

Pathogenese der Tumorkachexie

Die Tumorkachexie wird heute als ein eigenes Syndrom anerkannt. Eine frühe Sättigung und ungewollter Gewichtsverlust durch Fett- und Muskelabbau mit einer Abnahme der physischen Kapazität sind die Leitsymptome. Bei der Tumorkachexie liegt ein chronisch entzündlicher Zustand vor, mit einer Überexpression verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine, Prostaglandine und speziellen, vom Tumor selbst gebildeten Mediatoren. Alle diese Faktoren beeinflussen sowohl periphere wie auch zentrale Mechanismen, welche die Nahrungsaufnahme steuern. Der Appetit wird gehemmt, der Stoffwechsel wird verändert, Muskulatur und Fett werden abgebaut. Die Tumorkachexie beeinflusst die Lebensqualität, erhöht die Komplikationen während der Therapie und reduziert die Überlebenszeit.

Rémy Meier

Ein ungewollter Gewichtsverlust ist bei Tumorpatienten häufig und wird bei 15 bis 40 Prozent aller Erkrankten beobachtet, in fortgeschrittenen Stadien sogar bei nahezu 80 Prozent der Patienten (1). Dies beeinflusst die Lebensqualität, erhöht die Therapiekomplicationen und vermindert die Über-

lebenszeit (2, 3). Die Tumorkachexie ist immer noch schlecht definiert, wird heute jedoch allgemein als ein eigenes Syndrom anerkannt. Die wichtigsten Faktoren sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Im Vordergrund stehen Appetitlosigkeit, eine frühe Sättigung sowie ein ungewollter Gewichtsverlust, der durch einen Fett- und Muskelabbau zustande kommt. *Abbildung 1* zeigt eine klassische Krebspatientin, bei der das Fett und die Muskulatur durch den tumorbedingten Gewichtsverlust deutlich reduziert sind. Eine Abnahme der physischen Leistungsfähigkeit und eine gestörte Immunfunktion sind die Folgen.

Die Tumorkachexie ist eine multifaktorielle Störung, die mit komplexen metabolischen Veränderungen einhergeht (*Abbildung 2*). Dabei besteht ein Ungleichgewicht zwischen reduzierten anabolen und gesteigerten katabolen Mechanismen im Stoffwechsel der Tumorpatienten (4, 5). Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen findet man reduzierte Insulin-, Insulin-like growth-factor- und Schilddrüsenhormonwerte. Auf der anabolen Seite sind Cortisol und Glukagon erhöht. Im Weiteren spielen in diesem komplexen Geschehen auch inflammatorische Faktoren wie Zytokine eine wichtige Rolle sowie Mediatoren, die durch den Tumor selbst produziert werden (6, 7).

Anorexie und Gewichtsverlust bei Tumorpatienten – der Einfluss der Zytokine

Auffallend bei Tumorpatienten ist die gesteigerte Zytokin-Produktion. Beobachtet wurde bei diesen Patienten zudem eine Reihe von Mediatoren, wie Proteolyse-induzierender Faktor (PIF), Leukämie-hemmender Faktor (LIF) und ein Lipid-mobilisierender Faktor (LMF) (8–12), die vom Tumorgewebe selbst freigesetzt werden. Das komplexe Zusammenspiel all dieser Mediatoren beeinflusst sowohl die Anorexie (Appetitverlust, verringerte Nahrungsaufnahme, gesteigerter Energieverbrauch) als auch den Abbau der Skelettmuskulatur. Ausserdem deregulieren diese Substanzen den Metabolismus der Proteine, Fette und Koh-



Abbildung 1: Patientin mit Tumorkachexie

lenhydrate. So wurde gezeigt, dass verschiedene Zytokine (z.B. TNF- α , IL-1, IL-6) die Nahrungsaufnahme hemmen (13), die normalerweise durch periphere (z.B. Ghrelin, Leptin, Insulin) und zentrale Signale gesteuert wird (14–16). Unter dem Einfluss zytokinvermittelter negativer Signale verzögert sich die Magenentleerung, was zu einer frühen Sättigung führt. Über die Stimulation des Corticotrophin-freisetzenden Faktors (CRF), der eine vermehrte Produktion von Cortisol bewirkt und damit das Hunger- und Sättigungszentrum im Nucleus arcuatus negativ beeinflusst, wird zusätzlich das Hunger-stimulierende Neuropeptid Y (NPY) supprimiert (17, 18) (*Abbildung 3*). Bei Tumorpatienten be-

Tabelle: Definition der Tumorkachexie

- Frühe Sättigung
- Anorexie
- Gewichtsverlust
- Fett- und Muskelabbau
- Abnahme der physischen Kapazität
- Gestörte Immunfunktion

steht somit eine Hemmung des Appetits durch eine persistierende «scheinbare» Sättigung. Bei tumorkranken Ratten konnte kürzlich gezeigt werden, dass die reduzierten NPY-Spiegel nach der Tumorresektion wieder ansteigen (19). In einer weiteren Arbeit wurde im Übrigen nachgewiesen, dass sich die Nahrungsaufnahme bei tumorkranken Ratten durch die Gabe von Fischöl (Omega 3-Fettsäuren) steigern liess, und zwar über eine Stimulation von NPY und eine Hemmung des α -Melanozyten-stimulierenden Hormons (α -MSH), das Sättigungsreize auslöst (20).

Ein energetisches Gleichgewicht besteht, wenn sich Energieaufnahme und -verbrauch die Waage halten. Bei Tumorpatienten ist dieses Gleichgewicht erheblich gestört: Die Nahrungsaufnahme wird reduziert, gleichzeitig steigt jedoch der Energieverbrauch. Hier spielt auch eine über Zytokine (z.B. IL-1) vermittelte Freisetzung von Tryptophan eine Rolle. Tryptophan, eine essenzielle Aminosäure, ist eine Vorstufe von Serotonin, das wiederum als Precursor des appetithemmenden α -MSH dient (Abbildung 4). Bei Tumorpatienten werden erhöhte Tryptophanspiegel gefunden. Im ZNS wird Tryptophan über einen speziellen Transporter aus dem Plasma aufgenommen; dadurch steigt die Serotoninkonzentration, und es wird vermehrt α -MSH gebildet. α -MSH bindet im Hypothalamus an spezifische Melanocortinrezeptoren, was mit einer Hemmung der Nahrungsaufnahme und einem vermehrten Energieverbrauch einhergeht (21, 22). Interessanterweise kann dieser Mechanismus durch die Gabe verzweigtkettiger Aminosäuren (Leucin, Isoleucin, Valin) beeinflusst werden, denn sie konkurrenzieren an der Blut-Hirn-Schranke mit der Aufnahme von Tryptophan, sodass weniger α -MSH gebildet wird (23–25). Dadurch reduziert sich das Sättigungsgefühl, und der Appetit steigt wieder an (Abbildung 4 [26, 27]).

Stoffwechselveränderungen bei der Tumorkachexie

Von wesentlicher Bedeutung ist bei der Tumorkachexie ein persistierender inflammatorischer Zustand (7, 28). Akutphasenproteine (z.B. CRP) und Prostaglandine (z.B. PGE_2) werden bei diesen Patienten in erhöhten Konzentrationen gefunden. Es wurde auch gezeigt, dass Zytokine wesentliche meta-

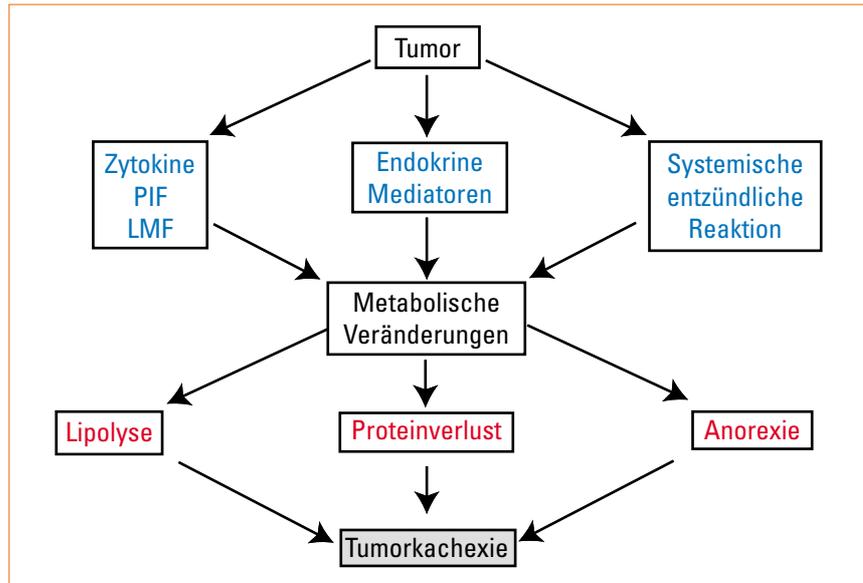


Abbildung 2: Pathogenese der Tumorkachexie

bolische Prozesse beeinflussen (29). Die zytokinstimulierte Cortisol- und Catecholaminfreisetzung führt zu einem erhöhten Grundumsatz mit nachfolgender Proteolyse der Muskulatur, wobei Cortisol vor allem den Muskelabbau stimuliert und die Catecholamine den Grundumsatz erhöhen (30). $TNF-\alpha$, IL-1 und IL-6 unterdrücken ihrerseits die Lipidsynthese und steigern die Lipolyse; ausserdem kommt es zu einer Hemmung der Fett- und Leberlipoproteinlipase-Aktivität, die Rezeptorenaktivität der LDL-Hepatozyten wird dagegen gesteigert (31, 32). Diese Störungen führen zu einer bei Tumorpatienten oft beobachteten Hypertriglyceridämie. Man findet bei ihnen zudem ein spezielles Protein, das als Lipid-mobilisierender Faktor (LMF) bekannt ist und vom Tumor synthetisiert wird. Das lipolytisch wirkende LMF stimuliert in den Fettzellen die Aktivierung der Adenylcyclase, sodass die Bildung von freien Fettsäuren und Glycerin gesteigert wird. Darüber hinaus ist bei der Tumorkachexie die Proteinsynthese reduziert, während die Bildung von Akutphasenproteinen (z.B. CRP) sowie die Proteolyse ansteigen. Parallel dazu reduziert sich die Albuminsynthese in der Leber (29). Zytokine wie $TNF-\alpha$ und IL-1 beeinflussen auch den Glukosestoffwechsel und steigern den Glukoseumsatz durch eine vermehrte Glukoneogenese in der Leber und eine verstärkte Cori-Zyklus-Aktivität (17, 33, 34). Dadurch wird die Laktatproduktion stimuliert, gleichzeitig besteht jedoch eine Glukoseintoleranz.

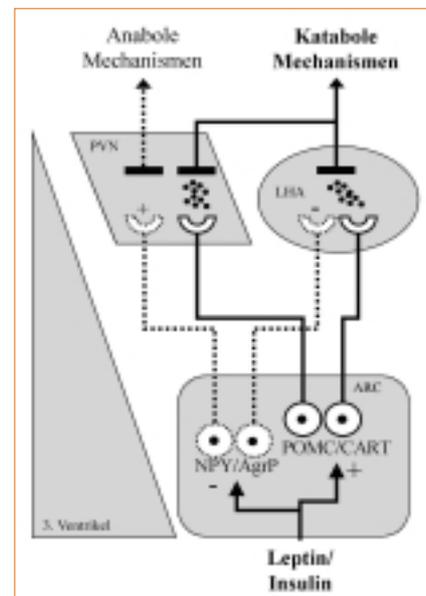


Abbildung 3: Die wichtigsten Zentren und Mediatoren, in denen die Regulation der Nahrungsaufnahme erfolgt (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Wolfgang Langhans, Zürich)

Muskelabbau bei Tumorpatienten

Neben der Appetitlosigkeit ist der Muskelabbau ein weiteres typisches Symptom der Tumorkachexie. Der Verlust an Skelettmuskelmasse, der sowohl durch die reduzierte Proteinsynthese in der Muskulatur als auch durch die gesteigerte Proteolyse verursacht wird (35, 36), schränkt die Lebensqualität der Patienten erheblich ein und verschlechtert ihre Prognose. Bei diesem Vorgang spielt das ATP-abhängige Ubiquitin-Proteasomensystem (ATP-UPP) eine entscheidende Rolle (Abbil-

Ernährung bei Tumorpatienten

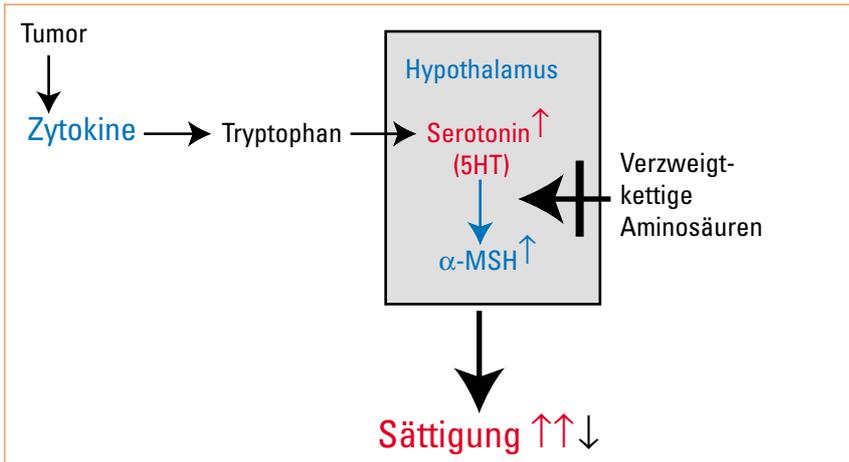


Abbildung 4: Zytokine/Aminosäuren und Sättigung

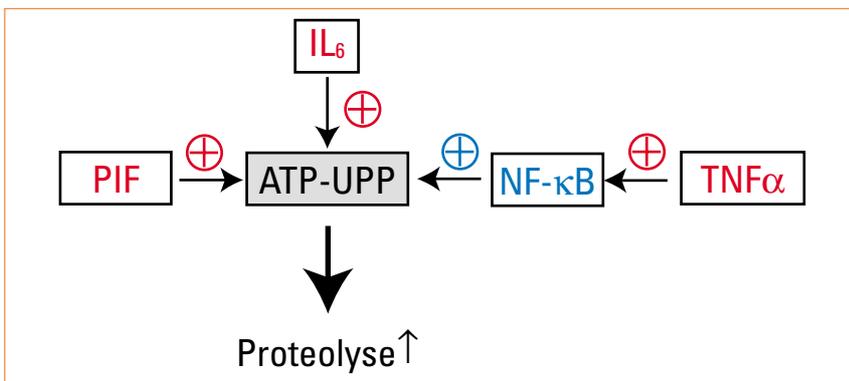


Abbildung 5: ATP-Ubiquitin – Proteosomen-System und Proteolyse bei Tumorpatienten

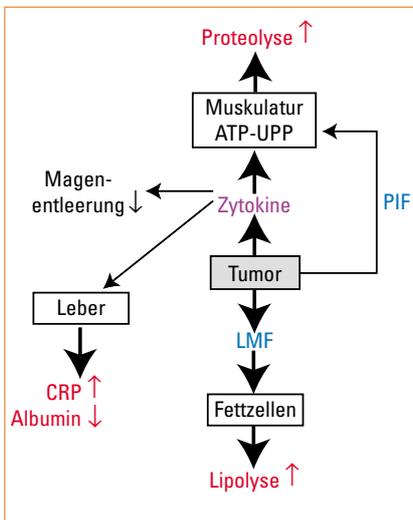


Abbildung 6: Zusammenspiel von Zytokinen, PIF, LMF bei der Tumorkachexie

Die Proteolyse der Muskulatur über ATP-UPP ist der eigentliche Mechanismus, der den Abbau der Muskulatur bei Tumorpatienten bewirkt. Das ATP-UPP-System moduliert darüber hinaus indirekt die Proteinsynthese durch eine Degradation der inhibierenden NF- κ B-Protein-Gen-Regulation. Die Zytokine TNF- α , IL-1, IL-6 tragen ebenfalls zur Induk-

tion des Muskelabbaus durch Aktivierung des ATP-UPP-Systems bei. TNF- α stimuliert ATP-UPP und aktiviert NF- κ B, einen intrazellulären Transkriptionsfaktor, der wiederum die Expression von ATP-UPP erhöht. Bei Patienten mit soliden Tumoren wurde gezeigt, dass die Ubiquitin-mRNA in der Muskulatur – im Vergleich zu Kontrollen – überexprimiert ist, was mit der Höhe des Gewichtsverlustes korreliert, die parallel mit dem mRNA-Spiegel verläuft. Bei Patienten mit Tumorerkrankungen und Gewichtsverlust wurde im Urin ein Glykoprotein, der Proteolyse-induzierende Faktor (PIF), nachgewiesen (10). PIF bewirkt ebenfalls einen Muskelproteinabbau durch Aktivierung der ATP-UPP-induzierten Proteolyse und reduziert die Proteinsynthese (39, 40). Verschiedene Substrate wie Omega-3-Fettsäuren, verzweigte Aminosäuren und TNF- α -hemmende Substanzen zeigen dagegen einen positiven Effekt auf den Muskelabbau, da sie in der Lage sind, die Proteolyse über das ATP-UPP-System zu verringern (41–43).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Pathogenese der Tumorkachexie sehr komplex ist. Zytokine, Prosta-

glandine, endokrine und tumoreigene Mediatoren sowie eine persistierende entzündliche Reaktion führen zu einschneidenden metabolischen Veränderungen, die den Fett- und Muskelabbau beschleunigen und im zentralen Nervensystem die Appetit- und Sättigungsregulation negativ beeinflussen (Abbildung 6). Die in den letzten Jahren gezeigten Ernährungsinterventionen mit spezifischen Nährsubstraten sowie Medikamenten haben gezeigt, dass diese negativen Prozesse bei der Tumorkachexie positiv beeinflusst werden können (13, 41, 43, 44). ■

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Rémy Meier
Leitender Arzt für Gastroenterologie,
Hepatology und Ernährung
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal
4410 Liestal
Tel. 061-925 21 87
Fax 061-925 28 04
E-Mail: remy.meier@ksli.ch

Literatur:

1. DeWys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR et al., Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients: Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69 (4): 491–497.
2. Andreyev HJN, 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* 1998; 34 (4): 503–509.
3. Gagnon B, Bruera E (1998): A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 1998; 55 (5): 675–688.
4. Palesty JA, Dudrick SJ, What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis* 2003; 21 (3): 198–213.
5. Douglas RG, Shaw JHF, Metabolic effects of cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 246–254.
6. Argilés JM, Busquets S, Lopez-Soriano FJ, Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 401–406.
7. Deans C, Wigmore SJ, Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 265–269.
8. Tisdale MJ, Mechanisms of Tissue Catabolism and Reversal in Cancer. *Aktuel Ernähr Med* 2001; 26: 116–120.
9. Henderson JT, Mullen BJ, Roder JC, Physiological effects of CNTF-induced wasting. *Cytokine* 1996; 8: 784–793.
10. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M, Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379: 739–742.
11. 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* 2000; 87 (1): 53–58.
12. McDevitt TM, Todorov PT, Beck SA, Khan SH, Tisdale MJ, Purification and characterization of a lipid-mobilizing factor associated with cachexia-inducing tumors in mice and humans. *Cancer Res.* 1995; 55: 1458–1463.

13. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F, Improving food intake in anorectic cancer patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 421–426.
14. Cummings DE, Purnell JQ, Weigle DS, Weight loss and plasma ghrelin levels. *N Engl J Med* 2002; 347: 1380–1381.
15. Flier JS, Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116: 337–350.
16. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG, Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
17. Inui A, Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52 (2): 72–91.
18. Behan DP, Grigoriadis DE, Lovenberg T, Chalmers D, Heinrichs S, Liaw C, De Souza EB, Neurobiology of corticotrophin releasing factor (CRF) receptors and CRF-binding protein: implications for the treatment of CNS disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 265–277.
19. Ramos EJ, Suzuki S, Meguid MM, Laviano A, Sato T, Chen C, Das U, Changes in hypothalamic neuropeptide Y and monoaminergic system in tumor-bearing rats: pre- and post-tumor resection and at death. *Surgery* 2004; 136 (2): 270–276.
20. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM, Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 427–434.
21. Madison LD, Marks DL, Anticatabolic properties of melanocortin-4 receptor antagonists. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 196–200.
22. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Inui A, Mantovani G, Rossi-Fanelli F, Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 408–414.
23. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F, Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 686–694.
24. Inui A, Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999; 59: 4493–4501.
25. Cangiano C, Cascino A, Ceci F, Laviano A, Mulieri M, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F, Plasma and CSF tryptophan in cancer anorexia. *J Neural Transm Gen Sect* 1990; 81 (3): 225–233.
26. Diksic M, Young SN, Study of the brain serotonergic system with labelled α -methyl-L-tryptophan. *J Neurochem* 2001; 78: 1185–1200.
27. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, Rossi-Fanelli F, Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 550–552.
28. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC, Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 325–331.
29. Esper DH, Harb WA, The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 369–376.
30. Morley JE, Thomas DR, Wilsen MMG, Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735–743.
31. Liao W, Floren CH, Upregulation of low density lipoprotein receptor activity by tumor necrosis factor, a process independent of tumor necrosis factor-induced lipid synthesis and secretion. *Lipids* 1994; 29: 679–684.
32. Feingold KR, Marshall M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C: Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1866–1872.
33. Leij-Halfwerk S, van den Berg JW, Sijens PE, Wilson JH, Oudkerk M, Dagnelie PC, Altered hepatic gluconeogenesis during L-alanine infusion in weight-losing lung cancer patients as observed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy and turnover measurements. *Cancer Res* 2000; 60: 618–623.
34. Tayek JA, A review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 445–456.
35. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr, NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000; 289: 2363–2366.
36. Wheeler MT, Snyder EC, Patterson MN, Swoap SJ, An E-box within the MHC IIB gene is bound by MyoD and is required for gene expression in fast muscle. *Am J Physiol* 1999; 276: C1069–1078.
37. Etlinger JA, Goldberg AL, A soluble ATP-dependent proteolytic system responsible for the degradation of abnormal proteins in reticulocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 74: 54–58.
38. Breen HB, Espat NJ, The ubiquitin-proteasome proteolysis pathway: potential target for disease intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 28: 272–277.
39. Lorite MJ, Smith HJ, Arnold JA, Morris A, Thompson MG, Tisdale MJ, Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). *Br J Cancer* 2001; 85: 297–302.
40. Smith HJ, Lorite MJ, Tisdale MJ, Effect of a cancer cachectic factor on protein synthesis/degradation in murine C2C12 myoblasts: modulation by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 1999; 59: 5507–5513.
41. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R (2005): Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005; 33: 8500–8511.
42. Costelli P, Baccino FM, Cancer cachexia: from experimental models to patient management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 177–181.
43. Mattox TW: Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 400–410.
44. Strasser F, Eating-related disorders in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11: 11–20.