensystems die Metastasierung und die Invasion solider Tumore fördert. Die geschieht durch Stimulation der Makrophageninfiltration, Förderung der Angiogenese und Unterhaltung der Inflammation.⁷⁵ Dagegen hat die Aktivierung des Parasympathikus einen protektiven Effekt aufgrund einer Verminderung der inflammatorischen Aktivität.⁷⁷ Kim et al erkannte einen Zusammenhang zwischen dem körperlichen Allgemeinzustand und der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom.⁷⁶ De Couck et al konnte in einer Untersuchung von 272 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom den Zusammenhang der verminderten Herzfrequenzvariabilität, ermittelt in einem Ruhe-EKG bei Diagnosestellung und der Überlebenszeit herausarbeiten. Patienten mit einer hohen Herzfrequenzvariabilität überlebten demnach mehr als doppelt so viele Tage im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigen.⁷⁷

Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Herzfrequenzvariabilität bei Erwachsenen im mittleren Alter ist bekannt⁷⁸, ebenso dass die Herzfrequenzvariabilität sich unter aerobem Training bei Gesunden wieder verbessert.⁷⁹

Niederer et al zeigte in einer Untersuchung von Überlebenden nach einer Krebserkrankung einen Zusammenhang zwischen der Belastbarkeit in Form der maximalen Sauerstoffaufnahme in einem kardiopulmonalen Belastungstest und der Herzfrequenzerholung nach demselben als Ausdruck der autonomen Funktion. In dieser Untersuchung konnte auch gezeigt werden, dass nach 4-monatigem Training eine Verbesserung der Belastbarkeit und der autonomen Funktion vorlag.⁸⁰ Es lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt jedoch keine Untersuchungen finden, die einen Zusammenhang zwischen der Herzfrequenzvariabilität und der Belastbarkeit bei Karzinompatienten zeigen.

1.2.5.1 Die Rolle des Immunsystems

Im Zusammenhang mit den verschiedenen Prozessen, die die Belastbarkeit einschränken, sind auslösend immer wieder die proinflammatorischen Zytokine und neuroendokrine Peptide

genannt worden. Auch die erhöht messbaren Serumspiegel der Inflammationsparameter bei Pankreaskarzinompatienten sind benannt worden.^{49,50}

Die Familie der Tumornekrosefaktorliganden und ihre Interaktion untereinander nehmen eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung des Immunsystems inklusive der T-Zellaktivierung ein und sind damit an der Entstehung verschiedener Erkrankungen beteiligt.⁸¹ Die Induktion von Apoptose auf der einen und die Stimulation von Zellwachstum auf der anderen Seite sind bekannte Folgen der erhöhten Tumornekrosefaktoraktivität bei chronisch entzündlichen Erkrankungen.⁸²

Ebenso ist der Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Erkrankungen und einem erhöhten Risiko arteriosklerotischer Erkrankungen bekannt.⁸³ Dass die Abnahme der Endothelfunktion ein frühes Zeichen einer arteriosklerotischen Erkrankung ist, wurde bereits besprochen.⁴⁵

Normalerweise löst die Freisetzung von Tumornekrosefaktor-alpha aus aktivierten Makrophagen und die resultierende Aktivierung inflammatorischer Zytokine im peripheren Gewebe neben der Immunantwort eine antiinflammatorische Gegenregulation aus, die eine überschießende Immunantwort verhindert. Die Nebennieren-Glukokortikoide, Adrenalin und Noradrenalin hemmen neben weiteren Peptiden die Entstehung von Zytokinen und die intrazelluläre Signalumwandlung. Neben diesen trägt der cholinerge antiinflammatorische Signalweg entscheidend zur Entzündungsbegrenzung bei. Makrophagen sind nach Acetylcholinexposition inaktiviert.⁸⁴ Die Aktivierung dieses antientzündlichen Systems führt über die verminderte Bildung von Tumornekrosefaktor-alpha in Herz, Leber, Milz zu niedrigeren systemischen Tumornekrosefaktor-Spiegeln, über den gleichen Mechanismus aber auch zur Kontrolle lokaler Entzündungsreaktionen.^{85,86}

Auch hier wird deutlich, dass die Feinabstimmung des Antagonismus und Synergismus der Anteile des autonomen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse Voraussetzung für die Homöostase ist und damit Voraussetzung für die Anpassungsfähigkeit.⁸⁷

1.2.5.2 Prognose und Lebensqualität beim Pankreaskarzinompatient

Karzinompatienten leiden, wie Patienten mit chronischen Erkrankungen, an einer Belastungsintoleranz, gekoppelt mit Müdigkeit. Subjektiv wird diese stärker als Minderung der Lebensqualität empfunden als Schmerz oder die therapieassoziierte Übelkeit.^{88,89}

Abbildung 3 zeigt die möglichen an der Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit beteiligten Parameter bei Krebserkrankungen im Allgemeinen. Neben den direkten Wirkungen des Tumors und Tumorwachstums spielen auch Medikamentennebenwirkungen, psychosoziale Faktoren,

Begleitsymptome, sowie körperliche Folgeerscheinungen eine Rolle. Die objektive Erfassung der körperlichen Belastbarkeit erfordert somit die kombinierte Messung einer Vielzahl von Parametern.

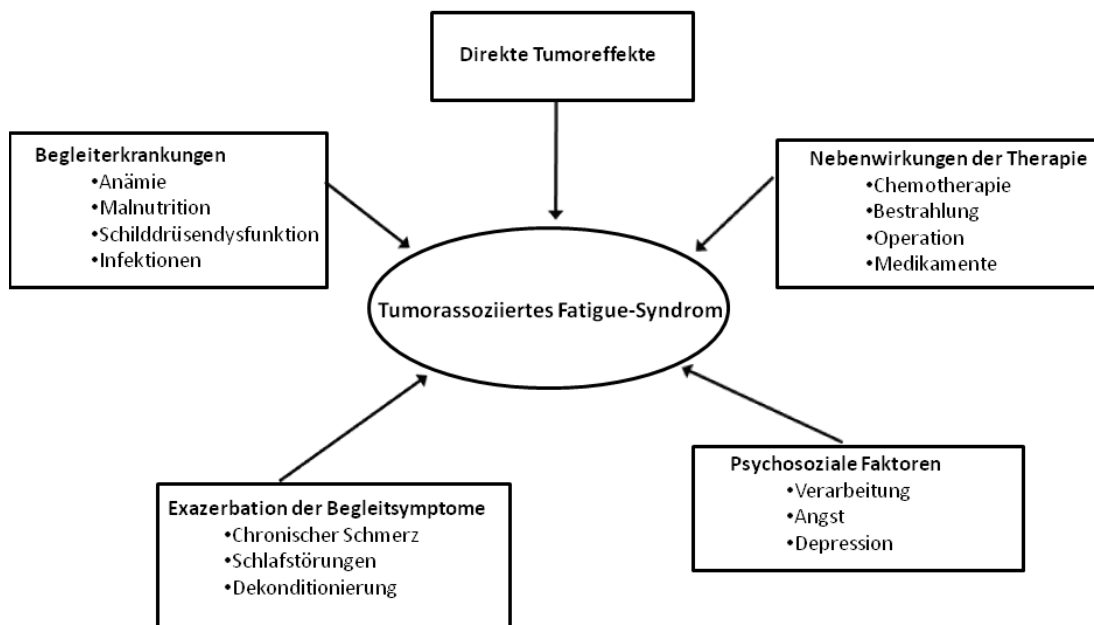


Abbildung 3: Ursachen des tumorassoziierten Fatigue-Syndroms, ins Deutsche übertragen nach Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalences and treatment approaches. ⁹⁰

Bei Patienten mit Pankreaskarzinom wird die Lebensqualität vor allem beeinträchtigt durch Schmerzen, verdauungsbezogene Symptome, die durch die Obstruktion der Gallenwege oder des Interstinums oder der Pankreasinsuffizienz ausgelöst werden. Sehr häufig besteht die bereits beschriebene Anorexie-Kachexie-Problematik verbunden mit Depression und Fatigue.⁹¹ Fatigue als subjektiv empfundenes Gefühl der Müdigkeit, der Erschöpfung und des Mangels an Energie, das sich durch körperliche Ruhe und Schlaf nicht bessert, ist ein sehr wichtiger Faktor der Minderung der Lebensqualität. Eine der wichtigsten nichtmedikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der Fatiguesymptomatik ist aerobes Training, angepasst an die individuellen körperlichen Möglichkeiten.⁹² Besteht über diesen Weg die Möglichkeit Lebensqualität zurückzugewinnen und darüber eine anhaltende Motivation zu erreichen, kann eventuell auch die Prognose beeinflusst werden, wenn sich Parameter wie Körperzusammensetzung, Endothelfunktion, autonome Funktion trainingsbedingt verändern und das Inflammationsniveau gebessert wird. Dazu ist es notwendig die limitierenden Faktoren, die den größten Einfluss auf die körperliche Belastbarkeit bei Pankreaskarzinompatienten haben, zu erkennen. Bisher gibt es hierzu keine Untersuchungen.

Kapitel 2 Studienziele

Das übergeordnete Ziel ist die Lebensqualität von Pankreaskarzinompatienten zu verbessern. Um die Leistungsfähigkeit, die eng mit der Lebensqualität von Karzinompatienten verknüpft ist verbessern zu können, muss es möglich sein, die unterschiedlichen Einflussfaktoren der Leistungsfähigkeit zu quantifizieren.

Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, die körperliche Leistungsfähigkeit bei Pankreaskarzinompatienten anhand messbarer Parameter im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu objektivieren.

Hypothesen:

- Es besteht eine verminderte Leistungsfähigkeit der Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zu gesunden altersgematchten Kontrollpersonen, definiert als maximale Sauerstoffaufnahme, anaerobe Schwelle, Atemeffektivität
- Die subjektive empfundene Leistungsfähigkeit entspricht der objektiv gemessenen Leistungsfähigkeit der Patienten mit Pankreaskarzinom.
- Einflussfaktoren für die körperliche Belastbarkeit wie Körperzusammensetzung, Blutflussgeschwindigkeit, Hämoglobinwert, kardiale und pulmonale Funktionsparameter, proinflammatorische Zytokine sind bei Pankreaskarzinompatienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen verändert.
- Die oben genannten Faktoren der körperlichen Belastbarkeit haben einen Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit.

Kapitel 3 Methoden

3.1 Studiendesign und -population

Die vorliegende Studie ist eine prospektive Kohortenstudie.

Im Zeitraum von 2005 bis 2009 wurden 92 Patienten mit einem Adenokarzinom des Pankreas in der onkologischen Studienambulanz der Charité, Campus Virchow Klinikum rekrutiert, von denen 79 Patienten nach initialer Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung eingeschlossen wurden.

Ein- bzw. Ausschlusskriterien waren:

- histologisch gesichertes Pankreaskarzinom
- Alter ≥ 18 Jahre
- keine bisher diagnostizierte koronare Herzerkrankung, keine Herzinsuffizienz, kein ischämischer Schlaganfall, keine pAVK in der Anamnese
- keine andere chronische Erkrankung, die Einfluss auf die metabolische Situation des Probanden haben könnte, wie Leberzirrhose, höhergradige Niereninsuffizienz, aktive Autoimmunerkrankungen, therapiebedürftige COPD. Im Rahmen der Erkrankung bzw. der Therapie aufgetretener Diabetes mellitus bzw. eine exokrine Pankreasinsuffizienz war kein Ausschlusskriterium.
- keine klinischen Zeichen einer akuten Infektion zum Zeitpunkt der Untersuchung
- keine Kontraindikation gegen die Belastung und eine dem klinischen Eindruck nach ausreichende Belastbarkeit für die Laufbandergometrie
- klinisch sichtbare Zeichen von Wassereinlagerungen, wie Aszites oder Unterschenkelödeme
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Für die Kontrollgruppe wurden Personen im weiteren Verwandten- und Bekanntenkreis der Mitarbeiter der Forschungsgruppe rekrutiert. Des Weiteren hatten auch Angehörige der Patienten Interesse an der Untersuchung und stellten sich für eine Studienteilnahme zur Verfügung. Es wurden 69 gesunde Probanden eingeschlossen, die im Alter und in der Geschlechtermischung dem Patientenkollektiv ähnelten.

Ein- bzw. Ausschlusskriterien waren:

- Alter ≥ 18 Jahre
- keine bisher diagnostizierte koronare Herzerkrankung, keine Herzinsuffizienz, kein ischämischer Schlaganfall, keine pAVK in der Anamnese
- keine maligne Erkrankung in der Anamnese
- keine andere chronische Erkrankung, die Einfluss auf die metabolische Situation des Probanden haben könnte, wie Leberzirrhose, höhergradige Niereninsuffizienz, aktive Autoimmunerkrankungen, therapiebedürftige COPD, Diabetes
- keine klinischen Zeichen einer akuten Infektion zum Zeitpunkt der Untersuchung
- keine Kontraindikation gegen die Belastung und eine dem klinischen Eindruck nach ausreichende Belastbarkeit für die Laufbandergometrie
- keine klinisch sichtbaren Ödeme

- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

Ein medikamentös gut eingestellter essentieller Bluthochdruck oder die primärprophylaktische Gabe von Statinen wurde weder in der Patienten- noch in der Probandengruppe als Ausschlusskriterium gewertet.

3.2 Studienablauf

Nachdem die ausführliche Patienten-/Probandeninformation erfolgt, Fragen geklärt und die Studieneinwilligung unterschrieben war, wurde bei allen Studienteilnehmer eine ausführliche Anamnese und ein körperlicher Untersuchungsbefund erhoben, zu der Gewichts-, Größen- sowie Blutdruckmessung gehörten. Von den initial rekrutierten 92 Patienten wurden 13 Patienten aufgrund nach der Randomisierung aufgetretener oder entdeckter Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen. Anamnestisch wurde der maximale Gewichtsverlust und der Zeitraum des Gewichtsverlustes vom stabilen Normalgewicht vor dem Krankheitsbeginn bis zum Untersuchungstag erfragt. Erfasst wurde dabei der anamnestisch angegebene maximale Gewichtsverlust. Zudem wurden die subjektive Belastbarkeit und die Ursache der empfundenen Einschränkung erfragt. Die von den Patienten berichtete Belastbarkeit wurde analog der NYHA-Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz gegliedert. Auf Anamnese und körperliche Untersuchung folgte aus logistischen Gründen die Bestimmung der Körperzusammensetzung durch die Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry (DEXA-Scan). Im Anschluss wurden die Patienten im Patientenbett in körperliche Ruhe gebracht. Es erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung der klinischen Routineparameter. Weitere Serum- und EDTA-Röhrchen wurden zentrifugiert, das gewonnene Serum und Plasma in Mikrotubes bei -70°C eingefroren. Daraus erfolgte später bei einer Subgruppe von Patienten und Probanden die Bestimmung der proinflammatorischen Zytokine und Peptide.

Nach einer mindestens 10-minütigen körperlichen Ruhephase wurde nach erneuter Blutdruckmessung die Venenverschlussplethysmographie an Arm und Bein zur Bestimmung des Ruheblutflusses und des Maximalflusses nach oxidativem Stress durchgeführt. Am Unterarm wurde nach erneuter Ruhephase die flussabhängige Durchblutung nach oxidativem Stress der Hand gemessen. An diese Untersuchung schlossen sich die Ruhe-EKG-Aufzeichnung, die Spirometrie und die Spiroergometrie an.

Bei einer Untergruppe von 58 Probanden und 47 Patienten wurde eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Zuletzt wurden die Probanden mit einem Holter-Recorder

ausgestattet, der die Herzfrequenz, den Herzrhythmus und gegebenenfalls Rhythmuskomplikationen über 24 h aufzeichnen sollte.

3.3 Subjektive Leistungsfähigkeit

Zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Belastbarkeit wurde zunächst gefragt, ob eine spürbare Einschränkung der Belastbarkeit im Alltag vorliegt. Im Falle des Vorliegens dieser erfolgte die Erfragung der einschränkenden Ursache, wie Müdigkeit, Schmerzen, Erschöpfungsgefühl, belastungsassoziierte Luftnot. Für die Quantifizierung dieser wurden die Patienten gebeten, analog der NYHA-Klassifikation eine Limitierung durch ihre Beschwerden anzugeben.

Entsprechend erfolgte die Einteilung in die Klasse I bei subjektiv fehlender Einschränkung; Klasse II bei subjektiver Minderung der Belastbarkeit, aber einer freien Gehstrecke von mehr als 200m auf ebener Erde, ohne dass eine Pause eingelegt werden muss; Klasse III bei Einschränkung der Gehstrecke ohne Pause auf maximal 200m; Klasse IV bei in Ruhe vorhandenen Beschwerden, die zur Vermeidung einer Belastung führen.

3.4 Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Spiroergometrie und der Lungenfunktion durch die Spirometrie

Zur Messung der Belastbarkeit führten die Probanden und Patienten einen symptombegrenzten Belastungstest auf dem Laufband (h/p/cosmos sports & medical GmbH, Nussdorf-Traunstein, Germany) durch. Währenddessen wurden Herzrhythmus und kardiale Erregungsrückbildung durch eine kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Überwachung (Welch Allyn, Skaneateles, NY, USA) kontrolliert. Zur Messung des Atemzugvolumens, der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe trugen die Probanden eine dicht schließende Maske mit Messfühler im Atemventil. Die Belastung erfolgte nach dem modifizierten Naughton-Protokoll, trainierte Personen, die darunter voraussichtlich keine Ausbelastung erreichen konnten, wurden nach dem Bruce-Protokoll belastet. Bei beiden handelt es sich um Stufenprotokolle mit ansteigender Belastung in Form von zunehmendem Steigungswinkel und zunehmender Laufgeschwindigkeit des Bandes in unterschiedlichem Ausmaß im Abstand von 2 bzw. 3 Minuten, die zur Diagnostik herzinsuffizienter Patienten genutzt werden.^{93,94}

Die Einstellung des Pneumotachographen auf die Umgebungsbedingungen (Luftdruck, Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit) erfolgte täglich und die Kalibration auf Fluss und Volumen vor jeder Messung (maximal 2 % Abweichung des Messvolumens vom realen

Volumen wurde toleriert). Die Eichung der O₂- und CO₂-Analysatoren erfolgte mit einem Eichgas (12 % O₂, 5 % CO₂, 83 % Stickstoff N₂) und Raumluft als Bezugsgas und wurde manuell feinjustiert.

Vor der Belastung erfolgte die Spirometrie, durch die die Vitalkapazität, die forcierte expiratorische Einsekundenkapazität und das forcierte expiratorische Volumen entsprechend den Bestimmungen der European Community for Steel and Coal bestimmt und der Quotient aus forciertem expiratorischem Volumen und forcierter Vitalkapazität⁹⁵ sowie das maximale Minutenvolumen errechnet ($MVV = 41 \times FEV1$) wurden.⁹⁶ Es erfolgten mehrere Versuche. Das beste erreichte Ergebnis wurde ausgewählt. Um den Einfluss des Körpervolumens auszugleichen, berücksichtigten wir das Gewicht und die Körpergröße des Probanden in den Voreinstellungen.⁹⁷ Als Referenzbereich für alle genannten Parameter wurden Werte zwischen 85 % und 120 % der alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte der European Community for Steel and Coal betrachtet. Grenzwertig eingeschränkt galt 80–84 %, leichtgradig 65–79 %, mittelgradig 50–64 % und hochgradig eingeschränkt < 49 %.^{95,98}

Der Luftaustausch erfolgte während des Belastungstests nur über das Messventil, in dem kontinuierlich die Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentrationen in der Ein- und Ausatemluft sowie das Atemzugvolumen berechnet wurden (Cardiopulmonary Exercise System CPX/ P, Medical Graphics, St. Paul/ MN, USA). Vor, während und bis 5 Minuten nach der Belastung führten wir in zweiminütigen Abständen Blutdruckkontrollen durch. Die Untersuchung sollte bis zur kardiopulmonalen Ausbelastung durchgeführt werden, mindestens bis zum Erreichen eines respiratorischeren Quotienten (RQ, Verhältniss von CO₂-Aufnahme zu O₂-Abgabe) von 1,1. Subjektive Abbruchkriterien waren Erschöpfung, Muskelschwäche, Dyspnoe, Schwindel, pektanginöse Beschwerden oder Schmerzen des muskuloskeletalen Systems. Objektive Abbruchkriterien der Belastung waren ischämische ST-Streckenveränderungen, zunehmende oder schwerwiegende Rhythmusstörung oder Blockbildungen im EKG. Zudem auch Blutdruckabfall oder fehlender systolischer Blutdruckanstieg, Blutdruckanstieg ≥ 240 mmHg systolisch/ ≥ 120 mmHg diastolisch und das Erreichen der maximalen Herzfrequenz (220–Alter).⁹⁷

An Hand der aufgezeichneten Kurven, in denen der belastungsbedingte Verlauf der Sauerstoffaufnahme (VO₂), der Kohlendioxidabgabe (VCO₂), des Atemminutenvolumens (VE) und der Herzfrequenz aufgezeichnet wurde, konnten wir die Frage der kardiopulmonalen Ausbelastung klären und die Belastung ins Verhältnis zu altersentsprechenden Norm setzen. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2 max}) ist die, die trotz weiterer Belastungsdauer nicht mehr gesteigert werden kann. Sie wird in der VO₂-Kurve (Aufzeichnung als Funktion der Zeit) als ein

Plateau erkennbar, während VCO_2 weiter ansteigt. Bei Abbruch der Untersuchung vor Erreichen dieses Plateaus, wurde als Maximalwert die höchste erreichte Sauerstoffaufnahme genommen, die, vorausgesetzt dass der respiratorische Quotient $\geq 1,1$ ist, dieser sehr nahe kommt.⁹⁹

Ein weiterer Parameter zur Bestimmung der Belastbarkeit ist die anaerobe Schwelle. Sie ist definiert als die Sauerstoffaufnahme, oberhalb der die aerobe Energiegewinnung durch anaerobe Mechanismen unterstützt werden muss und der Lactatspiegel im Blut ansteigt (VO_{2AT}). Da bei stärkerem Säureanfall im Blut die CO_2 -Abgabe (VCO_2) stärker steigt als die Sauerstoffaufnahme (VO_2) (respiratorische Kompensation), kann in einer graphischen Darstellung der beiden Parameter anhand dieser Steigungsänderung in der sonst linearen Beziehung die anaerobe Schwelle bestimmt werden (V-Slope-Methode).^{98,100} Die Atemeffizienz beschreibt den Zusammenhang zwischen Ventilation und Kohlendioxidabgabe. Das anfänglich lineare Verhältnis wird durch die Stimulation des Atemzentrums zur stärkeren Zunahme der Ventilation im Vergleich zur Kohlendioxidabgabe nicht linear.¹⁰¹ Die Atemeffizienz wird aus der Steigung im linearen Teil der Kurve abgelesen. Eine starke Steigung VE/VCO_2 zeigt den Bedarf eines größeren Ventilationsvolumens, um die gleiche Menge CO_2 aus dem Kreislauf zu entfernen und damit eine geringere Effizienz.

VO_{2max} , VO_{2AT} und Steigung VE/VCO_2 wurden in absoluten Werten sowie in Prozent von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten ausgedrückt.¹⁰¹

3.5 Messung der Körperzusammensetzung durch den DEXA-Scan

Die Differenzierung des Weichgewebes und die Knochendichtemessung mittels DEXA-Scan wird in der Klinik routinemäßig angewendet und ist validiert.^{102,103}

Der DEXA-Scan benutzt Photonen zweier unterschiedlicher Energien (38 keV und 70 keV), die zum Teil vom Körper absorbiert werden, zum Teil durch den Körper auf den Messbereich treffen. Aus der regional unterschiedlichen Abschwächung der Röntgenstrahlen ergibt sich das Absorptionsmuster, welches die Differenzierung von Fettgewebe, Magermasse und Knochenmasse erlaubt. So ist eine Berechnung der Körperzusammensetzung möglich. Zudem können die Gewebeanteile verschiedener Körperregionen separat betrachtet werden.

Die Messung der Probanden erfolgt in Rückenlage. Die genaue Körperposition ist auf der Liegefläche markiert. Der Computer errechnet ein Absorptionsbild, unterteilt in Arm-, Bein-, Rumpfregeion, die manuell angepasst werden müssen. Während Knochen- und Fettgewebe sicher erkennbar sind, wird extrazelluläres Körperwasser, Organe, Bindegewebe und Muskulatur der Magermasse zugerechnet.¹⁰⁴ Dieser Nachteil kommt vor allem am Körperstamm zum Tragen.

Werden die Extremitäten isoliert betrachtet, können vor allem periphere Ödeme das Ergebnis verfälschen.

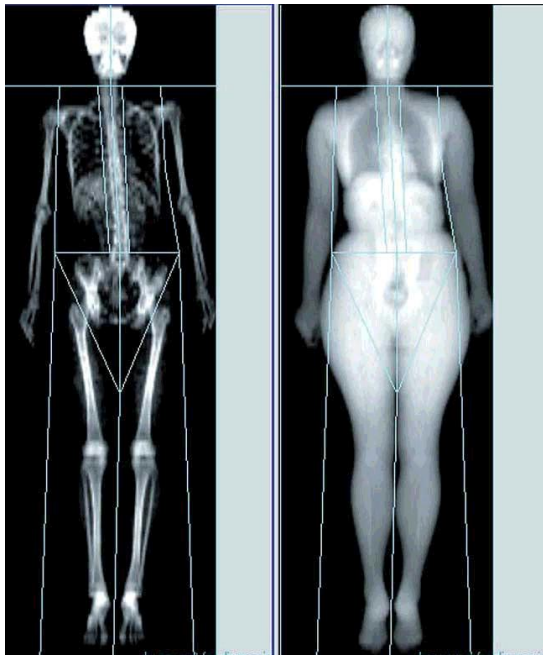


Abbildung 4: Bildergebnis einer DEXA-Scan-Untersuchung. Paland: Untersuchung zur Körperzusammensetzung und kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom.¹⁰⁵

Die Strahlenbelastung ist relativ gering. Sie liegt zwischen 10–75 μSv , je nach Größe und Umfang des Patienten. Die Scan-Zeit beträgt ca. 6–10 Minuten. Die Messpräzision besitzt eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 1–1,5 %.¹⁰⁶ Es wurde das Gerät „Lunar Prodigy“ der Firma Lunar Radiation Company, Madison, Wisconsin, USA verwendet.

3.6 Bestimmung von Laborparametern

Die Laboranalysen der Blutproben wurden nach Standardmethoden im Labor 28 Berlin durchgeführt. Den Patienten und Probanden wurde venöses Blut für ein Blutbild mit Zellreihendifferenzierung, die Bestimmung von Elektrolytspiegel, Kreatinin, Blutfetten, Albumin, Gesamteiweiß, Leberwerte, Gerinnungsparameter, Harnstoff und Harnsäure abgenommen und in einem Institut für Laboratoriumsmedizin (medizinisches Versorgungszentrum Labor 28 GmbH, Berlin) bestimmt. Zusätzlich wurden von allen Patienten und Probanden Serum- und Plasmaproben nach 10minütiger Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen/Minute in mehreren Mikrotubes bei minus 70°C eingefroren. Bei einer Subgruppe der Patienten und Probanden wurden aus diesen Proben die proinflammatorischen Zytokine (Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interleukin 1 (IL 1) und 6 (IL 6), TNF-Rezeptor 1 (TNF R1) und 2 (TNF R2)) und Peptide (Mid-regionales Pro-Adrenomedullin (MR-pro ADM),

C-terminales Pro-Endothelin 1 (CT-pro ET1), Mid regionales Pro-Atriales Natriuretisches Peptid (MR-pro ANP)) im Labor der Firma Thermo Fisher/B.R.A.H.M.S GmbH (Hennigsdorf, Deutschland) bestimmt.

3.7 Messung der Blutflussgeschwindigkeiten als Ausdruck der Endothelfunktion durch die Venenverschlussplethysmographie

Die nicht-invasive Messung der Blutflüsse an den Extremitäten durch die Venenverschlussplethysmographie wurde 1905 von Brodie und Russel entwickelt.¹⁰⁹ Das Prinzip, Änderungen des Blutflusses durch Messung regionaler Volumenänderungen der Extremitäten zu erfassen, geht bereits auf Swammerdam 1732 zurück.¹⁰⁷ Trotz Limitierungen, die von Landowne und Katz erfasst und 1941 veröffentlicht wurden¹⁰⁸, ist es eine validierte und relativ unkomplizierte Möglichkeit Aussagen über die Anpassungsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems an Belastungssituationen zu erhalten.^{109,110,112} So wurde diese Methode genutzt, um den Blutfluss als Ursachen der Belastungseinschränkung herzinsuffizienter Patienten zu untersuchen.^{111,112} Auch aktuell ist es eine etablierte und viel genutzte Methode Informationen über die Endothelfunktion bei Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen zu erhalten.¹¹³

Mit dieser Messmethode wurde der Ruheblutfluss, der postischämische Blutfluss und die flussabhängige Durchblutung ermittelt und damit die Fähigkeit der Arterien und Arteriolen, ihr Lumen entsprechend den Anforderungen zu regulieren. Hervorgerufen wird diese Anpassung, wie im Kapitel über die Endothelfunktion beschrieben durch Stoffwechselmetabolite, am Gefäß wirkende Scherkräfte und NO-Freisetzung anderer Genese. Die lokale Messung der Endothelfunktion kann zumindest teilweise auf den Gesamtorganismus übertragen werden.¹¹⁴

Das benutzte Gerät ist das Modell Hokanson EC6 Plethysmograph der Firma Hokanson Inc., Bellevue, USA. Gemessen werden die Umfangsschwankungen der Unterarm- bzw. Unterschenkelmsukulatur durch Dehnung einer elastischen Quecksilberelektrode, die wie ein Gummiband um den stärksten Unterarm- bzw. Unterschenkelumfang gelegt wird. Vor der Untersuchung liegt jeder Proband 10 Minuten, um eine Ruhesituation herzustellen. Nach Anlegen der Druckmanschette an Oberarm bzw. Oberschenkel und plötzlicher Luftinsufflation bis zu einem Druck von 40 mmHg (venöser Verschlussdruck) werden die Volumenänderungen, hervorgerufen durch den arteriellen Bluteinstrom, an Unterarm und Unterschenkel gemessen und als Graphik aufgezeichnet. Vor jeder Messung erfolgt die Kalibrierung durch ein internes Eichsignal. Manuell wird die Steigung im frühen Teil der Kurve markiert. Anhand der ermittelten Steigung erfolgt die Umrechnung in den Ruheblutfluss in

ml Blut/100 mg Gewebe/min. Der postischämische Blutfluss wird als maximaler Blutfluss nach einer dreiminütigen Ischämiephase der entsprechenden Extremität gemessen. Hierzu wird der Manschettendruck drei Minuten lang mit 30 mmHg über dem systolischen Blutdruck gehalten. Nach dem schnellen Ablassen des Drucks wird die Manschette sofort auf den Druck von 40 mmHg gebracht und die Messung analog zur Ruhemessung durchgeführt, bis der Blutfluss wieder dem Ruheblutfluss entspricht. Entscheidend sind die ersten Sekunden, in denen die höchsten Werte gemessen werden. Das gemessene Signal des Plethysmographen wird auf einem angeschlossenen Computer mit der Software Chart for Windows (Chart v 3.4, ADInstruments, Oxford, UK) aufgezeichnet.

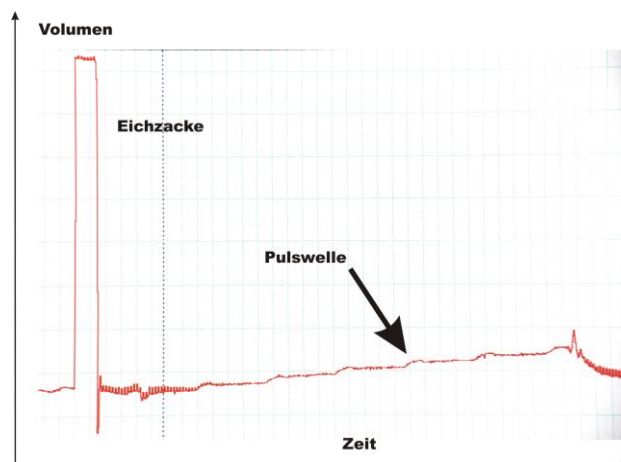


Abbildung 5: Darstellung der Ruheblutflussmessung. Der Anstieg ist die Funktion der Volumenzunahme. Paland: Untersuchung zur Körperzusammensetzung und kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom.¹⁰⁵

Ein Problem dieser Methode ist, dass der Okklusionsdruck plötzlich entstehen muss und über den aus der Messung resultierenden Druckanstieg im Gewebe eine unkontrollierbare Menge Blut über die Venen abfließt und die Messung verfälscht. Wird ein höherer Druck gewählt, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass kleinere Arterien in ihrem Bluttransport ebenfalls behindert sind. Deshalb muss die Messung im ersten Anstieg der Kurve erfolgen. Der Bluttransport im Knochen wird von dieser Methode nicht erfasst.¹⁰⁸

3.8 Ermittlung der durchschnittlichen Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Holter-Aufzeichnung

Die Aufzeichnung des Langzeit-EKG's erfolgte mittels USB-Digital-Holter-Rekorder der Firma MTM multitechmed GmbH (Hünfelden-Dauborn, Deutschland) über einen Zeitraum von möglichst 24 h. Die Aufzeichnungsfrequenz beträgt 128 Hz. Die Auswertung erfolgte zunächst

automatisiert durch die zugehörige Software MTM-CardioScan 12.0. Das Editieren und Befunden erfolgte im Anschluss manuell. Neben den Standardparametern (mittlere Herzfrequenz, Rhythmus, Zahl der Extrasystolen [ventrikulär/supraventrikulär] und ggf. Rhythmuskomplikationen) wurden die Parameter der Herzfrequenzvariabilität ausgewertet. Entscheidend für die Ermittlung der Herzfrequenzvariabilität sind die Abstände von Schlag zu Schlag (R-Zacke zu R-Zacke) der normalen Herzaktivität (bezeichnet auch als NN-Intervall).⁶¹ Alle Extrasystolen und Artefakte werden nicht gezählt. Die Analyse erfolgt zum einen im Zeitbereich, zum anderen im Frequenzbereich als Spektralanalyse. Die Analyse der Zeitbereiche benötigt einen langen Aufzeichnungszeitraum, die des Spektrums kann auch in Aufzeichnungen über 5 min erfolgen.

Parameter der Langzeitvariabilität sind die Standardabweichung aller NN-Intervalle (SDNN), die Standardabweichung des Mittelwerts der NN-Intervalle, eingeteilt in 5-min Segmente (SDANN), Standardabweichung des mittleren normalen NN-Intervalls für alle Fünf-Minuten-Abschnitte bei einer Aufzeichnung von 24 Stunden (SDANN Index).¹¹⁵ Die Langzeitvariabilität unterliegt stärker der sympathischen Steuerung.¹¹⁶ Parameter der Kurzzeitvariabilität sind die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (RMSSD) und der Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorausgehenden Intervall (pNN50).¹¹⁵ Diese unterliegen eher der parasympathischen Steuerung.⁶¹ Neben der Zeitbereichsanalyse ist die Spektralanalyse der NN-Intervalle interessant. Der Wert, der über alle Frequenzbereiche Auskunft gibt, ist „Spectral power“ oder „Total power“. Daneben gibt es die Unterteilung in fünf Frequenzbereiche: Der Hochfrequenzbereich (HF; 0,15–0,4 Hz) und der Niedrigfrequenzbereich (LF; 0,04–0,15Hz) entstehen durch die vagale Modulation der Herzfrequenz,⁶¹ der Bereich der sehr niedrigen Frequenzen (VLF; 0,003–0,04 Hz) und der Ultraniedrigfrequenzbereich (ULF; > 0,0003 Hz) beruhen auf sympathischer Modulation. Die Ratio LF/HF wird als Maß der sympathischen Modulation verwendet.¹¹⁶ Siehe Tabelle 1 und 2.

	Referenzbereich	Beschreibung	Frequenzbereich
Total power	$3466 \pm 1018 \text{ ms}^2$	Variabilität aller NN-Intervalle	$\leq 0,4\text{Hz}$
VLF	$1782 \pm 965 \text{ ms}^2$	Variabilität im sehr niedrigen Frequenzbereich	0,003–0,04 Hz
LF	$1170 \pm 416 \text{ ms}^2$	Variabilität im niedrigen Frequenzbereich	0,04–0,15 Hz
HF	$975 \pm 203 \text{ ms}^2$	Variabilität im hohen Frequenzbereich	0,15–0,4 Hz

Tabelle 1: Normwerte der HRV, Spectralanalyse ^{61,116}

	Referenzbereich	Beschreibung
SDNN	$141 \pm 39 \text{ ms}$	Standardabweichung der NN-Intervalle
SDANN	$127 \pm 35 \text{ ms}$	Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen Fünf-Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung
RMSSD	$27 \pm 12 \text{ ms}$	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen
pNN50	$9 \pm 7 \%$	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorausgehenden Intervall
SDNN Index	$54 \pm 15 \text{ ms}$	Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle für alle Fünf-Minuten-Abschnitte bei 24-Stunden-Aufzeichnung

Tabelle 2: Normwerte der HRV, Zeitbereichsanalyse ^{61,115}

3.9 Echokardiographische Untersuchung

Für die echokardiographische Untersuchung stand das Echokardiographie-Gerät „Vivid i“ der Firma General Electric Inc. Fairfield, Connecticut, USA zur Verfügung. Dieses hochauflösende Echokardiographie-Gerät verfügt, dem heutigen Standard entsprechend, über B-Bild, kontinuierlichen und gepulsten Doppler, anatomischen M-Mode und Betriebsarten zum Tissue Doppler Imaging und Tissue Tracking Imaging.¹¹⁷ Die Untersuchung erfolgte ebenfalls dem Standard entsprechend in Linksseitenlage mit 30° erhöhtem Oberkörper und nach oben gelagertem linken Arm. Zur Triggerung der Messungen wurde kontinuierlich das EKG abgeleitet.

Die Messungen erfolgten in den Standardschnitten. Dabei wurde in der parasternalen langen Achse im M-Mode die Größe des linken Atriums und der Durchmesser der Aortenwurzel bestimmt. Im 2D-Bild wurde der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes gemessen. Anschließend wurden im M-Mode die linksventrikulären Wanddicken jeweils endsystolisch und enddiastolisch, der Durchmesser des linken Ventrikels und automatisiert die enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Füllungsdrücke ermittelt.^{118,119} Danach erfolgte im 2D-Bild der parasternal kurzen Achse und mit farbcodiertem Doppler die Beurteilung der Aorten-, Mitral- und soweit sichtbar der Pulmonal- und der Trikuspidalklappe. Außerdem wurde der linke Ventrikel von der Basis bis zur Spitze auf Kinetikstörungen untersucht. Die jeweils sichtbaren Klappen und die Herzwände wurden zusätzlich im apikalen Vier-Kammer-Blick, apikal langen Achse, im Zweikammerblick und Fünfkammerblick beurteilt. Im apikalen Vier-Kammer-Blick wurde die diastolische Funktion in Form des transmitralen Einstromprofils und des Gewebedopplers (Tissue Doppler Imaging Methode) untersucht.¹²⁰ Die Ejektionsfraktion wurde biplan nach Simpson ermittelt. Zuletzt wurde über die subkostale Anlotung das Perikard beurteilt und der zentrale Venendruck abgeschätzt. Für die statistische Auswertung wurden nur einige Parameter der systolischen und diastolischen Funktion genutzt. Die normale systolische linksventrikuläre Funktion wurde entsprechend der Definition bei einer Ejektionsfraktion > 55% festgelegt.¹²⁰ Die diastolische Funktion wurde entsprechend den Leitlinien bei einem E/A-Verhältnis > 1 und einem E/E' < 15 festgelegt.^{121,122}

3.10 Datenverarbeitung und Statistik

Für die statistische Auswertung stand das Programm StatView 4.5® für PC des SAS Institute, Cary, NC, USA zur Verfügung. Bei kategorialen oder dichotomen Merkmalen wurden Häufigkeitsverteilungen mit Hilfe des χ^2 Tests untersucht (z.B. Geschlecht). Mit Hilfe des

Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden kontinuierliche Variablen auf eine Normalverteilung getestet. Normal verteilte Merkmale wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben zwischen beiden Gruppen verglichen. Der Vergleich nicht normal verteilter Parameter wurde mit dem Rangsummentest Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die statistischen Angaben sind der Medianwert [25,75-Perzentile], ebenso die graphische Darstellung der Boxplots.

Ein möglicher Bezug zwischen verschiedenen Variablen wurde mit der einfachen Regressionsanalyse bei gleichverteilten Merkmalen, mit der Spearman-Korrelation bei ungleich verteilten Parametern und mit der Multivariatenanalyse untersucht. Die Überlebensanalyse wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren in Kombination mit dem Log-Rank-Test aufgrund der Zensierungen in der Patientengruppe und der „Hazard Ranking Methode“ durchgeführt. Die Angaben sind hier HR (Hazard Ratio) als Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines bestimmten Umstandes früher oder später den erwarteten Endpunkt (hier Tod) zu erreichen. Das Konfidenzintervall zeigt mit 25–95 %iger Sicherheit das Eintreffen dieses Ereignisses an.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (statistischer Ausdruck: p-Wert) unter 5 %, (entsprechend einem Zahlenwert $< 0,05$), wurde das Ergebnis als signifikant gewertet.

3.11 Ethische Aspekte

Für die vorliegende Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Charité Universitätsmedizin Berlin vor. Sie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten und Probanden willigten nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Information und Aufklärung schriftlich in die Studienteilnahme ein. Die Studienteilnahme konnte von jedem einzelnen Patienten oder Probanden jederzeit abgebrochen werden.

Kapitel 4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Gruppen

Insgesamt wurden 79 Patienten mit Pankreaskarzinom und 69 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Personen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich in ihrer Alters- und Geschlechtsstruktur ($p = 0,55/ p = 0,48$). Von den 79 Pankreaskarzinompatienten waren 63,3% ($n = 50$) zum Zeitpunkt der Untersuchung im fortgeschrittenen Tumorstadium, hatten also einen fortgeschrittenen Lokalbefund, Lokalrezidiv oder Fernmetastasen. Bei Diagnosestellung bereits inoperabel waren 49,4% ($n = 39$) Patienten, von den 40 operierten Patienten galten 32 postoperativ als R0-resiziert. Ein geringerer Anteil der Patienten (36,7%; $n = 29$) wurde zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit kurativem Ansatz chemotherapeutisch behandelt, der größere Teil palliativ. 53 Patienten erhielten das Gemcitabinschema (Gemcitabin, Dexamethason, Vergentan), 24 eine Kombination mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum. 2 Patienten befanden sich in der sogenannten Nachsorge, bekamen also zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Chemotherapie. Im kurzen Verlauf diagnostizierte man bei ihnen jedoch ein Rezidiv. Vorbestehende Komorbiditäten und tumor- oder therapiebedingte Begleiterkrankungen sind in Tabelle 3 zu sehen.

	Kontrollen	Patienten mit Pankreaskarzinom
Alter	62 (IQR 55,2-68,8)	62,5 (IQR 56,1-69)
Weibliches Geschlecht	44,9 % ($n = 31$)	39,2 % ($n = 31$)
Begleiterkrankungen		
Arterielle Hypertonie	14	13
Hyperlipoproteinämie	8	5
endokrine Pankreasinsuffizienz	0	16
exokrine Pankreasinsuffizienz	0	42
Chronische Schmerzen	1	33

Tabelle 3: Charakterisierung der Probanden und Patienten

Schwerwiegende Vorerkrankungen waren aufgrund der Ausschlusskriterien nicht vorhanden.

Die weitere Dauermedikation ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

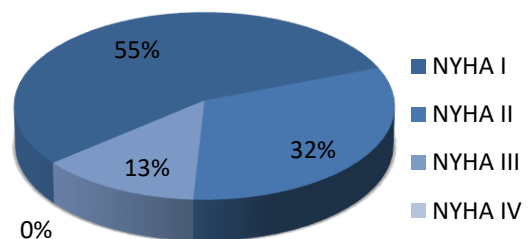
	Kontrollen	Patienten mit Pankreaskarzinom
ASS 100	4	11
ACE-Hemmer	6	13
AT1-Rezeptorblocker	3	1
Schleifendiuretikum	0	6
HCT	4	5
Spiroonolacton	0	2
Glycosid	0	1
Beta-Blocker	7	13
Kreon	0	42
PPI	2	46
Opioidanalgetikum	0	15
NSAR	1	22
Statin	7	5
Insulintherapie	0	15
OAD	0	2

Tabelle 4: Übersicht der Begleitmedikation

4.2 Körperliche Belastbarkeit

4.2.1 Subjektiv eingeschätzte Belastbarkeit der Pankreaskarzinomgruppe

Als subjektiv belastbarkeitsbegrenzend wurden von den Patienten Schmerzen, Dyspnoe und/oder Muskelschwäche angegeben. Verstärkend wurden Sorgen und Hoffnungslosigkeit genannt. Die Differenzierung der körperlich empfundenen Grenzen der Belastbarkeit entsprechend der NYHA Klassifikation zeigte eine Einschränkung, bei moderater körperlicher Belastung entsprechend einer Gehstrecke über 200 m bei 31,7 % der Patienten, bei bereits leichter Belastung mit deutlicher Einschränkung des Tagesgeschäftes bei 13 %.



Graphik 1 : Subjektiv empfundene Belastbarkeit in der Patientengruppe entsprechend der NYHA-Klassifikation

4.2.2 Ergebnisse der Messung der objektiven Kriterien der kardiopulmonalen Belastbarkeit

Die Spirometrie und Spiroergometrie waren im zeitlichen Ablauf der Untersuchungen fast am Ende, so dass nicht mehr alle Patienten und Probanden für diesen wichtigen Bestandteil der Studie gewonnen werden konnten. Als Gründe wurden Sturzangst oder Angst vor Überforderung sowie Müdigkeit angegeben. Vor dem Erreichen der anaeroben Schwelle brachen weitere Probanden und Patienten ab. Einen respiratorischen Quotienten von mindestens 1,1, der definitionsgemäß zur Auswertung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht und Minute benötigt wird, erreichten nur 51 Probanden und 50 Patienten. Herzrhythmusstörungen oder Ischämiezeichen im EKG als Abbruchkriterien traten nicht auf. Vereinzelt waren Daten im Nachhinein nicht auswertbar, so dass für die einzelnen Ergebnisse eine sehr verschiedene Anzahl an Messungen zur Verfügung steht.

4.2.2.1 Ergebnisse der Spirometrie

Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, zeigten sich die forcierte Vitalkapazität und der Tiffenau-Test bei den Pankreaskarzinompatienten stark eingeschränkt. Dagegen gibt es keinen Hinweis auf eine obstruktive Lungenfunktionsstörung.

	Kontrollen n = 66	Patienten mit Pankreaskarzinom n = 71	p-Wert
FVC [% pred.]	101,5 [94,0; 111,0]	93,0 [78,3; 102,0]	0,0004
FEV 1 [% pred.]	99,5 [90,0; 110,0]	95,0 [81,5; 103,75]	0,03
FEV1/FVC [% pred.]	98,0 [91,0; 105,0]	101,0 [93,0; 108,0]	0,21

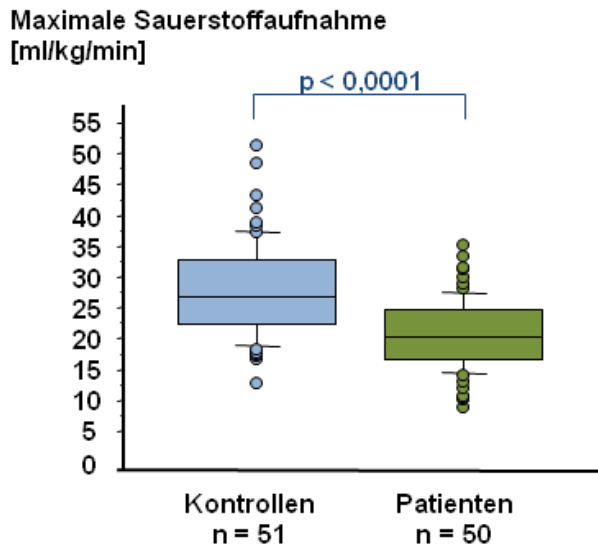
Tabelle 5: Messergebnisse der Spirometrie

4.2.2.2 Ergebnisse der Spiroergometrie

Im Vergleich sämtlicher Leistungsparameter war die körperliche Belastbarkeit der Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe stark eingeschränkt.

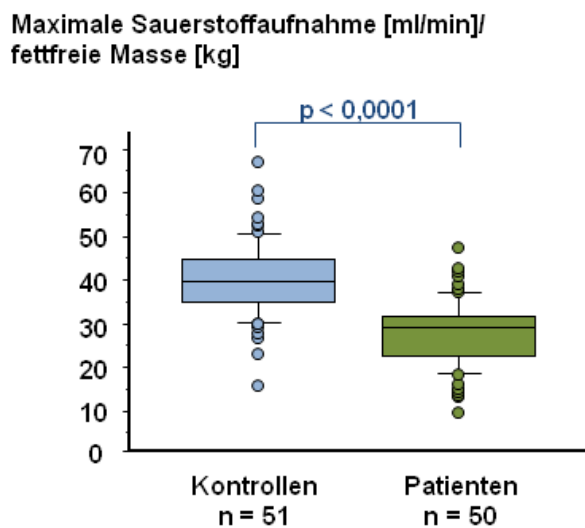
So war die Sauerstoffaufnahme wenn man nur die Probanden in die Rechnung einbezog, die einen respiratorischen Quotienten von mindestens 1,1 erreichten, signifikant niedriger

(Graphik 2). Sie entsprach mit 20,6 ml/min/kg [16,5; 24,9] nur 73,7 % [61,9; 86,3] des altersentsprechend zu erwartenden Wertes bei den Pankreaskarzinompatienten, dagegen betrug sie mit 28,1 [21,28; 34,73] ml/min/kg 97 [83,15; 115,06] % der altersentsprechenden Leistungsgrenze bei den Probanden ($p < 0,0001$).



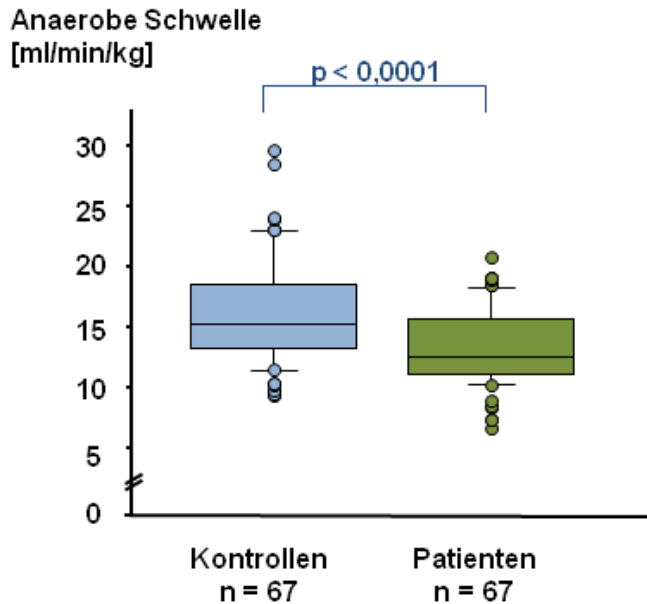
Graphik 2: Belastbarkeit an Hand der maximalen Sauerstoffaufnahme

Bezogen auf die fettfreie Masse fiel der Unterschied in der Leistungsfähigkeit beider Gruppen, wie in Graphik 3 zu sehen, (Patienten 29,59 [24,1; 33,79] ml/min/kg; Probanden 42,18 [35,42; 45,85] ml/min/kg) noch deutlicher aus ($p < 0,0001$).



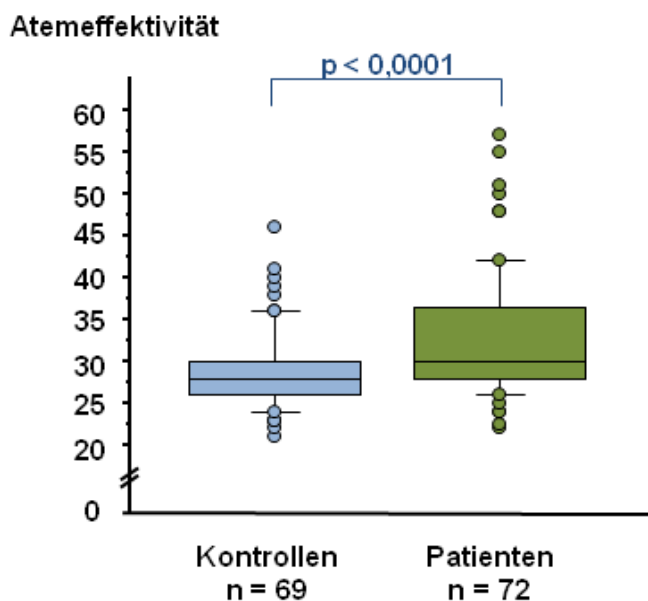
Graphik 3: Maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf die fettfreie Masse

Für den Vergleich der anaeroben Schwelle wurden alle Messungen in die Berechnungen einbezogen, bei denen diese eindeutig erkennbar war, unabhängig davon, ob sie die Ausbelastung erreicht hatten. Bezogen auf das Gesamtgewicht lag diese signifikant niedriger in der Patientengruppe. (Patienten 12,6 [11,1; 15,9] ml/min/kg KG; Probanden 15,30 [13,33; 18,68] ml/min/kg KG), $p < 0,0001$.



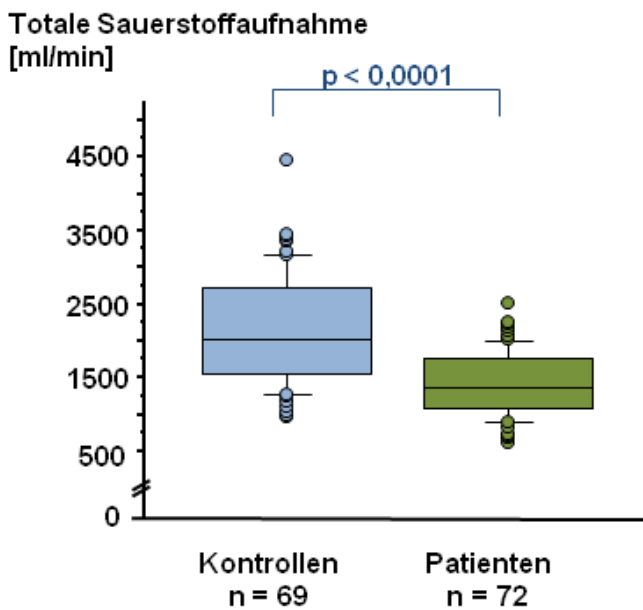
Graphik 4: Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle

Die Atemeffektivität (Graphik 5) war deutlich eingeschränkt, so dass die Patienten im Vergleich zu den Probanden signifikant erhöhte Atemarbeit leisten mussten, um die gleiche Menge CO_2 abzuatmen (Patienten 30,0 [28,0; 36,3]; Probanden 28 [26; 30], $p < 0,0001$).



Graphik 5: Benötigtes Atemvolumen [L/min] um 1 L Kohlendioxid abzuatmen

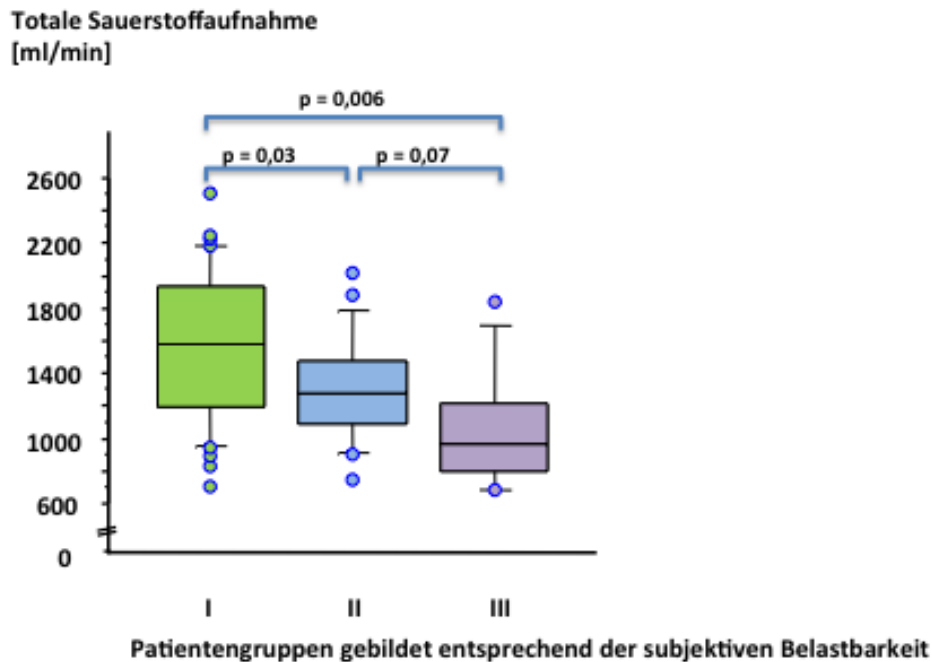
Im Vergleich der totalen Sauerstoffaufnahme wurde die erbrachte Leistung aller Patienten und Probanden unabhängig vom Erreichen der Ausbelastung und ohne die Bezugnahme auf das Körpergewicht beurteilt. Auch hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant (Patienten 1372,2 [1078,9; 1766,5] ml/min; Probanden 2019,8 [1562,2; 2730,1] ml/min, $p < 0,0001$).



Graphik 6: Erreichte Sauerstoffaufnahme bei Abbruch der Untersuchung

4.2.2.3 Vergleich der subjektiv empfundenen und objektiv messbaren Belastbarkeit

Wurden die Gruppen, die sich aufgrund der subjektiv empfundenen und anamnestisch analog der NYHA-Klassifikation angegebenen Belastbarkeit unter den Pankreaskarzinompatienten bilden ließen (Gruppe 1-3 analog der NYHA-Klassifikation I-III) miteinander verglichen, ließ sich eine signifikante Differenz der maximalen Sauerstoffaufnahme im Vergleich der Gruppen 1 ($n = 36$) und 3 ($n = 8$); $p = 0,03$, sowie der Gruppen 1 und 2 ($n = 23$); $p = 0,006$ feststellen. Dabei lag die maximale Sauerstoffaufnahme der Gruppe 1 bei 1558 ± 453 ml/min, der Gruppe 2 bei 1317 ± 324 ml/min und der Gruppe 3 bei 1059 ± 380 ml/min. Entsprechend war die Differenz der Gruppen 2 und 3 nicht ausreichend genug für eine statistische Signifikanz, $p = 0,07$. Dennoch ließ sich anhand der Graphik eine klare Tendenz erkennen.



Graphik 7: Vergleich der maximal erreichten Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur angegebenen subjektiven Belastbarkeit in Form der NYHA-Klassifizierung

4.3 Körperzusammensetzung und Kachexie

Patienten und Probanden wiesen signifikante Unterschiede im Gewicht und in ihrer Körperzusammensetzung auf. So wurde, wie in Tabelle 6 zu sehen, neben einem niedrigeren Gesamtgewicht von etwa 13 kg der Patienten, $p < 0,0001$ und resultierend einem niedrigeren BMI, $p < 0,0001$ auch eine Differenz der Magermasse der Extremitäten von mehr als 2,5 kg gemessen, $p = 0,02$. Wurde die Magermasse unter Einbezug des Körperstammes verglichen, war zwar ebenfalls ein etwa 2 kg geringerer Anteil am Gesamtgewicht der Patienten zu messen, dieser erreichte jedoch nicht die statistische Signifikanz, $p = 0,22$. Auffällig war der massive Verlust des Fettanteils bei den Pankreaskarzinompatienten. Wurde das absolute Gewicht des Fettgewebes zwischen Patienten und Probanden verglichen, ergab sich eine Differenz von 8,37 kg, $p < 0,0001$. Das entsprach 7,4 % des Anteils am Körpergewicht, $p < 0,0001$. Sechszwanzig Pankreaskarzinom-Patienten (83,5 %) waren per Definition kachektisch, wiesen also einen Gewichtsverlust von mehr als 5 % innerhalb der letzten 6 Monate auf. Dieser anamnestisch erhobene Gewichtsverlust betrug im Median 12 kg.

	Kontrollen		Patienten mit Pankreaskarzinom		p-Wert
	n = 69		n = 79		
Gewicht [kg]	79,0	[66,75; 88,05]	66,0	[56,83; 77,95]	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	25,96	[23,05; 28,33]	22,50	[20,43; 25,25]	< 0,0001
Maximaler Gewichtsverlust [kg]	–		12,00	[8,00; 17,98]	
Fettgewebe [%]	29,3	[23,15 ; 39,88]	21,90	[17,03; 30,60]	< 0,0001
Fettgewebe [kg]	23,10	[16,72; 29,03]	14,73	[9,91; 19,38]	< 0,0001
Magermasse [kg]	53,09	[41,97; 62,65]	51,00	[41,55; 57,69]	0,22
Magermasse Extremitäten [kg]	23,63	[17,74; 28,48]	21,08	[16,61; 24,84]	0,02

Tabelle 6: Vergleich des Gewichtes und der Körperzusammensetzung

4.4 Laborparameter

4.4.1 Routinelaborparameter und Blutbild

Die Laboranalyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen hinsichtlich der roten und weißen Zelllinie. Die Patienten wiesen eine normozytäre, normochrome Anämie auf und nur 7 Patienten (8,9 %) lagen im Referenzbereich. Nur eine Kontrollprobandin zeigte dagegen eine leichte hypochrome Anämie (Tabelle 7). Zudem waren alle metabolischen Parameter, wie das Gesamtcholesterin, das Albumin und das Gesamteiweiß, die Harnsäure sowie die Nierenfunktionsparameter signifikant niedriger.

Nur der Hämoglobinwert und die Erythrozytenzahl der Pankreaskarzinompatienten lagen jedoch unterhalb des Referenzbereichs. Die Parameter der Eiweißsynthese ließen sich am unteren Rand, alle anderen Werte sämtlich noch im Referenzbereich messen. Sie waren bei den Tumorpatienten jedoch signifikant reduziert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

	Kontrollen		Patienten mit Pankreaskarzinom		p-Wert
Hämoglobin[g/dL]	n = 69	14,1 [13,38; 14,93]	n = 73	11,2 [10,7; 11,9]	< 0,0001
Erythrozyten [T/L]	n = 69	4,50 [4,31; 4,88]	n = 73	3,61 [3,42; 3,94]	< 0,0001
Leukozyten [G/L]	n = 69	6,30 [5,60; 7,58]	n = 73	4,55 [3,20; 6,70]	< 0,0001

	Kontrollen		Patienten mit Pankreaskarzinom		p-Wert
	n	Wert [Min; Max]	n	Wert [Min; Max]	
Gesamteiweiß [g/dL]	n = 52	7,10 [6,85; 7,40]	n = 61	6,60 [6,38; 6,93]	0,0001
Albumin im Serum [g/L]	n = 52	40,00 [38,30; 42,55]	n = 64	35,20 [31,10; 37,70]	< 0,0001
Gesamtcholesterin [mg/dL]	n = 63	211,0 [189,0; 237,0]	n = 71	161,0 [136,8; 187,8]	< 0,0001
Triglyzeride [mg/dL]	n = 63	127,0 [88,3; 177,0]	n = 69	113,0 [83,8; 150,3]	0,88
Kreatinin [mg/dl]	n = 69	0,88 [0,78; 0,98]	n = 73	0,75 [0,66; 0,89]	< 0,0001
Harnsäure[mg/dl]	n = 67	5,1 [4,0; 6,3]	n = 73	4,3 [3,3; 5,4]	0,02
Natrium [mmol/L]	n = 68	141 [140; 143]	n = 73	140 [138; 142]	0,0059
Kalium [mmol/L]	n = 68	4,2 [4,0; 4,5]	n = 73	4,2 [3,9; 4,5]	0,83

Tabelle 7 und 8: Ergebnisse der Laboranalyse bei Studieneinschluss

4.4.2 Peptidhormonen und proinflammatorischen Zytokine

	Kontrollen		Patienten mit Pankreaskarzinom		p-Wert
	n	Wert [Min; Max]	n	Wert [Min; Max]	
MR-pro ADM [nmol/L]	n = 22	0,483 [0,411; 0,552]	n = 32	0,637 [0,519; 0,785]	0,0002
CT-pro ET1 [pmol/L]	n = 22	55,5 [41,6; 58,1]	n = 32	66,7 [52,5; 91,4]	0,0012
MR-pro ANP [pmol/L]	n = 22	58,3 [36,2; 99,4]	n = 32	85,1 [50,6; 119,0]	0,09
TNF α [pg/ml]	n = 40	1,36 [1,00; 1,88]	n = 63	1,79 [1,17; 2,23]	0,02
IL 1b [pg/ml]	n = 39	0,32 [0,13; 0,6]	n = 60	0,28 [0,13; 0,55]	0,92
IL 6 [pg/ml]	n = 40	1,47 [1,16; 2,24]	n = 63	2,59 [1,55; 5,26]	< 0,0001
TNF R1 [pg/ml]	n = 40	1182,4 [1094,3; 1350,0]	n = 63	1564,6 [1302,4; 1890,1]	< 0,0001
TNF R2 [pg/ml]	n = 39	2017,3 [1414,9; 2325,1]	n = 60	2585,1 [2016,6; 3389,8]	< 0,0001

Tabelle 9: Analyse der Peptide und Zytokine

Die in Tabelle 9 aufgeführten Peptidhormone sowie die proinflammatorischen Zytokine konnten nur in einer Untergruppe analysiert werden. Die Probenwahl erfolgte zufällig.

Wir sehen signifikante Unterschiede in der Konzentration der Vorstufen einiger gefäßwirksamer Peptidhormone und einiger inflammationsanzeigender Zytokine.

4.5 Endothelfunktion

Bei nicht differentem systolischem Blutdruck, unterschieden sich die Medianwerte des diastolische Druckes von Patienten und Probanden, wie in Tabelle 12 zu sehen ist, mit einer Differenz von 6 mmHg statistisch signifikant.

	Kontrollen		Patienten mit Pankreaskarzinom		p-Wert
	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	
syst. RR [mmHg]	n = 69	130 [120; 140]	n = 79	125 [111; 140]	0,30
diast. RR [mmHg]	n = 69	80 [72; 88]	n = 79	74 [68; 80]	0,003
Ruhefluss Arm [ml/100g/min]	n = 61	4,49 [2,94; 6,18]	n = 68	4,82 [3,22; 7,52]	0,02
postischämischer max. Fluss Arm [ml/100g/min]	n = 59	22,83 [15,50; 33,51]	n = 67	25,11 [15,4; 34,11]	0,83
Ruhefluss Bein [ml/100g/min]	n = 48	2,36 [1,41; 3,68]	n = 58	3,78 [1,82; 6,34]	0,0012
postischämischer max. Fluss Bein [ml/100g/min]	n = 48	13,98 [10,02; 22,71]	n = 55	16,46 [10,15; 27,88]	0,15
Flussabhängige Durchblutung [ml/100g*min]	n = 58	6,96 [4,11; 9,29]	n = 61	8,40 [5,11; 12,22]	0,04

Tabelle 10: Ergebnisse der Blutfluss- und Blutdruckmessung

Es wurden signifikant höhere Ruheblutflüsse an Arm und Bein in der Patientengruppe gesehen (Tabelle 10). Auch die flussabhängige Durchblutung unterschied sich in beiden Gruppen signifikant. Dagegen wies die durch die Ischämieprovokation gesteigerte Blutflussrate keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Probanden auf.

Die Messungen wurden in vielen Fällen gestört durch plötzliche Bewegung des Patienten oder Sprechen während der sehr kurzen möglichen Phase der postischämischen Flussmessung. Die

Fehlquote erhöhte sich durch Nichttoleranz der Ischämiezeit oder durch Aufzeichnungsprobleme. Daher stand zur Auswertung bei jedem plethysmographisch erhobenen Wert eine sehr unterschiedliche Anzahl an Messungen zur Verfügung.

4.6 Herzrhythmus und Variabilität

4.6.1 Herzfrequenz und Rhythmuspathologie

Es wurden alle Langzeit-EKG-Protokolle verwendet, die über mindestens 20 Stunden aufgezeichnet waren. Diesbezüglich zeigte sich, wie in Tabelle 11 zu sehen ist, kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen.

	Kontrollen n = 69	Patienten mit Pankreaskarzinom n = 79	p-Werte
analysierte Minuten [min]	1405 [1286; 1436]	1431 [1321; 1437]	0,23
mittlere Herzfrequenz [1/min]	73,0 [68,7; 80,3]	81,0 [77,0; 85,0]	< 0,0001
Ventrikuläre Extrasystolen	8 [2; 35,3]	4 [1; 52,5]	0,28
Supraventrikuläre Extrasystolen	32 [9,8; 125]	20 [4, 89,5]	0,05

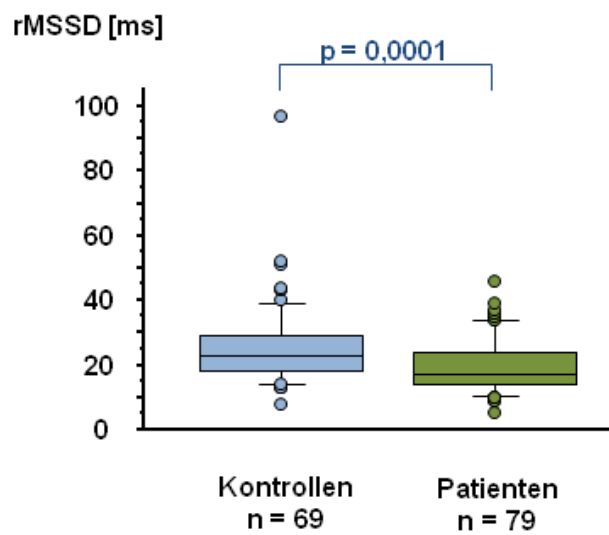
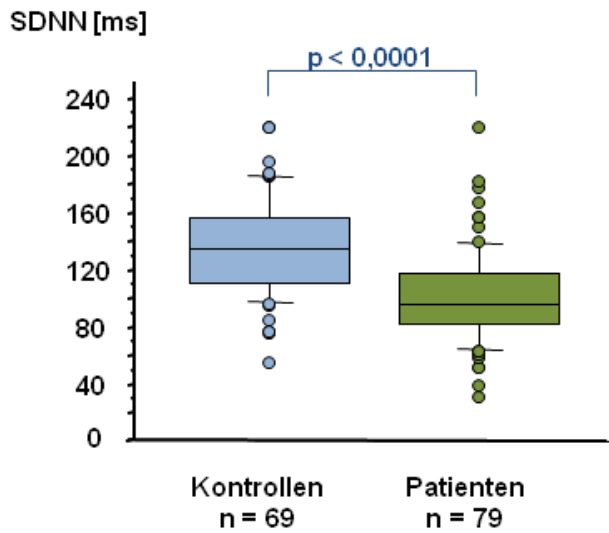
Tabelle 11: Ergebnisse der Langzeit-EKG-Daten

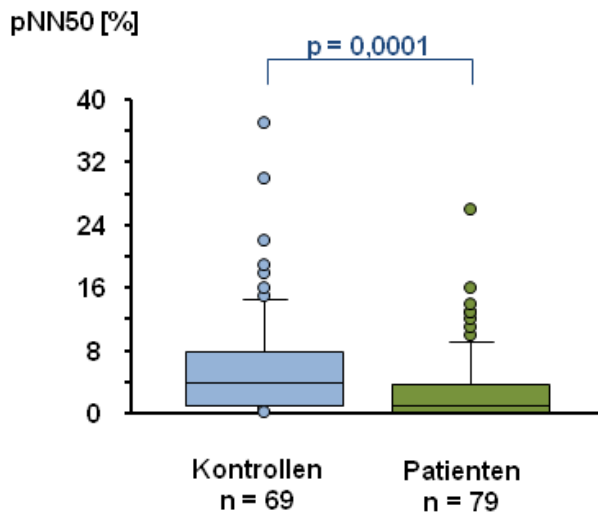
Die mittlere Herzfrequenz über annähernd 24 h lag in der Patientengruppe hochsignifikant über der in der Kontrollgruppe am oberen Rand der Norm mit eingeschränkter Streubreite. Die Analyse der Rhythmuskomplikationen zeigte keinen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die gemessenen ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen, traten nur bei einzelnen Probanden beider Gruppen auf.

4.6.2 Herzfrequenzvariabilität

Es zeigte sich eine stark verminderte Herzfrequenzvariabilität bei den Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zur Probandengruppe in den Parametern der zeitabhängigen Domäne. Der Medianwert der SDNN lag in der Patientengruppe unter 100 ms (Patienten 96,0 [82,3; 117,8], Probanden 135,0 [110,8; 156,0]). Analog war die rMSSD (Patienten 17,0 [14,0; 23,8], Probanden 23,0 [18,0; 29,0]) und die pNN50 (Patienten

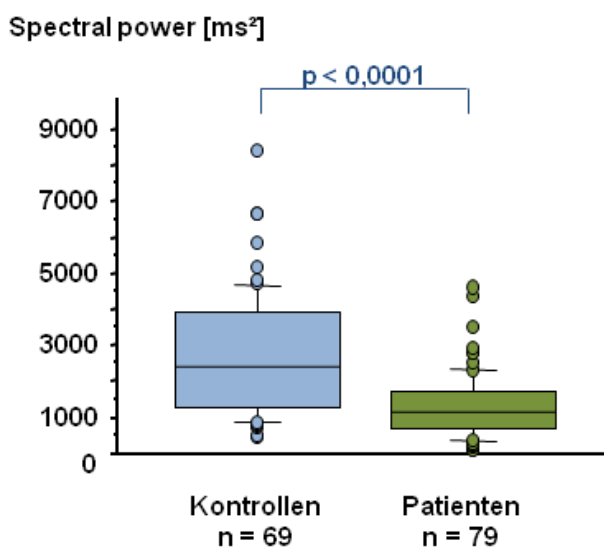
1,0 [0,0; 3,75], Probanden 4,0 [1,0; 8,0]) signifikant vermindert in der Patientengruppe. Der Medianwert der SDNN und der PNN50 lagen unterhalb des Referenzbereichs. Allerdings konnte man in beiden Gruppen vereinzelt sehr hohe Werte sehen.





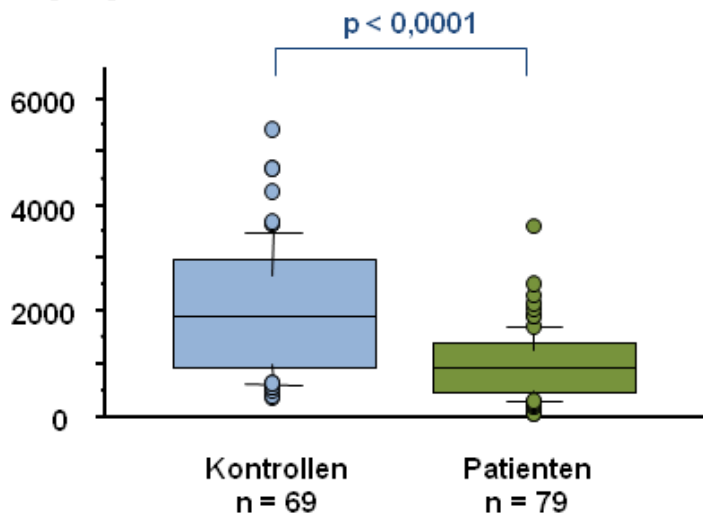
Graphik 8–10: Zeitabhängige Domäne der Herzfrequenzvariabilität

Die Parameter der frequenzabhängigen Domäne bestätigten ebenfalls die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität der Pankreaskarzinompatienten. Das Gesamtspektrum der Frequenzen (Spektral power) war in der Patientengruppe mit 1161 [672; 1709] ms² hochsignifikant niedriger als in der Probandengruppe 2463 [1286; 3925] ms², $p < 0,0001$. Gleiches zeigte sich in der Gegenüberstellung der Parameter des niedrigfrequenten Bereichs (**VLF** Patienten 874 [476; 1273] ms², Probanden 1782 [934; 2686] ms², **LF** Patienten 226 [103; 357] ms², Probanden 559 [286; 887] ms²) und im hochfrequenten Bereich (**HF** in der Patienten 59 [30; 104] ms², Probandengruppe 110 [65; 192] ms²).

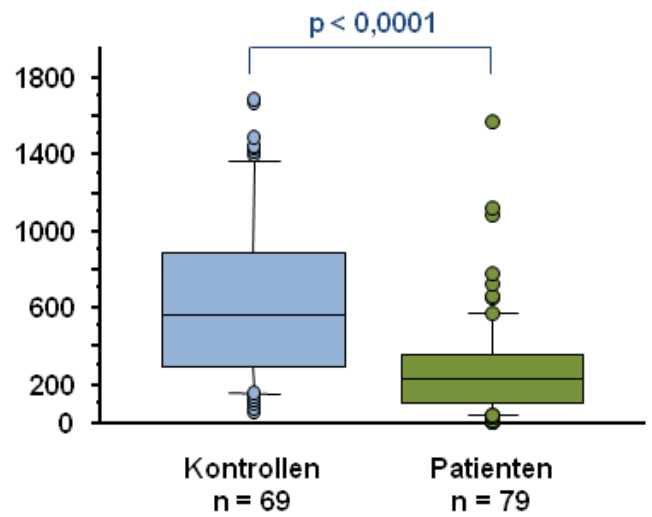


Graphik 11: Vergleich des Gesamtspektrums der Herzfrequenzen als Ausdruck der Variabilität

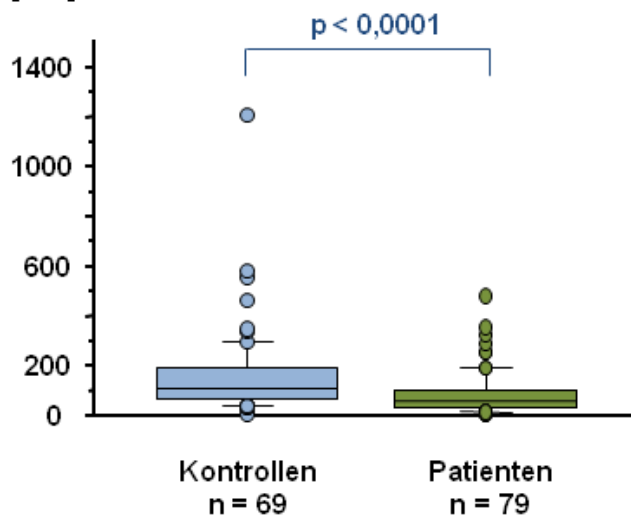
VLF [ms^2]



LF [ms^2]



HF [ms^2]



Graphik 12-14: Frequenzabhängige Parameter der Herzfrequenzvariabilität

4.7 Diastolische und systolische Herzfunktion

Aufgrund nicht vollständig verfügbarer Parameter, differieren die Untersuchungszahlen für die Parameter der systolischen und diastolischen Funktion.

	Kontrollen		Patienten mit Pankreaskarzinom		p-Wert
	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	
LVEF [%]	n = 58	62 [59,0; 68,0]	n = 47	60,0 [54,5; 64,0]	0,02
isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) [ms]	n = 41	107,0 [97,05;122,0]	n = 44	103,51 [85,96; 116,48]	0,52
Dezelerationszeit (DT) [ms]	n = 50	230,0 [178,2; 292,0]	n = 39	222,9 [189,1; 270,3]	0,69
E/A	n = 49	1,06 [0,81; 1,20]	n = 51	0,85 [0,74; 1,16]	0,12
E/e'	n = 27	7,09 [5,69; 10,15]	n = 32	7,49 [5,63; 9,69]	0,70

Tabelle 12: Parameter der systolischen und diastolischen kardialen Funktion

Im Rahmen der Echokardiographie fiel bei 5 Pankreaskarzinompatienten erstmalig eine eingeschränkte Ejektionsfraktion auf. Die niedrigste gemessene Ejektionsfraktion betrug 39 %. Durch die geringe Größe der Probandengruppe führte das zu einer signifikant unterschiedlichen linksventrikulären Funktion der Pankreaskarzinomgruppe. Nach Ausschluss dieser fünf Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 50 % konnte kein Unterschied der linksventrikulären Funktion der übrigen Probanden festgestellt werden. Regionale Kinetikstörungen zeigten sich nicht.

Der statistische Medianwert des E/A-Verhältnisses ließ bei den Pankreaskarzinompatienten im Gegensatz zu den Probanden eine gestörte diastolische Funktion vermuten. Die Streuung war jedoch so breit, dass sich eine statistische Signifikanz nicht nachweisen ließ. Zudem zeigen auch die anderen Parameter der diastolischen Funktion keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen.

4.8 Überprüfung des Zusammenhanges zwischen ermittelten Parametern

Zusammenfassend zeigten sich zwischen Patienten mit Pankreaskarzinom und gesunden Probanden große Differenzen in der Leistungsfähigkeit. Es wurden Unterschiede im Körpergewicht, in der Körperzusammensetzung sowie in den Serumspiegeln metabolischer Parameter festgestellt. Peptide und proinflammatorische Zytokine, die Endothelfunktion und die Herzfrequenzvariabilität wiesen signifikante Unterschiede auf. Um den Einfluss der Herzfrequenzvariabilität und der Körperzusammensetzung auf die Leistungsfähigkeit zu untersuchen und um die Einflussgrößen auf die Herzfrequenzvariabilität herauszuarbeiten, wurden Korrelationsanalysen verschiedener signifikant unterschiedlicher Parameter mit der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Herzfrequenzvariabilität durchgeführt.

4.8.1 Einflussfaktoren der Belastbarkeit

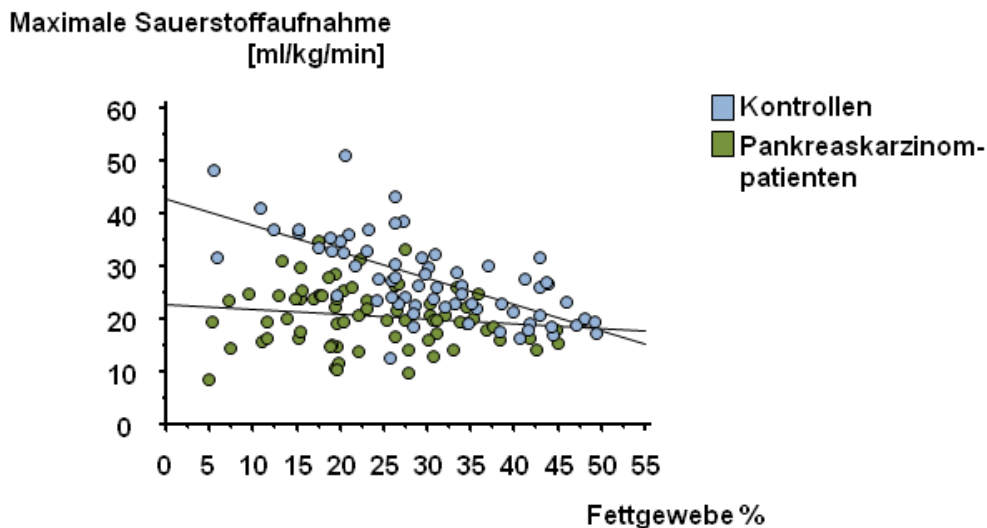
Die Analyse erfolgte zunächst mit der maximalen Sauerstoffaufnahme als abhängige Variable. Entsprechend der Definition wurden alle Patienten und Probanden, die nicht ausbelastet waren, also keinen RER von mind. 1,1 hatten, ausgeschlossen. Es zeigten sich Assoziationen zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem systolischen nicht jedoch dem diastolischen Blutdruck in beiden Gruppen. Dabei war die hochsignifikante Assoziation zwischen dem Alter und der Leistungsfähigkeit, die in der Probandengruppe nachweisbar war, in der Patientengruppe vollständig aufgehoben.

	Kontrollen			Pankreaskarzinompatienten		
	R	p-Wert	n =	R	p-Wert	n =
Alter [Jahren]	-0,451	0,001	51	-0,22	0,12	50
Gewicht [kg]	0,092	0,62	51	-0,154	0,28	50
Systolischer Blutdruck [mmHg]	-0,32	0,02	51	-0,3	0,04	50
Körperzusammensetzung						
Magermasse [kg]	0,573	< 0,0001	51	0,002	0,99	50
Magermasse der Extremitäten [kg]	0,576	< 0,0001	51	0,067	0,64	50
Prozent des Gewichtsverlustes	entfällt			0,037	0,80	50
Fettgewebe [%]	-0,765	< 0,0001	51	-0,244	0,09	50

	Kontrollen			Pankreaskarzinompatienten		
	R	p-Wert	n =	R	p-Wert	n =
Laborwerte						
Hämoglobin [g/dL]	0,133	0,35	51	0,176	0,23	48
Gesamteiweiß [g/dL]	0,158	0,32	41	-0,118	0,46	40
Albumin [g/L]	0,167	0,29	41	0,394	0,01	42
Cholesterin [mg/dl]	-0,217	0,09	46	0,140	0,26	47
Triglyzeride [mg/dl]	-0,26	0,04	46	-0,217	0,09	45
Blutflussparameter						
Ruhefluss Arm [ml/100g/min]	0,126	0,4133	43	0,272	0,0817	42
Ruhefluss Bein [ml/100g/min]	0,167	0,3363	34	0,234	0,1607	37
Flow mediated flow [ml/100g/min]	0,069	0,6624	41	0,089	0,5813	39
Kardiopulmonale Funktion						
LVEF [%]	0,022	0,89	43	0,179	0,35	28
IVRT MV [ms]	0,013	0,94	30	0,104	0,58	29
MV E/A	0,521	0,002	36	0,014	0,94	31
FVC [% pred]	0,103	0,47	50	0,351	0,02	48
Atemeffektivität	0,391	0,006	51	- 0,468	0,001	50
mittlere Herzfrequenz [1/min]	- 0,249	0,08	51	- 0,116	0,42	50
SDNN 24 [ms]	0,442	0,002	51	0,384	0,015	50
Spectral power [ms ²]	0,430	0,002	51	0,361	0,01	50
Biomarker						
MR-pro ADM [nmol/l]	- 0,382	0,15	15	- 0,330	0,16	19
CT-pro ET1 [pmol/l]	- 0,305	0,25	15	0,1565	0,51	19
TNF α [pg/ml]	0,170	0,35	31	- 0,291	0,08	37
Interleukin 6 [pg/ml]	0,146	0,42	31	- 0,316	0,06	37
TNF R1 [pg/ml]	- 0,004	0,98	31	- 0,350	0,04	37
TNF R2 [pg/ml]	- 0,373	0,04	30	- 0,184	0,28	35

Tabelle 13 und 14: Regressionsanalysen mit der maximalen Sauerstoffaufnahme als abhängige Variable

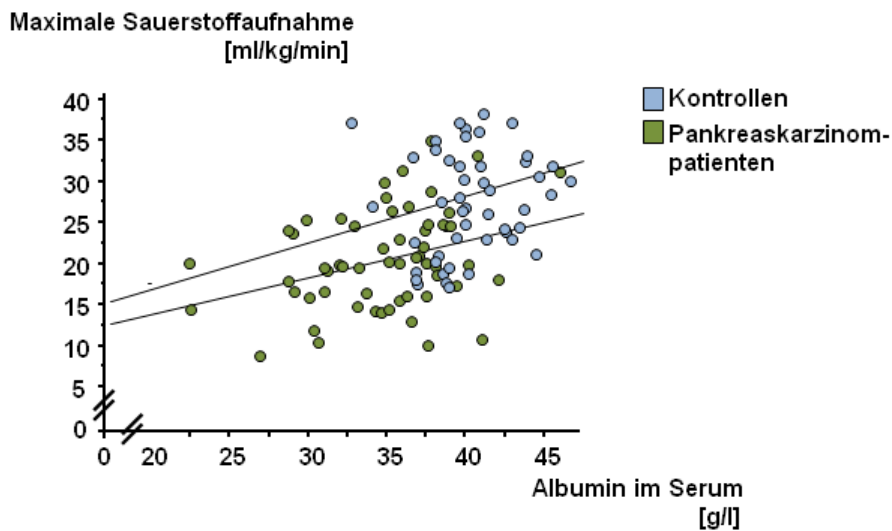
In der Patientengruppe ließ sich kein Zusammenhang der Körperzusammensetzung mit der Leistungsfähigkeit nachweisen. Dieser bestand in der Probandengruppe jedoch zwischen den Anteilen des Fettgewebe und der Magermasse hochsignifikant. Wie in Graphik 15 zu sehen, war beim prozentualen Anteil des Fettgewebes am ehesten ein Trend zu sehen.



Graphik 15: Zusammenhang des prozentualen Anteils des Fettgewebes mit der Belastbarkeit

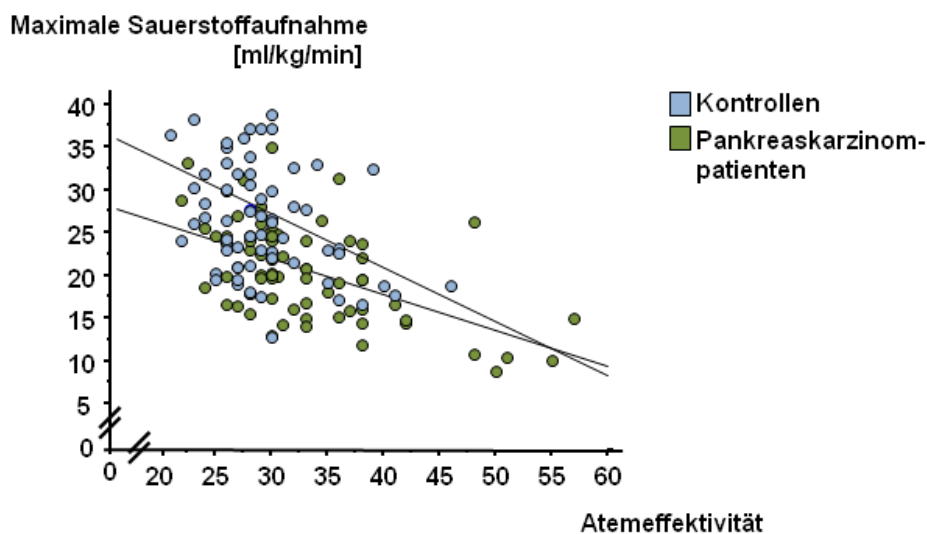
Es wurde daher eine erneute Analyse durchgeführt, ohne die Patienten auszuschließen, die den Belastungstest vor der Ausbelastung abbrachen ($n = 72$). Auch hier ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme [ml/kg/min] und den Parametern der Körperzusammensetzung erkennen. Erfolgte die Rechnung mit der totalen Sauerstoffaufnahme [ml/min] ($n = 72$) zeigte sich eine hochsignifikante Assoziation zwischen der Belastbarkeit und dem Körpergewicht ($R = 0,43$; $p = 0,0003$). Die Beziehung zur Magermasse war in dieser Rechnung ebenfalls deutlich ($R = 0,393$; $p = 0,009$) und wurde noch einmal deutlicher, wenn die Magermasse der Extremitäten zur Berechnung genutzt wurde ($R = 0,464$; $p < 0,0001$). Eine Assoziation zwischen Leistungsfähigkeit und Fettgewebsanteil ließ sich auch jetzt nicht signifikant darstellen.

Die folgenden Graphiken sind wie in der oben stehenden Tabelle, also mit den Probanden, die einen RER von mind. 1,1 erreicht hatten.



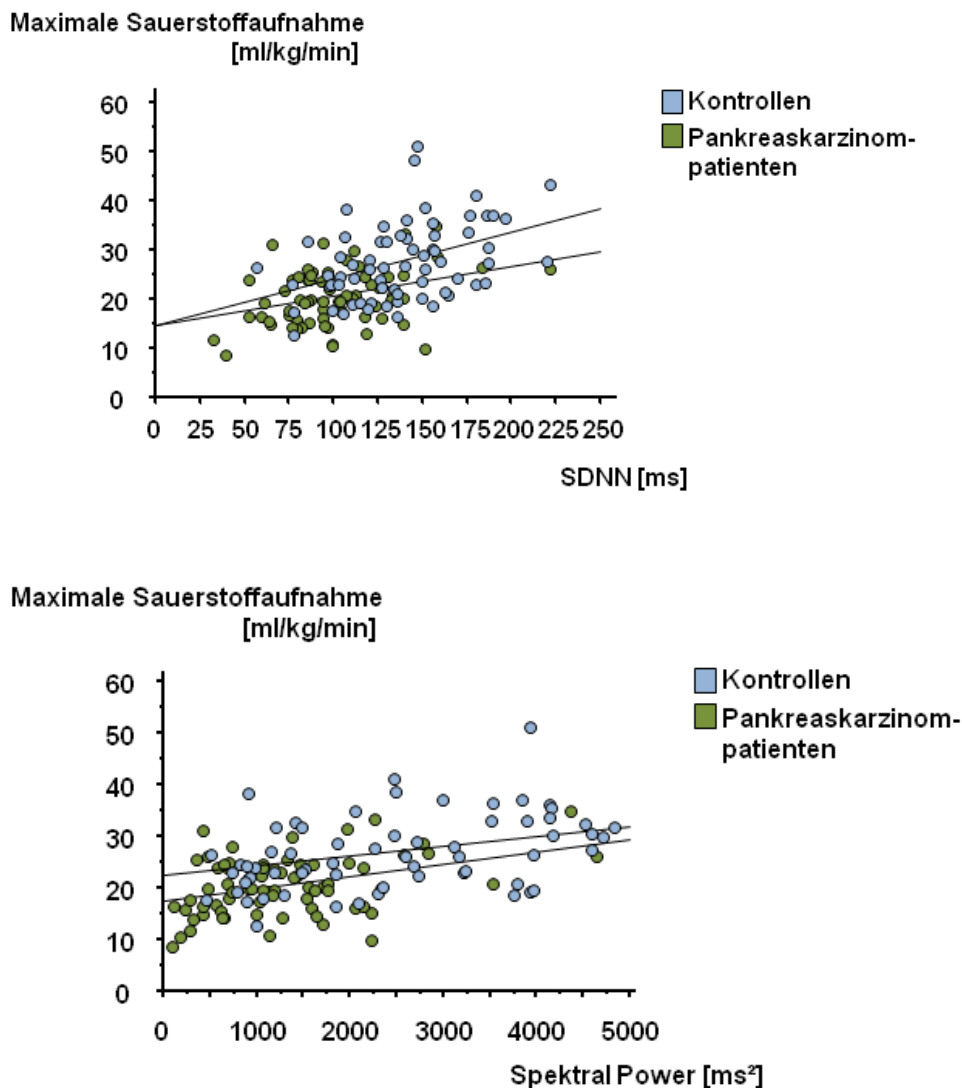
Graphik 16: Zusammenhang des Albuminspiegels mit der Belastbarkeit bei den Patienten

Von den metabolischen Serumparametern zeigte nur der Albuminspiegel eine Assoziation zur Belastbarkeit bei den Karzinompatienten. In der Probandengruppe war dagegen eine Beziehung der Leistungsfähigkeit zum Triglyzeridspiegel nachweisbar.



Graphik 17: Zusammenhang der Atemeffektivität mit der Belastbarkeit in beiden Gruppen

Ein Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinspiegel und der Belastbarkeit ließ sich nicht feststellen. In beiden Gruppen konnte aber eine Assoziation der Sauerstoffaufnahme mit der Atemeffektivität nachgewiesen werden (Graphik 17).



Graphik 18, 19: Zusammenhang der Herzfrequenzvariabilität mit der Belastbarkeit

In beiden Gruppen gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Werten der Leistungsfähigkeit und den Parametern der Herzfrequenzvariabilität (Graphik 18,19). Dagegen konnte kein Zusammenhang zur mittleren Herzfrequenz festgestellt werden.

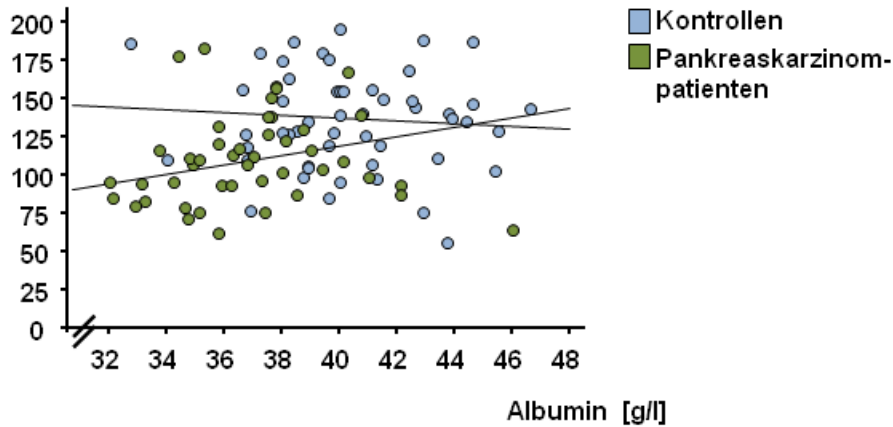
Der scheinbar signifikante Zusammenhang zwischen der Belastbarkeit und den löslichen Tumornekrosefaktor Rezeptoren 1 in der Patientengruppe und 2 in der Probandengruppe beruht lediglich auf Ausreißern in der Messung.

4.8.2 Einflussfaktoren der Herzfrequenzvariabilität

Aufgrund des festgestellten hochsignifikanten Zusammenhangs zwischen den Parametern der Herzfrequenzvariabilität und der Belastbarkeit wurden mögliche weitere Zusammenhänge mit der SDNN und Spectral power überprüft. Es ließ sich ein sehr deutlicher Zusammenhang

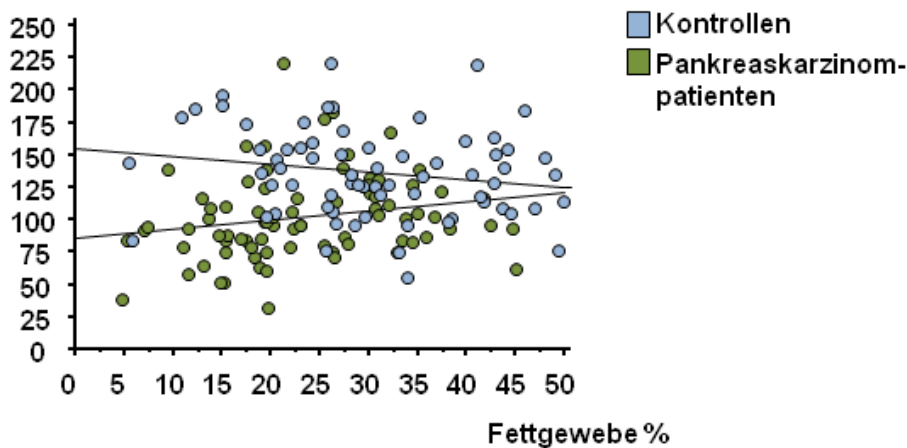
zwischen der SDNN und dem Albuminspiegel ($R = 0,47$, $p = 0,0002$, $n = 64$), sowie zur absoluten ($R = 0,29$; $p = 0,01$, $n = 79$) und relativen Fettgewebsmasse ($R = 0,272$, $p = 0,02$, $n = 79$) feststellen.

SDNN [ms]



Graphik 20: Verhältnis des Albuminspiegels zur SDNN

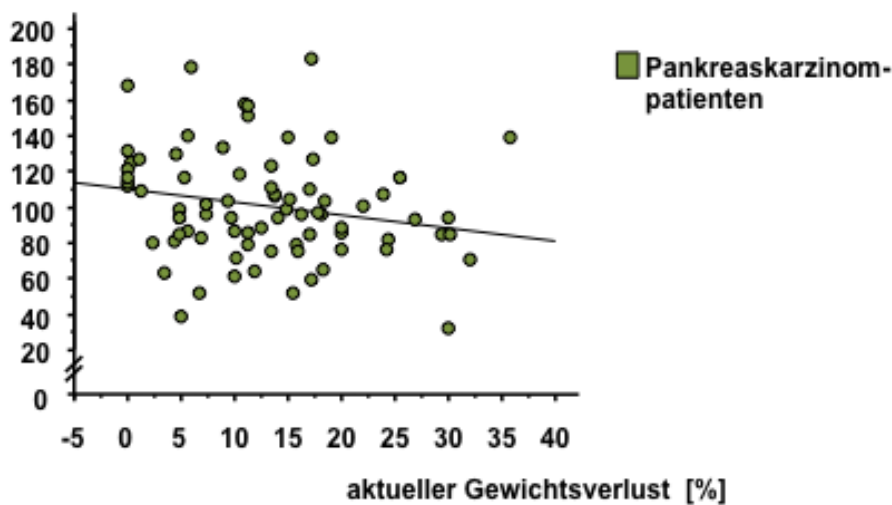
SDNN [ms]



Graphik 21: Zusammenhang von Fettgewebeanteils und SDNN

Es zeigte sich kein Zusammenhang zum Muskelanteil an der Körperzusammensetzung, aber ein Trend ließ sich im Zusammenhang der SDNN und des prozentualen Anteils des Gewichtsverlustes ermitteln ($R = -0,21$, $p = 0,06$, $n = 79$).

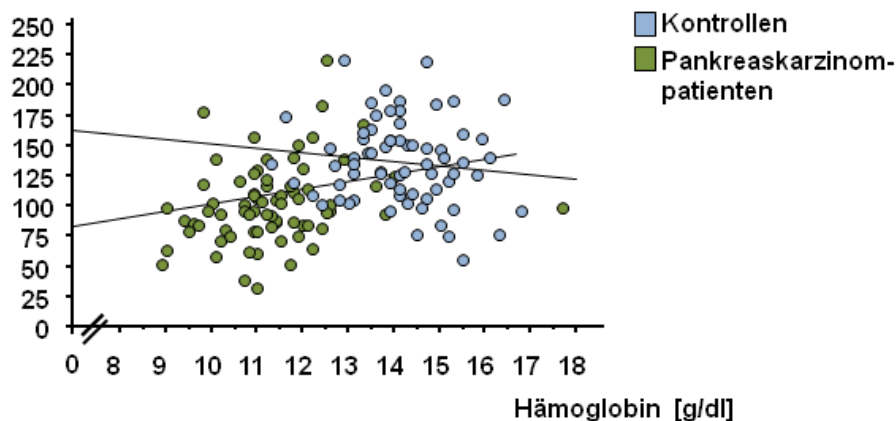
SDNN [ms]



Graphik 22: Zusammenhang von anamnestisch ermittelten Gewichtsverlust und SDNN

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen SDNN und Hämoglobinspiegel ($R = 0,295$; $p = 0,01$, $n = 79$).

SDNN [ms]



Graphik 23: Verhältnis des Hämoglobinspiegels zur SDNN

Auch in der Rechnung mit Spectral power war der Zusammenhang mit dem Hämoglobin- und Albuminspiegel sehr deutlich (Hämoglobin $R = 0,349$, $p = 0,003$, $n = 79$; Albumin $R = 0,377$, $p = 0,003$, $n = 64$). Es zeigte sich dagegen kein Zusammenhang zu einem Parameter der Körperzusammensetzung oder zum Gewichtsverlust. Allerdings ließ sich hier eine sehr deutlicher Zusammenhang zum Alter feststellen ($R = -0,377$, $p = 0,0009$, $n = 79$).

Zudem ließen sich jeweils ein signifikanter Zusammenhang zwischen SDNN bzw. Spectral power zur Konzentration von TNF R1 ($R = -0,29$, $p = 0,022$, $n = 63$) und TNF R2 ($R = -0,27$, $p = 0,033$, $n = 60$) sowie zur MR-pro ADM-Konzentration ($R = -0,39$, $p = 0,029$, $n = 32$) feststellen. Spectral power zeigte zudem einen Zusammenhang zum TNF α - ($R = -0,298$, $p = 0,019$, $n = 63$) und zum IL 6-Spiegel ($R = -0,366$, $p = 0,004$, $n = 63$).

4.8.3 Multivariate Analyse

Die Multivariate Analyse mit fünf unabhängigen Variablen gegen die maximale Sauerstoffaufnahme als abhängigen Parameter zeigte die Atemeffektivität und die Herzfrequenzvariabilität als signifikant (Alter $p = 0,34$; Albumin $p = 0,28$; Hämoglobin $p = 0,14$; Atemeffektivität $p < 0,0001$; SDNN 24 $p = 0,01$ // Spectral Power $p = 0,03$).

Diese Analyse mit drei Unabhängigen nach Herausnehmen von Alter und Atemeffektivität zeigte signifikante P-Werte bei Albumin, Hämoglobin und SDNN 24 oder Spectral power (Albumin $p = 0,04$; Hämoglobin $p = 0,03$; SDNN 24 $p = 0,02$ // Albumin $p = 0,02$; Hämoglobin $p = 0,02$, Spectral power $p = 0,014$).

Kapitel 5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie evaluiert messbare Parameter der Belastbarkeit von Patienten mit Pankreaskarzinom im Vergleich zu gesunden Probanden mit dem Ziel die verminderte Belastbarkeit der Patienten objektivierbar zu machen. Die Studie zeigt als Ausdruck der deutlich verminderten Belastbarkeit bei Pankreaskarzinompatienten eine deutlich eingeschränkte maximale Sauerstoffaufnahme, eine Vorverlegung der anaeroben Schwelle, sowie eine deutlich reduzierte Atemeffektivität. Dabei war die in Ruhe gemessene systolische und diastolische Herzfunktion der Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen nicht eingeschränkt, während die Lungenfunktion signifikant eingeschränkt war, ohne dass eine Obstruktion vorlag.

Die Körperzusammensetzung der Pankreaskarzinompatienten unterschied sich von den gesunden Probanden vor allem im Fettgewebsanteil. Dieser war im Median um 11,6 kg entsprechend 8,4 % vermindert. Im Vergleich zur Probandengruppe hatten die Patienten damit ein Drittel weniger Fettgewebe. Zwar konnte keine signifikante Differenz der Gesamtmagermasse beider Gruppen gesehen werden, verwendete man jedoch die Magermasse der Extremitäten, die im Bereich der 50. Perzentile um 2,5 kg differierte, sahen wir einen signifikanten Unterschied.

Der Gewichtsverlust bei den Pankreaskarzinompatienten war dramatisch. Die an der Studie teilnehmenden Patienten waren in 83,5 % der Fälle kachektisch. Ihr Gewicht lag im Median 13 kg unter dem der Probanden. Das entsprach in etwa einer Minderung von 3,5 kg/m².

Kreislaufparameter wie der diastolische Blutdruck, die mittlere Herzfrequenz über mindestens 20 Stunden und die Ruheblutflüsse unterschieden sich signifikant von denen gesunder Probanden. Dabei wurde der diastolische Blutdruck niedriger, die mittlere Herzfrequenz und die Ruheblutflüsse höher gemessen als in der Vergleichsgruppe. Die Herzfrequenzvariabilität war bei den Pankreaskarzinompatienten in allen Parametern reduziert.

Einige Peptidhormone und einige proinflammatorische Zytokine wurden in der Gruppe der Pankreaskarzinompatienten erhöht gemessen. Zusätzlich zeigte sich bei den Karzinompatienten vermehrt eine normochrome, normozytäre Anämie. Die Kreatinin- und Harnsäurespiegel wie auch die metabolischen Parameter (Gesamteiweiß, Albumin, Gesamtcholesterin) waren in der Patientengruppe signifikant niedriger.

Bei den Pankreaskarzinompatienten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Belastbarkeit und dem Körpergewicht. Zudem konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zur Magermasse der Extremitäten festgestellt werden. Das war jedoch nur möglich, wenn die totale Sauerstoffaufnahme zur Berechnung herangezogen wurde. Die Erwartung einer Abhängigkeit der Belastbarkeit vom Alter oder vom Hämoglobinspiegel erfüllte sich bei den Patienten nicht in diesem Maße bzw. gar nicht. Dagegen sahen wir eine Abhängigkeit vom Albuminspiegel und von der Herzfrequenzvariabilität.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Einschränkung der Leistungsfähigkeit

Nur ein vergleichsweise geringer Anteil der Patienten (43,3 %) gab eine im Alltag spürbar verminderte Belastbarkeit im Sinne einer eingeschränkten Gehstrecke auf ebener Erde durch Muskelermüdung oder subjektiv empfundene Luftnot bei Belastung oder einer deutlichen Einschränkung des Tagesgeschäftes an. Im Gegensatz dazu steht die deutliche Minderung der Leistungsfähigkeit im Belastungstest. Das subjektive Befinden schwankte dabei abhängig vom Zeitpunkt der letzten Chemotherapieapplikation. Wird die Belastbarkeit anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur Selbsteinschätzung der Patienten angeschaut, zeigt sich eine dementsprechende Abstufung der Belastungsminderung. Der Vergleich der Sauerstoffaufnahme zwischen den Patienten, die keine wesentliche Einschränkung der Belastbarkeit angeben und den gesunden Probanden zeigt jedoch auch bei diesen Patienten eine

deutliche Minderung der Belastbarkeit (Medianwerte: Aufnahme von 1558 mlO₂/min bei den Patienten versus 2019,8 mlO₂/min bei den Probanden).

In der Spiroergometrie zeigte sich eine Minderung des Medianwertes der gemessenen maximalen Sauerstoffaufnahme um 7,5 ml/min/kg im Vergleich zur Probandengruppe. Das entspricht einer Minderung des altersentsprechend zu erwartenden Wertes um 23 %. Wird die erbrachte Leistung auf die fettfreie Masse bezogen, ist es sogar eine Minderung um 12,6 ml/min/kg KG Sauerstoffaufnahme. Die anaerobe Schwelle lag in der Patientengruppe, gemessen an der Sauerstoffaufnahme, um 2,7 ml/min/kg KG niedriger als in der Probandengruppe. Gerade 8 Patienten versus 33 Probanden haben die altersentsprechend erwartete Leistung erbracht, wobei in der jüngeren Patientengruppe, zumindest bis zum Zeitpunkt des Auftretens von krankheitsbedingten Symptomen, wie in der Probandengruppe mehrere Freizeitsportler und einige Marathonläufer waren. Mindestens 90% der erwarteten Leistung haben 17 Patienten und 45 Probanden erreicht. Die mit Abstand geringste Leistung in der Probandengruppe betrug 64 % der altersentsprechend zu erwartenden, in der Patientengruppe 24 %. Das verdeutlicht das Ausmaß der Minderung der Belastbarkeit.

Im Vergleich zu Untersuchungen mit NSCLC-Patienten und Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, die in der gleichen Abteilung stattfanden, zeigten die Pankreaskarzinompatienten in allen Belastungsparametern eine ähnliche Einschränkung. Dabei erreichten die Patienten mit einem NSCLC einen peakVO₂ von 17,8 ml/min/kg¹⁰⁵ und die Patienten mit einem kolorektalen Karzinom 20,5 ml/min/kg.¹²³ Im Vergleich dazu lag der Medianwert der maximalen Sauerstoffaufnahme der Pankreaskarzinompatienten bei 20,6 ml/min/kg. Die etwas intensivere Einschränkung der Leistungsfähigkeit der NSCL-Patienten ist mit der Vorschädigung der Lunge erklärbar.¹⁰⁵

Im Vergleich zu Patienten mit Minderung der kardialen Funktion lag die Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Pankreaskarzinompatienten jedoch noch nicht im Hochrisikobereich von herzinsuffizienten Patienten, der in einem Artikel von Ritt et al mit 14 ml/min/kg KG angegeben wurde.¹²⁴ Andere Studien zeigen allerdings eine mit diesem Patientenkollektiv vergleichbare Leistungsminderung bei herzinsuffizienten Patienten, z.B. 19 Patienten mit einer HFpEF, die eine gemittelte maximale Sauerstoffaufnahme von 19,2 ± 5,2 ml/min/kg KG erreichten¹²⁵ oder auch 206 Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (Ejektionsfraktion 27,7 ± 8,0), bei denen eine gemittelte maximale Sauerstoffaufnahme von 20,5 ± 5,9 ml/min/kg KG und ein VE/VCO₂-Slope von 30,6 ± 8,3 mit einer erhöhten Ereignisrate assoziiert war.¹²⁶

Die signifikant niedrigere anaerobe Schwelle der Pankreaskarzinompatienten impliziert eine frühzeitige Muskelermüdung im Sinne eines frühzeitig einsetzenden anaeroben Stoffwechsels der Muskelzelle. Dabei spielt möglicherweise der erhöhte Lactatanfall durch die Tumorzellen selbst – als wichtiger Faktor seines entwicklungsfördernden Mikromilieus und wichtiges Substrat dieser wie in Kapitel 1.2.1 beschrieben – ebenfalls eine Rolle.^{31,32} Es ist bislang nicht bekannt wie stark die daraus resultierenden Auswirkungen auf die Säure-Base-Regulation des Gesamtorganismus sind, dies könnte jedoch auch von der Gesamttumormasse abhängig sein. Bekannt ist, dass Azidose ein entscheidender Faktor und Lactat ein Biomarker der muskulären Erschöpfung ist, wie auch Interleukine, die durch Entzündungsreaktionen die Muskelkraft beeinflussen.³³ Eine 1992 veröffentlichte Untersuchung von Guglielmi et al, die Patienten mit einer Leberzirrhose mit und ohne hepatozellulärem Karzinom untereinander und mit gesunden Kontrollen verglich, zeigte, dass sich der oxydative Metabolismus zumindest in Ruhe und angepasst an die fettfreie Masse in diesen Gruppen nicht messbar unterschied.¹²⁷ Lee Jones weist in seiner Untersuchung zur Sicherheit und Durchführbarkeit der Spiroergometrie bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung auf die körperliche Inaktivität als einen zusätzlichen, aber entscheidenden Faktor der Leistungsminderung hin.¹²⁸ Bereits drei Wochen körperliche Inaktivität führen zum Verlust von Muskulatur, zur Einschränkung des kardialen Outputs und zur verminderten Sauerstoffbindungskapazität.¹²⁹ Lee Jones beschreibt die körperliche Inaktivität bedingt durch Schmerzen, Müdigkeit und direkte Therapiefolgen.¹²⁸

Der Wert der Atemeffektivität bzw. des VE/VCO₂-slope als prognostischer Marker wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Klinik gern genutzt, weil zur Beurteilung keine Ausbelastung erreicht sein muss.^{130,131} Eine positive Assoziation mit dem pulmonalen Gefäßwiderstand in Ruhe und Belastung und eine indirekte mit der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion konnte bei chronisch herzinsuffizienten Patienten ermittelt werden.¹³² Außerdem konnte gezeigt werden, dass der VE/VCO₂-Slope ein besserer Prognosemarker hinsichtlich kardiopulmonaler Komplikationen bei Lungenresektion ist als die maximale Sauerstoffaufnahme.¹³³ Dabei gilt die Atmung bei einem Slope über 34 als ineffektiv.¹³⁴ Die Pankreaskarzinompatienten zeigten einen signifikant höheren VE/VO₂-Slope als die Probanden. Dieser liegt im Bereich der 50. Perzentile bei 30. In der Literatur ist zum jetzigen Zeitpunkt nichts über Veränderungen der Atemeffektivität bei chronischer Entzündung oder bei malignen Erkrankungen zu finden. Die Ursache hierfür könnte genauso die Veränderung der Muskulatur, hier der Atemmuskulatur, oder die schlechtere Versorgung der Muskulatur unter Belastung im Sinne der belastungsmanifestierten kardialen Depression sein. Eine Studie mit herzinsuffizienten Patienten zeigte nach Implantation eines CRT-Systems eine signifikante Verbesserung der

Atemeffektivität, während die Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme keine Signifikanz erreichte.¹³⁵

Durch den errechenbaren Zusammenhang zwischen Belastbarkeit und Albuminspiegel entsteht der Eindruck, es könne einen Zusammenhang zwischen Belastbarkeit und metabolischer Situation geben. Ebenso hätte man aufgrund des überproportionalen Verlustes von Fettgewebe im Krankheitsverlauf eine positive Assoziation zwischen diesem und der Belastbarkeit bei den Patienten vermuten können. Hier scheinen jedoch andere Faktoren an Bedeutung zu gewinnen. So lässt sich ein Zusammenhang zum Gewicht, jedoch nicht zum Gewichtsverlust und auch nicht zum Fettgewebsanteil nachweisen. Ein Zusammenhang zur Gesamtmagermasse der Patienten und insbesondere der Muskelmasse der Extremitäten lässt sich jedoch errechnen, wenn alle Patienten unabhängig vom erreichten RER in die Berechnung einbezogen wurden. Um eine metabolische Ausbelastung zu erreichen, ist eine starke Motivation notwendig. Die Sorge vor dem anschließenden Erschöpfungsgefühl bei verlängerter Erholungszeit kann ein wesentlicher Faktor für den vorzeitigen Abbruch gewesen sein. Nur einzelne Patienten waren nach Ausbruch der Erkrankung noch körperlich aktiv.

Der Zusammenhang zwischen Belastbarkeit und Alter verliert in der Patientengruppe an Bedeutung. Es lässt sich jedoch eine Assoziation nachweisen, wenn alle Patienten unabhängig von der Tatsache der kardiopulmonalen Ausbelastung in die Berechnung einbezogen werden. Dadurch entsteht die Vermutung, dass ältere Pankreaskarzinompatienten und Patienten mit geringerer Muskelmasse vorzeitiger die Belastung abgebrochen haben als jüngere, die entsprechend ihrer Lebensphase körperliche Belastung noch eher gewöhnt waren. Ob diese Aussage zutrifft, ist anhand dieser Untersuchung nicht definitiv zu klären.

Dagegen lässt sich ein deutlicher Zusammenhang der Belastungstoleranz zur Atemeffektivität und zur forcierten Vitalkapazität nachweisen, also zu Parametern, die in ähnlich starker Weise eingeschränkt sind wie diese. Beide Parameter sind von der Atemmuskulatur abhängig, wie bereits oben diskutiert.

Es wäre zu erwarten, dass der Einfluss des Hämoglobinspiegels auf die Leitungsfähigkeit sichtbar ist. In der Probandengruppe liegt keine Anämie vor, deshalb ist bei dieser wahrscheinlich kein Zusammenhang nachweisbar. In der Patientengruppe differiert der Hämoglobinspiegel möglicherweise nicht stark genug oder der Einfluss auf die Belastbarkeit wird von anderen Parametern überlagert. Dieser Eindruck entsteht, wenn die multivariate Analyse angeschaut wird.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die Belastbarkeit bei Patienten mit Pankreaskarzinom stark vermindert ist. Der Einfluss des Alters, des Hämoglobinspiegels und der

Körperzusammensetzung auf die Leistungsfähigkeit lässt sich in dieser Untersuchung nicht in dem erwarteten Ausmaß nachweisen. Dagegen scheint der Albuminspiegel an Bedeutung zu gewinnen. Die Herzfrequenzvariabilität zeigt in beiden untersuchten Gruppen einen deutlichen Zusammenhang zum körperlichen Leistungsvermögen.

5.2.2 Änderung der Körperzusammensetzung

In der vorliegenden Untersuchung betrug die Differenz des Körpergewichtes zwischen den Patienten und den Probanden im Bereich des Medianwertes ca. 3,4 kg/m² zugunsten letzterer. Der Gewichtsverlust im Bereich der 50. Perzentile lag bei 12 kg. Der Rekrutierungszeitpunkt der Studienpatienten lag in der Therapiephase an sehr unterschiedlichen Punkten. So wurde nicht erfasst, ob sich das Gewicht gerade therapiebedingt stabilisiert hatte, gerade zu- oder abnahm. Zudem beruht die Angabe des vor der Krankheit bestehenden stabilen Gewichtes auf anamnestischen Angaben. Demnach waren 88,6 % der Patienten vom Gewichtsverlust betroffen, 83,5% kachektisch (n = 66). Die Anzahl der betroffenen Patienten entspricht im Wesentlichen der in der Literatur angegebenen von 80%.^{6,36} Im Vergleich zu NSCL-Patienten und Patienten mit einem kolorektalen Karzinom war der Gewichtsverlust bei den Pankreaskarzinompatienten am stärksten. Dabei betrug der gemittelte Gewichtsverlust der NSCLC-Patienten 5,3kg¹⁰⁵, bei Pat mit kolorektalem Karzinom war sogar ein Anstieg des BMI um 0,6 kg/m² KOF festzustellen.¹²³

Alle relevanten metabolischen Serumparameter außer dem Triglyzeridspiegel waren in der Patientengruppe signifikant niedriger (siehe Tabelle 8). Eine 2014 von Matsumoto et al veröffentlichte Studie erkannte unter anderem den postoperativen Albuminspiegel von Pankreaskarzinompatienten als Prädiktor einer nebenwirkungsbedingt unvollständigen Gabe der adjuvanten Chemotherapie. Die unvollständige Gabe dieser konnte als Marker einer schlechteren Prognose erkannt werden.¹³⁶ Auch ein Zusammenhang zur Belastbarkeit nach Implantation eines Assist-device-Systems und dem prä- und postoperativen Albuminspiegel wurde in einer 2015 von Imamura et al publizierten Studie beschrieben. Der niedrige Albuminspiegel wurde als Ausdruck der Inflammation bewertet.¹³⁷

Die Körperzusammensetzung der Pankreaskarzinompatienten unterscheidet sich wesentlich von der gesunder Probanden. So zeigten die Patienten einen starken Verlust von Körperfettgewebe. Die Differenz zwischen beiden Gruppen betrug im Median 8,4 kg oder 7,4 %. Dabei war der Unterschied der appendikulären Magermasse zwar ebenfalls signifikant, betrug jedoch nur 2 kg im Median. Zu einem ähnlichen Ergebnis ist eine 2009 veröffentlichte Studie von Bachmann et al gekommen, die mittels CT-Scan kachektische mit nichtkachektischen

Pankreaskarzinompatienten verglichen. In dieser wurden keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen im Bereich des perirenal Fettgewebes des Musculus psoas oder des Musculus erector spinae gesehen, allerdings eine ebenso große Differenz des subkutanen Fettgewebes.¹³⁸ In einer weiteren Studie von Aslani et al, die den Einfluss der präoperativ bestimmten Körperzusammensetzung auf den peri- und postoperativen Verlauf untersuchen wollten und ebenfalls eine Korrelation zwischen Kachexie und fortgeschrittenem Krankheitsstadium gefunden hat, war kein signifikanter Verlust der Magermasse zu verzeichnen, dagegen jedoch ein massiver Verlust des Körperfettgewebes.¹³⁹ Der Verlust von Fettgewebe und Muskulatur wird verschiedenen tumorassoziierten Veränderungen zugeschrieben, wobei der genaue Pathomechanismus nicht bekannt ist. Die Freisetzung von Fettsäuren und Glycerin durch Lipid mobilisierende Faktoren liefert im Metabolismus viel Energie für den erhöhten Ruheumsatz des Patienten aber auch für den Tumor. Vielfach ungesättigte Fettsäuren könnten essentiell sein, um die Apoptose der Tumorzellen zu verhindern.¹⁴⁰ Zusätzlich hemmen Zytokine die Lipoproteinlipase der Adipozyten, durch die Fettsäuren aus den Plasmalipoproteinen gewonnen werden können. Die freien Fettsäuren im Blut stehen somit in höherer Konzentration dem Tumor zur Verfügung.¹⁴¹ Die Proteinsynthese im Muskel ist vermindert, der Proteinabbau erhöht. Verschiedene Proteolyse induzierende Faktoren werden dafür verantwortlich gemacht.¹⁴² Ob Fettgewebsabbau oder eher der Verlust von Muskelgewebe mit einer reduzierten Überlebenszeit assoziiert ist, wird unterschiedlich diskutiert. Die Reduktion der Magermasse wird mit einem verringerten Überleben assoziiert.¹⁴³ Auf der anderen Seite kann die Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren den Katabolismus aufhalten und Überlebenszeit verlängern.¹⁴⁴

Im Vergleich der Pankreaskarzinompatienten mit den NSCLC- und Kolorektalem-Karzinom-Patienten war nur bei den Pankreaskarzinompatienten ein Fettgewebsverlust festzustellen. Beide andere Patientengruppen zeigten einen höheren Fettanteil als die gesunden Probanden (NSCLC plus 0,9 kg¹⁰⁵; Kolorektales Karzinom plus 2,4 kg¹²³). Dagegen war in diesen Gruppen ein deutlich stärkerer Verlust an Magermasse zu verzeichnen (NSCLC minus 5,8kg¹⁰⁵; Kolorektales-Ca minus 4,4kg¹²³). Trotz diesem vergleichsweise geringen Verlust an Muskelmasse bei den Pankreaskarzinompatienten ist die Belastbarkeit in ähnlich starkem Maße eingeschränkt.

Der Zusammenhang der Leistungsparameter mit den Gewebsanteilen war in der Patientengruppe im Vergleich zur Probandengruppe geringer ausgeprägt, wie bereits im Kapitel 5.2.1. diskutiert wurde. Das kann für einen zunehmenden Einfluss anderer Parameter und damit für eine Überlagerung sprechen, aber auch für die Qualitätsänderung der Muskulatur unter dem tumor-

oder therapiebedingten oxydativem Stress. Ein Zusammenhang zum Fettgewebsanteil ließ sich nicht herstellen.

5.2.3 Anämie

Die Pankreaskarzinompatienten zeigten mehrheitlich eine normochrome, normozytäre Tumoranämie. Dabei betrug der Hämoglobinwert im Median 11,7 g/dL. Damit ist die Differenz zur Probandengruppe zwar hochsignifikant, es handelt sich jedoch nicht um eine schwere Anämie. Der Hämoglobinwert der Pankreaskarzinompatienten war nicht assoziiert mit der Belastungskapazität, aber mit der Herzfrequenzvariabilität. Eine 2004 von Ludwig et al veröffentlichte Studie kam zu einem anderen Ergebnis. Die dort untersuchten Patienten zeigten eine Assoziation zwischen Hämoglobinspiegel und Belastbarkeit bereits bei Werten zwischen 10,0 und 11,9 g/dL. Ob die Behandlung einer Tumoranämie in diesem Niveau allerdings eine Verbesserung der Belastbarkeit oder eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht, konnte nicht abschließend geklärt werden.¹⁴⁵

Auch Patienten mit Herzinsuffizienz weisen häufig eine Anämie auf. Dabei ist auch hier die Anämie multifaktoriell bedingt und wird wie die Tumoranämie unter anderem mit erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Zytokine assoziiert.¹⁴⁶ In mehreren Studien wird die Anämie in der Herzinsuffizienz als prognostischer Marker für das Langzeitüberleben erkannt. Ursache dafür ist unter anderem die Zunahme der Herzinsuffizienz unter Anämie. Die Erfolge einer Therapie durch Gabe von Erythropoetin mit oder ohne Eisensubstitution werden aber auch hier widersprüchlich diskutiert.¹⁴⁷

In der Literatur sind zwar Ergebnisse über die Erythropoetingabe bei Tumorpatienten zu finden, um die Entwicklung einer chemotherapieassoziierten starken Anämie zu vermeiden. Auch als medikamentöse Behandlungsoption des Fatiguesyndroms ist es zu finden. Die Auswirkungen einer Anämietherapie über den transfusionspflichtigen Bereich hinaus, auf Belastbarkeit, Lebensqualität und Überleben zum einen und Tumorprogress zum anderen sind aktuell in der Literatur nicht zu finden.

5.2.4 Änderung der systolischen und diastolischen kardialen Funktion und der Endothelfunktion

Die in Ruhe echokardiographisch gemessene kardiale Funktion unterscheidet sich zunächst nicht signifikant in beiden Probandengruppen. Entsprechend den Ausschlusskriterien wurden Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz oder koronarer Herzerkrankung nicht berücksichtigt. Allerdings fiel während der Untersuchung bei fünf Patienten eine vorher unbekannte

Einschränkung der linksventrikulären Funktion auf. Diese Patienten wurden an die kardiologische Funktionsabteilung weitergeleitet. Neben einer unbekanntem koronaren Herzerkrankung kommt ursächlich die Kardiotoxizität der Chemotherapie in Frage. Nach Ausschluss dieser fünf Patienten gab es keinen sichtbaren Unterschied mehr zwischen den Medianwerten der gemessenen Ejektionsfraktion in beiden Gruppen. Eine Assoziation der in Ruhe gemessenen systolischen Funktion mit der verminderten Belastungstoleranz ist ebenfalls nicht zu erkennen.

Es zeigten sich bei den Karzinompatienten höhere Blutflussgeschwindigkeiten in Ruhe und eine höhere flussabhängigen Durchblutung. Die diastolischen Blutdrücke waren bei den Karzinompatienten niedriger und die im Langzeit-EKG gemessenen mittleren Herzfrequenzen deutlich höher im Vergleich zu den gesunden Probanden. Zudem wurde CT-pro ET1 und MR-pro-ADM signifikant höher gemessen. Das MR-pro ANP zeigt eine Tendenz, die die Signifikanz in dieser Messung nicht erreichen konnte.

ANP und ADM sind Peptide, die bei systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz im zirkulierenden Blut erhöht messbar sind. ANP wird als Antwort auf die Myozytendehnung ausgeschüttet. Erhöhte Spiegel wurden aber auch als Prediktoren einer sich zukünftig manifestierenden Herzinsuffizienz bei noch asymptomatischen Patienten festgestellt. ADM ist bei oxydativem Stress der Myozyten im Serum erhöht messbar. Es gilt als potenter Vasokonstriktor und erhöht die myokardiale Kontraktilität. Im Zusammenhang mit erhöhter Zytokinproduktion führt es jedoch zur Erhöhung der NO-Synthese.¹⁴⁸ Beides sind auch bekannte Marker der Sepsis. Auch in diesem Fall ist die Serumkonzentration assoziiert mit der Schwere der Erkrankung.¹⁴⁹

Endothelin 1 ist als Marker der Endotheldysfunktion anerkannt.^{49,50} In dieser Studie konnten signifikant erhöhte CT-Pro Endothelin 1-Spiegel gemessen werden. Das steht im Gegensatz zu einer Untersuchung von Gasirowska et al. In dieser wurde bei Pankreaskarzinompatienten und Patienten mit einer chronischen Pankreatitis sowie bei gesunden Probanden Endothelin 1 und andere Marker der Endotheldysfunktion gemessen. Erhöhte Endothelinspiegel waren hier nicht messbar. Allerdings wurden andere Marker der Endotheldysfunktion, insbesondere die Adhäsionsmoleküle erhöht gemessen. Das wurde als subklinische Endotheldysfunktion interpretiert.⁴⁹

Ein Symptom einer manifesten Endotheldysfunktion sind reduzierte Blutflüsse aufgrund der reduzierten NO-abhängigen Gefäßweitstellung.¹⁵⁰ Der Blutfluss gemessen an der Gewebedurchblutung in ml/min/100g war in der vorliegenden Untersuchung jedoch signifikant erhöht. Auch die flussabhängige Durchblutung ist signifikant höher als die der gesunden

Probanden. Dagegen ist der maximale postischämische Fluss nicht signifikant verschieden. Ein Zusammenhang zwischen den Blutflussdaten und den Belastungsparametern lässt sich nicht erkennen.

Die erhöhten Ruhedaten, der niedrige diastolische Druck und die erhöhten Blutflüsse erinnern an das frühe Stadium einer Sepsis. Im Rahmen der akuten Sepsis wird die hyperdynamische Kreislaufsituation als Ursache des Multiorganversagens gesehen.¹⁵¹ Dabei spielt die Leber in der Frühphase eine entscheidende Rolle. Mikroben führen in den Endothelzellen der Lebersinusoiden und in den Kupferzellen zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen u.a. TNF α , IL1; IL6 und Sauerstoffradikalen. Die dadurch ausgelöste chemotaktisch verursachte Einwanderung und Anlagerung von Leukozyten und Thrombozyten an die Endothelzellen der Lebersinusoiden führt zur Verstopfung dieser und damit zur Reduktion der lokalen Durchblutung. Endothelin 1 verstärkt diesen Prozess. Das Leberparenchym wird strukturell und funktionell geschädigt. Die Gegenregulation in Form der Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Kohlenmonoxid erhält die Sinusperfusion aufrecht und wird daher als hepatoprotektiv eingestuft. Diese frühe hyperdynamische Phase der Sepsis ist gekennzeichnet durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen und moderate periphere Vasodilatation. Es folgt die späte, hypodynamische Phase der Sepsis, in der eine massive Überproduktion von NO zu einem Kreislaufkollaps führt.¹⁵¹ Auch im Rahmen der Leberzirrhose wird die hyperdynamische Zirkulation ursächlich für die zirrhotische Kardiomyopathie gesehen. Gemeint ist damit die erhöhte kardiale Auswurfleistung bei Absenkung des systemischen Gefäßwiderstandes durch periphere Vasodilatation, resultierend unter anderem in der chronotropen Inkompetenz.¹⁵² Die Kardiomyopathie ist in Ruhe inapparent und manifestiert sich erst unter Belastung als systolische und diastolische Insuffizienz.¹⁵³

Es sind zum jetzigen Zeitpunkt keine Untersuchungen zur Veränderung der Mikrozirkulation bei Pankreaskarzinom zu finden. Anhand der Untersuchungsergebnisse liegt nahe, dass die proinflammatorischen Zytokine und die vasoaktiven Peptide eine hyperdynamische Zirkulation auslösen. Dafür sprechen die erhöhten peripheren Blutflüsse in Ruhe und flussabhängig, die erhöhte mittlere Herzfrequenz und der niedrige diastolische Blutdruck, sowie die erhöhten proinflammatorischen Zytokine und die erhöhten Marker der Herzinsuffizienz in Kombination mit dem erhöhten CT-pro Endothelin 1. Ein ursächlicher Faktor der Belastungsinkompetenz ist damit die sich unter Stress manifestierende Herzinsuffizienz. Das kommt zum Ausdruck im fehlenden Anstieg des postischämischen Blutflusses im Verhältnis zum Ruheblutfluss und in der massiv reduzierten Belastbarkeit.

Zusammenfassend stellt sich die Kreislaufsituation bei Patienten mit PCA ähnlich derer mit einer beginnenden Sepsis und daraus resultierender Herzinsuffizienz dar.

5.2.5 Einschränkung der Lungenfunktion

Die Lungenfunktion der Pankreaskarzinompatienten war signifikant eingeschränkt. Dabei war das Verhältnis der FVC zur FEV1 nicht vermindert. Das heißt, es liegen keine Hinweise für eine obstruktive sondern eine restriktive Ventilationsstörung vor. Für eine genauere Analyse wie Gesamtwiderstand und Residualvolumen bräuchte man eine Bodyplethysmographie, die für diese Untersuchung nicht zur Verfügung stand.

Die forcierte Vitalkapazität ist unter anderem ein muskelabhängiger Parameter der Lungenfunktion, der bei den Pankreaskarzinompatienten eine Assoziation zur Belastbarkeit, aber auch zur Herzfrequenzvariabilität zeigt. Des Weiteren sehen wir eine massive Verschlechterung der Atemeffektivität in der Patientengruppe, die ebenfalls stark mit der Leistungsfähigkeit korreliert.

In der Einleitung wurde die eingeschränkte Fähigkeit der Atemmuskulatur kachektischer Lebewesen, auf einen verstärkten Bedarf zu reagieren, beschrieben. Die Ursachen hierfür sind vermutlich die gleichen, die insgesamt zur vorzeitigen muskulären Ermüdung führen.

5.2.6 Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität

Die mittlere Herzfrequenz der Pankreaskarzinompatienten war signifikant höher als die der Probanden. Sie betrug im Bereich der 50. Perzentile 81 Schläge pro Minute. Dieser Wert lag um 8 Schläge pro Minute oberhalb des Medianwertes der Probanden.

Die Herzfrequenzvariabilität war in allen Parametern signifikant vermindert. Das bedeutet, sowohl die Parameter, die eher sympathischen als auch die, die eher parasympathischen Einflüssen unterliegen. Das Verhältnis von LF zu HF war in der Patientengruppe niedriger als in der Probandengruppe. Das heißt, dass die höheren Frequenzbereiche weniger reduziert waren als die niedrigeren. Da die höheren Frequenzbereiche eher parasympathischen Einflüssen unterliegen, ist die Dominanz des Sympathikus bereits an diesem Punkt stärker zu sehen.

Im Gegensatz zur in der Einleitung beschriebenen Dominanz des Sympathikus als Zeichen der gestörten Homöostase gibt es wenige Veröffentlichungen zum generellen Ungleichgewicht der beiden Anteile des autonomen Nervensystems. So ist in einer Untersuchung von Chen et al beschrieben worden, dass bei kritisch an einer Sepsis erkrankten Patienten auch ein erhöhter parasympathischer und ein niedriger sympathischer Tonus mit einer erhöhten Mortalität und größeren Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines septischen Schocks einhergehen. Die eher parasympathisch modulierten Parameter pNN50 und HF zeigten sich als unabhängige Risikoprädiktoren.¹⁵⁴ In der zitierten Studie wurde gesunden, jungen Probanden systemisch Endotoxin appliziert und die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität sowie die

Immunantwort in Form von TNF α - und Interleukin 6-Anstieg gemessen. Hier ist ebenfalls eine Veränderung der parasympathischen und sympathischen Anteile der Herzfrequenzvariabilität festgestellt worden.¹⁵⁵

Die SDNN betrug in der Pankreaspatientengruppe 96 ms im Bereich des Medianwertes. Sieben Prozent der Patienten mit einer nichtischämischen Kardiomyopathie, die im Rahmen einer Studie untersucht wurden und eine SDNN zwischen 81 und 113 ms hatten, verstarben innerhalb von drei Jahren. Betrug die SDNN weniger als 81 ms, verstarben zehn Prozent dieser Patienten im gleichen Zeitraum.¹⁵⁶ Die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität in der vorliegenden Studie ist demnach vergleichbar mit der herzsuffizienter Patienten.

Mit zunehmender Einschränkung der Belastbarkeit zeigte sich die Herzfrequenzvariabilität ebenfalls zunehmend eingeschränkt. Es wurde also eine positive Assoziation zwischen diesen Parametern gefunden. Zusätzlich wurde eine Abhängigkeit vom Albumin- und Hämoglobinspiegel und von verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen festgestellt. Übereinstimmend mit der Literatur ließ sich eine höhere Herzfrequenzvariabilität bei niedrigeren proinflammatorischen Zytokinen messen.¹⁵⁵ Veröffentlichungen über einen Zusammenhang der Herzfrequenzvariabilität und dem Albuminspiegel sind aktuell nicht zu finden.

Zusammenfassend scheint für die Regulation der Homöostase nicht nur die Frage, welcher der beiden Anteile des vegetativen Nervensystems dominiert, sondern eher die Feinregulation beider Anteile und ihre Interaktion sowie die Auswirkung auf den Gesamtorganismus entscheidend zu sein.

5.3 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie sind anhand einer relativ geringen Zahl von Pankreaskarzinompatienten ermittelt worden. Die Fallzahl ist im Vergleich zu anderen Studien dieser Art jedoch relativ gut. Es war extrem schwierig Patienten mit so einer schweren, lebenszeitlimitierenden Erkrankung für eine so aufwändige und körperlich anstrengende Studie zu gewinnen. Zudem durften sie keine relevanten Begleiterkrankungen haben, was die rekrutierbare Population noch einmal einschränkte.

Die untersuchten Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein unterschiedliches Stadium ihrer Erkrankung, eine sehr unterschiedliche Anzahl an Chemotherapieapplikationen. Das heißt, auch die Zeit nach Diagnosestellung variierte um mehrere Monate. Daraus ergibt sich eine große Variabilität der Ergebnisse, wobei andererseits das gesamte Spektrum der Erkrankung

gut abgedeckt ist. Für Subgruppenanalysen nach Schweregraddifferenzierung ist die Fallzahl jedoch zu gering.

Weil die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine stark eingeschränkte Belastbarkeit hatten, war die Untersuchung bis zur Ausbelastungsgrenze sehr schwierig, teilweise nicht durchführbar. Auch war die Motivation seitens der Patienten dafür häufig nicht vorhanden. Bereits bei den gesunden Probanden fehlte oft der Antrieb zur tatsächlichen Ausbelastung zu gelangen, wenn kein sportliches Interesse daran bestand. Die Karzinompatienten waren zusätzlich bereits gewöhnt, ihre Kraft einteilen zu müssen und mieden erschöpfende Situationen. Das Instrument der BORG-Skala für die Abschätzung des subjektiven Anstrengungsempfindens und dem Zeitpunkt des Belastungsabbruchs, wurde leider nicht verwendet. Hier wären sehr interessante Vergleiche möglich gewesen. Weitere Faktoren, die in die Differenzierung nicht einfließen, sind die körperliche Belastbarkeit oder die regelmäßige Durchführung von Sport vor der Erkrankung.

Die subjektiv empfundene Belastbarkeit hätte auch anders erfasst werden können, z.B. in Form von Schlafbedürfnis, Schlafqualität, der Möglichkeit am Alltag der Familie teilzunehmen, das Leben vor der Erkrankung fortführen zu können (Freizeitaktivitäten, Freundschaften, Arbeitsalltag). Damit wären gleichzeitig wichtige Faktoren für die Erfassung der Lebensqualität ermittelt worden. Auch wurden leider die die subjektive Belastbarkeit ebenfalls relevant einschränkende psychischen Dimensionen nicht oder nur unsystematisch erfasst, da sie nicht primärer Gegenstand der Untersuchungen waren. Es sollten möglichst objektiv messbare und damit auch vergleichbare Werte erfasst werden und es sollte möglicherweise ein Zusammenhang zur Herzinsuffizienz herstellbar sein.

5.4 Schlussfolgerungen

Mit dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Belastbarkeit der Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zu gesunden Probanden drastisch reduziert ist. Dabei ist die objektivierbare Leistungsfähigkeit auch bei den Patienten geringer, die ihre Einschränkung gar nicht als solche empfinden. Das Ausmaß der Reduktion ist vergleichbar derer von Patienten mit Herzinsuffizienz.

Einflussfaktoren der Belastbarkeit sind in hohem Maße die Herzfrequenzvariabilität, daneben auch der Albuminspiegel. Der Hämoglobinspiegel und das Alter verlieren in der Patientengruppe an Bedeutung. Der Einfluss der Körperzusammensetzung ist in der Patientengruppe deutlich geringer als in der Probandengruppe. Ein Zusammenhang zwischen Muskelmasse und

Leistungsparametern lässt sich rechnerisch jedoch feststellen. Keinen messbaren Einfluss auf die körperliche Belastbarkeit hat die Blutflussgeschwindigkeit.

Allerdings entsteht in dieser Studie anhand der erhöht messbaren Gewebedurchblutung in Ruhe und der erhöhten flussabhängigen Durchblutung, der erhöhten mittleren Herzfrequenzen, der eingeschränkten Herzfrequenzvariabilität und dem signifikant niedrigeren diastolischen Blutdruck der Eindruck, dass eine hyperdynamische Kreislaufsituation als systemisch gegenregulierende Antwort auf die Endotheldysfunktion vorliegt. Demnach würde dem Herz-Kreislaufsystem die Möglichkeit, auf eine Belastung mit einer weiteren Adaptation zu reagieren, fehlen. Somit wäre eine weitere Steigerung der Durchblutung und der Herzkraft nicht möglich. Es würde also eine belastungsassoziierte kardiale Depression vorliegen. Ausdruck dafür könnten die erhöht messbaren Marker der Herzinsuffizienz sein. Ein weiterer messbarer Ausdruck könnte die im Unterschied zu den anderen Blutflussparametern nicht signifikant verschiedene postischämische Durchblutung sein. Eine Steigerung des zuvor erhöhten Blutflusses wäre demnach nicht mehr möglich.

Einen ebenfalls deutlichen Einfluss auf die Belastbarkeit hat die restriktive Ventilationsstörung. Diese wird im Sinne der Beteiligung der Atemmuskulatur am allgemeinen Muskelverlust interpretiert.

Der allgemeine Gewichtsverlust betraf in dieser Studie fast 90% der Patienten. Dabei ist die Körperzusammensetzung von Pankreaskarzinompatienten vollständig verändert. Der Hauptverlust des Gesamtgewichtes beruht auf einer Abnahme des Fettgewebes, ein deutlich geringerer Anteil betrifft den Verlust der fettfreien Masse. Verlust von Fettgewebe in diesem Ausmaß ist für keine andere Tumorart bisher beschrieben.

Die Herzfrequenzvariabilität ist in allen Parametern signifikant vermindert. Dabei sind parasympathisch und sympathisch regulierte Anteile betroffen. Die Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität und die Minderung der Belastbarkeit zeigen einen starken Zusammenhang.

Die klinische Relevanz dieser Studie lässt sich schwer ausdrücken. Das übergeordnete Ziel dieser Studie ist die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und damit die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit einem Pankreaskarzinom. Es können hier keine eindeutigen Schlussfolgerungen bezüglich der klinischen Relevanz getroffen werden. Jedoch könnte man im Hinblick auf weiterführende Forschungsfragen die Hypothese aufstellen, dass die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit bei Pankreaskarzinompatienten durch die hyperdynamische Kreislaufsituation im Sinne eines inflammatorischen Geschehens ausgelöst wird. Ließe sich diese Hypothese bestätigen, könnte dies Konsequenzen medikamentöser Therapieoptionen für

diese Patienten beinhalten. Eine Lebensverlängerung ist damit wahrscheinlich nicht zu erreichen, das Ziel der Verbesserung der Lebensqualität möglicherweise.

Kapitel 6 Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste krebserkrankte Todesursache in Deutschland. Die Mortalitätsrate liegt nahe der Morbiditätsrate. Betroffen davon sind ca. 15 000 Menschen jährlich in Deutschland. Die Prognose ist trotz Fortschritten in der Entwicklung von Chemotherapeutika schlecht mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 7–8 % und hängt in allererster Linie von der R0-Resektion ab. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik und der frühen Metastasierung erfolgt die Diagnosestellung häufig erst im fortgeschrittenen Stadium.

Die objektiv messbare Minderung der Belastbarkeit findet im subjektiven Empfinden einen Ausdruck. Sie ist in ihrer Ausprägung vergleichbar mit der Belastbarkeit herzinsuffizienter Patienten. Allerdings wird die Einschränkung der Belastbarkeit später erst als solche empfunden. Als Einflussfaktoren auf die Belastbarkeit wurden die Herzfrequenzvariabilität, die am ehesten muskulär bedingte restriktive Ventilationsstörung, der Albuminspiegel und in weniger ausgeprägtem Maß die Körperzusammensetzung erkannt. Diese Studie zeigt des Weiteren, dass der starke Gewichtsverlust vor allem durch den Verlust des Körperfettgewebes bedingt ist, fast alle Patienten betrifft und häufig zur höhergradigen Kachexie führt. Dazu kommt es auch in weniger starkem Ausmaß zur Verminderung der Muskulatur.

Der diastolische Blutdruck ist niedriger, die mittlere Herzfrequenz, die Ruheblutflüsse und die flussabhängige Durchblutung scheinen entsprechend einer hyperdynamen Kreislaufregulation verändert zu sein. Das führt zu einer Symptomatik, die auch bei fehlender struktureller Herzerkrankung einer Herzinsuffizienz ähnelt. Diese ist in Ruhe echokardiographisch nicht nachweisbar, führt jedoch im Rahmen der belastungsassoziierten notwendigen Anpassungsprozesse zu einer Kreislaufinsuffizienz und resultierenden Limitierung der Belastbarkeit. Eine Schlüsselrolle scheinen dabei, wie bei vielen chronischen Erkrankungen, die proinflammatorischen Zytokine einzunehmen. Diese bewirken eine Endotheldysfunktion und eine entsprechende Gegenregulationen des Organismus. Diese wiederum beeinflusst die vegetative Regulation, verdeutlicht durch die starke Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität in allen Anteilen, den sympathisch und parasympathisch regulierten Parametern.

Die Störung der Homöostase des gesamten Organismus mit entsprechenden Regulations- und Gegenregulationsprozessen, wird über einen längeren Zeitraum zwangsläufig zu erhöhtem Energieverbrauch und weiteren notwendigen Anpassungsprozessen führen. Diese sind wie eine

Spirale zu verstehen, deren Ende, wie bei der schweren Sepsis ins Multiorganversagen führen könnte. Ob eine Unterbrechung dieses Kreislaufes der Reaktion und Gegenreaktion in Form von Medikamenten mit antiinflammatorischer Wirkung oder Medikamenten zur Stabilisierung der Herzfunktion bei nichtbeherrschbarer Ursache zu einer Lebensverlängerung oder zumindest zu einer vorübergehenden Steigerung der Lebensqualität und der Belastbarkeit führen kann, ist aktuell nicht vorstellbar. Weitere Studien könnten diesbezüglich Klarheit bringen.

Literaturverzeichnis

- 1 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032–010OL
- 2 http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C25&Year_from=1995&Year_to=2014&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on. Abgefragt am 20.03.2017
- 3 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Res.* 2014, 74, 2913–2921.
- 4 Sharma C, Eltawil KM, Renfrew PD, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma. 1990–2010. *World J Gastroenterol* 2011;17:867–897.
- 5 Lutz MP, Pourebrahim S. Pancreatic carcinoma. *Internist* 2008; 49:1079–1086.
- 6 Zalite O, Zykus R, Gonzalez MF, Saygili F, Pukitis A, Gaujoux S, Charnley RM, Lyadov V. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Pancreatology* 2015, 15(1):19–24.
- 7 Janda M, Neale RE, Klein K, O'Connell DL, Gooden H, Goldstein D, Merrett ND, Wyld DK, Rowlands IJ, Beesley VL Anxiety, depression and quality of life in people with pancreatic cancer and their carers. *Pancreatology.* 2017; 20.:3903(17)30020-0.
- 8 Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins. M. Pancreatic cancer *Lancet* 2011; 378:607–620.
- 9 Kim ER, Bae SY, Lee KH, Lee KT, Son HJ, Rhee JC, Lee JK. Is Health Screening Beneficial for Early Detection and Prognostic Improvement in Pancreatic Cancer? *Gut Liver* 2011;5:194–199.
- 10 Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer. A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7864–7877.
- 11 Chromik AM, Ritter PR, Adamietz IA, Tannapfel A, Uhl W. Interdisziplinäre Behandlung des Pankreaskarzinoms. *Der Onkologe* 2012;18:269–282.
- 12 Simona Iodice, Sara Gandini, Patrick Maisonneuve, Albert B. Lowenfels. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-545
- 13 Spalding D, Williamson RCN. Pancreatic cancer. *Medicine.* 2011;5:274–278.
- 14 Lutz MP, Pourebrahim S. Pancreatic carcinoma. *Internist* 2008; 49:1079–1086.
- 15 Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, Firpo MA, Mulvihill SJ. The Clinical Utility of CA 19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates. *Curr Mol Med* 2013;13:340–351.

- 16 Marengo E, Robotti E. Biomarkers for pancreatic cancer: Recent achievements in proteomics and genomics through classical and multivariate statistical methods. *World J Gastroenterol* 2014; 20:13325–13342.
- 17 Chen Q, Yang L, Xiao Y, Zhu J, Li Z. Circulating microRNA-182 in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31:225.
- 18 Wong JC, Lu DS. Staging of Pancreatic Adenocarcinoma by Imagin study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1301-8.
- 19 Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-81.
- 20 Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury R, Moore MJ, Gallinger S, Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
- 21 Zhang X, Huang HJ, Feng D, Yang DJ, Wang CM, Cai QP. Is concomitant radiotherapy necessary with gemcitabine-based chemotherapy in pancreatic cancer? *World J Gastroenterol* 2014;20:17648-55.
- 22 Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, Ellenhorn JD, Kim J. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreaticadenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117:2044-9.
- 23 Wolfgang C, Herman J, Laheru DA; Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH. Recent Progress in Pancreatic Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63(5): 318–348.
- 24 Wasserman K, Hansen JE. *Principles of Exercise Testing & Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications*, Lippincott 1999: 3rd Edition.
- 25 van Eys J. Nutrition and cancer: physiological interrelationships. *Annu Rev Nutr* 1985;5:435–461.
- 26 Lundholm K, Bylund AC, Holm J, Schersten T. Skeletal muscle metabolism in patients with malignant tumor. *Eur J Cancer* 1976;12:465-73.
- 27 Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *British Journal of Cancer.* 2004;90(5):996-1002.
- 28 Lemle, M.D. Hypothesis: Chronic fatigue syndrome is caused by dysregulation of hydrogen sulfide metabolism. *Med Hypotheses* 2009;72:108-9.

- 29 Morris G, Maes M. A neuro-immune model of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Metab Brain Dis* 2013;28:523-40.
- 30 Lane RJ, Barrett MC, Taylor DJ, Kemp GJ, Lodi R. Heterogeneity in chronic fatigue syndrome: Evidence from magnetic resonance spectroscopy of muscle. *Neuromuscul Disord* 1998;8:204–209.
- 31 Hirschey MD, DeBerardinis RJ, Diehl AM, Drew JE, Frezza C, Green MF, Jones LW, Ko YH, Le A, Lea MA, Locasale JW, Longo VD, Lyssiotis CA, McDonnell E, Mehrmohamadi M, Michelotti G, Muralidhar V, Murphy MP, Pedersen PL, Poore B, Raffaghello L, Rathmell JC, Sivanand S, Vander Heiden MG, Wellen KE; Target Validation Team. Dysregulated metabolism contributes to oncogenesis. *Semin Cancer Biol* 2015;35:129-50
- 32 S. Pavlides, D. Whitaker-Menezes, R. Castello-Cros, N. Flomenberg, A.K. Witkiewicz, P.G. Frank, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009;8:3984–4001
- 33 Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;13:218.
- 34 Toth MJ, Miller MS, Callahan DM, Sweeny AP, Nunez I, Grunberg SM, Der-Torossian H, Couch ME, Dittus K. Molecular mechanisms underlying skeletal muscle weakness in human cancer: Reduced myosin-actin cross-bridge formation and kinetics. *J Appl Physiol* 2013;114: 858–868.
- 35 Julienne CM, Dumas JF, Goupille C, Pinault M, Berri C, Collin A, Tesseraud S, Couet C, Servais S. Cancer cachexia is associated with a decrease in skeletal muscle mitochondrial oxidative capacities without alteration of ATP production efficiency. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:265–275.
- 36 Wesseltoft-Rao N1, Hjermstad MJ, Ikdahl T, Dajani O, Ulven SM, Iversen PO, Bye A. Comparing two classifications of cancer cachexia and their association with survival in patients with unresected pancreatic cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(3):472-80.
- 37 Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013;4(2):111-124.
- 38 Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9.
- 39 Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
- 40 Argilés JM, López-Soriano FJ, Toledo M, Betancourt A, Serpe R, Busquets S: The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:87-93.

- 41 Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29:154-9.
- 42 Kalantar-Zadeh K1, Rhee C, Sim JJ, Stenvinkel P, Anker SD, Kovesdy CP. Why cachexia kills: examining the causality of poor outcomes in wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):89-94.
- 43 Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in Mechanisms of Endothelium-Dependent Vasodilation in Health and Disease. *Microcirculation* (New York, NY: 1994). 2013;20(3):239-247. doi:10.1111/micc.12040.
- 44 Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 2013;9(10), 1057–1069.
- 45 Hadi AR Hadi, Cornelia S Carr, Jassim Al Suwaidi. Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. *Vascular Health Risk Management* 2005; 1(3): 183–198.
- 46 Small JV, Resch GP. The comings and goings of actin: coupling protrusion and retraction in cell motility. *Current Opinion in Cell Biology* 2005;17: 517–523
- 47 Vizio B, Biasi F, Scirelli T, Novarino A, Prati A, Ciuffreda L, Montrucchio G, Poli G, Bellone G. Pancreatic-carcinoma-cell-derived pro-angiogenic factors can induce endothelial-cell differentiation of a subset of circulating CD34+ progenitors. *Journal of Translational Medicine*, 11, 314.
- 48 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):860-7.
- 49 Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Kaczka A, Borkowska A, Czupryniak L, Małeczka-Panas E. Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Pancreatitis and Newly Diagnosed Pancreatic Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61:1121-1129.
- 50 Cook N, Brais R, Qian W, Chan Wah Hak C, Corrie PG. Endothelin-1 and endothelin B receptor expression in pancreatic adenocarcinoma *Journal of Clinical Pathology* 2015;68:309-313.
- 51 Ross MD, Malone E, Florida-James G. Vascular Ageing and Exercise: Focus on Cellular Reparative Processes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 3583956.
- 52 Kasikcioglu E, Oflaz H, Kasikcioglu HA, Kayserilioglu A, Umman S, Meric M. Endothelial flow-mediated dilatation and exercise capacity in highly trained endurance athletes. *Tohoku J Exp Med*. 2005;205(1):45-51.
- 53 Heaton CM Jr, Dinunno FA. Regulation of skeletal muscle blood flow during exercise in ageing humans. *J Physiol*. 2016;15;594(8):2261-73.

- 54 Downey RM, Liao P, Millson EC, Quyyumi AA, Sher S, Park J. Endothelial dysfunction correlates with exaggerated exercise pressor response during whole body maximal exercise in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(5):F917-F924.
- 55 Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116:11-26.
- 56 Means RT, Jr.,Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80:1639-1647.
- 57 Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:1591-7.
- 58 Silveira L, Teixeira PJ, da Costa CC, de Souza RM, Merola PK, Colombo C, Marques RD, Berton DC. The relationship between fat-free mass index and pulmonary hyperinflation in COPD patients. *Respirology* 2014; 19:1204-8.
- 59 Hammer J, Frey U. *Atemphysiologie* 2007;1032-1035.
- 60 Bachmann J, Ketterer K, Marsch C, Fechtner K, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Pancreatic cancer-related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer*, 2009; 9: 255.
- 61 Schmidt, Hoffmann, Werdan. Die autonome Dysfunktion des Herzkranken. *Internist* 2002; 43:S76-83.
- 62 Zalewska M, Siara M, Sajewicz W. G protein-coupled receptors: abnormalities in signal transmission, disease states and pharmacotherapy. *Acta Pol Pharm* 2014; 71:229-43.
- 63 Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420:853-9.
- 64 Muller-Werdan U, Buerke M, Ebelt H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, Ruß M, Schlegel F, Schlitt A, Schmidt HB, Söffker G, Werdan K. Septic cardiomyopathy – a not yet discovered myopathy. *Exp Clin Cardiol* 2006;11:226-236.
- 65 Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1139-48.
- 66 Zwiener U, Hoyer D, Wicher C, Hardraht H. Autonome Funktion beim Gesunden. *Internist* 2002; 43: 1041-6, 1049-50, 1053-4.
- 67 Zwiener U. Physiological interpretation of autospectra, coherence and phase spectra of blood pressure, heart rate and respiration waves in man. *Automedica* 1978;2:161-9.
- 68 Smilde TD, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98:233-9.

- 69 von Känel R, Carney RM, Zhao S, Whooley MA. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Clin Res Cardiol* 2011;100:241-7.
- 70 Araújo F, Antelmi I, Pereira AC, Latorre Mdo R, Grupi CJ, Krieger JE, Mansur AJ. Lower heart rate variability is associated with higher serum high-sensitivity C reactive protein concentration in healthy individuals aged 46 years or more. *Int J Cardiol* 2006; 107:333-7.
- 71 Felber Dietrich D, Schindler C, Schwartz J, Barthélémy JC, Tschopp JM, Roche F, von Eckardstein A, Brändli O, Leuenberger P, Gold DR, Gaspoz JM, Ackermann-Liebrich U; SAPALDIA Team. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the SAPALDIA study. *Europace* 2006; 8:521-9.
- 72 Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:370-376.
- 73 Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J.* 2015;170(2):231-41.
- 74 Koszewicz M, Michalak S, Bilinska M, Budrewicz S, Zaborowski M, Slotwinski K, Podemski R, Ejma M. Profile of autonomic dysfunctions in patients with primary brain tumor and possible autoimmunity. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;151:51-54.
- 75 Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the microenvironment. *NatRevCancer* 2015; 15(9):563-72.
- 76 Kim K, Chae, J Lee S. The role of heart rate variability in advanced non-small-cell lung cancer patients. *J. Palliat. Care,* 2015; 31(2):103-108
- 77 De Couck M, Maréchal R, Moorthamers S, Van Laethem JL, Gidron Y. Vagal nerve activity predicts overall survival in metastatic pancreatic cancer, mediated by inflammation. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:47-51
- 78 Buchheit M, Simon C, Charloux A, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G. Heart rate variability and intensity of habitual physical activity in middle-aged persons. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37:1530–1534.
- 79 McNarry MA¹, Lewis MJ. Interaction between age and aerobic fitness in determining heart rate dynamics. *Physiol Meas.* 2012;33(6):901-14.
- 80 Niederer D, Vogt L, Gonzalez-Rivera J, Schmidt K, Banzer W. Heart rate recovery and aerobic endurance capacity in cancer survivors: interdependence and exercise-induced improvements. *Support Care Cancer.* 2015;23(12):3513-20.
- 81 Gruss HJ, Dower SK. The TNF ligand superfamily and its relevance for human diseases. *Cytokines Mol Ther* 1995;1:75-105.

- 82 Bigatto V, De Bacco F, Casanova E, Reato G, Lanzetti L, Isella C, Sarotto I, Comoglio PM, Boccaccio C. TNF- α promotes invasive growth through the MET signaling pathway. *Mol Oncol* 2015;9:377-88
- 83 Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62:689-94.
- 84 Chrousos GP. The stress response and immune function: clinical implications. The 1999 Novera H. Spector Lecture. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:38–67.
- 85 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405:458–62.
- 86 Bellinger DL, Lorton D, Lubahn C, Felten DL. Innervation of lymphoid organs. Association of nerves with cells of the immune system and their implications in disease. *Psychoneuroimmunology*, 3rd edition, NY Academic press 2001;55–112.
- 87 Thayer JF, Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:361-72.
- 88 Mock V, St Ours C, Hall S, Bositis A, Tillery M, Belcher A, Krumm S, McCorkle R. Using a conceptual model in nursing research - mitigating fatigue in cancer patients. *J Adv Nurs* 2007; 58: 503–512
- 89 Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 78: 127–37.
- 90 Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004;91:822–828.
- 91 Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP* 2007;8(2):240-53.
- 92 Radbruch L, Strasser E, Elsner F, Gonçalves JF, Løge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P; Research Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC). Fatigue in palliative care patients -- an EAPC approach. *Palliat Med.* 2008;22(1):13-32.
- 93 Patterson JA, Naughton J, Pietras RJ, Gunnar RM. Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J of card* 1972: 757-762.
- 94 Handler CE, Sowton E. A comparison of the Naughton and modified Bruce treadmill exercise protocols in their ability to detect ischaemic abnormalities six weeks after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5 (9): 75-755.

- 95 Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:53-83.
- 96 Standardization of spirometry -- 1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-98.
- 97 Schmidt W. *Angewandte Lungenfunktionsprüfung, Einführung in Theorie und Praxis*. Düstri-Verlag Dr. Karl Feistle München-Deisenhofen 1983.
- 98 Haber P. *Lungenfunktion und Spiroergometrie*. Springer-Verlag Wien 2013, 3.Auflage:111-63.
- 99 Huber RM (Hrsg) *Tumorzentrum München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Tumoren der Lunge und des Mediastinums*. Zuckschwerdt, München 2006. (Accessed January, 05, 2016, at <http://tzm.web.med.uni-muenchen.de>)
- 100 Beaver WL, Lamarra N, Wasserman K. Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange. *J Appl Physiol* 1981;51:1662-1675.
- 101 Habedank D, Reindl I, Vietzke G, Bauer U, Sperfeld A, Gläser S, Wernecke KD, Kleber FX. Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. *Eur J Appl Physiol* 1998;77:421-426.
- 102 Peppler WW, Mazess RB. Total body mineral and lean body mass by dual-photon absorptiometry. I. Theory and measurement procedure. *Calcif Tissue Int* 1981;33:353-9.
- 103 Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurements of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:605-608.
- 104 Watson WS, Sammon AM. Body composition in cachexia resulting from malignant and non-malignant diseases. *Cancer* 1980;46:2041-2046.
- 105 *Untersuchungen zur Körperzusammensetzung und kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom*. M Paland - 2012 - diss.fu-berlin.de
- 106 Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992;55:950-954.
- 107 Corbally MT, Brennan MF. Noninvasive measurement of regional blood flow in man. *The American Journal of Surgery* 1990; 160 (3): 313-321
- 108 Landowne M, Katz LN. A critique of the plethysmographic method of measuring blood flow in the extremities of man. *Am J Cardiol* 1942;23:644-675.

- 109 Greenfield ADM, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull* 1963;19:101-109.
- 110 LeJemtel TH, Katz S, Jondeau G, Solomon S. Critical analysis of methods for assessing regional blood flow and their reliability in clinical medicine. *Chest* 1992;101:219-222.
- 111 LeJemtel TH, Testa M, Jondeau G. Direct and indirect assessment of skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28:2249-2254.
- 112 Ludman PF, Volterani M, Clark AL, Poole-Wilson PA, Rees S, Coats AJS. Skeletal muscle blood flow in heart failure measured by ultrafast computed tomography: validation by comparison with plethysmography. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1109-1115.
- 113 das Graças Coelho de Souza M1, Kraemer-Aguiar LG1,2, Bouskela E Inflammation-induced microvascular dysfunction in obesity - A translational approach. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):645-654.
- 114 Vallbracht-Israng KB, Kazak I, Schwimbeck PL. Association of cytokines with endothelium dependent flow mediated vasodilation (FMD) of systemic arteries in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5:49.
- 115 Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Dt Ärzteblatt* 1999; 96:A-2029-2032
- 116 Board of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.
- 117 GE Health Care: Vivid i - A legacy of innovation. GE Health Care Website - Products of cardiovascular Ultrasound 2003 Verfügbar unter: http://www.Gehealthcare.com/inen/rad/us/products/vivid_5/msuvivid5.html.
- 118 van Royen N1, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, Atkinson P, Deman P, Wackers FJ. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996;77:843– 50.
- 119 van 't Hof AW, Schipper CW, Gerritsen JG, Reiffers S, Hoorntje JC. Comparison of radionuclide angiography with three echocardiographic parameters of left ventricular function in patients after myocardial infarction. *Int J Card Imaging* 1998;14:413–8.
- 120 Köhler E und Tataru M-C. *Klinische Echokardiographie*. Enke im Georg- hieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2001.
- 121 Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and chocardiography. Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.

- 122 Schmidt AG, Pieske B Die diastolische Herzinsuffizienz pathophysiologische Grundlagen, diagnostische Strategien, therapeutische Optionen. *J Kardiol* 2012;19:107–17.
- 123 Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Doehner W, Sandek A, Valentova M, Stojakovic T, Scharnagl H, Riess H, Anker SD, vonHaehling S. Cardiovascular function and predictors of exercise capacity in patients with colorectal cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 30;64(13):1310-9.
- 124 Ritt LE, Myers J, Stein R et al. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk. *Int J Cardiol*. 2014;178C:262-264.
- 125 Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: A pilot study. *J Appl Physiol* 2015;119:753-8.
- 126 Toste A, Soares R, Feliciano J, Andreozzi V, Silva S, Abreu A, Ramos R, Santos N, Ferreira L, Ferreira RC. Prognostic value of a new cardiopulmonary exercise testing parameter in chronic heart failure: oxygen uptake efficiency at peak exercise - comparison with oxygen uptake efficiency slope. *Rev Port Cardiol* 2011;30:781-7.
- 127 Guglielmi FW1, Mastronuzzi T, De Marco M, Laddaga L, Panella C, Francavilla A. Oxidative metabolism in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: effects of malnutrition. *Hepatology* 1992;16:1144-9.
- 128 Jones LW, Eves ND, Mackey JR, Peddle CJ, Haykowsky M, Joy AA, Courneya KS, Tankel K, Spratlin J, Reiman T. Safety and feasibility of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced cancer. *Lung Cancer* 2007;55:225-32.
- 129 McGuire DK1, Levine BD, Williamson JW, Snell PG, Blomqvist CG, Saltin B, Mitchell JH. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training. 2001;104:1358-66.
- 130 Woods PR, Bailey KR, Wood CM, Johnson BD. Submaximal exercise gas exchange is an important prognostic tool to predict adverse outcomes in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:303–310.
- 131 Ingle L, Goode K, Carroll S, Sloan R, Boyes C, Cleland JG, Clark AL. Prognostic value of the VE/VCO₂ slope calculated from different time intervals in patients with suspected heart failure. *Int J Cardiol* 2007;118:350-5.
- 132 Lewis GD, Shah RV, Pappagianopolas PP, Systrom DM, Semigran MJ. Determinants of ventilatory efficiency in heart failure: the role of right ventricular performance and pulmonary vascular tone. *Circ Heart Fail* 2008;1:227-33.
- 133 Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2012;9:1802-6.

- 134 Brunelli A, Pompili C, Belardinelli R. Beyond peak VO₂: ventilatory inefficiency (VE/VCO₂ slope) measured during cardiopulmonary exercise test to refine risk stratification in lung resection candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:19-20.
- 135 Larsen AI, Lindal S, Myreng K, Ogne C, Kvaløy JT, Munk PS, Aukrust P, Yndestad A, Dickstein K, Nilsen DW. Cardiac resynchronization therapy improves minute ventilation/carbon dioxide production slope and skeletal muscle capillary density without reversal of skeletal muscle pathology or inflammation. *Europace* 2013;15:857-64.
- 136 Matsumoto I, Tanaka M, Shirakawa S, Shinzeki M, Toyama H, Asari S, Goto T, Yamashita H, Ishida J, Ajiki T, Fukumoto T, Shimokawa M, Ku Y. Postoperative Serum Albumin Level is a Marker of Incomplete Adjuvant Chemotherapy in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;22: 2408-15.
- 137 Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Ono M. Perioperative Hypoalbuminemia Affects Improvement in Exercise Tolerance After Left Ventricular Assist Device Implantation. *Circ J* 2015;79:1970-5.
- 138 Bachmann J, Ketterer K, Marsch C, Fechtner K, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Pancreatic cancer-related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer* 2009;9:255.
- 139 Aslani A, Gill AJ, Roach PJ, Allen BJ, Smith RC. Preoperative body composition is influenced by the stage of operable pancreatic adenocarcinoma but does not predict survival after Whipple's procedure. *HBP(oxford)*:2010;12:325-33.
- 140 Tang DG, Chen YO, Honn KV Arachidonate lipoxygenases as essential regulators of cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5241-6.
- 141 Tisdale MJ, Beck SA. Inhibition of tumour-induced lipolysis in vitro and cachexia and tumor growth in vivo by eicosapentaenoic acid. *Biochem Pharmacol* 1991;41:103
- 142 Lundholm K, Bylund AC, Holm J, Schersten T. Skeletal muscle metabolism in patients with malignant tumor *Eur J Cancer* 1976;12:465
- 143 Nixon DW, Heymsfield SB, Cohen AE, Kutner MH, Ansley J, Lawson DH, Rudman D. Protein-calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980,68:683-90.
- 144 Ma YJ, Yu J, Xiao J, Cao BW. The Consumption of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Improves Clinical Outcomes and Prognosis in Pancreatic Cancer Patients: A Systematic Evaluation. *Nutr Cancer* 2015;67:112-8.
- 145 Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293-306.

- 146 Gehi A, Ix J, Shlipak M, Pipkin SS, Whooley MA Relation of Anemia to Low Heart Rate Variability in Patients With Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study) *Am J Cardiol* 2005; 95:1474–77.
- 147 Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:501-11.
- 148 Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Review Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2442-50
- 149 Wang RL, Kang FX. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol*. 2010 1;13(3):152-7
- 150 Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, Cosentino F, Deanfield J, Gallino A, Ikonomidis I, Kremastinos D, Landmesser U, Protogerou A, Stefanadis C, Tousoulis D, Vassalli G, Vink H, Werner N, Wilkinson I, Vlachopoulos C. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):775-89
- 151 Ring A, Stremmel W. The hepatic microvascular responses to sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(5):589-94.
- 152 Coelho L, Saraiva S, Guimarães H, Freitas D, Providência LA. Autonomic function in chronic liver disease assessed by Heart Rate Variability Study. *Rev Port Cardiol* 2001;20:25-36.
- 153 Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 2014;20:15492-8.
- 154 Chen WL, Chen JH, Huang CC, Kuo CD, Huang CI, Lee LS. Heart rate variability measures as predictors of in-hospital mortality in ED patients with sepsis. *Am J Emerg Med* 2008; 26:395-401.
- 155 Jan BU, Coyle SM, Macor MA, Reddell M, Calvano SE, Lowry SF. Relationship of basal heart rate variability to in vivo cytokine responses after endotoxin exposure. *Shock* 2010; 33:363-8.
- 156 Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56:153-9.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Carola Misgeld versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zur kardiopulmonalen Funktion und der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Pankreaskarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den

Carola Misgeld

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Publikationen

Anja Sandek, Joe Wuest, Stephan von Haehling, Tibor Szabo, Carola Misgeld, Alexander Swidsinski, Juergen Bauditz, Ralph Herrmann, Wolfram Doehner, Mathias Rauchhaus, Herbert Lochs, Stefan D Anker, Volk Hans-Dieter. Systolic Heart Failure: Insights into Novel Pathophysiology and Potential Therapies. Abstract 5902: Upregulation Of Stat-3, Socs-1, Pro-inflammatory And Antiinflammatory Circulating Cytokine mRNA Gene Expression In CHF Patients With And Without Cachexia Compared To Healthy Control Subjects. *Circulation*. 2008; 118: 1025

Kung T, Misgeld C, Paland M, Doehner W, Anker SD, Rauchhaus M, von Haehling S. Similar Patterns of Autonomic Dysfunction and Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Lung Cancer. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;6(15):58

Abstracts of the 6th Cachexia Conference, Milan, Italy, December 8–10, 2011

Thomas Kung, Carola Misgeld, Christoph Heinz, Yuriko Mori, Wolfram Doehner, Stefan D. Anker, Mathias Rauchhaus, Stephan von Haehling. Parameters of cardiovascular function in cachectic and non-cachectic patients with pancreatic cancer

Fornaro, Mara, et al. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2012) 3: 51–68.

Abstracts of the 6th Cachexia Conference, Milan, Italy, December 8–10, 2011

Thomas Kung, Carola Misgeld, Matthias Paland, Wolfram Doehner, Stefan D. Anker, Mathias Rauchhaus, Stephan von Haehling: Parameters of cardiovascular function in cachectic and non-cachectic patients with non-small cell lung cancer. Fornaro, Mara, et al. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2012) 3: 51–68.

Poster: Matthias Paland, Tim Karhausen, Yuriko Mori, Carola Misgeld, Tibor Szabo, Antje Koch, Antje Kuhnke, Norbert Suttorp, Rainer Dietz, Mathias Rauchhaus, Stefan D. Anker. Exercise capacity, Body composition, long term ECG and Blood Flow in Non- small cell lung cancer Patients. 4 th Cachexia Conference, Tampa , Florida USA 2007

Case report: I. Rohr, A. Lamberti-Castronuovo, C. Misgeld, E. von Tucher, JP. Siedentopf , W. Henrich. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy : A case report 04/2015

Danksagung

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten entstanden während meiner Tätigkeit als Promotionsstipendiatin und später wissenschaftlichen Mitarbeiterin in der Abteilung Kachexieforschung der Kardiologischen Fakultät der Charité Campus Virchow von 2006 bis 2010.

Die Rekrutierung und Untersuchung der teilweise sehr kranken Patienten mit meistens sehr begrenzter Lebenserwartung war für mich eine große Herausforderung aber auch sehr lehrreiche Erfahrung. Die Bereitschaft dieser Menschen, ihrer Familienangehörigen und Freunde, unsere Arbeit zu unterstützen und die kostbare Lebenszeit zur Verfügung zu stellen, beruhte häufig auf der Dankbarkeit den Mitarbeitern der Hämatonkologischen Abteilung der Charité gegenüber und der Bereitschaft, sich der wissenschaftlichen Datenerfassung auch ohne Eigennutz zur Verfügung zu stellen. Deshalb möchte ich diesen Menschen aber auch den Mitarbeitern der Ambulanz, die mich vielfältig unterstützt haben, an dieser Stelle danken.

Darüber hinaus danke ich in erster Linie meiner Familie für die aufgebrachte Geduld und den Verzicht auf viele viele Abende und Urlaubstage.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Martin Möckel für seine hilfreiche Unterstützung und Dr. Julia Searle, die mir mit Ratschlägen und Motivation zur Seite stand.

Nicht zuletzt danke ich meinem Betreuer Prof. Dr. Dr. Stephan von Haehling für seine Ratschläge und der Abteilung Kachexieforschung der Charité mit Prof. Dr. Stefan Anker und PD Dr. Dr. Matthias Rauchhaus, dass ich diese Untersuchungen durchführen durfte.