

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie,
einschließlich des Arbeitsbereiches Stoffwechselerkrankungen
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Prävalenz, Schweregrad, Risikofaktoren und klinisches Outcome von
Mangelernährung bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien –
eine Querschnittserhebung und Langzeitbeobachtung“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Sebastian Maasberg
aus Gießen

Datum der Promotion: 04.09.2015

1. Abstract	5
2. Einleitung.....	8
2.1. Definition von Mangelernährung.....	9
2.2. Methoden zur Beurteilung des Ernährungszustandes.....	10
2.2.1. Anthropometrie	11
2.2.2. Screening-Scores	12
2.2.3. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)	13
2.2.4. Serumsurrogatparameter.....	17
2.3. Ursachen der Mangelernährung bei Krebspatienten (Tumorkachexie)	18
2.4. Neuroendokrine Neoplasien (NEN)	19
2.4.1. Klassifikation neuroendokriner Neoplasien	20
2.4.2. Klinische Manifestation neuroendokriner Neoplasien	23
2.4.3. Diagnostik neuroendokriner Neoplasien	24
2.4.4. Therapeutische Optionen.....	25
3. Fragestellung.....	27
4. Methodik.....	29
4.1. Patienten	29
4.2. Screening Scores	29
4.2.1. SGA	30
4.2.2. NRS 2002	30
4.3. Anthropometrie	31
4.4. Bioelektrische Impedanzanalyse	31
4.4.1. Durchführung der BIA	31
4.4.2. Gesamtkörperwasser (Total body water, TBW)	32
4.4.3. Magermasse/Fettfreie Masse (FFM bzw. lean body mass, LBM)	33
4.4.4. Körperzellmasse (body cell mass, BCM)	33
4.4.5. Extrazelluläre Masse (extra cellular mass, ECM).....	33
4.4.6. ECM/BCM-Index	34
4.4.7. Phasenwinkel.....	34
4.5. Serumparameter.....	34
4.6. Erfassung patienten- und krankheitsbezogener Daten.....	35
4.7. Statistische Auswertung	36
5. Ergebnisse	37
5.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	37
5.2. Tumorspezifische Charakteristika.....	37
5.2.1. Primärlokalisierung innerhalb der Gesamtkohorte	37
5.2.2. WHO-Klassifikation, ENETS-Grading und Tumorstadium nach ENETS	38
5.2.3. Metastasierungsmuster.....	39
5.2.4. Hypersekretionssyndrome	40
5.2.5. Therapien.....	41
5.3. Erfassung des Ernährungszustandes.....	41
5.3.1. Ergebnisse der anthropometrischen Daten.....	42
5.3.2. Ergebnisse der Screening-Scores	42
5.3.3. Ergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse	43
5.4. Vergleich der Screening-Scores mit den anthropometrischen Daten	44
5.4.1. Vergleich mit dem Gewicht und dem BMI	45
5.4.2. Vergleich mit dem Oberarmumfang (OAU) und der	46
Trizepshautfaltendicke (THF).....	46

5.4.3.	Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit den..... Serumsurrogatparametern und Tumor-spezifischen Laborparametern	47
5.4.4.	Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit den Ergebnissen der bioelektrischen Impedanzanalyse.....	49
5.5.	Evaluation der Prävalenz von Mangelernährung in NEN-spezifischen Subgruppen	51
5.5.1.	Risiko für Mangelernährung bei stationäre und ambulanten Patienten.....	51
5.5.2.	Risiko für Mangelernährung bei Patienten mit lokaler Tumorausdehnung und bei metastasierten Patienten.....	52
5.5.3.	Risiko für Mangelernährung im Vergleich zur WHO-2000 Klassifikation und zum Ki-67 Grading nach ENETS	53
5.5.4.	Risiko für Mangelernährung bei Patienten mit und ohne aktueller Chemotherapie	54
5.5.5.	Risiko für Mangelernährung bei Patienten mit dokumentiertem Progress .	55
5.6.	Risiko für Mangelernährung als kurz- und langfristiger Prognosefaktor	55
5.6.1.	Risiko für Mangelernährung und die Länge des Krankenhausaufenthaltes...	56
5.6.2.	Überleben der Gesamtkohorte.....	56
5.6.3.	NRS und SGA als Prognoseparameter - univariate Analyse	57
5.6.4.	Bioelektrische Impedanzanalyse als Prognoseparameter – univariate Analyse	58
5.6.5.	NRS und SGA als Prognoseparameter in Tumor-spezifischen Subgruppen	59
5.6.6.	Ergebnisse der BIA (standardisierter Phasenwinkel α) als Prognoseparameter in Tumor-spezifischen Subgruppen.....	64
5.6.7.	NRS und SGA als prognostische Faktoren - multivariate Analyse.....	66
6.	Diskussion	70
6.1.	Epidemiologische Ergebnisse des Patientenkollektivs	70
6.1.1.	Tumor-spezifische Charakteristika.....	70
6.1.1.1.	Primärtumorlokalisierung	71
6.1.1.2.	Histopathologie, Grading und Metastasierungsmuster	72
6.1.1.3.	Hypersekretionssyndrome:.....	74
6.1.1.4.	Therapien	75
6.2.	Erfassung des Ernährungsstatus	76
6.2.1.	Anthropometrische Daten	76
6.2.2.	Screening-Scores	77
6.2.3.	Bioelektrische Impedanzanalyse.....	79
6.3.	Vergleich der Screening-Scores mit den anthropometrischen Parametern.....	81
6.4.	Vergleich der Screening-Scores mit den Serumsurrogatparametern und Tumor-spezifischen Laborparametern.....	82
6.5.	Vergleich der Screening-Scores mit den Ergebnissen der bioelektrischen Impedanzanalyse	82
6.5.	Mangelernährung in Tumor-spezifischen Subgruppen.....	83
6.6.	Prognostische Bedeutung der Screening-Scores und des standardisierten Phasenwinkels der BIA	84
6.6.1.	Die kurzfristige Prognose (Länge des Krankenhausaufenthaltes)	84
6.6.2.	Einflusses eines erhöhten Risikos für Mangelernährung auf die langfristige Prognose von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien.....	85
7.	Zusammenfassung	90
8.	Abkürzungsverzeichnis:.....	92

Inhaltsverzeichnis

9. Tabellenverzeichnis:.....	95
10. Abbildungsverzeichnis:.....	97
11. Literaturverzeichnis	100
12. Eidesstattliche Versicherung	117
13. Danksagung	118
14. Lebenslauf (Curriculum Vitae).....	119
15. Anhang – Studienbuch	120

1. Abstract

Mangelernährung (ME) ist selbst in den westlichen Industrienationen ein weitverbreitetes Problem und betrifft ungefähr 10-50% der Krankenhauspatienten. ME findet sich überwiegend bei Patienten mit chronischen oder malignen Erkrankungen. Unter den malignen Erkrankungen tritt Mangelernährung gehäuft bei gastro-entero-pankreatischen (GEP) Malignomen auf. Mangelernährung stellt dabei nicht nur ein klinisches Problem dar, sondern beeinflusst unabhängig das Therapieansprechen sowie das Gesamtoutcome. Innerhalb der Gruppe maligner Erkrankungen stellen neuroendokrine Neoplasien (NEN) mit einer jährlichen Prävalenz von 35 pro 100 000 Einwohner pro Jahr eine seltene Tumorentität dar. Neben ihrer häufigen Lokalisation im GEP-System, gehen sie teilweise mit einer überschießenden Sekretion von Hormonen, den sog. Hormonhypersekretionssyndrome, einher, deren klinisches Bild durch gastrointestinale oder metabolische Symptomen, wie Diarrhoen, Hypoglykämien, Diabetes mellitus geprägt ist.

In der vorliegenden Querschnittsstudie wurde die Prävalenz des Mangelernährungsrisikos in einer Kohorte von 203 NEN-Patienten mit verschiedenen Methoden untersucht und anschließend die prognostische Bedeutung eines erhöhten Mangelernährungsrisikos prospektiv evaluiert. Die Einschätzung des Ernährungszustandes erfolgte dabei mit Hilfe der Screening-Scores (SGA und NRS), anthropometrischer Daten (Körpergewicht, BMI, OAU, THF), Serumsurrogatparametern sowie der bioelektrischen Impedanzanalyse.

Innerhalb der Gesamtkohorte lag die Prävalenz eines Mangelernährungsrisikos bei 25% (SGA) bzw. 22% (NRS). Die Ergebnisse der Screening Scores waren vergleichbar mit den Ergebnissen der anthropometrischen Daten oder der bioelektrischen Impedanzanalyse. Ferner konnten mittels SGA u. NRS Risikogruppen für Mangelernährung detektiert werden, wobei insbesondere Patienten mit einem Ki-67 Index >20% ein statistisch signifikant erhöhtes Mangelernährungsrisiko aufwiesen ($p=0,002$ SGA, $p=0,010$ NRS). Weitere Risikogruppen stellten Patienten mit progredienter Tumorerkrankung ($p<0,001$ SGA, $p<0,001$ NRS) oder unter Chemotherapie ($p=0,031$ SGA, $p=0,076$ NRS) dar. Bei Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung (ED) und bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (PDEC) fand sich ferner ein Trend für ein erhöhtes Mangelernährungsrisiko.

Außerdem gelang es in univariaten und multivariaten Analysen statistisch signifikant zu belegen, dass ein mittels SGA, NRS oder dem standardisierten Phasenwinkel der bioelektrischen Impedanzanalyse nachgewiesenes Risiko für Mangelernährung einen unabhängigen Risikofaktor für die kurz- (Länge des Krankenhausaufenthaltes) und langfristige (Gesamtüberleben) Prognose von NEN-Patienten darstellt.

Die vorliegende Arbeit belegt somit erstmals den unabhängigen, negativen Einfluss eines Mangelernährungsrisikos bzw. einer manifesten Mangelernährung bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien. Insbesondere der Einsatz der Screening Scores, deren Vorteile ihre einfache Anwendbarkeit und der Verzicht auf technische Hilfsmittel darstellen, sollte zur Erfassung des Risikos für Mangelernährung als Teil eines multimodalen Therapieansatzes regelhaft angewendet werden. Bei einem erhöhten Risiko sollten ernährungsmedizinische Interventionen eingeleitet werden, um das Fortschreiten der Mangelernährung zu verhindern und die kurz- und langfristige Prognose dieser Risikopatienten positiv zu beeinflussen.

Abstract (english version)

Malnutrition is even in western industrialized nations a frequent problem which can be found in about 10-50% of hospital patients. Malnutrition is especially common in patients with chronic disease and malignoma. Among all malignant diseases malnutrition is predominantly found in gastro-entero-pancreatic (GEP) cancers. In these patients malnutrition does not only represent a clinical problem, but could also be identified as a poor prognostic factor for therapeutic response as well as overall outcome. Within the group of malignoma, neuroendocrine neoplasia (NEN) comprise a rare entity with a prevalence of 35 per 100 000 inhabitants per year. Besides their localization within the GEP-system some patients show through the secretion of distinct hormones symptoms known as hormone-hyper-secretion-syndromes, which are clinically associated with gastrointestinal and metabolic symptoms such as diarrhea, hypoglycemia or diabetes mellitus.

In the current cross sectional study the prevalence of a risk for malnutrition was evaluated in a cohort of 203 NEN patients with different methods and then the prognostic relevance of malnutrition was prospectively studied. The methods used included screening scores (NRS and SGA), anthropometric measurements (body

weight, BMI, OAU, THF), serum surrogate parameters and bioelectric impedance analysis.

The prevalence of a risk for malnutrition was 25% (SGA) or 22% (NRS) when using the screening scores. The results of the screening scores were comparable to other screening parameters for malnutrition such as anthropometric measurements and bioelectrical impedance analysis. Furthermore the screening scores were able to identify subgroups of patients with a statistically significant increased risk for malnutrition. Among these were patients with ki67-grading >20% ($p=0,002$ SGA, $p=0,010$ NRS), with current tumor progression ($p<0,001$ SGA, $p<0,001$ NRS) or undergoing chemotherapy ($p=0,031$ SGA, $p=0,076$ NRS). In patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PDEC) and with metastatic disease (ED) there was a trend towards an increased risk. Moreover it was shown that malnutrition was an independent negative prognostic factor for short- (length of hospital stay) and long-term outcome (overall survival).

The current work therefore demonstrates that malnutrition is a relevant problem among patients with neuroendocrine neoplasia. Therefore screening for malnutrition should be implemented within the diagnostic workup of NEN-patients. NRS and SGA should thereby be favored due to their easy application and missing technical auxiliaries. In the case of increased risk for malnutrition, identified patients should receive nutritional interventions in order to stop progression of malnutrition and thereby improving short- and long-term outcome of NEN-patients.

2. Einleitung

Mangelernährung (ME) ist trotz ausreichender Versorgung mit Nahrungsmitteln in den westlichen Industrienationen, vor allem bei stationären Patienten, ein seit langem bekanntes und dennoch weiterhin relevantes Problem (1). Bereits 1936 wurde erstmals durch Studley et al. darauf aufmerksam gemacht, dass ein Gewichtsverlust von > 20% vor einer Operation chronisch peptischer Ulzera mit einer 10-fach erhöhten postoperativen Mortalität einhergeht (2). 1970 war es Charles E. Butterworth Jr., der in dem umstrittenen Artikel „Skeleton in the hospitals closet“, die Bedeutung des Ernährungszustandes bei der Bewältigung von Krankheiten und die Missstände bei der Erkennung und Behandlung von Mangelernährung hervorhob (3). In aktuellen Studien schwankt die Prävalenz von Mangelernährung bei Krankenhauspatienten ungefähr zwischen 10-50% (4–13).

Mangelernährung kommt vor allem bei schweren chronischen Erkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (14), der chronischen Herzinsuffizienz (15), der terminalen Niereninsuffizienz (16), chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (17), HIV/AIDS (18) sowie bei geriatrischen Patienten und bei Tumorpatienten vor (1). Darüber hinaus ist eine mit den unterschiedlichsten Methoden nachgewiesene Mangelernährung als eigenständiges Problem mit einer erhöhten Morbidität (11), häufigeren postoperativen Komplikationen (19), einem längeren Krankenhausaufenthalt (20) und daraus resultierend höheren Versorgungskosten (20), sowie einer schlechteren Prognose mit erhöhter Mortalität assoziiert (21).

Im Vergleich zu Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen ist eine Mangelernährung bei Tumorpatienten signifikant häufiger zu finden (22). Ihr Auftreten variiert dabei in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors und ist verstärkt bei Patienten mit gastro-entero-pankreatischen Tumoren nachzuweisen (23,24). Als Folgen dieser ME sind eine erhöhte Morbidität (25), ein schlechteres Ansprechen auf Chemotherapie (24,25), eine erhöhte Komplikationsrate unter Therapie bzw. nach Operationen (25,26), eine reduzierte Lebensqualität (27) sowie ein signifikant kürzeres Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Mangelernährung beschrieben (24,25). Darüber hinaus konnte eine Tumorkachexie als unabhängiger prognostischer Faktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben unterschiedlicher Tumorentitäten (z.B. Bronchialkarzinom, kolorektalem Karzinom, Ovarialkarzinom) identifiziert werden

(28–31). Das Auftreten einer Tumorkachexie stellt somit neben der zugrundeliegenden konsumierenden Tumorerkrankung einen zusätzlich negativen Einflussfaktor für das Überleben von Krebspatienten dar und ist daher bedeutsam für die Betreuung und Therapie von Krebspatienten (32).

2.1. Definition von Mangelernährung

Der Begriff „Mangelernährung“ wird von den verschiedenen internationalen Fachgesellschaften unterschiedlich verwendet. So fasst die Amerikanische Gesellschaft für Parenterale und Enterale Ernährung (ASPEN) unter diesem Begriff „jegliche Störung des Ernährungszustandes, inklusive Störungen auf Grund von mangelnder Nahrungsaufnahme, gestörtem Nährstoffmetabolismus oder Überernährung“ zusammen (33). Die Europäische Gesellschaft für Parenterale und Enterale Ernährung (ESPEN) dagegen definiert „Mangelernährung“ als einen „Zustand des Mangels oder Überschusses (oder einer Verteilungsstörung) von Energie, Proteinen oder anderen Nährstoffen, der zu einer messbaren Beeinträchtigungen der Gewebs- bzw. Körperform (-Größe und -Zusammensetzung), der Körperfunktion und des klinischen Resultates führt“ (34). In Deutschland gilt die Definition der deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), die zwischen Unterernährung und Mangelernährung unterscheidet (35). Unterernährung beschreibt dabei eine „Verringerung der Energiespeicher“ (35). Wohingegen Mangelernährung unterteilt ist in einen „Krankheitsassoziierten Gewichtsverlust“, „den Eiweißmangel“ und einen „spezifischen Nährstoffmangel“ (35). Als „krankheitsassoziiertes Gewichtsverlust“ gilt dabei ein „signifikanter Gewichtsverlust der mit Zeichen einer Krankheitsaktivität“ einhergeht, „Eiweißmangel“ als die „Verringerung des Körpereiwweißbestandes“ und der „spezifische Nährstoffmangel“ als ein „Defizit essentieller Nährstoffe, wie z. B. Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Wasser oder essentiellen Fettsäuren“ (35). In der Literatur werden darüber hinaus noch weitere Begriffe verwendet, die alle zur Beschreibung eines reduzierten Ernährungszustandes eingesetzt werden. Der Begriff „Protein-Energie-Mangelernährung“ z. B. charakterisiert die Tatsache, dass sich bei einer Mangelernährung nicht nur die Fettmasse reduziert, sondern auch die fettfreie Muskel- oder Körperzellmasse abnimmt bzw. ein Mangel an viszeralen Proteinen resultiert (35). Aber auch der Begriff „wasting“ (engl. Schwund), als Bezeichnung für den mit Gewichtsverlust einhergehenden Verlust von Muskelkraft, wird häufig

verwendet. Als „wasting syndrome“ wird damit bei AIDS-Patienten ein Gewichtsverlust von >10% bei gleichzeitig chronischer Diarrhoe über länger als einen Monat oder anhaltende Schwäche mit Fieber, deren Ursache nur auf die HIV-Infektion zurückzuführen ist, beschrieben (35).

Bei Tumorpatienten wiederum wird der Begriff der „Tumorkachexie (cancer cachexia)“ verwendet. Dieser beschreibt einen Symptomkomplex aus einer Abnahme der Muskelmasse (Kachexie) und einer verringerten Nahrungsaufnahme (Anorexie, griech. Appetitlosigkeit) (36). In der kürzlich veröffentlichten Leitlinie zur Definition und Klassifikation der Tumorkachexie wird diese als „multifaktorielles Syndrom“ definiert, welches durch „einen anhaltenden Verlust von Skelettmuskelmasse (mit oder ohne Verlust von Fettmasse) charakterisiert wird, der nicht durch konventionelle Unterstützung der enteralen Ernährung aufgehalten werden kann und zu einem Fortschreiten der körperlichen Einschränkung führt“ (37).

Im Folgenden wird der Begriff „Mangelernährung“ gemäß o. g. Definition der DGEM synonym für den Begriff „krankheitsassoziierter Gewichtsverlust“ verwendet.

2.2. Methoden zur Beurteilung des Ernährungszustandes

Ebenso zahlreich wie die unterschiedlichen Begriffsdefinitionen von ME, sind auch die zur Verfügung stehenden Methoden zur Einschätzung des Ernährungszustandes. In der Literatur werden eine Vielzahl verschiedener Methoden beschrieben, darunter klinische Screening Scores, objektive Messmethoden, wie anthropometrische Parameter (Körpergewicht, -größe, BMI, u.a.), die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Serum-surrogatparameter, wie z. B. Albumin, Transferrin, Präalbumin, aber auch bildgebende Verfahren, wie CT, MRT oder der DEXA-Scan (dual-energy X-ray absorptiometry (35,37)). Einen Goldstandard zur Bewertung des Ernährungszustandes gibt es jedoch bislang nicht, da neben der fehlenden einheitlichen Definition von Mangelernährung in der Literatur häufig variierende Grenzwerte für die einzelnen Methoden zugrunde gelegt werden (35). Ferner erschwert das Fehlen von Normwerten aus der gesunden Bevölkerung zum Teil eine adäquate Validierung der zur Verfügung stehenden Methoden (35).

Da o.g. Methoden lediglich der Erfassung des Ernährungszustandes dienen, können sie bei Überschreitung der oberen Grenzwerte, auch zur Abgrenzung einer Überernährung

mit Übergewicht verwendet werden (38). Im Folgenden werden die für die vorliegende Arbeit wichtigsten Methoden zur Erfassung des Ernährungszustandes vorgestellt.

2.2.1. Anthropometrie

Die Anthropometrie als die Lehre der Ermittlung und Anwendung der Maße des menschlichen Körpers (39) hat das Ziel Merkmale, wie Körpergröße, Körpergewicht, Körperumfang sowie die Hautfaltendicke bestimmter Körperregionen zu messen, um so die körperliche Konstitution zu erfassen. Aus der Messung von Körpergröße und -gewicht wird der Body Mass Index (BMI) errechnet (40). Anhand anerkannter Grenzwerte der Weltgesundheitsorganisation (WHO) kann so die Einteilung in verschiedene Gruppen (in Unter- bzw. Überernährung) erfolgen (41). Körpergewicht und BMI gelten allgemein als ungenaue Parameter zur Einschätzung des Ernährungszustandes, da sie zum Beispiel durch Flüssigkeitseinlagerungen oder eine große Tumormasse fälschlicherweise erhöht werden (42). Insbesondere bei übergewichtigen Patienten verfehlen beide Parameter die Detektion von Mangelernährung, da aufgrund des erhöhten Körpergewichtes bzw. BMI ein Übergewicht suggeriert wird, obwohl durch den Verlust von Skelettmuskelmasse bereits eine ME eingetreten ist (43). Dies betrifft vor allem Patienten mit Krebserkrankungen, da hier der Verlust von Skelettmuskelmasse Teil des pathologischen Prozesses ist (37). Besser geeignet als die einmalige Erfassung von Körpergewicht und BMI ist deren Veränderung im zeitlichen Verlauf (42). In der Literatur hat sich ein unfreiwilliger Gewichtsverlust von >10% innerhalb von 6 Monaten bzw. >5% innerhalb von 3 Monaten als Parameter einer Mangelernährung durchgesetzt (35,44). In der aktuellen Leitlinie zur Tumorkachexie, wird dagegen ein ungewollter Gewichtsverlust von >5% innerhalb der letzten 6 Monate als Grenzwert festgelegt (37).

Darüber hinaus ist es mit Hilfe der Messung der Hautfaltendicke bzw. der Umfänge bestimmter Körperstellen unter Verwendung von populationsbasierten Normwertetabellen möglich, Rückschlüsse auf die Fett- und Muskelmasse zu ziehen (40). Grundlage ist die Tatsache, dass der Organismus im Falle einer Unterversorgung mit Nahrungsmitteln die notwendigen Nährstoffe aus den Skelettmuskeln, viszeralen Proteinen und den Fettreserven freisetzt (35). Die Trizephshautfaltendicke (THF) dient dabei z. B. als Indikator für die subkutanen Fettreserven und der Oberarmumfang (OAU) spiegelt den Zustand der Muskelreserven wieder (41,45,46). Für die THF und

den OAU gibt es Normwerte (Perzentilen), anhand derer die Einstufung der Messergebnisse möglich ist (45,46).

Die Ermittlung anthropometrischer Daten bietet somit eine objektive Möglichkeit den Ernährungszustand zu beurteilen, bei der jedoch gewisse untersucherbedingte Unterschiede der Messwerte auftreten können (47). So besteht zum Beispiel bei der Messung der THF ein geringes Risiko den Trizepsmuskel selbst mit zu messen, wodurch falsch-hohe Werte ermittelt werden. Ferner steigt das Ausmaß der Messunterschiede mit zunehmendem BMI (48).

2.2.2. Screening-Scores

Screening-Scores sind einfache klinische Methoden zur Einschätzung des Ernährungszustandes, die zum Teil ohne technische Hilfsmittel auskommen. Ihr Ziel ist es, anhand von anamnestischen Informationen und klinischen Aspekten den Grad des Ernährungszustandes bzw. des Mangelernährungsrisikos einzustufen (49). Ein häufig verwendeter Screening-Score ist das Subjektive Global Assessment (SGA), welches 1982 von Detsky et al. entwickelt wurde und von der ASPEN zur Einschätzung des Ernährungszustandes empfohlen wird (49–51). Es ist eine in unterschiedlichen Fachrichtungen (z.B. Gastroenterologie, Nephrologie, Onkologie, Geriatrie, Chirurgie) validierte Methodik, die auch bei Tumorpatienten (z.B. Bronchial-, Pankreas-, Mamma-, Ovarial-, Kolorektal-, Magenkarzinom) einen nachgewiesenen prognostischen Wert hat (52–54). Darüber hinaus gibt es seit 2002 den von der ESPEN empfohlenen Nutrition Risk Score (NRS 2002, im Folgenden NRS), der im Unterschied zum SGA, das Risiko für eine Mangelernährung stratifiziert (55). Der NRS ist ebenfalls in unterschiedlichen Erkrankungen validiert (z.B. für Leberzirrhose, COPD, Trauma, akutes Nierenversagen, und unterschiedliche Tumorerkrankungen) und kommt besonders im europäischen Raum häufig zur Anwendung (44,55). NRS und SGA sind Screeningmethoden, die vor allem bei stationären Patienten eingesetzt werden (50,55). Jedoch wurden in der Validierungsstudie von Kondrup et al. für den NRS auch ambulante Patienten berücksichtigt (55). Im Unterschied dazu steht das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), welches ebenfalls von der ESPEN empfohlen wird und vor allem bei ambulanten Patienten zum Einsatz kommt (44). Ferner gibt es noch weitere Screening-Scores, wie das Mini Nutritional Assessment (MNA), das bei Patienten in Pflege-/Seniorenheimen benutzt wird, und der von der Veterans Affairs Total Parenteral

Nutrition Cooperative Study Group entwickelte Nutrition Risk Index (NRI), der einen prognostischen Wert für das Komplikationsrisiko nach chirurgischen Eingriffen besitzt (13,44).

2.2.3. Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die bioelektrische Impedanzanalyse stellt ein technisches Verfahren zur Einschätzung des Ernährungszustandes dar, bei der der elektrische Widerstand (Impedanz) innerhalb eines Wechselstromkreises gemessen wird (56). Der menschliche Körper stellt dem Stromfluss neben reinen Ohm'schen Widerständen (Resistanz) auch kapazitive Widerstände (Reaktanz) entgegen (56). Der daraus resultierende Gesamtwiderstand (Impedanz) entspricht dem elektrischen Scheinwiderstand des Körpers (56). Die Resistanz des menschlichen Körpers wird durch die Leitfähigkeit der in Wasser gelösten Ionen gebildet und ist somit umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwassergehalt (56). Die Reaktanz dagegen entsteht durch die Oberflächenspannung der Zellmembranen, die mit ihren Lipiddoppelschichten ladungstrennend und somit physikalisch wie Kondensatoren wirken (57). Bei Gleichstromverhältnissen (Frequenz von 0 kHz) fließt über sie kein Strom, so dass die gemessene Impedanz der extrazellulären Flüssigkeit und den in ihr gelösten Ionen entspricht (58). Erst durch die wechselnde Polarität des Wechselstroms (Frequenz > 0 kHz) wird der Kondensator überbrückt. Dabei kommt es zu einer zeitlichen Verzögerung des Phasenverlaufs von Spannung (U) und Stromstärke (I), die sich geometrisch als Phasenwinkel (α) ausdrücken lässt und durch die folgende Gleichung berechnet wird (59), Abb.:1):

$$\text{Phasenwinkel } \alpha = \text{arc-tangens Reaktanz / Resistanz} \times 180^\circ/\pi \quad (58)$$

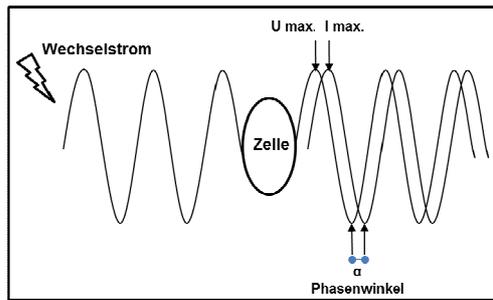


Abbildung 1: Entstehung des Phasenwinkels α (adaptiert nach BIA Kompendium, (60))

Der Phasenwinkel ermöglicht damit möglicherweise eine Beurteilung der Intaktheit der Zellenmembranen, der Flüssigkeitsverteilung zwischen Intra- und Extrazellularraum und dem Anteil der Körperzellmasse (61,62). Impedanz, Reaktanz, Resistanz und Phasenwinkel sind abhängig von der Frequenz der angelegten Spannung. Bei geringer Spannung (R_0) wird der Widerstand der Zellmembranen nicht überwunden. Der Strom fließt ausschließlich durch die extrazellulären Flüssigkeiten und die Impedanz besteht aus der Resistanz (58). Bei steigender Spannung kommt es zu einer Zunahme der kapazitiven Widerstände (Reaktanz) und zu einer Abnahme der Resistanz. Steigert man die Spannung weiter (R_{∞}), so erreicht die Reaktanz irgendwann ihr Maximum und die kapazitiven Widerstände der Zellmembranen und Gewebeübergänge brechen zusammen, so dass es zu einer freien Passage der Spannung durch die Zellen kommt (58). Dann wird die Impedanz wiederum nur durch die Resistanz bedingt. Bei einer Frequenz von 50kHz liegt das Optimum zwischen Resistanz und Reaktanz (58). Der Zusammenhang zwischen Frequenz und Widerstand wurde 1968 von Cole beschrieben und lässt sich graphisch durch den sog. Cole Plot darstellen (Abb. 2, (58)).

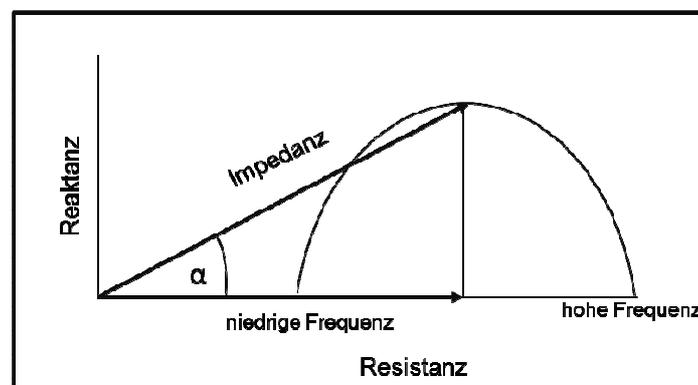


Abbildung 2: Cole-Plot (adaptiert nach Kyle et al., (58))

Die Verwendung einer einzelnen Frequenz (50 kHz) basiert auf Theorien und empirischen Gleichungen, die an gesunden Probanden entwickelt wurden und einen homöostatischen Wasserhaushalt voraussetzen (58). Die Verwendung mehrerer Frequenzen (5 kHz, 50 kHz, 100 kHz) ermöglicht es Schwankungen innerhalb der Kompartimente auch bei Patienten mit gestörter Homöostase zu erfassen (58).

Neben dem Phasenwinkel als Maß für die Körperzellmasse lassen sich mit Hilfe der BIA auch das Gesamtkörperwasser und der Zustand einzelner Körperkompartimente messen bzw. errechnen. Grundlage hierfür ist der Zusammenhang zwischen dem Widerstand (R) eines gleichmäßig leitenden Zylinders und dessen Volumen (V) (58). Obwohl der menschliche Körper keinem gleichmäßig leitenden Zylinder entspricht, lässt sich diese Formel dennoch auch auf ihn übertragen (63). Aus dem Quotienten des Quadrates der Körperlänge (L^2) und dem elektrischen Widerstand des Körperwassers (R) errechnet sich das Volumen (V) des Körpers. Der elektrische Widerstand des Körperwassers (R) entspricht wiederum dem Ohm'schen Widerstand, d.h. der Resistanz (R). Folglich gilt (63):

Volumen des Körperwassers= Körperlänge²/ Resistanz

$$V = L^2/R$$

Neben dem Gesamtkörperwasser werden weitere Körperkompartimente, wie die Fettmasse (fat mass, FM) und die fettfreie Masse/Magermasse (fat free mass, FFM oder lean body mass, LBM) errechnet (58). Die Magermasse wiederum unterteilt sich in die Körperzellmasse (body cell mass, BCM) und die Extrazellulärmasse (extra cellular mass, ECM, Abbildung 3, (58)).

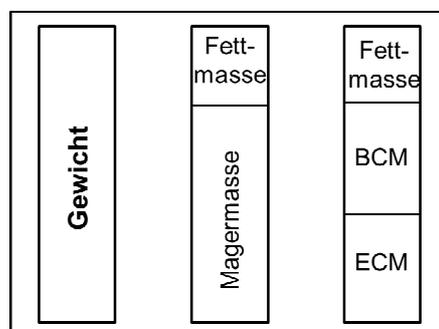


Abbildung 3: Model zur Einteilung der Körperkompartimente (adaptiert nach BIA Kompendium, (60))

Einleitung

Die Validität der BIA wurden an unterschiedlichen Patientengruppen, inklusive Tumorpatienten überprüft (Tabelle 1; (64,65)). Für Deutschland wurden außerdem Referenzwerte des Phasenwinkels (standardisierter Phasenwinkel) in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und BMI ermittelt (66), deren Anwendung (<5. Perzentile) auch bei Tumorpatienten mit einer erhöhten Mortalität sowie einer Reduktion der Lebensqualität assoziiert war (67).

Tabelle 1: Auswirkung des Phasenwinkels (α) bei unterschiedlichen malignen und nicht-malignen Erkrankungen (18, 63-70)

Maligne Erkrankungen	n=	Grenzwert α (°)	BIA-Gerät	Studienergebnis
Stad. III-IV CRC (68)	73	$\leq 5,57^\circ$	101Q:RJL-Systems	Medianes OS 8,6 Mon. ($\leq 5,57^\circ$) vs. 40,4 Mon. ($> 5,57^\circ$)
Stad. IIIB-IV NSCLC (69)	165	$\leq 5,3^\circ$	101Q:RJL-Systems	Medianes OS 7,6 Mon. ($\leq 5,3^\circ$) vs. 12,4 Mon. ($> 5,3^\circ$)
Mammakarzinom (70)	259	$\leq 5,6^\circ$	101Q:RJL-Systems	Medianes OS 23,1 Mon. ($\leq 5,6^\circ$) vs. 49,9 Mon. ($> 5,6^\circ$)
Pankreaskarzinom (71)	42	$< 5,0^\circ$	101Q:RJL-Systems	Medianes OS 6,3 Mon. ($< 5,0^\circ$) vs. 10,2 Mon. ($> 5,0^\circ$)
Nicht-maligne Erkrankungen	n=	Grenzwert α (°)	BIA-Gerät	Studienergebnis
Peritoneale Dialyse bei terminaler Niereninsuffizienz (72)	48	$< 6,0^\circ$	101Q:RJL-Systems	OS signifikant kürzer wenn $\alpha < 6,0^\circ$ vs. $\geq 6,0^\circ$
Hämodialyse bei term. Niereninsuffizienz (62)	131	UKN	101, RJL / Akern Systems	2-JÜR 51,3% ($< 25.$ Perzentile) vs. 91,3% ($> 25.$ Perzentile)
Geriatrische Patienten (73)	1071	$< 3,5^\circ$	BIA-2000-M Data Input	Krankenhausmortalität 20% ($< 3,5^\circ$) vs. 5% ($\geq 3,5^\circ$)
Chronische Herzinsuffizienz (74)	389	$< 4,2^\circ$, 4,2-4,9°, 5,0-5,6°, $\geq 5,7^\circ$	101Q:RJL-Systems	Signifikante Verkürzung des der Überlebensrate im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren
HIV (18)	75	$< 5,6^\circ$	101 RJL-Systems	Signifikante Reduktion des OS wenn $\alpha < 5,6^\circ$ vs. $\geq 5,6^\circ$

CRC = kolorektales Karzinom, NSCLC = nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer), HIV = humanes Immundefizienz-Virus, UKN = unbekannt (unknown), OS = Gesamtüberleben (overall survival), JÜR = Jahresüberlebensrate

Die bioelektrische Impedanzanalyse ist ein einfach anwendbares, technisches, aber nicht invasives Verfahren, welches die Beurteilung der Körperzusammensetzung und somit die Erfassung einer Mangelernährung ermöglicht.

2.2.4. Serumsurrogatparameter

Neben der Erfassung der Körperzusammensetzung mit Hilfe der Anthropometrie oder bioelektrischen Impedanzanalyse gibt es aber auch Serumparameter, wie u. a. Albumin, Präalbumin und Transferrin, die als Indikatoren einer Mangelernährung, insbesondere einer Protein-Mangelernährung, dienen (35). Die hepatisch synthetisierten Proteine Albumin, Präalbumin und Transferrin, gelten als Parameter des viszeralen Proteinhaushaltes (75). Insbesondere für eine Hypalbuminämie konnte eine erhöhte Mortalität (7), eine erhöhte Krankenhausaufenthaltsdauer (20), sowie eine unabhängige prognostische Bedeutung in unterschiedlichen Tumorerkrankungen, wie HNO-Tumoren, gastrointestinalen Tumoren aber auch gynäkologischen Tumoren, nachgewiesen werden (76,77). Diese Serumsurrogatparameter sind jedoch nur von unterstützender Bedeutung, da nicht nur eine Mangelernährung sondern auch andere Faktoren, wie inflammatorische Prozesse, Leber- und Nierenerkrankungen, oder eine Dehydratation ihre Serumkonzentration beeinflussen (35,75). Darüber hinaus besitzt Albumin eine Halbwertszeit von ca. 20 Tagen und eignet sich daher nicht kurzfristige Veränderungen im Proteinhaushalt anzuzeigen (35). Transferrin, mit einer Halbwertszeit von 8-10 Tagen und geringem extrazellulären Anteil, erscheint ebenso wie Präalbumin, mit einer Halbwertszeit von ca. 2 d, geeigneter. Beide waren jedoch als alleinige Marker einer Mangelernährung zu unspezifisch und eignen sich daher lediglich als Surrogatparameter (78,79).

Darüber hinaus gibt es weitere Marker zur Einschätzung des Ernährungszustandes. Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance im 24h Sammelurin z. B. ermöglicht eine Abschätzung der Muskelmasse (80). Sie wird jedoch durch Störungen der Nierenfunktion, Fleisch-haltige Ernährung, aber auch Traumata mit Untergang von Muskelgewebe oder Infektionen beeinflusst, so dass die tägliche Kreatinin-Clearance stark variieren kann (80).

Des Weiteren dienen auch proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α und IL-6, welche als Mittler eines inflammatorischen Prozesses eine Rolle in der Pathogenese der Mangelernährung spielen, als Surrogatparameter für eine Mangelernährung (81,82).

Auch hier gilt jedoch vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ursachen inflammatorischer Prozesse eine eingeschränkte Spezifität dieser Biomarker (82).

2.3. Ursachen der Mangelernährung bei Krebspatienten (Tumorkachexie)

Wie bereits erwähnt, stellt Mangelernährung bei Krebspatienten (Tumorkachexie) ein multifaktorielles Syndrom dar (37). Bislang werden als Hauptmechanismen einerseits Störungen der Nahrungsaufnahme, die sogenannte Anorexie (griech. Appetitlosigkeit), und andererseits Störungen der Verwertung bzw. des Metabolismus der Nahrungsmittel vermutet, in deren Folge es schließlich zur Kachexie (griech. „kakos hexis = schlechter Zustand“) kommt (36,83). Aus diesem Grund sprechen manche Autoren auch vom „Tumor-Anorexie-Kachexie-Syndrom“, wobei nicht immer alle Mechanismen an der Entstehung einer Mangelernährung beteiligt sein müssen (36,84). Die Anorexie entsteht durch verschiedene Faktoren, wie Veränderungen des Geschmacksempfindens, Aversion gegen bestimmte Nahrungsmittel, Übelkeit und Erbrechen, Völlegefühl sowie tumorbedingte Obstruktionen im GI-Trakt (85). Diese Symptome können z. T. auch durch die Nebenwirkungen onkologischer Therapien ausgelöst oder zusätzlich verstärkt werden (85). Darüber hinaus können auch proinflammatorische Zytokine, wie Interleukine (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) und Tumornekrosefaktoren (TNF- α), nach Passage der Bluthirnschranke den Appetit bzw. die Nahrungsaufnahme negativ beeinflussen (86). Diese proinflammatorischen Zytokine haben als körpereigene Faktoren neben dem Einfluss auf die Nahrungsaufnahme möglicherweise noch weitere Auswirkungen auf die Entstehung einer Tumorkachexie, da z. B. bei Patienten mit nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) das Serum-IL-6 bei einem Gewichtsverlust > 5% innerhalb der letzten 6 Monaten statistisch signifikant höher war, als bei Patienten ohne Gewichtsverlust (87). Für TNF- α , welches initial auch unter dem Namen „Kachektin“ entdeckt wurde (81), konnte ferner in einem Mausmodell die Induktion einer Kachexie und in der Folge ein kürzeres Überleben belegt werden (88). Der Versuch TNF- α -Antikörper (Infliximab) therapeutisch bei Patienten mit Tumorkachexie einzusetzen erbrachte jedoch keinen positiven Effekt auf das Körpergewicht bei Patienten mit NSCLC bzw. Pankreaskarzinomen (89,90), so dass von einer multifaktoriellen Genese der Tumorkachexie auszugehen ist (82).

Darüber hinaus gibt es aber auch tumoreigene Faktoren, die möglicherweise an der Entstehung der Tumorkachexie beteiligt sind. Hierzu gehören unter anderem der proteolyse-induzierende Faktor (proteolysis inducing factor, PIF) und der lipidmobilisierende Faktor (lipid mobilizing factor, LMF, 83). Bei Patienten unterschiedlicher Tumorentitäten (Karzinomen des Pankreas, Kolon, Rektum, Lunge, Ovar, und der Mamma) konnten erhöhte PIF-Konzentrationen im Urin nachgewiesen werden (83). Ferner fand sich bei Pankreaskarzinompatienten mit erhöhter PIF-Ausscheidung im Urin ein signifikant erhöhter Gewichtsverlust im Vergleich zu Patienten ohne PIF-Nachweis im Urin (91). Darüber hinaus konnte durch eine Injektion von PIF, welches aus dem Urin menschlicher Krebspatienten isoliert wurde, bei Mäusen ein Muskelschwund induziert werden (92). Für LMF, welcher ebenfalls in erhöhter Konzentration bei Tumorpatienten mit Gewichtsverlust nachgewiesen wurde, konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass LMF die Lipolyse stimuliert und eine Gewichtsreduktion unabhängig von der Nahrungsaufnahme induzieren kann (93).

Neben diesen Einflussfaktoren spielen vermutlich noch weitere Mechanismen bei der Entstehung der Tumorkachexie eine Rolle, da auch eine reduzierte Insulinsensitivität mit daraus resultierender Glukoseintoleranz und Steigerung der Glukoneogenese aus Aminosäuren und Laktat, eine gesteigerte Lipolyse mit erhöhtem Glycerolumsatz, eine Hyperlipidämie sowie eine eingeschränkte Lipogenese im Rahmen einer Tumorkachexie nachgewiesen wurden (94).

2.4. Neuroendokrine Neoplasien (NEN)

Im Kontext aller malignen Neoplasien stellen Neuroendokrine Neoplasien (NEN) eine relativ seltene Tumorentität dar (95). Die jährliche Inzidenz und Prävalenz liegen bei bis zu 5 pro 100 000 Einwohnern bzw. 35 pro 100 000 Einwohner pro Jahr (96). NEN finden sich am häufigsten im gastroenteropankreatischen (GEP, 68%) und bronchopulmonalen System (25%, (97)), wobei sie innerhalb des GEP-Systems vor allem im Pankreas und Dünndarm lokalisiert sind (95). Im Magen gibt es drei verschiedene Typen (98). Der Typ-I NET des Magens (sog. ECLom) entsteht auf dem Boden einer chronisch atrophischen Gastritis, in deren Folge es durch die Hypergastrinämie zu einer dauerhaften Stimulation der EC-Zellen kommt, wodurch

diese anfänglich hypertrophieren und im weiteren Verlauf entarten können (98). Diese Tumore treten meist multipel auf, sind sehr klein und metastasieren sehr selten (98). Der Typ-II NET des Magens dagegen tritt in Zusammenhang mit einem multiplen endokrinen Neoplasiesyndrom Typ 1 (MEN-1-Syndrom) mit Entwicklung eines Zollinger-Ellison-Syndrom auf. Er entsteht ebenfalls auf dem Boden einer Hypergastrinämie, wobei es hier aufgrund der vorhandenen Parietalzellen zu einer gesteigerten Säureproduktion und der Entwicklung von Ulzera kommt. Auch hier finden sich multiple, kleine Tumore mit insgesamt mittlerer Metastasierungswahrscheinlichkeit (98). Der Typ-III NET des Magens tritt dagegen sporadisch und meist solitär auf und besitzt ein höheres Metastasierungsrisiko als die beiden anderen Typen (98).

Insgesamt treten >95% der GEP-NET sporadisch auf. Selten sind auch hereditäre Ursachen möglich, wobei diese vor allem mit dem Auftreten neuroendokriner Tumore des Pankreas assoziiert sind. Hierzu zählen das MEN-1 Syndrom, die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL), die Neurofibromatose-1 (NF-1), die tuberöse Sklerose (TSC) und der sogenannte Carney-Complex (99).

2.4.1. Klassifikation neuroendokriner Neoplasien

Im Rahmen der historischen Entwicklung neuroendokriner Neoplasien (NEN) wurden verschiedene Namen geprägt und synonym verwendet (95). 1963 entwickelten Williams und Sandler anhand des unterschiedlichen embryologischen Ursprungs aus dem entodermalen Darmkanal eine erste strukturierte Klassifikation zur Einteilung von NEN (Tab. 2, (100)). Diese Klassifikation erwies sich in ihrer Unterteilung jedoch als unpräzise und von geringem prognostischem Wert, weshalb sie verlassen wurde (101).

Tabelle 2: Klassifikation nach Williams und Sandler (95)

Einteilung	Primärtumorlokalisation
Vorderdarm (foregut)	Lunge, Ösophagus, Magen, Pankreas, oberes ¼ des Duodenums
Mitteldarm (midgut)	Duodenum, Jejunum, Ileum, Zökum, Appendix, Kolon ascendens, 2/3 Colon transversum
Hinterdarm (hindgut)	letzte 1/3 Colon transversum, Colon descendens, Sigmoideum, Rektum

1966 gab Pearse den endokrinen Zellen den Namen „amine precursor uptake and decarboxylation“ (APUD)-Zellen und nannte die dazugehörigen Malignome kurz

„APUDoma“, da er nachweisen konnte, dass diese 5-Hydroxytryptophan aufnahmen und zu 5-Hydroxytryptophan (5-HT), welches dem Serotonin entspricht, decarboxylierten (102).

1980 wurde von der WHO eine neue Klassifikation vorgeschlagen, wonach der Begriff "Karzinoid" auf alle neuroendokrinen Neoplasien mit Ausnahme des Pankreas, der Thyroidea, der Paragangliome, kleinzelliger Bronchialkarzinome und Merkel-Zell-Tumore der Haut angewendet wurde (103). Darüber hinaus wurden die Karzinoide unterteilt in enterochromaffine (EC-Zellen), Gastrin-produzierende (G-Zellen) und andere unspezifische Karzinoide (103). Diese Klassifikation erwies sich in der Anwendung jedoch ebenfalls als problematisch, da sie häufig zu Missverständnissen zwischen Pathologen und Klinikern führte (101). Daher erarbeiteten Capella et al. 1995 eine weitere Klassifikation, bei der erstmals der Begriff "neuroendokriner Tumor (NET)" zur einheitlichen Beschreibung der Entität festgelegt wurde (104). Basierend auf der Klassifikation von Capella et al. wurde im Jahre 2000 von der WHO eine weitere Klassifikation entwickelt, an Hand derer NET nach dem histologischen Differenzierungsgrades, der Tumorgroße, der Ausdehnung in umgebendes Gewebe, der Funktionalität sowie der Angioinvasion in 3 Gruppen unterteilt wurden (Tabelle 3; (101).

Tabelle 3: WHO-Klassifikation von GEP-NET aus dem Jahre 2000 (101)

WHO 1a	<i>gut differenzierte endokrine Tumore well differentiated endocrine tumours (WDET)</i>
WHO 1b	<i>gut differenzierte endokrine Karzinome well differentiated endocrine tumours (WDEC)</i>
WHO 2	<i>niedrig differenzierte endokrine Karzinome poorly differentiated endocrine carcinoma (PDEC)</i>

In verschiedenen Populations- als auch zentrumsbasierten Studien konnte die prognostische Bedeutung des Differenzierungsgrades, welcher auch für die Wahl der therapeutischen Option bedeutsam ist, belegt werden (105–107).

Neben dem Differenzierungsgrad lassen sich NEN auch anhand des Proliferationsindex (Ki-67 Index) klassifizieren (108,109). Das Ki-67 Antigen, welches als Zielstruktur zur Bestimmung des Proliferationsindex verwendet wird, ist ein Markerprotein der mitotischen Aktivität von Zellen, da es nur während der G1-, S-, G2- und M-Phase im

Zellkern nachweisbar ist (110). Ruhende Zellen (G0-Phase des Zellzyklus) färben sich nicht an (110). Mit Hilfe des Antikörpers MIB-1 lässt sich daher der Anteil wachsender Zellen einer Zellpopulation nachweisen (110). Nach der europäischen Gesellschaft für neuroendokrine Tumore (ENETS) erfolgt die Einteilung anhand des Proliferationsindex – oder alternativ der Mitosezahl - ebenfalls in 3 Kategorien (Tabelle 4, (108,109,111)).

Tabelle 4: ENETS-Grading mittels Ki-67 Index nach Rindi et al. (108,109)

Grade	Mitosezahl (pro 10 HPF)	Ki-67 Index (%)
G1	≤2	≤2
G2	3-20	3-20
G3	>20	>20

Auch die prognostische Relevanz des Ki-67 Gradings nach ENETS konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (112–114).

Neben der WHO-Klassifikation und dem Ki-67-Grading nach ENETS gibt es ferner die Möglichkeit NEN entsprechend ihrer Ausbreitung zu klassifizieren. Dies erfolgt nach der Tumor-, Lymphknoten- (Node-), Metastasen- (TNM-) Klassifikation, die zusammen mit dem Ki-67-Grading für die unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen des GEP-Systems publiziert wurde (108,109) und deren prognostische Bedeutung ebenfalls in mehreren Studien belegt werden konnte (112–114).

Mittlerweile gibt es eine aktualisierte Klassifikation der WHO aus dem Jahre 2010 (115), die jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht angewendet wurde, da die Datenerfassung vor dem Jahr 2010 erfolgte. In dieser wurde eine erneute Änderung der Namensgebung beschlossen, in der der Begriff neuroendokrine Neoplasie (NEN) als Beschreibung für die gesamte Entität eingeführt wurde, um so eine Differenzierung zwischen den prognostisch günstigeren neuroendokrinen Tumoren (NET) und den neuroendokrinen Karzinomen (NEC) zu ermöglichen (115).

Tabelle 5: Überblick über die Klassifikationen neuroendokriner Neoplasien des Jahres 2000 u. 2010 (111)

WHO 2010	Grading		WHO 2000 (alt)
	Ki67-Index	Mitosezahl	
NET-G1	≤2	2/10	WDET/C
NET-G2	3-20	2-20/10	WDET/C
NEC-G3	>20	>20/10	PDEC
- großzellig			
- kleinzellig			

2.4.2. Klinische Manifestation neuroendokriner Neoplasien

Ein wichtiges Charakteristikum neuroendokriner Neoplasien ist die Sekretion bestimmter Markerproteine, Neurotransmitter und Hormone (99). Diese Sekretionsprodukte sind je nach zugrunde liegendem Zelltyp unterschiedlich und verursachen verschiedene klinische Symptomkomplexe (sog. Hypersekretionssyndrome, (99)). Tumore, die durch ihre Sekretionsprodukte klinisch nachweisbare Hypersekretionssyndrome auslösen, werden als funktionelle NEN bezeichnet (99). Tumore, die keine klinischen Symptome hervorrufen, gelten dagegen als non-funktionell. Tabelle 6 zeigt die verschiedenen Hypersekretionssyndrome in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius und des entartenden Zelltyps mit seinem spezifischen Sekretionsprodukt (99,116).

Tabelle 6: Überblick über die Hypersekretionssyndrome neuroendokriner Neoplasien (nach Maasberg et al., Schimmack et al)

Syndrom	Entartete Zellart	Vornehmlich verursachendes Peptid	Klinische Symptomatik	Lokalisation des Primarius
Karzinoid-syndrom	Enterochromafin Zellen (EC-Zellen)	Serotonin	Flush sekretorische Diarrhö Bronchokonstriktion Endokardfibrose	Term. Ileum (95%) Bronchialtrakt (5%) Pankreas (selten)
Zollinger-Ellison-Syndrom	G-Zellen	Gastrin	rezidiv. peptische Ulzera sekretorische Diarrhö Maldigestion	Duodenum (70%) Pankreas (25%) Andere (5%)
Insulinom	β-Zellen	Insulin	Hyperinsulinämie Nüchternhypoglykämie Neuroglykopenie	Pankreas
Glukagonom	α-Zellen	Glukagon	Diabetes mellitus Nekrolyt. migratorisches Erythem Anämie	Pankreas

Einleitung

Syndrom	Entartete Zellart	Vornehmlich verursachendes Peptid	Klinische Symptomatik	Lokalisation des Primarius
VIPom (Verner-Morrison-Syndrom)		Vasoaktives intestinales Peptid	wässrige Diarrhö Hypokaliämie Achlorhydrie	Pankreas (90%) Andere (10%)
Somatostatinom	D-Zellen δ-Zellen	Somatostatin	Steatorrhö Diarrhö Cholelithiasis Diabetes mellitus	Pankreas (55%) Duodenum/Jejunum (44%)
GRHom		Growth-hormon releasing Hormon	Akromegalie gestörte Glukosetoleranz	Pankreas (30%) Bronchialtrakt (54%) Jejunum (7%) Andere (13%)
ACTHom		Adreno corticotropes Hormon	Cushing-Syndrom	Bronchialtrakt Pankreas andere

Das Karzinoidsyndrom, das Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES, Gastrinom) und das Insulinom gehören zu den häufigsten Hypersekretionssyndromen. Seltener sind das Glukagonom, das Verner-Morrison-Syndrom (VIPom), Somatostatinom, das ACTHom und das GRHom (117,118).

2.4.3. Diagnostik neuroendokriner Neoplasien

Goldstandard in der Diagnostik neuroendokriner Neoplasien ist die histologische und immunhistologische Sicherung des neuroendokrinen Ursprungsgewebes inkl. Beurteilung des Differenzierungsgrades (WHO-Klassifikation) und des Anteils proliferierender Zellen (Ki-67-Index) (119). Die neuroendokrine Herkunft wird immunhistochemisch durch das Anfärben von Chromogranin A (CgA) und Synaptophysin bestätigt. Daneben lassen sich auch die spezifischen Sekretionsprodukte (Tabelle 5) immunhistochemisch darstellen (119).

Chromogranin A kann ferner als Serumparameter (sCgA) bestimmt und zur Verlaufsbeobachtung verwendet werden (105). Auch die für die funktionellen NEN verantwortlichen Sekretionsprodukte bzw. ihre Metaboliten, wie z. B. der nüchtern gemessene Serumgastrinspiegel, oder -Glucagonspiegel und die 5-Hydroxindolessigsäure (5-HIES) im 24h-Sammelurin, als Abbauprodukt des Serotonins, lassen sich detektieren und zur Verlaufsbeurteilung von NEN verwenden (120).

Zur Einschätzung des TNM-Staging und zur Therapieplanung spielen dagegen bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Sono- und Endosonographie eine

wichtige Rolle (117). Neuere Möglichkeiten bieten die Szintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), bei denen das Vorhandensein von Somatostatin-Rezeptoren auf der Oberfläche der Tumorzellen, welche auf > 80% der NEN zu finden sind, genutzt wird (121,122). Daneben stellt das Fluorodeoxyglucose-PET (F18-FDG-PET) eine Möglichkeit zur quantitativen Darstellung des Glukosestoffwechsel der Zellen durch radioaktiv-markierte Glukose und somit des Zellmetabolismus dar. Dieser ist bei Tumorzellen im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöht. Das F18-FDG-PET wird vor allem bei schlecht differenzierter neuroendokrinen Karzinomen (PDEC, NEC-G3) mit hoher Proliferationsrate (Ki-67 Index >20%) eingesetzt (123–125).

2.4.4. Therapeutische Optionen

Die chirurgische Intervention bietet den einzigen kurativen Therapieansatz. Bei kleinen, gering infiltrierend wachsenden NEN des Gastrointestinaltraktes gelingt dies oft schon endoskopisch (116).

In der palliativen Situation stehen neben der Debulkingoperation weitere Optionen, wie Somatostatin-Analoga, Interferon, Chemotherapie, lokalablative Therapien und die Peptid-Radionuklid-Rezeptor-Therapie (PRRT) zur Verfügung (116).

Somatostatin-Analoga (SSA) werden sowohl zur Symptomkontrolle funktioneller NEN als auch zur Wachstumshemmung eingesetzt (126). SSA (Octreotid, Lanreotid, Pasireotid) inhibieren, ebenso wie Somatostatin, über die Wirkung an den Somatostatinrezeptoren, vor allem am Subtyp 2, die Freisetzung bioaktiver Peptide und Amine. Sie werden daher als Erstlinientherapie funktioneller NEN aller Primärtumorlokalisationen und nonfunktioneller Dünndarm-NEN mit Ki-67 <20% eingesetzt (127,128).

Eine weitere Therapieoption bietet Interferon, wobei meist Interferon α (INF α) eingesetzt wird. INF- α bewirkt eine Stimulation der natürlichen Killer-Zellen sowie eine Kontrolle der Hormonausschüttung, der klinischen Symptome und des Tumorwachstums, weshalb es meist bei funktionellen NEN verwendet wird (129,130). Aufgrund ungünstiger Nebenwirkungen, wie chronischer Müdigkeit, grippe-ähnlichen Symptomen oder Depressionen, wird Interferon jedoch seltener eingesetzt (128).

Patienten mit höherer Wachstumsfraktion (Ki-67 > 20%) und niedriger Differenzierung (NEC-G3), sowie Patienten mit rasch progressiver Tumorerkrankung erhalten als Erstlinientherapie meist eine zytotoxische Therapie (Chemotherapie, (131)). Bei NEC-

G3 werden vor allem platin-haltige Chemotherapieregime eingesetzt, wohingegen Streptozotozin in Kombination mit 5-FU/Capecitabin oder Doxorubicin bei pankreatischen NEN als Standardtherapie etabliert ist (132,133).

In letzter Zeit sind weitere antiproliferative Medikamente entwickelt worden, welche als ziel-gerichtete Therapien intrazelluläre Stoffwechselwege beeinflussen. Hierzu gehören unter anderem Antiangiogenese-Inhibitoren (z.B. Bevacizumab), Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (z.B. Sunitinib) oder m-TOR (mamillian Target of Rapamycin)-Inhibitoren (z.B. Everolimus) (131). Erst kürzlich konnte die Wirksamkeit für Everolimus und Sunitinib bei pankreatischen NET belegt werden (134,135).

Neben den systemischen Therapien werden auch interventionelle Lokal-Therapien, wie die transarterielle Embolisation (TAE), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Radiofrequenzablation (RFA), eingesetzt (136).

Im Rahmen der Peptid-Radionuklid-Rezeptor-Therapie (PRRT) werden die Somatostatin-Rezeptoren auch als therapeutische Zielstrukturen genutzt. Diese Therapiemethode kommt insbesondere bei Patienten mit medikamentös nicht zu kontrollierender funktioneller Symptomatik oder bei Tumoren mit ausgeprägter Metastasierung zur Anwendung (137).

3. Fragestellung

Mangelernährung stellt eine weitverbreitete Problematik dar, welche insbesondere bei Tumorerkrankungen einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, die Durchführung von Therapien und das Überleben hat (25,26,32). Sie birgt somit neben der Tumorerkrankung ein zusätzliches, eigenständiges Risiko für die Patienten (37). Über die Häufigkeit und die Auswirkungen von Mangelernährung bei neuroendokrinen Neoplasien gibt es bislang keine genauen Daten. Da es bei diesen Tumoren neben der malignen Erkrankung zusätzlich zu einer Hypersekretion von Hormonen kommen kann, welche teilweise ausgeprägte gastrointestinale oder metabolische Symptome, wie Diarrhoen, Ulzera, Hyperinsulinismus oder Hyperglucagonismus hervorrufen können, ist die Erfassung des Ernährungszustandes und die Detektion von Mangelernährung möglicherweise bedeutsam für diese Erkrankung.

In der vorliegenden Arbeit sollen deshalb folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von Mangelernährung, welche mit Hilfe der Screening-Scores SGA und NRS erfasst werden, innerhalb einer Kohorte von stationären und ambulanten Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie des Virchow Klinikums der Universitätsmedizin - Charité Berlin?
2. Lassen sich die Ergebnisse der Screenings-Scores mit den Ergebnissen der Anthropometrie, der bioelektrischen Impedanzanalyse und der Serumsurrogatparameter vergleichen?
3. Gibt es Patientengruppen innerhalb der Kohorte, bei denen ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Mangelernährung besteht?
4. Welchen Einfluss hat ein erhöhtes Mangelernährungsrisiko auf das Gesamtüberleben der Kohorte?
5. Welchen Einfluss hat ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung auf das Überleben bestimmter Subgruppen unter Berücksichtigung tumorspezifischer und therapeutischer Prognosefaktoren?

6. Ist Mangelernährung ein unabhängiger Risikofaktor für die kurzfristige (Länge des Krankenhausaufenthaltes) und langfristige (Gesamtüberleben) Prognose neuroendokriner Tumorerkrankungen?

Die Arbeit dient der Verbesserung des Kenntnisstandes über die Häufigkeit und die prognostische Relevanz von Mangelernährung bei Patienten mit NEN und vergleicht mögliche Verfahren zur routinemäßigen und systematischen Detektion von Mangelernährung.

4. Methodik

4.1. Patienten

Von 2006 bis 2008 wurde in einer Querschnittsstudie an 203 NEN-Patienten der Ernährungszustand mit Hilfe verschiedener Methoden erfasst und anschließend prospektiv die prognostische Bedeutung des Ernährungszustandes untersucht. Hierzu wurden alle Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien während ihres stationären Aufenthaltes in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt für Hepatologie und Gastroenterologie am Campus Virchow Klinikum der Universitätsmedizin Charité im Rahmen eines routinemäßigen Mangelernährungsscreenings identifiziert und mit den im Verlauf vorgestellten Methoden konsekutiv untersucht. Ferner wurden zwischen Mai und November 2008 einmal wöchentlich auch Patienten im Rahmen ihrer ambulanten Vorstellung in der NET-Sprechstunde identifiziert und konsekutiv untersucht.

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18
- histologisch nachgewiesene neuroendokrine Neoplasie
- klinische Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasie

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Implantation eines Herzschrittmacher/Defibrillator
- Schwangerschaft

Zur Dokumentation der zu erfassenden Informationen wurde ein Studienbuch angelegt (siehe Anhang). Die gewonnenen Informationen wurden zur statistischen Auswertung pseudonymisiert in SPSS 20.0 (SPSS GmbH, München, DE) übertragen.

4.2. Screening Scores

Zur Beurteilung des Ernährungszustandes wurden die Screening-Scores SGA und NRS-2002 durch 3 geschulte Mitarbeiter, die regelmäßig ein routinemäßiges Mangelernährungsscreenings bei Patienten der Klinik durchführten, angewendet. Im

Rahmen der Auswertung wurden SGA und NRS aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit als Referenzmethode verwendet.

4.2.1. SGA

Zur Einstufung des SGA wurden patientenbezogene Charakteristika wie Größe, Gewicht, ungewollter Gewichtsverlust innerhalb der letzten 6 Monate in Prozent zum Normalgewicht, aktueller Appetit, aktuelle Menge aufgenommener Nahrung pro Mahlzeit verglichen mit der normalen Menge, Häufigkeit gastrointestinaler Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) und das aktuelle Leistungsvermögen verglichen mit der Altersgruppe und dem normalen Leistungsvermögen erhoben. Zudem erfolgte eine körperliche Untersuchung hinsichtlich des Verlustes an subkutanem Fettgewebe gemessen in der Trizepsregion und des Vorhandenseins von Ödemen an den Knöcheln, der Sakralregion oder Aszites. Anschließend wurden die Patienten in folgende Kategorien eingestuft (50):

Tabelle 7: SGA-Kategorien und Ihre Bedeutung (50)

SGA-Kategorie	Bedeutung
SGA A	Gut ernährt
SGA B	Leichte Mangelernährung
SGA C	Schwere Mangelernährung

Zur Auswertung wurden aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit SGA C (schwerer Mangelernährung) die SGA Gruppen B und C zusammengefasst und mit Patienten der Gruppe SGA A verglichen.

4.2.2. NRS 2002

Für die Einschätzung des NRS-2002 wurden der Ernährungszustand und der Schweregrad der Erkrankung beurteilt und jeweils 0-3 Punkte vergeben. Zur Bewertung des Ernährungszustandes wurden der Gewichtsverlust innerhalb der letzten 6 Monate in Prozent, der BMI, oder die prozentuale Reduzierung der zugeführten Nahrungsmenge im Vergleich zur gewohnt zugeführten Menge herangezogen. Für die Schwere der Erkrankungen lagen Beispiele vor, anhand derer ein Punktwert ermittelt wurde. Eine Tumorerkrankung ergab automatisch einen Punkt. Zusätzlich wurde ein

weiterer Punkt ab einem Alter > 70 Jahre vergeben. Patienten mit einem Punktwert ≥ 3 wurden als Risikopatienten für Mangelernährung klassifiziert und Patienten mit NRS von 1-2 (kein Risiko für Mangelernährung) gegenübergestellt (55). Auf Grund der zugrundeliegenden Tumorerkrankung konnte kein Patient einen NRS von 0 erhalten, so dass lediglich Patienten mit NRS 1-2 und NRS ≥ 3 verglichen wurden.

4.3. Anthropometrie

Als anthropometrische Daten dienten das Körpergewicht (kg), die Größe (cm), der BMI (kg/m^2), sowie der Oberarmumfang (OAU in cm) und die Dicke der Trizepshautfalte (THF in mm). Die Messung der Größe erfolgte bis auf 0,5 cm genau mittels Teleskop-Messstange (secca 220 Hamburg, Deutschland). Das Körpergewicht wurde mittels elektrischer Wage (secca 910) bei leichter Bekleidung bis auf 0,1 kg genau gemessen. Die Errechnung des BMI erfolgte aus dem Quotienten von Körpergewicht und Körpergröße² (kg/m^2 , (40)). Oberarmumfang und Trizepshautfalte wurden am nicht dominanten Arm auf halber Höhe zwischen Olekranonfortsatz und Akromionspitze gemessen (35). Für den Oberarmumfang wurde dazu ein nicht elastisches Maßband und für die Trizepshautfalte ein Caliper der Firma Holtain LTD. (Crymych, U.K.) verwendet. Zur Auswertung wurden der BMI und die Werte der Trizepshautfaltenmessung (THF) und der Oberarmumfangsmessung (OAU) mit den Ergebnissen der Screening-Scores verglichen. Ferner wurden die von Frisancho et al. publizierten alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven auf die Kohorte angewendet und ein Wert unterhalb der 5. Perzentile als Grenzwert für eine Mangelernährung angesehen (45). Des Weiteren wurde die von der DGEM publizierten alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Werte angewendet und Patienten mit einem BMI unterhalb der 10. Perzentile als mangelernährt eingestuft (35).

4.4. Bioelektrische Impedanzanalyse

4.4.1. Durchführung der BIA

Die Durchführung der phasensensitiven BIA erfolgte mittels Nutriguard-M der Firma Data Input GmbH (Darmstadt, DE). Die Patienten hatten vorher mind. 2 Stunden keine feste Nahrung und mind. 30 Min. vorher keine größeren Mengen Flüssigkeit zu sich

genommen (138,139). Jeder Patient wurde auf dem Rücken liegend in horizontaler Position gelagert. Die Arme und Beine waren im 30° bzw. 45° Winkel vom Körper abgespreizt. Kontakt zwischen Armen und Körper sowie den Beinen untereinander oder Metallflächen wurde vermieden (140). Zur Verbesserung der Leitfähigkeit der Elektroden (BIANOSTIC Classic, Data Input GmbH, Darmstadt, DE), wurden die Außenflächen von Hand- und Fußrücken mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel (Softasept N, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DE) desinfiziert. Die beiden distalen, strominduzierenden Elektroden wurden an der dorsalen Oberfläche der Hand bzw. des Fußes proximal des metakarpal-phalangealen bzw. metatarsal-phalangealen Gelenks appliziert. Die beiden proximalen, spannungsdetektierenden Elektroden wurden an der pisiformen Prominenz des Handgelenks bzw. zwischen den Malleoli mediales und laterales des Sprunggelenks angelegt (140). Zur besseren Verteilung des Blutvolumens und Gesamtkörperwassers, mussten die Patienten vor Beginn der Messung 30 Minuten lang flach auf dem Rücken liegen. Anschließend erfolgte die Durchführung der Messung bei 5 kHz, 50 kHz und 100 kHz. Nach jeder Messung wurden Reactanz und Resistanz notiert. Bei 50 kHz (800Ω) wurden zusätzlich der Phasenwinkel, der Gesamtwiderstand, sowie der Widerstand von Hand und Fuß dokumentiert. Die Dokumentation des Gesamtwiderstandes und der Hand- und Fußwiderstände diente zur Kontrolle der Elektrodenqualität und der Messgenauigkeit. Anschließend wurden die ermittelten Werte in das Software Programm Nutri Plus (Data Input GmbH, Darmstadt, DE) eingegeben und an Hand folgender Formel das Gesamtkörperwasser (Total body water, TBW), die Magermasse (lean body mass, LBM) bestehend aus der Extrazellulärmasse (extra cellular mass, ECM) und der Körperzellmasse (body cell mass, BCM), sowie der Quotient aus ECM und BCM (ECM/BCM-Index, siehe Abbildung 3) errechnet.

4.4.2. Gesamtkörperwasser (Total body water, TBW)

Das Gesamtkörperwasser als einzige direkte Messgröße, die mittels BIA gemessen werden kann, besteht zu ca. 43% aus extrazellulärer Flüssigkeit (extra cellular water, ECW) und zu ca. 57% aus intrazellulärer Flüssigkeit (intra cellular water, ICW). Es errechnet sich aus der gemessenen Resistanz nach der Formel von Kushner (141). K_1 entspricht dabei einer Korrekturvariablen der Firma Data-Input, die von der Software Nutri Plus automatisch in die Gleichung einbezogen wird:

$$\text{Körperwasser} = L^2/R \times k1$$

4.4.3. Magermasse/Fettfreie Masse (FFM bzw. lean body mass, LBM)

Die Magermasse bestehend aus den fettfreien Strukturen des Körpers, im Wesentlichen der Muskulatur, dem Skelett, den inneren Organen und dem ZNS. Sie wird unterteilt in die Extrazellulärmasse (extra cellular mass, ECM) und Körperzellmasse (body cell mass, BCM) und errechnet sich über folgende Formel (9):

$$\text{LBM} = \text{TBW}/0,732$$

4.4.4. Körperzellmasse (body cell mass, BCM)

Die Körperzellmasse (body cell mass, BCM), welche durch die sauerstoffverbrauchenden Zellen des Organismus gebildet wird, besteht aus den Zellen der Muskulatur und den inneren Organen. Fettzellen, die nur einen geringen Energiestoffwechsel haben, zählen nicht zum BCM, sondern bilden ein eigenes Kompartiment, die sog. Fettmasse (FM). Die Körperzellmasse ist die zentrale Größe zur Beurteilung des Ernährungszustandes und errechnet sich aus folgender Formel, wobei K2 einer weiteren Korrekturvariablen der Firma Data-Input entspricht (142):

$$\text{BCM} = \text{FFM} \times \ln \text{Phasenwinkel } \alpha \times k2$$

4.4.5. Extrazelluläre Masse (extra cellular mass, ECM)

Die extrazelluläre Masse (ECM) besteht aus einem festen Anteil, den Bindegewebsstrukturen (Haut, Sehnen, Faszien) und Knochen, und einem flüssigen Anteil, dem Plasma, interstitiellen und transzellulären Wasser (Wasser der Körperhöhlen). Sie errechnet sich aus der Differenz von Magermasse (LBM) und Körperzellmasse (BCM)(142).

$$\text{ECM} = \text{LBM} - \text{BCM}$$

4.4.6. ECM/BCM-Index

Der ECM/BCM-Index errechnet sich aus der Division von ECM und BCM und ist ein weiterer wichtiger Parameter für die Beurteilung des Ernährungszustandes. Beim Gesunden ist die BCM stets größer als die ECM und der Index folglich <1 . Bei kataboler Stoffwechsellage, wie zum Beispiel Mangelernährung, kommt es frühzeitig zu einer Abnahme der BCM und gleichzeitiger Zunahme des Extrazellularraums (ECM). Gewicht und Magermasse bleiben anfangs konstant, während der ECM/BCM-Index auf >1 ansteigt. Der ECM/BCM-Index signalisiert somit frühzeitig Verschiebungen innerhalb der Magermasse und kann dadurch auf das Vorliegen einer Mangelernährung hinweisen (143).

$$\text{ECM/BCM-Index} = \text{ECM} / \text{BCM}$$

4.4.7. Phasenwinkel

Der Phasenwinkel repräsentiert die Phasenverschiebung zwischen Spannung und Stromstärke und errechnet sich auf Grund des sinusförmigen Verlaufs des Wechselstroms nach folgender Formel (58):

$$\text{Phasenwinkel } \alpha = \arctan (\text{Resistance/Reactance}) \cdot (180/\pi)$$

Für den Phasenwinkel liegen aus Deutschland Perzentilenkurven für gesunde Erwachsene in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und dem BMI vor (66). Diese wurden als standardisierter Phasenwinkel zur Analyse des Outcome für das vorliegende Kollektiv angewendet. Als Grenzwert wurde ein Wert unterhalb der 5. Perzentile verwendet.

4.5. Serumparameter

Die Serumsurrogatparameter Albumin und Transferrin wurden im Rahmen der Routinediagnostik bestimmt und erfasst. Die Analyse des Patientenserums erfolgte im Standardlabor des Virchow Klinikums Berlin unter der Berücksichtigung folgender Normalwerte und Verfahren:

Tabelle 8: Untersuchte Laborparameter inklusive verwendete Messverfahren und Referenzwerte

Parameter	Referenzwert
Albumin	3,6-5,0 g/dl
Transferrin	200 - 360 mg/dl
Serum-Chromogranin A	19 - 150 µg/l
Serum-Gastrin	<90 ng/l
5-Hydroxyindolessigsäure im 24h-Sammeluri	<20 µmol/d

Die tumorspezifischen Laborparameter Serum-Chromogranin A (sCgA), 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im 24h-Sammelurin sowie das Serum-Gastrin wurden im Rahmen der Routinediagnostik bestimmt und erfasst. Die Bestimmung des 5-HIES erfolgte ebenfalls im Standardlabor des Virchow Klinikums Berlin, wohingegen Serum-CgA und Serum-Gastrin im interdisziplinären endokrinologischen Speziallabor (IESL) der Charité unter Berücksichtigung o.g. Referenzwerte bestimmt wurden (Tabelle 8).

4.6. Erfassung patienten- und krankheitsbezogener Daten

Zur Erfassung der patienten- und krankheitsbezogenen Daten wurden Arztbriefe oder stationäre bzw. ambulante Befunde, die routinemäßig zur Patientenversorgung angelegt wurden, verwendet. Wichtige Informationen waren Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, Primärtumorlokalisierung, histopathologische Parameter (Differenzierungsgrad, Ki-67-Wert, Immunhistochemie), TNM-Stadium nach ENETS, Symptomatik die zur Erstvorstellung führte, Art des Hypersekretionssyndroms, Therapien in chronologischer Reihenfolge inklusive der aktuellen Therapie, Progressionsstatus der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes und aktuelle Werte tumor-relevanter Laborwerte (sCgA, 5-HIES, Gastrin u.a., s. Anhang). Für die histopathologische Klassifikation wurden die WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 und das Grading nach ENETS verwendet. Zur internen Kontrolle wurden alle Studienbuchseiten durch einen Facharzt mit langjähriger Erfahrung im Bereich neuroendokriner Neoplasien überprüft. Anschließend wurden die Informationen des Studienbuches in eine SPSS-Datenbank übertragen und fehlende Informationen gekennzeichnet.

4.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 20 (SPSS GmbH, München, DE). Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Median angegeben. Metrische Variablen wurden mittels Komolgorov-Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung überprüft. Normalverteilte, metrische Variablen wurden anschließend mittels gepaartem T-Test und nicht-normalverteilte, metrische Variablen mittels Wilcoxon-Test (Mann-Whitney-U-Test) untersucht. Ordinalskalierte Variablen wurden ebenfalls mittels Mann-Whitney-U-Test getestet. Nominalskalierte Variablen wurden dagegen mittels Chi2-Test untersucht und bei einer Vierfeldertafel der Fisher-Exact-Test angewendet.

Die univariate Überlebensanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode und statistischer Überprüfung durch den Log-Rank-Test. Als zeitliche Variable diente die Zeit zwischen der Erfassung des Ernährungsstatus und dem letzten Patientenkontakt bzw. dem Todesdatum. Alle Fälle bei denen kein Event (Todesfall) auftrat wurden zensiert. Für die multivariate Analyse wurde das Cox-Proportional-Hazard-Model verwendet. Alle in der univariaten Analyse signifikanten Ergebnisse, sowie das Alter zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus und das Geschlecht wurden mit eingeschlossen. Für beide Screening-Scores (SGA und NRS) sowie den standardisierten Phasenwinkels $\alpha < 5$. Perzentile wurde jeweils eine eigene Cox-Regression errechnet. Ferner wurden die WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 und das ENETS-Grading (ki-67-Index) in separate Cox-Regressionen eingeschlossen, da beide Parameter voneinander abhängig sind. Für alle signifikanten Ergebnisse wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Zwischen 2006 und 2008 wurde der Ernährungszustand von 203 Patienten mit histologisch gesicherter neuroendokriner Neoplasie mit Hilfe der oben beschriebenen Methoden erfasst. 177 der 203 Patienten wurden während des stationären Aufenthaltes erfasst, 26 Patienten während der ambulanten Vorstellung. Der Grund für die stationäre Aufnahme war bei 97 (47,8%) Patienten die Durchführung eines Stagings und bei 13 Patienten (6,4%) die Ausbreitungsdiagnostik bzw. Primariussuche. Dagegen wurden 28 (13,8%) Patienten zur Durchführung einer Therapie aufgenommen, wobei 26 Patienten (92,8%) eine Chemotherapie erhielten. Bei 12 (5,9%) Patienten erfolgte die stationäre Aufnahme aufgrund von spezifischen Beschwerden.

Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose der NEN und dem letzten Patientenkontakt bzw. Zeitpunkt des Todes betrug zum Zeitpunkt der Auswertung 44 Monate (MW 57,55 Mon.). Die Spannweite der Nachbeobachtungszeit umfasste 0-250 Monate seit Erstdiagnose bzw. 0-33 Monate seit Erfassung des Ernährungszustandes.

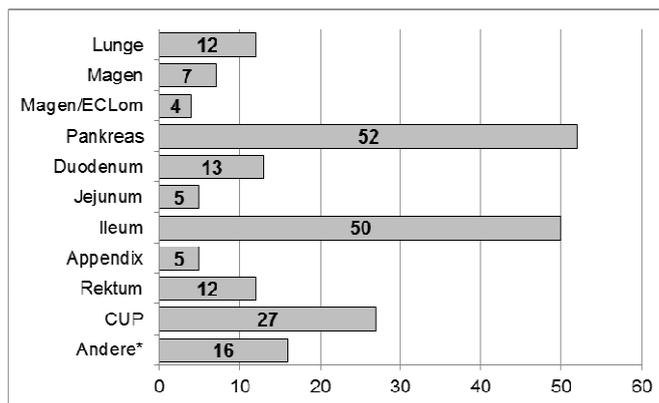
Das mediane Alter bei Erstdiagnose der neuroendokrinen Neoplasie betrug 59 Jahre (Mittelwert 57,2 Jahre, Spannweite 7-85 Jahren). Patienten mit Appendix-NEN waren mit 38 Jahre im Median deutlich jünger als die Gesamtpopulation.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus lag bei 63 Jahren (Mittelwert 60,8 Jahre). Die Zeit zwischen Erstdiagnose der neuroendokrinen Tumorerkrankung und der Erfassung des Ernährungszustandes betrug im Median 27 Monate (2 ¼ Jahre, Mittelwert 44 Monate bzw. 3 ⅔ Jahren).

5.2. Tumorspezifische Charakteristika

5.2.1. Primärlokalisierung innerhalb der Gesamtkohorte

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Primärtumorlokalisationen, welche am häufigsten im Pankreas (n= 52, 25,6%) und Ileum (n=50, 24,6%) zu finden waren oder auch nach ausgiebiger Umgebungsdiagnostik unklar blieben (CUP, cancer of unknown primary; n=27, 13,3%). Im Bereich des Magens erfolgte eine Trennung der prognostisch günstigeren Typ-I NEN des Magens (Magen/ECLome, n=4, 2%) von den ungünstigeren Typ-II und III-NEN des Magens (Magen, n=7, 3,4%).



(* beinhaltet = Ösophagus, Hepatobiliärregion, Zökum, Kolon, Ovar, Nieren, Haut, Schilddrüse, Sinus sphenoidales, Phaeochromozytom, Nebenniere, Präsakralregion, Papilla Vateri)

Abbildung 4: Verteilung der Primärtumorlokalisationen (Gesamt n=203)

5.2.2. WHO-Klassifikation, ENETS-Grading und Tumorstadium nach ENETS der Gesamtkohorte

Nach der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 hatten 20 Patienten einen gut differenzierten endokrinen Tumor (WDET), 160 Patienten ein gut differenziertes endokrines Karzinom (WDEC) und 18 Patienten ein schlecht differenziertes endokrines Karzinom (PDEC). Die Einteilung anhand des ENETS-Gradings ergab 66 Patienten mit einem G1 Tumor, 106 Patienten mit einem G2 Tumor und 19 Patienten mit einem G3 Tumor. Der Ausbreitungsgrad der Tumorerkrankung (ENETS-TNM-Staging) bei Erstdiagnose ließ sich bei 192 Patienten erheben und ergab 24 (12,5%) Patienten mit lokal begrenzter Tumorausdehnung (Stadium I-IIIa, limited disease, LD) sowie 168 (87,5%) Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Stadium IIIb-IV, extensive disease, ED). Unter den Patienten mit lokaler Tumorausdehnung (LD) waren 16 im Stadium I, 11 im Stadium IIa und jeweils 1 Patient im Stadium IIb und IIIa. Im Vergleich hierzu fanden sich bei den metastasierten Patienten (ED) 25 mit ausschließlich lokoregionären Lymphknotenmetastasen (Stadium IIIb), während 140 Patienten bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen (Stadium IV) aufwiesen.

Zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes waren dagegen nur noch 14 Patienten im Stadium I, 9 im Stadium IIa und 1 Patient im Stadium IIIa. 22 Patienten waren im Stadium IIIb und 146 in Stadium IV. Bei 5, 12 bzw. 11 Patienten lagen keine

Ergebnisse

Informationen über den Differenzierungsgrad (WHO-Klassifikation), das Grading (Ki67-Wert) oder das Tumorstadium vor.

Tabelle 9 zeigt den Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes, die Geschlechtsverteilung und die tumorspezifischen Charakteristika des Gesamtkollektivs und der einzelnen Primärlokalisationen.

Tabelle 9: Patienten und tumorspezifische Charakteristika des Gesamtkollektivs sowie in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

Primär-Lokalisation	n (%)	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	WDET/WDEC/PDEC	G1/G2/G3	Stadium I-IIIa/IIIb-IV
Gesamt	203 (100)	63,4	98/105	20/160/18	66/106/19	24/168
Lunge	12(5,9)	66,2	6/6	3/9/0	0/12/0	3/8
Magen/ECLom	4(2,0)	60,7	1/3	4/0/0	2/1/0	4/0
Magen	7(3,4)	72,1	4/3	1/3/3	1/1/5	1/6
Duodenum	13(6,4)	67,1	5/8	2/10/1	10/3/0	6/5
Jejunum	5(2,5)	59,4	3/2	0/5/0	2/2/0	0/5
Ileum	50(24,6)	65,4	21/29	0/49/0	24/23/1	0/50
Appendix	5(2,5)	50,4	0/5	1/3/1	4/1/0	0/4
Pankreas	52(25,6)	61,7	32/20	4/46/2	9/38/3	5/46
Rektum	12(5,9)	64,3	6/6	3/6/2	4/4/2	4/6
CUP	27(13,3)	61,3	11/16	0/19/6	8/12/5	0/26
Andere*	16(7,9)	61,8	9/7	2/10/3	2/9/3	1/12
Fehlende†	0	0	0	5	12	11

* beinhaltet =Ösophagus, Hepatobiliärregion, Zökum, Kolon, Ovar, Nieren, Haut, Schilddrüse, Sinus sphenoidales, Phaeochromozytom, Nebenniere, Präsakralregion, Papilla vateri

† beinhaltet Fälle ohne Angaben zur jeweiligen Information (= fehlende Werte)

5.2.3. Metastasierungsmuster

Die häufigsten dokumentierten Metastasen waren in der Leber (n=125, 36,1%) oder Lymphknotenmetastasen (n=118, 34,1%). Seltener fanden sich ossäre Metastasen (n=23, 6,6%) oder eine Peritonealkarzinose (n=20, 5,8%, Abb. 5). Die

Lymphknotenmetastasen waren bei 107 (90,7%) der Patienten im unmittelbaren Lymphabstromgebiet des Primärtumors (lokoregionär) lokalisiert, bei 4 Patienten (3,4%) fanden sich entfernte Lymphknotenmetastasen und 7 (5,9%) hatten sowohl lokoregionäre als auch entfernte Lymphknotenmetastasen.

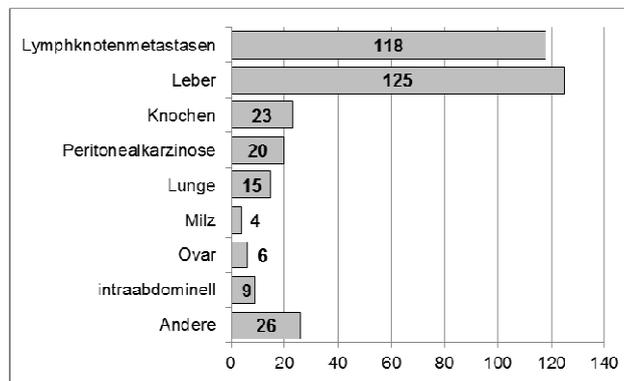


Abbildung 5: Verteilung der Metastasenlokalisationen (Gesamt n=346)

5.2.4. Hypersekretionssyndrome

Bei 49 (24,1%) der 203 Patienten konnte ein Hypersekretionssyndrom nachgewiesen werden. Die Mehrzahl der Patienten (154/203, 75,9%) war jedoch non-funktionell. Häufigstes Hypersekretionssyndrom war das Karzinoidsyndrom (n=37, 75,5%), gefolgt vom Zollinger-Ellison-Syndrom (n=7, 14,3%, Abb. 6). Seltener waren Insulinome (n=2, 4,1%), Glukagonome (n=2, 4,1%) und das Verner-Morrison-Syndrom (WDHA oder VIPom, n=1, 2%).

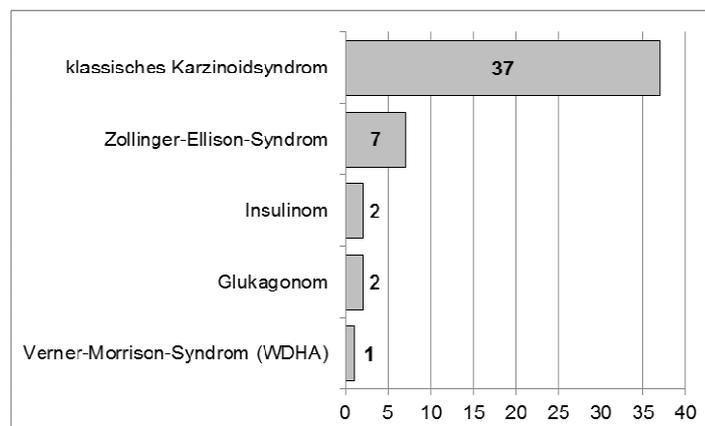


Abbildung 6: Quantitative Verteilung der Hypersekretionssyndrome (n=49)

5.2.5. Therapien

Tabelle 10 gibt einen Gesamtüberblick über die verschiedenen therapeutischen Verfahren sowie den Anteil der Therapieverfahren zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus in der Gesamtkohorte. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus somit 78/203 (38%) Patienten unter dem Einfluss einer Therapie (Tabelle 10).

Tabelle 10: Häufigkeit der angewendeten therapeutischen Verfahren (n/%)

Art der Therapie	Häufigkeit		Therapie zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Operation	146	44,4	5	6,4
Chemotherapie	59	17,9	26	33,4
Somatostatinanalogatherapie	67	20,4	40	51,3
Radiotherapie	14	4,3	0	0
Yttrium-DOTATOC-PRRT	10	3,0	1	1,3
Interferon-Therapie	19	5,8	3	3,8
TACE	13	4,0	3	3,8
Radiofrequenzablation	1	0,3	0	0
Gesamt	329	100	78	100

5.3. Erfassung des Ernährungszustandes

Bei 203 Patienten (100%) lagen zum Zeitpunkt der Auswertung Daten zum Gewicht, BMI und Gewichtsverlauf vor. Die THF und der OAU wurden bei 162 (79,8%) bzw. 163 (80,3%) Patienten gemessen. Bei 203 Patienten (100%) erfolgte die Einschätzung des Ernährungszustandes mittels SGA und NRS. Darüber hinaus wurde bei 202 Patienten (99,5%) eine bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt. Laborergebnisse aus den Routinemessungen des Serumalbumins bzw. Serumtransferrins lagen bei 165 (81,3%) bzw. 155 (76,3%) Patienten vor.

5.3.1. Ergebnisse der anthropometrischen Daten

Tabelle 11 zeigt die Durchschnittswerte der anthropometrischen Parameter in der Gesamtkohorte sowie beider Geschlechter im Vergleich. Männer wogen durchschnittlich 81 kg ($\pm 15,8$ kg) und Frauen 66,3 kg ($\pm 13,9$ kg) (Tab. 11).

Tabelle 11: Verteilung der anthropometrischen Daten nach Geschlecht

	n=	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	OAU (cm)	THF (mm)
Gesamt	203	73,4 \pm 16,5	25,3 \pm 4,6	29,4 \pm 4,7	16,3 \pm 7,4
Männer	98	81,0 \pm 15,8	26,1 \pm 4,3	30,2 \pm 5,1	12,1 \pm 5,5
Frauen	105	66,3 \pm 13,9	24,5 \pm 4,7	28,8 \pm 4,3	19,8 \pm 7,0

14,3% (29/203) der Patienten berichteten über einen unfreiwilligen Gewichtsverlust von >10% ihres Körpergewichtes und waren anhand dieses Parameters als mangelernährt anzusehen. Männern und Frauen war gleich verteilt (M n=14, F n=15).

Unter Verwendung der von Frisancho et al publizierten alters- und geschlechts-spezifischen Perzentilenkurven lagen beim OAU und der THF lediglich 7,4% der Patienten unterhalb der 5. Perzentile.

5.3.2. Ergebnisse der Screening-Scores

Mit Hilfe der Screening-Scores ließ sich bei 51/203 (SGA B+C) bzw. 44/203 (NRS ≥ 3) eine manifeste bzw. ein Risiko für eine Mangelernährung nachweisen. Die Gesamtprävalenz des Mangelernährungsrisiko innerhalb der Kohorte lag somit bei 25,2% (SGA B+C) bzw. 21,7% (NRS ≥ 3) der Patienten. Frauen hatten ein höheres Risiko (31,4% nach SGA, 23,8% nach NRS) als Männern (16,3% nach SGA und NRS, Tab. 12).

Tabelle 12: Mangelernährung nach SGA und NRS nach Geschlecht

	SGA A	NRS 1-2	SGA B+C	NRS ≥ 3
Gesamt (n)	152	159	51	44
Männer (n)	80	81	18	17
Frauen (n)	72	78	33	27

Darüber hinaus variierte die Prävalenz von Mangelernährung nach SGA und NRS auch in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation (Tabelle 13).

Ergebnisse

Tabelle 13: Häufigkeit von Mangelernährung an Hand der Screening-Scores in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

Primärtumorlokalisation	SGA A	NRS 1-2	SGA B+C	NRS ≥3
Gesamt (n)	152	159	51	44
Lunge	8	10	4	2
Magen (Typ II+III)	4	4	3	3
Magen/ECLom	3	3	1	1
Duodenum	11	11	2	2
Jejunum	4	4	1	1
Ileum	38	40	12	10
Appendix	5	5	0	0
Pankreas	36	37	16	15
Rektum	11	11	1	1
CUP	19	20	8	7
Andere*	13	14	3	2
Fehlend	0		0	

beinhaltet =Ösophagus, Hepatobiliärregion, Zökum, Kolon, Ovar, Nieren, Haut, Schilddrüse, Sinus sphenoidales, Phaeochromozytom, Nebenniere, Präsakralregion, Papilla vateri

5.3.3. Ergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse

In der Analyse der Ergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) wurde sich auf den Phasenwinkel sowie den ECM/BCM-Index beschränkt, da beide Parameter Aussagen über den Anteil der Muskelmasse treffen können und der Verlust der Muskelmasse eine wichtiger Bestandteil der Tumorkachexie ist (37). Alle weiteren Parameter wurden ebenfalls erfasst, jedoch für die weiteren Auswertungen aufgrund der Vielzahl der Parameter nicht verwendet. Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse aller Parameter der BIA in der Gesamtkohorte sowie in Abhängigkeit von dem Geschlecht.

Tabelle 14: Ergebnisse der BIA [Mittelwert ± SD (Median)] nach Geschlecht

	n=	α	ECM/BCM- Index	TBW (L)	LBM (kg)	ECM (kg)	BCM (kg)	FM (kg)
Gesamt	202	5,0 ± 1,1 (5,1)	1,2 ± 0,5 (1,1)	39,4 ± 8,3 (38,5)	53,9 ± 11,4 (52,6)	28,8 ± 6,0 (28,8)	25,1 ± 7,2 (25,0)	18,3 ± 9,8 (16,9)
Männer	98	5,3 ± 1,0 (5,2)	1,1 ± 0,3 (1,1)	46,1 ± 6,1 (46,0)	63,0 ± 8,3 (62,8)	32,8 ± 4,9 (32,2)	30,1 ± 6,1 (30,2)	21,0 ± 9,7 (19,5)
Frauen	104	4,8 ± 1,0 (5,0)	1,3 ± 0,5 (1,2)	33,2 ± 4,3 (33,1)	45,3 ± 5,9 (45,2)	25,0 ± 4,1 (24,0)	20,3 ± 4,5 (21,0)	19,7 ± 9,8 (18,5)

TBW = total body water (Gesamtkörperwasser in Litern); LBM = Lean body mass (Magermasse in kg)

ECM = extra cellular mass (Extrazellulärmasse in kg); BCM = body cell mass (Körperzellmasse in kg)

ECM/BCM-Index = Quotient aus ECM und BCM; FM = fat mass (Fettmasse in kg); α = Phasenwinkel

Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv lag der Phasenwinkel im Durchschnitt bei 5,0°, der ECM/BCM-Index bei 1,2±0,5 (Tabelle 14). Männer wiesen konstitutionsbedingt durchschnittlich einen höheren Phasenwinkel ($\alpha = 5,3$) auf als Frauen ($\alpha = 4,8$). Ähnlich verhielt es sich auch beim ECM/BCM-Index (Frauen durchschnittlich 1,3±0,6; Männer 1,1±0,3). Die Ergebnisse des durchschnittlichen Phasenwinkels und ECM/BCM-Indexes variierten ferner in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation (Tabelle 15).

Tabelle 15: Geschlechtsspezifische Ergebnisse der BIA im Vergleich zur Primärtumorlokalisation

Primärtumorlokalisation	Phasenwinkel (α)		ECM/BCM-Index	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Gesamt	5,3	4,8	1,1	1,3
Lunge	5,3	5,0	1,1	1,2
Magen	4,6	4,7	1,3	1,2
Magen/ECLom	6,7	4,6	0,8	1,5
Duodenum	5,1	5,2	1,1	1,1
Jejunum	4,9	5,6	1,4	1,0
Ileum	5,3	4,6	1,1	1,5
Appendix	k.A.	5,5	k.A.	1,0
Pankreas	5,4	4,4	1,1	1,4
Rektum	5,2	4,9	1,2	1,2
CUP	5,2	5,1	1,1	1,3

k.A. = keine Angaben

Unter Verwendung des standardisierten Phasenwinkel wiesen 54 (26,7%) Patienten einen Phasenwinkel unterhalb der 5. Perzentile auf. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern war ausgeglichen (Männer 24,5%; Frauen 28,8%; Tabelle 16).

Tabelle 16: Übersicht über den Anteil von Patienten unterhalb der 5. Perzentile des standardisierten Phasenwinkels nach Bosy-Westphal et al. (66) nach Geschlecht

	n=	$\alpha > 5.$ Perzentile (%)	$\alpha < 5.$ Perzentile (%)
Gesamt	202	148 (73,3)	54 (26,7)
Männer	98	74 (75,5)	24 (24,5%)
Frauen	104	74 (71,2%)	30 (28,8%)

5.4. Vergleich der Screening-Scores mit den anthropometrischen Daten

Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse der Screening-Scores mit den Messwerten der Anthropometrie (Gewicht, BMI, OAU und THF) verglichen.

5.4.1. Vergleich mit dem Gewicht und dem BMI

Das durchschnittliche Gewicht war bei Patienten mit einem Mangelernährungsrisiko (SGA B+C und NRS ≥ 3) niedriger, als bei Pat. mit normalem Ernährungsstatus (Tab. 17). Dieser Unterschied blieb auch unter Berücksichtigung des Geschlechtes nachweisbar (Tab. 17).

Tabelle 17: Korrelation des Gewichtes (kg), geschlechtsspezifischen Gewichtes (kg) und des BMI mit dem SGA und NRS

	Geschlecht	SGA		NRS	
		A	B+C	1-2	≥ 3
		Mittelwert \pm SD (Median)	Mittelwert \pm SD (Median)	Mittelwert \pm SD (Median)	Mittelwert \pm SD (Median)
Körpergewicht (kg)	männlich n=98	82,9 \pm 15,5 (82,1)	72,0 \pm 14,7 (73,0)	83,0 \pm 15,4 (82,1)	70,6 \pm 14,2 (71,0)
	weiblich n=105	69,8 \pm 13,3 (68,5)	58,8 \pm 12,3 (57,0)	69,7 \pm 12,7 (68,5)	56,6 \pm 12,8 (55,0)
	Gesamt n=203	76,7 \pm 15,9 (75,7)	63,4 \pm 14,5 (64,5)	76,5 \pm 15,6 (75,5)	62,0 \pm 14,9 (64,3)
BMI (kg/m²)	männlich n=98	26,5 \pm 4,4 (25,8)	24,8 \pm 3,5 (24,6)	26,5 \pm 4,4 (26,0)	24,2 \pm 3,4 (24,3)
	weiblich n=105	25,6 \pm 4,4 (24,9)	22,2 \pm 4,6 (21,6)	25,5 \pm 4,2 (24,9)	21,7 \pm 5,0 (20,3)
	Gesamt n=203	26,1 \pm 4,4 (25,5)	23,1 \pm 4,4 (23,1)	26,0 \pm 4,3 (25,5)	22,6 \pm 4,6 (22,4)

Von den 29 Patienten, bei denen innerhalb der letzten 6 Monaten ein Gewichtsverlust $>10\%$ des Körpergewichts aufgetreten war, wurden 76% (22/29) nach SGA und 72% (21/29) nach NRS als mangelernährt eingestuft.

Hinsichtlich des BMI fand sich bei Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung ein niedrigerer BMI, als bei Patienten mit normalem Ernährungsstatus (Tab. 17). Die absoluten BMI-Werte unterschritten z. T. jedoch nicht die von der WHO vorgegebenen Grenzwerte für Mangelernährung. Lediglich 9/203 (4,4%) Patienten hatten einen BMI $<18,5$ kg/m², 25/203 (12,3%) einen BMI <20 kg/m². Nur unter Verwendung der von der DGEM veröffentlichten geschlechts- und altersspezifischen Grenzwerte fanden sich 59/203 (29,1%) Patienten unterhalb der 10. Perzentile (35).

5.4.2. Vergleich mit dem Oberarmumfang (OAU) und der Trizephshautfaltendicke (THF)

In der Analyse des durchschnittlichen Oberarmumfanges, als Parameter für die periphere Muskelmasse, erwies sich dieser bei Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung als statistisch signifikant niedriger, als bei Patienten mit normalem Ernährungszustand (Abb. 7). Dies galt sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die geschlechter-getrennte Analyse (Tabelle 18).

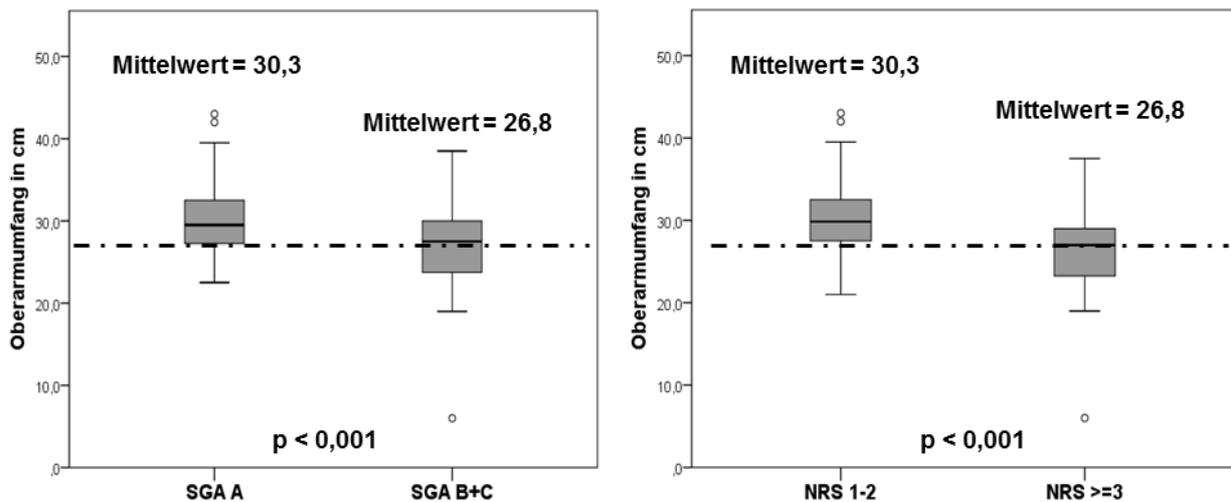


Abbildung 7: Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores SGA und NRS mit dem Oberarmumfang (cm)

Tabelle 18: Vergleich des Geschlechts-spezifischen OAU (cm) und der THF (mm) mit den Ergebnissen der Screening-Scores SGA und NRS

	Geschlecht	SGA			NRS		
		A	B+C	p-Wert	1-2	≥3	p-Wert
		Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)		Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	
Oberarmumfang (cm)	männlich n=76	31,0±4,0 (30,0)	26,3±7,7 (27,5)	0,002	31,1±4,0 (30,5)	25,9±7,4 (27,5)	0,001
	weiblich n=87	29,6±4,0 (29,0)	27,0±4,5 (27,0)	0,008	29,7±4,1 (29,0)	26,0±3,7 (26,0)	< 0,001
	Gesamt n=163	30,3±4,0 (29,5)	26,8±5,6 (27,5)	<0,001	30,4±4,1 (29,9)	26,0±5,3 (27,0)	< 0,001
Trizephshautfaltendicke (mm)	männlich n=76	12,4±5,3 (11,3)	11,1±7,0 (11,6)	n.s.	12,6±5,3 (11,8)	10,1±6,5 (7,0)	n.s.
	weiblich n=87	20,9±7,1 (20,0)	17,3±6,2 (17,0)	n.s.	21,1±6,9 (20,0)	16,0±5,9 (15,5)	n.s.
	Gesamt n=163	16,6±7,5 (15,0)	15,3±7,0 (15,3)	n.s.	16,9±7,5 (15,5)	13,8±6,7 (14,0)	0,025

n.s. = nicht signifikant

Darüber hinaus ergab sich für die durchschnittliche Trizepshautfaltendicke als Marker für den Anteil des subkutanen Fettgewebes lediglich bei den mittels NRS bewerteten Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen normalem Ernährungszustand und einem Risiko für Mangelernährung (Abb. 8). Patienten mit einem NRS 1-2 hatten hiernach eine durchschnittliche Trizepshautfaltendicke von 16,9 mm.

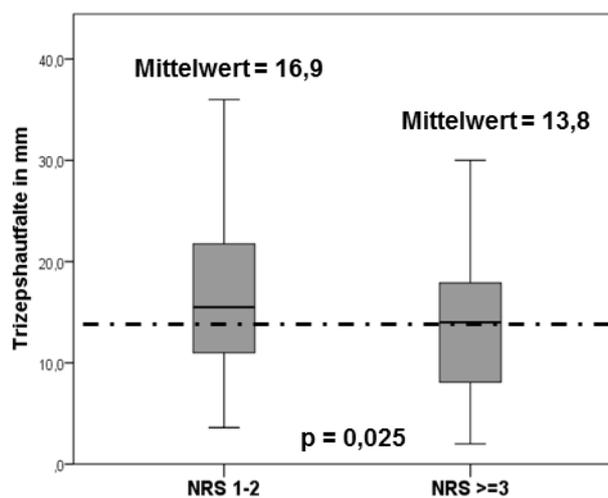


Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse des NRS mit der Trizepshautfaltendicke (mm)

5.4.3. Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit den Serumsurrogatparametern und Tumor-spezifischen Laborparametern

Des Weiteren wurden die Ergebnisse der Screening-Scores mit den Messwerten der Serumsurrogatparameter Albumin und Transferrin sowie den Tumor-spezifischen Laborparametern Serum-Chromogranin A, Serum-Gastrin und 5-HIES (im 24h-Sammelurin) zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus verglichen.

5.4.3.1. Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit den Serumsurrogatparametern Albumin und Transferrin

Der Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit der Höhe des Serumalbuminwertes (g/dl) zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus zeigte, dass bei Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung statistisch signifikant niedrigere Albuminwerte ($3,8 \pm 0,6$ g/dl für SGA B+C, $n=46$ bzw. $3,7 \pm 0,6$ g/dl für $NRS \geq 3$, $n=39$) vorlagen als bei Patienten mit normalem Ernährungszustand ($4,3 \pm 0,4$ g/dl für SGA A, $n=119$ bzw. $4,3 \pm 0,3$ g/dl NRS 1-2, $n=126$; Abb. 9).

Ergebnisse

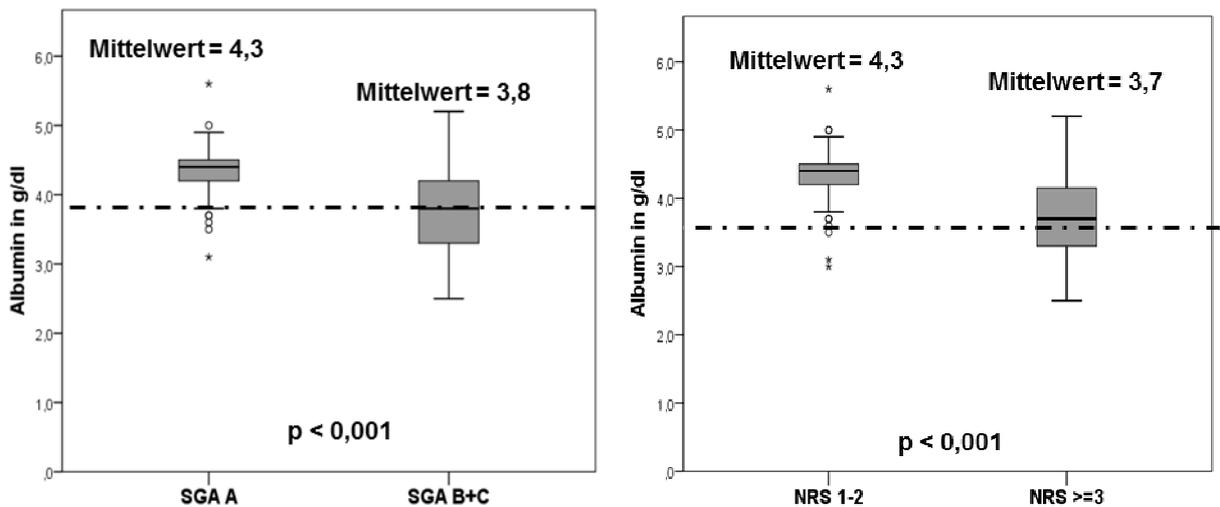


Abbildung 9: Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores SGA und NRS mit dem Serumalbuminwert zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus (g/dl)

Diese Ergebnisse konnten auch für den Serumsurrogatparameter Transferrin nachgewiesen werden, wo sich in der Risikogruppe für Mangelernährung signifikant niedrigere Serumwerte ($235,2 \pm 81$ mg/dl SGA B+C, $n=40$; $227,6 \pm 82$ mg/dl NRS ≥ 3 , $n=34$, Abb. 10), als bei Patienten mit SGA A ($265,8 \pm 48$ mg/dl, $n=115$) bzw. NRS 1-2 ($270,1 \pm 49$ mg/dl, $n=121$) fanden.

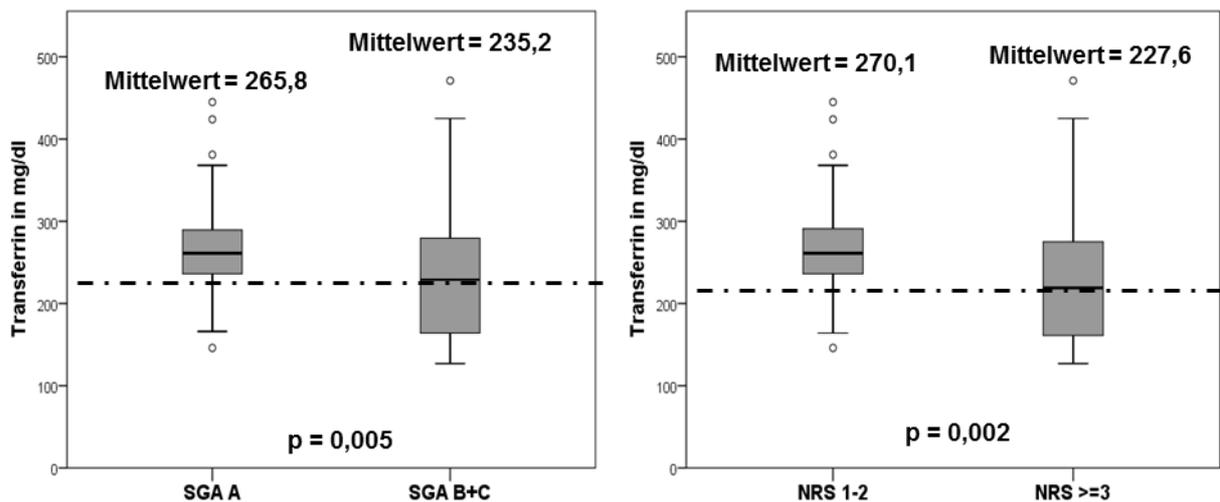


Abbildung 10: Vergleich der Ergebnisse der Screening Scores SGA und NRS mit dem Serumtransferrinspiegel (mg/dl) zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus

5.4.3.2. Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit den Tumorspezifischen Laborparametern

Um nachzuweisen, ob zwischen der laborchemisch nachweisbaren Aktivität der Tumorerkrankung und dem Ernährungszustand eine Verbindung besteht, wurden die Ergebnisse der Screening-Scores mit den Tumor-spezifischen Laborparametern sCgA, 5-HIES und Gastrin verglichen, wobei jedoch kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden konnte.

5.4.4. Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit den Ergebnissen der bioelektrischen Impedanzanalyse

In einem weiteren Schritt wurden nun die Ergebnisse der Screening-Scores (SGA und NRS) mit den Ergebnissen der bioelektrischen Impedanzanalyse verglichen, wobei sich auf den Phasenwinkel (α) und den ECM/BCM-Index beschränkt wurde.

5.4.4.1. Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores mit dem Phasenwinkel (α) und dem ECM/BCM-Index

Der durchschnittliche Phasenwinkel war bei Patienten mit einer manifesten bzw. einem Risiko für Mangelernährung bei beiden Screening-Scores statistisch signifikant niedriger ($4,2 \pm 1,1$ SGA B+C, $4,1 \pm 0,98$ NRS ≥ 3) als bei Patienten mit normalem Ernährungszustand ($5,3 \pm 0,89$ SGA A und $5,3 \pm 0,95$ NRS 1-2, Abb. 11), was ebenfalls in einer für Frauen und Männer getrennten Auswertung belegt werden konnte (Tab. 19).

Ergebnisse

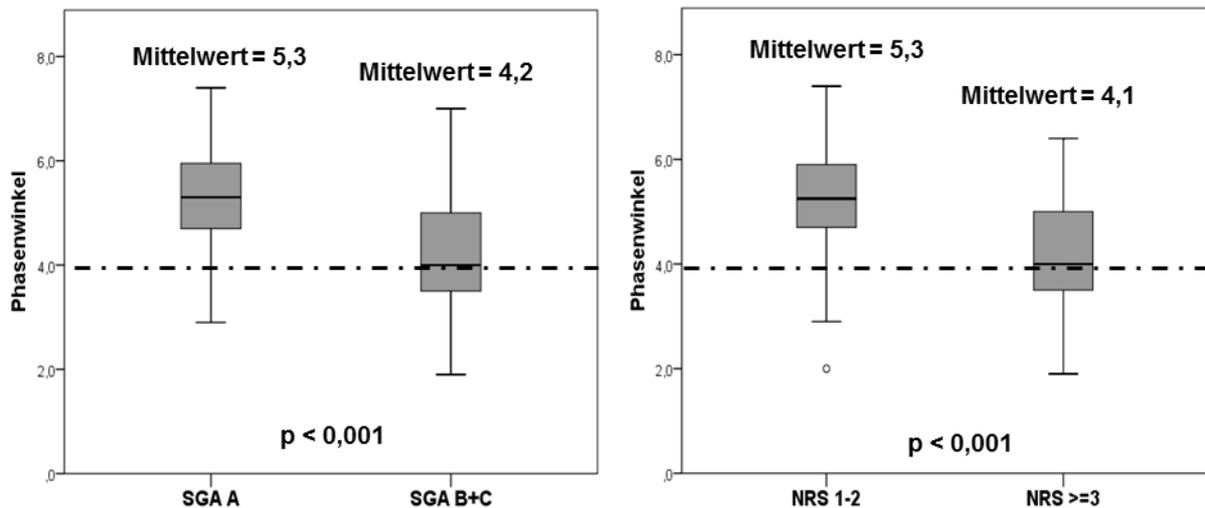


Abbildung 11: Vergleich der Ergebnisse der Screenings Scores SGA und NRS mit dem Phasenwinkel (α)

Bei der Auswertung des ECM/BCM-Index zeigte sich, dass Patienten mit einem SGA B+C oder einem NRS ≥ 3 einen ECM/BCM-Index von durchschnittlich 1,6 aufwiesen. Für Patienten mit SGA A bzw. NRS 1-2 lag dieser im Durchschnitt bei 1,1 (Abb. 12).

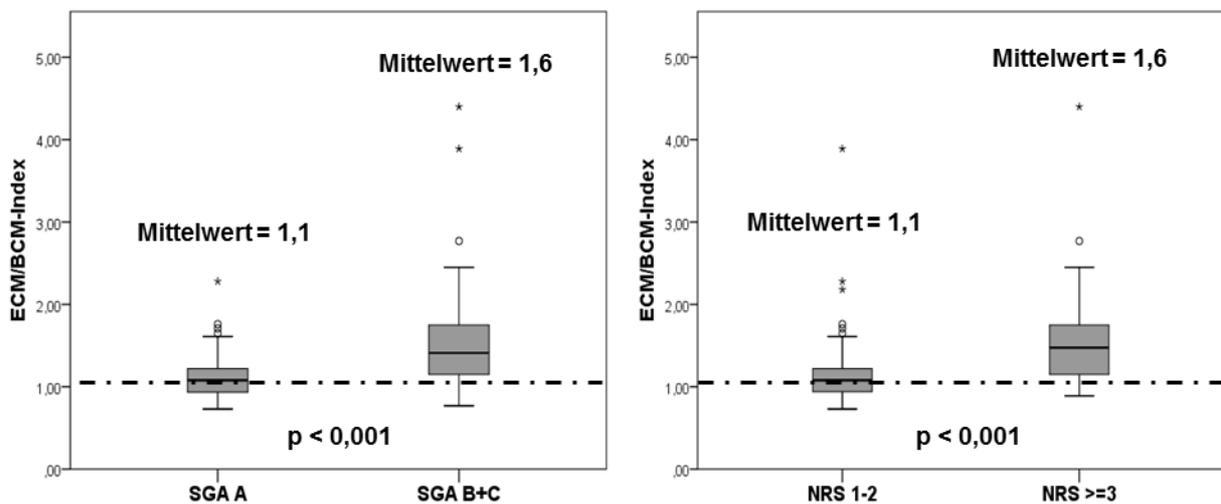


Abbildung 12: Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores SGA und NRS mit dem ECM/BCM-Index

Auch dieser Unterschied konnte in getrennten Auswertungen beider Geschlechter bestätigt werden (Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelation des Phasenwinkels (α) und des ECM/BCM-Index mit den Ergebnissen der Screening-Scores SGA und NRS in der Gesamtkohorte sowie in geschlechts-spezifischen Subgruppen

		SGA			NRS		
		A	B+C	p-Wert	1-2	≥ 3	p-Wert
	Geschlecht	Mittelwert \pm SD (Median)	Mittelwert \pm SD (Median)	p-Wert	Mittelwert \pm SD (Median)	Mittelwert \pm SD (Median)	p-Wert
Phasenwinkel (α)	männlich n=98	5,4 \pm 1,0 (5,4)	4,5 \pm 1,1 (4,6)	0,001	5,4 \pm 1,0 (5,4)	4,4 \pm 1,0 (4,6)	< 0,001
	weiblich n=104	5,1 \pm 0,8 (5,2)	4,0 \pm 1,1 (4,0)	< 0,001	5,1 \pm 0,9 (5,2)	3,9 \pm 0,9 (3,9)	< 0,001
	Gesamt n=202	5,3 \pm 0,9 (5,3)	4,2 \pm 1,1 (4,0)	< 0,001	5,3 \pm 0,9 (5,3)	4,1 \pm 1,0 (4,0)	< 0,001
ECM/BCM-Index	männlich n=98	1,08 \pm 0,25 (1,02)	1,41 \pm 0,46 (1,26)	0,001	1,07 \pm 0,25 (1,02)	1,44 \pm 0,44 (1,26)	< 0,001
	weiblich n=104	1,14 \pm 0,22 (1,10)	1,70 \pm 0,78 (1,48)	< 0,001	1,19 \pm 0,40 (1,10)	1,69 \pm 0,70 (1,49)	< 0,001
	Gesamt n=203	1,11 \pm 0,24 (1,08)	1,60 \pm 0,69 (1,41)	< 0,001	1,13 \pm 0,33 (1,08)	1,60 \pm 0,62 (1,48)	< 0,001

5.5. Evaluation der Prävalenz von Mangelernährung in NEN-spezifischen Subgruppen

Zur Beantwortung der Frage, ob es Risikogruppen mit erhöhter Prävalenz einer manifesten bzw. eines Risikos für Mangelernährung gibt, wurden die Ergebnisse der Screening-Scores SGA und NRS in unterschiedlichen Subgruppen untersucht.

5.5.1. Risiko für Mangelernährung bei stationären und ambulanten Patienten

Zuerst erfolgte der Vergleich zwischen stationären (n=177) und ambulanten (n=26) Patienten, wo sich eine manifeste bzw. ein Risiko für Mangelernährung tendenziell häufiger (26,6% SGA B+C, 22,6 % NRS ≥ 3) bei stationären, als bei ambulanten Patienten (15,4% SGA B+C bzw. NRS ≥ 3 , Abb. 13) fand. Aufgrund einer geringen Anzahl ambulanter Patienten erwies sich dieser Unterschied jedoch als statistisch nicht signifikant (SGA p=0,163, NRS p=0,290).

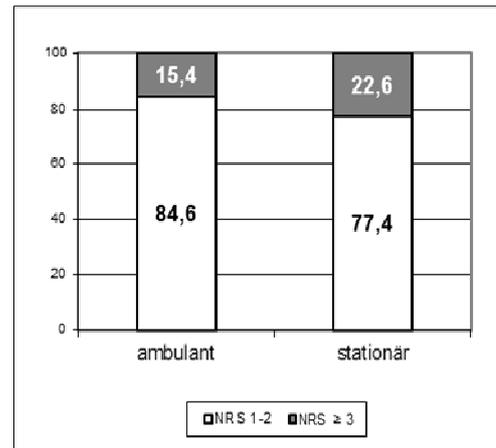
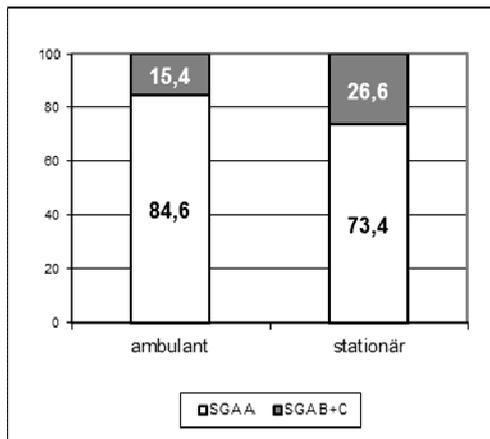


Abbildung 13: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei ambulanten vs. stationär Patienten (Angaben in %)

5.5.2. Risiko für Mangelernährung bei Patienten mit lokaler Tumorausdehnung und bei metastasierten Patienten

Bei den tumorspezifischen Parametern wurden die Ergebnisse der Screening-Scores mit der Ausdehnung der Tumorerkrankung (LD vs. ED) verglichen, wobei das Tumorstadium (ENETS-TNM-Stadium) zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes verwendet wurde. Im Vergleich von Patienten im Stadium I-IIIa (LD, n=29) und Patienten im Stadium IIIb-IV (ED, n=173) (Abb. 14) fand sich jedoch statistisch lediglich ein Trend (SGA p = 0,178, NRS p = 0,312).

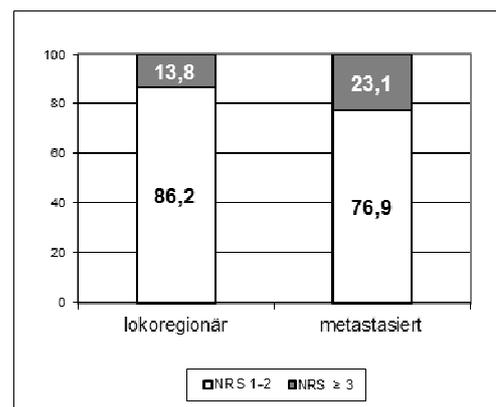
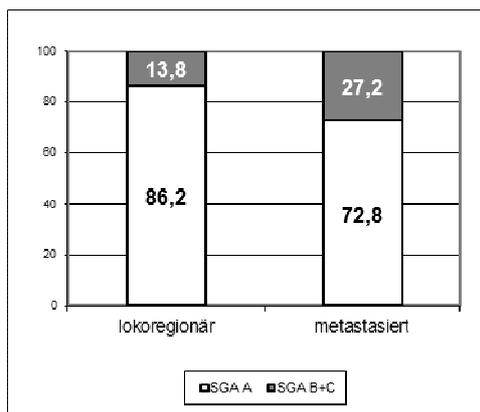


Abbildung 14: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei Patienten mit lokoregionärer vs. metastasierter Tumorerkrankung (Angaben in %)

5.5.3. Risiko für Mangelernährung im Vergleich zur WHO-2000 Klassifikation und zum Ki-67 Grading nach ENETS

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Screening-Score mit den Ergebnissen der WHO-Klassifikation und dem Ki-67 Grading nach ENETS zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verglichen. Patienten mit WDET (n=20) und WDEC (n=160) wurden zusammengefasst und den biologisch aggressiven PDEC (n=18) gegenübergestellt (Abb. 15). Dabei fand sich für PDEC statistisch eine tendenzielle Zunahme von Mangelernährung bzw. eines Mangelernährungsrisikos (SGA p =0,134, NRS p = 0,074).

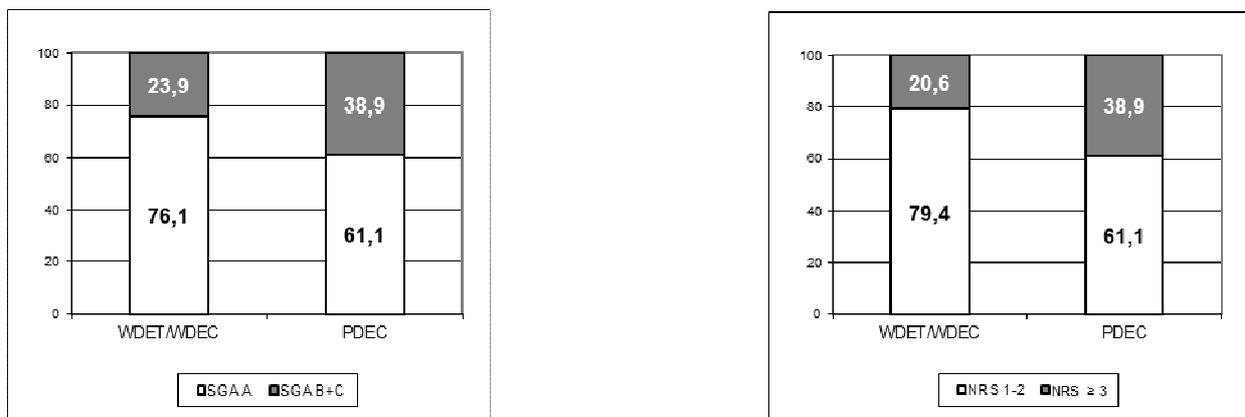


Abbildung 15: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥3) bei Patienten mit hoch differenziertem Tumor/Karzinom (WDET/WDEC) vs. niedrig differenziertem Karzinom (PDEC, Angaben in %)

Ferner wurden auch die Patienten mit G1- (n=67) und G2-Tumoren (n=105) zusammengefasst und den G3-Patienten (n=19) gegenübergestellt. Eine manifeste bzw. das Risiko für Mangelernährung war bei Patienten mit G3-Tumoren statistisch signifikant häufiger (57,9% SGA B+C, 47,4 % NRS ≥3), als bei Patienten mit G1/G2-Tumoren (22,1 % SGA B+C, 19,8 % NRS ≥3, Abb. 16).

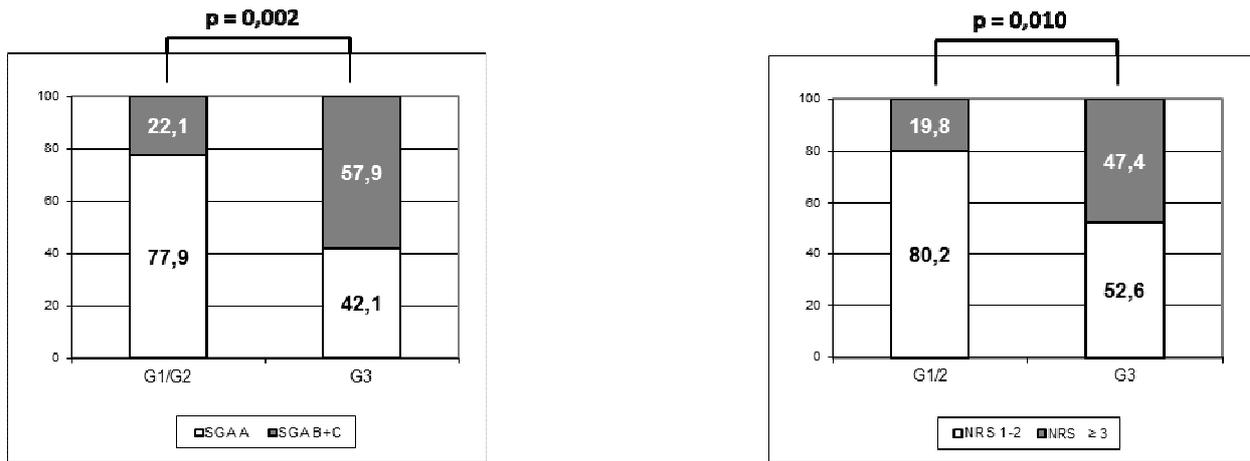


Abbildung 16: Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥3) bei Patienten mit G1/G2-Tumoren vs. G3-Tumoren (Angaben in %)

5.5.4. Risiko für Mangelernährung bei Patienten mit und ohne aktueller Chemotherapie

Um den Einfluss einer Chemotherapie auf den Ernährungszustand zu beurteilen, wurden die Ergebnisse der Screening Scores bei Patienten analysiert, die zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes gerade eine Chemotherapie erhielten. Hierbei fand sich für Patienten unter Chemotherapie (n=26) statistisch signifikant häufiger (42,3% SGA B+C, 34,6 % NRS ≥3) eine manifeste bzw. ein Risiko für Magenernährung (Abb. 17).

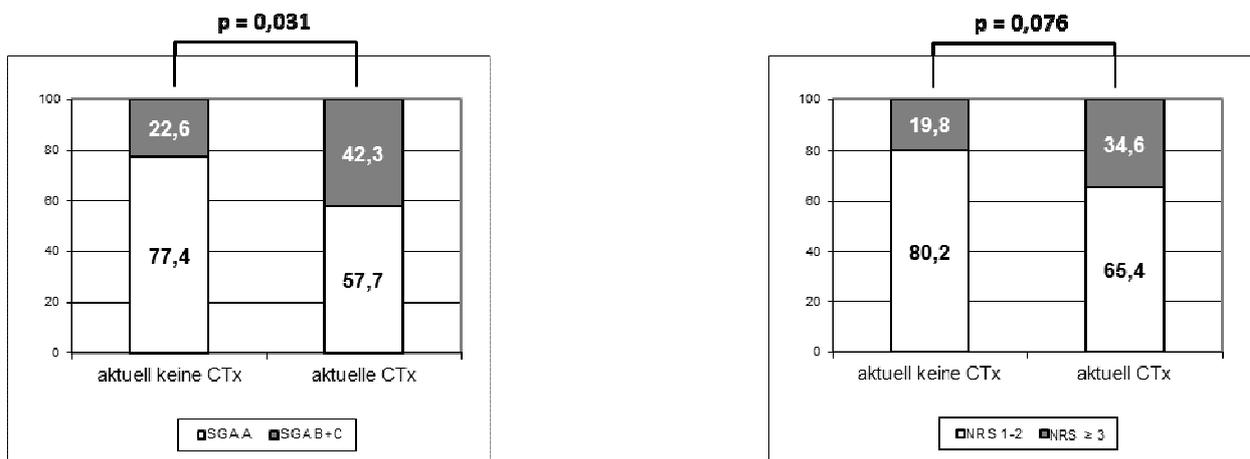


Abbildung 17: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥3) bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes eine Chemotherapie erhielten oder nicht (Angaben in %)

Eine Somatostatinanaloga-Therapie zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes war dagegen nicht mit einem erhöhten Mangelernährungsrisiko assoziiert (p= 0,501 bei SGA, p= 0,444 bei NRS).

5.5.5. Risiko für Mangelernährung bei Patienten mit dokumentiertem Progress

Des Weiteren wurde auch der Einfluss eines dokumentierten Progresses der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes analysiert. Patienten mit progredienter Tumorerkrankung (progressive disease, PD, n=86) wurden dazu denen mit stabiler Erkrankung (stable disease, SD, n=69), partiell regredienter Erkrankung (partial remission, PR, n=8) oder mit vollständig regredienter Erkrankung (complete remission, CR, n=26) gegenübergestellt (Abb. 18). Patienten, bei denen der Ernährungsstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der neuroendokrinen Tumorerkrankung erfolgt war (n=12), wurden für diese Analyse ausgeschlossen.

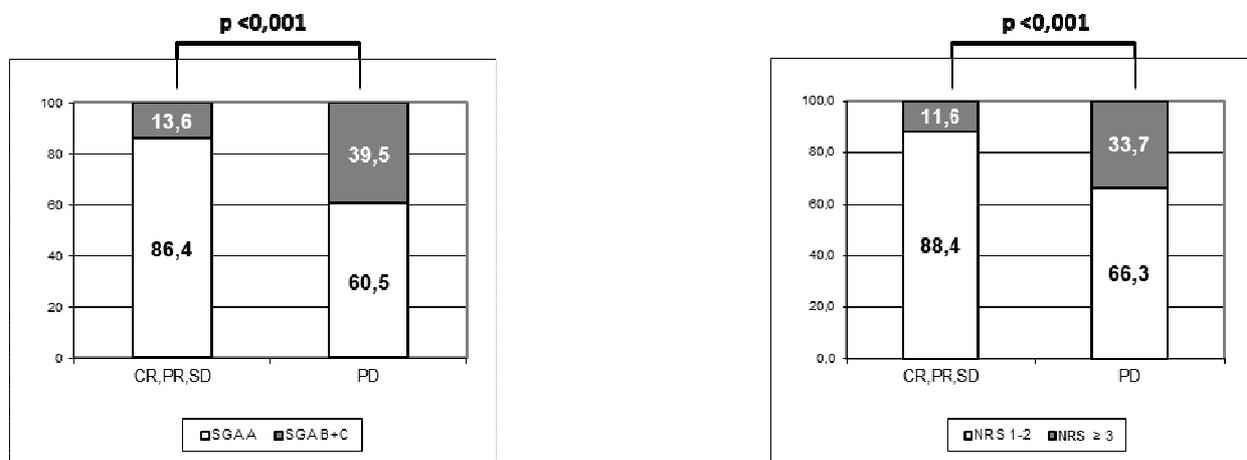


Abbildung 18: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥3) bei Patienten mit dokumentiertem Tumorprogress (n=86) vs. stabilem, oder partiell- bzw. vollständig regredientem Erkrankungszustand (n=115, Angaben in %)

5.6. Risiko für Mangelernährung als kurz- und langfristiger Prognosefaktor

Zur Beantwortung der Frage des Einflusses eines erhöhten Mangelernährungsrisikos auf den Erkrankungsverlauf bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien wurden die Ergebnisse der Screening Scores sowie des standardisierten Phasenwinkels α prospektiv hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Als Endpunkte wurden als kurzfristiger Parameter die Länge des Krankenhausaufenthaltes (length of hospital stay, LoS) stationärer Patienten (n=177) und als langfristiger Parameter das Gesamtüberleben (n=202) untersucht.

5.6.1. Risiko für Mangelernährung und die Länge des Krankenhausaufenthaltes

Die mittlere Krankenhausverweildauer der Gesamtkohorte lag bei $5,32 \pm 6,5$ Tagen (Spannweite 1-67 Tage). Patienten mit einem SGA B+C bzw. einem NRS ≥ 3 waren statistisch signifikant länger im Krankenhaus (durchschnittlich 8,8 bzw. 8,0 Tage, Abb. 19).

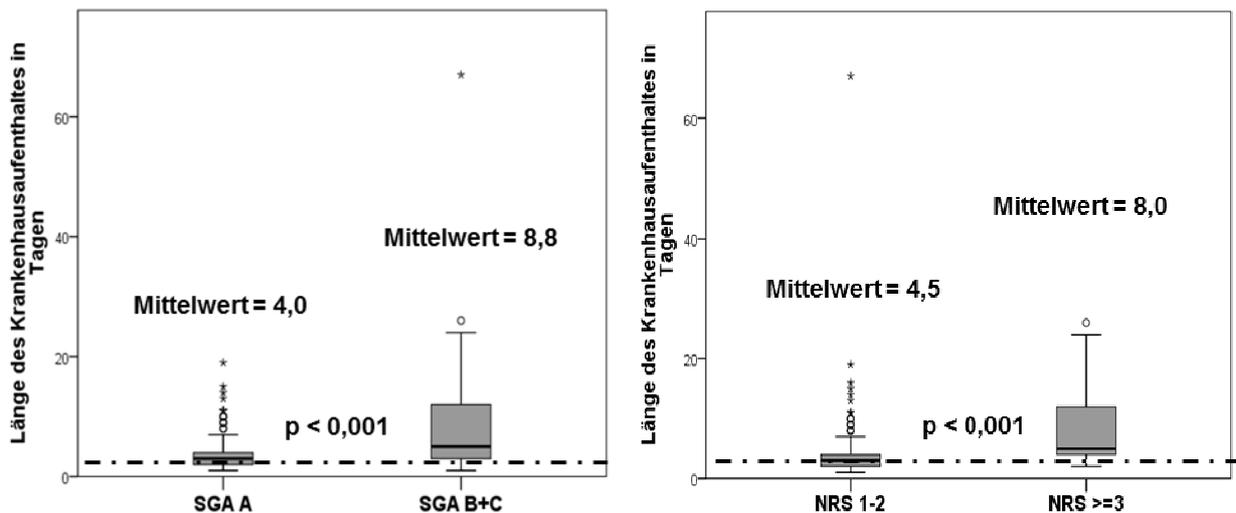


Abbildung 19: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) und dessen Auswirkung auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen)

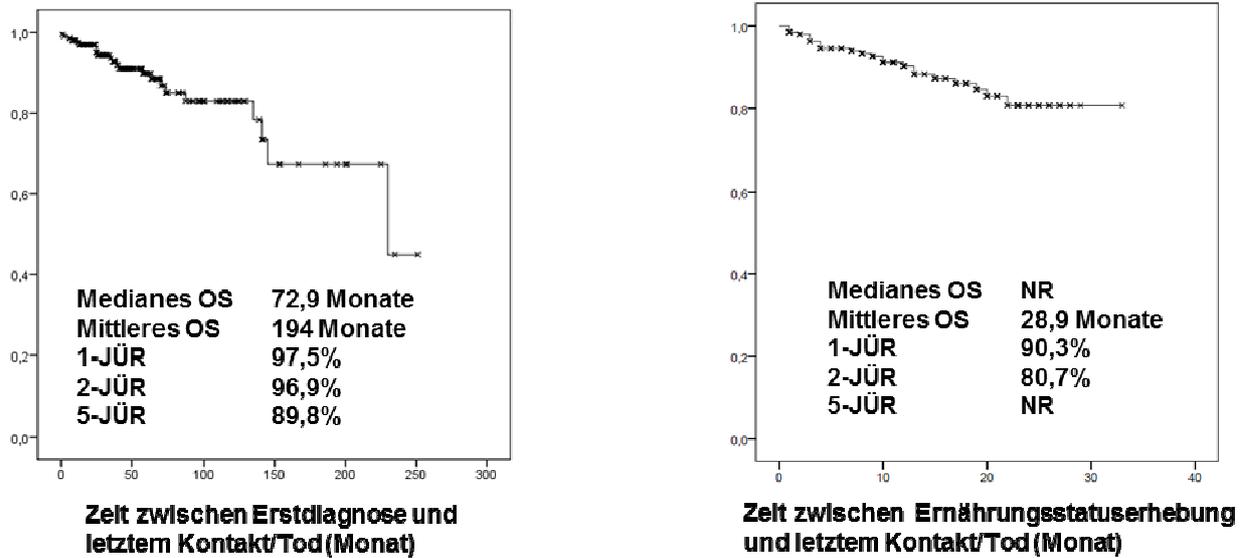
Mittels ROC-Kurve konnte ein Grenzwert von 5,5 Tagen bzw. 3,5 Tagen ermittelt werden, ab dem ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung nach SGA bzw. NRS bestand. Die Fläche unterhalb der Kurve (Area under the curve, AUC) lag für das SGA bei 0,69 und für das NRS bei 0,71 (ohne Abbildung).

5.6.2. Überleben der Gesamtkohorte

Das durchschnittliche Gesamtüberleben aller Patienten lag bei 56,93 Monaten, das mediane Gesamtüberleben wurde bis zum Zeitpunkt der letzten Auswertung nicht erreicht. Der mittlere Beobachtungszeitraum (zwischen der Erhebung des Ernährungszustandes und dem letzten Patientenkontakt bzw. Tod) lag bei 12,83 Monaten (Spannweite 1-33 Monaten). Während des Beobachtungszeitraums starben 23 von 203 Patienten (11,3%), eine tumor-bedingte Todesursache war bei 11/23 (47,8%) Patienten dokumentiert. Bei den anderen 12 Patienten ließ sich laut Aktenlage keine eindeutige Todesursache ermitteln, weshalb im Folgenden das Gesamtüberleben

Ergebnisse

und nicht das NET-spezifische Überleben angegeben ist. Abbildung 20 zeigt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für die Gesamtkohorte.



NR = not reached = bislang nicht erreicht

Abbildung 20: Gesamtüberleben der Kohorte seit Erstdiagnose der neuroendokrinen Tumorerkrankung und nach der Erfassung des Ernährungsstatus (x = zensierte Fälle)

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über das Gesamtüberleben sowie die 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten (-JÜR) in der Gesamtkohorte sowie unterschiedlichen Tumorspezifischen Subgruppen.

Tabelle 20: Übersicht über die Gesamt, 1- und 2-Jahresüberlebensrate innerhalb der Kohorte sowie in Tumorspezifischen Subgruppen

	Gesamtüberleben in Monaten		1. JÜR (%)	2-JÜR (%)	5-JÜR (%)
	Mittelwert	Median			
Gesamtkohorte	194	72,9	97,5%	96,9%	89,8
WDET/C	200,1	230	99,4%	98,8%	93,2%
PDEC	85,7	NR	77,8%	77,8%	55,6%
G1/G2	206,4	230	99,4%	98,8%	95,0%
G3	65,0	73	78,9%	78,9	54,7%

5.6.3. NRS und SGA als Prognoseparameter - univariate Analyse

Zur Beurteilung des Einflusses von Mangelernährung auf das Gesamtüberleben erfolgte die univariate Analyse des Überlebens nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung der

Risikogruppen der Screening-Scores. Patienten mit einem SGA A (n=151) lebten hiernach statistisch hoch signifikant länger (2-JÜR 89,7 %), als Patienten mit SGA B+C (n=51, 2-JÜR 56,8 %, $p < 0,001$, Abb. 22). Vergleichbare Ergebnisse fanden sich ebenfalls in der Auswertung des NRS. Auch hier war das Gesamtüberleben bei Patienten mit NRS 1-2 (n=158) statistisch hoch signifikant länger (2-JÜR 87,4%), als bei Patienten mit einem NRS ≥ 3 (n=44; 2-JÜR 58,2%, $p < 0,001$, Abb. 21).

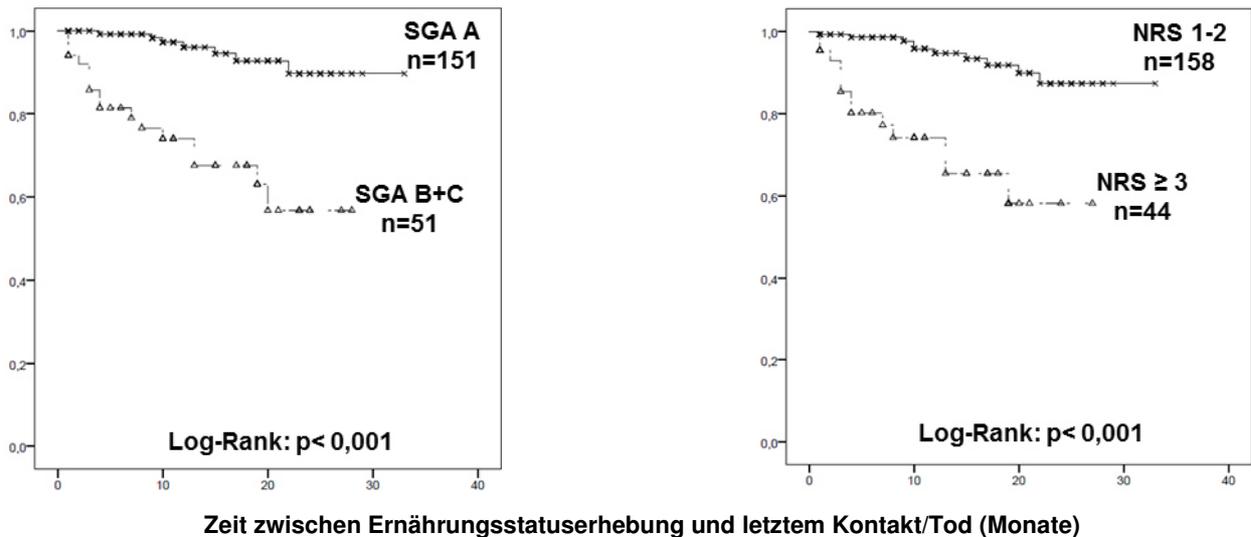


Abbildung 21: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier der Gesamtkohorte differenziert nach SGA (x = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (x = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3)

5.6.4. Bioelektrische Impedanzanalyse als Prognoseparameter – univariate Analyse

Des Weiteren wurde die prognostische Bedeutung des standardisierten Phasenwinkels (α) untersucht und ebenfalls ein statistisch hoch signifikanter Unterschied der Überlebenskurven ($p < 0,001$, Abb. 22) nachgewiesen. Die 2-JÜR für einen Phasenwinkel (α) oberhalb der 5. Perzentile (n=148) lag bei 87,7%, wohingegen die 2-JÜR unterhalb der 5. Perzentile (n=53) bei 62,3% lag.

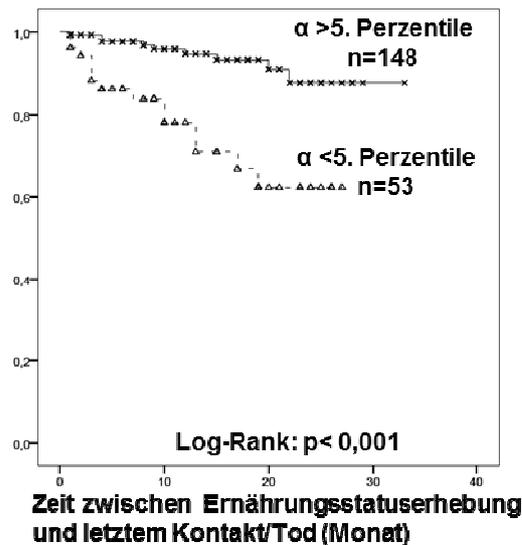


Abbildung 22: Überlebenskurve (Kaplan-Meier) der Gesamtkohorte an Hand der Ergebnisse der BIA (Phasenwinkel, α ; \times = zensierte Fälle $\alpha > 95$. Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha < 95$. Perzentile,)

5.6.5. NRS und SGA als Prognoseparameter in Tumor-spezifischen Subgruppen

Um herauszufinden, ob Mangelernährung als eigenständiger Faktor die Prognose von NEN-Patienten beeinflusst, wurde das Gesamtüberleben für SGA und NRS in möglicherweise beeinflussenden, Tumor-spezifischen Subgruppen analysiert. In der Subgruppenanalyse des Differenzierungsgrades (WHO 2000) und des Ki-67 Grading nach ENETS wurden hoch differenzierte, niedrig proliferative Tumore (WDET/WDEC, n=180 und G1/2 n=172, Abb. 23 und Abb. 25) auf Grund ihrer besseren Prognose getrennt von den niedrig differenzierten, hoch proliferativen Tumoren (PDEC, n=18 und G3-Tumoren, n=19, Abb. 24) betrachtet.

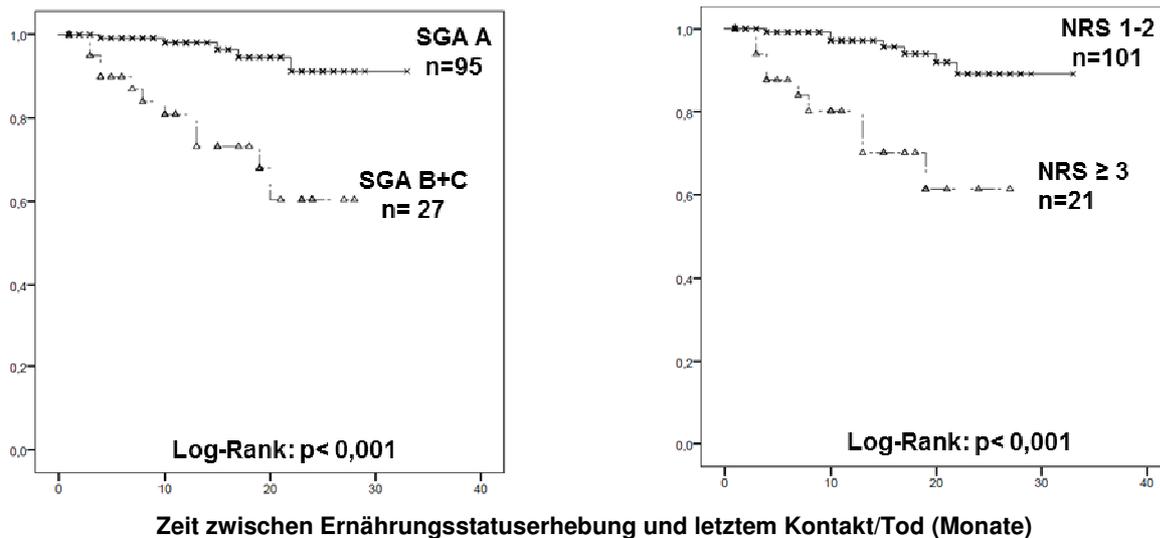


Abbildung 23: Überlebensanalyse nach Kaplan Meier für die Screening-Scores SGA (x = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (x = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3) in der Subgruppe von Patienten mit WDET/WDEC

Bei Patienten mit WDET/C wiesen beide Screening-Scores einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer manifesten bzw. einem Risiko für Mangelernährung und normalem Ernährungszustand auf (p jeweils $<0,001$). Dies gelang auch bei den niedrig differenzierten Tumore (PDEC), wenn auch, aufgrund einer geringen Fallzahl, nur in der Auswertung nach SGA mit statistischer Signifikanz ($p=0,012$). Für den NRS und den standardisierten Phasenwinkels ergab sich in dieser Subgruppe lediglich einen Trend für ein schlechteres Outcome (NRS, $p=0,169$, Abb. 25; Phasenwinkel α , $p=0,138$, ohne Abbildung).

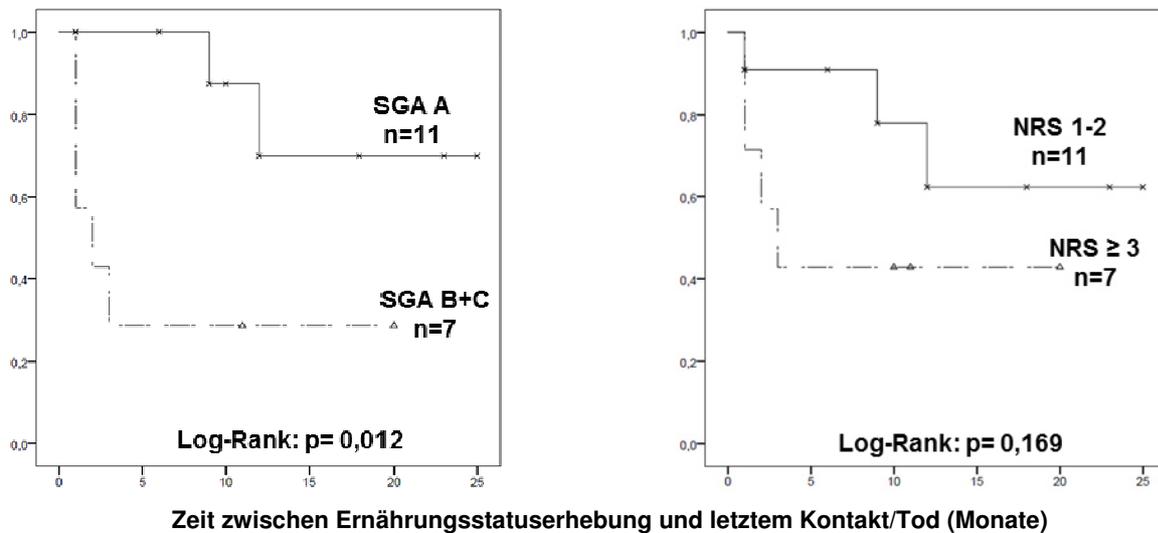


Abbildung 24: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (× = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (× = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥3) in der Subgruppe von Patienten mit PDEC

In der Analyse des Ki-67 Grading nach ENETS konnte bei den G1/G2-Tumoren ein statistisch hoch signifikanter Unterschied für die Ergebnisse der Screening-Scores belegt werden (Log-Rank: NRS $p = 0,010$, SGA $p = 0,002$, Abb. 25). Dieser Unterschied zeigte sich auch bei den G3-Tumoren, wobei trotz eines deutlichen Trends das statistische Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahlen knapp außerhalb des Signifikanzbereichs lag (Log-Rank: NRS $p = 0,080$, SGA $p = 0,056$; ohne Abbildung).

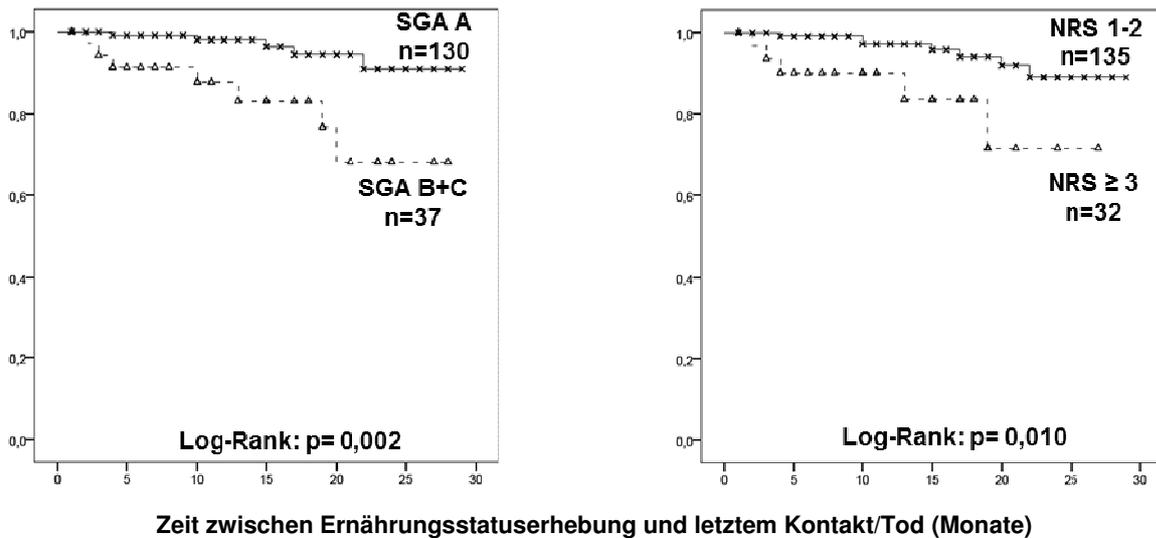


Abbildung 25: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (x = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (x = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥3) in der Subgruppe von Patienten mit G1/G2-Tumoren nach ENETS-Grading

Eine Analyse der Tumorausdehnung konnte in der Gruppe mit limited disease (LD) auf Grund einer sehr geringen Fallzahl (n=29) und fehlenden Ereignissen (Todesfällen) nicht erfolgen. Bei metastasierter Tumorerkrankung (ED, n=172) dagegen ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied für beide Screening-Scores nachweisen (Abb. 26).

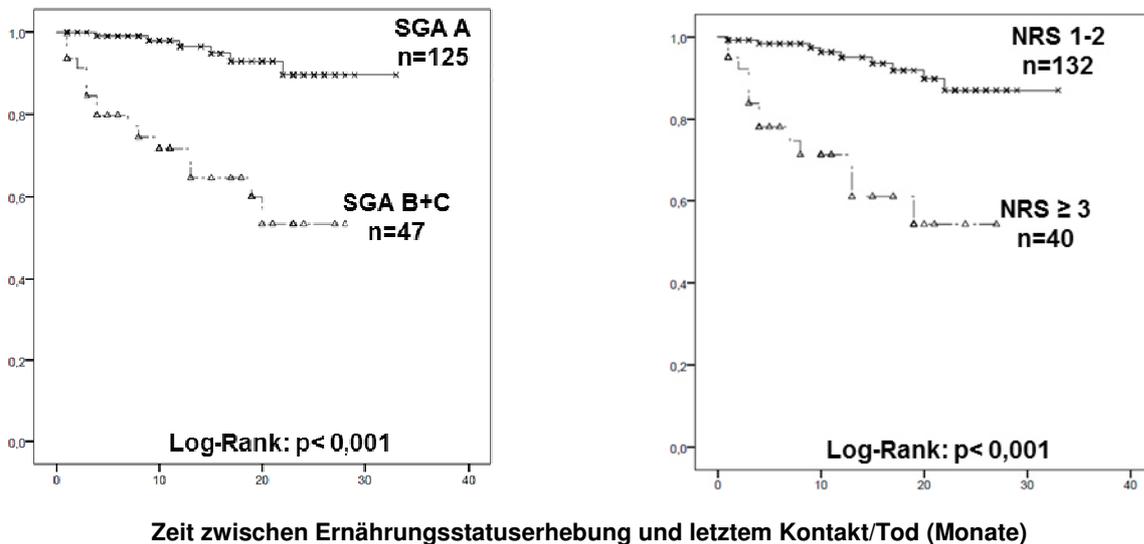


Abbildung 26: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (x = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (x = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥3) in der Subgruppe von Patienten mit metastasierter Tumorausdehnung (Stadium IIIb-IV, ED)

Ferner konnte auch in der Auswertung der Patienten mit Progress (PD, n=86) zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes eine statistisch signifikant schlechtere Prognose nachgewiesen werden, sobald gleichzeitig eine manifeste bzw. ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung vorlag (Abb. 27).

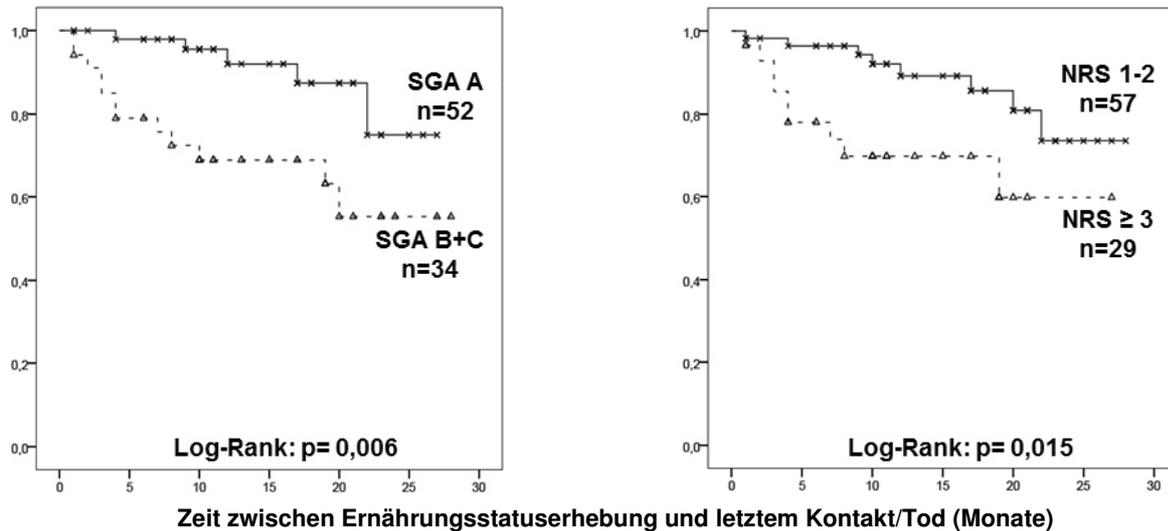


Abbildung 27: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (x = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (x = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3) in der Subgruppe von Patienten mit progredienter Tumorerkrankung (PD)

Des Weiteren wurde der prognostische Einfluss eines Mangelernährungsrisikos bei Patienten analysiert, die zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes eine Chemotherapie (n=26) erhielten. Auch hier ließ sich ein statistisch signifikant kürzeres Überleben für Patienten mit SGA B oder C bzw. NRS ≥ 3 nachweisen (Abb. 28).

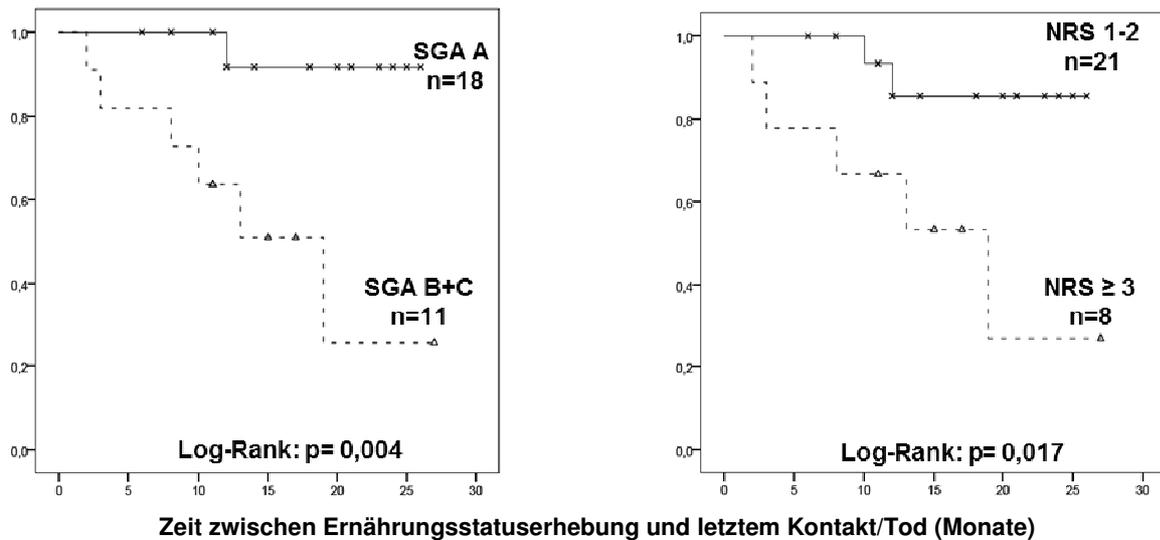
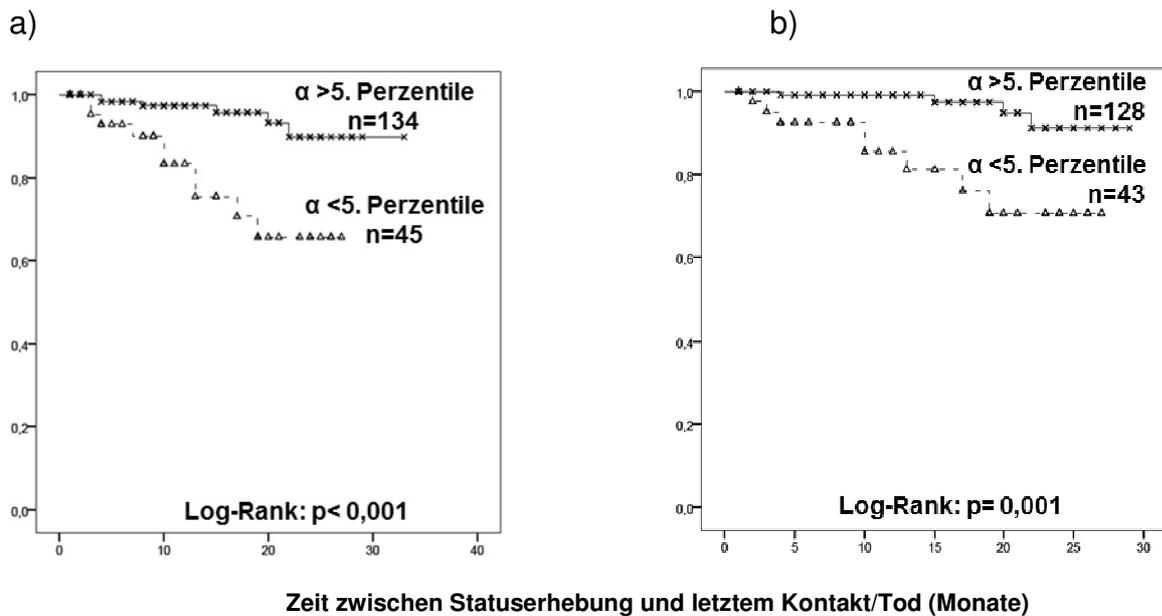


Abbildung 28: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (x = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (x = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥3) bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes eine Chemotherapie erhielten

5.6.6. Ergebnisse der BIA (standardisierter Phasenwinkel α) als Prognoseparameter in Tumor-spezifischen Subgruppen

In einem weiteren Schritt wurde der standardisierte Phasenwinkel (α) als prognostischer Parameter in den bereits erwähnten Tumor-spezifischen Subgruppen untersucht. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikant kürzeres Überleben für Patienten mit $\alpha < 5$. Perzentile innerhalb der Subgruppen mit WDET/-C-Tumoren (n=179, Abb. 29a), G1/G2-Tumoren (n=171, Abb. 29b) und einem metastasierten Erkrankungszustand (ED, n=171, Abb. 30a). Bei den PDEC- und G3-Patienten war aufgrund der geringen Fallzahl (n=18 bzw. n=19) kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar.



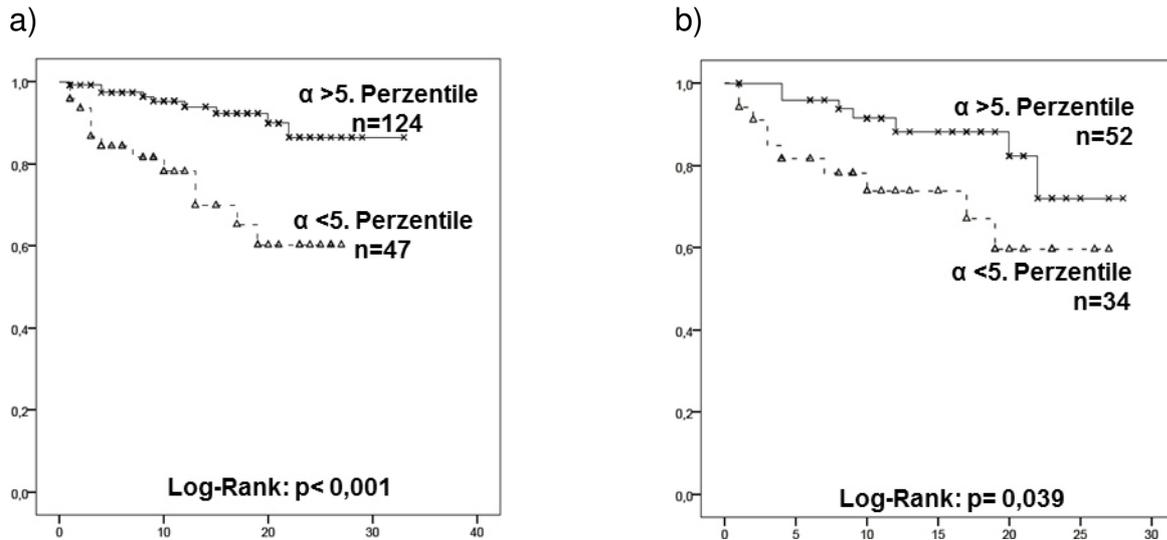
Zeit zwischen Stuserhebung und letztem Kontakt/Tod (Monate)

Abbildung 29: Prognostische Bedeutung des Phasenwinkels (α) in Abhängigkeit

a) vom Differenzierungsgrad des Tumors (Subgruppe WDET/WDEC; \times = zensierte Fälle $\alpha > 95$. Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha < 95$. Perzentile)

b) vom ENETS-Grading (Subgruppe G1/G2; \times = zensierte Fälle $\alpha > 95$. Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha < 95$. Perzentile,)

Des Weiteren ließ sich auch bei Patienten mit Tumorprogress (n=86) ein Phasenwinkel < 5 . Perzentile als statistisch signifikanter, ungünstiger Prognosefaktor identifizieren (Abb. 30b). Bei Patienten unter Chemotherapie (n=26) zeigt sich ein Trend, ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied belegen ließ (p=0,382, ohne Abbildung).



Zeit zwischen Statuserhebung und letztem Kontakt/Tod (Monate)

Abbildung 30: Prognostische Bedeutung des Phasenwinkels (α) bei

a) metastasiertem Tumorstadium (Stadium IIIb-IV; \times = zensierte Fälle $\alpha > 95.$ Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha < 95.$ Perzentile,)

b) Tumorprogress (progressive disease, PD; \times = zensierte Fälle $\alpha > 95.$ Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha < 95.$ Perzentile,)

5.6.7. NRS und SGA als prognostische Faktoren - multivariate Analyse

Zur Analyse der Hypothese, dass ein Mangelernährungsrisiko, welches mit Hilfe der Screening-Scores SGA und NRS oder mittels BIA (standardisierter Phasenwinkel α) erfasst wurde, ein unabhängiger, negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben darstellt, erfolgte eine multivariate Analyse mit Hilfe des Cox-Regressionsmodells unter Adjustierung für das Alter zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus und das Geschlecht. Hierfür wurden folgende Einflussfaktoren in die Analyse eingeschlossen: Tumorausdehnung (Stadium I-IIIa vs. Stadium IIIb-IV), ENETS-Grading (G1+G2 vs. G3), histopathologische Klassifikation nach WHO 2000 (WDET+WDEC vs. PDEC), Erkrankungszustand (CR+PR+SD vs. PD), aktuelle Durchführung einer Chemotherapie (ja vs. nein) sowie SGA (SGA A vs. SGA B+C) und NRS (NRS 1-2 vs. NRS ≥ 3). Die multivariaten Analysen erfolgten getrennt für die beiden Screening-Scores (SGA und NRS, Modell 1 und 2) sowie den standardisierten Phasenwinkel α (Modell 3). Der Differenzierungsgrad (WHO-Klassifikation, Tab 20.) und das Ki-67 Grading nach ENETS (Tab. 21) wurden aufgrund ihrer gegenseitigen Abhängigkeit in getrennten Analysen überprüft. Zusätzlich wurde ein Cox-Regressionsmodell in der Subgruppe der WDET/WDEC gerechnet (Tab 22.).

In der multivariaten Analyse erwiesen sich ein SGA B+C, ein NRS ≥ 3 sowie ein standardisierter Phasenwinkel unterhalb der 5. Perzentile neben dem Differenzierungsgrad (WHO-2000-Klassifikation) und dem Ki-67 Grading als unabhängige negative Risikofaktoren für das Gesamtüberleben von NEN-Patienten. Ferner konnte in der alleinigen Analyse von Patienten mit WDET/WDEC-Tumoren gezeigt werden, dass auch in dieser Subgruppe der Nachweis einer manifesten bzw. eines Risikos für Mangelernährung nach SGA, NRS oder des standardisierten Phasenwinkels einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Die aktuelle Durchführung einer Chemotherapie hatte ebenso, wie ein dokumentierter Tumorprogress keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben. Ferner erwiesen sich weder Alter noch Geschlecht als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.

Ergebnisse

Tabelle 20: Multivariates Analysemodell prognostischer Parameter unter alleiniger Berücksichtigung der WHO-Klassifikation

Multivariates Analysemodell Nr.: 1				Multivariates Analysemodell Nr.: 2				Multivariates Analysemodell Nr.: 3			
Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) SGA (SGA A vs. SGA B+C) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) WHO-2000 (WDET+WDEC vs. PDEC) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)			Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) NRS (NRS 1-2 vs. NRS ≥ 3) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) WHO-2000 (WDET+WDEC vs. PDEC) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)			Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) Phasenwinkel α (>5. Perzentile vs. ≤5 Perzentile) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) WHO-2000 (WDET+WDEC vs. PDEC) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)		
	RR	95% KI	p-Wert		RR	95% KI	p-Wert		RR	95% KI	p-Wert
Alter	1,03	0,99-1,07	0,168	Alter	1,02	0,98-1,06	0,352	Alter	1,02	0,98-1,06	0,408
Geschlecht	0,49	0,20-1,22	0,125	Geschlecht	0,58	0,24-1,40	0,225	Geschlecht	0,75	0,32-1,77	0,507
SGA B+C*	7,56	2,59-22,06	<0,001	NRS ≥ 3*	2,08	1,27-3,39	0,003	α < 95. Perzentile*	3,77	1,48-9,63	0,006
Stadium IIIb-IV (ED)	2,26	0,28-18,63	0,448	Stadium IIIb-IV (ED)	2,11	0,27-18,00	0,459	Stadium IIIb-IV (ED)	2,02	0,25-16,66	0,513
PDEC	5,41	1,92-15,21	0,001	PDEC	3,82	1,41-10,50	0,009	PDEC	4,08	1,49-11,12	0,006
PD	1,15	0,35-3,79	0,816	PD	1,72	0,55-5,38	0,348	PD	2,04	0,70-6,02	0,194
Chemotherapie	1,67	0,67-4,17	0,280	Chemotherapie	1,73	0,69-4,34	0,242	Chemotherapie	1,44	0,56-3,68	0,448

Tabelle 21: Multivariates Analysemodell prognostischer Parameter unter alleiniger Berücksichtigung des Ki-67 Grading

Multivariates Analysemodell Nr.: 1				Multivariates Analysemodell Nr.: 2				Multivariates Analysemodell Nr.: 3			
Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) SGA (SGA A vs. SGA B+C) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) ENETS Ki67-Grading (G1+G2 vs. G3) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)			Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) NRS (NRS 1-2 vs. NRS ≥ 3) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) ENETS-Ki67-Grading (G1+G2 vs. G3) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)			Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) Phasenwinkel α (>5. Perzentile vs. ≤5 Perzentile) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) ENETS Ki67-Grading (G1+G2 vs. G3) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)		
	RR	95% KI	p-Wert		RR	95% KI	p-Wert		RR	95% KI	p-Wert
Alter	1,04	0,99-1,08	0,113	Alter	1,03	0,99-1,08	0,148	Alter	1,04	0,99-1,08	0,093
Geschlecht	0,50	0,19-1,28	0,148	Geschlecht	0,63	0,25-1,57	0,317	Geschlecht	0,48	0,19-1,22	0,121
SGA B+C*	4,84	1,58-14,81	0,006	NRS ≥ 3*	1,75	1,04-2,95	0,034	α < 95. Perzentile*	6,44	2,34-17,74	<0,001
Stadium IIIb-IV (ED)	2,70	0,31-23,44	0,368	Stadium IIIb-IV (ED)	3,43	0,39-30,0	0,266	Stadium IIIb-IV (ED)	4,18	0,47-37,15	0,200
Grade 3*	10,39	3,67-29,34	<0,001	Grade 3*	10,47	3,67-29,81	<0,001	Grade 3*	22,65	7,42-69,21	<0,001
PD	1,68	0,54-5,22	0,374	PD	1,99	0,65-6,12	0,229	PD	1,90	0,63-5,72	0,257
Chemotherapie	1,03	0,38-2,80	0,962	Chemotherapie	1,13	0,42-3,01	0,809	Chemotherapie	0,73	0,27-2,02	0,545

Ergebnisse

Tabelle 22: Multivariates Analysemodell prognostischer Parameter unter alleiniger Analyse von WDET/WDEC-Patienten

Multivariates Analysemodell Nr.: 1				Multivariates Analysemodell Nr.: 2				Multivariates Analysemodell Nr.: 3			
Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) SGA (SGA A vs. SGA B+C) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)			Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) NRS (NRS 1-2 vs. NRS ≥ 3) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)			Eingeschlossene Variablen	Alter Geschlecht (männlich vs. weiblich) Phasenwinkel α (>5. Perzentile vs. ≤ 5 Perzentile) Stadium (I-IIIa, LD vs. IIIb-IV, ED) Akt. Wachstumsverhalten (CR+PR+SD vs. PD) Aktuelle Chemotherapie (nein vs. ja)		
	RR	95% KI	p-Wert		RR	95% KI	p-Wert		RR	95% KI	p-Wert
Alter	1,030	0,98-1,08	0,220	Alter	1,023	0,98-1,07	0,345	Alter	1,024	0,98-1,07	0,308
Geschlecht	0,466	0,16-1,39	0,171	Geschlecht	0,587	0,21-1,66	0,315	Geschlecht	0,700	0,25-1,95	0,697
SGA B+C*	8,983	2,43-33,23	0,001	NRS ≥ 3*	2,652	1,48-4,74	0,001	$\alpha < 95.$ Perzentile*	5,013	1,64-15,35	0,005
Stadium IIIb-IV (ED)	1,317	0,14-12,38	0,810	Stadium IIIb-IV (ED)	1,274	0,14-11,89	0,832	Stadium IIIb-IV (ED)	1,272	0,13-12,05	0,834
PD	1,048	0,29-3,84	0,944	PD	1,476	0,43-5,09	0,537	PD	1,925	0,60-6,19	0,272
Chemotherapie	1,160	0,36-3,70	0,802	Chemotherapie	1,006	0,31-3,27	0,995	Chemotherapie	0,796	0,23-2,75	0,717

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz des Mangelernährungsrisikos für Patienten mit NEN mit verschiedenen Methoden erfasst und anschließend die prognostische Bedeutung eines erhöhten Mangelernährungsrisikos in einer Kohorte von 203 NEN-Patienten unterschiedlicher Primärlokalisation prospektiv untersucht.

In der folgenden Diskussion sollen nun die Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen gegenüber gestellt werden. Im Anschluss erfolgt eine Auseinandersetzung mit den Ergebnissen der Erfassung des Ernährungsstatus und abschließend soll die Bedeutung von Mangelernährung als prognostischer Faktor mit den diesbezüglich publizierten Ergebnissen in der Literatur verglichen werden.

6.1. Epidemiologische Ergebnisse des Patientenkollektivs

Das mediane Alter bei Erstdiagnose der neuroendokrinen Tumorerkrankung betrug in der Gesamtkohorte 59 Jahre (Mittelwert 57,2 Jahre). Dies entspricht den Ergebnissen des deutschen NET-Registers, der bislang einzigen publizierten multizentrischen Studie aus Deutschland an 1263 NET-Patienten (medianes Alter 57 Jahre, (117)), sowie den Ergebnissen des spanischen NET-Registers (medianes Alter 59 Jahre, (118)). In anderen westlichen Ländern fand sich ein medianes Alter von 56-63 Jahren (144,96) sowie ein Durchschnitt von 57,6 Jahre in einer populationsbasierten japanischen Studie (145). Patienten mit Appendix-NEN waren in den meisten Studien, wie auch in der vorliegenden Arbeit, deutlich jünger (117,118). Ursächlich hierfür ist vermutlich die Tatsache, dass Appendix-NEN häufig zufällig im Rahmen einer Appendektomie diagnostiziert werden (98). Dieser operative Eingriff wird laut einer aktuellen Publikation zur Versorgungsstruktur in Deutschland durchschnittlich zwischen dem 26.-35. Lebensjahr durchgeführt (146).

6.1.1. Tumor-spezifische Charakteristika

Hinsichtlich der Tumor-spezifischen Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs ist ein Vergleich mit der Literatur insbesondere älterer Publikationen

zum Teil nur eingeschränkt möglich, da aufgrund der historisch bedingt häufig wechselnden Nomenklaturen neuroendokriner Neoplasien keine international einheitliche Definition bestand. Vor allem im angloamerikanischen Sprachraum wurde häufiger der Begriff des Karzinoids („carcinoid“) für intestinale und bronchiale NEN unabhängig von einem bestehenden Karzinoidsyndrom verwendet (95).

6.1.1.1. Primärtumorlokalisation

In dem vorliegenden Kollektiv waren das Pankreas (n= 52) und Ileum (n=50) die häufigsten Primärtumorlokalisationen, gefolgt von NEN mit unklarem Primarius (CUP, cancer of unknown primary; n=27). Seltener fanden sich NEN in der Appendix (n=5) und im Jejunum (n=5). Ähnliche Verteilungen finden sich in internationalen Studien und großen, nationalen, multizentrischen Registern (Tabelle 23), wobei Nomenklaturbedingt einige Unterschiede zu finden sind. So wurden bei Modlin et al. (97) lediglich Karzinoide einbezogen, so dass hier Pankreas-NEN, methodologisch bedingt, unterrepräsentiert sind, da sie im angloamerikanischen Sprachgebrauch als Inselzelltumoren (islet cell tumours) bezeichnet werden. Darüber hinaus bestehen auch ethnisch bedingte Unterschiede, da vor allem Rektum-NEN 2,5 mal häufiger bei afro-amerikanischen oder auch asiatischen Patienten zu finden sind (97,145). Unsere Kohorte enthält jedoch nur kaukasische Patienten.

Tabelle 23: Übersicht der Verteilung der Primärtumorlokalisationen in unterschiedlichen europäischen Publikationen

Primär-tumor-lokalisation	Deutschland (117)	Spanien (118)	Frankreich (144)	Niederlande (147)	Österreich (148)
Gesamt	1263 (100%)	855 (100%)	668 (100%)	2391 (100%)	285 (100%)
Lunge	60 (4,8%)	NR	NR	525 (22%)	NR
Ösophagus	7 (0,6%)	NR	3 (0,5%)	NR	1 (0,4%)
Magen	91 (7,2%)	51 (6%)	33 (5%)	104 (4,3%)	65 (23%)
Appendix	40 (3,2%)	80 (9,4%)	20 (3%)	654 (27,4%)	59 (21%)
Duodenum	82 (6,5%)	30 (3,5%)	288 (43%)	349 (14,6%)	16 (6%)
Jejunum	278 (22%)	133 (15,6%)			44 (15%)
Ileum					
Colon	70 (5,5%)	40 (4,7%)		135 (5,6%)	20 (7%)
Rektum	34 (2,7%)	50 (5,8%)	12 (2%)	136 (5,7%)	40 (14%)
Pankreas	392 (31%)	288 (33,7%)	211 (32%)	68 (2,8%)	33 (12%)

Diskussion

Primär-tumor-lokalisierung	Deutschland (117)	Spanien (118)	Frankreich (144)	Niederlande (147)	Österreich (148)
CUP	172 (13,6%)	78 (9,1)	77 (11%)	289 (12,1%)	6 (2%)
Andere	34 (2,7%)	105 (12,3%)	24 (4%)	131 (5,5%)	1 (0,4%)

Andere = andere Lokalisation und unbekannte Lokalisationen

CUP = cancer of unknown primary (Tumor mit unklarem Primarius)

NR = not registered = nicht angegeben

Ferner besteht zuweisungsbedingt in unserer Kohorte eine mögliche Überrepräsentation pankreatischer NEN, da die chirurgische Klinik unseres Standortes einen inhaltlichen Schwerpunkt für Operationen des Pankreas besitzt. Auch sind NEN der Appendix sowie des Magens und Rektums vermutlich unterrepräsentiert, da Appendix-NEN, wie bereits beschrieben, meist zufällig im Rahmen von Appendektomien diagnostiziert werden. Diese chirurgische Therapie wird im Vergleich zu anderen Krankenhäusern seltener in unserer chirurgischen Klinik durchgeführt. Darüber hinaus konnten Niederele et al zeigen, dass Magen-, Appendix- und Rektum-NEN meist benigne Tumore darstellen, die nach der kurativen Resektion keine weitere onkologische Therapie benötigen und daher seltener in einem tertiären onkologischen Zentrum behandelt werden (148).

6.1.1.2. *Histopathologie, Grading und Metastasierungsmuster*

Aus den unter 6.1.1.1. beschriebenen Gründen sind in dem vorliegenden Kollektiv Patienten mit fortgeschrittenen WDET oder WDEC bzw. PDEC im Verhältnis zu populationsbasierten Studien überrepräsentiert. PDEC-Tumore stellen aufgrund ihrer Seltenheit insgesamt nur eine sehr kleine Gruppe dar (Tabelle 24). Darüber hinaus sind frühe Stadien gut differenzierter neuroendokriner Tumore (WDET) ebenfalls selten, da sie nach kurativer Resektion lediglich im Rahmen einer onkologischen Nachsorge überwacht werden und deshalb in unserer Klinik seltener betreut werden. Zuweisungsbedingt entsteht somit eine Verzerrung in Richtung der Behandlung fortgeschrittener und aggressiverer Tumore (WDET mit Metastasen im Verlauf bzw. WDEC oder PDEC).

Gleiches gilt auch für die Verteilung des Ki-67-Grading nach ENETS, wobei dieser Parameter im Unterschied zum Differenzierungsgrad (WHO-Klassifikation) keine

Diskussion

Informationen über das invasive Wachstum der Tumore liefert, da auch G1-Tumore (Ki-67 <2%), wie alle NEN, potenziell maligne sind (115).

Diese Kohorte ist daher nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung, sondern beinhaltet eine Dominanz fortgeschrittener Tumorstadien mit schlechterer Differenzierung und höherer Wachstumsfraktion, was sich auch in der Metastasierungsrate unseres Kollektivs darstellt. Diese Verteilung ist jedoch mit den Angaben in der Literatur (Tabelle 24 und 25) vergleichbar.

Tabelle 24: Übersicht der Verteilung der WHO-Klassifikation und des ENETS-Grading (Ki67-Wert) unterschiedlicher Publikationen

Publikation	n=	WDET	WDEC	PDEC	n=	G1	G2	G3
Deutschland (117)	ukn	ukn	ukn	ukn	450/ 1263	137 (30,4%)	230 (51,1%)	83 (18,4)
Spanien (118)	529/ 855	435		94	304/ 855	135	115	54
Frankreich (144)	482/ 668	85,5%		14,2%	ukn	ukn	ukn	Ukn
Österreich (148)	285/ 285	175 (61,4%)	91 (31,9%)	19 (6,7%)	77/285	46 (59,7%)	24 (31,2%)	7 (9,1%)
Italien (107)	125/ 185	112 (89,6%)		13 (10,4%)	96/ 185	58 (60,4%)	38 (39,6)	
Berlin (149)	165/ 254	130 (78,8%)		15 (9,1%)	ukn	ukn	ukn	ukn

ukn = unknown = unbekannt

Tabelle 25: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit und Lokalisation von Metastasen in unterschiedlichen Publikationen

Publikation	n=	Gesamt	Leber	Lymph-knoten	peritoneal	ossär	Lunge	Ovar
Frankreich (144)	668	73,4%	60,2%	22,2%	17,8%	6,4%	5,1%	3,9%
Spanien (118)	907	499 (56,4%)	360 (42,1%)	87 (10,2%)	56 (6,5%)	46 (5,4)	28 (3,3%)	ukn
Niederlande (147)	2391	22%	ukn	ukn	ukn	ukn	ukn	Ukn
Österreich (148)	285	87 79,1%	65 (40,2%)	29 (33,3%)	11 (12,6%)	4 (4,6%)	2 (2,3%)	2 (2,3%)
Berlin (Deutschland) (149)	245	74,3	113 (86,9%)	133 (76,9%)	21 (16,2%)	9 (6,9%)	2 (1,5%)	ukn

Diskussion

Publikation	n=	Gesamt	Leber	Lymphknoten	peritoneal	ossär	Lunge	Ovar
Frankreich (150)	229	73,4%	59,7%	20,1%	23,2%	1,2%	3,7%	ukn
Norwegen (151)	258	93%	152 (59%)	66 (27%)	ukn	ukn n	ukn	ukn
Uppsala (Schweden) (152)	301	253 (84%)	223 (74%)	80 (26,6%)	ukn	11 (3,6%)	ukn	ukn
Tampa, Florida (USA) (153)	146	145 (100%)	135 (92%)	ukn	34	35 (24%)	ukn	16 (18%)

ukn = unknown = unbekannt

In der Literatur variiert die Metastasierungsrate in Abhängigkeit von dem zugrunde liegenden Patientenkollektiv zwischen 22-100%, wobei die Arbeit von Strosberg et al. (153) als Einschlusskriterium metastasierte Patienten mit Midgut-NET auswählte und konsekutiv eine Metastasierungsrate von 100% erreichte. Ferner findet sich in der epidemiologischen Studie von Quaedvlieg et al. (147) aus den Niederlanden ein hoher Anteil von Appendix-NEN, welche seltener metastasieren, wodurch die geringe Metastasierungsrate dieser Studie zu erklären ist. Analog zur Dominanz von PDEC- und G3-Tumoren finden sich in unserer Kohorte zuweisungsbedingt vermehrt fortgeschrittene Tumorstadien, bei denen aufgrund des Vorhandenseins von Metastasen eine palliative onkologische Therapie indiziert ist. Daher ist dieser Anteil in der vorliegenden Kohorte im Vergleich zu epidemiologischen Studien überrepräsentiert.

6.1.1.3. Hypersekretionssyndrome:

Eine funktionelle NEN wurde bei 49/203 (24,1%) Patienten dokumentiert. Häufigstes Hypersekretionssyndrom war das Karzinoïdsyndrom (n=37, 75,5%), gefolgt vom Zollinger-Ellison-Syndrom (n=7, 14,3%). Tabelle 26 zeigt die Verteilung der Hypersekretionssyndrome in der Literatur.

Tabelle 26: Übersicht der Häufigkeit von Hypersekretionssyndromen in der Literatur

Publikation	n=	Gesamt	Karzinoid-syndrom	Insulinom	ZES	Glukagonom	VIPom	andere
Frankreich (144)	668	39%	49%	Ukn	Ukn	Ukn	Ukn	ukn
Spanien (118)	837	210 (24,6%)	71 (34%)	67 (33%)	37 (18%)	13 (6%)	7 (3%)	15
Deutschland (117)	1263	259 (20,5%)	115 (44,4%)	79 (30,5%)	45 (17,4%)	10 (3,9%)	5 (1,9%)	2 (1%)
Berlin (149)	245	100 (40,8)	79 (79%)	6 (6%)	12 (12%)	1 (1%)	1 (1%)	Ukn
Uppsala (Schweden) (152)	301	219	219 (74%)	NR	NR	NR	NR	NR
Italien (107)	156	63 (40%)	27 (43%)	1 (1,5%)	30 (48%)	3 (4,5%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)

ZES = Zollinger Ellison Syndrom (Gastrinom)

ukn = unknown = nicht bekannt

NR = not registered = nicht angegeben

6.1.1.4. Therapien

Eine chirurgische Therapie (n= 147) war die häufigste Therapiemodalität und wurde bei 72% der Patienten durchgeführt, gefolgt von einer systemischen Chemotherapie (n=64, 31%) und einer Therapie mit Somatostatinanaloga (n=60, 30%). Tabelle 27 zeigt die Verteilung der therapeutischen Optionen in anderen Publikationen.

Tabelle 27: Anteil unterschiedlicher Therapieformen neuroendokriner Neoplasien in der Literatur

Publikation	n=	Operation	Chemo-therapie	SSA-Therapie	Inter-feron	Lokal-ablativ	PRRT	andere
Frankreich (144)	668	92%	41%	35%	12%	25%	5%	NR
Spanien (118)	837	ca. 66%	25%	29%	9%	<5%	NR	NR
Berlin (149)	245	55,5%	13%	30%	NR	NR	NR	NR
Italien (107)	139/ 156	69,1%	19%	96,4%	22,6%	10%	9%	NR

NR = not registered = nicht angegeben

Die Operation, als kurative therapeutische Option, steht meist am Anfang der Therapiemöglichkeiten und wird daher am häufigsten durchgeführt (117). Ferner konnte bei Dünndarm-NET gezeigt werden, dass selbst im Stadium der Metastasierung eine Resektion des Primarius mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist (128,154,155). Eine Chemo- oder Biotherapie wurde in ausgeglichener Häufigkeit durchgeführt. Ursache könnte das fehlende Ansprechen intestinaler NEN auf eine Chemotherapie (128), sowie der in einer randomisierten doppelblinden Studie nachgewiesene antiproliferative Effekt der Somatostatinanaloga sein (126).

6.2. Erfassung des Ernährungsstatus

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse des Screenings auf Mangelernährung im Vergleich zu den Ergebnissen der Literatur diskutiert werden.

6.2.1. Anthropometrische Daten

Innerhalb des untersuchten Patientenkollektiv betrug das mediane Gewicht 72 kg (mittlere Gewicht $73,4 \pm 16,5$ kg). Männer wogen dabei konstitutionsbedingt im Durchschnitt mehr als Frauen ($81 \pm 15,6$ kg vs. $65,7 \pm 14,2$ kg,). Der durchschnittliche BMI betrug $25,3 \text{ kg/m}^2$. Zum Vergleich finden sich in der Literatur drei Studien, in denen anthropometrische Daten bei Patienten mit NEN erfasst und ausgewertet wurden. Bei Ekeblad et al. betrug der durchschnittliche BMI in einem Kollektiv von 324 Pankreas-NEN $24,0 \text{ kg/m}^2$ (156). Marache et al. fanden bei 67 NEN-Patienten, die mittels TACE behandelt wurden, einen BMI von $23,7 \text{ kg/m}^2$ im Durchschnitt (157). Bei Cusati et al. dagegen lag der durchschnittliche BMI bei 72 metastasierten Pankreas-NEN in einer chirurgischen Kohorte bei 26 kg/m^2 (158). Angaben über das durchschnittliche Gewicht wurden in den genannten Studien nicht gemacht.

Die Frage nach einem Gewichtsverlust von $> 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate, als Marker einer Mangelernährung, bestätigten in dem vorliegenden Kollektiv $14,3\%$ (29/203) der Patienten. Informationen über den prozentualen Gewichtsverlust bei NEN-Patienten liegen in der Literatur bislang nicht vor. Dewys et al. fanden in einer Studie über den Gewichtsverlust von 3047 Tumorpatienten unterschiedlicher Entität ähnliche Angaben (15% , (24)). Bei GEP-Tumoren lag der Anteil der Patienten mit Gewichtsverlust deutlich höher ($14\text{-}38\%$). Insbesondere Pankreaskarzinome und

Magenkarzinome zeigten hier den höchsten Gewichtsverlust, wobei die variierende Häufigkeit eines Gewichtsverlustes >10% innerhalb der letzten 6 Monate vermutlich durch die aggressivere Tumorbilologie von Pankreas- und Magenkarzinomen sowie deren anatomisch bedingten direkten Einfluss auf die Nahrungsaufnahme bzw. die Verdauung zu erklären ist (24).

Der durchschnittliche OAU und die durchschnittliche THF lagen in unserem Kollektiv bei $29,4 \pm 4,7$ cm bzw. $16,3 \pm 7,4$ mm. Vergleichswerte hierzu liegen lediglich für Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer, NSCLC) vor. Hier konnte eine durchschnittliche THF von 8 mm und ein durchschnittlicher OAU von 25 cm nachgewiesen werden, wobei auch hier vermutlich das aggressive Wachstumsverhalten von NSCLC zur Einordnung der Messwerte berücksichtigt werden muss (159).

Im Vergleich mit denen von Frisancho et al. publizierten geschlechts- und altersspezifischen Perzentilenkurven lagen in der vorliegenden Kohorte nur 7,4% der Patient unterhalb der 5. Perzentile für den OAU und die THF. Braga da Silva et al. fanden in einer Kohorte von 43 brasilianischen Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinomen dagegen 41,9% bzw. 72,1% der Patienten unterhalb der 15. Perzentile für THF und OAU. Informationen über den Anteil von Patienten unterhalb der 5. Perzentile sind nicht veröffentlicht, da in dieser Studie der Grenzwert für Mangelernährung unterhalb der 15. Perzentile angelegt wurde (160), so dass hier der Vergleich methodisch bedingt einmal mehr nicht möglich ist.

6.2.2. Screening-Scores

Die Prävalenz eines Risikos für Mangelernährung an Hand der Screening-Scores lag innerhalb unseres Kollektivs bei 25% (SGA) bzw. 22% (NRS 2002). Die Prävalenz von Mangelernährung bei Tumoren des GEP-Systems in der Literatur schwankt in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Definition von Mangelernährung und der verwendeten Methodik zwischen 30-87% (23,24,52). Die etwas geringere Prävalenz von Mangelernährung in unserer Kohorte könnte durch die insgesamt längeren Überlebensraten von NEN begründet sein, welche z. T. eine sehr langsame Wachstumstendenz haben und somit möglicherweise einen geringeren Einfluss auf den Ernährungszustand haben (98). Vergleicht man jedoch die hochmalignen, niedrig differenzierten NEC (PDEC) so findet sich ein Anstieg der Prävalenz von ME auf 38,9% (SGA bzw. NRS). Für die Subgruppe der G3-Tumore, ebenfalls als Marker eines

Diskussion

hochmalignen Verhaltens, liegt die Prävalenz von ME sogar bei 57,9% (SGA) bzw. 47,4% (NRS). Tabelle 28 zeigt die Varianz der in der Literatur veröffentlichten Prävalenz von Mangelernährung.

Tabelle 28: Übersicht über die Prävalenz von Mangelernährung unter Verwendung der Screening Scores NRS-2002 und SGA bei unterschiedlichen Tumorentitäten

Publikation	n=	Tumorentität	Alter (Median)	SGA B+C (%)	NRS ≥ 3 (%)
Gupta et al. (53)	234	Kolorektales Karzinom	58,4 J. (\emptyset)	189 (76,5%)	Nicht angegeben
Gupta et al. (54)	132	Ovarialkarzinom	54,4 J.	66 (50%)	Nicht angegeben
Sanchez-Lara et al. (161)	119	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	60,5 (\emptyset)	71 (59,7%)	Nicht angegeben
Arrieta et al. (162)	100	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	58 J.	51 (51%)	Nicht angegeben
Pereira Borges et al. (52)	144	Verschiedene (104 GI-Tumore)	56,32 J (\emptyset)	110 (77%)	Nicht angegeben
Unsal et al. (163)	207	verschieden	52,32 J. (\emptyset)	54 (26%)	Nicht angegeben
Norman et al. (67)	399	verschieden	63,0 J (\emptyset)	232 (58,1%)	Nicht angegeben
Pirlich et al. (22)	22	HPB-Karzinom	Nicht angegeben	(63,6%)	Nicht angegeben
	17	GI-Karzinom		(41,2 %)	
	15	Extraintestinale-Ca.		(40,0 %)	
Bozzetti et al. (164)	1453	verschieden	64, 0 J	Nicht angegeben	462 (31,8%)
Schwegler et al. (26)	186	Kolorektales Karzinom	66,8 J (\emptyset)	Nicht angegeben	73 (39,2%)
Amaral et al. (165)	130	Verschieden	57,1 J (\emptyset)	Nicht angegeben	37 (28,5%)
Orreval et al. (166)	621	Verschieden	68 J.	Nicht angegeben	419 (68%)

HPB = hepato-pancreatico-biliäre Karzinom, GI = gastrointestinal, Ca = Karzinom (carcinoma)

Darüber hinaus variierte die Prävalenz des Risikos für Mangelernährung aber auch unter den einzelnen NEN-Primärtumorlokalisationen. Hierzu gibt es in der Literatur keine vergleichbaren Ergebnisse. Eine mögliche Erklärung könnten auch hier die variierenden Überlebensraten der unterschiedlichen Primärtumorlokalisationen sein, die durch den Anteil maligner Tumore bedingt ist, welcher in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation steht (148). Daher hatten Typ 3 NEN des Magens (42,9 % SGA bzw. NRS), Pankreas-NEN (30,8% nach SGA, 28,8% nach NRS), Karzinomen mit unklarem Primarius (CUP, 29,6% nach SGA, 25,9% nach NRS), sowie ileale (24% nach SGA, 20% nach NRS) und bronchiale NEN (33,3% nach SGA, 16,7% nach NRS)

häufiger eine manifeste bzw. ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung, wohingegen niedrig maligne Tumorentitäten, wie Rektum-NEN (0,8% nach SGA und NRS) und duodenale NEN (15,4% nach SGA und NRS) ein geringes bzw. fehlendes Mangelernährungsrisiko (Appendix-NET, 0/5 Fällen) aufwiesen. Diese Ergebnisse müssen jedoch z. T. vor dem Hintergrund sehr geringer Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen, wie z. B. Appendix-NEN, vorsichtig bewertet werden.

6.2.3. Bioelektrische Impedanzanalyse

In der Auswertung der Ergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse ergab sich ein durchschnittlicher Phasenwinkel der Gesamtkohorte von $5,0 \pm 1,1^\circ$ (Männern $\alpha= 5,3^\circ$, Frauen $\alpha= 4,8^\circ$). Der mittlere ECM/BCM-Index lag bei $1,2 \pm 0,5$ [Frauen $1,3 (\pm 0,6)$, Männer $1,1 (\pm 0,3)$]. Vergleichswerte bei NEN-Patienten liegen auch hier nicht vor, so dass ein Literaturvergleich nur mit anderen Tumorentitäten möglich ist. Hierbei muss die aggressivere Tumorbilologie anderer Malignome berücksichtigt werden (Tab. 29).

Tabelle 29: Übersicht über die in der Literatur veröffentlichten medianen Phasenwinkel bei unterschiedlichen Tumorentitäten

Publikation	n=	Tumorentität	BIA-Gerät	Medianes Alter (J.)	Phasenwinkel (Median)	ECM/BCM-Index
Gupta et al. (68)	52	Kolorektales Karzinom	101Q, RJL System	Nicht angegeben	5,6° (Ø)	Nicht angegeben
Gupta et al. (71)	58	Pankreaskarzinom	101Q, RJL System	Nicht angegeben	5,3° (Ø)	Nicht angegeben
Gupta et al. (69)	165	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	101Q, RJL System	56 J.	5,3°	Nicht angegeben
Pelzer et al. (167)	65	Pankreaskarzinom	Nicht angegeben	62 J. (Ø)	3,6°	1,7
Gupta et al. (70)	259	Mammakarzinom	101Q, RJL System	49 J.	5,6°	Nicht angegeben
Gupta et al. (168)	73	Kolorektales Karzinom	101Q, RJL Systems	56 J (Ø)	5,7° (Ø)	Nicht angegeben
Paiva et al. (169)	195	Verschiedene	101Q, RJL-Systems	58 J (Ø)	5,12° (Ø)	Nicht angegeben
Sanchez-Lara et al. (161)	119	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	Bodystat Quadscan 4000 multifrequenz	60,5 J. (Ø)	5,8° (Ø)	Nicht angegeben

Diskussion

Publikation	n=	Tumorentität	BIA-Gerät	Medianes Alter (J.)	Phasenwinkel (Median)	ECM/BCM-Index
Norman et al. (67)	399	verschieden	Nutriguard M, Data Input	63,0 J (Ø)	4,59° (Ø)	Nicht angegeben

Ø = durchschnittlicher Wert

Insgesamt zeigt die Übersicht eine große Varianz des Phasenwinkels bei den unterschiedlichen Tumorentitäten. Auffällig ist vor allem das Ergebnis von Pelzer et al., mit einem medianen Phasenwinkel von 3,6°, wobei für diese Studie explizit Patienten mit reduziertem Ernährungszustand ausgewählt wurden, um als primäre Fragestellung den Einfluss einer additiven parenteralen Ernährung zu evaluieren (167). Die anderen Studien wählten als Einschlusskriterium entweder eine einzelne Tumorentität oder unterschiedliche maligne Erkrankungen, so dass hier vermutlich auch Patienten mit normalem Ernährungszustand berücksichtigt wurden, da die primäre Fragestellung in diesen Studien die Erfassung des Ernährungszustandes war. Betrachtet man die Ergebnisse vor diesem Hintergrund, so variiert der Phasenwinkel zwischen 4,6° und 5,8° und ist damit trotz unterschiedlicher Tumorentitäten vergleichbar mit den Ergebnissen des vorliegenden Kollektivs. Darüber hinaus muss zum suffizienten Vergleich des Phasenwinkels eine Trennung nach Geschlecht sowie nach Altersgruppe erfolgen, da nur so konstitutionell bedingte Unterschiede ausgeglichen werden können. Diese Auswertungen fehlen jedoch in den o. g. Studien. Für Deutschland haben Bosy-Westphal et al. daher Alters-, Geschlechts- und BMI-abhängige Referenzwerte innerhalb eines gesunden Probandenkollektivs ermittelt (66). Unter Anwendung dieser Referenzwerte hatten in dem vorliegenden Kollektiv 54/202 Patienten (26,7%) einen Phasenwinkel unterhalb der 5. Perzentile und waren somit mangelernährt. Norman et al. detektierten bei Patienten unterschiedlicher Tumorentitäten, die jedoch vornehmlich gastrointestinal lokalisiert waren (n=149/399), einen Anteil von 47,9% der Patienten mit einem Phasenwinkel unterhalb der 5. Perzentile (67), wobei die höhere Prävalenz vermutlich ebenfalls durch einen höheren Anteil aggressiverer Tumorentitäten bedingt ist. Darüber hinaus sind die variierenden Ergebnisse über die Prävalenz von Mangelernährung in der Literatur möglicherweise auch durch den Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes innerhalb des Erkrankungsverlaufes beeinflusst, da eine Mangelernährung in fortgeschrittenem Tumorstadium und nach mehrfachen Therapien (Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie usw.) häufiger zu finden ist, als zum Beginn der Erkrankung. Auch in unserer Studie wurden die Patienten zu

unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb ihres Erkrankungsverlaufes vermessen, so dass dieser Einflussfaktor in der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

6.3. Vergleich der Screening-Scores mit den anthropometrischen Parametern

Die Screening-Scores (SGA und NRS) sind einfache und ohne technische Unterstützung anwendbare Screeningverfahren, welche auch in der alltäglichen Routine leicht einzusetzen sind, und daher als Referenzmethode ausgewählt wurden.

Im Vergleich der anthropometrischen Daten mit den Ergebnissen der Screening-Scores zeigte sich, dass bei Patienten mit Mangelernährung (SGA B+C) bzw. einem Risiko für Mangelernährung ($NRS \geq 3$) das durchschnittliche Gewicht signifikant geringer war. Dies konnte sowohl für die Gesamtkohorte, als auch für Männer und Frauen getrennt nachgewiesen werden. Auch der Body-Mass-Index (BMI) war signifikant niedrigerer, wobei die absoluten Werte innerhalb der Einteilung der WHO keine Mangelernährung anzeigten. Diese Tatsache ist auch in der Literatur beschrieben, wo wiederholt normale BMI-Werte bei Patienten mit Mangelernährung nachgewiesen wurden (67,170,171). Vor allem bei übergewichtigen Krebspatienten spielt dieses Problem eine bedeutende Rolle, da hier trotz Gewichtsverlust, Verlust an Muskelmasse und daraus resultierender Mangelernährung oft weiterhin erhöhte BMI zu finden sind (170). Manche Autoren sprechen daher auch von der sarkopenen Adipositas, welche in den klinischen Routine häufig übersehen wird und bei Patienten mit Pankreaskarzinom sogar mit einer weiteren Zunahme des Mortalitätsrisikos assoziiert war (172).

Im Vergleich der Screening-Scores mit dem OAU und der THF fanden sich ein statistisch signifikant geringerer Oberarmumfang bei Patienten SGA B+C bzw. $NRS \geq 3$ und statistisch signifikant niedrigere THF bei $NRS \geq 3$. Da diese Verfahren bislang bei NEN-Patienten nicht angewendet wurden, ist ein Vergleich mit der Literatur nicht möglich. Bei Patienten mit gastrointestinalen Malignomen konnten Wu et al. aber ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem SGA und anthropometrischen Parametern, wie dem Gewicht, dem BMI und der THF nachweisen (173). Auch Ryu et al. konnten in einer Studie bei Magenkarzinompatienten statistisch signifikant niedrigere Messwerte der THF und des OAU nachweisen (174). Dagegen wiesen da Silva et al. in einer Studie an 43 brasilianischen Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinomen keinen signifikanten Unterschied der THF in den

unterschiedlichen SGA-Subgruppen nach (mediane THF bei SGA A 14,7 mm, SGA B 14,5 mm, SGA C 9,7 mm). Der OAU hingegen war jedoch statistisch signifikant niedriger (medianer OAU bei SGA A 29,0 cm, SGA B 27,3 cm, SGA C 23,3 cm (160)).

6.4. Vergleich der Screening-Scores mit den Serumsurrogatparametern und Tumor-spezifischen Laborparametern

Die Level der Serumsurrogatparameter Serumalbumin- und -Transferrin waren bei Patienten mit SGA B+C bzw. NRS ≥ 3 statistisch signifikant niedriger. Der mittlere Albuminwert bei Patienten mit SGA B+C bzw. NRS ≥ 3 lag knapp unterhalb des Grenzwertes von 3,5 g/dl, welcher bislang in der Leitlinien der DGEM als Grenzwert für eine Proteinmangelernährung identifiziert werden konnte (35). Auch Pirlich et al. wiesen in einer heterogenen Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen internistischen Erkrankungen, worunter 8% maligne Erkrankungen vertreten waren, einen mittleren Albuminwert von 3,7 g/dl \pm 0,6 g/dl bei Patienten mit SGA B+C nach (22). Der Anteil von Patienten mit SGA B+C lag in dieser Studie bei 24,2% (22). Serumalbumin und -Transferrin als Marker für eine Mangelernährung scheinen somit nicht ausreichend, sondern dienen eher als Surrogatparameter zur Unterstützung der Verdachtsdiagnose. Für die Tumor-spezifischen Laborparameter, den Tumormarker sCgA, ließ sich, ebenso wie für die Tumormarker 5-HIES und Gastrin, kein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten mit oder ohne einer manifesten bzw. eines Risiko für Mangelernährung nachweisen. Auch in der Subgruppenanalyse bei Patienten mit Karzinoidsyndrom fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied, so dass die vermehrten gastrointestinalen Beschwerden, wie sie bei Patienten mit Karzinoidsyndrom oder Gastrinom bestehen, möglicherweise nicht mit einem erhöhten Mangelernährungsrisiko assoziiert sind.

6.5. Vergleich der Screening-Scores mit den Ergebnissen der bioelektrischen Impedanzanalyse

Der Vergleich der Screening-Scores mit der bioelektrischen Impedanzanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im Phasenwinkel und ECM/BCM-Index bei Patienten mit Mangelernährung (α 4,2 \pm 1,1° und ECM/BCM-Index 1,60 \pm 0,69 für SGA B+C) bzw. Risiko für Mangelernährung (α 4,1 \pm 0,98° und ECM/BCM-Index 1,60 \pm 0,62 für NRS ≥ 3). Stobäus et al. konnten zeigen, dass der Phasenwinkel bei Patienten mit

Mangelernährung nach SGA statistisch signifikant niedriger war und diese Abnahme verstärkt bei Patienten mit malignen Erkrankungen nachzuweisen ist (Phasenwinkel $4,48 \pm 1,09^\circ$) (175). Ferner wiesen Mauricio et al. bei Patienten mit kolorektalem Karzinom einen Abfall des Phasenwinkel in den SGA Gruppen A-C von $5,5 \pm 0,6^\circ$ auf $5,4 \pm 1,0^\circ$ bzw. $4,9 \pm 1,1^\circ$ nach (176). Hinsichtlich des ECM/BCM-Indexes liegen in der Literatur lediglich Daten von Pelzer et al. bei Patienten mit Pankreaskarzinom vor, wo sich ein medianer Phasenwinkel von 1,7 vor Beginn einer parenteralen Ernährung fand (167). Da es sich in dieser Studie, wie bereits erwähnt, um eine Interventionsstudie zur Beurteilung des positiven Einflusses einer supportiven parenteralen Ernährung bei mangelernährten Patienten handelte, ist von einem Kollektiv mit höherer Krankheitsaktivität auszugehen, was die schlechteren ECM/BCM-Indexwerte erklärt.

6.5. Mangelernährung in Tumor-spezifischen Subgruppen

Zur Beantwortung der Fragen, welche Patientengruppen mit einer neuroendokrinen Neoplasie ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung haben, wurde die Prävalenz von Mangelernährung in bestimmten Tumor-spezifischen Subgruppen analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass Mangelernährung tendenziell häufiger bei stationären Patienten nachzuweisen ist, wobei auf Grund der sehr kleinen Subgruppe ambulanter Patienten keine statistische Signifikanz erreicht wurde. In der Literatur wird jedoch Mangelernährung ebenfalls als häufigeres Problem stationärer Patienten beschrieben (9,10,12). Ursächlich ist möglicherweise der fortgeschrittene bzw. akute Erkrankungszustand stationärer Patienten, welcher letztendlich auch die stationäre Aufnahme rechtfertigt, da andernfalls eine ambulante Betreuung ausreichend wäre.

Weitere Risikogruppen für Mangelernährung innerhalb des untersuchten Kollektivs waren Patienten mit metastasiertem Erkrankungszustand (ED, Stadium IIIb-IV) sowie schlecht-differenzierten (PDEC) und G3-Tumoren. Außerdem war ein Progress der Tumorerkrankung häufiger mit Mangelernährung assoziiert. Vergleichbare Daten über die Prävalenz von Mangelernährung in bestimmten NEN-Subgruppen sind bislang nicht publiziert, so dass eine Einordnung der vorliegenden Daten nicht möglich ist. Es liegen lediglich Vergleichsdaten anderer Tumorentitäten vor, bei denen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung bei fortgeschrittenen Tumorstadien nachgewiesen werden konnte (68,69,177). Ferner zeigte sich, wie bereits in Tabelle 28 erwähnt, bei anderen

Tumorentitäten mit aggressiverem Wachstumsverhalten, vergleichbar mit dem von PDEC- bzw. G3-Tumoren, auch eine erhöhte Prävalenz von Mangelernährung.

Darüber hinaus sind Patienten unter Chemotherapie signifikant häufiger mangelernährt. Ähnliche Ergebnisse fanden Attar et al. in einer prospektiven Studie unterschiedlicher gastrointestinaler Malignome, wobei auch hier die Prävalenz von ME deutlich höher lag (52%) (178). Ferner konnte für einen Gewichtsverlust $\geq 5\%$ vor Beginn einer palliativen Chemotherapie, im Verlauf ein größerer Verlust der fettfreien Masse nachgewiesen werden, als bei einem Gewichtsverlust $< 5\%$ (179).

In den Subgruppen von Patienten mit einem Karzinoidsyndrom bzw. unter Therapie mit Somatostatinanaloga (SSA) bestand kein erhöhtes Mangelernährungsrisiko. Auch die metabolischen Nebenwirkungen der SSA scheinen somit nicht mit einer erhöhten Mangelernährungsrate assoziiert zu sein.

6.6. Prognostische Bedeutung der Screening-Scores und des standardisierten Phasenwinkels der BIA

In der vorliegenden Arbeit wurde außerdem die prognostische Bedeutung eines erhöhten Risikos für Mangelernährung für NEN-Patienten prospektiv untersucht. Die Prognose wurde dabei zum einen für einen kurzfristigen Prognosefaktor, die Länge des Krankenhausaufenthaltes (length of hospital stay, LoS) und zum anderen für einen langfristigen Prognosefaktor, das Gesamtüberleben, untersucht. In der Gesamtkohorte lag die mediane Überlebensrate seit Erstdiagnose bei 72,9 Monaten. Die 1-, 2- und 5-JÜR waren 97,5%, 96,9% und 89,8%. Zum Vergleich konnte im deutschen NET-Register ein Gesamtüberleben von 2,5 Jahren nachgewiesen werden und im spanischen NET-Register fanden sich dagegen ein Gesamtüberleben von 12 Jahren und eine 5-JÜR von 75,5% (117,118).

6.6.1. Die kurzfristige Prognose (Länge des Krankenhausaufenthaltes)

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes war in der Gruppe der mangelernährten Patienten mit durchschnittlich 8,0 (NRS ≥ 3) bzw. 8,8 Tage (SGA B oder C) signifikant länger. Ein möglicher Einflussfaktor eines längeren Krankenhausaufenthaltes könnte die Durchführung einer Chemotherapie sein, die in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Therapieschemata, z. B. bei pankreatischen NEN mit Streptozotolin

und 5-FU, bis zu 5 Tage dauern kann. Dieser Einfluss ist jedoch gering, da der Mittelwert von 8,0 (NRS ≥ 3) bzw. 8,8 (SGA B+C) Tagen Krankenhausverweildauer, welcher mit einem erhöhten Mangelernährungsrisiko assoziiert war, deutlich größer ist. Wie schon in anderen Studien (Tab. 30) wird somit auch in unserer Kohorte deutlich, dass Mangelernährung einen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer hat. Bereits ab 5,5 bzw. 3,5 Tagen (SGA bzw. NRS) nahm das Risiko für eine Mangelernährung deutlich zu, so dass ab diesem Grenzwert die Aufmerksamkeit für das Vorliegen einer Mangelernährung verstärkt werden sollte.

Tabelle 30: Einfluss von Mangelernährung auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes (LoS)

Publikation	n=	Fachrichtung	Medianes Alter (J.)	Definition von Mangelernährung	LoS (median)
Pirlich et al (22)	502	Innere Medizin	61,2 (Ø)	SGA	SGA A = 7.0 d SGA B+C = 12.0 d
Waitzberg et al. (12)	4000	Innere Medizin	Nicht angegeben	SGA	SGA A = 6.0 d SGA B = 9.0 d SGA C = 13 d
Giner et al. (8)	129	Chirurgische Intensivmedizin	57 J. 59 J.	Albumin < 3,5 g/dl + Gewicht/Größe Ratio < 100%	Keine ME = 3,5 d (Ø) ME = 9,5 d (Ø)
Laky et al. (180)	157	Gynäkologische Onkologie	58 J (Ø)	PG-SGA	82,1% mit LoS > 5d bei SGA B+C vs. 39,3% bei SGA A
WU et al. (173)	505	Gastroenterologische Onkologie	60,7 J (Ø)	SGA	SGA A = 20,8 d SGA B = 21,1 d SGA C = 29,1 d
Norman et al. (67)	399	Onkologie	63,0 J (Ø)	Phasenwinkel (α) <5. vs. >5. Perzentile (66)	>. 5. Perz. = 9,5 d <5. Perz.= 12,7 d

ME = Mangelernährung

PG-SGA = Patient-generated SGA

Per. = Perzentile

Ø = Mittelwert

6.6.2. Einflusses eines erhöhten Risikos für Mangelernährung auf die langfristige Prognose von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien

Neben dem Einfluss auf die kurzfristige Prognose wurde in der vorliegenden Arbeit auch die prognostische Relevanz eines erhöhten Mangelernährungsrisikos auf das Langzeitüberleben analysiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Mangelernährung das Gesamtüberleben bei NEN-Patienten zusätzlich negativ beeinflusst. Dies ließ sich

sowohl für die Screening-Scores als auch für den standardisierten Phasenwinkel in den unterschiedlichen Tumor-spezifischen Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse belegen. Vergleichbare Daten hinsichtlich der prognostischen Bedeutung von Mangelernährung bei NEN-Patienten gibt es lediglich von Ekeblad et al. und Marache et al. Erstere konnten zeigen, dass das Gesamtüberleben pankreatischer NEN bei einem BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ signifikant kürzer ist als bei Patienten mit einem BMI $> 20 \text{ kg/m}^2$. Das Risiko zu versterben war ferner um das 2,5-fache erhöht (156). Eine multivariate Analyse unter Berücksichtigung Tumor-spezifischer Prognosefaktoren, wie der WHO 2000, dem Ki-67 Grading nach ENETS und dem TNM-Stadium wurde von den Autoren nicht durchgeführt, so dass der mögliche Einfluss dieser Faktoren nicht beurteilt werden kann. Marache et al. dagegen untersuchten prognostische Faktoren für das therapeutische Ergebnis einer TACE bei hepatisch metastasierten NEN und konnten zeigen, dass der BMI sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant mit dem Ansprechen auf die Therapie sowie mit der Zeit bis zum Progress assoziiert war. Grenzwerte des BMI bzw. BMI-Subgruppen wurden jedoch in den Analysen nicht berücksichtigt, so dass keine Rückschlüsse über die Höhe des BMI bzw. das Vorliegen von Mangelernährung anhand des BMI gezogen werden können. Der mediane BMI lag in der Gesamtkohorte bei $23,7 \text{ kg/m}^2$. Eine Unterscheidung des BMI bei Männern und Frauen wurde in den Auswertungen nicht berücksichtigt, so dass auch dieser mögliche Einflussfaktor nicht beurteilt werden kann. Ferner wurden auch hier tumorbiologische Störfaktoren, wie die WHO-Klassifikation und das Ki-67 Grading nicht in die Analysen eingeschlossen (157).

Daneben sind über die Auswirkung von Mangelernährung bei NEN bislang keine weiteren Daten publiziert. Es gibt in der Literatur jedoch eine Vielzahl von Publikationen, die den Einfluss von Mangelernährung bei anderen malignen Erkrankungen evaluiert haben (Tabelle 31).

Diskussion

Tabelle 31: Übersicht über den Einfluss von Mangelernährung auf das Outcome von Krebspatienten in der Literatur

Publikation	n=	Tumorentität	Medianes Alter (J.)	Definition von Mangelernährung	Medianes Gesamtüberleben
Dewys et al. (24)	3047	verschiedene	Nicht angegeben	Gewichtsverlust	OS signifikant kürzer bei Gewichtsverlust
Andreyev et al. (25)	1555	Magenkarzinom Kolorektales Karzinom	61 J. 61J.	Gewichtsverlust	OS signifikant kürzer bei Gewichtsverlust
Barret et al. (181)	114	Kolorektales Karzinom	65 J.	NRI	Schwere ME = 14 Mon. Kein/moderate ME = 36 Mon.
Gupta et al. (71)	44	Pankreaskarzinom	56, 2 J (Ø)	Phasenwinkel (BIA)	> 5,0° = 10,2 Mon. < 5,0° = 6,3 Mon.
Gupta et al. (53)	234	Kolorektales Karzinom	58, 4 J (Ø)	SGA	SGA A = 12,8 Mon. SGA B = 8,8 Mon. SGA C = 6 Mon.
Gupta et al. (70)	259	Mammakarzinom	49 J.	Phasenwinkel (BIA)	> 5,6° = 49, 9 Mon. ≤ 5,6° = 23,1 Mon.
Gupta et al. (54)	132	Ovarialkarzinom	54,4 J	SGA	SGA A = 19,3 Mon. SGA B = 15,5 Mon. SGA C = 6,7 Mon.
Gupta et al. (64)	165	Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom	Nicht angegeben	Phasenwinkel (BIA)	> 5,3° = 12,4 Mon. ≤ 5,3° = 7,6 Mon.
Mitry E et al. (29)	602	Kolorektales Karzinom	50 J.	Gewichtsverlust <5% vs. ≥5%	<u>Mediane PFS</u> 4,5 Mon. <5% 3,8 Mon. ≥5% <u>Medianes OS:</u> 14.6 Mon. <5% 10,4 Mon. ≥5%
Norman et al. (67)	399	verschiedene	63,0 J (Ø)	Phasenwinkel <5. vs. >5. Perzentile (66)	Signifikant längeres Überleben für Phasenwinkel > 5. P.

ME = Mangelernährung

PFS = progression-free survival (Progressions-freies Überleben)

OS = overall survival (Gesamtüberleben)

Problematisch für den Vergleich der o. g. Ergebnisse ist die unterschiedliche Definition von Mangelernährung in Abhängigkeit von der angewendeten Methodik. Ferner unterscheiden sich NEN von den meisten anderen malignen Tumoren, wie bereits erwähnt, durch ihr variables malignes Verhalten und damit assoziiert einer variierenden

Prognose. Ein Vergleich mit der Literatur und anderen Tumorentitäten ist somit nur eingeschränkt möglich. Am ehesten gelingt dies in der Subgruppe der PDEC-Tumore mit einem Ki67-Index $>20\%$, da diese Tumoren ebenfalls ein sehr aggressives Wachstum zeigen und mit Überlebensraten von 11 Monaten (182) a. e. mit hochmalignen Tumoren vergleichbar sind. In der vorliegenden Arbeit wurde die Prognose bei Patienten mit PDEC- bzw. G3-Tumoren durch das Vorliegen einer Mangelernährung, welche sowohl mittels Screening-Scores als auch mittels BIA eingestuft wurde, zusätzlich verschlechtert. Da PDEC bzw. G3-Tumore jedoch nur ca. 10% neuroendokriner Neoplasien ausmachen, war diese Subgruppe entsprechend klein, weshalb sich lediglich in der Auswertung der nach SGA beurteilten Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied fand. In den anderen Auswertungen (NSR und standardisierter Phasenwinkel) ließ sich lediglich tendenziell eine schlechtere Prognose nachweisen.

Darüber hinaus konnte aber auch in der Subgruppe der WDET/WDEC-Tumore mit einer Wachstumsfraktion $<20\%$ (G1/G2) eine statistisch hoch signifikant ungünstigere Prognose für Patienten mit einer manifesten bzw. einem Risiko für Mangelernährung nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse waren für die beiden Screening-Scores als auch den Phasenwinkel α statistisch hoch signifikant. Mangelernährung scheint somit nicht nur bei aggressiv wachsenden NEN eine prognostische Bedeutung zu haben, sondern lässt sich auch in der Subgruppe der WDET/C bzw. G1/G2-Tumore, welche im Vergleich zu den PDEC bzw. G3-Tumoren eine deutlich längere mediane Überlebenszeit aufweisen, als unabhängiger Risikofaktor identifizieren.

Des Weiteren zeigte die vorliegende Arbeit, dass Mangelernährung auch in der Subgruppe von Patienten mit ED sowie mit progredienter Tumorerkrankung oder unter Chemotherapie die Prognose in der univariaten Analyse als zusätzlicher Risikofaktor ungünstig beeinflusst. Bei kolorektalen Karzinomen unter Chemotherapie konnte ME ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden (29).

Ferner belegt die multivariate Analyse (Cox-Regressions-Analyse), dass ein anhand der Screening-Scores SGA und NRS sowie dem standardisierten Phasenwinkel nachgewiesenes Risiko für Mangelernährung einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt. Dies wurde zuvor in der Literatur für NEN noch nicht belegt. Sanchez-Lara et al. fanden kürzlich in einer prospektiven Studie bei NSCLC-Patienten, dass ein SGA B+C und ein Phasenwinkel $\leq 5,8^\circ$ die Prognose unabhängig beeinflussen (161). Und Norman et al. identifizierten den standardisierten Phasenwinkel als statistisch hoch

signifikanten Risikofaktor für die Mortalität innerhalb von 6 Monaten in einem Kollektiv unterschiedlicher Tumorentitäten, worunter auch 30 neuroendokrine Tumore vertreten waren, die jedoch z. T. auch adrenal und thyroidal lokalisiert waren (67).

Mangelernährung stellt somit bei NEN einen unabhängigen Prognosefaktor dar, der im Rahmen der multimodalen Betreuung und Behandlung von NEN-Patienten berücksichtigt werden sollte.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer Querschnittstudie die Prävalenz einer manifesten Mangelernährung bzw. des Mangelernährungsrisikos in einer Kohorte von 203 Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien unterschiedlicher Primärlokalisation mit verschiedenen Methoden untersucht und die prognostische Bedeutung einer Mangelernährung prospektiv evaluiert. Eine manifeste bzw. das Risiko für eine Mangelernährung wurde dabei mit Hilfe der Screening-Scores (SGA und NRS) sowie anthropometrischer Daten (Körpergewicht, BMI, OAU, THF) und der bioelektrischen Impedanzanalyse erfasst. Unter Verwendung der Screening Scores SGA und NRS lag eine manifeste Mangelernährung (SGA) bei 25% der Patienten vor. Bei 22% (NRS) fand sich ein erhöhtes Mangelernährungsrisiko. Die Ergebnisse der Screening Scores waren ferner vergleichbar mit anderen Methoden zur Erfassung von Mangelernährung, wie den anthropometrischen Messwerten und der bioelektrischen Impedanzanalyse.

Neben der Erfassung der Prävalenz von Mangelernährung bei NEN-Patienten gelang es mit Hilfe der Screening Scores erfolgreich Risikogruppen für Mangelernährung zu detektieren. Hier erwiesen sich sowohl Patienten mit gut differenzierten endokrinen Tumoren/Karzinomen (WDET/WDEC) mit einem Ki-67 Index $<20\%$, welche tumorbiologisch eine niedrig-maligne Subgruppe darstellen, als gefährdet. Darüber hinaus fand sich aber auch bei hochmalignen Tumoren, den schlecht differenzierten endokrinen Karzinomen (PDEC) mit einer Wachstumsfraktion $>20\%$, häufiger eine manifeste Mangelernährung bzw. ein erhöhtes Mangelernährungsrisiko. Weitere Risikogruppen stellten Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung (ED), unter Chemotherapie oder mit progredienter Tumorerkrankung (PD) dar.

Mit Hilfe der Überlebensanalysen wurde ferner sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant belegt, dass ein durch den Einsatz der Screening-Scores oder des standardisierten Phasenwinkels der bioelektrischen Impedanzanalyse nachgewiesenes Risiko für Mangelernährung einen unabhängigen Risikofaktor für die kurz- (Länge des Krankenhausaufenthaltes) und langfristige (Gesamtüberleben) Prognose von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien darstellt.

Die vorliegende Arbeit zeigt daher die Bedeutung des Einsatzes der Screening-Scores, deren Vorteil ihre einfache Anwendbarkeit und der Verzicht auf technische Hilfsmittel darstellt, in der Erfassung einer manifesten Mangelernährung bzw. eines Risikos für

Zusammenfassung

Mangelernährung bei NEN-Patienten. Diese sollten daher als Teil der multimodalen Therapie regelhaft angewendet werden. Ferner sollten bei einem erhöhten Risiko ernährungsmedizinische Interventionen eingeleitet werden, um so das Fortschreiten der Mangelernährung zu verhindern, um somit die kurz- und langfristige Prognose dieser Risikopatienten positiv zu beeinflussen.

8. Abkürzungsverzeichnis:

5-HIES	5 Hydroxindolessigsäure
5-FU	5-Fluoruracil
Abb	Abbildung
APUD	amine uptake and decarboxylation
Arctan	arkustanges
ASPEN	American Society of Parenteral and Enteral Nutrition
AUC	Area under the Curve
BCM	Body Cell Mass = Körperzellmasse
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body mass Index (Körpergewicht in kg / Körpergröße in cm ²)
CgA	Chromogranin A
sCgA	Serum Chromogranin A
COPD	chronisch obstruktive Bronchitis
CR	complete remission = vollständige Remission
CRC	kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unkown Primary = Krebserkrankung mit unbekanntem Primarius
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DEXA	dual-energy X-ray absorptiometry
ECM	Extra Cellular Mass = Extrazellulärmasse
NET	neuroendokriner Tumor
ECLom	Enterochromaffine Celloma = Tumor der enterochromaffinen Zellen
ECW	Extra Cellular Water = Extrazellulärwasser
ED	extensive disease = TNM Stadium IIIb-IV
ENETS	European Neuroendocrine Tumour Society
ESPEN	European Society of Parenteral and Enteral Nutrition
FM	Fat Mass = Fettmasse
FFM	Fat Free Mass = fettfreie Masse
GEP	gastroenteropankreatisch
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HIV	Human Immundeficiency Virus

Abkürzungsverzeichnis

HPB	hepato-pancreatico-biliär
ICW	Intra Cellular Water = Intrazellulärwasser
IFN	Interferon
IL	Interleukin
JÜR	Jahresüberlebensrate
LD	limited disease = TNM-Stadium I-IIIa
LMB	Lean Body Mass = Magermasse
LMF	lipid mobilizing factor
LoS	Length of hospital stay = Länge des Krankenhausaufenthaltes
ME	Mangelernährung
MEN-1	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1
MNA	Mini Nutritional Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
m-TOR	mammalian Target of Rapamycin
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
MW	Mittelwert
NF-1	Neurofibromatose 1
NR	not reached = nicht erreicht
NR	not registered = nicht angegeben
NRS	Nutrition Risk Score
NRI	Nutrition Risk Index
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer = nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
OAU	Oberarmumfang
OS	Overall Survival = Gesamtüberleben
PDEC	poorly differentiated endocrine carcinoma = schlecht differenziertes endokrines Karzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression Free Survival = progressionsfreies Überleben
PG-SGA	Patient-generated Subjective Global Assessment
PIF	proteolysis inducing factor
PR	partial remission = partielle Remission
PRRT	Peptid-Radionuklid-Rezeptor-Therapie
RFA	Radiofrequenzablation
Tab	Tabelle

Abkürzungsverzeichnis

TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TBW	Total Body Water = Gesamtkörperwasser
THF	Trizephshautfaltendicke
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor α
TNM	Tumour-Node-Metastasis Classification
TSC	tuberöse Sklerose
SD	stable disease = stabile Erkrankungssituation
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SGA	Subjective Global Assessment
SSA	Somatostatinanaloga
UKN	unknown = unbekannt
VHL	von Hippel Lindau Syndrom
WDEC	well differentiated endocrine carcinoma = gut differenziertes endokrines Karzinom
WDET	well differentiated endocrine tumour = gut differenzierter endokriner Tumor
WHO	World health organization = Weltgesundheitsorganisation
ZES	Zollinger Ellison Syndrom

9. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Auswirkung des Phasenwinkels (α) bei unterschiedlichen malignen und nicht-malignen Erkrankungen (18, 63-70)	16
Tabelle 2: Klassifikation nach Williams und Sandler (95)	20
Tabelle 3: WHO-Klassifikation neuroendokriner Tumore des gastroenteropankreatischen Systems aus dem Jahre 2000 (96).....	21
Tabelle 4: ENETS-Grading mittels Ki-67 Index nach Rindi et al. (103,104).....	22
Tabelle 5: Klassifikationen neuroendokriner Neoplasien (111).....	23
Tabelle 6: Hypersekretionssyndrome neuroendokriner Neoplasien (nach Maasberg et al., Schimmack et al)	23
Tabelle 7: SGA-Kategorien und Ihre Bedeutung (48)	30
Tabelle 8: Untersuchte Laborparameter inklusive verwendete Messverfahren und Referenzwerte	35
Tabelle 9: Patienten und tumorspezifische Charakteristika des Gesamtkollektivs sowie in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation.....	39
Tabelle 10: Häufigkeit der angewendeten therapeutischen Verfahren (n/%).....	41
Tabelle 11: Verteilung der anthropometrischen Daten nach Geschlecht.....	42
Tabelle 12: Mangelernährung nach NRS und SGA nach Geschlecht	42
Tabelle 13: Häufigkeit von Mangelernährung an Hand der Screening-Scores in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation.....	43
Tabelle 14: Ergebnisse der bioelektrischen Impedanzanalyse [Mittelwert \pm SD (Median)] nach Geschlecht.....	43
Tabelle 15: Geschlechtsspezifische Ergebnisse der BIA im Vergleich zur Primärtumorlokalisation	44
Tabelle 16: Übersicht über den Anteil von Patienten unterhalb der 5. Perzentile des standardisierten Phasenwinkels nach Bosy-Westphal et al. (61) nach Geschlecht.....	44
Tabelle 17: Korrelation des Geschlechts-spezifischen Gewichtes (kg) und SGA.....	45
Tabelle 18: Vergleich des Geschlechts-spezifischen OAU (cm) und der THF (mm) mit den Ergebnissen der Screening-Scores SGA und NRS	46
Tabelle 19: Korrelation des Phasenwinkels (α) und des ECM/BCM-Index mit den Ergebnissen der Screening Scores SGA und NRS in der Gesamtkohorte sowie in geschlechts-spezifischen Subgruppen	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 20: Multivariates Analysemodell prognostischer Parameter unter alleiniger Berücksichtigung der WHO-Klassifikation	68
Tabelle 21: multivariates Analysemodell prognostischer Parameter unter alleiniger Berücksichtigung des Ki-67 Gradings.....	68
Tabelle 22: Multivariates Analysemodell prognostischer Parameter unter alleiniger Analyse von WDET/WCED-Patienten	69
Tabelle 23: Übersicht der Verteilung der Primärtumorlokalisationen in unterschiedlichen europäischen Publikationen.....	71
Tabelle 24: Übersicht der Verteilung der WHO-Klassifikation und des ENETS-Gradings (Ki67-Wert) unterschiedlicher Publikationen.....	73
Tabelle 25: Übersicht der Verteilung der Häufigkeit und Lokalisation von Metastasen in unterschiedlichen Publikationen	73
Tabelle 26: Übersicht die Häufigkeit von Hypersekretionssyndromen in der Literatur...	75
Tabelle 27: Anteil unterschiedlicher Therapieformen neuroendokriner Tumore in der Literatur	75
Tabelle 28: Übersicht über die Prävalenz von Mangelernährung unter Verwendung der Screening Scores NRS-2002 und SGA bei unterschiedlichen Tumorentitäten	78
Tabelle 29: Übersicht über die in der Literatur veröffentlichten medianen Phasenwinkel bei unterschiedlichen Tumorentitäten.....	79
Tabelle 30: Einfluss von Mangelernährung auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes (LoS).....	85
Tabelle 31: Übersicht über den Einfluss von Mangelernährung auf das Outcome von Krebspatienten in der Literatur	87

10. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Entstehung des Phasenwinkels α (adaptiert nach BIA Kompendium, (60))	14
Abbildung 2: Cole-Plot (adaptiert nach Kyle et al., (58))	14
Abbildung 3: Model zur Einteilung der Körperkompartimente (adaptiert nach BIA Kompendium (60)).....	15
Abbildung 4: Verteilung der Primärtumorlokalisationen (Gesamt n=203)	38
Abbildung 5: Verteilung der Metastasenlokalisationen (Gesamt n=346)	40
Abbildung 6: Quantitative Verteilung der Hypersekretionssyndrome (n=49)	40
Abbildung 7: Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores SGA und NRS mit dem Oberarmumfang (cm)	46
Abbildung 8: Vergleich der Ergebnisse des NRS mit der Trizepshautfaltendicke (mm)	47
Abbildung 9: Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores SGA und NRS mit dem Serumalbuminwert zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus (g/dl)	48
Abbildung 10: Vergleich der Ergebnisse der Screening Scores SGA und NRS mit dem Serumtransferrinspiegel (mg/dl) zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungsstatus ..	48
Abbildung 11: Vergleich der Ergebnisse der Screenings Scores SGA und NRS mit dem Phasenwinkels (α)	50
Abbildung 12: Vergleich der Ergebnisse der Screening-Scores SGA und NRS mit dem ECM/BCM-Index.....	50
Abbildung 13: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei ambulanten vs. stationär Patienten (Angaben in %)	52
Abbildung 14: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei Patienten mit lokoregionärer vs. metastasierter Tumorerkrankung (Angaben in %).....	52
Abbildung 15: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei Patienten mit hoch differenziertem Tumor/Karzinom (WDET/WDEC) vs. niedrig differenziertem Karzinom (PDEC, Angaben in %).....	53
Abbildung 16: Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei Patienten mit G1/G2-Tumoren vs. G3-Tumoren (Angaben in %).....	54
Abbildung 17: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes eine Chemotherapie erhielten oder nicht (Angaben in %)	54

Abbildung 18: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) bei Patienten mit dokumentiertem Tumorprogress (n=86) vs. stabilem, oder partiell- bzw. vollständig regredientem Erkrankungszustand (n=115, Angaben in %)55

Abbildung 19: Risiko für Mangelernährung (SGA B+C, NRS ≥ 3) und dessen Auswirkung auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen)56

Abbildung 20: Gesamtüberleben der Kohorte seit Erstdiagnose der neuroendokrinen Tumorerkrankung und nach der Erfassung des Ernährungsstatus (✕ = zensierte Fälle)57

Abbildung 21: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier der Gesamtkohorte differenziert... nach SGA (✕ = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (✕ = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3)58

Abbildung 22: Überlebenskurve (Kaplan-Meier) der Gesamtkohorte an Hand der..... Ergebnisse der BIA (Phasenwinkel, α ; ✕ = zensierte Fälle $\alpha > 95$. Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha < 95$. Perzentile,)59

Abbildung 23: Überlebensanalyse nach Kaplan Meier für die Screening-Scores SGA (✕ = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (✕ = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3) in der Subgruppe von Patienten mit WDET/WDEC60

Abbildung 24: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (✕ = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (✕ = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3) in der Subgruppe von Patienten mit PDEC61

Abbildung 25: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (✕ = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (✕ = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3) in der Subgruppe von Patienten mit G1/G2-Tumoren nach ENETS-Grading.....62

Abbildung 26: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (✕ = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (✕ = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3) in der Subgruppe von Patienten mit metastasierter Tumorausdehnung (Stadium IIIb-IV, ED).....62

Abbildung 27: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (✕ = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (✕ = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥ 3) in der Subgruppe von Patienten mit progredienter Tumorerkrankung (PD).....63

Abbildung 28: Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier für die Screening Scores SGA (✕ = zensierte Fälle SGA A, Δ = zensierte Fälle SGA B+C) und NRS (✕ = zensierte Fälle NRS 1-2, Δ = zensierte Fälle NRS ≥3) bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erfassung des Ernährungszustandes eine Chemotherapie erhielten64

Abbildung 29: Prognostische Bedeutung des Phasenwinkels (α) in Abhängigkeit

a) vom Differenzierungsgrad des Tumors (Subgruppe WDET/WDEC; ✕ = zensierte Fälle $\alpha >95$. Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha <95$. Perzentile).....

b) vom ENETS-Grading (Subgruppe G1/G2; ✕ = zensierte Fälle $\alpha >95$. Perzentile, Δ = ... zensierte Fälle $\alpha <95$. Perzentile)65

Abbildung 30: Prognostische Bedeutung des Phasenwinkels (α) bei

a) metastatisiertem Tumorstadium (Stadium IIIb-IV; ✕ = zensierte Fälle $\alpha >95$. Perzentile, Δ = zensierte Fälle $\alpha <95$. Perzentile)

b) Tumorprogress (progressive disease, PD; ✕ = zensierte Fälle $\alpha >95$. Perzentile, Δ = ... zensierte Fälle $\alpha <95$. Perzentile)66

11. Literaturverzeichnis

1. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* Februar 2008;27(1):5–15.
2. Studley HO. Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. 1936. *Nutr Hosp.* August 2001;16(4):141–3; discussion 140–1.
3. Butterworth CE. [The skeleton in the hospital closet. 1974]. *Nutr Hosp.* August 2005;20(4):302–7, 301; discussion 297–300.
4. Cederholm T, Jägrén C, Hellström K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med.* Januar 1995;98(1):67–74.
5. Corish CA, Flood P, Mulligan S, Kennedy NP. Apparent low frequency of undernutrition in Dublin hospital in-patients: should we review the anthropometric thresholds for clinical practice? *Br J Nutr.* September 2000;84(3):325–35.
6. Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin CV, James R, u. a. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr.* Juni 2000;19(3):191–5.
7. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr.* August 1998;68(2):275–81.
8. Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition.* Januar 1996;12(1):23–9.
9. Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Luebke HJ, Lochs H, Pichard C. Prevalence of malnutrition in 1760 patients at hospital admission: a controlled population study of body composition. *Clin Nutr.* Oktober 2003;22(5):473–81.
10. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ.* 9. April 1994;308(6934):945–8.
11. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, u. a. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr.* August 2006;25(4):563–72.
12. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition.* August 2001;17(7-8):573–80.

13. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 22. August 1991;325(8):525–32.
14. Koehler F, Doehner W, Hoernig S, Witt C, Anker SD, John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease--association to cachexia and hormonal derangement. *Int J Cardiol.* 25. Juni 2007;119(1):83–9.
15. Anker SD, Negassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, u. a. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet.* 29. März 2003;361(9363):1077–83.
16. Heimbürger O, Qureshi AR, Blarer WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis.* Dezember 2000;36(6):1213–25.
17. Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* August 2008;14(8):1105–11.
18. Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, u. a. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1. Mai 1995;9(1):20–5.
19. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr.* Oktober 2005;24(5):830–8.
20. Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index associated with increased length of hospital stay? A population-based study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* April 2004;28(2):99–104.
21. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* Juni 2003;22(3):235–9.
22. Pirlich M, Schütz T, Kemps M, Luhman N, Burmester G-R, Baumann G, u. a. Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients: impact of underlying disease. *Dig Dis.* 2003;21(3):245–51.
23. Bozzetti F. Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer.* März 2009;17(3):279–84.

24. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, u. a. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med.* Oktober 1980;69(4):491–7.
25. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer.* März 1998;34(4):503–9.
26. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller J-P, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* Januar 2010;97(1):92–7.
27. Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, Bouteloup C, Goutte M, Mille D, u. a. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. *Eur J Cancer.* Juni 2008;44(9):1238–42.
28. Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, u. a. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer.* 17. Mai 2004;90(10):1905–11.
29. Mityr E, Douillard J-Y, Van Cutsem E, Cunningham D, Magherini E, Mery-Mignard D, u. a. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol.* Juli 2004;15(7):1013–7.
30. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer.* März 2010;18(3):373–81.
31. Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J Nutr.* November 2002;132(11 Suppl):3465S – 3466S.
32. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, u. a. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr.* August 2009;28(4):445–54.
33. Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. *Nutr Clin Pract.* April 2005;20(2):281–5.
34. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, u. a. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* April 2006;25(2):180–6.

35. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernaehr Med.* 2003;Supplement 1(28):S10–25.
36. Ockenga J, Pirlich M, Gastell S, Lochs H. [Tumour anorexia--tumour cachexia in case of gastrointestinal tumours: standards and visions]. *Z Gastroenterol.* November 2002;40(11):929–36.
37. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, u. a. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* Mai 2011;12(5):489–95.
38. Donini LM, Poggiogalle E, Del Balzo V, Lubrano C, Faliva M, Opizzi A, u. a. How to estimate fat mass in overweight and obese subjects. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:285680.
39. Brockhaus Kleines Konversationslexikon. 5. Aufl. Leipzig: Brockhaus; 1911. S. 75. p.
40. Physical status: the use and interpretation of anthropometry : report of a WHO expert committee. Geneva; 1995.
41. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). *Monogr Ser World Health Organ.* 1966;53:3–271.
42. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9 Suppl 2:S64–73.
43. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clinical Nutrition.* Oktober 2012;31(5):583–601.
44. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* August 2003;22(4):415–21.
45. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* November 1981;34(11):2540–5.
46. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr.* Oktober 1974;27(10):1052–8.
47. Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr.* Oktober 1982;36(4):680–90.
48. Frost GS, Corish C. Reproducibility of upper-arm anthropometry in subjects of differing body mass. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 1989;2(6):403–6.

49. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Februar 2002;26(1 Suppl):1SA – 138SA.
50. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, u. a. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Februar 1987;11(1):8–13.
51. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, Wolman SL, Stewart S, Whitewell J, u. a. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med.* 22. April 1982;306(16):969–72.
52. Pereira Borges N, D'Alegria Silva B, Cohen C, Portari Filho PE, Medeiros FJ. Comparison of the nutritional diagnosis, obtained through different methods and indicators, in patients with cancer. *Nutrición Hospitalaria.* 2009;24:51–5.
53. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Burrows J, Lis CG, Grutsch JF. Prognostic significance of Subjective Global Assessment (SGA) in advanced colorectal cancer. *Eur J Clin Nutr.* Januar 2005;59(1):35–40.
54. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Dahlk SL, Lis CG. Can subjective global assessment of nutritional status predict survival in ovarian cancer? *J Ovarian Res.* 2008;1(1):5.
55. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* Juni 2003;22(3):321–36.
56. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr.* September 1996;64(3 Suppl):397S – 404S.
57. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.* April 1986;60(4):1327–32.
58. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, u. a. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* Oktober 2004;23(5):1226–43.
59. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr.* Juli 1988;48(1):16–23.
60. Data Input GmbH. Das BIA-Kompendium, III. Ausgabe. Digitaldruck Darmstadt GmbH & Co. KG; 2005.

61. Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* August 2000;72(2):496–501.
62. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* Dezember 1996;50(6):2103–8.
63. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol.* 10. Januar 1969;27(4):531–4.
64. Fredrix EW, Saris WH, Soeters PB, Wouters EF, Kester AD, von Meyenfeldt MF, u. a. Estimation of body composition by bioelectrical impedance in cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* Oktober 1990;44(10):749–52.
65. Simons JP, Schols AM, Westerterp KR, ten Velde GP, Wouters EF. The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. *Am J Clin Nutr.* April 1995;61(4):741–5.
66. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer R-P, 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.* August 2006;30(4):309–16.
67. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, u. a. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* September 2010;92(3):612–9.
68. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, u. a. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* Dezember 2004;80(6):1634–8.
69. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, u. a. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:37.
70. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, u. a. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:249.
71. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr.* Dezember 2004;92(6):957–62.

72. Mushnick R, Fein PA, Mittman N, Goel N, Chattopadhyay J, Avram MM. Relationship of bioelectrical impedance parameters to nutrition and survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* November 2003;(87):S53–6.
73. Wirth R, Volkert D, Rösler A, Sieber CC, Bauer JM. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr.* Dezember 2010;51(3):290–4.
74. Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Durán M, Rodríguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition.* September 2012;28(9):901–5.
75. Hackl JM. Bestimmung des Ernährungszustands. *Viszeralmedizin.* 2004;20(3):181–6.
76. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, u. a. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* Februar 2007;14(2):381–9.
77. Antoun S, Rey A, Béal J, Montange F, Pressoir M, Vasson M-P, u. a. Nutritional risk factors in planned oncologic surgery: what clinical and biological parameters should be routinely used? *World J Surg.* August 2009;33(8):1633–40.
78. Roza AM, Tuit D, Shizgal HM. Transferrin—A Poor Measure of Nutritional Status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 9. Januar 1984;8(5):523–8.
79. Shenkin A. Serum Prealbumin: Is It a Marker of Nutritional Status or of Risk of Malnutrition? *Clinical Chemistry.* 12. Januar 2006;52(12):2177–9.
80. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr.* März 1983;37(3):478–94.
81. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, u. a. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature.* 8. August 1985;316(6028):552–4.
82. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer Cachexia: Mediators, Signaling, and Metabolic Pathways. *Cell Metabolism.* 8. August 2012;16(2):153–66.
83. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KCH. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr.* Dezember 2007;26(6):667–76.
84. Lasheen W, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: myth or reality? *Support Care Cancer.* Februar 2010;18(2):265–72.

85. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. *Cancer*. 15. Januar 1989;63(2):330–4.
86. Banks WA. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition*. Mai 2001;17(5):434–7.
87. Scott HR, McMillan DC, Crilly A, McArdle CS, Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. Juni 1996;73(12):1560–2.
88. Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martinez D, Kiefer D, Vuocolo G, u. a. Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell*. 14. August 1987;50(4):555–63.
89. Jatoi A, Ritter HL, Dueck A, Nguyen PL, Nikceovich DA, Luyun RF, u. a. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer*. Mai 2010;68(2):234–9.
90. Wiedenmann B, Malfertheiner P, Friess H, Ritch P, Arseneau J, Mantovani G, u. a. A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol*. Januar 2008;6(1):18–25.
91. Wigmore SJ, Todorov PT, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor. *Br J Surg*. Januar 2000;87(1):53–8.
92. Cariuk P, Lorite MJ, Todorov PT, Field WN, Wigmore SJ, Tisdale MJ. Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. *Br J Cancer*. 1997;76(5):606–13.
93. Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, Price SA, Tisdale MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res*. 1. Juni 1998;58(11):2359–65.
94. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition*. Mai 1996;12(5):358–71.
95. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, u. a. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. Januar 2008;9(1):61–72.
96. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, u. a. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine

- tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 20. Juni 2008;26(18):3063–72.
97. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 15. Februar 2003;97(4):934–59.
98. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* August 2007;451 Suppl 1:S9–27.
99. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* März 2011;396(3):273–98.
100. WILLIAMS ED, SANDLER M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 2. Februar 1963;1(7275):238–9.
101. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* April 2004;1014:13–27.
102. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem.* Mai 1969;17(5):303–13.
103. Williams ED. Histological typing of endocrine tumors. *International histological classification of tumours.* 1980;23:46–52.
104. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch.* 1995;425(6):547–60.
105. Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, u. a. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* Dezember 2008;15(4):1083–97.
106. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, u. a. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol.* Juni 2010;23(6):824–33.
107. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, u. a. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer.* Dezember 2005;12(4):1083–92.

108. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, u. a. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* Oktober 2007;451(4):757–62.
109. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, u. a. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* Oktober 2006;449(4):395–401.
110. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* Oktober 1984;133(4):1710–5.
111. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, Organization WH. *Histological typing of endocrine tumours.* Springer; 2000.
112. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, u. a. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer.* 1. August 2011;117(15):3332–41.
113. Pape U-F, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, u. a. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 15. Juli 2008;113(2):256–65.
114. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, u. a. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 16. Mai 2012;104(10):764–77.
115. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.* 0004 Aufl. World Health Organization; 2010.
116. Maasberg S, Denecke T, Pascher A, Pape U-F. Neuroendokrine Neoplasien des gastroentero-pankreatischen Systems. *Onkologe.* 1. Juli 2012;18(7):627–42.
117. Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;90(4):349–63.
118. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, u. a. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* September 2010;21(9):1794–803.
119. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol A-M, Nilsson O, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors:

towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):162–6.

120. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G, Magnusson A, u. a. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg*. August 1987;206(2):115–25.

121. Reubi JC, Laissue J, Waser B, Horisberger U, Schaer JC. Expression of somatostatin receptors in normal, inflamed, and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Ann N Y Acad Sci*. 15. September 1994;733:122–37.

122. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*. Juli 2001;28(7):836–46.

123. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. *Nucl Med Commun*. Juli 1998;19(7):641–7.

124. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P, u. a. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun*. August 2002;23(8):727–34.

125. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, u. a. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer*. Juni 2008;112(11):2447–55.

126. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, u. a. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 1. Oktober 2009;27(28):4656–63.

127. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119.

128. Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135–56.
129. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med*. 21. Juli 1983;309(3):129–33.
130. Moertel CG, Rubin J, Kvols LK. Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol*. Juli 1989;7(7):865–8.
131. Pavel M. Medizinische Therapie und Chemotherapie von neuroendokrinen Tumoren. *Der Onkologe*. 2. Juli 2011;17:592–601.
132. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, u. a. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 1. Dezember 2004;22(23):4762–71.
133. Plöckinger U, Wiedenmann B. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*. August 2007;451 Suppl 1:S71–80.
134. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, u. a. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 10. Februar 2011;364(6):514–23.
135. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, u. a. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 10. Februar 2011;364(6):501–13.
136. Ruzniewski P, O'Toole D. Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:74–8.
137. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, u. a. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. März 2010;40(2):78–88.
138. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr*. September 1996;64(3 Suppl):423S – 427S.

139. Heitmann BL. Impedance: a valid method in assessment of body composition? *Eur J Clin Nutr.* April 1994;48(4):228–40.
140. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition.* Dezember 1996;12(11-12):749–62.
141. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr.* September 1986;44(3):417–24.
142. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* Oktober 1987;46(4):537–56.
143. Avram MM, Fein PA, Borawski C, Chattopadhyay J, Matza B. Extracellular mass/body cell mass ratio is an independent predictor of survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* August 2010;(117):S37–40.
144. Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Louvet C, Pillon D, Cadiot G, u. a. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology.* 2009;89(2):217–22.
145. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, u. a. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol.* Februar 2010;45(2):234–43.
146. Sahm M, Koch A, Schmidt U, Wolff S, Pross M, Gastinger I, u. a. [Acute appendicitis - clinical health-service research on the current surgical therapy]. *Zentralbl Chir.* Juni 2013;138(3):270–7.
147. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol.* September 2001;12(9):1295–300.
148. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17(4):909–18.
149. Pape U-F, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci.* April 2004;1014:222–33.

150. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. April 2004;53(4):549–53.
151. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1084–91.
152. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, u. a. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol*. Juli 1997;8(7):685–90.
153. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology*. 2009;89(4):471–6.
154. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, Diggs BS, Pommier RF. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery*. Dezember 2006;140(6):891–7; discussion 897–8.
155. Ahmed A, Turner G, King B, Jones L, Culliford D, McCance D, u. a. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer*. September 2009;16(3):885–94.
156. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res*. 1. Dezember 2008;14(23):7798–803.
157. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, El Assoued Y, Couvelard A, O’Toole D, u. a. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer*. 15. Januar 2007;96(1):49–55.
158. Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, Hu A, Farnell MB, Nagorney DM, u. a. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes. *J Am Coll Surg*. Juli 2012;215(1):117–24.
159. Ferrigno D, Buccheri G. Anthropometric measurements in non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. Oktober 2001;9(7):522–7.
160. Silva JB da, Maurício SF, Bering T, Correia MITD. The Relationship Between Nutritional Status and the Glasgow Prognostic Score in Patients with Cancer of the Esophagus and Stomach. *Nutrition and Cancer*. 2013;65(1):25–33.

161. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, u. a. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutr Cancer*. 2012;64(4):526–34.
162. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, u. a. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010;10:50.
163. Unsal D, Menten B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol*. April 2006;29(2):183–8.
164. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, SCRINIO Working Group, Amerio ML, Biffi R, u. a. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer*. August 2012;20(8):1919–28.
165. Amaral TF, Antunes A, Cabral S, Alves P, Kent-Smith L. An evaluation of three nutritional screening tools in a Portuguese oncology centre. *J Hum Nutr Diet*. Dezember 2008;21(6):575–83.
166. Orrevall Y, Tishelman C, Permert J, Cederholm T. Nutritional support and risk status among cancer patients in palliative home care services. *Support Care Cancer*. Februar 2009;17(2):153–61.
167. Pelzer U, Arnold D, Gövercin M, Stieler J, Doerken B, Riess H, u. a. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer*. 2010;10:86.
168. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, u. a. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J*. 2008;7:19.
169. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJD, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer*. Februar 2010;19(2):187–92.
170. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, u. a. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful

prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol.* 20. April 2013;31(12):1539–47.

171. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr.* April 2010;91(4):1133S – 1137S.

172. Tan BHL, Birdsell LA, Martin L, Baracos VE, Fearon KCH. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 15. November 2009;15(22):6973–9.

173. Wu B, Yin TT, Cao W, Gu ZD, Wang X, Yan M, u. a. Validation of the Chinese version of the Subjective Global Assessment scale of nutritional status in a sample of patients with gastrointestinal cancer. *Int J Nurs Stud.* März 2010;47(3):323–31.

174. Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 14. Juli 2010;16(26):3310–7.

175. Stobäus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *Br J Nutr.* April 2012;107(8):1217–20.

176. Maurício SF, da Silva JB, Bering T, Correia MITD. Relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with colorectal cancer. *Nutrition.* April 2013;29(4):625–9.

177. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr.* Dezember 2011;106(12):1773–8.

178. Attar A, Malka D, Sabaté JM, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T, u. a. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer.* 2012;64(4):535–42.

179. Buskermolen S, Langius JAE, Kruizenga HM, Ligthart-Melis GC, Heymans MW, Verheul HMW. Weight loss of 5% or more predicts loss of fat-free mass during palliative chemotherapy in patients with advanced cancer: a pilot study. *Nutr Cancer.* August 2012;64(6):826–32.

180. Laky B, Janda M, Kondalsamy-Chennakesavan S, Cleghorn G, Obermair A. Pretreatment malnutrition and quality of life - association with prolonged length of

hospital stay among patients with gynecological cancer: a cohort study. *BMC Cancer*. 2010;10:232.

181. Barret M, Malka D, Aparicio T, Dalban C, Locher C, Sabate J-M, u. a. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology*. 2011;81(5-6):395–402.

182. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, u. a. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 1. Januar 2013;24(1):152–60.

12. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Maasberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prävalenz, Schweregrad, Risikofaktoren und klinisches Outcome von Mangelernährung bei Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien – eine Querschnittserhebung und Langzeitbeobachtung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Datum

Unterschrift

13. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei einigen Personen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit auf unterschiedliche Art und Weise unterstützt haben.

Zu allererst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Sturm für die Überlassung des Themas, die Betreuung und Beratung während der Erstellung sowie die Begutachtung der Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz besonders herzlich bei Herrn Dr. med. Ulrich-Frank Pape für die intensive Begleitung bei der Erarbeitung des Themas, der Erhebung und Auswertung der Daten sowie die kritischen Beleuchtung und Korrektur der Dissertation bedanken. Seine Anregungen sowie seine inhaltliche und emotionale Unterstützung haben nachhaltig zum guten Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ferner möchte ich mich bei Frau Dr. Barbora Knappe-Drzikova für die Einarbeitung in das Thema und die Methodik sowie die Hilfe bei der Erfassung der Daten bedanken. Gern denke ich an die gemeinsame Zeit während der Datenerhebungsphase zurück. In diesem Zusammenhang bedanke ich mich ebenfalls bei Frau Dorothee Vonderbeck für Ihren Support bei der Datenerfassung.

Ein weiterer Dank gilt meiner Mutter Frau Dr. med. Gundula Maasberg für das Korrekturlesen sowie Ihre liebevolle und motivierende Begleitung während der Fertigstellung der Arbeit. Ebenso gilt mein Dank meinem Vater Dr. med. Michael Maasberg, der mich immer wieder ermuntert hat und so den Abschluss der Arbeit vorangebracht hat. Meinen beiden Eltern gilt ferner ein gemeinsamer Dank für die immerwährende Unterstützung und liebevolle Begleitung während des gesamten Studiums und bisherigen Lebens.

Schließlich und keineswegs zuletzt möchte ich Anne Bartens für endlose gemeinsame Tage vor dem Computer sowie ihre stetige Motivation und Unterstützung danken.

14. Lebenslauf (Curriculum Vitae)

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

15. Anhang – Studienbuch

Patientennummer: _____

Datum der Patientenerfassung: _____

Personenbezogene Daten

Patienten Nummer: _____

Name des Patienten _____

Geschlecht: M / W

Geburtsdatum: _____

Nebendiagnosen: _____

NET-spezifische Daten

Datum der 1. Diagnose: _____

Lokalisation des Primärtumors:

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Thymus | <input type="radio"/> Zökum |
| <input type="radio"/> tracheobronchopulmonal | <input type="radio"/> Colon ascendens |
| <input type="radio"/> Ösophagus | <input type="radio"/> Colon transversum |
| <input type="radio"/> Magen | <input type="radio"/> Colon descendens |
| <input type="radio"/> Duodenum | <input type="radio"/> Colon sigmoideum |

Anhang

Pancreas

hepatobiliär

Jejunum

Ileum

Appendix

Rectum

Prostata

Ovarien

Uterus

Andere _____

MEN-1 Syndrom

ja / nein

Mutation des MEN-1 Gens

ja / nein

Sicherung der Lokalisation durch:

OP-Präparat

MRT

Endoskopie

SRS

Röntgen-Thorax

Sonographie

CT

Andere

Lymphknotenmetastasen:

ja / nein

Lokalisation der LK-Metastasen: lokoregionär

weitere LK-Stationen

Fernmetastasen:

ja / nein

Lokalisation der Fernmetastasen:

hepatisch

intrabdominell

ossär

Peritonealkarzinose

pulmonal

zerebral

lienal

andere _____

Datum der Diagnosestellung der Metastasen: _____

Weitere Tumorerkrankungen:

ja / nein

Lokalisation: _____

Histologie

ja / nein

Anhang

- Fieber gastrointestinale Blutungen
 Andere: _____

- Hormonelles Hypersekretionssyndrom** ja / nein
Klassisches Karzinoidsyndrom ja / nein
 Flush sekretorische Diarrhö Karzinoidherz
 Bronchospasmus
Atypisches Karzinoidsyndrom ja / nein
 Flush Bronchospasmus
Zollinger-Ellison-Syndrom ja / nein
 Magen-Darm-Ulzera sekretorische Diarrhö Steatorrhö
 Maldigestion
Insulinom: ja / nein
 Nüchternhypoglykämie Neuroglykopenie
 Reversibilität nach Glucosegabe
Glukagonom ja / nein
 Diabetes mellitus nekrolytisches migratorisches Erythem
 Anämie
Verner-Morrison-Syndrom (WDHA) ja / nein
 wässrige Diarrhö Hypokaliämie Achlorhydrie (WHDA)
Somatostatinom ja / nein
 Steatorrhöen Diarrhöen Cholelithiasis
 Diabetes mellitus
GRHom ja / nein
 Acromegalie
ACTHom ja / nein
 Cushing-Syndrom
Nonfunktionelles NET ja / nein

Therapie

- Operation: ja / nein
OP-Datum _____
 R0 R1 R2 unbekannt

OP-Verfahren:

- Probelaparotomie
- Resektion Primarius
- Resektion Lebermetastasen/ Leberteileresektion
- Resektion anderer intraabdomineller Metastasen
- operative PE extraabdominell
- Resektion extraabdomineller Metastasen
- Andere

Lokal ablative Therapie:

- ja / nein
- TAE ja / nein
- TACE ja / nein
- RFTA ja / nein

Datum: _____

Antisekretorische Therapie:

- ja / nein
- Somtostatinanaloga u/o IFN
- Octreotide
- Sandostatin s.c.
- Sandostatin LAR
- Lanreotide
- Lanreotide s.c.
- Lanreotide Autogel
- PPI-Inhibitoren
- Diazoxid
- Serotoninantagonisten
- 5-HT-3-Antagonisten
- Andere
- nicht bekannt

Seit wann: _____

Chemotherapie: ja / nein

Beginn: _____

Art des Chemotherapeutikums: _____

Radiotherapie: ja / nein

- OctreoTer
- Yttrium-DOTATOC
- nicht bekannt
- Andere

Ernährungsspezifische Daten:

ambulant

stationär

Datum der Erfassung: _____

Gewicht: _____

BMI: _____

Gewichtsverlust letzten 6 Monate: <10% >10%

OAU: _____

Caliper (THF): _____

BIA-Messung: ja / nein

Phasenwinkel: _____

ECM/BCM-Index: _____

Labor: ja / nein

Albumin: _____

Transferrin: _____

Lymphozytenzahl: _____ Leukozytenzahl: _____

CRP: _____

NRI: _____

NRS: 0 1-2 ≥ 3 absoluter Wert: _____

MUST: 0 1 ≥ 2

SGA: A B C

Aktueller Aufnahmegrund: _____

(zum Zeitpunkt der Erfassung)

Dauer des Aufenthaltes _____ (Tage)

Aktuelles Staging (Zum Zeitpunkt der Erfassung)

cTNM-Klassifikation ja / nein

Tis T1 T2 T3 T4 Tx

N0 N1 Nx

M0 M1 Mx

Staging gesichert durch:

<input type="radio"/> OP-Präparat	<input type="radio"/> MRT
<input type="radio"/> Endoskopie	<input type="radio"/> SRS
<input type="radio"/> Rö-Thorax	<input type="radio"/> Sonographie
<input type="radio"/> CT	<input type="radio"/> Andere

Neu aufgetretene Metastastasierung (zum Zeitpunkt der Erfassung)

Lymphknotenmetastasen: ja / nein

Lokalisation der LK-Metastasen: lokoregionär weitere LK-Stationen

Fernmetastasen: ja / nein

Lokalisation der Fernmetastasen:

<input type="radio"/> hepar	<input type="radio"/> intrabdominell
<input type="radio"/> ossär	<input type="radio"/> Peritonealkarzinose
<input type="radio"/> pulmonal	<input type="radio"/> zerebral
<input type="radio"/> lienal	
<input type="radio"/> andere	_____

Aktuelle Therapie (zum Zeitpunkt der Erfassung)

Operation: ja / nein

OP-Datum _____

Anhang

Chemotherapie: ja / nein

Beginn: _____

Art des Chemotherapeutikums: _____

Radiotherapie: ja / nein

OctreoTer nicht bekannt

Yttrium-DOTATOC Andere

Aktuelle Symptomatik (zum Zeitpunkt der Erfassung)

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> abdominelle Schmerzen | <input type="radio"/> Palpabler Tumor |
| <input type="radio"/> Subileus/Ileus | <input type="radio"/> paraneoplastisches endokrines Syndrom |
| <input type="radio"/> Gewichtsverlust | <input type="radio"/> Hypersekretionssyndrom |
| <input type="radio"/> Leistungsknick | <input type="radio"/> Ikterus |
| <input type="radio"/> Nachtschweiß | <input type="radio"/> Pneumonien, Husten, Hämoptoe |
| <input type="radio"/> Fieber | <input type="radio"/> gastrointestinale Blutungen |
| <input type="radio"/> Keine | <input type="radio"/> Andere: _____ |

Aktuelle weitere relevante Diagnosen (zum Zeitpunkt der Erfassung)

Aktuelle Hormonsymptomatik:

Aktuelles Serum CgA: _____ ng/l

Aktuelles 5-HIES/U/d: _____ $\mu\text{mol/d}$

Aktuelles 5-HIES/U: _____ $\mu\text{mol/l}$