

Aus der Klinik für Geriatrie und Altersmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bedeutung eines ungewollten Gewichtsverlustes
im höheren Lebensalter

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristina Franz

aus Karpinsk

Datum der Promotion: 04.06.2021

Für die PatientInnen!

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1. Abstrakt.....	1
1.1. Deutsch.....	1
1.2. Englisch.....	2
2. Einleitung.....	3
2.1. Ungewollter Gewichtsverlust: Zusammenhang mit Kachexie und Sarkopenie.....	3
2.2. Ungewollter Gewichtsverlust: Bedeutung für das Auftreten von Fatigue	4
2.3. Kachexie: Rolle des Hormons Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21	4
2.4. Sarkopenie: Bedeutung für die Mortalität	5
3. Ziele der Dissertation	6
4. Methodik	6
4.1. Statistik.....	8
5. Ergebnisse	9
6. Diskussion.....	12
6.1. Ein schwerer Gewichtsverlust als Risikofaktor für das Auftreten von Fatigue	12
6.2. Höhere FGF21-Konzentrationen beim Kachexie-Syndrom.....	14
6.3. Die Sarkopenie als negativer Prädiktor für Mortalität	16
6.4. Limitationen	17
6.5. Schlussfolgerung und Ausblick.....	17
7. Literaturverzeichnis	18
8. Eidesstattliche Versicherung.....	22
9. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	23
10. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	26
10.1. Publikation 1	26
10.2. Publikation 2	37
10.3. Publikation 3	44
11. Lebenslauf	51
12. Publikationsliste	53
13. Danksagung	58

Abkürzungsverzeichnis

BFI	Brief Fatigue Inventory
BMI	Body Mass Index
CNAQ	Council on Nutrition Appetite Questionnaire
CT	Computertomographie
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EWGSOP	The European Working Group on Sarcopenia in Older People
FAP- α	Fibroblasten-Aktivierungsprotein-alpha
FFM	Fettfreie Masse
FGF21	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21
GLM	Allgemeines lineares Modell
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervalle
KOF	Körperoberfläche
OR	Odds Ratio
SMI	Skelettmuskelmassen-Index
V	Varianzkoeffizient
β	Beta-Koeffizient

1. Abstrakt

1.1. Deutsch

Ein ungewollter Gewichtsverlust tritt häufig bei älteren PatientInnen auf und ist mit zahlreichen Komplikationen wie einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Es erhöht das Risiko für die Entstehung von altersassoziiertes Sarkopenie und ist im Rahmen von Krankheitsgeschehen sogar das klinische Leitsymptom der Kachexie. Die vorliegende kumulative Dissertation fasst drei Originalarbeiten zusammen, in denen die Bedeutung des ungewollten Gewichtsverlustes, der Kachexie und der Sarkopenie bei verschiedenen geriatrischen Patientenkohorten untersucht wurde. Das Ziel der ersten Analyse war es, Zusammenhänge zwischen einem ungewollten, schweren Gewichtsverlust ($\geq 5\%$ der letzten drei Monate) und Fatigue bei älteren PatientInnen bei Krankenhausentlassung zu eruieren. Fatigue tritt in Phasen akuter und chronischer Erkrankungen sowie auch im fortgeschrittenen Alter auf und beschreibt einen Zustand von anhaltender Erschöpfung mit verringerter Leistungsfähigkeit. Hierbei ist noch nicht geklärt, ob ein ungewollter Gewichtsverlust einen potenziellen Risikofaktor für Fatigue bei älteren PatientInnen darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass ein schwerer Gewichtsverlust mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einhergeht von moderater bis schwerer Fatigue betroffen zu sein, was wiederum das Risiko für einen beeinträchtigten post-stationären Verlauf erhöhen kann. Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 (FGF21) ist durch den positiven Einfluss im Glukose- und Lipidstoffwechsel ein wichtiger metabolischer Regulator. Hohe Konzentrationen treten allerdings bei metabolischen Erkrankungen, im Alter, aber auch bei Nahrungskarenz auf, sodass die Bestimmung des FGF21-Spiegels im katabolen Zustand der Kachexie von Relevanz ist. Ziel der zweiten Studie war es, die FGF21-Serumkonzentrationen erstmalig bei älteren PatientInnen mit und ohne eine Kachexie während des Krankenhausaufenthaltes im Vergleich zu gesunden, älteren ProbandInnen zu analysieren. Beide Patientengruppen zeigten im Vergleich zur gesunden Probandengruppe höhere FGF21-Konzentrationen, wobei PatientInnen mit einer Kachexie die höchsten FGF21-Konzentrationen aufwiesen. Ob dies darauf zurückzuführen ist, dass im Alter eine FGF21-Resistenz auftritt oder ob FGF21 als Stresshormon bei Kachexie fungiert, muss in weiteren Studien eruiert werden. Studien haben außerdem gezeigt, dass die Körperzusammensetzung den Verlauf und den Erfolg einer Tumorbehandlung beeinflussen kann, sodass Veränderungen, insbesondere der Verlust von Muskelmasse, wichtige Parameter bei der ursachenbezogenen Risikobewertung sein können. Ziel der dritten Studie war es, die Prävalenz von Sarkopenie und ihre Auswirkungen auf die 1-Jahres-Mortalität bei älteren PatientInnen mit Krebserkrankungen zu untersuchen. Eine Sarkopenie lag bei 27,7 % vor,

wobei PatientInnen mit einer Sarkopenie eine höhere Mortalität zeigten. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit der regelmäßigen Überwachung einer Sarkopenie bei älteren PatientInnen mit onkologischen Erkrankungen.

1.2. Englisch

Involuntary weight loss is common in old patients and is associated with negative outcomes such as increased morbidity and mortality. It increases the risk of sarcopenia and is the main clinical symptom of cachexia in the context of disease. This dissertation summarizes the results of three original articles which have examined the effects of involuntary weight loss, cachexia and sarcopenia in different cohorts with old patients. It has not yet been clarified whether weight loss is a potential risk factor for fatigue in old patients. Fatigue occurs in phases of acute and chronic diseases but also in advanced age and describes a state of unusual exhaustion with reduced capacity. The aim of the first analysis was to evaluate the association between involuntary, severe weight loss ($\geq 5\%$ in the past three months) and fatigue in old patients at hospital discharge. It was shown that severe weight loss was associated with a higher likelihood of moderate and severe fatigue and thus together could increase the risk of an impaired post-hospital outcome. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is an important metabolic regulator due to the positive impact on glucose and lipid metabolism. However, high concentrations occur in metabolic diseases, in old age as well as in nutritional deprivation, so that the investigation of the FGF21 level is relevant in the catabolic state of cachexia. The aim of the second study was to analyse the FGF21 serum concentrations for the first time in old patients with and without cachexia during the hospital stay compared to healthy, old counterparts. Both patient groups showed higher FGF21 concentrations compared to the healthy group, whereas patients with cachexia had the highest FGF21 concentrations. Further studies need to clarify whether this is due to the fact that age represents a FGF21 resistance state or whether FGF21 acts as a stress hormone in the catabolic state of cachexia. Studies have shown that body composition can affect the course and success of tumour treatment, so changes, especially the loss of muscle mass, can be an important parameter in the causal risk assessment. The aim of the third study was to examine the prevalence of sarcopenia and its impact on 1-year mortality in old patients with cancer. Sarcopenia was present in 27.7 % of the study population and patients with sarcopenia had a higher mortality rate compared to patients without sarcopenia. These results underline that sarcopenia should be monitored regularly in old patients with cancer.

2. Einleitung

Im Alter kommt es aufgrund altersphysiologischer Prozesse zu Veränderungen der Körperzusammensetzung und zur Abnahme physiologischer Reserven. Besonders SeniorInnen mit akuten und chronischen Erkrankungen sind anfällig für einen krankheitsbedingten Gewichtsverlust (1). Ein Gewichtsverlust ist ein klinisches Leitsymptom des komplexen Kachexie-Syndroms (2) und erhöht zudem das Risiko für das Sarkopenie-Syndrom (3). Diese Phänomene stellen eine ernstzunehmende klinische Problematik dar, weil sie zu weitreichenden Folgen, unter anderem zu erhöhten Komplikations- und Rehospitalisierungsraten, reduzierter Lebensqualität, erhöhter Morbidität sowie erhöhter Mortalität, führen können (4-6).

2.1. Ungewollter Gewichtsverlust: Zusammenhang mit Kachexie und Sarkopenie

Die Prävalenz eines ungewollten Gewichtsverlustes im hohen Alter umfasst im klinischen Setting bis zu 44 % (7). Die Ätiologie ist komplex und multikausal, wobei zu den treibenden Faktoren eine Anorexie des Alterns (altersbedingte Abnahme von Appetit und Sinneswahrnehmungen wie Geschmack, Geruch und Sehen sowie frühzeitige Sättigung), eine inadäquate Nahrungsaufnahme, aber auch ein nicht ausreichend sanierter Zahnstatus, Kau- und Schluckbeschwerden, Schmerzen, Polypharmazie sowie psychiatrische Beschwerden gehören (1). Außerdem verfügen ältere Menschen über deutlich reduzierte körperliche Kompensationsmechanismen nach einem Gewichtsverlust als jüngere Erwachsene, was dazu führt, dass das Wiedererlangen des ursprünglichen Körpergewichtes und insbesondere der Muskelmasse eingeschränkt ist (8). Ein ungewollter Gewichtsverlust ist bedingt durch den Verlust an Muskelmasse mit oder ohne gleichzeitigen Abbau an Fettmasse ein klinisches Merkmal der Kachexie, die im fortgeschrittenen Zustand nicht mehr durch Ernährungsinterventionen zu beheben ist (2). Eine Kachexie ist ein komplexes, multifaktorielles Syndrom, welches bei chronischen Krankheiten eine Prävalenz zwischen 10 % und 40 % hat (9). Die Pathophysiologie der Kachexie umfasst eine chronische systemische Entzündung, eine anhaltende Anorexie, eine reduzierte Nahrungsaufnahme und einen beeinträchtigten Metabolismus mit negativer Protein- und Energiebilanz (5). Da ein Gewichtsverlust im Alter zum Abbau von Muskelmasse führt, kann ein Gewichtsverlust die Entstehung eines komplexen, multifaktoriellen Sarkopenie-Syndroms bei älteren Menschen begünstigen (3). Sarkopenie wird als ungewollter Verlust der Muskelmasse mit beeinträchtigter Muskelkraft und- funktion definiert (10) und ist mit einer Prävalenz von bis zu 25 % bei älteren, stationären PatientInnen häufig (11). Die Pathophysiologie der Sarkopenie ist durch Veränderungen im Zusammenhang mit dem Altern wie hormonelle und neuromuskuläre Veränderungen sowie eine reduzierte postprandiale Proteinbiosynthese gekennzeichnet und

wird durch unzureichende Proteinzufuhr sowie reduzierte körperlicher Aktivität weiter begünstigt (12). Sowohl ein ungewollter Gewichtsverlust allein als auch eine Kachexie und eine Sarkopenie sind bei älteren Menschen mit negativen Folgen, unter anderem mit erhöhten Komplikations- und Rehospitalisierungsraten, reduzierter Lebensqualität, erhöhter Morbidität sowie erhöhter Mortalität, assoziiert (4-6).

2.2. Ungewollter Gewichtsverlust: Bedeutung für das Auftreten von Fatigue

Fatigue rückte in der jüngsten Zeit auch auf dem Gebiet der Geriatrie in das wissenschaftliche Interesse, da Studien ein häufiges Auftreten im Alter belegen (13, 14). Obwohl eine Fatigue am ehesten mit Tumorerkrankungen assoziiert wird, wo Fatigue unter anderem mit einer Beeinträchtigung des Ernährungszustands in Verbindung gebracht wird (15), ist Fatigue auch bei anderen chronischen Krankheiten prävalent (16). Fatigue wird als eine überwältigende, persistente Erschöpfung beschrieben, welche die Fähigkeit zur Ausübung körperlicher und geistiger Aktivitäten beeinträchtigt und durch Schlaf nicht zu beheben ist (17). Die spezifischen Mechanismen zur Entstehung von Fatigue sind komplex und bisher nicht eindeutig geklärt. Neben Depression, Schlafstörungen und fehlender physischer Aktivität sind zudem ein schlechter Ernährungszustand, Inflammation sowie Veränderung des zirkadianen Rhythmus als potenzielle Risikofaktoren für Fatigue zu nennen (13, 17). Insgesamt ist relativ wenig über den Zusammenhang zwischen einem ungewollten Gewichtsverlust und Fatigue bei älteren, multimorbiden PatientInnen bekannt. Da Fatigue zu einem beeinträchtigten funktionellen Zustand (14), einer reduzierten Lebensqualität (16) und erhöhter Mortalität (14) führen kann, ist die Erfassung von Fatigue bei der Behandlung von älteren, multimorbiden PatientInnen von Bedeutung.

2.3. Kachexie: Rolle des Hormons Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21

Bei Nahrungskarenz wird die Energiehomöostase durch komplexe Mechanismen in dem Glukose- und Fettsäuremetabolismus reguliert, wobei dem Hormon Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 (FGF21) eine wichtige Bedeutung zukommt (18). Das FGF21 ist ein metabolischer Regulator, der in mehreren metabolisch aktiven Organen exprimiert (19) und durch das proteolytische Enzym, das Fibroblasten-Aktivierungsprotein-alpha (FAP- α), inaktiviert wird (20). In Tiermodellen steigen die FGF21-Konzentrationen unmittelbar nach einer kurzen Nahrungskarenzzeit an (21, 22), wohingegen der FGF21-Spiegel in Humanstudien erst nach einer längeren Fastenzeit ansteigt, um den Glukose- und Fettsäuremetabolismus zu regulieren (23, 24). Dabei stimuliert das FGF21 die Ketogenese und die Glukoneogenese und hemmt wiederum die Lipogenese (25). Tierexperimentelle Untersuchungen haben auch gezeigt,

dass eine pharmakologische Applikation von FGF21 sowohl die Glukosetoleranz verbessert als auch die Konzentrationen an Plasma-Insulin und Triglyzeriden reduziert (18). Einerseits ist der therapeutische Einsatz von FGF21 zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen, aufgrund der positiven Eigenschaften, Bestandteil aktueller Forschung (26). Andererseits wurden höhere Serumkonzentrationen von FGF21 bei Stoffwechselerkrankungen festgestellt (27), die im Zusammenhang mit einem Verlust der Muskelmasse stehen; wobei die Erhöhung von FGF21 als Stressreaktion verstanden werden könnte (19). Obwohl FGF21 aufgrund der beschriebenen Eigenschaften als Langlebigkeitshormon angesehen wird (28), steigt der FGF21-Spiegel beim Menschen mit dem Alter an (29, 30) und korreliert hierbei mit der Mortalität (31). Im Mausmodell sind chronisch höhere Werte an FGF21 mit einem frühreifen Alterungsprozess sowie vorzeitigen Tod assoziiert (30). Vor diesem Hintergrund wird diskutiert, ob höhere Konzentrationen von FGF21 im Alter ein Zeichen einer FGF21-Resistenz sind, die Altersprozesse akzelerieren (32). Daher ist die Bestimmung der FGF21-Konzentrationen bei älteren, multimorbiden PatientInnen mit einer Kachexie, gekennzeichnet durch einen ungewollten Gewichtsverlust und Anorexie, von wissenschaftlichem Interesse, da nicht bekannt ist, inwiefern eine Kachexie mit einer Erhöhung der FGF21-Werte einhergeht und somit diese Erkenntnisse für zukünftige Forschungsarbeiten herangezogen werden können.

2.4. Sarkopenie: Bedeutung für die Mortalität

In der Onkologie nahm das Interesse an Körperzusammensetzung und Sarkopenie im letzten Jahrzehnt stark zu. Ursprünglich wurde für die Berechnung der Dosierung der meisten Zytostatika die aus Größe und Gewicht zusammengesetzte Körperoberfläche (KOF) verwendet (33). Da Zytostatika hauptsächlich in der Leber und den Nieren metabolisiert werden (34), wurde angenommen, dass die KOF mit den Leber- und Nierenwerten korreliert (33). Jedoch legen neuere Untersuchungen nahe, dass die Körperzusammensetzung und damit die fettfreie Masse (FFM) eine bessere Grundlage für die Dosierung, insbesondere der hydrophilen Zytostatika, sind (34, 35). Auch wurde eine Diskrepanz zwischen KOF und Körperzusammensetzung bei onkologischen PatientInnen festgestellt, bei der eine Abweichung der FFM > 30 % der Referenz-basierten KOF-Kategorie evaluiert wurde (36). Da eine reduzierte Muskelmasse ebenfalls mit einem signifikant höheren Risiko für dosislimitierende Toxizität und Mortalität im Rahmen der Tumorerkrankung und -behandlung in vorheriger Forschungsarbeiten einherging, rückt auch die altersassoziierte Sarkopenie und damit die Körperzusammensetzung in der Onkologie in den wissenschaftlichen Fokus (37).

3. Ziele der Dissertation

Ein ungewollter Gewichtsverlust ist mit katabolen Prozessen assoziiert, die sich in einer Kachexie manifestieren oder zu einer Sarkopenie führen können. Die frühzeitige Identifizierung von diesen Risikofaktoren gewinnt in der Geriatrie bei der Behandlung von älteren, multi-morbiden PatientInnen eine große Bedeutung. In dieser Dissertationsarbeit wird untersucht, ob ein ungewollter Gewichtsverlust ein potenzieller Risikofaktor für das Auftreten von Fatigue im Alter ist. Des Weiteren wird vermutet, dass höhere FGF21-Konzentrationen mit Kachexie, charakterisiert durch einen ungewollten Gewichtsverlust und einer Anorexie, assoziiert sind. Außerdem wird die Hypothese aufgestellt, dass Sarkopenie bei älteren Menschen mit Tumorerkrankungen hoch prävalent ist und einen negativen Einfluss auf die Mortalität haben kann.

Daher wurden in der vorliegenden, kumulativen Dissertationsarbeit folgende drei Studienschwerpunkte evaluiert:

- Die erste Querschnittstudie hatte zum Ziel, den Zusammenhang zwischen einem schweren Gewichtsverlust und der Fatigue bei älteren PatientInnen (≥ 60 Jahre) zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung zu erfassen (**Publikation 1**).
- In einer zweiten Querschnittstudie (Pilotprojekt) wurde erstmalig auf Unterschiede der Serumkonzentrationen von Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21 und des Spaltenzyms Fibroblasten-Aktivierungsprotein-alpha zwischen älteren PatientInnen mit einer anhaltenden Kachexie im Vergleich zu nicht-kachektischen PatientInnen sowie zu einer gesunden, älteren Probandengruppe (≥ 60 Jahre) untersucht (**Publikation 2**).
- In einer prospektiven, longitudinalen Studie wurde die Prävalenz einer Sarkopenie bei älteren PatientInnen (≥ 60 Jahre) mit verschiedenen Tumorerkrankungen evaluiert und deren Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität analysiert (**Publikation 3**).

4. Methodik

Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte am Evangelischen Geriatriezentrum Berlin (**Publikation 1 und 2**) und an der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie (**Publikation 3**). Das Follow-Up umfasste eine telefonische Befragung sowie einen Abruf beim Krebsregister Berlin Brandenburg (**Publikation 3**). Ein gültiges Datenschutzvotum und ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin lagen für alle Studien vor. Vor Studieneinschluss wurden alle

TeilnehmerInnen ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt und unterzeichneten freiwillig eine Einwilligungserklärung.

Ungewollter, ödem-freier Gewichtsverlust in den letzten drei und sechs Monaten wurde bei der körperlichen Untersuchung und der Anamnese erhoben. Dazu wurde das Körpergewicht vor drei und sechs Monaten anamnestisch erfragt. Die Gewichtsveränderungen wurden aus der Subtraktion des aktuellen Körpergewichtes und in Bezug auf %-Veränderung errechnet. Ein schwerer Gewichtsverlust lag bei einem Ausmaß von $\geq 5\%$ des Körpergewichtes innerhalb von drei Monaten vor (2). Dazu wurden anthropometrische Untersuchungen für die Bestimmung des aktuellen Körpergewichtes mittels elektronischer, geeichter Körperwaage vorgenommen (seca 910). Die Körpergröße wurde mithilfe eines portablen Stadiometers gemessen (seca 220 telescope rod). Aus dem Quotienten aus Körpergewicht und Körpergröße² wurde der Body Mass Index (BMI) errechnet.

Kachexie wurde als ein gleichzeitiges Auftreten eines schweren Gewichtsverlustes ($\geq 5\%$ in drei Monaten) und einer Anorexie definiert. Die Anorexie wurde mittels eines validierten Fragebogens „*Council on Nutrition Appetite Questionnaire (CNAQ)*“ (≤ 28 Punkte: Anorexie) evaluiert (38).

Sarkopenie wurde anhand der Definition von „*The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)*“ charakterisiert, welche die Kombination einer verringerten Muskelmasse und einer verringerten Muskelkraft vorsieht. Dafür wurden folgende Kriterien angewandt: Skelettmuskelmassen-Index (SMI, Referenzwerte: Frauen: $< 6,75 \text{ kg/m}^2$; Männer: $< 10,75 \text{ kg/m}^2$) und Handkraft in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom BMI, basierend auf den Referenzwerten der untersten 20% der Studienkohorte in der „*Cardiovascular Health Study*“ (Frauen: BMI $\leq 23 \text{ kg/m}^2$: $\leq 17 \text{ kg}$, BMI $23,1 - 26 \text{ kg/m}^2$: $\leq 17,3 \text{ kg}$, BMI $26,1 - 29 \text{ kg/m}^2$: $\leq 18 \text{ kg}$, BMI > 29 : $\leq 21 \text{ kg}$; Männer: $\leq 24 \text{ kg/m}^2$: $\leq 29 \text{ kg}$, BMI $24,1 - 26 \text{ kg/m}^2$: $\leq 30 \text{ kg}$, BMI $26,1 - 28 \text{ kg/m}^2$: $\leq 30 \text{ kg}$, BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$: $\leq 32 \text{ kg}$) (39). Die Berechnung des SMI erfolgte anhand der im Rahmen der Körperzusammensetzungsmessung ermittelten Impedanzparameter und der validierten Formeln von Janssen et al. (40). Zur Erfassung der Körperzusammensetzung wurde die tetrapolare bioelektrische Impedanzanalyse verwendet, die nach einem standardisierten Verfahren mit dem Nutriguard M (Data Input GmbH, $800 \mu\text{A}$, 50 kHz) durchgeführt wurde. Die Bestimmung der maximalen willkürlichen Handkraft erfolgte anhand des Handkraft-Dynamometers JAMAR® (Preston Bissell Health Care Co.).

Der funktionelle Zustand wurde anhand des Barthel Index, Fähigkeit alltägliche Aktivitäten (ADL Score) auszuführen, sowie der Gehgeschwindigkeit beim 4-Meter-Gehtest evaluiert.

Fatigue wurde mittels des validierten Fragebogens „*Brief Fatigue Inventory (BFI)*“ zur Erfassung der drei Fatigue-Items („*gegenwärtige Fatigue*“, „*übliche Fatigue*“ und „*stärkste Fatigue*“) sowie die Fatigue-assoziierte Beeinträchtigung innerhalb von 24 Stunden in bestimmten Bereichen ermittelt. Die Auswertung der Fatigue erfolgte durch die Angabe des Fatigue-Scores und der Fatigue-Kategorien i) keine Fatigue (0 Punkte)/milde Fatigue (1 bis 3 Punkte)/moderate Fatigue (4 bis 6 Punkte)/schwere Fatigue (7 bis 10 Punkte) (41) und ii) keine/milde Fatigue (< 4 Punkte)/moderate/schwere Fatigue (\geq 4 Punkte) (42).

Gesamt-FGF21 (FGF21 Human-Kit, R&D System), bioaktives FGF21 (bioactive FGF21 Human-Kit, Eagle Biosciences) und Spaltenzym FAP- α (FAP- α Human-Kit, Abcam) wurden in Einzelmessungen nach einem standardisierten Vorhaben im Serum durch ein immunologisches Verfahren „*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*“ am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (Abteilung Physiologie des Energiestoffwechsels) quantifiziert. Dazu wurden Serumproben nach einer nächtlichen Nahrungskarenz aus dem peripher-venösen Blut gewonnen. Nach dem Zentrifugieren (1000 g, 15 Minuten, bei Raumtemperatur) erfolgte ein standardisiertes Aliquotieren der Serumproben, die anschließend bei -80 °C für die Analyse tiefgefroren wurden.

4.1. Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem statistischen Software Programm SPSS. In der deskriptiven Auswertung wurden Mittelwert \pm Standardabweichung, absolute und relative Häufigkeiten sowie Konfidenzintervalle (KI) dargestellt. Statistisches Signifikanzniveau wurde bei $P < 0,05$ (zweiseitig) verwendet. Zum Aufzeigen von Unterschieden in den untersuchten Gruppen wurden in Abhängigkeit der verwendeten Variablentypen Student's T-Tests, Chi²-Tests, Varianzanalysen und Bonferroni Post-hoc Tests durchgeführt. Für die Untersuchung linearer Zusammenhänge wurden Korrelationen nach Pearson berechnet. Risiko-adjustierte Regressionsanalysen verhalfen zur Überprüfung potentieller Determinanten mithilfe allgemeiner linearer Modelle (GLM), multinomialer Regressionsmodelle sowie binär logistischer Modelle mit der Darstellung von Beta-Koeffizient (β), Odds Ratio (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 %-KI) und mittels Cox-Regressionsmodell unter Angabe der Hazard Ratio (HR) und 95 %-KI.

5. Ergebnisse

Publikation 1: Severe Weight Loss and Its Association with Fatigue in Old Patients at Discharge from a Geriatric Hospital. K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman. *Nutrients*. 2019, 11, 2415.

Bei der vorliegenden Studie wurde die Assoziation zwischen einem schweren Gewichtsverlust $\geq 5\%$ in den vergangenen drei Monaten und einer Fatigue bei 424 älteren StudienteilnehmerInnen (davon 59,9 % Frauen) bei Entlassung aus dem geriatrischen Krankenhaus untersucht. Bei 34,1 % des Kollektivs trat ein schwerer Gewichtsverlust im Durchschnitt von $-10,3 \pm 4,8\%$ auf. Das Durchschnittsalter war bei PatientInnen mit schwerem Gewichtsverlust niedriger ($76,7 \pm 7,0$ Jahre vs. $78,7 \pm 6,6$ Jahre, $p = 0,004$) und die Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,084$). Wie erwartet beobachteten wir bei PatientInnen mit schwerem Gewichtsverlust eine stärkere funktionelle Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens ($79,6 \pm 22,2$ Punkte vs. $84,9 \pm 17,6$ Punkte, $p = 0,01$), obwohl Handkraft ($22,3 \pm 8,4$ kg vs. $23,1 \pm 8,1$ kg, $p = 0,285$) und Gehgeschwindigkeit ($66,7 \pm 24,5$ cm/s vs. $71,7 \pm 26,9$ cm/s, $p = 0,103$) vergleichbar waren. Eine milde Fatigue lag bei 55,5 % der PatientInnen vor, gefolgt von 28,9 % mit einer moderaten und 7,6 % mit einer schweren Fatigue. Des Weiteren zeigte sich, dass die einzelnen Fatigue-Items, wie die „übliche Fatigue“ ($4,5 \pm 2,5$ Punkte vs. $4,0 \pm 2,4$ Punkte, $p = 0,028$) und die „stärkste Fatigue“ ($5,7 \pm 2,8$ Punkte vs. $5,0 \pm 2,9$ Punkte, $p = 0,038$), als auch der Fatigue-Gesamtscore ($3,8 \pm 2,3$ Punkte vs. $3,1 \pm 2,2$ Punkte, $p = 0,033$) signifikant höher in der Patientengruppe mit einem schwerem Gewichtsverlust im Vergleich zu PatientInnen ohne bzw. mit einem geringen Gewichtsverlust waren. Nachfolgend war die schwere Fatigue mit dem höchsten Gewichtsverlust im Vergleich zur milden Form ($-7,1 \pm 8,5\%$ vs. $-4,1 \pm 4,9\%$, $p = 0,020$) und ohne Fatigue (vs. $-3,0 \pm 3,7\%$, $p = 0,011$) assoziiert. Außerdem zeigte sich bei der Betrachtung unter Verwendung der dichotomen Fatigue-Kategorien, dass PatientInnen mit moderater/schwerer Fatigue im Vergleich zu keiner/milden Fatigue einen signifikant höheren Gewichtsverlust innerhalb der letzten drei Monate ($-5,3 \pm 6,0\%$ vs. $-4,0 \pm 4,8\%$, $p = 0,025$) angaben. Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen Gewichtsverlust und Fatigue wurden außerdem auch die Parameter Geschlecht, Alter, Anzahl der Komorbiditäten und Medikamente sowie BMI einer multinomialen Regressionsanalyse unterzogen. Innerhalb der Patientengruppe, die einen Gewichtsverlust verzeichnete, war der prozentuale Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten mit moderater Fatigue (OR: 1,172, 95 %-KI: 1,026; 1,338, $p = 0,019$) und schwerer Fatigue (OR: 1,209, 95 %-KI: 1,047; 1,395, $p = 0,010$) assoziiert. Die Anzahl an Medikamenten/Tag stellte ebenfalls einen negativen Einflussfaktor auf eine schwere

Fatigue (OR: 1,220, 95 %-KI: 1,023; 1,455, $p = 0,027$) im Regressionsmodell dar. Abschließend wurde eine binär logistische Regressionsanalyse mit Fatigue als abhängige Variable unter Berücksichtigung der Variablen Geschlecht, Alter, Anzahl der Komorbiditäten und Medikamente sowie BMI durchgeführt. Hierbei zeigte die OR, dass ein schwerer Gewichtsverlust (binäre Variable, ja vs. nein) ein unabhängiger Einflussfaktor einer moderaten/schweren Fatigue (OR: 1,651, 95 %-KI: 1,052; 2,590, $p = 0,029$) in der gesamten Studienpopulation war.

Publikation 2: Higher Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 in Old Patients with Cachexia. K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Nutrition. 2019. Aug;63-64:81-86.

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden 103 ältere PatientInnen auf das Vorhandensein einer Kachexie untersucht und der Zusammenhang der Kachexie erstmalig mit Serumkonzentrationen von FGF21-Isoformen und FAP- α im Vergleich zu 56 gesunden, älteren ProbandInnen evaluiert. Ein schwerer Gewichtsverlust trat bei 19,5 % und eine Anorexie bei 39,2 % der Studienkohorte auf. In der Patientenkohorte lag die Kachexie bei 16,5 % vor. Das Durchschnittsalter war bei ProbandInnen ($72,9 \pm 5,9$ Jahre) niedriger als in der Gruppe der PatientInnen mit Kachexie ($76,7 \pm 3,6$ Jahre, $p = 0,043$) und ohne Kachexie ($76,9 \pm 5,4$ Jahre, $p < 0,001$). Es gab jedoch keinen Altersunterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 1,000$). Während sich die durchschnittliche Anzahl an täglicher Medikamenteneinnahme zwischen PatientInnen mit und ohne Kachexie nicht unterschied ($9,5 \pm 3,7$ vs. $9,9 \pm 3,8$ Medikamenten/Tag, $p = 0,681$), wiesen die kachektischen PatientInnen signifikant mehr Komorbiditäten als die nicht-kachektischen PatientInnen auf ($9,5 \pm 3,9$ vs. $7,2 \pm 3,2$ Komorbiditäten, $p = 0,012$). Wie erwartet waren die gesunden ProbandInnen in den alltäglichen Aktivitäten des täglichen Lebens ($98,6 \pm 3,0$ Punkte) unabhängiger als die PatientInnen (beide Gruppen: $P < 0,001$), obwohl es keinen signifikanten Unterschied im Barthel Index zwischen PatientInnen mit ($81,5 \pm 15,2$ Punkte) und ohne Kachexie ($85,0 \pm 12,8$ Punkte) gab. Der Fatigue-Gesamtscore war in der gesunden Probandengruppe ($1,5 \pm 1,3$ Punkte) im Vergleich zu den PatientInnen signifikant niedriger (beide Gruppen: $p < 0,001$) und war bei PatientInnen mit Kachexie am höchsten ($4,8 \pm 2,2$ Punkte vs. $3,5 \pm 1,7$ Punkte, $p = 0,005$). Die ELISA-Messungen zeigten signifikant höhere Konzentrationen an Gesamt-FGF21 ($952,1 \pm 821,3$ pg/ml vs. $525,2 \pm 560,3$ pg/ml vs. $293,3 \pm 150,9$ pg/ml, global $p < 0,001$) und bioaktiven FGF21 ($540,9 \pm 523,2$ pg/ml vs. $284,7 \pm 339,8$ pg/ml vs. $293,3 \pm 150,9$ pg/ml, globaler $p < 0,001$) im Serum der PatientInnen mit einer Kachexie im Vergleich zu nicht-

kachektischen PatientInnen (Gesamt-FGF21: $p = 0,012$; bioaktives FGF21: $p = 0,021$) und zu gesunden ProbandInnen (Gesamt-FGF21: < 0001 ; bioaktives FGF21: $p < 0,001$). Es waren keine signifikanten Konzentrationsunterschiede des proteolytisches Enzyms FAP- α zwischen den drei Gruppen (Kontrollgruppe/ Keine Kachexie/ Kachexie: $90,2 \pm 35,5$ ng/ml vs. $73,2 \pm 46,4$ ng/ml vs. $77,9 \pm 59,9$ ng/ml, globaler $p = 1,000$) zu beobachten. Die Einzelparameter der Kachexie korrelierten signifikant mit dem Gesamt-FGF21, wie der ungewollte Gewichts- ($r = 0,442$, $p = 0,001$) und Appetitverlust ($r = -0,277$, $p = 0,001$). Hingegen lag keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und dem Gesamt-FGF21 vor ($r = -0,148$, $p = 0,081$). Bei der Analyse von Einflussfaktoren auf höhere Konzentration der FGF21-Isoformen erwies sich die Kachexie in einer Regressionsanalyse nach GLM als ein bedeutender Einflussfaktor (Gesamt-FGF21: β : 649,7, 95 %-KI: 328,8; 979,7, $p < 0,001$; bioaktives FGF21: β : 393,2, 95 %-KI: 191,4; 595,0, $p < 0,001$). Im Vergleich dazu wiesen Alter, Geschlecht und BMI keinen signifikanten Einfluss auf. Außerdem zeigte sich in weiteren Regressionsmodellen, dass Kachexie als unabhängiger Einflussfaktor für höhere Konzentrationen beider FGF21-Isoformen nach Berücksichtigung der Komorbiditäten im Modell statistisch signifikant blieb (Gesamt-FGF21: β : 387,3, 95 %- KI: 14,1; 760,5, $p = 0,042$; bioaktives FGF21: β : 323,2, 95 %-KI: 113,2; 533,3, $p = 0,003$).

Publikation 3: Impact of Sarcopenia on 1-year Mortality in Older Patients with Cancer. L. Otten, N Stobäus, K Franz, L Genton, U Müller-Werdan, R Wirth, K Norman. Age and Ageing. May 2019. Age and Ageing 48(3).

Im Rahmen dieser Studie wurde die Prävalenz und der Einfluss einer Sarkopenie auf die 1-Jahres-Mortalität bei 439 onkologischen PatientInnen (davon 43,5 % Frauen) untersucht. Insgesamt lag bei 27,7 % PatientInnen eine Sarkopenie vor. PatientInnen mit Sarkopenie wiesen einen reduzierten BMI auf ($23,3 \pm 3,7$ kg/m² vs. $25,6 \pm 4,9$ kg/m², $p < 0,001$); ein Gewichtsverlust ≥ 5 % innerhalb der letzten sechs Monaten war häufiger bei sarkopenen PatientInnen (81,3 % vs. 65,9 %, $p = 0,003$) mit einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von $11,3 \pm 7,0$ % (vs. $9,2 \pm 5,8$ %, $p = 0,008$) ausgeprägt. Des Weiteren wurde bei sarkopenen PatientInnen ein reduzierter Karnofsky Index (KI) ($68,3 \pm 12,5$ % vs. $75,9 \pm 11,3$ %, $p < 0,001$) und damit ein schlechterer Allgemeinzustand, eine höhere Anzahl an Medikamenten/Tag ($6,7 \pm 4,2$ vs. $5,1 \pm 3,5$, $p < 0,001$) und an Komorbiditäten ($4,4 \pm 2,4$ vs. $3,6 \pm 2,3$, $p < 0,001$) beobachtet. Die durchschnittliche Dauer der Tumorerkrankung (Tag der Erstdiagnose bis Studieneinschluss) betrug $25,0 \pm 40,7$ Monate. 64,8 % der PatientInnen wiesen bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf. Beinahe 70 % der PatientInnen erhielten eine aktive Tumorthherapie, am häufigsten eine Chemotherapie (56 %). Die Verteilung von Dauer sowie

Grad der Tumorerkrankung und Art der Tumortherapie unterschieden sich nicht zwischen PatientInnen mit und ohne Sarkopenie. Im Rahmen des einjährigen Follow-Ups wurde eine Gesamtmortalität von 38,7 % ermittelt. Es zeigte sich, dass PatientInnen mit einer Sarkopenie eine höhere Mortalitätsrate (52,5 %) im Vergleich zu PatientInnen ohne eine Sarkopenie (35,1 %, $p = 0,001$) aufwiesen. Mithilfe einer Regressionsanalyse wurden folgende Einflussfaktoren untersucht: Alter, Geschlecht, Anzahl der Medikamenteneinnahme/Tag, Komorbiditäten, KI, Gewichtsverlust von ≥ 5 % in den letzten sechs Monaten, Tumorstadium, Kategorie der Tumordiagnose und Sarkopenie. In diesem Modell wurden das fortgeschrittene Tumorstadium (HR: 1,87, 95 %-KI: 1,228; 2,847, $p = 0,004$), die Sarkopenie (HR: 1,53, 95 %-KI: 1,034; 2,250, $p = 0,033$), die Anzahl der Medikamenteneinnahme/Tag (HR: 1,11, 95 %-KI: 1,057; 1,170, $p < 0,001$), der KI (HR: 0,98, 95 %-KI: 0,963; 0,995, $p = 0,013$) und die Kategorie der Tumordiagnose (globaler $p = 0,012$) als unabhängige Einflussfaktoren für eine 1-Jahres-Mortalität ermittelt. Die Verteilung der Überlebensrate unterschied sich signifikant zwischen PatientInnen mit und ohne Sarkopenie ($X^2 = 12,879$, $p < 0,001$). PatientInnen ohne Sarkopenie zeigten dabei ein höheres Überleben als PatientInnen mit Sarkopenie (291,2 Tage; 95 %-KI: 278,0; 304,5 vs. 244,0 Tage; 95 %-KI: 219,2; 268,7).

6. Diskussion

6.1. Ein schwerer Gewichtsverlust als Risikofaktor für das Auftreten von Fatigue

Das wissenschaftliche Interesse für Fatigue bei älteren Menschen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Bislang war Fatigue im Alter ein oft vernachlässigtes Symptom, obwohl mehrere Studien eine hohe Prävalenz bei älteren Menschen zeigen (14). Die Pathophysiologie von Fatigue scheint multikausal zu sein und ein Gewichtsverlust wird als ein Risikofaktor für Fatigue diskutiert (13). In unserer Studie (**Publikation 1**) lag ein ungewollter, schwerer Gewichtsverlust in den vergangenen drei Monaten bei 34,1 % des Studienkollektivs vor und war mit einer höheren Fatigue bei Krankenhausentlassung assoziiert. In einem adjustierten Modell konnten wir jedoch zeigen, dass ein schwerer Gewichtsverlust ein Einflussfaktor für moderate bzw. schwere Fatigue im hohen Alter darstellte. Als weiterer Einflussfaktor für eine schwere Fatigue erwies sich die Anzahl der täglich eingenommenen Medikamente.

In einer erst kürzlich publizierten Studie von Gingrich et al. trat eine schwere Fatigue-Symptomatik (erfasst mit „*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale*“) bei 59,4 % der kachektischen PatientInnen im Alter von ≥ 70 Jahre mit verschiedenen Grunderkrankungen während des stationären Klinikaufenthaltes auf (43). Während bei

Gingrich et al. die gesamte Patientengruppe mit einer Kachexie einen ungewollten Gewichtsverlust über 5 % innerhalb von 12 Monaten aufwies, waren zudem 78,1 % zugleich von Appetitverlust betroffen (43). Bei schwerwiegenden Erkrankungen ist die Anorexie die Hauptursache für eine verminderte Nahrungszufuhr, die folglich zur reduzierten Energie- und Proteinzufuhr führt (44). In diesem Zusammenhang zeigte sich in einer Studie von Stobäus et al. in einem onkologischen Studienkollektiv, dass eine reduzierte Proteinaufnahme (< 1 g Protein/ kg Körpergewicht/ Tag anhand eines 24-h Recalls) ein wichtiger Risikofaktor für die tumor-assoziierte Fatigue (erfasst mit „*Brief Fatigue Inventory*“) war (45). Obwohl PatientInnen mit reduzierter Proteinzufuhr außerdem einen höheren Gewichtsverlust erlitten, so war dieser Gewichtsverlust in einem adjustierten Modell allerdings keine Determinante für stärker ausgeprägte Fatigue (45), was in einer älteren Studie von Irvine et al. bei onkologischen PatientInnen während der Radio- und Chemotherapie diskutiert worden war (46). Es lässt sich vermuten, dass nicht nur ein ungewollter Gewichtsverlust, sondern auch die spontane, orale Nahrungsaufnahme sowie möglicherweise die Nährstoffauswahl einen bedeutenden Einfluss auf die Ausprägung von Fatigue haben. Die Beziehung zwischen Nahrungsaufnahme und Fatigue ist jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach eine wechselseitige Beziehung. So kann eine Fatigue indirekt den Appetit als auch den Drang zum Essen negativ beeinflussen und damit zur reduzierten Nahrungszufuhr beitragen. Aber auch die alltäglichen Tätigkeiten bei älteren, vulnerablen PatientInnen, wie die eigenständige Versorgung und die Fähigkeit zur Beschaffung und Zubereitung von Mahlzeiten, können durch Fatigue beeinträchtigt werden (13). Wie aus einer früheren Forschungsarbeit von Fereshtehjad et al. bei PatientInnen mit einem Parkinson-Syndrom hervorging, war eine Mangelernährung, gekennzeichnet unter anderem durch einen ungewollten Gewichtsverlust, bzw. ein Risiko für eine Mangelernährung während des stationären Klinikaufenthaltes mit einem höheren Risiko für Fatigue (erfasst mit der „*Fatigue Severity Scale*“) assoziiert (16). Die Studie von Gingrich et al., die neben der Kachexie auch die Mangelernährung in einem geriatrischen Setting untersuchte, wies bei fast der Hälfte (46,7 %) der älteren, mangelernährten PatientInnen eine schwere Fatigue nach (43). Die gleiche Studie zeigte außerdem die höchste Prävalenz einer schweren Fatigue (69,7 %) bei gebrechlichen (*frail*), älteren PatientInnen (43). Frailty ist im höheren Alter ein verbreitetes, komplexes und multidimensionales Syndrom und durch reduzierte Reserven und Resistenz gegenüber Stressoren gekennzeichnet (47). Sowohl ein ungewollter Gewichtsverlust als auch Fatigue werden zur Charakterisierung des Frailty-Phänotyps nach Fried et al. als Kriterien herangezogen (39) und Fatigue ist als ein Prädiktor für ein frühzeitiges Frailty-Syndrom von Bedeutung (13, 17). Fatigue bei der Entlassung aus dem Krankenhaus wird insbesondere vor

dem Hintergrund des sogenannten Post-Hospital-Syndroms nach Krumholz wichtig (48). Darunter versteht man den unmittelbaren vierwöchigen Zeitraum nach einem Krankenhausaufenthalt, der sich im höheren Alter als besonders anfällig für interne und externe Stressfaktoren erwies, bedingt durch die Erschöpfung physiologischer Reserven während des Krankenhausaufenthalt (48). Aus Analysen von schätzungsweise 2,6 Millionen SeniorInnen ist bekannt, dass ein Fünftel der älteren PatientInnen aus anderen Gründen als der Erstdiagnose akut in die stationäre Krankenhausbehandlung wieder aufgenommen wurden (48). Ältere PatientInnen mit ausgeprägter Fatigue sind daher bei Krankenhausesentlassung höchstwahrscheinlich doppelt gefährdet für einen beeinträchtigten post-stationären Verlauf und eine Rehospitalisierung.

6.2. Höhere FGF21-Konzentrationen beim Kachexie-Syndrom

Das Hormon FGF21 ist ein wichtiger metabolischer Regulator, der unter anderem bei Nahrungskarenz zur Regulierung des Glukose- und Fettsäuremetabolismus aktiviert wird (25). Im Alter und bei gewissen Stoffwechselerkrankungen wurden jedoch chronisch höhere FGF21-Konzentrationen festgestellt, die u.a. mit einer Verringerung der Muskelmasse (49) und Knochenmineraldichte (50) in Zusammenhang stehen. Bei einem Kachexie-Syndrom besteht neben der Nahrungskarenz auch meist eine bestimmte Krankheitsschwere, sodass die erstmalige Bestimmung der FGF21-Konzentrationen hier von Bedeutung war. Während sich die Konzentrationen des Spaltenzyms FAP- α zwischen den Gruppen in der vorliegenden Studie (**Publikation 2**) nicht unterschieden, zeigten sich höhere Konzentrationen von bioaktiven FGF21 und Gesamt-FGF21 bei älteren, stationären PatientInnen wobei die höchsten Konzentrationen beider Isoformen bei PatientInnen mit einer Kachexie im Vergleich zu PatientInnen ohne Kachexie und zur gesunden Kontrollgruppe vorlagen. Die Kachexie erwies sich im adjustierten Modell als ein Einflussfaktor für höhere FGF21-Konzentrationen bei älteren PatientInnen. In der Literatur variieren die Konzentrationen an FGF21 in Humanstudien stark, dennoch befinden sich die FGF21-Ergebnisse der hier dargelegten Daten innerhalb des berichteten Konzentrationsbereiches (5 pg/ml - 5 ng/ml) (19). Es überwiegen bislang Studien, die nur das Gesamt-FGF21 gemessen haben, während in unserer Studie (**Publikation 2**) neben dem Gesamt-FGF21 auch die metabolisch bioaktive und damit relevante FGF21-Isoform untersucht wurde (51). Letztere ist aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaften (intaktes N- und C-Terminus) essenziell für die Interaktion mit dem Cofaktor β -Klotho und FGF-Rezeptor (52).

Die Funktionen von FGF21 im Metabolismus sind aufgrund der unterschiedlichen Produktions- und Aktionsorte komplex und nicht vollständig geklärt. Das FGF21 spielt auf

endokrine, autokrine oder parakrine Weise verschiedene Rollen im Metabolismus (19). Humanstudien mit gesunden ProbandInnen von Galman et al. und Fazeli et al. belegen, dass FGF21 im Rahmen eines adaptiven Stoffwechselmechanismus bei einer langanhaltenden Nahrungskarenz von \geq sieben Tage zur Regulierung der Energiebereitstellung induziert wird (23, 24). Die Forschergruppe von Fazeli et al. stellte wiederum gegenteilige Ergebnisse bei PatientInnen mit Anorexie nervosa fest, wo vergleichbare FGF21-Konzentrationen mit der normalgewichtigen Kontrollgruppe vorlagen (53). So wurden auch inkonsistente Studiendaten, und zwar erniedrigte FGF21-Konzentrationen bei PatientInnen mit Anorexie nervosa im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollgruppe von Dostalova et al. gemessen (54). Allerdings bleibt die Vergleichbarkeit durch die unterschiedlichen Patientengruppen in den Studien eingeschränkt, da sich die metabolisch adaptiven Mechanismen bei einer Nahrungskarenz zwischen PatientInnen mit einer Anorexie nervosa und PatientInnen mit einer Kachexie maßgeblich unterscheiden. Die Kachexie ist im Vergleich zu Anorexie nervosa beispielsweise durch einen übermäßigen Abbau von Muskelmasse aufgrund des erhöhten Proteinabbaus gekennzeichnet (2). Bei Anorexie nervosa wiederum wird die Energie hauptsächlich durch Verbrennung von Ketonkörper bereitgestellt, was zum Erhalt der Muskelmasse beiträgt (55). Trotz der dokumentierten vorteilhaften, metabolischen Eigenschaften des FGF21 in Tiermodellen, ist die Studienlage beim Menschen inkonsistent. So wurden höhere FGF21-Konzentrationen im Serum bei koronaren Herzerkrankungen, bei Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt (27). Im fortgeschrittenen Stadium von Nierenerkrankungen zeigten sich höhere FGF21-Werte zudem als ein Prädiktor für eine höhere Mortalität (56). Ferner steigen FGF21-Konzentrationen mit zunehmendem Alter an (29) und korrelieren wiederum invers mit der Überlebensrate (31). Es wird daher vermutet, dass sich im Alter sowie bei chronischen Erkrankungen eine FGF21-Resistenz entwickelt (32). Untersuchungen in Tiermodellen unterstützen diese Ergebnisse insofern, dass die FGF21-Erhöhung auf eine systemische, altersfördernde, metabolische Veränderung (*pro-aging metabolic shift*) zurückgeführt wird, die im Tiermodell zum vorzeitigen Tod beiträgt (30). Die zwischen den drei Gruppen vergleichbare Konzentration des Spaltenzyms FAP- α lässt vermuten, dass die hohen FGF21-Konzentrationen in unserer Population nicht auf einen verringerten Abbau im Körper zurückzuführen sind. Es ist außerdem bekannt, dass FGF21 auf Proteinrestriktion reagiert (57), sodass die bei der Kachexie häufig unzureichende Proteinzufuhr zu den hohen FGF21 Konzentrationen beitragen könnte. Welche Faktoren letztlich für die hohen Konzentrationen verantwortlich sind, muss noch geklärt werden.

6.3. Die Sarkopenie als negativer Prädiktor für Mortalität

Tumorerkrankungen und Antitumorthérapie führen bekannterweise zu einer Abnahme der fettfreien Masse sowie der Muskelmasse (58). Ältere onkologische PatientInnen sind daher häufiger von Sarkopenie betroffen, da neben den altersassoziierten Veränderungen auch die Stoffwechselveränderungen durch den Tumor oder die Tumorbehandlung zu einer Abnahme der Muskulatur führen können (59). Nach aktuellem Forschungsstand beeinflusst die Körperzusammensetzung wiederum den Erfolg und den Verlauf einer Tumorbehandlung, sodass die Körperzusammensetzung, und damit die Muskelmasse, als ein wichtiger Parameter in der Risikoerfassung betrachtet wird (37). In unserer Studie (**Publikation 3**) wurde eine Sarkopenie bei 27,7 % der älteren, onkologischen PatientInnen diagnostiziert. Eindrucksvoll ist jedoch in der Studie, dass Sarkopenie auch unter Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren ein beinahe ebenso starker Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität wie ein fortgeschrittenes Tumorstadium war.

In einer Studie von Panje et al. wurde bei onkologischen PatientInnen eine reduzierte Muskelmasse als unabhängiger Prädiktor für die Toxizität während der Chemotherapie identifiziert, da eine verringerte fettfreie Masse vermutlich mit einer Veränderung der Pharmakokinetik der Zytostatika einhergeht (37). Eine erst kürzlich publizierte Meta-Analyse von Yang et al. zeigte die prognostische Bedeutung der Sarkopenie auf die Gesamtüberlebensrate, da bei onkologischen PatientInnen mit einer Sarkopenie eine kürzere Überlebenszeit beobachtet wurde (60). Hierbei wurde allerdings hauptsächlich die zum Tumorstaging durchgeführte Computertomographie (CT) zur nachträglichen Beurteilung der Körperzusammensetzung verwendet, die jedoch aufgrund der Strahlenbelastung nicht für Verlaufskontrollen geeignet ist. Die Bioelektrische Impedanzanalyse hingegen, die in unserer Studie herangezogen wurde (**Publikation 3**), ist eine sichere, kostengünstige und zudem nichtinvasive Bedside-Methode ohne Strahlenbelastung (61). Die internationale Fachexpertengruppe Fearon et al. weist darauf hin, dass PatientInnen mit Tumorerkrankungen außerdem aufgrund einer tumorbedingten Kachexie ein höheres Risiko für den Abbau der Muskelmasse aufweisen (58). Kachexie und Sarkopenie teilen sich einige zugrundeliegende Merkmale (43), wodurch ihre Abgrenzung voneinander, insbesondere in onkologischen PatientInnen, erschwert ist (62). In unserem untersuchten Studienkollektiv (**Publikation 3**) war über die Hälfte der PatientInnen von einem niedrigen Muskelmassen-Index betroffen. Ein ungewollter Gewichtsverlust trat außerdem häufiger bei sarkopenen PatientInnen auf. Es ist anamnestisch nicht eindeutig zu eruieren, ob der Verlust der Muskelmasse auf eine Sarkopenie oder eine tumorbedingte Kachexie zurückzuführen ist. Die Identifizierung der Ätiologie für den

Muskelschwund ist jedoch für die Therapie von Bedeutung, die sich zwischen Sarkopenie und Kachexie unterscheidet (4).

6.4. Limitationen

Die durchgeführten Studien weisen Limitationen auf, welche zum einen die Studienpopulation und das Studiendesign betreffen. Aufgrund eines Querschnittsdesigns können grundsätzlich keine Schlüsse hinsichtlich Ursache-Wirkungs-Beziehungen gezogen werden. Außerdem wurden für die hier diskutierten Fragestellungen keine a priori Fallzahlschätzung durchgeführt. Der Stichprobenumfang der Patienten- und Kontrollgruppe und insbesondere die Gruppe mit einem Kachexie-Syndrom war gering (**Publikation 2**), was angesichts des heterogenen Studienkollektivs eine klare Limitation darstellt. Bei nicht ausreichendem Stichprobenumfang kann während des Hypothesentestens ein Fehler 2. Art auftreten. Es war für die Fragestellung in **Publikation 1** nicht möglich, eine geschlechter- und altersadaptierte Kontrollgruppe im Rahmen der Promotion zu untersuchen. Die Prävalenz von Fatigue unterscheidet sich allerdings zwischen gesunden und erkrankten Älteren, was in weiterer Forschung berücksichtigt werden sollte. Zum anderen sind methodische Limitationen zu diskutieren. Zur Evaluierung der Fatigue wurde der *BFI*-Fragebogen verwendet, welcher ursprünglich für onkologische PatientInnen entwickelt wurde. Jedoch weisen jüngere Untersuchungen darauf hin, dass der *BFI*-Fragebogen auch bei älteren Erwachsenen als ein zuverlässiges und einfaches Instrument für Fatigue einsetzbar ist (63). Und zuletzt liefert die prospektiv einsetzbare bioelektrische Impedanzanalyse zur Schätzung der Muskelmasse bei onkologischen PatientInnen (**Publikation 3**) im Vergleich zum CT in der Region 3. Lendenwirbel (Goldstandard) keine vergleichbar verlässlichen Ergebnisse.

6.5. Schlussfolgerung und Ausblick

Es stellte sich heraus (**Publikation 1**), dass ein schwerer Gewichtsverlust bei älteren PatientInnen mit dem Auftreten einer moderaten und schweren Fatigue assoziiert war und zusammen vermutlich ein erhöhtes Risiko für Frailty, für eine schlechtere Genesung und letztendlich für einen beeinträchtigten post-stationären Verlauf nach sich ziehen kann. Die hier vorgestellten Querschnittsdaten (**Publikation 2**) in einem älteren Studienkollektiv weisen erstmalig höhere FGF21-Konzentrationen bei einem Kachexie-Syndrom nach und liefern somit eine Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten. Ob beispielsweise das Auftreten der hohen FGF21-Konzentrationen in unserer Studie darauf begründet wird, dass im Alter ein FGF21-resistenter Zustand vorliegt oder FGF21 als Stresshormon („*rescue signal*“) fungiert, und damit zur Kachexie beiträgt, muss in weiterer Forschung untersucht werden. Eine Sarkopenie

(Publikation 3) ging mit deutlich prognostisch ungünstigen Auswirkungen auf die Mortalität bei onkologischen PatientInnen einher. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass durch die Verwendung von geeigneten Screening-Instrumenten für geringe Muskelmasse und -kraft gefährdete PatientInnen identifiziert werden können und dies sogar mit einfachen, kostengünstigen Methoden in der Klinik möglich ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Moriguti JC, Moriguti EK, Ferrioli E, de Castilho Cacao J, Iucif N, Jr., Marchini JS. Involuntary weight loss in elderly individuals: assessment and treatment. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(2):72-7.
2. Evans WJ, Morley JE, Argiles 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. *Clinical nutrition.* 2008;27(6):793-9.
3. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Nevitt M, Harris TB. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *The American journal of clinical nutrition.* 2005;82(4):872-8; quiz 915-6.
4. Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1):30-9.
5. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *The American journal of clinical nutrition.* 2006;83(4):735-43.
6. Gaddey HL, Holder K. Unintentional weight loss in older adults. *Am Fam Physician.* 2014;89(9):718-22.
7. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. Nutrition risk factors for institutionalization in a free-living functionally dependent elderly population. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(6):579-87.
8. Moriguti JC, Das SK, Saltzman E, Corrales A, McCrory MA, Greenberg AS, Roberts SB. Effects of a 6-week hypocaloric diet on changes in body composition, hunger, and subsequent weight regain in healthy young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(12):B580-7.
9. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options - a mini-review. *Gerontology.* 2014;60(4):294-305.
10. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older P, the Extended Group for E. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.
11. Smoliner C, Sieber CC, Wirth R. Prevalence of sarcopenia in geriatric hospitalized patients. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2014;15(4):267-72.
12. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM, Vellas B. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-50.
13. Azzolino D, Arosio B, Marzetti E, Calvani R, Cesari M. Nutritional Status as a Mediator of Fatigue and Its Underlying Mechanisms in Older People. *Nutrients.* 2020;12(2).
14. Moreh E, Jacobs JM, Stessman J. Fatigue, function, and mortality in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(8):887-95.
15. Schlemmer M, Suchner U, Schapers B, Duerr EM, Alteheld B, Zwingers T, Stehle P, Zimmer HG. Is glutamine deficiency the link between inflammation, malnutrition, and fatigue in cancer patients? *Clinical nutrition.* 2015;34(6):1258-65.
16. Fereshtehnejad SM, Ghazi L, Shafieesabet M, Shahidi GA, Delbari A, Lokk J. Motor, psychiatric and fatigue features associated with nutritional status and its effects on quality of life in Parkinson's disease patients. *PLoS One.* 2014;9(3):e91153.
17. Zengarini E, Ruggiero C, Perez-Zepeda MU, Hoogendijk EO, Vellas B, Mecocci P, Cesari M. Fatigue: Relevance and implications in the aging population. *Exp Gerontol.* 2015;70:78-83.

18. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA, Gromada J, Brozinick JT, Hawkins ED, Wroblewski VJ, Li DS, Mehrbod F, Jaskunas SR, Shanafelt AB. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(6):1627-35.
19. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front Physiol*. 2019;10:419.
20. Keane FM, Yao TW, Seelk S, Gall MG, Chowdhury S, Poplawski SE, Lai JH, Li Y, Wu W, Farrell P, Vieira de Ribeiro AJ, Osborne B, Yu DM, Seth D, Rahman K, Haber P, Topaloglu AK, Wang C, Thomson S, Hennessy A, Prins J, Twigg SM, McLennan SV, McCaughan GW, Bachovchin WW, Gorrell MD. Quantitation of fibroblast activation protein (FAP)-specific protease activity in mouse, baboon and human fluids and organs. *FEBS Open Bio*. 2013;4:43-54.
21. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell metabolism*. 2007;5(6):415-25.
22. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell metabolism*. 2007;5(6):426-37.
23. Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, Bina HA, Eriksson M, Hafstrom I, Dahlin M, Amark P, Angelin B, Rudling M. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell metabolism*. 2008;8(2):169-74.
24. Fazeli PK, Lun M, Kim SM, Bredella MA, Wright S, Zhang Y, Lee H, Catana C, Klibanski A, Patwari P, Steinhauser ML. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(12):4601-11.
25. Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, Mohammadi M, Finck BN, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Burgess SC. FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(26):10853-8.
26. Staiger H, Keuper M, Berti L, Hrabe de Angelis M, Haring HU. Fibroblast Growth Factor 21-Metabolic Role in Mice and Men. *Endocr Rev*. 2017;38(5):468-88.
27. Itoh N. FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:107.
28. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Integrated stress response stimulates FGF21 expression: Systemic enhancer of longevity. *Cell Signal*. 2017;40:10-21.
29. Hanks LJ, Gutierrez OM, Bamman MM, Ashraf A, McCormick KL, Casazza K. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2015;2(2):77-82.
30. Tezze C, Romanello V, Desbats MA, Fadini GP, Albiero M, Favaro G, Ciciliot S, Soriano ME, Morbidoni V, Cerqua C, Loeffler S, Kern H, Franceschi C, Salvioli S, Conte M, Blaauw B, Zampieri S, Salviati L, Scorrano L, Sandri M. Age-Associated Loss of OPA1 in Muscle Impacts Muscle Mass, Metabolic Homeostasis, Systemic Inflammation, and Epithelial Senescence. *Cell metabolism*. 2017;25(6):1374-89 e6.
31. Conte M, Ostan R, Fabbri C, Santoro A, Guidarelli G, Vitale G, Mari D, Sevini F, Capri M, Sandri M, Monti D, Franceschi C, Salvioli S. Human Aging and Longevity Are Characterized by High Levels of Mitokines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(5):600-7.
32. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Regulation of longevity by FGF21: Interaction between energy metabolism and stress responses. *Ageing Res Rev*. 2017;37:79-93.
33. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
34. Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S, Springer J, Anker SD, Lainscak M. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e79603.
35. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Ni Bhuachalla E, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):199-211.
36. Stobaus N, Kupferling S, Lorenz ML, Norman K. Discrepancy between body surface area and body composition in cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(8):1151-6.

37. Panje CM, Hong L, Hayoz S, Baracos VE, Herrmann E, Garcia Schuler H, Meier UR, Henke G, Schacher S, Hawle H, Gerard MA, Ruhstaller T, Plasswilm L, Swiss Group for Clinical Cancer R. Skeletal muscle mass correlates with increased toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A SAKK 75/08 substudy. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):166.
38. Wilson MM, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, Diebold MR, Morley JE. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *The American journal of clinical nutrition.* 2005;82(5):1074-81.
39. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research G. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
40. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159(4):413-21.
41. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *Journal of pain and symptom management.* 2003;25(5):449-58.
42. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* 1999;85(5):1186-96.
43. Gingrich A, Volkert D, Kiesswetter E, Thomanek M, Bach S, Sieber CC, Zopf Y. Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):120.
44. Malafarina V, Uriz-Otano F, Gil-Guerrero L, Iniesta R. The anorexia of ageing: physiopathology, prevalence, associated comorbidity and mortality. A systematic review. *Maturitas.* 2013;74(4):293-302.
45. Stobaus N, Muller MJ, Kupferling S, Schulzke JD, Norman K. Low Recent Protein Intake Predicts Cancer-Related Fatigue and Increased Mortality in Patients with Advanced Tumor Disease Undergoing Chemotherapy. *Nutr Cancer.* 2015;67(5):818-24.
46. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs.* 1994;17(5):367-78.
47. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev.* 2016;26:53-61.
48. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med.* 2013;368(2):100-2.
49. Oost LJ, Kustermann M, Armani A, Blaauw B, Romanello V. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2019;10(3):630-42.
50. Hao RH, Gao JL, Li M, Huang W, Zhu DL, Thynn HN, Dong SS, Guo Y. Association between fibroblast growth factor 21 and bone mineral density in adults. *Endocrine.* 2018;59(2):296-303.
51. Samms RJ, Lewis JE, Norton L, Stephens FB, Gaffney CJ, Butterfield T, Smith DP, Cheng CC, Perfield JW, 2nd, Adams AC, Ebling FJP, Tsintzas K. FGF21 Is an Insulin-Dependent Postprandial Hormone in Adult Humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2017;102(10):3806-13.
52. Micanovic R, Raches DW, Dunbar JD, Driver DA, Bina HA, Dickinson CD, Kharitonov A. Different roles of N- and C- termini in the functional activity of FGF21. *J Cell Physiol.* 2009;219(2):227-34.
53. Fazeli PK, Faje AT, Cross EJ, Lee H, Rosen CJ, Bouxsein ML, Klibanski A. Serum FGF-21 levels are associated with worsened radial trabecular bone microarchitecture and decreased radial bone strength in women with anorexia nervosa. *Bone.* 2015;77:6-11.
54. Dostalova I, Kavalkova P, Haluzikova D, Lacinova Z, Mraz M, Papezova H, Haluzik M. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93(9):3627-32.

55. Kosmiski L, Schmiege SJ, Mascolo M, Gaudiani J, Mehler PS. Chronic starvation secondary to anorexia nervosa is associated with an adaptive suppression of resting energy expenditure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):908-14.
56. Kohara M, Masuda T, Shiizaki K, Akimoto T, Watanabe Y, Honma S, Sekiguchi C, Miyazawa Y, Kusano E, Kanda Y, Asano Y, Kuro OM, Nagata D. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178971.
57. Erickson A, Moreau R. The regulation of FGF21 gene expression by metabolic factors and nutrients. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;30(1).
58. 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(5):489-95.
59. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med*. 2019;8(1):86-101.
60. Yang M, Shen Y, Tan L, Li W. Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019;156(1):101-11.
61. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, A MWJS, Pichard C, Espen. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clinical nutrition*. 2004;23(6):1430-53.
62. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles 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". *Clinical nutrition*. 2010;29(2):154-9.
63. Shuman-Paretsky MJ, Belser-Ehrlich J, Holtzer R. Psychometric properties of the Brief Fatigue Inventory in community-dwelling older adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(8):1533-9.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kristina Franz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Bedeutung eines ungewollten Gewichtsverlustes im höheren Lebensalter“* / *„Importance of involuntary weight loss in old age“* 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/innen 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) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift der Doktorandin, Kristina Franz

9. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Kristina Franz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman. *Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital*. *Nutrients* 2019. 10;11(10):2415.

DOI: 10.3390/nu11102415

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

Beitrag im Einzelnen:

- Screening und Rekrutierung der StudienteilnehmerInnen
- Datenerhebung: Vorbereitung und Durchführung der Untersuchung der StudienteilnehmerInnen
- Datendokumentation
- Literaturrecherche
- Statistische Analysen
- Erstellung aller Abbildungen und aller Tabellen im Manuskript
- Erstellung des Manuskriptes
- Einreichung beim Journal
- Durchführung der Korrekturarbeiten im Rahmen des Revisionsprozesses mit Unterstützung von K. Norman

Publikation 2

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan and K Norman. *Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.* Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI: 10.1016/j.nut.2018.11.004

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

Beitrag im Einzelnen:

- Screening und Rekrutierung der StudienteilnehmerInnen
- Datenerhebung: Vorbereitung und Durchführung der Untersuchung der StudienteilnehmerInnen
- Durchführung der Blutentnahmen und präanalytischen Serumaufbereitung
- Datendokumentation
- Literaturrecherche
- Statistische Analysen
- Erstellung aller Abbildungen und aller Tabellen im Manuskript
- Erstellung des Manuskriptes
- Einreichung beim Journal
- Durchführung der Korrekturarbeiten im Rahmen des Revisionsprozesses mit Unterstützung von K. Norman

Publikation 3

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan and K Norman. *Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer*. Age and Ageing 2019. 48:413-418.

DOI: 10.1093/ageing/afy212

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit am Erstellen des wissenschaftlichen Konzeptes für das Manuskript
- Literaturrecherche
- Diskussion der statistischen Analysen und der Ergebnisse
- Diskussion des Manuskriptes
- Unterstützung bei Korrekturarbeiten im Rahmen des Revisionsprozesses

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin, Prof. Dr. rer. medic.
Kristina Norman

Unterschrift der Doktorandin, Kristina Franz

10. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

10.1. Publikation 1

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman

Severe weight loss and its association with fatigue in old patients at discharge from a geriatric hospital.

Nutrients 2019. 10;11(10):2415.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.3390/nu11102415>

Impact Factor: 4.546 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 17 out of 89

10.2. Publikation 2

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman

Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.

Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman

Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.

Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman

Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.

Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman

Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.

Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman

Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.

Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman

Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.

Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman

Higher serum levels of fibroblast growth factor 21 in old patients with cachexia.

Nutrition 2019. 63-64: 81-86.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.004>

Impact Factor: 3.639 (2019)

Category: Nutrition and Dietetics

Ranking: 33 out of 89

10.3. Publikation 3

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, K Norman

Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer.

Age and Ageing 2019. 48(3):413-418.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy212>

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, K Norman

Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer.

Age and Ageing 2019. 48(3):413-418.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy212>

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, K Norman

Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer.

Age and Ageing 2019. 48(3):413-418.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy212>

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, K Norman

Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer.

Age and Ageing 2019. 48(3):413-418.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy212>

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, K Norman

Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer.

Age and Ageing 2019. 48(3):413-418.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy212>

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, K Norman

Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer.

Age and Ageing 2019. 48(3):413-418.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy212>

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, K Norman

Impact of sarcopenia on 1-year mortality in older patients with cancer.

Age and Ageing 2019. 48(3):413-418.

DOI-Verlinkung: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy212>

Impact Factor: 4.902 (2019)

Category: Geriatrics and Gerontology

Ranking: 6 out of 51

11. Lebenslauf

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

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

12. Publikationsliste

Originalarbeiten

C Herpich, **K Franz**, M Ost, L Otten, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Associations Between Serum GDF15 Concentrations, Muscle Mass and Strength Show Sex-Specific Differences in Older Hospital Patients. Rejuvenation Research. 2020. Accepted.
IF 2018: 3.811

K Franz, L Otten, U Müller-Werdan, W Doehner, K Norman. Severe Weight Loss and Its Association with Fatigue in Old Patients at Discharge from a Geriatric Hospital. Nutrients. 2019; 11 (10): 2415.
IF 2019: 4.546

K Franz, M Ost, L Otten, C Herpich, V Coleman, A-S Endres, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Higher Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 in Old Patients with Cachexia. Nutrition. 2019; 63-64:81-86.
IF 2019: 3.639

L Otten, N Stobäus, **K Franz**, L Genton, U Müller-Werdan, R Wirth, K Norman. Impact of Sarcopenia on 1-year Mortality in Older Patients with Cancer. Age and Ageing. 2019; 48(3):413-418.
IF 2019: 4.902

E Preis, **K Franz**, E Siegert, A Makowka, C March, G Riemekasten, E Cereda, K Norman. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. European Journal of Clinical Nutrition. 2018;72(4):504-510.
IF 2019: 3.291

Übersichtsarbeiten

K Franz, K Norman. Trinknahrung zur Therapie der Mangelernährung nach Krankenhausentlassung. Nutrition News 01/2017.

K Franz, U Müller-Werdan, K Norman. Ernährung und Mangelernährung im Alter. Klinikarzt 11/2017.

Kongressbeiträge

K Franz, N Unterleider, A Rödel, SJ Rochau, T Rothfelder, V Aykac, U Müller-Werdan, K Norman. Determinants of Anorexia at Admission to the Geriatric Hospital. 42. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) virtueller Kongress, 19. - 21.09.2020.

K Franz, N Unterleider, A Rödel, SJ Rochau, T Rothfelder, V Aykac, U Müller-Werdan, K Norman. Anorexia in old age as a predictor of fatigue and impaired quality of life at admission to an acute geriatric clinic. 42. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) virtueller Kongress, 19. - 21.09.2020.

K Franz, N Unterleider, A Rödel, SJ Rochau, T Rothfelder, V Aykac, U Müller-Werdan, K Norman. Frailty Syndrome in Old Patients with Chronic Wounds: Data from a Prospective, Longitudinal Observational Study (WONDER).

42. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) virtueller Kongress, 19. - 21.09.2020.

K Franz, N Unterleider, A Rödel, SJ Rochau, T Rothfelder, V Aykac, U Müller-Werdan, K Norman. Determinanten einer Anorexie bei Aufnahme in eine akut-geriatrische Klinik. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2020; 45: 236-237.

Ernährung 2020, 19. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2020.

K Franz, N Unterleider, A Rödel, SJ Rochau, T Rothfelder, V Aykac, U Müller-Werdan, K Norman. Anorexie im Alter als Prädiktor der Fatigue und beeinträchtigter Lebensqualität bei älteren Patient:innen bei Aufnahme in eine akut-geriatrische Klinik. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2020; 45: 217-218.

Ernährung 2020, 19. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2020.

K Franz, N Unterleider, A Rödel, SJ Rochau, T Rothfelder, V Aykac, U Müller-Werdan, K Norman. Frailty Syndrom bei älteren Patient:innen mit chronischen Wunden: Daten aus einer prospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie (WONDER). Aktuelle Ernährungsmedizin. 2020; 45: 237,

Ernährung 2020, 19. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2020.

K Franz, L Otten, C Herpich, U. Haß, V. Aykac, Müller-Werdan, K Norman. Nutritional status in old patients with wound healing disorders at hospital admission. Clinical Nutrition. 2019; 38(1):124.

41. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2019, Krakow, Polen. 31.08. - 03.09.2019. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, C Herpich, U. Haß, V. Aykac, Müller-Werdan, K Norman. Ernährungssituation bei älteren Patienten mit Wundheilungsstörung bei Krankenhausaufnahme. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2019; 44(02): 151-152.

Ernährung 2019, 18. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2019, Bregenz, Österreich. 16.05. - 18.05.2019. Freier Vortrag.

K Franz, M Ost, C Herpich, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Elevated Serum Growth Differentiation Factor 15 Levels in Geriatric Patients – Association with Sarcopenia and Physical Parameters. Innovation in Aging. 2018; 2(1): 299.

The Gerontological Society of America (GSA) Kongress 2018, Boston, USA. 14.11. - 18.11.2018. Poster Präsentation.

K Franz, M Ost, C Herpich, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Higher Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 in Geriatric Patients with Cachexia. Innovation in Aging. 2018; 2(1): 300.

The Gerontological Society of America (GSA) Kongress 2018, Boston, USA. 14.11. - 18.11.2018, Poster Präsentation.

K Franz, M Ost, C Herpich, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Elevated Serum Growth Differentiation Factor 15 Levels in Geriatric Patients – Association with Sarcopenia and Physical Parameters. Clinical Nutrition. 2018; 37(1):207.

40. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2018, Madrid, Spanien. 01.09. - 04.09.2018. Poster Präsentation.

K Franz, M Ost, C Herpich, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Higher Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 21 in Geriatric Patients with Cachexia. *Clinical Nutrition*. 2018; 37(1):28-29.

40. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2018, Madrid, Spanien. 01.09. - 04.09.2018. Poster Präsentation.

K Franz, M Ost, C Herpich, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Assoziation zwischen erhöhten FGF21 Konzentrationen und Kachexie-Anorexie Syndrom bei älteren Patienten. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2018; 43(03): 213-214.

Ernährung 2018, 17. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2018, Kassel, Deutschland. 21.06. - 23.06.2018 Freier Vortrag.

K Franz, L Otten, L Bahr, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Mobility, functional status and fatigue in malnourished, geriatric patients at hospital discharge. *Clinical Nutrition*. 2017; 36.1; 110.

39. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2016, Den Haag, Niederlande. 09.09. - 12.09.2017. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, L Bahr, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Post-hospital syndrome: determinants of readmission in malnourished, geriatric patients within 3 months of hospital discharge. *Clinical Nutrition*. 2016; 36.1; 110.

39. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2016, Den Haag, Niederlande. 09.09. - 12.09.2017. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, L Bahr, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Gehgeschwindigkeit als funktioneller Parameter für Frailty bei mangelernährten, geriatrischen Patienten bei Krankenhausentlassung. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2017;50(Suppl 3):97-152.

29. Jahreskongresses der Gerontologie und Geriatrie (DGG-DGGG) 2017, Frankfurt am Main, Deutschland. 28.09. - 30.09.2017. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, L Bahr, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Mangelernährung geriatrischer Patienten bei Krankenhausentlassung: Risikofaktoren. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2017;50(Suppl 3):97-152.

29. Jahreskongresses der Gerontologie und Geriatrie (DGG-DGGG) 2017, Frankfurt am Main, Deutschland. 28.09. - 30.09.2017. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, L Bahr, U Müller-Werdan, K Norman. Energy intake and functional limitations in malnourished, geriatric patients at hospital discharge. *Innovation in Aging*. 2017; Volume 1, Issue suppl(1): 551.

21. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Kongress in Gerontologie und Geriatrie 2017, San Francisco, USA. 23.07. - 27.07.2017. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, L Bahr, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Post-Hospital Syndrom: Einflussfaktoren auf die Rehospitalisierung bei mangelernährten, geriatrischen Patienten 3 Monate nach einer Krankenhausentlassung. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2017; 42(03): 241-272.

Ernährung 2017, 16. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2017, Zürich, Schweiz. 29.06. - 02.07.2017. Freier Vortrag.

K Franz, L Otten, L Bahr, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Mobilität, funktioneller Zustand und Fatigue bei mangelernährten, geriatrischen Patienten bei Krankenhausentlassung. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2017; 42(03): 241-272.
Ernährung 2017, 16. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2017, Zürich, Schweiz 29.06. - 01.07.2017. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, J Kiselev, K Norman. Phase Angle and the Association with Strength, Frequency of falls and Frailty in Geriatric Patients. Clinical Nutrition. 2016; Vol. 35, S160-S161.
38. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2016, Kopenhagen, Dänemark. 17.09. - 20.07.2016. Poster Präsentation.

K Franz, L Otten, J Kiselev, K Norman. Phasenwinkel und der Zusammenhang mit Kraft, Sturzhäufigkeit und Frailty bei geriatrischen Patienten. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2016; 41 - V21.
Ernährung 2016, 15. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2016, Dresden, Deutschland. 09.06. - 11.06.2016. Freier Vortrag.

Kongressbeiträge mit Koautorenschaft

C Herpich, U Haß, **K Franz**, K Norman. Postprandial Response of FGF21 in Older Adults. 42. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) virtueller Kongress, 19. - 21.09.2020.

C Herpich, M Ost, **K Franz**, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Mitochondrial Respiration in Fatigue Syndrome during Ageing 42. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) virtueller Kongress, 19. - 21.09.2020.

C Herpich, U Haß, **K Franz**, K Norman. Assoziationen von FGF21 mit metabolischen Parametern im Alter. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2020; 45: 218.
Ernährung 2020, 19. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2020.

C Herpich, M Ost, **K Franz**, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Mitochondriale Atmungskapazität bei Fatigue im Alter. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2020; 45: 239.
Ernährung 2020, 19. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2020.

M Tank, L Otten, N Stobäus, J Heßling, **K Franz**, Norman K. Prevalence of dietary supplement use in patients with cancer. 34. Deutscher Krebs Kongress (DKK) 2020, Berlin, Deutschland. 23.02. - 26.02.2020. Poster Präsentation.

L Otten, **K Franz**, C Herpich, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Functional Limitations, Frailty and Quality of Life in Malnourished, Geriatric Patients at Hospital Discharge. Innovation in Aging. 2018; 2(1): 718-719.
The Gerontological Society of America (GSA) Kongress 2018, Boston, USA. 14.11. - 18.11.2018. Poster Präsentation.

C Herpich, M Ost, **K Franz**, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Association of Higher IL-6, TNF-alpha and IFN-gamma Levels with Health-Related Quality of Life in Older Patients. Clinical Nutrition. 2018; 37(1):44.

40. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2018, Madrid, Spanien. 01.09. - 04.09.2018 Poster Präsentation.

C Herpich, M Ost, **K Franz**, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Pro-Inflammatory Cytokines are associated with Functional Parameters. Clinical Nutrition. 2018; 37(1):57-58.

40. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2018, Madrid, Spanien. 01.09. - 04.09.2018. Poster Präsentation.

C Herpich, M Ost, **K Franz**, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. SARC-F is reflective of Elevated Circulatory Levels of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines. Clinical Nutrition. 2018; 37(1):58.

40. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2018, Madrid, Spanien. 01.09. - 04.09.2018. Poster Präsentation.

C Herpich, M Ost, **K Franz**, L Otten, A-S Endres, V Coleman, S Klaus, U Müller-Werdan, K Norman. Erhöhte GDF15 Konzentrationen bei sarkopenen Patienten. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2018; 43(03): 216-217

Ernährung 2018, 17. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2018, Kassel, Deutschland. 21.06. - 23.06.2018. Freier Vortrag.

L Otten, **K Franz**, C Herpich, J Kiselev, U Müller-Werdan, K Norman. Funktionelle Einschränkungen, Frailty und Lebensqualität bei mangelernährten, geriatrischen Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2018; 43(03): 215-216

Ernährung 2018, 17. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2018, Kassel, Deutschland. 21.06. - 23.06.2018 Freier Vortrag.

L Otten, **K Franz**, J Kiselev, K Norman. Der Einfluss einer 3-monatigen poststationären Ernährungsintervention auf funktionelle Parameter bei älteren Menschen mit Frailty – eine randomisierte kontrollierte Studie. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2016; 41 - V20.

Ernährung 2016, 15. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2016, Dresden, Deutschland. 09.06. - 11.06.2016. Freier Vortrag.

L Otten, **K Franz**, J Kiselev, K Norman. Einflussfaktoren für die Verbesserung des Ernährungszustandes bei gebrechlichen älteren Menschen nach dem Krankenhausaufenthalt. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2016; 41 - V21.

Ernährung 2016, 15. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2016, Dresden, Deutschland. 09.06. - 11.06.2016. Freier Vortrag.

L Otten, **K Franz**, J Kiselev, E Steinhagen-Tiessen, U Müller-Werdan, R Eckardt, D Spira, K Norman. Effect of a three month post-hospital nutritional intervention on functional performance in frail and malnourished adults -a randomized controlled study. Clinical Nutrition. 2016, Vol 35,S161.

38. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2016, Kopenhagen, Dänemark. 17.09. - 20.07.2016. Poster Präsentation.

L Otten, **K Franz**, J Kiselev, E Steinhagen-Tiessen, U Müller-Werdan, R Eckardt, D Spira, K Norman. Improving Nutritional Status in the Frail Old after Hospital Discharge - Influencing Factors. Clinical Nutrition. 2016; Vol. 35, S161.

38. European Society for Clinical Nutrition & Metabolism (ESPEN) Kongress 2016, Kopenhagen, Dänemark. 17.09. - 20.07.2016. Poster Präsentation.

13. Danksagung

Frau Prof. Dr. rer. medic. Kristina Norman gebührt mein herzlichster Dank für die vielseitige Betreuung und die Ermöglichung der Promotion. Mit ihrer Erfahrung, Vertrauen und Unterstützung hat sie maßgeblich meinen bisherigen wissenschaftlichen Werdegang geprägt.

Weiterhin danke ich vielmals Frau Prof. Dr. med. Ursula Müller-Werdan, die als Klinikdirektorin stets die klinische Ernährungsforschung unterstützt hat.

Auch bedanke ich mich herzlich bei allen KoautorInnen Frau Dr. rer. medic. Lindsey Otten, Frau Dr. rer. medic. Nicole Stobäus, Frau M.sc. Catrin Herpich, Herrn Dr. rer. nat. Mario Ost, Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Doehner, Frau Prof. Dr. rer. nat. Susanne Klaus, Frau Dr. rer. nat. Verena Coleman, Frau Dr. med. Anna-Sophie Endres, Frau Prof. Dr. med. Laurence Genton und Herrn Prof. Dr. med. Rainer Wirth für ihre konstruktive Kritik und hilfreichen Anregungen.

Ich hatte die große Freude durch meine lieben KollegInnen Lindsey Otten, Lina Bahr, Nicole Stobäus, Catrin Herpich und Mario Ost in verschiedenen Bereichen begleitet und unterstützt zu werden. Ich bedanke mich innigst für die Hilfsbereitschaft, die Ermunterungen und unsere warmherzige Freundschaft.

Ein besonderer Dank gebührt meiner gesamten Familie und meinen engsten Freunden, beispielsweise Katia und Anja, die meinen bisherigen Lebensweg unterstützt haben. Insbesondere meinem Lebensgefährten Yasha danke ich herzlich für den stets starken, unermüdlichen und emotionalen Rückhalt über die Dauer meiner gesamten Promotion.

Abschließend widme ich diese Arbeit allen StudienteilnehmerInnen.