

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und
Gastroenterologie (einschließlich Arbeitsbereich Stoffwechselstörungen)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Bedeutung der Körperzusammensetzung und Nahrungsaufnahme als
Risikofaktoren für einen verschlechterten Verlauf bei Patienten mit
Tumorerkrankung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Stobäus
aus Hagenow

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstrakt.....	1
Abstract.....	3
Einleitung	5
Methodik	8
Ergebnisse	10
Diskussion	14
Literaturverzeichnis.....	20
Eidesstattliche Versicherung	21
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	21
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	23
Lebenslauf	47
Publikationsliste	49
Danksagung	52

Zusammenfassung

Abstrakt

Onkologische Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung häufig Begleiterscheinungen, die mit einer beeinträchtigten Lebensqualität, reduzierten Verträglichkeit der Therapie und einer verschlechterten Prognose einhergehen. Zu diesen Beschwerden gehören die Kachexie und tumorassoziierte Fatigue, die mit einer verringerten Nahrungsaufnahme, verschlechterten Körperzusammensetzung sowie verringerten Leistungsfähigkeit assoziiert sind. Die frühe Erfassung dieser Risikofaktoren ist in der Behandlung von Tumorpatienten somit von großer Bedeutung.

Der Phasenwinkel, ein direkt gemessener Rohwert der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA), hat als Indikator der Körperzusammensetzung zunehmend an wissenschaftlichem Interesse gewonnen. In einem Kollektiv an stationär behandelten, onkologischen Patienten wurde erstmals die prognostische Bedeutung des Phasenwinkels unter Berücksichtigung der alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Referenzwerte untersucht. Der Phasenwinkel unter der fünften Referenzperzentile war mit einem schlechteren Ernährungs- und funktionellen Status, einer verschlechterten Lebensqualität und gesteigerter Mortalität assoziiert. Der anhand der Referenzwerte standardisierte Phasenwinkel erwies sich nicht nur als signifikanter Prädiktor einer Kachexie und verschlechterter Muskelkraft, sondern hatte auch eine höhere prognostische Aussagekraft in Bezug auf die 6-Monats-Mortalität als Kachexie oder Krankheitsschwere. Die Ergebnisse zeigen, dass der Phasenwinkel zur Identifikation von Risikopatienten herangezogen werden kann, die von einer intensiveren medizinischen und ernährungsmedizinischen Therapie profitieren könnten.

Da die Körperzusammensetzung auch für die Therapieverträglichkeit der Chemotherapie von Bedeutung ist, wurde die Variabilität der anhand der BIA berechneten fettfreien Masse (FFM) im Vergleich zur Körperoberfläche bei onkologischen Patienten analysiert. Bei mehr als 30% der untersuchten Patienten wurde eine signifikante Abweichung der FFM von der jeweiligen Norm festgestellt, wobei besonders Frauen häufig davon betroffen waren. Eine verringerte FFM war mit einem verschlechterten funktionellen Status und einer stärker ausgeprägten Fatigue assoziiert. Zudem war eine niedrige FFM, neben Alter und Tumorstadium, ein unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität.

Des Weiteren entwickeln viele Patienten im Zuge ihrer Tumorerkrankung und Behandlung eine Anorexie, die mit einer verringerten Nahrungsaufnahme einhergeht. Im Rahmen einer Studie an chemotherapierten Patienten mit einer hohen Prävalenz der Fatigue, wurde die Bedeutung einer verringerten Protein- bzw. Energieaufnahme untersucht. Die Mehrheit der Studienpatienten wies eine inadäquate Proteinaufnahme unter 1 g/Kilogramm Körpergewicht auf. Die zu geringe Proteinzufuhr galt neben Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit und Alter als stärkste Determinante der Fatigue. Außerdem waren eine verringerte Proteinaufnahme, das Geschlecht, die Anzahl an Komorbiditäten und der FFM-Index signifikante Prädiktoren einer gesteigerten 6-Monats-Mortalität.

Die Ergebnisse der drei Publikationen zeigen, dass ein verringerter Phasenwinkel, eine verschlechterte Körperzusammensetzung sowie eine verminderte Proteinaufnahme einen entscheidenden Einfluss auf Leistungsfähigkeit, Fatigue und Mortalität bei onkologischen Patienten nimmt. Die Erfassung dieser Risikofaktoren sollte daher im Rahmen der Behandlung eine besondere Beachtung finden.

Abstract

Cancer patients often develop problems which are accompanied by impaired quality of life, tolerability of therapy or even clinical outcome. These problems can include cachexia and cancer-related fatigue, which are associated with decreased nutritional intake, impaired body composition and function. The early assessment of these risk factors is important for the treatment of cancer patients.

The phase angle, a raw parameter of the bioelectrical impedance analysis (BIA), has gained much attention in the last years. We investigated the prognostic value of phase angle considering the age-, sex- and BMI-stratified reference values in hospitalised cancer patients. A phase angle below the fifth percentile of the reference values was associated with impaired nutritional and functional status, quality of life and increased mortality. Based on the reference values standardised phase angle was identified as a predictor of cachexia and impaired muscle function. Furthermore, it was a stronger indicator of 6-month mortality than cachexia or disease severity. These results indicate that the phase angle is a useful parameter for the identification of patients at risk and who would profit from a more intensive medical and nutritional therapy.

Body composition is likely a factor which influences therapy tolerability. We therefore investigated the variability of fat-free mass (FFM) using the BIA, while considering the body surface area. More than 30% of the patients had a FFM differing from the respective norm and especially women were affected by low FFM. Low FFM was associated with impaired functional status and increased fatigue. Furthermore, next to age and advanced disease, low FFM was an independent predictor of increased 1-year mortality.

Cancer patients often suffer from anorexia, which is accompanied by reduced nutritional intake. The impact of low protein and energy intake was investigated in patients with high prevalence of cancer-related fatigue and undergoing chemotherapy. The majority of the patients showed low recent protein intake below 1g/kilogram body weight, which was shown to be the strongest impact factor on cancer-related fatigue, next to nausea/vomiting, insomnia and age. Moreover, reduced protein intake, male sex, number of comorbidities as well as FFM-Index were significant predictors of increased 6-month mortality.

The results of the three papers suggest that impaired phase angle, body composition and protein intake are relevant factors for the functionality, fatigue and mortality in

oncological patients. Therefore, particular attention should be given to the assessment of these risk factors in the treatment of cancer patients.

Einleitung

Maligne Tumorerkrankungen stellen nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen dar. Neben der primären Erkrankung erleiden viele Patienten aufgrund von Stoffwechseleränderungen oder Therapien Begleiterscheinungen, die mit einer Verschlechterung der Lebensqualität, Verträglichkeit der Therapie oder sogar Verschlechterung der Prognose einhergehen können.

Eine dieser Begleiterscheinungen ist die tumorbedingte Kachexie. Laut internationalem Konsensus liegt eine Kachexie bei einem ungewollten Gewichtsverlust von über 5% in den vergangenen sechs Monaten bzw. bei einem anhaltenden Gewichtsverlust von mindestens 2% bei gleichzeitig verringertem Body Mass Index (BMI, $< 20 \text{ kg/m}^2$) oder gleichzeitigem Vorliegen einer Sarkopenie vor (1). Das multifaktorielle Syndrom der Kachexie ist demnach durch einen anhaltenden Verlust an fettfreier Masse (FFM) mit oder ohne gleichzeitigen Verlust an Fettmasse charakterisiert. Ursachen für eine tumorbedingte Kachexie sind dabei vielschichtig und resultieren neben lokalen Effekten des Tumors auch aus Reaktionen des Körpers auf den Tumor und den Nebenwirkungen der Therapie (2). Die Pathophysiologie ist dabei durch eine negative Protein- und Energiebilanz charakterisiert, die aufgrund einer variablen Kombination aus reduzierter Nahrungsaufnahme und verändertem Stoffwechsel hervorgerufen wird, die nicht vollständig durch eine konventionelle Ernährungstherapie aufgehalten werden kann und zu einer progressiven, funktionellen Verschlechterung führt (1). Die Prävalenz eines signifikanten Gewichtsverlustes, der als wesentliches Kriterium der Kachexie gilt, variiert bei onkologischen Patienten in Abhängigkeit der Art, Lokalisation, des Stadiums der Tumorerkrankung sowie der Antitumorthherapie (3). Wie ältere Studien zeigen, kann die Prävalenz dabei zwischen 30 und 90% betragen (3;4).

Eine Methode zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und somit zur Evaluation der im Rahmen der Kachexie auftretenden Verringerung der FFM, stellt die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) dar. Hierbei handelt es sich um eine Widerstandsmessung gegenüber einem Wechselstrom verschiedener Frequenzen und niedriger Stromstärke im menschlichen Körper. Unter Berücksichtigung der Impedanzparameter (Resistanz und Reaktanz) sowie weiterer körperbezogener Parameter (Größe, Gewicht) können die Körperkompartimente wie Gesamtkörperwasser, FFM und Fettmasse ermittelt werden.

Die FFM stellt ein Verteilungsvolumen von Zytostatika dar und ist somit ein Faktor für die Pharmakokinetik der Zytostatika. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zeigt, dass eine verschlechterte Körperzusammensetzung, die anhand von retrospektiv ausgewerteten Computertomographie-Scans ermittelt wurde, aufgrund von dosislimitierenden Toxizitäten mit einer beeinträchtigten Verträglichkeit der Chemotherapie sowie mit einer gesteigerten Mortalität verbunden ist (5).

Für die korrekte Berechnung der Körperzusammensetzung mit Hilfe der BIA ist jedoch die Verwendung adäquater validierter Formeln zwingend notwendig. Da außerdem gewisse Voraussetzungen wie eine normale Hydratation und ein BMI innerhalb des Bereiches von 16 bis 34 kg/m² nötig sind, haben die im Rahmen der BIA erhobenen Rohwerte an wissenschaftlicher Aufmerksamkeit gewonnen. Der Phasenwinkel (PhA) errechnet sich direkt aus dem Verhältnis der beiden gemessenen Impedanzparametern Resistanz (R) und Reaktanz (Xc) [$\text{arc-Tangens}(Xc/R) \times 180^\circ/\pi$] und unterliegt somit keiner Formel-inhärenten Fehlerquellen. Der Parameter liefert dadurch Informationen über den Zustand der Gewebshydratation sowie die Integrität der Zellmembrane, obwohl die genaue Bedeutung des PhA bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt ist. Dass ein generell niedriger Phasenwinkel jedoch mit einem ungünstigen klinischen Verlauf verbunden ist, wurde bereits exemplarisch in einigen Studien gezeigt und in einem Übersichtsartikel unserer Arbeitsgruppe zusammengefasst (6). Bislang fehlte jedoch die Überprüfung anerkannter populationsbasierter Referenzwerte bei onkologischen Patienten.

Eine verringerte Nahrungsaufnahme ist eine weitere Begleiterscheinung, von der viele onkologische Patienten betroffen sind. Die Gründe der verringerten Nahrungsaufnahme sind ebenfalls multifaktoriell und können auf einen verringerten Antrieb zu essen, chemosensorische Störungen, depressive Verstimmungen, frühzeitige Sättigung sowie gastrointestinale Veränderungen zurückgeführt werden (7). Dies hat zur Folge, dass sowohl Energiedefizite als auch Makro- und Mikronährstoffdefizite auftreten können, welche zahlreiche Konsequenzen für den klinischen Verlauf der Erkrankung haben können.

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren für onkologische Patienten unter Chemotherapie keine genauen Zufuhrempfehlungen für die Proteinaufnahme. Der Bedarf scheint allerdings aufgrund eines höheren Proteinumsatzes und einer gesteigerten Synthese von Akutphase-Proteinen höher zu liegen als bei der gesunden Bevölkerung. Es wird vermutet, dass die Aufnahme von mindestens 1 g Protein pro Kilogramm Körpergewicht

ausreichend ist (8;9), aber auch höhere Zufuhrempfehlungen bis zu 2 g/kg Körpergewicht wurden bereits geäußert (3).

Ein weiteres Syndrom, das häufig im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung auftritt, ist die tumorassoziierte Fatigue. Diese ist als anhaltendes, subjektives Empfinden von Ermüdung oder Erschöpfung definiert, die mit der Tumorerkrankung oder der Behandlung verbunden ist (10). Die Fatigue tritt dabei unverhältnismäßig zur aktuellen Aktivität auf und stört die gewöhnliche Funktion (10). Die spezifischen Mechanismen der Entstehung der tumorassoziierten Fatigue sind nicht vollständig bekannt, aber sowohl physiologische (Anämie, Therapie, Kachexie, Krankheitsschwere, Ausschüttung von Zytokinen), als auch psychosoziale (Depression, Schlafstörungen) Faktoren spielen eine Rolle (11). Bekannt ist jedoch, dass eine Fatigue zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität beiträgt.

Das Ziel dieser Promotion war es, die Bedeutung der Körperzusammensetzung und der Nahrungsaufnahme für die Verfassung und den Verlauf bei onkologischen Patienten zu untersuchen.

Die hier zusammengefassten Publikationen gingen folgenden Fragen nach:

1. Ist die Verwendung von Phasenwinkelreferenzperzentilen prognostisch aussagekräftig hinsichtlich der Muskelkraft, Kachexie, Lebensqualität und 6-Monats-Mortalität bei onkologischen Patienten?
2. Wie hoch ist die Variabilität der FFM als mögliche Determinante der Therapieerträglichkeit im Vergleich zur Körperoberfläche bei onkologischen Patienten?
3. Wie verhält sich die Protein- und Energiezufuhr bei Patienten unter Chemotherapie und welchen Einfluss haben sie auf die tumorassoziierte Fatigue und Mortalität?

Methodik

Design

Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens wurden drei prospektive Beobachtungsstudien mit einem Follow-up von 6 bzw. 12 Monaten durchgeführt. An den Studien nahmen 399 stationär behandelte Tumorpatienten (Publikation 1), 630 Tumorpatienten (Publikation 2) sowie 285 Tumorpatienten unter Chemotherapie (Publikation 3) teil. Die Patienten wurden über den Zweck und Inhalt der Studien informiert und gaben ihr freiwilliges Einverständnis durch eine datierte und unterschriebene Einwilligungserklärung. Die Rekrutierung erfolgte in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (CCM), Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie (CBF), Medizinische Klinik für Onkologie und Hämatologie sowie dem Helios Klinikum Bad Saarow. Die Follow-up-Daten wurden durch den telefonischen Kontakt der Patienten oder durch Abfrage beim Tumorregister ermittelt. Die Ethikkommission der Charité hat ein positives Votum für die Studien erteilt.

Methoden

Die Beurteilung des Ernährungszustandes erfolgte mit Hilfe anthropometrischer Parameter wie Körpergewicht, Körpergröße und Body Mass Index (BMI). Zur Erfassung der Kachexie wurde der Subjective Global Assessment (SGA) und der Patientengenerierte Subjective Global Assessment (PG-SGA) angewandt, wobei sich der PG-SGA vom SGA ableitet und speziell für onkologische Patienten weiterentwickelt wurde. Beide Methoden bestehen aus einem Anamneseteil und einer körperlichen Untersuchung des Patienten. Im Anamneseteil wurden in unterschiedlichem Umfang Veränderungen des Gewichts oder der Nahrungsaufnahme sowie das Auftreten von Symptomen und die Leistungsfähigkeit ermittelt. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde nach Zeichen eines Gewichtsverlustes gesucht. Im PG-SGA wurden zusätzlich Diagnose, Krankheitsstadium, Alter und metabolischer Bedarf berücksichtigt. Die orale Nahrungsaufnahme wurde mit einem 24-h-Recall in Form eines semistrukturierten Interviews erfasst. Zusätzlich erfolgte die Evaluation des Appetits der Patienten mit Hilfe des validierten Fragebogens Council of Nutrition Appetite Questionnaire.

Die Erfassung der Körperzusammensetzung und des Phasenwinkels (PhA) erfolgte mit der tetrapolaren Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA), die nach einem standardisierten Vorgehen durchgeführt wurde. Die fettfreie Masse (FFM, in kg) wurde anhand der Formel von Kyle et al. (12), welche gegen die Dual-Röntgen-Absorptiometrie validiert ist, berechnet und auf die Körpergröße bezogen (fettfreie-Masse-Index; FFMI, in kg/m²). Der PhA wurde direkt aus den Impedanzparametern Resistanz und Reaktanz nach folgender Formel errechnet: $\text{PhA} = \text{Reaktanz} / \text{Resistenz} \times 180^\circ / \pi$. Da der PhA in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und BMI variieren kann, wurde zur Beurteilung der PhA-Werte die fünfte Perzentile der alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Referenzwerte von Bosy-Westphal et al. (13) herangezogen. Um Vergleiche innerhalb der Studienpopulation zu ermöglichen, wurde der standardisierte PhA nach der folgenden Formel ermittelt: $\text{individueller PhA} - \text{Mittelwert der Referenzpopulation} / \text{Standardabweichung der Referenzpopulation}$.

Die Körperoberfläche (KOF) wurde nach der Formel von Dubois berechnet: $\text{KOF} = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$.

Zur Bestimmung der Muskelkraft der onkologischen Patienten wurden die maximale Handkraft, maximale Knieextensionskraft und die maximale expiratorische Flussgeschwindigkeit gemessen. Außerdem wurde der Karnofsky-Index zur Einschätzung des Allgemeinzustands von Tumorpatienten verwendet. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit dem validierten Kernfragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30). Zusätzlich wurde die Fatigue mit Hilfe des Brief Fatigue Inventory (BFI) beurteilt und das Risiko einer Depression anhand der Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-Depressionsskala) bewertet.

Statistik

Die Analyse der erhobenen Daten wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 16, 19 und 20, IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder in Prozenten dargestellt. Für den Vergleich von Daten verschiedener Gruppen kamen in Abhängigkeit der Verteilung Student's t-Tests, Mann-Whitney-U-Tests und Chi²-Tests zur Anwendung. Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Variablen wurden Korrelationen nach Pearson berechnet. Die Bestimmung von Einflussfaktoren erfolgte im Rahmen von

Regressionsanalysen nach dem allgemeinen linearen Modell. Odds Ratios und dazugehörige 95% Konfidenzintervalle wurden für die Identifikation von Risikofaktoren mit Hilfe von Risikofaktoren adjustierten logistischen Regressionsanalysen berechnet. Zur Ermittlung der Risikofaktoren in Bezug auf die Mortalität wurden Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle im Rahmen von Cox-Regressionsanalysen berechnet und zusätzlich Überlebensanalysen grafisch in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Güte des PhA-Grenzwertes wurde mit Hilfe einer Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) und der Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) beurteilt. Das a-priori gewählte Signifikanzniveau lag für alle Tests bei $p < 0,05$.

Ergebnisse

Publikation 1

Norman K, **Stobäus N**, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):612-9.

Im Rahmen dieser Studie wurde die prognostische Bedeutung des Phasenwinkels (PhA) unter der Berücksichtigung der alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Referenzwerte bei 399 stationär behandelten, onkologischen Patienten untersucht. Bei Beurteilung der Verteilung der PhA-Werte zeigte sich, dass beinahe die Hälfte der Patienten einen PhA unterhalb der fünften Referenzperzentile aufwies. Die Verteilung von Alter und Geschlecht unterschied sich dabei nicht zwischen den Patienten unter bzw. über diesem Grenzwert. Insgesamt wiesen 58,1% der Patienten eine Kachexie auf, wobei Patienten der Gruppe mit einem PhA unter der fünften Perzentile signifikant häufiger kachektisch waren als Patienten mit einem PhA oberhalb der fünften Perzentile. Patienten unterhalb der fünften Perzentile waren zudem dadurch gekennzeichnet, dass sie signifikant geringere Werte bei der Handkraft, dem expiratorischen Spitzenfluss und dem Karnofsky Index vorwiesen. Des Weiteren waren die funktionellen Skalen der Lebensqualität (physische, kognitive, soziale Funktion sowie Rollenfunktion) bei diesen Patienten signifikant schlechter ausgeprägt. Gleichzeitig zeigten die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitsverlust und Konstipation eine stärkere Ausprägung. Auch das Risiko einer Depression war bei diesen Patienten signifikant höher. Obwohl die Referenzwerte

BMI-stratifiziert sind, zeigten Patienten mit einem PhA unter der fünften Perzentile einen deutlich niedrigeren BMI. In Bezug auf klinische Parameter wiesen Patienten mit einem PhA unter der fünften Perzentile zudem eine höhere Anzahl der Komorbiditäten und Anzahl der Medikamente/Tag auf, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war gleichzeitig signifikant länger als bei Patienten oberhalb der fünften Perzentile. Allerdings waren keine Unterschiede in Bezug auf die Krankheitsdauer festzustellen. Zudem wurde bei den Patienten unterhalb der fünften Referenzperzentile ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko festgestellt.

Bei der Verwendung des anhand der Referenzwerte ermittelten standardisierten PhA, zeigten 64,4% der Patienten einen standardisierten PhA kleiner -1 Standardabweichung (SD), welches einer Abweichung von mehr als einer SD von dem erwarteten alters-, geschlechts- und BMI-spezifischen Durchschnittswert entspricht. Bei der Analyse von Einflussfaktoren auf die maximale isometrische Handkraft war der standardisierte PhA neben den bekannten Determinanten Alter, Geschlecht und Kachexie in einer Regressionsanalyse nach dem allgemeinen linearen Model ein unabhängiger Prädiktor. Im Vergleich dazu hatten die Krankheitsschwere, Tumorentität und Art der Behandlung keinen signifikanten Einfluss. In einer multinominalen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass ein hoher standardisierter PhA die stärkste Assoziation mit dem Vorliegen einer moderaten und schweren Kachexie neben dem BMI hatte, wohingegen ein hohes Alter und ein fortgeschrittenes Tumorstadium einen negativen Einfluss auf die Kachexie hatten. Der standardisierte PhA war zudem neben der Kachexie und der Krankheitsschwere ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor der 6-Monats-Mortalität. In einer ROC-Analyse zeigte der standardisierte PhA eine höhere AUC und dadurch eine bessere Vorhersagekraft in Bezug auf das Überleben als die Kachexie oder die Krankheitsschwere.

Publikation 2

Stobäus N, Küpferling S, Lorenz ML, Norman K. Discrepancy between body surface area and body composition in cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(8):1151-6.

In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt 630 onkologischen Patienten die Prävalenz einer niedrigen fettfreien Masse (FFM) unter Berücksichtigung der Körperoberfläche (KOF) untersucht. Die FFM betrug im Durchschnitt $49,3 \pm 10,3$ kg und rangierte zwischen 26,0 kg und 78,1 kg. Die KOF war $1,83 \pm 0,20$ m² und bewegte

zwischen 1,30 m² und 2,47 m². Sowohl bei der FFM als auch der KOF wiesen Männer erwartungsgemäß signifikant höhere Werte als Frauen auf. Anhand der KOF wurden die Patienten in sechs Kategorien (<1,6 m²; ≥1,6-1,69 m²; ≥1,7-1,79 m²; ≥1,8-1,89 m²; ≥1,9-1,99 m²; ≥2,0 m²) eingeteilt. Für jede Kategorie der KOF wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD) der FFM berechnet. Patienten mit einer FFM unter -1 SD der mittleren FFM/KOF Kategorie wurden der Gruppe mit einer niedrigen FFM zugeordnet. Patienten mit einer SD zwischen -0,99 und 0,99 der FFM wurden der Gruppe mit normaler FFM und Patienten mit einer SD über 1 wurden in die Gruppe mit hoher FFM zugewiesen. Bei 15,7% der Patienten war die FFM niedriger als für ihre KOF zu erwarten war, 69% zeigten eine normale FFM und 15,2% wiesen eine hohe FFM auf. Alter, KOF, Gewichtsverlust und Tumorstadium unterschieden sich nicht zwischen den FFM-Gruppen, allerdings waren in der Gruppe mit niedriger FFM signifikant häufiger Frauen als in den anderen beiden Gruppen. Die Gruppe der Patienten mit einer niedrigen FFM war zudem dadurch gekennzeichnet, dass funktionelle Parameter wie Handkraft, Knieextensionskraft, expiratorischer Spitzenfluss und Karnofsky Index niedriger waren als in den anderen Gruppen. Gleichzeitig war die tumorassoziierte Fatigue in der Gruppe mit niedriger FFM stärker ausgeprägt.

Bei der 1-Jahres-Mortalitätsrate zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den FFM-Gruppen. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Chemotherapie erhielten, wurde in der niedrigen FFM-Gruppe jedoch eine höhere Mortalitätsrate als in der Gruppe mit normaler und hoher FFM ermittelt. In einer nach Risikofaktoren adjustierten Regressionsanalyse wurden sowohl die absolute FFM (in kg), als auch die Zuordnung zur niedrigen FFM-Gruppe als signifikante Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität, zusätzlich zum Alter und einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, ermittelt.

Publikation 3

Stobäus N, Müller MJ, Küpferling 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.

Im Rahmen dieser Studie wurde die Protein- und Energieaufnahme von 285 Patienten unter Chemotherapie anhand eines 24-h-Recalls erfasst und hinsichtlich des Einflusses auf die tumorassoziierte Fatigue und Mortalität untersucht. Die Patienten wiesen zum

Großteil gastrointestinale Tumore (47,7%) auf und bei 36,5% der Patienten war eine Kachexie festzustellen.

Die durchschnittliche Proteinaufnahme betrug $0,9 \pm 0,5$ g/kg Körpergewicht. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die optimale Proteinaufnahme bei Patienten unter Chemotherapie nicht bekannt, allerdings wird vermutet, dass diese aufgrund des höheren Proteinumsatzes mindestens 1 g/kg Körpergewicht betragen sollte. Bei 66% der Patienten lag die Proteinaufnahme unterhalb dieses Grenzwertes, sie nahmen durchschnittlich 0,6 g pro kg Körpergewicht auf. Diese Patienten waren durch höheres Alter, Gewicht und einen höheren BMI charakterisiert. Die Energieaufnahme war unter Berücksichtigung des individuellen Energiebedarfes bei 62,8% der Patienten zu gering. Eine tumorassoziierte Fatigue wurde bei 45,8% der Studienpatienten festgestellt. Patienten, die von einer Fatigue betroffen waren, wiesen eine signifikant verringerte Protein- und Energieaufnahme auf. Zudem zeigten sie signifikant häufiger eine negative Energiebilanz und Kachexie. Im Rahmen einer Regressionsanalyse erwies sich eine inadäquate Proteinaufnahme sowohl als metrische Variable in kg/kg Körpergewicht, als auch unter 1g/kg Körpergewicht als stärkster Einflussfaktor auf die tumorassoziierte Fatigue. Ebenfalls waren Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit und Alter signifikante Einflussgrößen der tumorassoziierten Fatigue.

Im Rahmen des Follow-ups wurde eine Mortalität von 19,3% ermittelt. Patienten mit einer geringen Proteinaufnahme wiesen dabei eine signifikant höhere Mortalitätsrate auf als Patienten mit einer höheren Proteinaufnahme. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse wurden folgende Variablen im Modell untersucht: Geschlecht, Alter, BMI, Gewichtsverlust, FFMI, Energieaufnahme, tumorassoziierte Fatigue und klinische Variablen. Im Rahmen dessen wurde eine Proteinaufnahme unter 1g/kg Körpergewicht in diesem Modell als stärkster unabhängiger Prädiktor für die 6-Monats-Mortalität neben dem männlichen Geschlecht, Anzahl der Komorbiditäten sowie der FFMI als Prädiktoren ermittelt. Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Proteinaufnahme als kontinuierliche Variable in g/kg Körpergewicht berücksichtigt wurde. Auch hier waren das männliche Geschlecht, die Anzahl der Komorbiditäten und der FFMI signifikante Prädiktoren der Mortalität.

Diskussion

Publikation 1

Mehrere Studien bei malignen oder schweren konsumierenden Erkrankungen haben die prognostische Relevanz eines verringerten PhA gezeigt, wie in einer Übersichtarbeit unserer Arbeitsgruppe veranschaulicht werden konnte (6). Allerdings wurde in diesen Studien nicht die Anwendbarkeit der PhA-Referenzwerte als einfacher, klinisch relevanter Grenzwert untersucht. Da der PhA außerdem durch Alter, Geschlecht und BMI beeinflusst wird, ist die Interpretation auch stratifiziert vorzunehmen. Durch die Verwendung populationsbasierter alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierter Referenzwerte ergaben sich zwei Herangehensweisen zur Beurteilung individueller PhA-Werte.

Zum einen konnte durch den Gebrauch der fünften Referenzperzentile eine einfache dichotome Aussage über den PhA (über- oder unterhalb des Grenzwertes) ermittelt werden. Zum anderen ließ sich durch die Berechnung des standardisierten PhA die Abweichung individueller Phasenwinkelwerte vom Referenzkollektiv darstellen. Durch diese Standardisierung ist zudem ein Vergleich von Personen mit unterschiedlichem Alter, Geschlecht und BMI möglich.

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass sowohl die Verwendung der fünften Referenzperzentile als Grenzwert, als auch die Standardisierung des PhA in Bezug auf den Ernährungszustand, funktionellen Zustand, die Lebensqualität und 6-Monats-Mortalität hoch prädiktiv war. In anderen Studien, die bisher das prognostische Potential des PhA untersucht haben, konnte kein allgemein anwendbarer Grenzwert, der von prognostischer Bedeutung für die klinische Praxis ist, eruiert werden. In den meisten Studien wurde der Grenzwert anhand von Verteilungsmaßen der untersuchten Population ermittelt, so dass der gewählte Grenzwert (z.B. unterstes Quartil) in der Literatur von $4,2^\circ$ bis $5,56^\circ$ rangiert (6). Diese Vorgehensweise erlaubt daher nicht, dass der ermittelte Wert problemlos auf ein anderes Kollektiv übertragen werden kann, da dieser an einer kranken Population mit einer reduzierten Prognose identifiziert wurde und somit dessen Anwendbarkeit auf nur diese Population beschränkt ist. Durch die zusätzliche Verwendung der Referenzwerte zur Standardisierung des Phasenwinkels kann seine prognostische Bedeutung noch gestärkt werden, weil die individuelle Abweichung von der Populationsnorm bessere Informationen liefert als absolute Werte, die von Alter, Geschlecht und BMI abhängen.

Da die Kachexie als spezielle Form der Mangelernährung einen großen Effekt auf die elektrischen Eigenschaften der Gewebe hat, wird daher auch der PhA durch eine Kachexie beeinflusst. In einer weiteren Publikation unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass die Mangelernährung in einem Kollektiv aus Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen die zweitstärkste Determinante des PhA war (14). In der vorliegenden Studie konnte bei onkologischen Patienten bestätigt werden, dass der PhA ein wichtiger Indikator des Ernährungszustandes ist. Aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen Ernährungszustand und PhA sowie der eindeutigen Evidenz, dass ein verschlechterter Ernährungszustand ein Prädiktor eines verkürzten Überlebens ist, überrascht es nicht, dass auch ein Zusammenhang zwischen PhA und dem Überleben besteht. In unserer Studie waren jedoch sowohl die Kachexie, als auch der PhA unter Berücksichtigung des Tumorstadiums unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte 6-Monats-Mortalität, was nahelegt, dass der PhA mehr als ein Indikator des Ernährungszustandes ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Standardisierung des PhA unter Berücksichtigung der alters-, geschlechts- und BMI-stratifizierten Referenzwerte die prädiktiven Eigenschaften des PhA steigert. Der standardisierte PhA ist ein unabhängiger Prädiktor eines verschlechterten funktionellen Zustandes, Ernährungszustandes und ein besserer Indikator der Mortalität als die Kachexie oder Krankheitsschwere. In klinischen Kollektiven scheint die Verwendung der fünften Referenzperzentile ein einfacher und prognostischer Grenzwert für die Identifikation von Risikopatienten zu sein, die von einer intensiveren medizinischen und ernährungsmedizinischen Behandlung, im Sinne von *best supportive care*, profitieren könnten.

Publikation 2

Die Berechnungsgrundlage für die Dosierung vieler Zytostatika bildet die KOF. Ursprünglich wurde vermutet, dass diese mit wichtigen pharmakokinetischen Parametern wie zum Beispiel der Nieren- oder Leberfunktion korreliert und ein Surrogat für die metabolische Masse ist (5). Ergebnissen aktueller Studien zufolge, übt die Körperzusammensetzung jedoch einen wichtigen Einfluss auf den Erfolg der Chemotherapie aus, da die FFM in Theorie das Verteilungsvolumen für die hydrophilen Zytostatika darstellt. Allerdings wird bei der Berechnung der Dosis nur die KOF, die sich

aus Größe und Gewicht berechnet, aber nicht die Körperzusammensetzung berücksichtigt.

Das Ziel dieser Arbeit war das Verhältnis zwischen der KOF und der Körperzusammensetzung bei onkologischen Patienten zu untersuchen und die Variabilität der Körperkompartimente innerhalb von Gruppen, die anhand von KOF Kategorien gebildet wurden, zu bestimmen.

Über 30% der untersuchten Patienten wiesen eine signifikante Abweichung von der durchschnittlichen FFM der entsprechenden Kategorie der KOF auf. Dabei war bei der Hälfte dieser Patienten eine zu geringe FFM und bei der anderen Hälfte eine zu hohe FFM im Vergleich zum Durchschnitt festzustellen. Dieses Ergebnis impliziert, dass unter der Verwendung der KOF als Berechnungsgrundlage für eine Dosis bei diesen Patienten durch die Unter- bzw. Überschätzung der FFM in Theorie eine Unter- bzw. Überdosierung der Zytostatika möglich wäre. Patienten mit einer niedrigeren FFM zeigten im Vergleich zu Patienten mit einer normalen FFM einen signifikant niedrigeren Karnofsky Index sowie eine erhöhte Fatigue.

Dadurch, dass der Anteil von Frauen in der Gruppe mit der vergleichsweise niedrigen FFM mit 89% sehr hoch und die Mehrheit der Gruppe mit der hohen FFM männlich war, lässt sich ein geschlechterspezifischer Effekt vermuten. Es ist zwar bekannt, dass Frauen durchschnittlich eine geringere FFM als Männer haben, unsere Ergebnisse implizieren jedoch, dass Frauen auch häufiger eine (im Vergleich zur erwarteten) tatsächlich verringerte FFM aufweisen. Dies könnte erklären, warum Frauen häufiger schwere Toxizitäten durch Zytostatika entwickeln als Männer. In einer Studie an Patienten mit Kolonkarzinom unter 5-Fluorouracil-Therapie wurde die FFM zum einen als ein unabhängiger Prädiktor der Toxizität identifiziert und zum anderen konnte die Variation der Toxizität teilweise durch das relativ niedrige Verhältnis von FFM zur KOF bei Frauen erklärt werden (15). Dadurch dass bei der Berechnung der KOF das Geschlecht keine Berücksichtigung findet, obwohl bekannt ist, dass Frauen eine bis zu 38 % niedrigere FFM haben als Männer sollte im Rahmen weiterer Studien geklärt werden, ob zumindest eine geschlechtsspezifische Anpassung der Dosierung erfolgen sollte.

Für die Berechnung der KOF werden beispielsweise die Formeln von DuBois oder Monstaller herangezogen. Diese beziehen lediglich Größe und Gewicht mit ein und wurden daher bereits in mehreren Studien diskutiert. Die Formel von Dubois wurde zum Beispiel lediglich auf Grundlage von neun Individuen entwickelt und nie adäquat

validiert. Zudem wurden diese Formeln nicht für Übergewichtige bzw. multimorbide Übergewichtige oder Patienten mit multiplen Komorbiditäten entwickelt. Daher werden relevante Abweichungen in der Körperzusammensetzung, wie sie von einer Kachexie oder morbidem Adipositas hervorgerufen werden, nicht berücksichtigt. Diese Abweichungen in der Körperzusammensetzung sind jedoch mit Veränderungen der Pharmakokinetik der Zytostatika verbunden. Weitere Studien sind daher notwendig, um zu klären, ob die Körperzusammensetzung bei der Dosisberechnung der Zytostatika Berücksichtigung finden sollte.

Studien, die bisher zu dieser Thematik durchgeführt wurden, weisen auf die Bedeutung der Körperzusammensetzung in Bezug auf das klinische Outcome von Patienten unter Chemotherapie hin. Hier wurden allerdings fast immer bereits existierende Computertomographie-Aufnahmen herangezogen, um die Körperzusammensetzung zu ermitteln. Dieser retrospektive Ansatz ist jedoch für die kurzfristige Beurteilung der Körperzusammensetzung nicht geeignet. Außerdem sind routinemäßige oder wiederholbare Messungen aufgrund der Strahlenbelastung nicht durchführbar. Die Bioelektrische Impedanzanalyse, die eine sichere und nicht invasive Beside-Methode darstellt, kann unbegrenzt wiederholt werden und ist nicht mit einer Strahlenbelastung verbunden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese nur in einem Kollektiv mit einem BMI von 16 bis 34 kg/m² ohne Hydratationsstörungen valide Ergebnisse liefert und somit bei diesen Personen ein hilfreiches Assessment-Instrument ist.

Eine verschlechterte Körperzusammensetzung als ein möglicher Risikofaktor für eine verringerte Therapietoleranz und erhöhte Morbidität sollte bei Patienten unter Chemotherapie evaluiert werden. Da wie bereits erwähnt besonders Frauen häufig von einer verringerten FFM betroffen sind, sollte die Dosis der Zytostatika, basierend auf der KOF, zumindest nach dem Geschlecht stratifiziert werden.

Publikation 3

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Protein- und Energieaufnahme und der tumorassoziierten Fatigue bzw. Mortalität bei chemotherapierten Patienten untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Energie- und Proteinaufnahme bei fast der Hälfte der untersuchten Patienten inadäquat war. Obwohl Patienten mit einer niedrigen Proteinaufnahme auch gleichzeitig eine niedrige Energieaufnahme vorwiesen, erwies sich vor allem die verringerte Proteinaufnahme als starker Prädiktor der tumorassoziierten Fatigue und der 6-Monats-Mortalität.

Bekannte Determinanten der Fatigue beinhalten neben psychosozialen Faktoren wie Depression oder Ängste ebenso physiologische oder klinische Faktoren. Eine verringerte Nahrungsaufnahme ist bei onkologischen Patienten ein häufig festzustellendes Problem, jedoch wurde der Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme und der tumorassoziierten Fatigue bei onkologischen Patienten selten untersucht. In einer Studie an hospitalisierten Tumorpatienten war eine verringerte Proteinaufnahme mit einer niedrigen körperlichen Funktion und tendenziell stärkeren Fatigue verbunden (16). In unserer Studie war die Aufnahme von weniger als 1 g Protein/kg Körpergewicht ein wichtiger Prädiktor der tumorassoziierten Fatigue, wobei dieses Ergebnis auch bei Berücksichtigung bereits bekannter Risikofaktoren stabil blieb. Eine verringerte Nahrungsaufnahme kann dabei u. a. über einen Gewichtsverlust einen Einfluss auf die tumorassoziierte Fatigue nehmen. In unserer Studie war jedoch die Proteinaufnahme und nicht der Gewichtsverlust mit der tumorbedingten Fatigue assoziiert. Eine verringerte Proteinaufnahme, welche katabole Prozesse bedingt, scheint demnach aussagekräftiger als eine messbare Gewichtsabnahme. Patienten mit einer niedrigen Proteinaufnahme wiesen ein dreifach erhöhtes 6-Monats-Mortalitätsrisiko auf, auch wenn bekannte Risikofaktoren wie das Tumorstadium berücksichtigt wurden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die verringerte Proteinaufnahme per se prädiktiv ist und dass dieser Einfluss nicht nur durch eine fortgeschrittene Erkrankung und die damit meist einhergehende Verringerung der Nahrungszufuhr hervorgerufen wird.

Für die Proteinzufuhr bei onkologischen Patienten unter Chemotherapie gibt es derzeit keine klaren Empfehlungen. Während für gesunde Menschen die empfohlene Proteinaufnahme bei 0,8 g/kg Körpergewicht liegt, wird vermutet, dass die Proteinzufuhr bei onkologischen Patienten mindestens 1 g/kg Körpergewicht betragen sollte. Auch höhere Werte von 1,2 bis 2 g/kg Körpergewicht wurden vorgeschlagen, um eine ausreichende Stickstoffzufuhr sicherzustellen (3). Bei dem von uns gewählten Grenzwert von 1 g/kg Körpergewicht für eine adäquate Proteinaufnahme, konnten wir zeigen, dass eine Aufnahme unter diesem Wert mit einem signifikant höheren Risiko einer tumorassoziierten Fatigue und Mortalität verbunden war. Auch unter Berücksichtigung der Proteinaufnahme als kontinuierliche Variable bestätigte sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Eine Schwierigkeit in der Bestimmung der Protein- und Energieaufnahme im klinischen Umfeld liegt darin, dass die Durchführbarkeit beschränkt ist. Der 24-h-Recall ist ein

relativ einfach durchführbares Bedside-Instrument zur Erfassung der kurzfristigen Nahrungsaufnahme und reflektiert dabei die aktuelle Situation besser als Verzehrshäufigkeitsfragebögen, die einen längeren Zeitraum berücksichtigen. Das Problem der Fehleinschätzung ist bei den meisten Instrumenten zur Erhebung der Nahrungsaufnahme bekannt. Es wird allerdings vermutet, dass die Gefahr des Unterschätzens erst mit einer höheren Nahrungsaufnahme steigt und könnte somit bei onkologischen Patienten nicht von so starker Relevanz sein wie in anderen Kollektiven. Zudem wurde der 24-h-Recall von einer Person mit langjähriger Erfahrung durchgeführt.

Aufgrund der negativen kurz- und langfristigen Auswirkungen einer zu geringen Proteinaufnahme sollte jede Bemühung unternommen werden, um eine adäquate Nahrungsaufnahme bei Patienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen, sicherzustellen. Es bedarf hierbei allerdings noch weiterer Forschung, um genaue Empfehlungen für Proteinzufuhr bei onkologischen Patienten formulieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, Macdonald N, Mantovani G et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
2. Van Cutsem E., Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9 Suppl 2:S51-S63.
3. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:137-68.
4. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Guldenzoph H, Hahn K et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006;25:563-72.
5. Prado CM. Body composition in chemotherapy: the promising role of CT scans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:525-33.
6. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr* 2012;31:854-61.
7. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-50.
8. Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:S63-S71.
9. Hurst JD, Gallagher AL. Energy, macronutrient, micronutrient, and fluid requirements. 2nd ed. In: Elliott L, Molseed LL, McCallum PD, Grant B, eds. *The clinical guide to oncology nutrition*. Chicago: American Dietetic Association 2006:54-71.
10. Berger AM, Abernethy AP, Atkinson A, Barsevick AM, Breitbart WS, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, Eisenberger MA, Escalante CP et al. Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:904-31.
11. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003;362:640-50.
12. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition* 2001;17:248-53.
13. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:309-16.
14. Stobäus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *Br J Nutr* 2012;107:1217-20.
15. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, Butts CA, Scarfe AG, Sawyer MB. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007;13:3264-8.
16. Trabal J, Leyes P, Forga MT, Hervas S. Quality of life, dietary intake and nutritional status assessment in hospital admitted cancer patients. *Nutr Hosp* 2006;21:505-10.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicole Stobäus, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Bedeutung der Körperzusammensetzung und Nahrungsaufnahme als Risikofaktoren für einen verschlechterten Verlauf bei Patienten mit Tumorerkrankung* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Nicole Stobäus hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Norman K, **Stobäus N**, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):612-9.

Anteil Nicole Stobäus: Mithilfe bei der Rekrutierung und Untersuchung der Patienten sowie der Erfassung der Mortalitätsdaten. Gemeinsames Datenmanagement, statistische Auswertung und Mithilfe beim Verfassen des Manuskripts sowie der Durchführung der Korrekturarbeiten.

Publikation 2: **Stobäus N**, Küpferling S, Lorenz ML, Norman K. Discrepancy between body surface area and body composition in cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(8):1151-6.

Anteil Nicole Stobäus: Erstellung des wissenschaftlichen Konzeptes. Mithilfe bei der Rekrutierung und Untersuchung der Patienten. Durchführung von Datenmanagement und statistische Auswertung. Erstellung des Manuskripts, Durchführung der Korrekturarbeiten und Einreichung beim Journal.

Publikation 3: **Stobäus N**, Müller MJ, Küpferling 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.

Anteil Nicole Stobäus: Erstellung des wissenschaftlichen Konzeptes. Rekrutierung und Untersuchung der Patienten. Durchführung von Datenmanagement und Datenanalyse. Erstellung des Manuskripts, Durchführung der Korrekturarbeiten und Einreichung beim Journal.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

1. Publikation

Norman K, **Stobäus N**, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):612-9.

<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2010.29215>

Impact Factor: 6.770; Category Nutrition & Dietetics **Ranking:** 3/77

2. Publikation

Stobäus N, Küpferling S, Lorenz ML, Norman K. Discrepancy between body surface area and body composition in cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(8):1151-6.

<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2013.828084>

Impact Factor: 2.322; Category Nutrition & Dietetics **Ranking:** 41/77

3. Publikation

Stobäus N, Müller MJ, Küpferling 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.

<http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2015.1040520>

Impact Factor: 2.322; Category Nutrition & Dietetics **Ranking:** 41/77

Lebenslauf

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

Publikationsliste

ERSTAUTORSCHAFTEN

Stobäus N, Müller MJ, Küpferling 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 **IF: 2.322**

Stobäus N, Küpferling S, Lorenz ML, Norman K. Discrepancy between body surface area and body composition in cancer. *Nutr Cancer*, 2013;65(8):1151-6. **IF: 2.322**

Stobäus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *BJN*, 2012;107(8):1217-20. **IF: 3.453**

Stobäus N, Norman K. Reduziertes Risiko für kolorektale adenomatöse Polypen durch eine hohe Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei Frauen. *Z Gastroenterol* 2012;50(6):611-2. **IF: 1.052**

Stobäus N, Norman K, Pirlich M. Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse - Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuel Ernaehr Med*; 2010;35:124-30.

KOAUTORSCHAFTEN

Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, **Stobäus N**. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16(2):173.e17-22. **IF: 4.939**

Nikolov J, **Stobäus N**, Thorwarth J, Pirlich, M, Norman K. Eine Erhebung in deutschen ambulanten orthopädischen Rehabilitationszentren zur Verfügbarkeit von Ernährungsberatung und -therapie – Besteht ein Fokus auf Sarkopenieprävention? *Aktuel Ernaehr Med* 2014;39:309-11.

Norman K, **Stobäus N**, Kulka K, Schulzke J. Effect of inflammation on handgrip strength in the non-critically ill is independent from age, gender and body composition. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(2):155-8. **IF: 2.709**

Norman K, **Stobäus N**, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012; 31(6):854-61. **IF: 4.476**

Norman K, **Stobäus N**, Reiß J, Schulzke JD, Valentini L, Pirlich M. Effect of sexual dimorphism on muscle strength in cachexia. *JCSM*. 2012;3(2):111-6. **IF: 7.315**

Norman K, **Stobäus N**, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011;30(2):135-42. **IF: 4.476**

Norman K, **Stobäus N**, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr*. 2010;29(5):586-91. **IF: 4.476**

Norman K, **Stobäus N**, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(3):612-9. **IF: 6.770**

Norman K, **Stobäus N**, Lochs H, Pirlich M. Messung der Muskelkraft als ernährungsmedizinische Zielgröße. *Aktuel Ernaehr Med* 2009;34:263-8.

Norman K, **Stobäus N**, Smoliner C, Lochs H, Pirlich M. Effekte einer Ernährungstherapie auf Körperzusammensetzung und Funktion. *Aktuel Ernaehr Med* 2007;32:99-103.

VORTRÄGE

Einfluss eines 2-wöchentlichen Ernährungsscreenings und einer Ernährungstherapie auf den Ernährungszustand bei Tumorpatienten unter Chemotherapie. Freier Vortrag beim Kongress „Ernährung 2014“ am 27.06.2014 in Ludwigsburg.

Neue Möglichkeiten der Ernährungsanamnese bei Tumorpatienten PG-SGA im Vergleich zu anderen Scores. Eingeladener Vortrag der Fa. Nutricia Medical Nutrition im Rahmen des Seminars „Ernährungsteam Klinik - Aktuelle Aspekte der Ernährungsmedizin“, am 26.06.2013 in Mainz.

Nutzen und Grenzen der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) in der klinischen Praxis. Eingeladener Vortrag beim Kongress „Ernährung 2013“ am 07.06.2013 in Zürich, Schweiz.

Erfassung der physischen Aktivität anhand des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) bei Tumorpatienten während der Chemotherapie. Freier Vortrag beim Kongress „Ernährung 2013“ am 07.06.2013 in Zürich, Schweiz.

Fatigue bei onkologischen Patienten unter Chemotherapie - Welche Rolle spielt die Kachexie. Freier Vortrag beim Kongress „Ernährung 2011“ am 27.05.2011 in Graz, Österreich.

ABSTRACTS

Stobäus N, Kulka K, Küpferling S, Schulzke J, Norman K. Standardised phase angle as marker of cancer-related fatigue in patients undergoing chemotherapy. *Clin Nutr Supplements* 2013;32(S1):61-2. ESPEN Congress 2013, Leipzig.

Stobäus N, Kulka K, Küpferling S, Norman K. Recent energy intake during chemotherapy predicts cancer-related fatigue and mortality. *Clin Nutr Supplements* 2013;32(S1):62. ESPEN Congress 2013, Leipzig.

Stobäus N, Küpferling S, Neubauer M, Norman K. Einfluss der tumorbedingten Fatigue auf die Energieaufnahme bei onkologischen Patienten unter Chemotherapie. *Aktuel Ernährungsmed* 2013;38. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2013, Zürich, Schweiz.

Stobäus N, Freudenreich M, Wolf S, Klümpner K, Norman K. Use of dietary supplements in cancer - Prevalence and reasons. *Clin Nutr Supplements* 2012; 7(S1):273. ESPEN Congress 2012, Göteborg, Schweden.

Stobäus N, Küpferling S, Neubauer M, Keller C, Schulzke J, Norman K. Anorexia in oncologic patients: Does age play a role? *Clin Nutr Supplements* 2012; 7(S1):261. ESPEN Congress 2012, Göteborg, Schweden.

Stobäus N, Küpferling S, Schulzke J, Norman K. Body composition versus body surface area in cancer patients. Does it matter? *Clin Nutr Supplements* 2012; 7(S1):257–258. ESPEN Congress 2012, Göteborg, Schweden.

Stobäus N, Küpferling S, Neubauer M, Keller C, Schulzke J, Norman K. Anorexie bei onkologischen Patienten: Spielt das Alter eine Rolle? *Aktuel Ernährungsmed* 2012; 36(3):181. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2012, Nürnberg.

Stobäus N, Norman K. Gibt es den idealen BMI in Bezug auf die Mortalität bei onkologischen Patienten? *Aktuel Ernährungsmed* 2012; 37(3):174. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2012, Nürnberg.

Stobäus N, Küpferling S, Schulzke J, Norman K. Körperzusammensetzung versus Körperoberfläche bei Tumorpatienten: Bestehen relevante Unterschiede? *Aktuel Ernährungsmed* 2012; 36(3):177. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2012, Nürnberg.

Stobäus N, Kulka K, Schulzke J, Norman K. Einfluss des C-reaktiven Proteins auf die maximale isometrische Handkraft bei nicht kritisch Kranken. *Aktuel Ernährungsmed* 2012; 37(3):174. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2012, Nürnberg.

Stobäus N, Zocher D, Valentini L, Pirlich M, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in hospitalized patients. *JPEN* 2011; 35(1):26. ASPEN Congress: Clinical Nutrition Week, Vancouver, Kanada.

Stobäus N, Kulka K, Neubauer M, Küpferling S, Schulzke JD, Norman K. Fatigue in cancer patients undergoing chemotherapy – Which part does cachexia play? *Clinical Nutrition Supplements* 2011, 6(1),142. ESPEN Congress, Göteborg, Schweden.

Stobäus N, Kulka K, Neubauer M, Küpferling S, Schulzke JD, Norman K. Scored patient-generated Subjective Global Assessment in cancer patients: Which factors contribute most? *Clinical Nutrition Supplements* 2011, 6(1),222. ESPEN Congress, Göteborg, Schweden.

Stobäus N, Kulka K, Neubauer M, Küpferling S, Schulzke JD, Norman K. Fatigue bei onkologischen Patienten unter Chemotherapie - Welche Rolle spielt die Kachexie? *Aktuel Ernährungsmed* 2011; 36(3):202. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2011, Graz, Österreich.

Stobäus N, Zammar A, Pirlich M, Lochs H, Schulzke JD, Norman K. Bedeutung des präoperativen standardisierten Phasenwinkels bei Patienten mit Kolonresektion. *Aktuel Ernährungsmed* 2010; 35(3),141. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2010: Ernährung 2010, Leipzig.

Stobäus N, Zocher D, Valentini L, Pirlich M, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in 770 hospitalised patients. *Clinical Nutrition Supplements* 2010; 5(S2):159. ESPEN Congress, Nizza, Frankreich.

Stobäus N, Norman K, Zocher D, Smoliner C, Pirlich M, Lochs H. Phase Angle - A Simple Biophysical Parameter Reflecting Disease Severity in GI Cancer Patients. *Gastroenterology* 2009; 136(5),S1,A-227. Digestive Disease Week, Chicago, IL, USA.

Stobäus N, Norman K, Zocher D, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition is an independent risk factor for muscle weakness and impaired functional status in cancer patients. *Clinical Nutrition Supplements* 2009; 4(2):79. ESPEN Congress, Wien, Österreich.

Stobäus N, Norman K, Zocher D, Smoliner C, Lochs H, Pirlich M: Mangelernährung - ein unabhängiger Risikofaktor für Muskelschwäche und einen verschlechterten funktionellen Status bei onkologischen Patienten. *Aktuel Ernährungsmed* 2009; 34:P20. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin: Ernährung 2009, Zürich, Schweiz.

Verschiedene weitere Abstracts als Koautor

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. Kristina Norman. Durch ihre hervorragende Betreuung, Erfahrungen und Ermutigungen sowie Förderung hat sie maßgeblich zu meinem bisherigen wissenschaftlichen Werdegang beigetragen.

Herzlich danke ich auch Herrn Prof. Dr. Jörg Schulzke, der diese Promotion erst ermöglicht hat und mich von Anfang an unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich natürlich auch bei den weiteren Koautoren wie Prof. Dr. Manfred J. Müller, Prof. Dr. Matthias Pirlich, Prof. Dr. Anja Bosy-Westphal, Dr. Susanne Küpferling, Dr. Marie Luise Lorenz, Dr. Christine Smoliner, Daniela Zocher, Antje Szramek, Ramona Scheufele für ihre Hilfe bedanken.

Des Weiteren danke ich der Sonnenfeld Stiftung für das 2-jährige Stipendium und die zusätzlichen Sachmittel für meine Forschung. Ebenfalls möchte ich der Kommission für Nachwuchsförderung und Weiterbildung der Charité für das Promotionsstipendium | Danke sagen.

An dieser Stelle möchte ich mich auch herzlich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Maxi Neubauer, Katharina Kulka, Carolin Korn, Manuela Freudenreich, Kati Engel, Kirsten Bresemann und Lindsey Otten bedanken, die mich tatkräftig unterstützt haben.

Darüber hinaus möchte ich meiner Familie herzlichen Dank sagen, die mich immer unterstützt hat, wo sie nur konnte.

Zu guter Letzt widme ich diese Arbeit allen Patienten, die an den Studien teilgenommen haben.