

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Fasten als supportive Maßnahme bei Chemotherapien in der Onkologie

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe:
18.11.2016

Vorgelegt von:
Emilia Sachse

Betreuender Prüfer:
Herr Prof. Dr. Lorenz

Zweite Prüferin:
Frau Prof. Dr. Nannen-Ottens

Vorwort

Der Titel dieser Bachelorarbeit lautet „Fasten als supportive Maßnahme bei Chemotherapien in der Onkologie“. Meine Schwester, Pauline Sachse, machte mich als erste auf dieses Thema aufmerksam. Mein Interesse daran war direkt geweckt. Dennoch stellte die andauernde Auseinandersetzung mit Krebserkrankungen und deren therapeutischen Grenzen für mich eine persönliche Herausforderung dar. Meine grundsätzliche Hoffnung ist es, dass die Krankheit Krebs eines Tages nicht mehr als leidvoller, perspektivloser Schicksalsschlag gefürchtet sein wird. Der Weg zu diesem Ziel besteht in der Erforschung neuer Heilungsmethoden und Supportivmaßnahmen. Meine persönliche Hoffnung ist es daher, durch die Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes und die Formulierung weiterführender Fragen einen Beitrag zu dessen Voranschreiten leisten zu können.

In diesem Rahmen möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich fachlich und persönlich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer, Professor Jürgen Lorenz, der sich in ausführlichen Gesprächen meinen vielen Fragen stellte. Ebenfalls möchte ich meiner Zweitgutachterin, Professorin Silya Nannen-Ottens, danken, deren anfängliche themenbezogene Bedenken mir dabei halfen, kritisch statt euphorisch-naiv an dieses komplexe Thema heranzutreten. Herzlich bedanke ich mich auch bei Professor Andreas Michalsen für sein Vertrauen, da er mir entgegen meiner kühnsten Erwartungen sein unveröffentlichtes Studienmanuskript zur Verfügung stellte. Dessen beeindruckende Ergebnisse sind für meine Arbeit von essenzieller Bedeutung.

Ein besonderer Dank gilt darüber hinaus meiner Familie, auf deren Zusammenhalt und Unterstützung ich mich jederzeit verlassen kann. Ich danke meiner Mutter, Ruth Sachse, und meiner Schwester, Pauline Sachse, für die guten Einwände nach dem Korrekturlesen. Meiner Schwester, Klara Sachse, und meinem Freund, Mathieu Müller, danke ich für ihre ständigen aufbauenden Worte. Meinem Vater, Felix Sachse, danke ich für alles, was er mir mit auf den Weg gegeben hat. Ohne ihn hätte ich nie begonnen, Ökotoxikologie zu studieren.

Emilia Sachse

Hamburg, den 27.10.2016

I. Inhaltsverzeichnis

II. Tabellenverzeichnis	3
III. Abbildungsverzeichnis.....	4
IV. Abkürzungsverzeichnis.....	5
Zusammenfassung und Abstract.....	6
1. Einleitung.....	7
2. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen.....	10
2.1 Zellteilung	10
2.2 Phänotyp von Tumorzellen und Kanzerogenese.....	12
2.3 Grundzüge der Krebstherapie.....	14
2.3.1 Die Funktionsweise von Zytostatika	14
2.3.2 Nebenwirkungen von Zytostatika	15
3. Ernährungsmedizinische Grundlagen des Fastens bei Krebs	17
3.1 Historie der Fastentherapie	17
3.2 Fastenmethoden	18
3.3 Korrelation zwischen Kalorienzufuhr und Krebsinzidenz	19
3.4 Hypothese der Differentiellen Stressresistenz.....	21
3.5 Hypothese des Warburg-Effekts	25
3.6 Zusammenfassung	27
4. Methodik.....	27
5. Ergebnisse.....	30
5.1 Ergebnisse aus Tierversuchen	30
5.2 Ergebnisse aus klinischen Studien.....	34
5.2.1 Fallserie von Safdie et al. (2009)	36
5.2.2 Kontrollierte randomisierte Studie von de Groot et al. (2015)	37
5.2.3 Nichtkontrollierte randomisierte Dosisescalationsstudie von Dorff et al. (2016)	38
5.2.4 Randomisierte Cross-Over-Studie von Bauersfeld et al. (eingereicht)	40
6. Diskussion	42
6.1 Sicherheit, Durchführbarkeit und Kontraindikationen.....	42
6.2 Tumorregression und Remission im Tierexperiment.....	44
6.3 Fasteninduzierte Linderung der Nebeneffekte in klinischen Studien.....	46
7. Schlussfolgerungen und Ausblick.....	49
Literaturverzeichnis	54
Anlage.....	1
Eidesstattliche Erklärung.....	5

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Zytostatika und deren potenzielle Folgen	16
Tabelle 2: Gegenüberstellung verschiedener Fastenmethoden.....	18
Tabelle 3: Suchbegriffkombinationen der online Literaturrecherche.....	28
Tabelle 4: Auswirkung der Chemotherapie unter Begleitung intermittierender Nahrungskarenz auf die TumorgroÙe und die Remissionsrate in Tierexperimenten an Mäusen.....	31
Tabelle 5: Bisher durchgeführte klinische Studien zum intermittierenden Fasten während Chemotherapien	35

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Zellzyklus und dessen Kontrollpunkte; eigene Darstellung	11
Abbildung 2: Die Zusammenhänge zwischen Adipositas und der Krebsentstehung	20
Abbildung 3: Modell der Differentiellen Stressresistenz.....	22
Abbildung 4: Signaltransduktionswege der Differentiellen Stressresistenz ausgehend von IGF-1.	24

IV. Abkürzungsverzeichnis

AKT	-	Proteinkinase B
AL	-	ad libitum
AMPK	-	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
FoxO	-	Forkhead Transkriptionsfaktoren
HDSR	-	Hypothese der Differentiellen Stressresistenz
IF	-	intermittierendes Fasten
IGF-1	-	insulin-like-growth-factor 1 / Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
INK	-	intermittierende Nahrungskarenz
KRKS	-	kontrollierte randomisierte klinische Studie
RAF	-	Rat Fibrosarcoma
RAS	-	Rat Sarcoma

Zusammenfassung

Die vorliegende Bachelorarbeit bietet einen Überblick über das intermittierende Fasten als Supportivmaßnahme neben der chemotherapeutischen Behandlung von KrebspatientInnen. Eine systematische Literaturrecherche diente der Ermittlung des aktuellen Forschungsstandes. Auf Basis physiologischer und pathophysiologischer Grundlagen werden die Auswirkungen des Fastens auf gesunde Zellen mit denen auf Tumorzellen verglichen. Zwei auf empirischen Studien basierende Hypothesen vermuten eine Sensibilisierung der Tumorzellen für Zytostatika und einen gleichzeitigen Schutz gesunder Zellen vor deren Zytotoxizität. Erste klinische Forschung weist auf eine Bestätigung dieser Hypothesen hin: Diverse Nebenwirkungen der Chemotherapeutika konnten bei den PatientInnen durch intermittierende Fastenzyklen gelindert oder sogar ganz eliminiert werden. Tierexperimentelle Studien zeigen zudem eine fasteninduzierte Tumorregression und Erhöhung der Remissionsrate: Bei diversen Tumorarten konnte deren Wachstum gehemmt werden. Die Zytostatika konnten ohne daraus resultierende toxische Nebenwirkungen auf Dosierungen erhöht werden, die für Tiere unter artgerechter Ernährung letal waren. Trotz möglicher Bedenken hinsichtlich eines fasteninduzierten Gewichtsverlustes, erweist sich das intermittierende Fasten als sichere und durchführbare Methode. Dennoch werden in der vorliegenden Arbeit auch zu beachtende Kontraindikationen thematisiert. Zusammenfassend stellt sich das Fasten zur Unterstützung von Chemotherapien als wenig erforschtes Gebiet mit großem Potential heraus, das bislang jedoch noch viele Fragen ungeklärt lässt.

Abstract

The present bachelor thesis provides a review about intermittent fasting as a supportive intervention during chemotherapies in cancer patients. The current state of research was investigated by a systematic literature research. Based on physiological and pathophysiological background, the impacts of fasting on normal cells are compared to those on tumor cells. Two hypotheses that are based on empirical analysis suspect a sensitization of tumor cells for cytostatic drugs, while normal cells would gain a protection against the cytotoxicity. First clinical research now points to an affirmation of those hypotheses: By cycles of intermittent fasting various side effects of chemotherapeutic drugs could be reduced, or even completely eliminated. Furthermore, animal studies demonstrate a fasting-induced tumor regression, and enhanced remission rate: For diverse types of tumors the growth could be restrained. Without resulting toxic side effects, the dosage of cytostatic drugs could be increased to quantities that were lethal to animals fed a species-appropriate diet. Despite potential considerations concerning a fasting-induced weight loss, intermittent fasting proves to be a safe, and feasible method. In addition, possible contraindications are mentioned. In conclusion, fasting as a support to chemotherapies turns out to be a researched field that is poorly understood, but seems to be potential. Though, it still leaves many questions unanswered.

1. Einleitung

Krebserkrankungen stellen in Deutschland die zweithäufigste Todesursache dar (Robert Koch Institut 2015, S. 20). Im mittleren Lebensalter gelten sie sogar als bedeutendste Todesursache (Statistisches Bundesamt 2016, S. 3). Etwa ein Viertel aller krankheitsbedingten Sterbefälle in Deutschland (26%) wird durch bösartige Neubildungen verursacht (Statistisches Bundesamt 2016, S. 3). Nach Schätzungen des Robert Koch Instituts (2015, S. 20) wurden im Jahr 2012 rund 478.000 Krebserkrankungen neu diagnostiziert. Hochrechnungen für das Jahr 2016 prognostizieren diesbezüglich einen Wert von knapp 499.000 (Robert Koch Institut 2015, S. 20). Dies stellt einen Diagnoseanstieg von 4,2% innerhalb von vier Jahren dar. Es ist anzumerken, dass dieser nicht nur durch eine Zunahme der Krebserkrankungsrate erwartet wird, sondern auch aufgrund verbesserter und erweiterter Vorsorgeuntersuchungen, die zu einer vermehrten Diagnostizierung führen (Statistisches Bundesamt 2016, S. 20).

Unter einer Krebserkrankung wird die Bildung maligner Tumore aufgrund von Gendefekten oder veränderter Genexpression, insbesondere bei der Steuerung der Zellteilung, verstanden (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 3). Tumore umfassen allgemein maligne und benigne Veränderungen einer Zelle. Invasives Wachstum der Zelle und die Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasierung) kennzeichnen maligne, also bösartige, Neubildungen (Hübner 2014, S. 3). Krebserkrankungen werden in der Regel durch eine Kombination aus Chirurgie, Zytostatikatherapie und Strahlentherapie behandelt. In dieser Arbeit wird der Fokus auf die Zytostatikatherapie gelegt. Diese allgemein als Chemotherapie bekannten Medikamente hemmen die Zellvermehrung, indem sie in unterschiedlichen Weisen in den Zellteilungszyklus eingreifen (Hübner 2014, S. 55). Da sich die Wirkung der Medikamente nicht nur auf die Tumorzellen beschränkt, sondern diese auch gesunde Körperzellen betrifft, kommt es beim Einsatz einer Chemotherapie in den überwiegenden Fällen zu erheblichen toxischen Nebenwirkungen (Hübner 2014, S. 55). Diese beeinträchtigen maßgeblich die Lebensqualität der PatientInnen. Gleichzeitig werden in vielen Fällen ebenfalls langfristige Komplikationen, wie z.B. ein Tumorrezidiv hervorgerufen (Hübner 2014, S. 59-60). Die Schwere der akuten Nebenwirkungen stellt meist den Parameter für die Medikamentendosierung dar (Stamatiadis-Smidt et al. 2006). Erhebliche Nebeneffekte limitieren die Dosierung und somit auch die Effektivität der Therapie. Eine Aufgabe der Tumorthherapie liegt entsprechend darin, ein optimales Verhältnis im schmalen Grat zwischen Wirksamkeit und tolerierbaren Nebenwirkungen zu schaffen (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 56).

Die hohe Prävalenz und Mortalitätsrate bei Krebserkrankungen stehen den erheblichen therapeutischen Nebenwirkungen moderner zytostatischer Medikamente gegenüber. Hierdurch wird die Medizin vor eine komplexe Herausforderung gestellt: Diese besteht darin, präventive und kurative Lösungen zu finden, um die Lebensqualität und die Genesungsprognose der PatientInnen möglichst

positiv zu beeinflussen. Das bisherige Spektrum supportiver Therapien ist breit und reicht von traditionellen Praktiken über moderne Medikamente und Ernährungsinterventionen bis hin zu bedenklichen da gesundheitsgefährdenden Verfahren (Beuth 2011). In den vergangenen Jahren rückte auch das Fasten als supportive Maßnahme bei der zytostatischen Behandlung von Krebserkrankungen ins Visier empirischer Studien (Michalsen und Li 2013). Dies begründet sich wie folgt: Gesunde Körperzellen besitzen evolutionsbedingt die Fähigkeit, ihren Metabolismus auf Perioden der Nahrungsknappeheit einzustellen (Michalsen und Li 2013). Diese geraten demnach in einen Zustand, welcher das Überleben in den Vorder- und die Vermehrung in den Hintergrund stellt (Lee et al. 2012a). Hierdurch erlangen die gesunden Zellen eine Art Selbstschutz, welcher sie auch für zytostatische Mittel weniger angreifbar macht. Entartete Tumorzellen hingegen haben diese Anpassungsfähigkeit aufgrund von Gendefekten oder veränderter Genexpression mindestens teilweise verloren (Lee et al. 2012a). Somit bedeutet Nahrungskarenz für maligne Tumorzellen metabolischen Stress und eine intensivierte Angreifbarkeit durch die Chemotherapeutika (Lee et al. 2012a).

Das Fasten verfolgt als Supportivmaßnahme zur Chemotherapie die Heilung. Im Gegensatz zu anderen Supportivmaßnahmen, wie z.B. Antiemetika, strebt die Fastentherapie also keine palliative, sondern kurative Wirkung an (Cangemi et al. 2016). Die Prävention diverser chemotherapieassoziiierter Nebenwirkungen steht dabei ebenso im Fokus wie die Effektivitätssteigerung der Medikamente (Cangemi et al. 2016). Erste klinische Pilotstudien weisen bereits auf eine Linderung der Nebeneffekte hin: Safdie et al. (2009) zeigten in der ersten klinischen Fallserie zum intermittierenden Fasten (IF) eine erhebliche Linderung der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen. Die bislang größte kontrolliert-randomisierte klinische Studie über das IF während der zytostatischen Behandlung gynäkologischer Tumore befindet sich aktuell im Publikationsprozess (Bauersfeld et al. eingereicht). Im Rahmen dieser Untersuchung konnte durch Perioden des IF eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen während der Chemotherapie nachgewiesen werden (Bauersfeld et al. eingereicht). Diverse Tierexperimente demonstrieren zudem bereits eine Verbesserung der Krankheitsprognose: So demonstrierten z.B. Lee et al. (2012b), dass der Nahrungsentzug begleitend zur Chemotherapie bei Mäusen zu einer Reduktion der Tumore und einer höheren Remissionsrate führt. Mehrere *in vitro* Experimente befassen sich mit den intrazellulären Mechanismen, die für die beschriebenen, fundamental verschiedenen Auswirkungen des Nährstoffentzugs auf gesunde bzw. auf Tumorzellen verantwortlich sind: Z.B. identifizierten Raffaghello et al. (2008) spezielle Protoonkogen-Signalwege, die unter Fastenbedingungen ausschließlich in gesunden Zellen die Stressresistenz steigern.

Obwohl das Fasten als Therapie leicht durchführbar und kostengünstig ist, wird dieses dennoch erst seit wenigen Jahren überhaupt als Maßnahme in der Onkologie in Betracht gezogen (Michalsen und Li 2013). Dies ist auf den folgenden Konflikt zurückzuführen: Krebserkrankungen per se und speziell in Verbindung mit Chemotherapien lösen einen anhaltenden katabolen Stoffwechsel aus, welcher

oftmals zu einer erheblichen Tumorkachexie führt (Michalsen und Li 2013). Eine bestehende Unterernährung der PatientInnen kann deren Überlebenszeit negativ beeinflussen (Arends et al. 2015). Da ein Nahrungsverzicht ebenfalls zu einer Gewichtsreduktion führt, galten Fastentherapien bei Krebserkrankungen mit oder ohne Chemotherapie in der Vergangenheit als nicht durchführbar (Michalsen und Li, 2013). Die zunehmende Akzeptanz von Fastentherapien trotz bestehender Krebserkrankung und während der Gabe von Zytostatika stellt daher einen gedanklichen Wandel in der interdisziplinären Onkologie dar. Das IF steht zum momentanen Zeitpunkt noch weltweit im Fokus fortlaufender Studien onkologischer Forschungszentren (Michalsen und Li 2013).

Die vorliegende Arbeit untersucht auf Basis aktueller Fachliteratur und bisheriger empirischer Studien die folgenden Forschungsfragen:

1. *Welche Mechanismen differenzieren die Wirkung des Fastens während einer Chemotherapie auf gesunde Körperzellen im Vergleich zu Tumorzellen?*
2. *Wie muss das chemotherapiebegleitende Fasten durchgeführt werden, um die Sicherheit der PatientInnen zu gewährleisten und möglichst positive Auswirkungen auf deren Wohlbefinden, Lebensqualität und Krankheitsverlauf zu erhalten?*
3. *In Bezug auf welche Malignitätskriterien kann das Fasten den Krankheitsverlauf onkologischer PatientInnen positiv beeinflussen?*
4. *Welche Nebenerscheinungen der Zytostatika kann eine supportive Fastentherapie verringern?*

Der Aufbau dieser Arbeit setzt sich aus vier thematischen Schwerpunkten zusammen: Im ersten Teil werden zunächst die physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge der Zellteilung und Krebsentstehung sowie die Grundlagen der Zytostatika als Krebstherapie dargestellt (Kapitel 2). Ferner werden die historischen und therapeutischen Grundlagen des Fastens im onkologischen Einsatzgebiet erläutert sowie eine epidemiologische Korrelation der Kalorienzufuhr mit der Krebsinzidenz hergeleitet (Kapitel 3). Hier sollen die theoretischen Betrachtungen vertieft werden, die tumorspezifische Auswirkungen des Fastens im Vergleich zu gesunden Zellen kennzeichnen. Im anschließenden Methodenteil wird das Vorgehen bei der systematischen Literaturrecherche beschrieben (Kapitel 4). Der dritte Teil vorliegender Arbeit widmet sich der Ergebnisdarstellung (Kapitel 5). Im anschließenden Diskussionsteil werden die Ergebnisse miteinander verglichen (Kapitel 6). In diesem Rahmen werden die recherchierten Studien vor dem Hintergrund reflektiert, ob das Fasten als Supportivtherapie einer Chemotherapie empfohlen werden kann und welche Kontraindikationen gegebenenfalls bestehen. Darüber hinaus werden die Möglichkeiten einer Tumorsuppression sowie einer Linderung der chemotherapieassoziierten Nebeneffekte durch eine Fastentherapie bewertet. Die Arbeit schließt mit einer Beantwortung der Forschungsfragen und einem Ausblick auf mögliche zukünftige Studienansätze, die den Wert des Fastens zur Behandlung von Krebserkrankungen weiter belegen können (Kapitel 7).

2. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Dieses Kapitel befasst sich mit den Grundlagen der Zellbiologie, der Krebserkrankung und der Krebstherapie. Hierzu werden zunächst die Abläufe des Zellzyklus sowie dessen Kontrollmechanismen erläutert. Das anschließende Unterkapitel befasst sich mit der Kanzerogenese. In diesem Zuge werden zudem die essenziellen Merkmale von Tumorzellen benannt. Im Anschluss sollen zunächst die Grundzüge der Krebstherapie erläutert werden, um danach auf die Wirkungsweise von Chemotherapien einzugehen. Zuletzt werden die Nebenwirkungen zytostatischer Therapien auf Basis ihres Wirkmechanismus hergeleitet.

2.1 Zellteilung

Der Zellzyklus beschreibt die periodischen Vorgänge innerhalb der Zelle zwischen zwei Zellteilungen. Er gliedert sich in vier Phasen: G₁-, S-, G₂- und M-Phase (Boujard et al. 2014, S. 315). Die ersten drei Abschnitte werden als Interphase zusammengefasst. Während dieser werden in der Zelle alle Vorbereitungen für die anstehende Zellteilung getroffen. Die Interphase macht dabei etwa 90% der gesamten Zyklusdauer aus. Während der Mitose (M-Phase) teilen sich zwei identische Genome auf zwei Tochterzellkerne auf. Anschließend findet die eigentliche, mechanische Zellteilung statt. Aus der M-Phase gehen die geteilten Tochterzellen wieder in die G₁-Phase über (Boujard et al. 2014, S. 314). Im Folgenden werden die vier Phasen des Zellzyklus zusammenfassend dargestellt:

1. G₁-Phase: Die G₁-Phase dient dem Wachstum der Zelle sowie der Protein- und RNA-Synthese, fehlende Organellen werden gebildet. Die Zelle führt während dieser Phase ihre spezifischen Funktionen aus (Boujard et al. 2014, S. 314-315).

2. S-Phase: Die S-Phase wird durch Cycline eingeleitet und gilt als erste kritische Phase des Zellzyklus. Sie dient der DNA-Replikation als Vorbereitung der Zellteilung. Die S-Phase endet, sobald alle Chromatiden verdoppelt wurden (Boujard et al. 2014, S. 314-315).

3. G₂-Phase: Die G₂-Phase trifft die Vorbereitungen für die nachfolgende Mitose. Hierzu steigert sich die Synthese mitosespezifischer Proteine und der RNA. Durch vermehrten Flüssigkeitseinstrom vergrößert die Zelle zudem ihr Volumen (Boujard et al. 2014, S. 314-315).

4. M-Phase: Die Mitose gilt als zweite kritische Phase des Zellzyklus. Während dieser bilden sich zwei Tochterzellen mit dem identischen Genom der Mutterzelle (Boujard et al. 2014, S. 314). Hierzu wird zunächst die Kernhülle aufgelöst. Anschließend kommt es zur Verdichtung der während der S-Phase verdoppelten Chromatidsätze. Durch die Centrosom-Verdoppelung und die Ausbildung des mitotischen Spindelapparates kommt es zu einer Bipolarität innerhalb der Zelle (Boujard et al. 2014, S. 311-314). Infolgedessen werden die Chromatidsätze voneinander getrennt und gemeinsam mit den weiteren Mutterzellorganellen gleichmäßig auf die beiden Pole verteilt. Anschließend werden die Chromosomen neuentfaltet und die beiden Kerne wiederhergestellt (Boujard et al. 2014, S. 311-314). Die auf die beschriebenen Prozesse folgende, eigentliche Zellteilung wird als Zytokinese be-

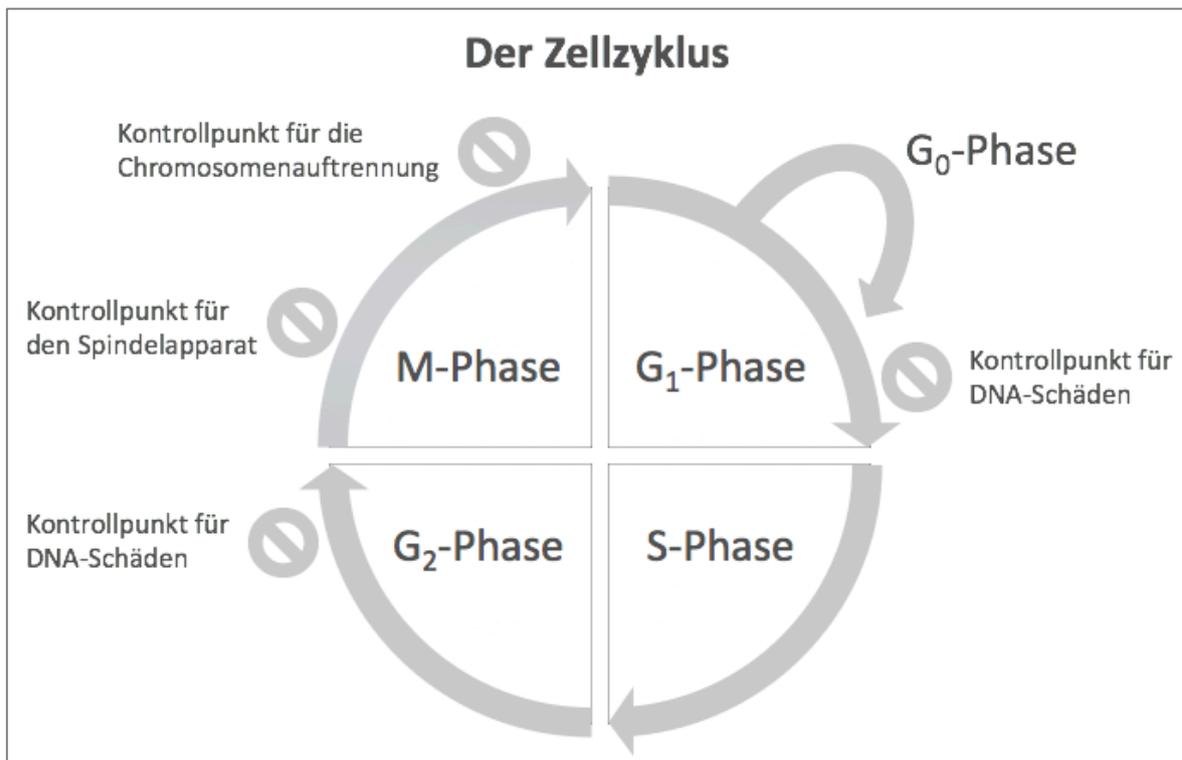


Abbildung 1: Der Zellzyklus und dessen Kontrollpunkte; eigene Darstellung
 Angelehnt an (Boujard et al. 2014, S. 315)

Beschreibung: Der Zellzyklus gliedert sich in die vier Phasen G₁, S, G₂ und M. Insbesondere vor und während der kritischen Phasen S und M schützen Kontrollpunkte vor der Multiplikation und Verbreitung geschädigter Erbinformation.

zeichnet. Während dieser werden die getrennten Zellkerne sowie jeweils etwa die Hälfte der mütterlichen Zellorganellen in zwei Tochterzellen aufgeteilt. Diese Trennung erfolgt über eine Einschnürung durch einen kontraktiven Ring aus Aktin- und Myosinfilamenten, sodass die Zellmembranen an dieser Stelle miteinander verschmelzen (Boujard et al. 2014, S. 310-311).

Unter bestimmten Umständen können differenzierte Zellen ihre Fähigkeit zur Zellteilung verlieren (Boujard et al. 2014, S. 314). Dann verlassen sie den Zellzyklus und gehen in die G₀-Phase über. Diese Zellruhe ist in vielen Fällen reversibel. Dennoch wird in den meisten ruhenden Zellen schließlich die Apoptose, der programmierte Zelltod, eingeleitet (Boujard et al. 2014, S. 314). Auslöser für den Eintritt in die G₀-Phase können unterschiedliche Stressoren, wie z.B. Nahrungsknappheit, sein (Padilla und Ladage 2012; Raffaghello et al. 2008).

Im Zellzyklus wird der Eintritt der Zelle in die kritischen S- und M-Phasen durch Kontrollpunkte reguliert (Boujard et al. 2014, S. 314). Aufgrund der erhöhten Kernaktivität ist das Genom während der S-Phase besonders anfällig für Schäden durch Mutagene, wie z.B. Zytostatika. Die M-Phase gilt wegen der freiliegenden Chromosomen als kritische Phase, da es bei einer unvollständigen Trennung zu Aberrationen kommen kann. Die benannten Kontrollpunkte dienen dazu, solche Schädigungen zu erkennen. Somit wird die Multiplikation und Verbreitung geschädigter Erbinformation – und entsprechend die Entartung der Zelle – verhindert (Boujard et al. 2014, S. 314). An den Kontrollpunkten

werden die replizierte DNA auf Vollständigkeit und mögliche Schäden, die Zelle hinsichtlich ihrer Größe sowie die Chromosomen hinsichtlich ihrer korrekten Anordnung in der Äquatorialebene überprüft (Boujard et al. 2014, S. 314). Werden bei den Kontrollen Anormalitäten erkannt, können entsprechende Signale eine Reparatur der Läsionen oder, wenn diese nicht erfolgt, die Apoptose induzieren (Boujard et al. 2014, S. 316-318). Beispielsweise wird das Tumorsuppressorgen p53 aktiviert, wenn DNA-Schäden an einem der Kontrollpunkte erkannt werden (Boujard et al. 2014, S. 316-318). Über die Aktivierung des p21-Gens wird eine Zellzyklus-Arretierung eingeleitet, sodass DNA-Reparaturgene die Defekte wieder ausgleichen können. Geschieht dies nicht, so induziert p53 die Apoptose der Zelle (Boujard et al. 2014, S. 316-318).

2.2 Phänotyp von Tumorzellen und Kanzerogenese

Eine Krebserkrankung bezeichnet das Auftreten eines malignen Tumors (Hübner 2014, S. 3). Wie in der Einleitung bereits beschrieben, definiert sich der Begriff „Tumor“ sowohl als benigne als auch maligne Gewebsneubildung. Als maligne gilt ein Tumor, wenn dieser invasiv wächst und bzw. oder metastasiert (Hübner 2014, S. 3). Grundsätzlich lassen sich Malignome hinsichtlich ihres Ursprungsgewebes in epitheliale (Plattenepithel-, Adenokarzinome), mesenchymale (Sarkome), neuroektodermale und hämatopoetische Tumore unterteilen (Hübner 2014, S. 3). Tumorzellen weisen aufgrund von Mutationen einen grundlegend abweichenden Phänotyp auf als gesunde Zellen. Dies verdeutlicht sich auch anhand ihrer nachfolgend zusammengefassten Eigenschaften (Boujard et al. 2014, S. 456-457):

- Unbegrenzte, unkontrollierte Proliferation und daher hohe Zellteilungsrate
- Unabhängigkeit von wachstumshemmenden Signalen
- Invasion und Metastasierung
- Umgehung der Apoptose
- Unsterblichkeit
- Fähigkeit zur Angiogenese
- Veränderter Metabolismus (aerobe Glykolyse und Glutaminolyse).

Die benannten Eigenschaften und Fähigkeiten erlangen Zellen durch diverse Mutationen. Diese liegen zumeist in Genen, welche die Zelldifferenzierung und -proliferation, das Überleben, den Zell-Zell-Kontakt oder die Zellmobilität kontrollieren. Darüber hinaus sind oftmals ebenfalls DNA-Reparaturgene und die Telomerase von den Mutationen betroffen. Deren Entstehung infolge der Kanzerogenese lässt sich in bis zu fünf Phasen unterteilen, welche nachfolgend detailliert dargestellt werden:

1. Initiation: In einer Zelle werden irreversible Mutationen durch endogene oder exogene Einflüsse verursacht (Hübner 2014, S. 3). Diese Mutationen können sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen beinhalten (Hübner 2014, S. 5). Sie können also nicht nur die Basenpaare selbst betreffen, sondern auch deren Kennzeichen für den Ablesemechanismus. Wie im vorangegangenen

Unterkapitel erläutert, können die Zellzykluskontrollgene nun die Apoptose einleiten oder die Mutation durch Reparaturmechanismen beseitigen lassen. Geschieht dies nicht – etwa, weil von der Mutation ein Zellzyklusregulationsgen bzw. dessen Ablesemechanismus betroffen ist – persistiert die Mutation (Hübner 2014, S. 5). Die mutierte Zelle kann lange Zeit ruhen, bevor es zur Promotion kommt (Boujard et al. 2014, S. 466).

2. Promotion: Durch einen Wachstumsstimulus, z.B. durch Hormone stimulierte Wachstumsfaktoren, kommt es zur Proliferation der mutierten Zelle. Die Mutation wird dabei an die Tochterzelle weitergegeben. Es entsteht ein benigner Tumor im neoplastischen Stadium (Hübner 2014, S. 5).

3. Transformation: Durch die Akkumulation von Mutationen in Zellzyklusregulationsgenen vollzieht sich die Transformation in einen malignen Tumor (Hübner 2014, S. 4). Entscheidend sind hierbei die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen sowie die Umwandlung von Protoonkogenen in Onkogene innerhalb der Zelle (Hübner 2014, S. 3). Durch die Transformation entwickeln Tumorzellen neue Eigenschaften, wie z.B. die Autarkie in der Regulation ihres Wachstums oder den Verlust ihrer Apoptosefähigkeit. Die Zelle wird durch die Expressierung ihrer Telomerase immortalisiert und Signalkaskaden werden dereguliert (Hübner 2014, S. 4; Boujard et al. 2014, S. 459). Durch bislang ungeklärte Mechanismen verändert sich der Metabolismus der Tumorzelle von der oxidativen Phosphorylierung hin zur Glykolyse trotz aerober Bedingungen („aerobe Glykolyse“) (Vander Heiden et al. 2009). Dieses Phänomen wird als Warburg-Effekt bezeichnet und detailliert in Kapitel 3.5 dargestellt. Der Tumor gewinnt mit Erwerb dieser Eigenschaften zunehmend an Malignität.

4. Progression: Mittels der beschriebenen Veränderungen, insbesondere in Tumorsuppressorgenen und Protoonkogenen, kommt es zur Progression der Tumorerkrankung (Hübner 2014, S. 6). Eine weitere essenzielle Eigenschaft, die Tumorzellen benötigen um zu einem Tumorknoten heranzuwachsen, ist die Fähigkeit zur Angiogenese: Die zunehmende Anzahl an Tumorzellen erfordert die Neubildung von Gefäßen, um weitere Nährstoffe zu akquirieren (Hübner 2014, S. 6). Hierdurch kommt es zu der Progression eines Tumorzellhaufens zu einem zusammenhängenden Tumorschwulst.

5. Invasion bzw. Metastasierung: Über weitere genetische Veränderungen der Tumorzellen gewinnen diese zudem die Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung (Hübner 2014, S. 6): Während gesunde Gewebezellen in der Regel in ihrem Verband verbleiben, können invasive Tumorzellen den Tumorzellverband in umliegendes Gewebe verlassen. Über Lymph- oder Kapillargefäße können sich diese dann in andere Körperregionen ausbreiten und dort metastasieren (Hübner 2014, S. 6). Der Verlust ihrer ursprünglichen Funktion (Zellendifferenzierung) sowie die Fähigkeiten zu invasivem Wachstum und zur Metastasierung werden als Malignitätskriterien zusammengefasst (Anders und Häring 1986, 161).

2.3 Grundzüge der Krebstherapie

Aufgrund der Diversität von Krebserkrankungen existieren eine Reihe miteinander kombinierbarer Therapiemodalitäten für deren Behandlung. Hierzu zählen in erster Linie Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie (Hübner 2014). Diese können sowohl kurativ als auch palliativ eingesetzt werden. Begleitet werden die konventionellen Therapien zumeist von einer Schmerztherapie, da mehr als 70% aller Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung unter teils starken Schmerzen leiden (Hübner 2014, S. 74). Zudem erfordern die Nebenwirkungsprofile der unterschiedlichen Therapien entsprechende Supportivmaßnahmen (Hübner 2014, S. 92). Die vorliegende Arbeit fokussiert die Chemotherapie als kurative und palliative Behandlung. Ergänzend zur Chemotherapie ist auch der Einsatz der anderen genannten Therapiemodalitäten – Chirurgie und Strahlentherapie – möglich. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass diesbezüglich sowohl die therapeutische Absicht als auch das Nebenwirkungsprofil abweichen können (Hübner 2014, 54). Aus diesem Grund wird die Kombination verschiedener onkologischer Therapien im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht weiter betrachtet. Stattdessen wird der Analysefokus nachfolgend auf Chemotherapien gelegt.

2.3.1 Die Funktionsweise von Zytostatika

Eine Chemotherapie wird in der Onkologie zumeist in einer zyklischen Abfolge durchgeführt (Hübner 2014, 54). Dabei werden die zytostatischen Medikamente entweder einzeln (Monochemotherapie) oder als Kombination (Polychemotherapie) verabreicht. Sie können entweder kurativ, adjuvant, neoadjuvant oder palliativ eingesetzt werden (Hübner 2014, 54). Die Behandlung durch miteinander kombinierte Zytostatika bietet zwei grundsätzliche Vorteile gegenüber einer Monochemotherapie: Zum einen können unterschiedliche Wirkungen an der Zelle verbunden werden um Resistenzen vorzubeugen. Zum anderen ist es auf diese Weise potenziell möglich, Medikamente mit unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen einzusetzen, um eine Potenzierung ihrer Toxizität zu verhindern (Hübner 2014, 54-55). Trotz des breiten Spektrums zytostatischer Mittel besitzen diese ein gemeinsames Wirkprinzip: Sie verhindern die Zellvermehrung, indem sie den Zellteilungszyklus an spezifischer, jeweils unterschiedlicher Stelle stören (Hübner 2014, 55):

- **Alkylanzien** stellen eine kovalente Verbindung mit den Nukleotiden eines DNA-Stranges her oder führen zur Brückenbildung zwischen den Strängen. So wird die Bildung identischer neuer DNA-Doppelstränge während der S-Phase verhindert (Hübner 2014, 55).
- **Anthrazykline** gelten als zytostatische Antibiotika, da sie aus Bakterien gewonnen werden und einen vergleichbaren Wirkmechanismus aufweisen: Sie führen zu Bruchstellen der DNA und verhindern die RNA-Synthese während der G₁-Phase, indem sie in die Windungen der DNA-Stränge eindringen (Hübner 2014, 55).
- **Antimetabolite** verdrängen und ersetzen natürliche Stoffwechselbausteine, indem sie falsche Basen in Enzyme der DNA- und RNA-Synthese sowie der Purin- und Pyrimidin-Synthese einbauen. So führen sie in der G₁-Phase zu Strangabbrüchen (Hübner 2014, 59).

- **Taxane** hemmen die Depolymerisation an den Enden bereits gebildeter Mikrotubuli, sodass die Ausbildung und Funktion des Spindelapparates gestört wird. Der Zellzyklus gerät aufgrund der gehemmten Mitose zum Stillstand (Hübner 2014, 55).
- **Topoisomerase-Hemmstoffe** verhindern die entspannende Wirkung der Topoisomerasen auf die superhelikale DNA, indem sie deren Bindungskomplex stabilisieren. So entstehen während der DNA-Replikation in der S-Phase irreversible Bruchstellen (Hübner 2014, 55).
- **Vincaalkaloide** blockieren die Tubulinpolymerisation, wodurch es zu Beeinträchtigungen der Mikrotubuli kommt. So wird die Ausbildung und Funktion des Spindelapparates gestört, sodass die Spaltung der Chromosomensätze in der Mitose verhindert wird (Hübner 2014, 55).

Anhand der soeben erläuterten Wirkmechanismen zytostatischer Medikamente wird ersichtlich, dass hierdurch ausschließlich solche Zellen angegriffen werden, welche sich im Zellteilungszyklus befinden (Hübner 2014, 55). Aus dieser Erkenntnis kann die erwünschte, supportive Wirkung des Fastens bei Chemotherapien abgeleitet werden: Infolge der durch den Fastenstoffwechsel in vielen gesunden Zellen eingeleiteten Zellzyklusarretierung (G₀-Phase), reduziert sich für diese somit das Risiko für eine Zerstörung (Huisman et al. 2015). Gleichzeitig werden durch die Zytostatika zielgenauer Tumorzellen angegriffen (Lee et al. 2012b), da diese eine erhöhte Zellteilungsrate aufweisen (Hübner 2014, S. 4). Eine hohe Zellteilungsrate weisen unter normalkalorischer Ernährung auch bestimmte gesunde Körperzellen auf, z.B. Schleimhautzellen. Dies erklärt weshalb diese in vielen Fällen auch durch die Zytostatika beeinträchtigt werden. Hieraus können die nachfolgend dargestellten, unerwünschten Nebenwirkungen resultieren.

2.3.2 Nebenwirkungen von Zytostatika

Wie im vorangegangenen Kapitel bereits erwähnt, weisen die eingesetzten Chemotherapeutika eine teilweise erhebliche Toxizität auf, aus welcher oftmals auch eine Beeinträchtigung gesunder Zellen resultiert (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 55). Praktisch alle eingesetzten Zytostatika führen aus diesem Grund zu einer oder mehreren der in diesem Unterkapitel thematisierten Nebenerscheinungen (Hübner 2014, 54-60). Die nachfolgende Tabelle 1 bietet diesbezüglich einen Überblick.

Nebenwirkungen von Zytostatika	Potenzielle Folgen
Verdauungsstörungen: Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	→ Malabsorption, Nährstoffdefizite → Kachexie
Schleimhautschäden: Mukositis, Stomatitis, Gastritis	→ Malabsorption, Nährstoffdefizite → Kachexie
Geschmacksveränderungen:	→ Appetitverlust
Immun- oder Myelosuppression:	→ Infektionsanfälligkeit
Xerodermie:	→ Xerostomie

Nebenwirkungen von Zytostatika	Potenzielle Folgen
Stoffwechselveränderungen:	→ Antimetabolite wie Folsäureantagonisten → Insulin- und Blutglukoseschwankungen
Fatigue:	→ Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Wohlbefindens
Schlafstörungen	→ Erschöpfung
DNA-Schädigungen:	→ Tumorrezidiv
Kardiotoxizität:	→ Schädigungen des Herzens
Neurotoxizität:	→ Neuropathie
Pulmonale Toxizität:	→ Lungendysfunktion, Husten, Luftnot
Alopezie	→ Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Wohlbefindens

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Zytostatika und deren potenzielle Folgen (Hübner 2014, S. 56-60; Jordan et al. 2015, S. 294; Leitzmann et al. 2003, S.297)

Die Mehrzahl der häufig auftretenden Nebenwirkungen zytostatischer Therapien lässt sich durch deren zuvor dargestellten gemeinsamen Wirkmechanismus erklären: Dieser besteht in einer Hemmung der Zellteilung, wodurch die Regeneration und Reproduktion sich häufig teilender Zellen beeinträchtigt wird (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 55). Hiervon sind insbesondere Haut, Schleimhaut-, Blut- und Haarwurzelzellen betroffen (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 55). Aus letzterem ergibt sich die häufige Inzidenz von Alopezie. Zudem führt diese Beeinträchtigung oftmals zu Schädigungen, Entzündungen und Trockenheit der Haut und der Schleimhäute (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 55). Da der gesamte Verdauungsapparat von Schleimhäuten umgeben ist, wirkt sich eine zytostatische Therapie oftmals insbesondere auf die Verdauung negativ aus. Dies kann wiederum zu einer Malabsorption führen. Letztere geht mit einem gesteigerten Risiko für Nährstoffdefizite und der Ausbildung einer Kachexie einher (Arends et al. 2015). Viele PatientInnen weisen unter chemotherapeutischer Behandlung zudem eine erhöhte Infektanfälligkeit auf. Selbige ist vor allem auf eine Reduktion der Leukozyten infolge der gehemmten Teilung von Blut- und Knochenmarkszellen zurückzuführen (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 55).

Neben den zuletzt erläuterten, besonders häufig auftretenden unerwünschten Effekten zytostatischer Behandlungen kann es zu weiteren, seltener auftretenden Nebenwirkungen kommen. Diese können zu erheblichen langfristigen Schädigungen führen (Hübner 2014, 60). Sie resultieren aus der diversen medikamentenspezifischen Toxizitäten auf den menschlichen Organismus (Hübner 2014, 59-60). Je nach eingesetztem Mittel kann es neben Schädigungen des Lungengewebes, des Herzmuskels und des Nervensystems z.B. auch zu Auswirkungen auf den Blutglukose- und Insulinspiegel kommen (Hübner 2014, 60). Darüber hinaus sind alle Zytostatika potenziell mutagen, sodass auch Schädigungen der DNA zu den zu erwartenden Nebenwirkungen zählen. Hieraus resultiert das hohe Risiko

eines Tumorrezidivs als erhebliche Spätfolge (Hübner 2014, 60).

Aufgrund der Häufigkeit und Schwere der aufgezeigten Nebenwirkungen ist der Einsatz unterstützender Maßnahmen zusätzlich zur Tumorthherapie unumgänglich. Nur durch eine optimal angepasste Supportivtherapie können die individuellen Bedürfnisse der PatientInnen berücksichtigt und dadurch die Aufrechterhaltung ihrer Lebensqualität gewährleistet werden (Jordan et al. 2015).

3. Ernährungsmedizinische Grundlagen des Fastens bei Krebs

In diesem Kapitel werden die Grundlagen einer Fastentherapie bei Krebserkrankungen behandelt. Hierzu wird zunächst die evolutionäre und kulturelle Bedeutung des Fastens für die menschliche Spezies dargestellt. Weiterhin werden einige themenrelevante Fastenmethoden definiert, auf welche sich im späteren Verlauf der Arbeit vermehrt bezogen wird. Anschließend wird anhand einiger Populationsstudien die Korrelation zwischen der Nahrungsenergiezufuhr und dem Auftreten von Krebserkrankungen hergeleitet. Das darauffolgende Unterkapitel 3.4 stellt eine populäre Hypothese vor, die den Zusammenhang zwischen dem Fasten und einer Differenziellen Stressresistenz gesunder gegenüber Tumorzellen erklärt. In diesem Zuge werden speziell für die Differenzielle Stressresistenz essenzielle Signaltransduktionswege erläutert. Das letzte Unterkapitel dient der Darstellung der Warburg-Hypothese: Bei dieser handelt es sich um einen weiteren Erklärungsansatz für eine fasteninduzierte Sensibilisierung von Tumorzellen für Zytostatika.

3.1 Historie der Fastentherapie

Im Laufe der evolutionären und kulturellen Historie der Menschheit lässt sich der Aspekt der Nahrungskarenz in unterschiedlichen Kontexten beobachten. Diese sollen hier erwähnt, jedoch nicht weiter untersucht werden: Das Überleben über einen gewissen Zeitraum ohne zugeführte Nahrungsenergie ist eine Fähigkeit, die der Mensch seit jeher beherrscht (Leitzmann und Stange 2010, S. 168-169). Aus den Energie- und Nährstoffspeichern des Körpers leben zu können, ist eine der physiologischen Grundbedingungen für das Überleben einer Spezies (Michalsen und Li, 2013). Nur durch die Fähigkeit, den eigenen Stoffwechsel entsprechend anzupassen, konnten und können ganze Populationen Zeiten extremer Nahrungsknappheit überstehen (Michalsen und Li, 2013). Auch in der religiös-spirituellen Entwicklung der menschlichen Kulturen hat das Fasten seinen festen Platz. Da religiöse Prediger – wie u.a. Priester oder Schamane – lange Zeit parallel auch als Heiler (Ärzte) galten, gehen der religiös-spirituelle Aspekt und die medizinischen Wurzeln des Fastens nahezu fließend ineinander über (Leitzmann und Stange 2010, S. 168-169).

Der Einsatz des Fastens als medizinische Intervention geht auf die Beobachtung zurück, dass viele Infektionen und akute Erkrankungen zu einer anorektischen Reaktion des Körpers führen (Michalsen und Li, 2013). Erste medizinische, nichtreligiöse Empfehlungen des Fastens gehen auf die europäische Antike zurück: Die griechischen Ärzte Hippokrates von Kos, Galenos von Pergamon und der Philosoph Sokrates verschrieben ihren PatientInnen bzw. SchülerInnen Nahrungsverzicht

(Leitzmann und Stange 2010, S. 168-169). Seither wurden diverse Fastenmethoden entwickelt und erforscht, welche im nachfolgenden Unterkapitel dargestellt werden. Im Zuge dieser Entwicklung wurden zudem verschiedene Anwendungsgebiete des medizinischen Fastens erkannt. Eine ausführliche Übersicht hinsichtlich der verschiedenen Indikationen für eine Fastentherapie bieten Michalsen und Li (2013) in ihrem Review sowie die Leitlinien zur Fastentherapie von Wilhelmi de Toledo et al. (2013).

Nach Ansicht der Verfasserin lässt sich die Natürlichkeit und Durchführbarkeit des Fastens durch die historisch immer wiederkehrende Notwendigkeit, nahrungsknappe Phasen zu überleben, begründen. Für den weiteren Verlauf dieser Arbeit besteht die wichtigste Erkenntnis dieses Unterkapitels darin, dass der menschliche Metabolismus naturgemäß die Fähigkeit besitzt, sich an unerwartete, kurze sowie lange Perioden der Nahrungsknappheit anzupassen.

3.2 Fastenmethoden

Anhand der im Kapitel 3.1. dargestellten historischen Entwicklung des therapeutischen Fastens lässt sich die Vielfalt angewandter Methoden begründen: Im Verlauf der Jahrtausende wurden zahlreiche unterschiedliche Arten der Fastentherapie entwickelt (Leitzmann und Stange 2010, S. 183-184). Eine Auswahl der im Rahmen onkologischer Studien bis dato durchgeführten Fastenmethoden soll in diesem Unterkapitel beschrieben werden. Die Tabelle 2 bietet einen Überblick über die nachfolgend dargestellten Methoden.

Fastenmethode	Nährstoffprofil
Fastentherapie (z.B. Buchinger-Heilfasten)	<ul style="list-style-type: none"> • 200-500 kcal/Tag • Nährstoffaufnahme aus Flüssigkeiten, z.B. Obst- oder Gemüsesaft sowie Gemüsebrühe • Wasser ad libitum
Totales Fasten / Wasser-Fasten	<ul style="list-style-type: none"> • Nulldiät • Wasser, Tee und Kaffee bzw. nur Wasser ad libitum
Intermittierendes Fasten (IF)	<ul style="list-style-type: none"> • Zyklische Abfolge <ul style="list-style-type: none"> ○ 4-5 Tage Ernährung ad libitum ○ 2-3 Tage entweder Ernährung nach Fastentherapie oder 2-3 Tage totales Fasten • Maximal 500 kcal/Fastentag (bei Fastentherapie) • Wasser und Tee ad libitum
Konstante Kalorienrestriktion	<ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Kalorienzufuhr um 30-40% gesenkt

Tabelle 2: Gegenüberstellung verschiedener Fastenmethoden (Michalsen und Li, 2013)

Wie nachfolgend verdeutlicht wird, unterscheiden sich die aufgeführten Methoden insbesondere hinsichtlich ihrer Nährstoffzusammensetzung. Hieraus resultieren diverse Indikationen, Ziele und me-

tabolische Veränderungen (Michalsen und Li 2013, 446). Einige der aufgeführten Modalitäten erlauben während des Fastens noch geringe Mengen energieliefernder Nährstoffe, z.B. aus Säften oder Buttermilch. Andere Fastenkuren wiederum empfehlen eine strikte Nahrungskarenz und erlauben lediglich nichtkalorische Flüssigkeiten wie z.B. Wasser oder Tee (Leitzmann und Stange 2010, S. 183-184). Die Gemeinsamkeit in der Definition aller Fastenkuren ist hingegen die Freiwilligkeit des Nahrungsverzichts. Wird dieser zwanghaft durchgeführt, beispielsweise aus einer umweltkatastrophenbedingten Nahrungsmittelknappheit heraus, ersetzt sich der Begriff des Fastens durch den des Hungerns (Wilhelmi de Toledo et al. 2013). Im späteren Verlauf dieser Arbeit wird bei der Beschreibung von Tierexperimenten somit von Nahrungsentzug bzw. Nahrungskarenz gesprochen. Begonnen werden therapeutische Fastenkuren in der Regel mit einem Entlastungstag (Wilhelmi de Toledo, 2013). Während diesem wird eine vegetarische Diät verfolgt und die Nährstoffzufuhr auf etwa 1000 kcal am Tag gesenkt. Darauf folgen die Fastentage, deren Durchführung sich an den Vorgaben der jeweiligen Methode orientiert (Wilhelmi de Toledo, 2013). Die Fastenzeit endet mit dem Fastenbrechen: Traditionell wird dazu ein reifer Apfel langsam verzehrt. Auf das Fastenbrechen folgt der Kostaufbau. Dieser schreibt eine leichte lacto-vegetarische Diät vor. Innerhalb weniger Tage wird die tägliche Kalorienzufuhr von anfänglich 800kcal wieder auf eine ad libitum-Ernährung gesteigert (Wilhelmi de Toledo, 2013).

In den überwiegenden Fällen der im späteren Verlauf dieser Arbeit betrachteten Studien werden die Auswirkungen des IF betrachtet (s. Tabelle 2). Dessen Ablauf stellt sich wie folgt dar: Die PatientInnen bzw. die Versuchstiere ernähren sich außerhalb des Zeitpunkts der Chemotherapie-Infusion ad libitum (AL) (Michalsen und Li, 2013). Der Tag vor Beginn der Fastenzeit dient als Entlastungstag. Mindestens einen Tag vor der Infusion beginnt die Fastenperiode, während welcher sie angehalten sind, die maximal erlaubte Kalorienzufuhr nicht zu überschreiten (Michalsen und Li, 2013). Einige der in Kapitel 5 dargestellten Studien orientieren sich diesbezüglich an den Vorgaben einer Fastentherapie, andere basieren hingegen auf dem totalen Fasten (s. Tabelle 2). Einige Stunden bis Tage nach der Infusion bauen die PatientInnen ihre Ernährung schrittweise wieder auf. Es folgen die Rückkehr zur AL-Ernährung und gegebenenfalls weitere Fastenperioden (Michalsen und Li, 2013).

3.3 Korrelation zwischen Kalorienzufuhr und Krebsinzidenz

Die grundsätzliche Möglichkeit einer positiven Auswirkung des Fastens auf die Krankheitsprognose oder die Lebensqualität während Krebserkrankungen, geht auf die Beobachtung einer epidemiologischen Korrelation zwischen der Kalorienzufuhr und der Krebsinzidenz zurück (Byers und Sedjo 2015): Diverse Populationsstudien stellten bereits einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Kalorienzufuhr und dem vermehrten Auftreten diverser Krebserkrankungen her (Lichtman 2010; Li et al. 2009; MacInnis und English 2006; Key et al. 2003; Lofdahl et al. 2011). Diesbezüglich fassen Byers und Sedjo (2015) die bisherige Evidenz einer Korrelation zwischen Adipositas und einer

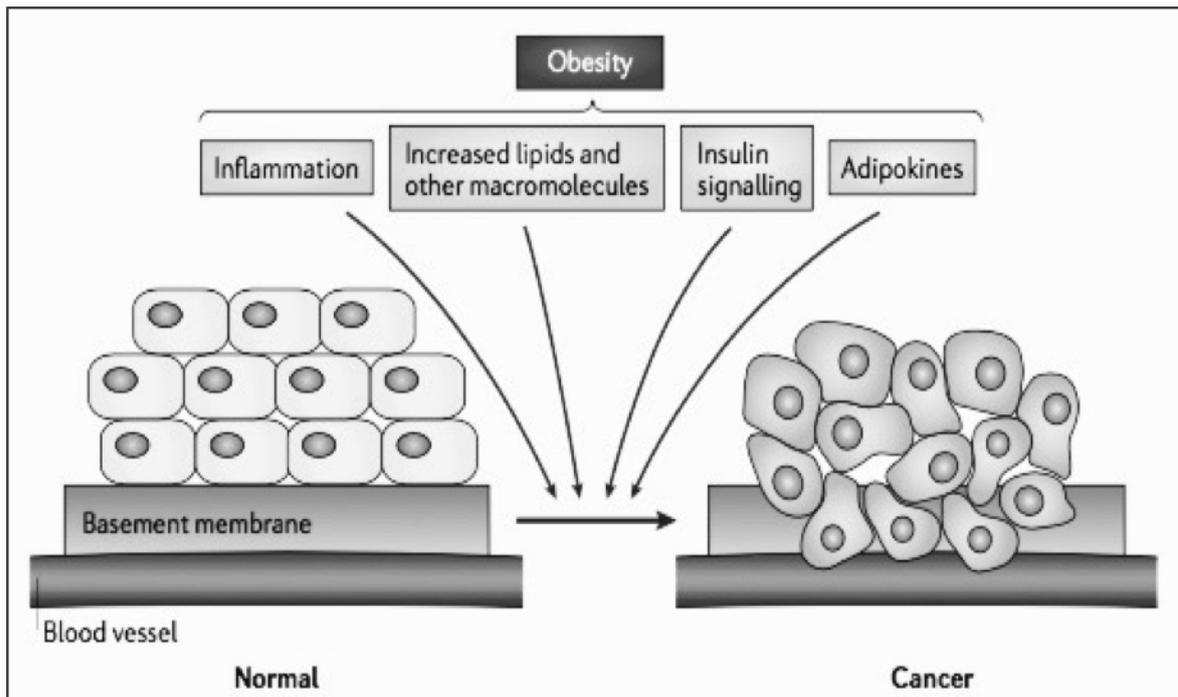


Abbildung 2: Die Zusammenhänge zwischen Adipositas und der Krebsentstehung
Entnommen aus: (Khandekar et al. 2011, S. 892)

Beschreibung: Ein Zusammenspiel aus gesteigerter Inflammation, erhöhten Lipid- und Insulinwerten sowie vermehrten Adipokinen werden als Hintergrund des erhöhten Krebsrisikos bei Adipositas vermutet.

gesteigerten Inzidenz von Mamma-, Ovarial-, Uterus-, Kolorektal-, Ösophagus-, Pankreas-, Gallenblasen-, Nieren-, und Prostatakarzinomen zusammen. Khandekar et al. (2011) demonstrieren in ihrem Review, dass Tumorerkrankungen seltener in Populationen auftreten, die eine chronisch geringe Kalorienzufuhr aufweisen. Retrospektive Langzeit-Kohortenstudien zur Mortalität nach gastrischer Bypass-Chirurgie zeigen zudem eine Verringerung der Krebsmortalität (Adams et al. 2007; Adams et al. 2009). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Gewichtsreduktion bzw. eine Reduktion der Kalorienzufuhr das Risiko für eine Tumorerkrankung nachhaltig verringern kann (Khandekar et al. 2011).

Khandekar et al. (2011) untersuchen in ihrem Review zudem die molekularbiologischen Mechanismen, durch die Adipositas zur Kanzerogenese beitragen kann (siehe Abbildung 2): Die Autoren vermuten die bei adipösen Personen oftmals gesteigerte Inflammation, erhöhte Lipidwerte (insb. Triglyceride) und Insulinwerte (aufgrund Insulinresistenz) sowie vermehrte Adipokine als Hauptursachen für ein erhöhtes Krebsrisiko. Die genannten Mechanismen gelten einzeln und in Kombination als bekannte Faktoren, die zur Metamorphose der gesunden zur malignen Zelle beitragen können (Khandekar et al. 2011). Mangels thematischer Relevanz wird an dieser Stelle jedoch auf die detailliertere Darstellung der soeben genannten Mechanismen verzichtet. Für den späteren Verlauf dieser Arbeit besitzt der Zusammenhang zwischen Insulinsignalen und der Kanzerogenese jedoch große Bedeutung (siehe Kapitel 3.4 und 5.3.1).

Aus der beschriebenen Korrelation sowie den aufgezeigten Mechanismen ergibt sich ein erster Hinweis auf die Möglichkeit, dass kalorische Restriktion – gleich welcher Art – als präventive und gegebenenfalls supportiv-kurative Maßnahme gegen Krebsleiden eingesetzt werden kann.

3.4 Hypothese der Differentiellen Stressresistenz

Die Hypothese der Differentiellen Stressresistenz (HDSR) beschreibt Unterschiede gesunder Körperzellen gegenüber entarteten Tumorzellen in deren Reaktionen auf diverse Stressoren (Senichkin et al. 2016). Einen bekannten Stressor stellt diesbezüglich die Nahrungskarenz dar (Senichkin et al. 2016). Somit handelt es sich bei der Hypothese der Differentiellen Stressresistenz (HDSR) um einen populären Erklärungsansatz für die Unterschiedlichkeit gesunder Körperzellen gegenüber Tumorzellen in der Reaktion auf Fastenbedingungen (Michalsen und Li, 2013): Die Fähigkeit, sich an diese anzupassen, ist eine physiologische Grundeigenschaft gesunder Körperzellen (Michalsen und Li 2013, 445). Die HDSR geht davon aus, dass Tumorzellen ebendiese Anpassungsfähigkeit verloren haben und daher fundamental anders auf kalorienrestriktive Konditionen reagieren als gesunde Körperzellen (Raffaghello et al. 2008; Lee und Longo 2011; Hanahan und Weinberg 2011).

Die genauen Mechanismen und Auslöser der Differentiellen Stressresistenz sind bislang noch nicht restlos erforscht (Senichkin et al. 2016). Konsens besteht jedoch dahingehend, dass nicht einzig und allein ein Gen, ein Signalweg oder ein anderer einzelner molekularer Mechanismus zu der fundamental unterschiedlichen Resistenz führt. Vielmehr werden dahinter zahlreiche Einzelfaktoren vermutet (Cangemi et al. 2016). Es besteht zudem die Hypothese, dass diese Faktoren abhängig von der Art des Tumors verschieden sein könnten (Senichkin, 2016; Cangemi et al. 2016). Im Folgenden soll eine Auswahl der am häufigsten in der Literatur beschriebenen Einzelmechanismen, die zur Differentiellen Stressresistenz führen, betrachtet werden. Hierzu wird sowohl auf die ursprünglichen Funktionen der Mechanismen, als auch auf deren Auslöser bzw. Inhibitoren im Zuge einer Nahrungskarenz eingegangen. Darüber hinaus sollen die jeweiligen Auswirkungen der betrachteten Mechanismen auf die Unversehrtheit gesunder Zellen sowie auf das Tumorwachstum dargestellt werden. Die Abbildung 3 dient hierbei der Veranschaulichung der im Folgenden betrachteten Mechanismen.

In ihrem Review erklären Lee et al. (2012a) die Differentielle Stressresistenz anhand eines Fähigkeitsverlustes entarteter Zellen: Aufgrund verschiedener Mutationen weisen Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen einige wesentlich veränderte Merkmale auf (Lee et al. 2012a). Zu den bedeutendsten Fähigkeiten der meisten Tumorzellen zählt ihre Unabhängigkeit von externen Wachstumssignalen: Sie sind in der Regulierung eigener Wachstumssignale autark und für externe, wachstumshemmende Signale unempfindlich (Lee et al. 2012a). Zu den hinter dieser Autarkie vermuteten Mechanismen zählen Mutationen verschiedener in den Zellzyklus eingreifender Gene, welche bereits im Kapitel 2.2 benannt wurden: Protoonkogene und Tumorsuppressorgene. Diese werden primär durch Wachstumshormone und -faktoren gesteuert (Lee et al. 2010; Lee et al. 2012a).

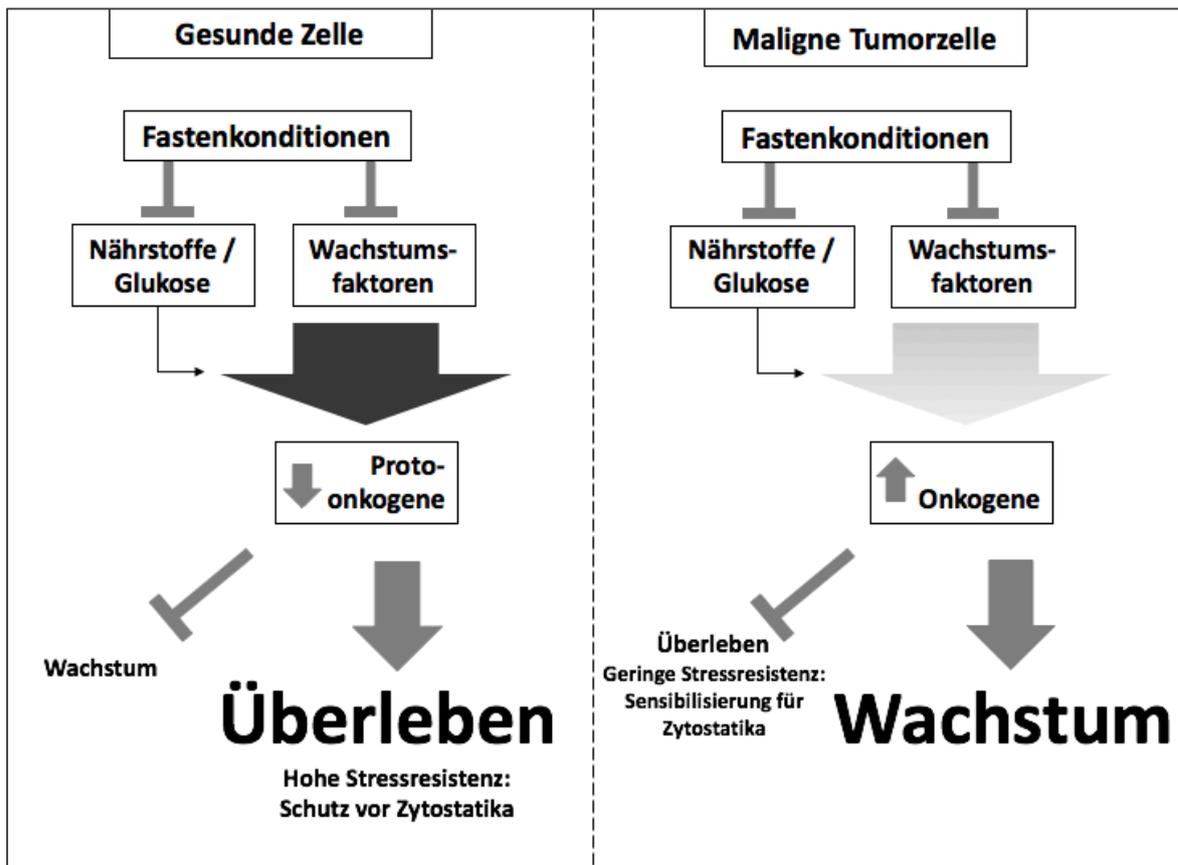


Abbildung 3: Modell der Differentiellen Stressresistenz

Eigene Darstellung, angelehnt an: (Lee et al. 2012a, S. 116).

Beschreibung: Während des Fastens kommt es zur Reduktion von Wachstumsfaktoren (z.B. IGF-1). Gesunde Zellen besitzen die Fähigkeit, darauf mit einem wachstumshemmenden Signal zu reagieren. Die Signalwege von Protoonkogenen werden herabreguliert. Das Überleben der Zelle wird in den Vordergrund gestellt und die Stressresistenz steigt. Maligne Tumorzellen haben diese Anpassungsfähigkeit verloren: Onkogene senden weiterhin wachstumsfördernde Signale aus. Die Vermehrung bleibt im Vordergrund, sodass die Tumorzelle sensibler für Stress wird.

Fastenbedingungen führen zu einer reduzierten Konzentration leicht verfügbarer Nährstoffe (Lee et al. 2012a). In Reaktion auf diese Reduktion sinkt ebenso der Spiegel an Wachstumsfaktoren, welche eine Verkürzung der G₁-Phase induzieren (Lee et al. 2012a; Vander Heiden et al. 2001). Auf diese Reduktion reagiert die Mehrheit normaler Körperzellen mit einem wachstumshemmenden Signal: Es kommt zur Herabregulierung der Signalwege entsprechender Protoonkogene und zur Aktivierung der Signalwege der Tumorsuppressorgene (Hanahan und Weinberg 2000; Xie et al. 2007; Vogelstein und Kinzler 2004). Folglich wird das Wachstum der gesunden Zelle gestoppt und ihr Schutz – auch vor Zytostatika – verstärkt (Keyomarsi und Pardee 2003; Blagosklonny und Pardee 2001; Blagosklonny und Darzynkiewicz, 2002). Die durch die Zellzyklus-Arretierung eingesparte Energie wird vermehrt in Reparatur- und DNA-Reparaturgenen investiert (Raffaghello et al. 2008; Blagosklonny und Pardee 2001). Dieser Zustand ist als eine Art Überlebensmodus zu verstehen: Das Überleben wird der Vermehrung übergeordnet (Lee et al. 2012a).

Da entartete Zellen – wie zuvor beschrieben – von externen Wachstumsfaktoren unabhängig sind,

reagieren diese nicht bzw. nur moderat auf deren fastenassoziierte Reduktion (Xie et al. 2007; Hanahan und Weinberg 2000): Entsprechende Genmutationen führen zum Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen bzw. zum Fähigkeitsgewinn von Onkogenen, weiterhin Wachstumssignale zu senden (Xie et al. 2007; Vogelstein und Kinzler 2004; Hanahan und Weinberg 2000). Die Tumorzelle befindet sich also trotz des Stresses einer Nahrungskarenz im Wachstumsmodus: Im Gegensatz zu einer gesunden Körperzelle wird in der entarteten Zelle die Vermehrung dem eigenen Überleben übergeordnet. Entsprechend teilt sich die Tumorzelle weiterhin. Das Wachstum ist jedoch mit einer verstärkten Angreifbarkeit durch zytostatische Mittel verbunden, da diese in den Zellteilungszyklus eingreifen (Lee et al. 2012a).

In diesem Zusammenhang wird in der Literatur am häufigsten der Insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) beschrieben, welcher als einer der Hauptmediatoren der Differentiellen Stressresistenz vermutet wird (Lee et al. 2010). Zusammenfassend erklärt sich dies wie folgt: Die IGF-1-Synthese nimmt unter kurzzeitigen Fastenbedingungen drastisch ab (Lee et al. 2010). Entsprechend reduziert sich ebenso die Wachstumssignalisierung über IGF-1-abhängige Protoonkogene bzw. Onkogene wie RAS oder Akt (Meynet und Ricci 2014).

Die Abbildung 4 dient der exemplarischen Veranschaulichung der nachfolgend dargestellten Signalwege und zellulären Mechanismen in Säugetierzellen. Als exemplarisch ist die Darstellung dieser Signaltransduktionswege insofern anzusehen, als dass lediglich eine Auswahl aus zahlreichen Mechanismen getroffen wurde. Aufgrund ihrer Komplexität ist von der Mehrheit der fastenassoziierten Mechanismen bislang nur wenig bekannt (Senichkin et al. 2016). Für die nachfolgende Darstellung wurden die nach Ansicht der Verfasserin am häufigsten in der Literatur dargestellten Signalwege der Differentiellen Stressresistenz ausgewählt:

Unter kurzzeitigen Fastenbedingungen senkt sich die IGF-1-Synthese trotz eines Anstiegs an Wachstumshormonen (Thissen et al. 1999). Der Signaltransduktionsweg von IGF-1 führt über die Bindung an seinen spezifischen Rezeptor (IGF-1R) zur Aktivierung des RAS/RAF/AMPK- und des PTEN/PI3K/Akt-Signalwegs (Lee et al. 2012a). Diese Kaskaden stimulieren unter normalen Umständen, d.h. auch bei AL-Ernährung, das Zellwachstum und die -proliferation. Gleichzeitig verhindern sie Zellreparaturmechanismen und die Apoptose (Yakar et al. 2005; Levine et al. 2006).

IGF-1 hemmt die PTEN-Phosphorylierung. Eine fasteninduzierte Reduktion des zirkulierenden IGF-1 führt entsprechend zur Aktivierung von PTEN (Hollander et al. 2011). Die Phosphatase PTEN reguliert den PI3K/Akt-Signalweg negativ, sodass eine PTEN-Aktivierung diesen hemmt, eine Inaktivierung hingegen zur Induktion des Signalweges führt (Hollander et al. 2011). Eine IGF-1-Reduktion führt demnach über die Phosphorylierung von PTEN zur Deaktivierung des PI3K/Akt-Signalwegs (Hollander et al. 2011). Durch die PTEN-induzierte Inaktivierung letztgenannter Kaskade wird die Akt-kodierte Zellvermehrung gehemmt. PTEN gilt daher als ein Tumorsuppressor, welcher

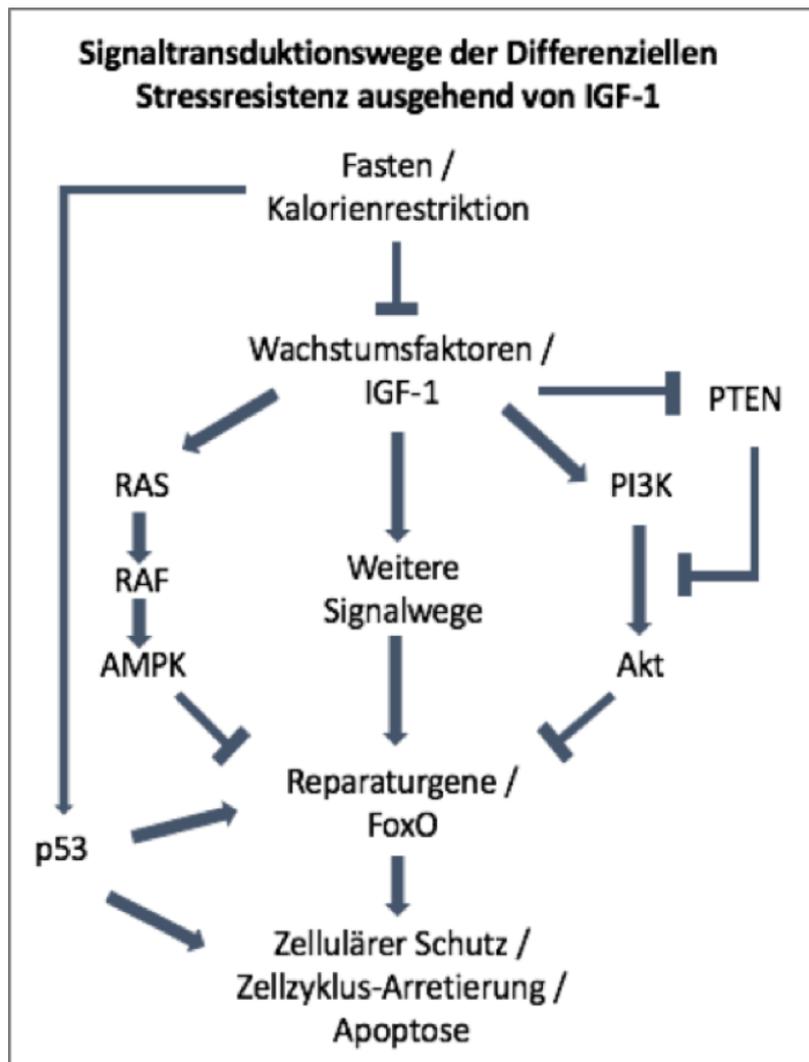


Abbildung 4: Signaltransduktionswege der Differenziellen Stressresistenz ausgehend von IGF-1
Eigene Darstellung, angelehnt an: Lee und Longo (2011, S. 3308); Meynet und Ricci (2014, S. 421); Lee et al. (2012a, S. 115)

Abkürzungen: IGF-1 (Insulin-like-Growth-Factor-1), RAS (Rat Sarcoma), RAF (Rat Fibrosarcoma), AMPK (Adenosinmonophosphat-activated Proteinkinase), PTEN (Phosphatase and Tensin homolog), PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase), Akt (Proteinkinase B), FoxO (Forkhead Transcription Factor), p53 (Protein p53)

Beschreibung: Durch Fasten bzw. Kalorienrestriktion reduziert sich die Genexpression der IGF-1-abhängigen Signalkaskaden RAS/RAF/AMPK und PTEN/PI3K/Akt. Dies führt zur vermehrten Expression von Tumorsuppressorgenen (z.B. PTEN und p53) und zur verminderten Expression der (Proto-) Onkogene (z.B. RAS und Akt). Der Zellzyklus kommt durch die fasteninduzierte Genexpression von p53 zum Stillstand. Die Aktivität von Reparaturgenen (z.B. FoxO) nimmt zu. Daraus resultieren zellulärer Schutz, eine Arretierung des Zellzyklus und bei irreparablen DNA-Schäden ggf. die Apoptose.

in vielen Tumorzellen infolge Mutationen inaktiviert ist (Hollander et al. 2011). Da IGF-1 zur Hemmung von PTEN führt, resultieren aus einer hohen IGF-1-Signalisierung verstärkte Wachstumssignale. Eine IGF-1-Reduktion geht entsprechend mit wachstumshemmenden Signalen einher (Lee et al. 2010). Diese verlangsamte Zellteilung gesunder Zellen infolge des IF bietet den Zytostatika eine geringere Angriffsfläche, da diese in den Zellteilungszyklus eingreifen (Lee et al. 2010).

Abhängig vom zirkulierenden IGF-1-Wert hemmt die Akt-Kinase die FoxO-Transkriptionsfaktoren (Lee und Longo 2011). Auch die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) hemmt die FoxO-Phosphorylierung (Greer et al. 2009). Einige FoxO-Transkriptionsfaktoren stimulieren die Apoptose (Tai et al. 2013). Darüber hinaus regulieren sie unter anderem die Persistenz von T-Zellen (Rao et al. 2012). Verschiedene Stressoren, wie u.a. der Nahrungsverzicht, aktivieren über die Expression von p53 indirekt die FoxO-Transkriptionsfaktoren und weitere Reparaturgene (Boujard et al. 2014, S. 316-318). Das Zusammenspiel von p53 mit Reparaturgenen wie FoxO wird aus diesem Grund als ein weiterer essenzieller Mechanismus des fastenassoziierten Schutzes gesunder Zellen vermutet (Lee et al. 2010; Feng 2010).

Wegen seiner wachstumsfördernden Auswirkungen über die beschriebenen Signalwege wird ein hoher IGF-1-Wert mit einem verstärkten Krebsrisiko in Verbindung gebracht, was durch epidemiologische Studien bestätigt wird (Price et al. 2012; Rohrman et al. 2012; Schmidt et al. 2014). Mutationen in den Genen, die die dargestellten Signalwege kodieren, gelten als essenzielle Faktoren für die Unabhängigkeit der Tumorzellen von externen Wachstumssignalen (Lee et al. 2012a). Beispielsweise finden sich RAS-Onkogene in etwa einem Viertel aller Tumorarten (Senichkin et al. 2016). Bei Epitheltumoren sind am häufigsten Genmutationen des PI3K/Akt-Signalweges feststellbar (Schmeisser et al. 2013). Aus diesem Grund wird IGF-1 eine essenzielle Bedeutung für die positiven Effekte des IF zugeschrieben (Meynet und Ricci 2014).

3.5 Hypothese des Warburg-Effekts

Wie bereits in Kapitel 2.2 erwähnt wurde, weisen Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen einen veränderten Metabolismus auf. Dieser zeichnet sich durch einen gesteigerten Glukoseverbrauch sowie erhöhte Laktatwerte aus. Bereits 1924 beschrieb Otto Warburg dieses Phänomen zum ersten Mal (Vander Heiden et al. 2009). Auch unter aeroben Bedingungen betreiben Krebszellen ihre Energiegewinnung somit vornehmlich durch Glykolyse und Glutaminolyse. Hierin besteht ein gravierender Unterschied zur ATP-Produktion normaler Zellen auf Basis oxidativer Phosphorylierung (Vander Heiden et al. 2009). Die Glykolyse stellt jedoch einen deutlich ineffizienteren Weg der Energiegewinnung dar: Tumorzellen benötigen für dieselbe Menge ATP die achtzehnfache Anzahl an Glukosemolekülen (Vander Heiden et al. 2009).

Zur Erklärung dieses Phänomens existieren unterschiedliche Hypothesen: Der im vorangegangenen Kapitel 3.4 beschriebene PI3K-Signaltransduktionsweg reguliert nicht ausschließlich das Zellwachstum, sondern auch den Glukosemetabolismus (DeBerardinis et al. 2008). Somit geht eine mutationsbedingte konstitutionelle Expression des PI3K-codierenden Gens neben einer ungehemmten Proliferation zusätzlich mit einer gesteigerten Glukoseaufnahme einher (DeBerardinis et al. 2008). PI3K wird daher als Auslöser für die Glykolyseabhängigkeit von Tumorzellen angesehen (Vander Heiden et al. 2009).

Eine andere Hypothese zur Glykolysepräferenz von Tumorzellen bezieht sich auf deren abnorm gesteigerte Zellteilung: Die laktazide Energiegewinnung über Glykolyse ist zwar ineffizienter bezüglich ihrer Energieausbeute aus Glukose, begünstigt aber offensichtlich eine schnellere Proliferation (Vander Heiden et al. 2009), da der Kohlenstoff aus dem entstehenden Laktat leichter in die Biomasse der Tumorzellen eingebaut werden kann (Vander Heiden et al. 2009).

Die aerobe Glykolyse und Glutaminolyse tragen zur Resistenz einiger Tumorzellen gegenüber Chemotherapeutika bei (Zhao et al. 2013). Dies lässt sich zum einen durch die Limitierung der Effektivität DNA-oxidativer Medikamente aufgrund der erhöhten Laktatproduktion und aufgrund einer Erhöhung von NADPH begründen (Zhou et al. 2010; Tamada et al. 2012). Zum anderen führt die verringerte oxidative Phosphorylierung zu einer Reduktion reaktiver Sauerstoffspezies, was mit einer geringeren Rate an DNA-Schäden einhergeht (Tome et al. 2012; Nogueira und Hay 2013). Aus diesen Gründen stellt eine Inhibition der Glykolyse und Glutaminolyse eine Möglichkeit dar, die Tumorzellen für Zytostatika zu sensibilisieren und das Tumorwachstum zu verlangsamen (Bianchi et al. 2015).

Bei ausreichenden Nährstoffressourcen stellt ihre Glykolyse-Abhängigkeit für Tumorzellen keine Existenzbedrohung dar. Erst bei einer Glukoseknappheit kann die Ineffizienz dieser Energiegewinnung zu einem ATP-Mangel führen (Vander Heiden et al. 2009). Dieser induziert in vielen Zellen die Apoptose (Izyumov et al. 2004; Vander Heiden et al. 1999). Gesunde Zellen können stattdessen auch ihren Zellzyklus arretieren (G_0 -Phase) und zum katabolen Metabolismus zurückkehren, sobald wieder ausreichend extrazelluläre Glukose vorhanden ist (Shaw et al. 2004; Lum et al. 2005). Dies kann nur aufgrund der im vorangegangenen Kapitel dargestellten nährstoffsensitiven Signalwege geschehen, welche in Tumorzellen jedoch häufig ihre Funktion verloren haben oder dauerexprimiert werden (Lee et al. 2010; Lee et al. 2012a; Meynet und Ricci 2014). Speziell dem PI3K/Akt-Signalweg wird hierbei besondere Bedeutung beigemessen: Dieser kann die Expression von Glukosetransportern sowie die Glukoseaufnahme regulieren (DeBerardinis et al. 2008). Eine Inhibition dieses Signalwegs geht daher nicht nur mit der bereits beschriebenen Stressresistenz gesunder Zellen, sondern ebenfalls mit einer Tumorregression einher (Engelman et al. 2008). Dies lässt sich dadurch begründen, dass eine extreme Glukoseknappheit zum Zelltod führen kann (Vander Heiden et al. 2001).

Aufgrund der dargestellten Mechanismen stellt eine Inhibition des Warburg-Effekts einen aktuellen Forschungsansatz für zukünftige Krebstherapien dar (Bianchi et al. 2015). In diesem Zuge ist auch das Fasten aufgrund damit assoziierter gesenkter Glukosewerte vermehrt Gegenstand der Forschung (Senichkin et al. 2016).

3.6 Zusammenfassung

Im Rahmen des 2. und 3. Kapitels der vorliegenden Arbeit wurden die Grundlagen des Fastens als supportive Maßnahme bei onkologisch eingesetzten Chemotherapien dargestellt. Hierzu wurden zunächst die Mechanismen der Zellteilung samt ihren Kontrollpunkten veranschaulicht. Anschließend wurde der Phänotyp von Tumorzellen anhand ihrer Entstehung hergeleitet. Im diesem Zuge wurde die Bedeutung von Mutationen in Tumorsuppressoren und Onkogenen für die ungehemmte Proliferation verdeutlicht. Nach einer kurzen Einführung in die Grundzüge der Krebstherapie wurde der Wirkmechanismus von Chemotherapien erläutert. Dieser besteht darin, die Zellteilung zu hemmen, indem in den Zellzyklus an spezifischer Stelle eingegriffen wird. Dieser Effekt betrifft jedoch auch gesunde Zellen und führt so oftmals zu den benannten Nebenwirkungen zytostatischer Mittel. Auch um diese unerwünschten Effekte der Chemotherapie zu verhindern, stellt das Fasten eine mögliche Supportivmaßnahme dar. Um diese in ihren verschiedenen Facetten zu verstehen, wurde zunächst die evolutionäre und kulturelle Bedeutung des Fastens für die menschliche Spezies dargestellt. Die Fähigkeit zur Nahrungskarenz stellte sich dabei als überlebensnotwendiger Phänotyp gesunder Körperzellen dar. An die Erkenntnis anschließend, dass der Nahrungsverzicht seit Jahrtausenden Bestandteil des menschlichen Lebens ist, wurden unterschiedliche Fastenmethoden definiert. Nachfolgend wurde die Möglichkeit, das Fasten als unterstützende Maßnahme bei Krebserkrankungen einzusetzen, anhand eines Zusammenhangs zwischen der Karzinogenese und einer erhöhten Kalorienzufuhr hergeleitet. Dieser Darstellung schloss sich die Veranschaulichung zweier Hypothesen an, die die Auswirkungen des Fastens auf gesunde Zellen mit denen auf Tumorzellen verglichen. Die HDSR beschreibt das Phänomen, dass Tumorzellen – im Gegensatz zu gesunden Zellen – nicht auf wachstumssteuernde Signale reagieren und sich somit trotz einer Nährstoffknappheit weiter teilen. Als einer der vermuteten Hauptmediatoren wurde an dieser Stelle der Signalweg des Wachstumsfaktors IGF-1 erläutert. Die Warburg-Hypothese vermutet die metabolische Umstellung der Tumorzellen auf eine aerobe Glykolyse als Grund für deren existenzielle Glukoseabhängigkeit. Dieser Hypothese zufolge kann eine Glukosereduktion über einen ATP-Mangel und eine verstärkte Sensibilisierung für DNA-oxidative Zytostatika zur Apoptose der Tumorzellen führen. Auf Basis dieser Grundlagen soll im folgenden Verlauf vorliegender Arbeit anhand empirischer Studien die bisherige Evidenz für die Auswirkungen des Fastens während Chemotherapien untersucht werden. Hierzu wird im folgenden Kapitel die Durchführung der systematischen Literaturrecherche wiedergegeben.

4. Methodik

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine evidenzbasierte Übersicht zum Potential und den Grenzen des Fastens als Supportivmaßnahme bei onkologischen Zytostatikatherapien herzustellen. Hierzu sollen zum einen die diesbezüglichen theoretischen Grundlagen geschaffen, als auch ein Überblick

über den aktuellen Stand der Forschung in diesem Gebiet gegeben werden. Die gesamte Arbeit stützt sich hierzu auf möglichst aktuelle Fachliteratur und empirische Studien.

Für die Darstellung der derzeitigen epidemiologischen Bedeutung von Krebserkrankungen für unsere Gesellschaft wurden Statistiken der jüngsten Erhebungen des statistischen Bundesamtes sowie des Robert-Koch-Institutes genutzt. Zur Untersuchung der physiologischen, medizinischen und pharmakologischen Grundlagen diente fachübergreifende Literatur zu onkologischen und diätetischen Themen aus mehreren Hamburger Bibliotheken. Darunter befanden sich die Universitäts- und Staatsbibliothek, die Bibliothek des Ärztlichen Vereins der Ärztekammer sowie die Fachbibliothek Life Sciences der Hochschule für Angewandte Wissenschaften.

Um den aktuellen Forschungsstand zum Fasten während Chemotherapien zu erforschen, wurde zunächst eine strukturierte Literaturrecherche in den Online-Literaturdatenbanken *PubMed*, *Dimdi*, *Scimedirect*, *Ebscohost* sowie *Google Scholar* betrieben. Gesucht wurde hierbei nach den Begriffen *Fasting*, *intermittent fasting*, *short term fasting*, *starvation*, *short term starvation*, *caloric restriction*, *cancer*, *tumor*, *cancer cells*, *tumor cells*, *therapy*, *chemotherapy*, *side effects*, *chemotoxicity*, *differential stress resistance*. Diese wurden nach einem dreiteiligen Schema miteinander kombiniert:

<ul style="list-style-type: none"> • Fasting • Starvation • Short term starvation • Short term fasting • Caloric restriction • Intermittent Fasting 	AND	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer • Tumor • Cancer cells • Tumor cells 	AND	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapy • Therapy • Differential stress resistance • Chemotoxicity • Chemotherapy side effects
---	-----	--	-----	---

Tabelle 3: Suchbegriffkombinationen der online Literaturrecherche

Folgende Untersuchungsthemen galten als Einschlusskriterien für die Auswahl der Studien:

- Der Einfluss des Nahrungsverzichts auf Tumorzellen im Vergleich mit gesunden Körperzellen
- Der Einfluss des Nahrungsverzichts auf die Effektivität zytostatischer Therapien
- Der Vergleich zwischen dem Einfluss des Nahrungsverzichts per se und zytostatischer Therapien per se auf Tumorzellen und gesunde Körperzellen
- Der Einfluss des Nahrungsverzichts auf das Profil und die Intensität der Nebenwirkungen zytostatischer Therapien
- Alternativen zum Fasten während Krebserkrankungen
- Epidemiologische Daten zum Zusammenhang zwischen der Krebsinzidenz und Kalorienzufuhr

Das Stadium, die Art und Lokalisierung der Tumore und Tumorzellen spielte für die Studienauswahl keine Rolle, ebenso wenig das Geschlecht oder die kulturelle Herkunft der PatientInnen. Ausgeschlossen wurden Studien, die sich mit dem Fasten als Prävention von Krebserkrankungen befassen. Zudem wurden weitere Studien ausgeschlossen, die sich mit anderen Arten des Fastens beschäftigen, wie z.B. der Nahrungsverzicht während des islamischen Ramadan-Festes, da dieser ebenfalls einen Verzicht auf Wasser impliziert.

Bei der beschriebenen Recherche sollten zunächst kontrollierte randomisierte klinische Studien (KRKS) bevorzugt ausgewählt werden. Hierzu wurde in den benannten Online-Literaturdatenbanken jeweils der Publikationstyp *clinical study* ausgewählt. Aufgrund der marginalen Studienlage von insgesamt nur drei publizierten KRKS, musste dieses Ausschlusskriterium jedoch vernachlässigt werden. Daher wurden weiterhin auch eine Fallserie, eine Kohortenstudie, in vivo Untersuchungen an Tiermodellen, in vitro Studien sowie Übersichtspublikationen verwendet.

Als weiteres Suchkriterium galt der Zeitpunkt der Veröffentlichung, welcher frühestens im Jahr 2006 liegen sollte. Da das untersuchte Thema erst vor wenigen Jahren ins Visier von Untersuchungen geriet, existieren dazu jedoch ohnehin kaum Publikationen, die vor dem Jahr 2008 veröffentlicht wurden. Ausgehend von den durch die Recherche gefundenen Studien wurde zudem auf darin zitierte Originalquellen zurückgegriffen, um die Ergebnisse gegebenenfalls noch weiter vertiefen zu können. Aus diesem Grund beziehen sich einzelne Informationen somit auf Publikationen vor 2006.

Die beschriebene Literaturrecherche wurde durch verschiedene Faktoren limitiert: Zum einen konnten nur drei klinische Studien zum Fasten während Chemotherapien gefunden werden. Darüber hinaus weist der überwiegende Teil klinischer Studien lediglich sehr kleine Stichprobengrößen auf, wodurch die Evidenz der Studienergebnisse als kritisch zu beurteilen ist. Die Evidenz aller ausgewählten Studien und Reviews variiert entsprechend der geringen Zahl an KRKS stark. Eine weitere Limitierung der durchgeführten Literaturrecherche stellte die Tatsache dar, dass die physiologischen und molekularbiologischen Grundlagen durch den bisherigen Forschungsstand nicht in Gänze erschlossen sind. So basieren einige Erklärungsansätze – z.B. hinsichtlich der HDSR – eher auf vermuteten als auf bewiesenen Zusammenhängen. Aus diesem Grund wurde versucht, den Fokus auf die bislang am intensivsten erforschten Mechanismen zu legen und Hypothesen bzw. Vermutungen eindeutig als solche zu kennzeichnen.

Im Zuge der Recherche nach KRKS wurde die Verfasserin zudem darauf aufmerksam, dass eine an der Charité Berlin durchgeführte Studie bereits beendet, jedoch bislang noch nicht publiziert wurde. Daraufhin wurde deren Studienleiter Andreas Michalsen per E-Mail kontaktiert und um ein Experten-Interview gebeten. Anstelle eines Interviews bot dieser an, die zur Publikation eingereichte Studie für die Bearbeitung dieser Arbeit zur Verfügung zu stellen. Diese Studie wird, wie in der Einleitung bereits erwähnt, unter dem Namen des federführenden Autors als „Bauersfeld et al. (eingereicht)“ zitiert. Sie stellt die vierte und bislang größte klinische Studie zum IF während Chemotherapien dar.

5. Ergebnisse

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden acht tierexperimentelle Studien ausgewählt und vier klinische Studien gefunden. Dieses Kapitel dient deren Ergebnisdarstellung. Hierzu werden im Unterkapitel 5.1 zunächst die Durchführung und Ergebnisse der ausgewählten Tierversuche wiedergegeben. Diese befassen sich überwiegend mit den Auswirkungen der intermittierenden Nahrungskarenz (INK) auf das Tumorwachstum sowie bzw. oder auf die Überlebens- und Remissionsrate. Anschließend werden im Unterkapitel 5.2 die Durchführung und die Ergebnisse der bis dato abgeschlossenen klinischen Studien nacheinander dargestellt. Im Gegensatz zu den Tierexperimenten beschäftigen sich diese ausschließlich mit den Auswirkungen des IF auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität der PatientInnen sowie auf das Auftreten und die Intensität chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen. Sich mit diesem Thema befassende tierexperimentelle Studien werden dabei aufgrund der deutlich höheren Evidenz klinischer Studien absichtlich außer Acht gelassen.

5.1 Ergebnisse aus Tierversuchen

Vor bereits mehr als einem Jahrhundert veröffentlichte C. Moreschi (1909) die erste Studie, die sich mit einer potenziellen Reduktion des Tumorwachstums bei Mäusen aufgrund kalorischer Restriktion befasste. Seit wenigen Jahren belegen nun erneut Experimente eine Potenzierung der Effektivität zytostatischer Mittel bei Versuchstieren unter Nahrungsentzug. Die Tabelle 4 stellt die im Folgenden erläuterten Ergebnisse ausgewählter in vivo Studien bezüglich einer Kombination der Zytostatikatherapie und einer Nahrungskarenz als Übersicht dar.

Lokalisation	Genaue Bezeichnung	Zytostatikum	Experimentelle Diät	Tumorgröße	Überleben und Remission	Referenz
Brust	MDA-MB-231-Mammakarzinom ^{a)}	Doxorubicin	4 x 48h Nahrungskarenz	↓ kurzzeitig; nach Therapie: ↑ Tumorprogression	n. u.	Lee et al. (2012b)
	4T1-Mammakarzinom ^{a)}	Cyclophosphamid	2 x 48h Nahrungskarenz	↓ langfristig	↑	Lee et al. (2012b)
	4T1-Mammakarzinom ^{a)}	Cisplatin	3 x 72h 50%-Kalorienrestriktion	0	↑	Brandhorst et al. (2013)
	4T1-Mammakarzinom ^{a)}	Cisplatin	3 x 60h Nahrungskarenz	n. u.	↑	Brandhorst et al. (2013)
Haut	B16-Melanom ^{a)}	Doxorubicin	1 x 48h Nahrungskarenz	↓ langfristig; Keine Lymph- oder Ovarialmetastasen	↑	Lee et al. (2012b)
Eierstöcke	OVCAR3-Ovarialkarzinom ^{a)}	Doxorubicin	2 x 48h Nahrungskarenz	↓ kurzzeitig; nach Therapie: ↑ Tumorprogression	n. u.	Lee et al. (2012b)

Lokalisation	Genaue Bezeichnung	Zytostatikum	Experimentelle Diät	Tumorgröße	Überleben und Remission	Referenz
Gehirn	NXS2-Neuroblastom ^{a)}	Etoposid (hochdosiert)	1 x 48h Nahrungskarenz	↓	↑	Raffaghello et al. (2008)
	NXS2-Neuroblastom ^{a)}	Doxorubicin (hochdosiert)	2 x 48h Nahrungskarenz	n. u.	↑ bei 42%	Lee et al. (2012b)
	Neuro-2a-Neuroblastom ^{a)}	Doxorubicin + Cisplatin	1 x 48h Nahrungskarenz	n. u.	↑ bei 25%	Lee et al. (2012b)
	Glioblastom ^{a)}	Doxorubicin	2 x 48h Nahrungskarenz	↓ langfristig	n. u.	Lee et al. (2012b)
	Glioblastom ^{a)}	Temozolomid	1 x 48h Nahrungskarenz	↓	Bei 1 Maus komplette Remission	Safdie et al. (2012)
	GL-26-Gliom ^{a)}	Doxorubicin	1 x 48h Nahrungskarenz	↓ langfristig	n.u.	Lee et al. (2012b)
Lunge	A549-Adenokarzinom ^{a)}	Cisplatin	3 x 48h Nahrungskarenz	↓ langfristig	↑ bei 40% komplette Remission	Shi et al. (2012)
Mesothel	ZL55-Mesotheliom ^{a)}	Cisplatin	3 x 48h Nahrungskarenz	↓ langfristig	↑ bei 60% komplette Remission	Shi et al. (2012)
Dickdarm	Kolonkarzinom ^{b)}	Irinotecan	3 x 72h Nahrungskarenz	0	n. u.	Huisman et al. (2015)
	C26-Kolonkarzinom ^{a)}	Irinotecan	1 x 72h Nahrungskarenz	0	n. u.	Huisman et al. (2016)
	CT26-Kolonkarzinom ^{a)}	Oxaliplatin	2 x 48h Nahrungskarenz	↓	n. u.	Bianchi et al. (2015)
Kontrollgruppen: ad libitum + Zytostatikum; ^{a)} injizierte Zelllinie; ^{b)} in APC15lox-mutanten Mäusen spontan ausgebildet n. u. = nicht untersucht; ↓ = Reduktion; ↑ = Zunahme; 0 = keine Unterschiede zur Kontrollgruppe						

Tabelle 4: Auswirkung der Chemotherapie unter Begleitung intermittierender Nahrungskarenz auf die Tumorgröße und die Remissionsrate in Tierexperimenten an Mäusen

Raffaghello et al. (2008) überprüften die HDSR an Hefen, an Glia-, Gliom- und Neuroblastomzellen sowie an Mäusen. In ihrem ersten Experiment untersuchten sie Hefen, in denen die Expression des RAS-Onkogens teilweise unterdrückt wurde. Hefen mit unterdrückten Onkogenen wiesen im Fastenmodell eine tausendfache Stressresistenz gegenüber Zytostatika und oxidativem Stress (z.B. H₂O₂) auf. Raffaghello et al. (2008) bestätigen nach eigenen Angaben mit diesen Ergebnissen die Hypothese, dass eine konstitutionelle Expression von Onkogenen die fasteninduzierte Stressresistenz verhindert. Auch die in einem Fastenmodell inkubierten Gliazellen wiesen einen antitoxischen

Schutz vor den eingesetzten Zytostatika auf: Je geringer die Serumkonzentration war, umso resistenter waren die Zellen gegen die Toxizität von Cyclophosphamid. Gleichzeitig blieb unter denselben Bedingungen die erwünschte Toxizität auf menschliche Gliom- und Neuroblastom-Tumorzellen erhalten (Raffaghello et al. 2008). In ihrem in vivo Experiment wurde Mäusen eine Neuroblastom-Zelllinie injiziert, um anschließend die Wirksamkeit der Etoposid-Zytostatikatherapie unter Nahrungsentzug sowie unter AL-Ernährung zu testen (Raffaghello et al. 2008). Die mit der Kombination aus Nahrungskarenz und Etoposid therapierten Mäuse wiesen eine signifikant geringere Metastasierung auf und lebten 10-20 Tage länger als die der Kontrollgruppe (Raffaghello et al. 2008). Die Autoren schlussfolgerten aus dieser Beobachtung, dass die Mehrheit der injizierten Tumorzellen durch die Kombinationstherapie starben (Raffaghello et al. 2008). Auffällig ist zudem die unterschiedliche Überlebensrate der Gruppe unter Nahrungsentzug gegenüber der AL ernährten Gruppe: Nur eine der 17 unter Nahrungskarenz gestellten und mit Etoposid behandelten Mäuse starb aufgrund der Toxizität des eingesetzten Zytostatikums. Im Gegensatz hierzu starben 10 der 23 AL ernährten Mäuse an den Folgen der Chemotherapie (Raffaghello et al. 2008).

Huisman et al. (2015; 2016) untersuchten in ihren Tierexperimenten die Auswirkungen eines dreitägigen Nahrungsverzichts auf das Tumorstadium und die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen bei Mäusen mit Kolorektalkarzinomen. Zwischen den beiden mit Irinotecan behandelten Gruppen (AL vs. Nahrungskarenz) waren in beiden Studien keine Unterschiede in der Tumorausprägung zu erkennen (Huisman et al. 2015; 2016). Die Nebenwirkungen von Irinotecan konnten hingegen signifikant reduziert werden: Die Mäuse unter Nahrungskarenz wiesen eine normalere Körperhaltung, volleres Fell und höhere Aktivität auf. Zudem litten sie weniger unter Diarrhö und Leukozytopenie. Die Ergebnisse von Huisman et al. (2015; 2016) zeigten zwar keine Sensibilisierung der Tumorzellen für Irinotecan, doch wurde dessen Wirksamkeit durch den Nahrungsverzicht auch nicht reduziert.

Bianchi et al. (2015) untersuchten ebenfalls die Auswirkungen einer INK während Oxaliplatin-Therapie von Mäusen mit injizierten Kolonkarzinomzellen. In dieser Studie wurde eine signifikante Reduktion der Tumorgroße erreicht (Bianchi et al. 2015). Eine Tumorregression zeigte sich ausschließlich während der Nahrungskarenzyklen – mit und ohne Zytostatikum. Die stärkste Suppression wurde durch die Kombination des Nahrungsentzugs mit dem Zytostatikum erreicht (Bianchi et al. 2015). Nach den Nahrungskarenzyklen nahm das Tumorstadium allerdings wieder zu. Dieser Prozess vollzog sich unter der Kombinationstherapie jedoch deutlich langsamer. Die Forscher zeigten in ihrem Experiment zudem, dass die Glukoseaufnahme der Tumore durch den Nahrungsentzug allein bereits deutlich abnahm. Durch den zusätzlichen Einsatz des Zytostatikums Oxaliplatin sank die Glukoseaufnahme der Tumore noch erheblicher (Bianchi et al. 2015).

Shi et al. (2012) beobachteten die Auswirkungen der INK bei Mäusen mit injiziertem Mesotheliom. Bei alleiniger Therapie mit dem Zytostatikum Cisplatin unter AL Ernährung war kein signifikanter Effekt auf das Tumorstadium erkennbar (Shi et al. 2012). Der Nahrungsentzug allein, ohne

die Gabe von Cisplatin, bewirkte hingegen bereits eine geringe Verlangsamung des Tumorwachstums (Shi et al. 2012). Als die Mäuse mit Cisplatin behandelt und zugleich unter INK gestellt wurden, verringerte sich das Tumorwachstum stark: Drei Wochen nach Therapiebeginn war der Tumor im Schnitt um 60% reduziert (Shi et al. 2012). 16 Wochen nach Ende der Kombinationstherapie trat das Mesotheliom bei 60% der Tiere nicht erneut auf (Shi et al. 2012). Auch im Zuge ihrer Untersuchungen an Mäusen mit injiziertem Lungenkarzinom berichteten Shi et al. (2012) von ähnlichen Ergebnissen: Die Kombinationstherapie einer INK und dem Zytostatikum Cisplatin bewirkte eine Reduktion des Tumors um 65% innerhalb von drei Wochen (Shi et al. 2012). Bei 40% der mit Cisplatin therapierten Mäuse unter Nahrungsentzug zeigte sich zudem eine dauerhafte Remission (Shi et al. 2012).

Safdie et al. (2012) beschäftigten sich in einem Tierexperiment mit den Effekten kurzer Nahrungskarenz auf Glioblastom-Hirntumore bei Mäusen. Beim Menschen wird das Glioblastom mit einer mittleren Überlebensdauer von nur 12-15 Monaten assoziiert (Stupp et al. 2002; Stupp et al. 2005). In ihrem Versuch zeigte sich, dass die alleinige Therapierung mit Temozolomid bzw. mit einmaligem, kurzzeitigem Nahrungsverzicht die Überlebensdauer der Mäuse um einen Tag verlängerte, wenn auch nicht statistisch signifikant (Safdie et al. 2012). Die Kombination dieser beiden Interventionen führte hingegen zur signifikanten Verlängerung der mittleren Überlebensdauer um zwei Tage (Safdie et al. 2012). Weiterhin zeigte sich eine Reduktion des Tumorwachstums schon nach einem einzigen Zyklus der Kombinationstherapie (Safdie et al. 2012).

Lee et al. (2012b) untersuchten die Auswirkungen kurzen Nahrungsentzugs auf diverse injizierte Tumorarten bei Mäusen. In denjenigen Versuchstieren, welche 4T1-Mammakarzinome, Melanome bzw. Gliome trugen, zeigte die alleinige Durchführung zweier Nahrungskarenzyklen eine ebenso effektive Wirkung wie die alleinige Therapierung über zwei Zyklen mit den Zytostatika Cyclophosphamid und Doxorubicin (Lee et al. 2012b). Die Kombination einer INK mit der Chemotherapie führte in diesem Experiment zu den effektivsten Ergebnissen: Die Größe der letztgenannten Tumore konnte schon durch zwei Zyklen der Kombinationstherapie um mehr als die Hälfte und langfristig verkleinert werden (Lee et al. 2012b). Für eine andere Art des Mammakarzinoms (MDA-MB-231) sowie für Ovarialkarzinome konnte das Tumorwachstum zwar ebenfalls durch die kombinierten Interventionen verlangsamt werden, jedoch wuchsen die Tumore nach dem Kostaufbau erneut auf ihre ursprüngliche Größe heran (Lee et al. 2012b). Lee et al (2012b) verglichen darüber hinaus ebenfalls die Effektivität der Nahrungskarenz bzw. der Chemotherapie allein mit der Kombinationstherapie bei bereits metastasierenden Tumoren: Melanom-Metastasen in der Milz traten bei 40% der nur mit Doxorubicin therapierten Mäuse auf, während lediglich 10% der mit Doxorubicin und Nahrungskarenz behandelten Mäuse diese aufwiesen (Lee et al. 2012b). Injizierte, metastasierende, humane Neuroblastome bildeten sich innerhalb von fünf Wochen allein durch fünf je 48-stündige Nahrungsentzugszyklen um mehr als die Hälfte ihrer ursprünglichen Größe zurück (Lee et al. 2012b). Zwei

Zyklen der Kombinationstherapie verschiedener Maus-Neuroblastome führten zum langfristigen Überleben von 42% (bei NXS2-Tumoren) und 25% (bei Neuro-2a-Tumoren) der untersuchten Mäuse (Lee et al. 2012b). Über diese Ergebnisse hinaus ist ebenfalls zu erwähnen, dass den unter Nahrungskarenz gestellten Mäusen mehrfach Dosen der Chemotherapeutika verabreicht wurden, die für die Mäuse unter AL Ernährung letal waren (Lee et al. 2012b).

Brandhorst et al. (2013) verglichen in einer Studie die Auswirkungen einer intermittierenden Kalorienrestriktion mit denen einer INK auf das Tumorwachstum. Hierzu injizierten sie Mäusen 4T1-Mammakarzinome. Die Kalorienzufuhr der Mäuse wurde während der Therapie mit Cisplatin für drei Tage um 50% gesenkt (Brandhorst et al. 2013). Die mit kalorienreduzierter Kost gefütterten Mäuse wiesen keine Veränderungen im Tumorwachstum gegenüber der AL-ernährten Kontrollgruppe auf (Brandhorst et al. 2013). Auswirkungen der INK auf das Tumorwachstum wurden in diesem Experiment nicht untersucht. Die Autoren erforschten darüber hinaus den Einfluss spezifischer makronährstoffmodifizierter Diäten im Vergleich mit einer INK auf die Stressresistenz sowie auf das Überleben der Mäuse: Eine proteinarme, um 50% kalorienreduzierte Kost erhöhte die Überlebensrate um 45-55% (Brandhorst et al. 2013). Ob die proteinreduzierte Diät dabei kohlenhydrat- oder fettreich war, zeigte keinen Effekt auf das Überleben. Jene Mäuse, die mit proteinreicher, um 50% kalorienreduzierter Nahrung gefüttert wurden, wiesen die geringste Überlebensrate auf. Brandhorst et al. (2013) vermuten als Begründung für diese Beobachtung die deutlich geringeren Veränderungen des IGF-1-Spiegels in der proteinreich ernährten Gruppe. Insgesamt wies jedoch die mit einer INK und Cisplatin therapierte Gruppe die stärkste Stressresistenz und höchste Überlebensrate auf (Brandhorst et al. 2013).

5.2 Ergebnisse aus klinischen Studien

Nach Wissen der Verfasserin wurden bislang vier klinische Studien zum IF als supportive Maßnahme während Chemotherapien bei KrebspatientInnen durchgeführt. Hiervon wurden drei bereits veröffentlicht, während sich die jüngste Studie von Bauersfeld et al. (eingereicht) – wie bereits erwähnt – derzeit im Publikationsprozess befindet. Die klinischen Studien gingen zum einen der Frage nach, ob das IF bei TumorpatientInnen sicher und durchführbar ist. Hierzu wurden Daten hinsichtlich fastenassoziierter Nebenwirkungen erhoben. Zum anderen überprüften die Studien auch die Hypothese einer fasteninduzierten Linderung der im Kapitel 2.3.2 dargestellten Nebenwirkungen von Chemotherapien. Mithilfe metabolischer und endokriner Parameter wurden in zwei der Studien die in den Kapiteln 3.4 und 3.5 veranschaulichten Hypothesen überprüft. Eine Zusammenfassung der im Folgenden dargestellten, zentralen Ergebnisse dieser Studien bietet die nachfolgende Tabelle 5.

Studiendesign				Studienergebnisse: In Fastengruppe beobachtete Effekte auf folgende Parameter					Studiendaten	
Geschlecht, Stichprobengröße, Randomisierung	Krebsart und eingesetztes Zytostatikum	Experimentelle Diät	Kontroll-Diät	Toxizität, unmittelbar spürbare Nebenwirkungen	Hämatologische Parameter	DNA Schäden	Metabolische und endokrine Parameter	Sicherheit, Komplikationen	Evidenzgrad und Studientyp	Referenz
Weiblich n = 34 Randomisiert in 2 Gruppen: G1: Fastenzyklen 1-3 G2: Fastenzyklen 4-6	Gynäkologische Tumore: Mammakarzinom (30) Ovarialkarzinom (4) Diverse Zytostatika	IF nach Fastentherapie-Standard: Max. Kalorienzufuhr 350kcal/24h Fastendauer je 60h	Normalkalorische mediterrane Ernährung	Emotionale, soziale, physische und funktionale Parameter bzgl. der Lebensqualität ↑ Fatigue ↓	n. u.	n. u.	n. u.	Vier Patientinnen ausgestiegen aufgrund Kopfschmerz (2), Hyperventilation (1) und Schwäche (1). Kreislaufkollaps (1) nach Fastenbrechen	Ib Klinische, random. Cross-Over-Studie	Bauersfeld et al. eingereicht
Weiblich n = 13 Randomisiert in Fastengruppe (n=7) und Nicht-Fastengruppe (n=6)	HER2-negatives Mammakarzinom TAC: Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid	Totales IF je 48h Fastendauer: 24h vor bis 24h nach Infusion	Nach Richtlinien für gesunde Ernährung; Verzehr von mind. 2 Portionen Obst täglich	Augenleiden 0; Diarrhö 0 Fatigue 0; Infektion 0 Mukositis 0; Nausea 0 Neuropathie 0; Obstipation 0; Schwindel 0	Erythrozyten ↑ Leukozyten 0 Neutrophile 0 Thrombozyten ↑	γ-H2AX ↓	Glukose 0 (↓) IGF-1 ↓ Insulin 0 (↓)	Zwei Patientinnen aufgrund Neutropenie (1) und Pyrosis (1) ausgestiegen → hielten auch im weiteren Verlauf ohne Fasten an	Ib Klinische, random. kontrollierte Studie	de Groot et al. 2015
Weiblich (17) Männlich (3) n = 20 Randomisiert in 3 Kohorten (K): K24: n = 6 K48: n = 7 K72: n = 7	Diverse Krebsarten Diverse platinbasierte Zytostatika	K24: Totales IF je 24h K48: Totales IF je 48h K72: Totales IF je 72h Bei fastenassoziierten Nebeneffekten max. 200kcal/24h	-	K72 u. K48: Neuropathie ↓; Erbrechen ↓ (Vgl. mit K24) K72: Nausea ↓ (Vgl. mit K24 und K48) K48: Schwindel ↑ (Vgl. mit K24 und K72)	K72 und K48: Thrombozyten ↑ Neutrophile ↑ (Vgl. mit K24)	K72: Intensität in den Leukozyten ↓ (Vgl. mit K24)	K24, K48 u. K72: Glukose 0 Insulin ↓ K24 und K48: IGF-1 ↓ (Vgl. mit K72) K48 und K72: Ketonkörper ↑ (Vgl. mit K24)	Ein/e Patient/in aus K48 mangels Rückgewinnung des verlorenen Körpergewichts ausgestiegen	Iib Nicht-kontrollierte random. Kohorten-Dosiseskalationsstudie	Dorff et al. 2016
Weiblich (7) Männlich (3) n = 10	Diverse Krebsarten Diverse Zytostatika	IF 48-140h vor und/ oder 5-56h nach Infusion	Vergleichsdaten bezogen aus: 1. vorangegangenen Therapiezyklen mit AL Diät (4) oder 2. anderen Studien zu den eingesetzten Medikamenten unter AL Diät (6)	Alopezie ↓; Bauchkrämpfe ↓; Nausea ↓; Erbrechen ↓; Diarrhö ↓ Kurzzeitgedächtnisverlust ↓; Neuropathie ↓; Mukositis ↓; Mundtrockenheit ↓; Schwäche ↓; Fatigue ↓; Taubheitsgefühle ↓ Hunger ↑; Schwindel ↑	n.u.	n.u.	n.u.	Schlussfolgerung, dass IF während Chemotherapie sicher ist	IV Fallserie	Safdie et al. 2009

0 = keine signifikante Veränderung; ↓/↑ = signifikante Veränderung; (↓/↑) = nichtsignifikante Veränderung; (1/2/3) = Anzahl Fälle; ~ = schwankend, daher nicht auswertbar; n.u. = nicht untersucht; AL = Ad libitum: Ungehinderter Zugang zu Nahrung und Wasser

Tabelle 5: Bisher durchgeführte klinische Studien zum intermittierenden Fasten während Chemotherapien

5.2.1 Fallserie von Safdie et al. (2009)

Erste Hinweise auf positive Auswirkungen des IF während der chemotherapeutischen Behandlung unterschiedlicher Tumorarten beim Menschen gehen auf die Fallserie der Autorengruppe Safdie et al. (2009) zurück. Die Forscher untersuchten in ihrer Pionierstudie zehn Fälle von KrebspatientInnen, die freiwillig vor, während und nach ihren zyklischen Chemotherapie-Infusionen intermittierend fasteten. Die untersuchten PatientInnen dieser Fallserie sind bezüglich ihres Geschlechts und Alters, der Krebsart, des Krankheitsstadiums sowie der eingesetzten Chemotherapeutika sehr heterogen. Outcomevariablen waren das Vorkommen sowie die Intensität bekannter Nebeneffekte der eingesetzten Zytostatikatherapien bzw. des IF. Die Vergleichsdaten wurden entweder aus vorangegangenen Therapiezyklen derselben PatientIn unter AL Ernährung bezogen, oder aus anderen Studien, welche die Nebenwirkungen der entsprechenden Medikamente untersucht hatten. Die Hälfte der PatientInnen hatte die Chemotherapie bei Studienbeginn bereits begonnen und sich dementsprechend während der ersten Zyklen AL ernährt (Fall 1-5). Die anderen fünf PatientInnen fasteten während aller Zyklen intermittierend (Safdie et al. 2009).

Die Forscher beobachteten keine schwerwiegenden, fastenassoziierten Nebenwirkungen. Einige PatientInnen berichteten von Schwindel, Kopfschmerzen und Hungergefühlen in tolerablen Maßen (Safdie et al. 2009).

Die Ergebnisse dieser Studie erscheinen hinsichtlich chemotherapieassoziiierter Nebenwirkungen eindeutig: Bei allen 10 PatientInnen wurden die Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchkrämpfe und Mukositis als signifikant schwächer empfunden als in den Vergleichsdaten (Safdie et al. 2009).

Bemerkenswert ist, dass die durchweg fastenden PatientInnen insgesamt nur von wenigen, minimalen Nebenwirkungen berichteten (Safdie et al. 2009). Eine Patientin nannte sogar keine einzige (Safdie et al. 2009). Es ist hierbei jedoch zu erwähnen, dass das Ovarialkarzinom dieser Patientin bereits in einem frühen Stadium (IA) diagnostiziert wurde und sie mit 44 Jahren die jüngste Studienteilnehmerin war (Safdie et al. 2009). Ein weiterer Patient der während aller Zyklen fastenden Gruppe berichtete ebenfalls von nahezu keinen Nebeneffekten (Safdie et al. 2009). Dieser Patient wies entgegen dem zuvor beschriebenen Fall jedoch ein Prostatakarzinom im bereits sehr fortgeschrittenen Stadium (IV) auf (Safdie et al. 2009).

Die Nebenwirkungen jener PatientInnen, welche ihre Therapie unter AL Ernährung begonnen hatten, konnten in drei Fällen reduziert werden. Hierunter befanden sich je ein Lungen- und ein Uteruskarzinom im fortgeschrittenen Stadium (IV). Die weiteren zwei PatientInnen der AL-gestarteten Gruppe berichteten jeweils sowohl von verstärkten als auch von reduzierten Nebenwirkungen (Safdie et al. 2009). In einem dieser Fälle traten allerdings motorische Neuropathie, Diarrhö und Bauchkrämpfe erstmalig während des IF auf (Safdie et al. 2009). Die letztgenannte PatientIn wies bei Studieneinstieg bereits ein sehr fortgeschrittenes Stadium (IVB) des Ösophaguskarzinoms auf und erlag ein Jahr nach der Diagnose ihrer Erkrankung (Safdie et al. 2009).

Die essenzielle Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass das IF während diverser Chemotherapien als sicher und durchführbar zu erachten sei. Zudem deuten die Ergebnisse nach Safdie et al. darauf hin, dass das IF das Potential birgt, die Nebenwirkungen chemotherapeutischer Mittel zu reduzieren (Safdie et al. 2009).

5.2.2 Kontrollierte randomisierte Studie von de Groot et al. (2015)

De Groot et al. (2015) führten nach eigenen Angaben die erste KRKS zum intermittierenden Total-Fasten als Supportivmaßnahme bei laufender Chemotherapie durch (de Groot et al. 2015). Ihre Stichprobe bestand aus dreizehn an einem HER-2-negativen Mammakarzinom in den Stadien II oder III erkrankten Frauen, die wie folgt randomisiert wurden: Sieben Frauen fasteten intermittierend für je 24 Stunden vor und nach der Gabe des Chemotherapeutikums („Fastengruppe“). Sechs Frauen ernährten sich während dieser 48 Stunden nach den Richtlinien für eine gesunde Ernährung mit einem Mindestverzehr von zwei Früchten täglich („AL-Gruppe“) (de Groot et al. 2015). Alle Studienteilnehmerinnen erhielten innerhalb von sechs Zyklen eine zytostatische Behandlung durch das TAC Schema. Diese wurde aufgrund der bekanntermaßen schädigenden Auswirkung auf das Knochenmark durch Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren begleitet (de Groot et al. 2015). Die Auswertung der toxischen Nebenwirkungen beruht auf Berichten seitens der Patientinnen sowie auf ärztlichen Beobachtungen (de Groot et al. 2015).

Es wurden keine fastenassoziierten Nebeneffekte beobachtet. Drei Patientinnen aus der Fastengruppe stiegen dennoch vorzeitig aus der Studie aus (de Groot et al. 2015). Die bei ihnen auftretenden Nebenerscheinungen dauerten jedoch während der weiteren Zyklen unter AL Ernährung weiter an, sodass diesbezüglich keine Relation zum Fasten gezogen werden kann (de Groot et al. 2015).

De Groot et al. konnten im Zuge dieser Studie keine signifikanten Auswirkungen des IF auf den Grad und die Häufigkeit der bekanntesten spürbaren Nebenerscheinungen der Chemotherapie erkennen (de Groot et al. 2015). Untersucht wurde die Inzidenz folgender Nebeneffekte: Fatigue, Infektionen, Mukositis, Neuropathie, Diarrhö, Schwindel, Nausea, Augenleiden und Obstipation (de Groot et al. 2015). In beiden Gruppen lagen die diesbezüglichen Beobachtungen innerhalb der auf Basis bestehender Literatur zu erwartenden Werte (de Groot et al. 2015).

Deutliche Unterschiede waren hingegen bezüglich hämatologischer Parameter erkennbar: Die Erythrozytenzahlen waren in der Fastengruppe sowohl nach 7 als auch nach 21 Tagen signifikant höher als in der AL-Gruppe (de Groot et al. 2015). Auch die Thrombozytenzahl lag bei den fastenden Patienten 7 Tage nach der Infusion signifikant über dem Wert der AL-Gruppe. Nach 21 Tagen waren die Thrombozytenwerte in beiden Gruppen wieder angestiegen, sodass kein signifikanter Unterschied mehr erkennbar war (de Groot et al. 2015). Die Autoren vermuten, dass ihre Beobachtungen auf zweierlei Effekte hinweisen: Auf eine geringere Zerstörung bestehender Blutzellen sowie auf eine verminderte Myelosuppression (de Groot et al. 2015).

Auffällig waren ebenfalls Differenzen in den mit DNA-Schäden assoziierten Parametern: Der in den

Lymphozyten gemessene γ -H2AX-Spiegel stieg in beiden Gruppen unmittelbar nach der Chemotherapie-Infusion an (de Groot et al. 2015). Sieben Tage nach der Behandlung blieb der lymphozytäre γ -H2AX-Wert in der AL-Gruppe hoch, während er in der Fastengruppe gesunken war (de Groot et al. 2015). Der γ -H2AX-Spiegel myeloischer Zellen stieg hingegen ausschließlich in der AL-Gruppe unmittelbar nach der Infusion an. Die Werte der Fastengruppe zeigten diesbezüglich keine Veränderung (de Groot et al. 2015). Die Phosphorylierung des H2AX-Proteins geschieht als Reaktion auf Doppelstrang-DNA-Brüche (de Groot et al. 2015). Aus diesem Grund kann der γ -H2AX-Spiegel als Indikator für Erbgutschäden gesunder Zellen durch die chemotherapieinduzierte Toxizität genutzt werden (de Groot et al. 2015). Ob diese Beobachtungen tatsächlich auf das IF zurückzuführen sind, ist noch in weiterführenden Studien zu überprüfen (de Groot et al. 2015). Unter dieser Voraussetzung lässt sich nach de Groot et al. aus ihren Ergebnissen schlussfolgern, dass das IF die Regeneration der Lymphozyten fördert und myeloische Zellen vor Erbgutschädigungen schützt (de Groot et al. 2015). Die Autoren erwähnen zudem, dass myeloische Zellen möglicherweise auch für jene Antigen-Reaktion verantwortlich seien, die für eine effektive antitumorale Immunantwort notwendig ist (de Groot et al. 2015).

Neben dem Auftreten der zuvor besprochenen chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen untersuchte die Forschungsgruppe auch metabolische und endokrine Parameter. Unmittelbar vor der Chemotherapie-Infusion, 24 Stunden nach Fastenbeginn, beobachteten de Groot et al. (2015) eine nicht-signifikante Reduktion der Glukose- und Insulinwerte in der Fastengruppe gegenüber der AL-Gruppe. Der IGF-1-Wert hingegen lag zum Zeitpunkt unmittelbar vor der Infusion in beiden Gruppen in einem vergleichbaren Bereich (de Groot et al. 2015). Dennoch verzeichneten de Groot et al. (2015) eine IGF-1-Reduktion 24 Stunden nach Fastenbeginn im Vergleich mit dem Wert der Fastengruppe zum Zeitpunkt der Randomisierung. Dieser lag maximal 2 Wochen vor dem ersten Chemotherapiezyklus (de Groot et al. 2015).

Zusammenfassend beobachteten de Groot et al. (2015) zwar positive Auswirkungen des IF in Bezug auf hämatologische Parameter sowie auf die Intensität von Erbgutschäden, nicht jedoch auf unmittelbar spürbare Nebenwirkungen, wie z.B. Erbrechen (de Groot et al. 2015). De Groot et al. vermuten die Diversität der auftretenden Nebenwirkungen sowie den relativ kurzen Fastenzeitraum von nur 48 Stunden als Begründung für diese Diskrepanz (de Groot et al. 2015).

5.2.3 Nichtkontrollierte randomisierte Dosisesskalationsstudie von Dorff et al. (2016)

Die dritte veröffentlichte klinische Untersuchung zum IF während Chemotherapien führten Dorff et al. (2016) in Form einer Dosisesskalationsstudie durch. In dieser beobachteten sie drei Kohorten, welche jeweils für 24 Stunden (K24), für 48 Stunden (K48) oder für 72 Stunden (K72) intermittierend fasteten (Dorff et al. 2016). Outcomevariablen waren das Auftreten und die Intensität fasten- oder chemotherapieassoziiertes, unmittelbar spürbarer Nebenwirkungen, DNA-Schäden, hämatologischer

sowie metabolischer und endokriner Parameter. Insgesamt nahmen zwanzig PatientInnen mit unterschiedlichen Tumorarten und Erkrankungsstadien an der Studie teil. Auch bezüglich ihres Alters und Geschlechts waren die TeilnehmerInnen sehr heterogen. Sie wurden alle durch eine platinbasierte kombinierte Chemotherapie behandelt (Dorff et al. 2016). Die TeilnehmerInnen dieser Studie erhielten – mit Ausnahme einer PatientIn – keine Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (Dorff et al. 2016). Die Stichprobe war mit 17 teilnehmenden Frauen überwiegend weiblich. Alle PatientInnen waren angehalten, während der Fastenperiode möglichst keine Kalorien zu sich zu nehmen (Dorff et al. 2016). Bei fastenassoziierten Nebenerscheinungen war ihnen eine Zufuhr von maximal 200 kcal pro 24 Stunden gestattet (Dorff et al. 2016). Die Studie umfasste keine Kontrollgruppe, sodass die Vergleiche und daraus resultierende Schlussfolgerungen in erster Linie die Dauer der Fastenperiode betreffen (Dorff et al. 2016).

In keiner der drei fastenden Kohorten wurde eine signifikante fasteninduzierte Toxizität festgestellt (Dorff et al. 2016). Dennoch waren einige fastenassoziierte Nebenwirkungen zu beobachten: Hierzu zählten Fatigue, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypoglykämie, Gewichtsverlust, Hyponaträmie und Hypotension (Dorff et al. 2016). Mit Ausnahme von Fatigue, welche bei vier PatientInnen in Schweregrad 2 auftrat, ließen sich sämtliche unerwünschten Fasteneffekte ausschließlich in Grad 1 beobachten. Fastenassoziierte Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 traten nicht auf (Dorff et al. 2016). Diese Forschungsgruppe gelangte daher zu dem Ergebnis, dass das IF für bis zu 72 Stunden als begleitende Maßnahme auch im Rahmen einer platinbasierten Chemotherapie durchführbar und sicher ist (Dorff et al. 2016).

Die stärkste Reduktion chemotherapieassoziiierter Nebeneffekte beobachteten Dorff et al. (2016) in der für 72 Stunden fastenden Kohorte: Insbesondere die Inzidenz des Erbrechens von noch 83% der PatientInnen aus K24 konnte in K72 vollständig eliminiert werden. Bereits lediglich 43% der Patienten aus K48 erlebten diese Nebenerscheinung. Auch die Inzidenz von Nausea konnte von 100% der Patienten aus K24 auf immerhin 43% der Patienten aus K72 reduziert werden (Dorff et al. 2016). Periphere Neuropathie trat bei einer Fastenlänge von 24 Stunden noch bei 50% der Patienten auf. In K48 und K72 konnte diese Inzidenz auf 14% gesenkt werden (Dorff et al. 2016). Diese Beobachtung sticht insbesondere deshalb heraus, da in den Kohorten K48 und K72 vermehrt Taxane eingesetzt wurden, zu deren spezifischen Nebenwirkungen schwere Neuropathie gehört (Dorff et al. 2016).

Auch in Bezug auf hämatologische Parameter zeigte die längste Fastenperiode die stärkste positive Wirkung (Dorff et al. 2016): Thrombozytopenie trat in K24 bei 67% der Patienten auf, während sie in der K72 auf 14% sank. Auch Neutropenie trat in K24 noch in 84% der Fälle auf, während sie in K72 nur noch 43% der Patienten betraf.

Die Inzidenz leukozytärer DNA-Schäden verringerte sich ebenfalls mit der Länge der Fastenperiode (Dorff et al. 2016): Unmittelbar nach der Chemotherapie nahmen die Schäden zu. Diese sanken jedoch nach einer Fastenperiode von 48 und 72 Stunden wieder, nicht jedoch nach einer Fastenzeit von nur 24 Stunden. Auch diese Beobachtung kann mangels einer nichtfastenden Kontrollgruppe

keine Evidenz bezüglich einer verminderten Erbgutschädigung aufgrund des IF bieten (Dorff et al. 2016).

Dorff et al. (2016) untersuchten darüber hinaus noch metabolische und endokrine Parameter, von denen an dieser Stelle die Ergebnisse in Bezug auf IGF-1, Glukose und Insulin dargestellt werden sollen. Vergleichswerte sind dabei die Werte vor Beginn der Fasten- und Chemotherapie. In den für 24 und 48 Stunden fastenden Kohorten sank der IGF-1-Wert um jeweils etwa 30%. Für K72 konnte hingegen lediglich eine IGF-1-Reduktion um 8% beobachtet werden (Dorff et al. 2016).

Die Autoren untersuchten darüber hinaus auch den Blutglukosewert (Dorff et al. 2016). In keiner der drei Kohorten fanden sie hierbei jedoch signifikante Veränderungen, weder durch das Fasten per se noch in Abhängigkeit von der Fastendauer. Die Autoren schließen aus dieser Beobachtung, dass einige StudienteilnehmerInnen entgegen dem Studienprotokoll doch mehr als 200kcal pro Fastentag zu sich nahmen (Dorff et al. 2016). Ihre Untersuchungen zeigten trotz des unveränderten Glukosewerts eine starke Insulinreduktion in allen drei Kohorten (Dorff et al. 2016). Nach ihren Ergebnissen scheint der Insulinwert ausschließlich durch das Fasten per se zu sinken, nicht jedoch mit der Fastendauer zu korrelieren. Darüber hinaus stieg der Wert an Ketonkörpern (beta-Hydroxybutyrat) in K48 und K72 signifikant an. In K24 hingegen sank der Spiegel an Ketonkörpern (Dorff et al. 2016). Da Ketonkörper als Nebenprodukt der Energiegewinnung aus Fett entstehen, werden sie mit einer reduzierten Kohlenhydratzufuhr assoziiert. Aus diesem Grund vermuten Dorff et al. (2016) hinter der Ketonkörperreduktion in K24 ebenfalls eine Protokollabweichung einiger StudienteilnehmerInnen.

5.2.4 Randomisierte Cross-Over-Studie von Bauersfeld et al. (eingereicht)

Unter der Leitung von Andreas Michalsen führte die Forschungsgruppe Bauersfeld et al. (eingereicht) eine randomisierte Cross-Over-Studie durch, um die Auswirkungen 60-stündiger intermittierender Fastenperioden auf die Lebensqualität und die Inzidenz von Fatigue zu untersuchen (Bauersfeld et al. eingereicht). An ihrer Studie nahmen 34 an gynäkologischen Tumoren erkrankte Frauen teil: 30 Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom und 4 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom erhielten 4 bzw. 6 Zyklen verschiedener Chemotherapeutika (Bauersfeld et al. eingereicht). Die Teilnehmerinnen wurden in zwei Gruppen randomisiert: Die erste Gruppe (G1) fastete während der ersten Therapiehälfte intermittierend, die zweite Gruppe (G2) während der letzten Therapiehälfte (Bauersfeld et al. eingereicht). Die Fastenperiode begann je 36 Stunden vor der Chemotherapie und endete 24 Stunden danach. Den Beginn und das Ende der Fastentage umgaben ein Entlastungs- bzw. ein Kostaufbautag. Den Patientinnen war während der gesamten Fastenphase die Zufuhr von Wasser und Kräutertee AL, sowie von 200cl Gemüsesäften und kleinen Mengen Gemüsebrühe gestattet. Die maximale Gesamtenergiezufuhr während eines Fastentages betrug 350kcal (Bauersfeld et al. eingereicht). Die teilnehmenden Patientinnen wurden während der gesamten Studie von professionellen FastenärztInnen begleitet (Bauersfeld et al. eingereicht).

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu messen, nutzten die Forscher das validierte Messinstrument FACIT©¹. Hiervon wurden die Fragebögen FACT-G² und FACIT-F³ verwendet. FACT-G beinhaltet vier skalierende Fragenkataloge zu den Lebensbereichen physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlergehen (s. Anlage 1). FACIT-F beinhaltet neben denselben Fragenkatalogen wie FACT-G noch einen weiteren Fragenkatalog mit Skalen, die auf die Messung des Fatigue-Syndroms ausgelegt sind (s. Anlage 2). Zur Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich des körperlichen Wohlergehens der Teilnehmerinnen wurde der TOI⁴ eingesetzt. Dieses Messinstrument fasst die Ergebnisse der Fragenkataloge zum physischen und funktionalen Wohlergehen sowie aller weiteren Fragen mit Bezug auf das körperliche Wohlergehen zusammen. Neben diesen Fragebögen wurden weiterhin zwei Interviews mit jeder Teilnehmerin durchgeführt: Eines während der Fastenzyklen und eines danach (Bauersfeld et al. eingereicht).

Die Ergebnisse der Studie weisen auf einen Vorteil der G1 gegenüber G2 aufgrund ihres früheren Eintritts in die Fastenzyklen hin: Die 60-stündige Fastendauer wirkte sich in G1 signifikant positiv auf die Lebensqualität und auf Fatigue-Symptome aus (Bauersfeld et al. eingereicht). In G2 zeigte das IF ebenfalls signifikante positive Auswirkungen auf die Lebensqualität und geringfügigere positive Effekte die Fatigue-Symptome (Bauersfeld et al. eingereicht). Während der Fastenzyklen beider Gruppen lag die chemotherapieassoziierte Reduktion der Lebensqualität unterhalb des kleinsten relevanten Unterschiedes⁵, während diese unter AL-Ernährung oberhalb lag (Bauersfeld et al. eingereicht). Daran lässt sich erkennen, dass die negative Beeinflussung der Lebensqualität durch das IF soweit vermindert wurde, dass die fastenden Patientinnen diese nicht mehr als bedeutsam wahrnahmen. Demgegenüber bewerteten dieselben Patientinnen noch unter AL-Ernährung ebenjene Auswirkung als sehr bedeutsam (Bauersfeld et al. eingereicht). Dennoch scheint der Einstiegszeitpunkt in eine solche supportive intermittierende Fastentherapie einen Einfluss auf die Wirksamkeit zu haben: In G2 sank die Differenz zwischen dem FACT-G Score der ersten und zweiten Zyklushälfte zunächst weniger stark, als sie in G1 anstieg (Bauersfeld et al. eingereicht). Dies bedeutet, dass das Wohlbefinden der Patientinnen aus G2 durch das IF weniger stark verbessert werden konnte als in G1 (Bauersfeld et al. eingereicht).

Im Zuge ihres Abschlussinterviews berichteten die Patientinnen von einer höheren Toleranz der Chemotherapie während des Fastens als unter AL-Ernährung (Bauersfeld et al. eingereicht). 28 Teilnehmerinnen schätzten darin die Effektivität der supportiven intermittierenden Fastentherapie als sehr

¹ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT©)

² Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)

³ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)

⁴ Trial Outcome Index (TOI)

⁵ Minimal Important Difference (MID)

gut oder gut ein. 5 Frauen schätzten diese als moderat und eine als ineffektiv ein. 31 der 34 Teilnehmerinnen würden bei einer weiteren Zytostatikatherapie nach eigener Aussage erneut fasten, 3 Frauen würden dies nicht wiederholen (Bauersfeld et al. eingereicht).

Insgesamt erwies sich in der betrachteten Studie das IF für einen Zeitraum von 60 Stunden als sicher und wirkte sich positiv auf die Lebensqualität und das körperliche Wohlbefinden der Patientinnen aus (Bauersfeld et al. eingereicht).

6. Diskussion

Die Diskussion dient der kritischen Betrachtung der im vorangegangenen Kapitel dargestellten Studienergebnisse. Hierzu soll im Unterkapitel 6.1 zunächst erörtert werden, ob bei einer Fastentherapie im Rahmen onkologischer Zytostatikabehandlungen die Sicherheit der PatientInnen gewährleistet werden kann. Ferner werden zu beachtende Kontraindikationen hergeleitet. Das Unterkapitel 6.2 vergleicht und bewertet die zuvor dargestellten Fasteneffekte hinsichtlich einer Effizienzsteigerung der Chemotherapie. In diesem Zuge soll unter Einbeziehung der in den Unterkapiteln 3.4 und 3.5 veranschaulichten Hypothesen sowohl die Möglichkeit einer Tumorregression als auch die einer erhöhten Remissionsrate betrachtet werden. Anschließend sollen im Unterkapitel 6.3 die Fasteneffekte der vier klinischen Studien verglichen und bewertet werden. Dabei soll insbesondere der Möglichkeit nachgegangen werden, durch das IF eine Linderung der chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen und damit eine Verbesserung des Wohlbefindens zu erreichen. Darüber hinaus soll an dieser Stelle vergleichend zusammengefasst werden, bei welcher Art der Durchführung das IF in den dargestellten Studien die effektivsten positiven Ergebnisse erzielte.

6.1 Sicherheit, Durchführbarkeit und Kontraindikationen

Über die Durchführbarkeit und Sicherheit einer Fastentherapie bei Tumorerkrankungen – gleich welcher Methodik – bestehen teilweise widersprüchliche Stellungnahmen (Michalsen und Li, 2013). Die Tatsache, dass eine Fastentherapie für Tumorerkrankungen bislang als nicht durchführbar galt, ist durch die zu erwartende kontraindizierte fastenassoziierte Gewichtsreduktion und den daraus resultierenden metabolischen Stress zu erklären (Benninghoff et al. 2006): Eine aktive Tumorerkrankung führt oftmals zu einer unzureichenden Nahrungsaufnahme, wodurch ein ungewollter, teils erheblicher Gewichtsverlust induziert wird. Ein tumor- oder chemotherapieassoziiertes Gewichtsverlust korreliert sowohl mit der Lebensqualität als auch der Erkrankungsprognose negativ (Baracos und Kazemi-Bajestani 2013). Bislang galt zudem, dass KrebspatientInnen aufgrund des Tumorwachstums einen erhöhten Nährstoffbedarf aufweisen (Leitzmann et al. 2003, S. 297). Die S-3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin zur klinischen Ernährung in der Onkologie definiert aus diesen Gründen die „Normalisierung, Verbesserung oder Stabilisierung der Nahrungsaufnahme sowie des Gewichts, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Stoffwechselsituation“

(Arends et al. 2015, S. e3) als konkrete Ziele onkologischer Ernährungsinterventionen. Die Vermeidung eines drastischen Gewichtsverlustes und des Wasting-Syndroms stellt bislang auch ein klassisches Ziel palliativer Krebsbehandlungen dar (Michalsen und Li, 2013). Michalsen und Li (2013) führen in ihrem Review die Möglichkeit des in manchen Fällen tödlich verlaufenden Refeeding-Syndroms an. Dieses wurde jedoch bislang nicht bei intermittierender oder kurzzeitiger Fastentherapie beobachtet (Michalsen und Li, 2013).

In einem Review stellen Champ et al. (2013) die Auswirkungen einer konstanten Kalorienrestriktion auf das Tumorstadium in verschiedenen Spezies dar. Sie zeigten darin eine signifikante Tumoregression und Erhöhung der Überlebensrate. In den von ihnen beschriebenen Experimenten gehörte zu den beobachteten negativen Effekten jedoch stets ein teils erheblicher Körpergewichtsverlust (Champ et al. 2013). Dieser ist – wie bereits erwähnt wurde – mit einer Verschlechterung der Krankheitsprognose assoziiert (Baracos und Kazemi-Bajestani 2013). Eine konstante Kalorienrestriktion in Verbindung mit Tumorerkrankungen und deren zytostatischer Behandlung gilt angesichts der benannten Sicherheitsbedenken als nicht durchführbar (Michalsen und Li, 2013).

Dem Review von Champ et al. (2013) stehen die Ergebnisse von Brandhorst et al. (2013) gegenüber: In ihrer Studie konnten die Forscher keine positiven Auswirkungen der intermittierenden Kalorienrestriktion bei Mäusen feststellen (Brandhorst et al. 2013). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine Kalorienrestriktion eine deutlich längere Zeitspanne benötigt, um sich vergleichbar positiv auf das Tumorleiden auszuwirken wie ein kurzzeitiger Nahrungsverzicht. Auch Lee und Longo (2011) gelangen in ihrem Review zu der Erkenntnis, dass die konstante Kalorienrestriktion als mögliche Supportivtherapie bei Tumorerkrankungen keine Alternative zum IF darstellt. Gegenüber einer konstanten Kalorienrestriktion bzw. einer langen Fastenkur stellt das IF eine durchführbare Alternative dar (Lee und Longo 2011). Diese führt zu keinem signifikanten, kontinuierlichen Gewichtsverlust, da sie die Möglichkeit bietet, die Gewichtsreduktion während der AL-Zyklen wieder auszugleichen (Varady und Hellerstein 2007). Zusammenfassend stellt das IF also gegenüber einer konstanten Kalorienrestriktion eine effektivere und sicherere Methode dar (Lee und Longo 2011).

In den bislang durchgeführten klinischen Studien fasteten die PatientInnen stets intermittierend (s. Unterkapitel 5.2). Bei einigen PatientInnen traten dabei fastenassoziierte Nebenwirkungen auf. Diese waren jedoch in keinem Fall stärker ausgeprägt als im Schweregrad 2. Insgesamt erwies sich das IF während diverser Chemotherapien und bei unterschiedlichen Tumorarten als harmlos: Safdie et al. (2009) schlossen aus ihren Ergebnissen, dass das Fasten während zytostatischer Behandlungen durchführbar und sicher ist (Safdie et al. 2009). Aufgrund der Heterogenität der untersuchten Fälle lässt sich aus dieser Untersuchung jedoch keine präzisere Schlussfolgerung über die Sicherheit des IF in Kombination mit speziellen Zytostatika oder speziellen Tumorarten treffen. De Groot et al. (2015) zogen aus ihren Ergebnissen, dass das IF während der chemotherapeutischen Behandlung von Mammakarzinom-Patientinnen mit TAC-Zytostatika sicher und durchführbar ist (de Groot et al.

2015). Die Forschungsgruppe um Dorff et al. (2016) erachteten angesichts ihrer Ergebnisse das IF für bis zu 72 Stunden als begleitende Maßnahme einer platinbasierten Chemotherapie als durchführbar und sicher.

Trotz der Evidenz zur Sicherheit des IF während einer Zytostatikatherapie, gilt eine professionelle Begleitung während der Durchführung von Fastentherapien als unabkömmlich (Michalsen und Li, 2013). In diesem Rahmen sind die nachfolgend dargestellten Kontraindikationen vor Beginn der Fastenperiode auszuschließen (Michalsen und Li, 2013): Insbesondere für kachektische PatientInnen oder solche, die ein hohes Risiko für die Ausbildung eines erheblichen Gewichtsverlustes besitzen, stellt eine Fastentherapie eine potenzielle Gefährdung dar (Champ et al. 2013; Michalsen und Li, 2013). Aufgrund der fastenassoziierten Risiken für den Fötus bzw. Säugling gelten Schwangerschaft und Stillzeit ebenfalls als Kontraindikationen für eine Fastentherapie (Michalsen und Li, 2013). Darüber hinaus kann der Nahrungsverzicht einen Rückfall in frühere Essstörungen wie beispielsweise Anorexie begünstigen, sodass diese durch eine ausführliche Anamnese im Vorhinein auszuschließen sind (Michalsen und Li, 2013). Auch eine Reihe an Erkrankungen, darunter Demenz, unkontrollierte Hyperthyreose, fortgeschrittene Leber- oder Niereninsuffizienz sowie Porphyrrie, sind vor Beginn einer Fastentherapie auszuschließen (Michalsen und Li, 2013). Darüber hinaus wird auch Altersatrophie als mögliche Kontraindikation für therapeutisches Fasten angesehen (Brandhorst et al. 2015). Eine konstante Kalorienrestriktion wird mit einer Beeinträchtigung der Wundheilung und der Immunfunktion in Verbindung gebracht, sodass eine Fastentherapie gegebenenfalls nicht als postoperative Maßnahme geeignet ist (Reed et al. 1996; Fontana et al. 2010). Hierbei ist nach Ansicht der Verfasserin jedoch nochmals anzumerken, dass es sich beim IF nicht um eine konstante Kalorienrestriktion handelt. Als letzte Kontraindikation sollte bedacht werden, dass der Verzicht auf Nahrung eine extreme Einschränkung der Essgewohnheiten und damit häufig verbundener sozialer Interaktionen bedeutet. Aus diesem Grund ist in der Praxis damit zu rechnen, dass nicht jede PatientIn zu einer Fastentherapie bereit ist (Senichkin et al. 2016).

6.2 Tumorregression und Remission im Tierexperiment

Anhand der im Kapitel 5.1 dargestellten Ergebnisse tierexperimenteller Studien lässt sich eine erhebliche Verbesserung der Krankheitsprognose erkennen. Diese beruht auf zweierlei Effekten: der Sensibilisierung von Tumorzellen für Zytostatika und dem Schutz gesunder Zellen vor der chemotherapeutischen Toxizität (Brandhorst et al. 2013).

In den dargestellten Ergebnissen konnte durch Zyklen einer INK die Progression von Tumoren der Brust, der Haut, des Gehirns, der Lunge, des Mesothels und des Dickdarms gehemmt werden (s. Tabelle 4). Diese Beobachtung deutet auf eine Sensibilisierung der Tumorzellen für die Zytostatika hin. Ausschließlich in den Experimenten von Huisman et al. (2015; 2016) zeigte sich keine Auswirkung der INK auf die Progression von Kolonkarzinomen. Die Tumorregression erwies sich in

den überwiegenden Fällen als langfristig. Im Rahmen der dargestellten Untersuchungen verzeichneten Lee et al. (2012b) jedoch bei Ovarialkarzinomen und einer Art des Mammakarzinoms eine ausschließlich vorübergehende Regression und anschließende Progression der Tumore. Nach Ansicht der Verfasserin könnte diese Beobachtung durch fortschreitende Mutationen innerhalb der Tumore zu erklären sein: Entsprechende Genmutationen könnten eine Adaption der Tumorzelle an die Fastenbedingungen und somit deren Progression ermöglichen. Dies ist jedoch ausdrücklich eine Hypothese der Verfasserin und bisher durch keine Studienevidenz belegt.

Neben einer Regression der Tumore konnte in einem Experiment auch die Metastasierung von Melanomen stark reduziert und in den Lymphknoten sowie den Eierstöcken komplett verhindert werden (Lee et al. 2012b). Die Replizierbarkeit dieses Ergebnisses zu überprüfen obliegt jedoch weiterer empirischer Untersuchungen.

Ferner zeigen die aufgezeigten tierexperimentellen Studien eindeutig eine – teils erhebliche – Erhöhung der Überlebens- und Remissionsrate aufgrund einer INK bei Mäusen (Lee et al. 2012b; Raffaghello et al. 2008; Safdie et al. 2012; Shi et al. 2012). Diesbezüglich wurde Evidenz für Tumore der Brust, der Haut, des Gehirns, der Lunge und des Mesothels dargestellt. Hierzu widersprüchliche Untersuchungen wurden im Rahmen der Literaturrecherche nicht gefunden. Bemerkenswert ist zudem, dass die erhöhte Überlebensrate sogar in solchen Experimenten beibehalten werden konnte, in denen die Zytostatikagabe auf unter AL-Ernährung letale Dosierungen erhöht wurde (Raffaghello et al. 2008; Lee et al. 2012b). Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass sich der Schutz der gesunden Körperzellen durch die INK verstärkte. Einen möglichen Erklärungsansatz hierfür kann die im Kapitel 3.4 erläuterte HDSR darstellen. Nach dieser wird der Zellzyklus unter den Umständen einer Nahrungskarenz arretiert und so die Angreifbarkeit durch Zytostatika verhindert. Gleichzeitig wird die Aktivierung diverser intrazellulärer Reparaturmechanismen, wie z.B. FoxO, verstärkt.

Zusammenfassend weisen einige Ergebnisse aus den aufgezeigten Tierversuchen auf eine Bestätigung der HDSR hin: Die durch den Nahrungsentzug induzierte Tumorrogression steht der erhöhten Überlebensrate und Toxizitätsresistenz gesunder Zellen entgegen (s. Tabelle 4). Die INK führt demnach zum Absterben diverser Tumorzellen, während sie in gesunden Körperzellen zu deren Überleben beiträgt. Sogar die auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse von Huisman et al. (2015; 2016) sprechen in Teilen für die HDSR: Die Autoren dieser Studie erkannten zwar keine positiven Auswirkungen der INK auf die Tumorgroße, jedoch wurde die Effektivität der Chemotherapie auch nicht geschwächt. Gleichzeitig beobachteten die Forscher jedoch eine erhebliche Reduktion der Nebenwirkungen (Huisman et al. 2015; 2016). Der Metabolismus der untersuchten Mäuse wechselte durch den Nahrungsverzicht offensichtlich in einen geschützten Modus, während die Kolorektalkarzinome diese Adaption offensichtlich nicht vollzogen. Die Tumorzellen profitierten im Gegensatz zu den gesunden Zellen der Mäuse nicht von dem Nahrungsverzicht in Form eines Schutzes vor dem Zytostatikum (Huisman et al. 2015; 2016).

Die Ergebnisse von Bianchi et al. (2015) können zudem als Bestätigung der Warburg-Hypothese,

welche im Unterkapitel 3.5 dargestellt wurde, interpretiert werden: In ihrer Studie zeigten die Forscher neben einer signifikanten Reduktion des Tumorwachstums auch einen starken Abfall des Blutglukosewertes. Nach der Warburg-Hypothese verhindert die fasteninduzierte Reduktion extrazellulärer Glukosewerte eine Reduktion der aeroben Glykolyse und Glutaminolyse, sodass es zum Absterben der betroffenen Tumorzellen kommt (Bianchi et al. 2015).

Da Tierexperimente keine Klasse der evidenzbasierten Medizin darstellen, sind die im Unterkapitel 5.1 dargestellten Versuche keineswegs unreflektiert auf den Menschen übertragbar. Eine Überprüfung der vielversprechenden Perspektive, eine Tumorsuppression und Erhöhung der Remissionswahrscheinlichkeit durch die Kombination des IF mit einer Chemotherapie zu erreichen, bedarf daher zukünftiger klinischer Studien. Auch die Option einer Zytostatika-Dosissteigerung, ohne die damit einhergehende Toxizität zu verschärfen, erscheint nach Ansicht der Verfasserin überprüfenswert. Inwieweit die diskutierten Ergebnisse aus Tierexperimenten auf den Menschen übertragbar sind, ist entsprechend noch im Zuge klinischer Studien zu klären.

6.3 Fasteninduzierte Linderung der Nebeneffekte in klinischen Studien

Wie im vorangegangenen Unterkapitel am Beispiel Huisman et al. (2015; 2016) deutlich wurde, kann eine INK zu einem Schutz des gesunden Organismus vor der Zytotoxizität einer Chemotherapie führen. Dieser besteht zum einen in der Linderung der im Unterkapitel 2.3.2 dargestellten häufigsten Nebenwirkungen und zum anderen in einer Reduktion toxisitätsassoziierter Sterbefälle unter den Versuchstieren (Raffaghello et al. 2008; Lee et al. 2012b; Shi et al. 2012; Safdie et al. 2012). Die Perspektive einer fasteninduzierten Verringerung der chemotherapeutischen Nebenwirkungen wurde anhand der aufgezeigten klinischen Studien verdeutlicht (s. Unterkapitel 5.2): Drei der vier Untersuchungen zeigten eine signifikante Verbesserung des physischen Wohlbefindens der PatientInnen aufgrund einer fasteninduzierten Minimierung der unmittelbar spürbaren Nebenwirkungen. Diesbezüglich konnten diverse Verdauungsstörungen, Schleimhautschäden und deren Folgen, Fatiguesymptome, neurotoxische Auswirkungen und Xerostomie gelindert und teilweise sogar verhindert werden (s. Tabelle 5). Hunger und Schwindel wurden hingegen in zwei der Studien als häufiger bzw. stärker auftretend beobachtet (Dorff et al. 2016; Safdie et al. 2009). De Groot et al. (2015) konnten im Gegensatz zu den anderen aufgeführten klinischen Studien keine Verbesserung der unmittelbar spürbaren Nebenwirkungen bei den Patientinnen erkennen. Die Forscher vermuten hinter dieser Diskrepanz die im Zuge ihrer Studie relativ kurze Fastendauer von insgesamt nur 48h. Diese Hypothese unterstützen auch die Ergebnisse der Dosiseskaltationsstudie von Dorff et al. (2016): In dieser verringerte sich zwar bereits bei einer Fastendauer von 48h die Inzidenz von peripherer Neuropathie und Erbrechen, bei einer Fastendauer von 72h trat jedoch das Erbrechen in keinem einzigen Fall mehr auf. Zusätzlich verschwand bei mehr als der Hälfte der PatientInnen die Nausea im Rahmen einer 72-stündigen Fastenperiode. Auch die Ergebnisse von Bauersfeld et al. (eingereicht) scheinen die Hypothese zu unterstützen, dass eine relativ lang andauernde Fastenperiode (>48h) notwendig ist,

um vorteilhafte Effekte bezüglich der unmittelbar spürbaren Nebenwirkungen durch das IF zu erzielen.

Neben der Reduktion unmittelbar spürbarer Nebenerscheinungen konnte auch die Inzidenz einer hämatologischer Schäden im Zuge zweier Untersuchungen verringert werden (de Groot et al. 2015; Dorff et al. 2016). Dies zeigte sich durch einen Anstieg der Erythrozyten-, Thrombozyten- und Neutrophilenwerte (s. Tabelle 5). Diese Ergebnisse liefern Evidenz für eine Verringerung der chemotherapieassoziierten Myelosuppression bzw. Zerstörung bereits zirkulierender Blutzellen. Die Dosisescalationsstudie von Dorff et al. (2016) weist auch hier darauf hin, dass sich diese positive Auswirkung mit einer Ausweitung der Fastenperiode verstärkt: Ausschließlich in den für 48h und 72h fastenden Kohorten ließ sich eine Verbesserung der hämatologischen Werte beobachten (Dorff et al. 2016).

Nach Ansicht der Verfasserin könnte sich eine geringere Myelosuppression bzw. eine geringere Zerstörung zirkulierender Blutzellen positiv auf die erhöhte Infektionsanfälligkeit auswirken, welche bei PatientInnen unter zytostatischer Behandlung oftmals auftritt (Leitzmann et al. 2003, S. 297). Diese Hypothese wird jedoch durch die Ergebnisse von de Groot et al. (2015) nicht unterstützt, da – wie im Unterkapitel 5.2.2 dargestellt – keine Reduktion der Infektionsrate beobachtet wurde. Im Rahmen der anderen drei klinischen Studien wurden keine Angaben hinsichtlich der Infektionshäufigkeit gemacht (s. Tabelle 5).

De Groot et al. (2015) erwähnen darüber hinaus, dass myeloische Zellen möglicherweise auch für jene Antigen-Reaktion verantwortlich seien, die für eine effektive antitumorale Immunantwort notwendig wäre. Sollte die Antigen-Hypothese der Autoren zutreffen, würde ein fasteninduzierter Schutz myeloischer Zellen also zusätzlich die körpereigene Krebsbekämpfung stärken.

Eine weitere essenzielle Beobachtung der klinischen Studien ist das seltenere Auftreten von DNA-Schädigungen innerhalb gesunder Zellen (s. Tabelle 5). Dieser Effekt deutet auf eine verstärkte Expression von DNA-Reparaturgenen hin, wie z.B. das im Kapitel 3.4 dargestellte FoxO (Dorff et al. 2016). Eine reduzierte DNA-Schädigung gesunder Zellen wird mit einer Reduktion des Risikos für ein späteres Tumorrezidiv assoziiert (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 56). Die Möglichkeit, chemotherapieassoziierten Defekten der Erbstubstanz durch das IF vorzubeugen, bietet demnach die Perspektive, die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission zu erhöhen.

Im Rahmen der Studie von de Groot et al. (2015) wurde der γ -H2AX-Spiegel als Indikator für Erbgutschäden diverser Zellen eingesetzt und diesbezüglich eine deutliche Reduktion festgestellt. Dorff et al. (2016) beobachteten in der für 72h fastenden Kohorte eine geringere Intensität der DNA-Schäden in Leukozyten. Dieses Ergebnis deutet nach Ansicht der Verfasserin auf zweierlei hin: Zum einen kann die geringere Schädigung der Leukozyten mindestens teilweise den Schutz myeloischer Zellen vor einer zytostatikainduzierten Zerstörung erklären. Zum anderen weist die Tatsache, dass ausschließlich in der für 72h fastenden Gruppe eine Verringerung der Erbgutschäden beobachtet

wurde, darauf hin, dass auch hinsichtlich dieses Parameters eine längere Fastenperiode von Vorteil ist.

Die gemessenen metabolischen und endokrinen Parameter können der Erklärung der beobachteten Effekte anhand der im Kapitel 3.4 dargestellten HDSR dienen: In zwei der klinischen Studien wurde eine Reduktion des zirkulierenden IGF-1-Wertes gemessen (de Groot et al. 2015; Dorff et al. 2016). Ein reduzierter IGF-1-Wert wird, wie in Kapitel 3.4 hergeleitet wurde, mit einer Zellzyklus-Arretierung, verstärkter DNA-Reparatur und entsprechend mit einer insgesamt hohen Stressresistenz assoziiert (Lee et al. 2012a; Lee und Longo 2011). In der Dosisescalationsstudie von Dorff et al. (2016) stieg der IGF-1-Spiegel in der für 72h fastenden Kohorte jedoch wieder leicht an und war somit höher als in den kürzer fastenden Gruppen. Dennoch lag der IGF-1-Wert in der für 72h fastenden Gruppe immer noch unter dem vor Therapiebeginn gemessenen Ausgangswert (Dorff et al. 2015). Dieses Phänomen lässt sich nach Ansicht der Verfasserin nicht mit den weiteren positiven Ergebnissen aus der für 72h fastenden Kohorte verbinden (Dorff et al. 2016). Zu erwarten gewesen wäre eine Korrelation zwischen dem wieder ansteigenden IGF-1-Wert und einem verstärkten Rezidiv chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen, wie z.B. verstärkten DNA-Schäden. Diese Beobachtung widerspricht daher in Teilen der Hypothese, dass IGF-1 der Hauptmediator der differentiellen Stressresistenz ist.

De Groot et al. (2015) berichteten zudem von einer nicht-signifikanten Abnahme des Blutglukose- und Insulinwertes. In der Studie von Dorff et al. (2016) wurde hinsichtlich des Blutglukosewertes keine Veränderung festgestellt. Der Insulinspiegel sank hingegen signifikant (Dorff et al. 2016). Eine starke Reduktion der Glukose- und Insulinwerte kann zur Induktion der Zellzyklus-Arretierung (G₀-Phase) und somit zum vermehrten Schutz gesunder Zellen vor den Zytostatika führen (Shaw et al. 2004; Lum et al. 2005). Diese Ergebnisse können nach Ansicht der Verfasserin somit als weitere Evidenz interpretiert werden, die auf eine Bestätigung der Warburg-Hypothese hindeutet.

Hinsichtlich einer optimalen Durchführung des IF können aus den Studienergebnissen zwei Hypothesen abgeleitet werden: Die Betrachtung der vier Studien lässt darauf schließen, dass sich die Länge der Fastenperiode positiv auf die Intensität der erwünschten Effekte auswirkt. Eine Fastendauer von mehr als 48h scheint zu einer vergleichsweise stärkeren Reduktion der unmittelbar spürbaren Nebenwirkungen, der DNA-Schäden sowie der Myelosuppression zu führen. Aus diesem Grund erscheint eine Fastendauer von beispielsweise 60-72h als erfolgsversprechendes Design für zukünftige Studien. Darüber hinaus zeigte sich in den Studien von Bauersfeld et al. (eingereicht) und Safdie et al. (2009) ein klarer Vorteil jener PatientInnen, die ab dem ersten Chemotherapiezyklus fasteten, gegenüber solcher PatientInnen, die erst später mit der intermittierenden Fastentherapie begannen. Somit kann nach Ansicht der Verfasserin darauf geschlossen werden, dass ein direkter Einstieg in das IF vor Beginn einer Chemotherapie möglicherweise effektiver eine positive Wirkung erzielen kann als ein Einstieg nach mehreren bereits erfolgten Zyklen.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Der Abschluss dieser Arbeit setzt sich aus der Formulierung von Schlussfolgerungen und einem anschließenden Forschungsausblick zusammen. Zunächst sollen die eingangs gestellten Forschungsfragen beantwortet werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden diese nachfolgend nochmals aufgelistet:

1. *Welche Mechanismen differenzieren die Wirkung des Fastens während einer Chemotherapie auf gesunde Körperzellen im Vergleich zu Tumorzellen?*
2. *Wie muss das chemotherapiebegleitende Fasten durchgeführt werden, um die Sicherheit der PatientInnen zu gewährleisten und möglichst positive Auswirkungen auf deren Wohlbefinden, Lebensqualität und Krankheitsverlauf zu erhalten?*
3. *In Bezug auf welche Malignitätskriterien kann das Fasten den Krankheitsverlauf onkologischer PatientInnen positiv beeinflussen?*
4. *Welche Nebenerscheinungen der Zytostatika kann eine supportive Fastentherapie verringern?*

Zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage diente die Einführung in die physiologischen, pathophysiologischen und ernährungsmedizinischen Grundlagen in Kapitel 2 und 3. Darauf aufbauend wurden zwei Hypothesen zu den molekularbiologischen Mechanismen des Fastens in gesunden Körperzellen gegenüber entarteten Tumorzellen vorgestellt: die Hypothese der Differentiellen Stressresistenz und die Hypothese des Warburg-Effekts. Diese sind jedoch bislang nur zu einem geringen Grad erforscht, sodass im Rahmen der vorliegenden Arbeit lediglich der diesbezügliche aktuelle Forschungsstand skizziert werden konnte.

Die HDSR beschreibt dabei die Tatsache, dass Tumorzellen infolge von Mutationen die Anpassungsfähigkeit an Perioden der Nahrungsknappheit verloren haben. Gesunde Körperzellen verlassen aufgrund spezifischer Signalkaskaden den Zellzyklus vorübergehend in die G₀-Phase und aktivieren vermehrt DNA-Reparaturgene. Die sich schnell proliferierenden Tumorzellen hingegen werden verstärkt durch die Zytostatika angegriffen, da diese zielgerichtet in den Zellzyklus eingreifen und so die weitere Proliferation verhindern. Die HDSR wird im Zuge dieser Arbeit insbesondere durch die im Kapitel 5 dargestellten Studienergebnisse von Raffaghello et al. (2008), Huisman et al. (2015; 2016) und de Groot et al. (2015) gestützt (s. Tabellen 4 und 5).

Die Hypothese des Warburg-Effekts stellt einen Zusammenhang zwischen dem veränderten Metabolismus von Tumorzellen und deren existenzieller Abhängigkeit von einer kontinuierlichen Nährstoffzufuhr her. Bei einer fasteninduzierten Glukose-Knappheit kommt es nach dieser Hypothese zu einem ATP-Mangel in Tumorzellen. Ein extremer ATP-Mangel kann zum Zelltod und darüber zu einer Tumorregression führen. Um dies zu verhindern erfordert ein Nahrungsverzicht die Rückkehr der Tumorzellen von der aeroben Glykolyse und Glutaminolyse zur oxidativen Phosphorylierung. Diese Adaption geht jedoch mit einer Sensibilisierung der Tumorzellen für die Zytostatika einher,

sodass sich die Effektivität der Therapie verstärkt. Die Hypothese des Warburg-Effekts wird in der vorliegenden Arbeit durch die Ergebnisse von Bianchi et al. (2015) und de Groot et al. (2015) gestützt (s. Tabellen 4 und 5).

Einer Beantwortung der zweiten Forschungsfrage dienten die Definitionen im Kapitel 3.2 sowie die Diskussion im Kapitel 6. Im Rahmen des letztgenannten Kapitels wurde anhand klinischer Evidenz dargestellt, dass das IF während der zytostatischen Behandlung von KrebspatientInnen in der Regel keine erheblichen Negativeffekte auslöst. Um dem Risiko erheblicher Nebenwirkungen – wie z.B. Kreislaufzusammenbrüchen – vorzubeugen, ist nach Ansicht der Verfasserin die Vorgabe eines Fastenprotokolls sowie eine professionelle rund um die Uhr erreichbare Begleitung jedoch empfehlenswert. Im Gegensatz zu länger andauernden Fastenperioden führt das IF zu keinem dauerhaften Gewichtsverlust. Da sich dieser negativ auf die Krankheitsprognose auswirkt, ist er dringend zu vermeiden. Darüber hinaus wurden mögliche Kontraindikationen benannt, welche seitens der OnkologIn vor Beginn einer supportiven Fastentherapie auszuschließen sind. Hierzu zählen unter anderem eine Kachexie, Schwangerschaft und Stillzeit (s. Unterkapitel 6.1). Drei der vier bisher durchgeführten klinischen Pilotstudien zeigten zudem eine Verringerung chemotherapieassoziiertes Nebenwirkungen. So konnte in diesen Studien eine Verbesserung der Lebensqualität und des Wohlbefindens der PatientInnen erreicht werden. Die vierte klinische Studie der Forschungsgruppe de Groot et al. (2015) konnte hingegen erheblich weniger positive Effekte des IF bei den teilnehmenden Patientinnen erkennen. Der Vergleich dieser vier Studien führt insbesondere unter Einbeziehung der Ergebnisse der Dosiseskaltationsstudie von Dorff et al. (2016) zu der Schlussfolgerung, dass eine Fastendauer von mehr als 48 Stunden vorteilhaft ist. Zusammenfassend weist die aufgezeigte Evidenz darauf hin, dass die positiven Auswirkungen des IF mit der Dauer der Fastenperiode ansteigen. Darüber hinaus erwies sich im Rahmen der Cross-Over-Studie von Bauersfeld et al. (eingereicht) sowie der Fallserie von Safdie et al. (2009) der gleichzeitige Einstieg in die Chemotherapie- und Fastenzyklen als vorteilhaft. Der Beginn einer supportiven IF-Therapie ist aus diesem Grund bereits ab der ersten Gabe des Zytostatikums empfehlenswert.

In den Unterkapiteln 5.1 und 6.2 wurden tierexperimentelle Studien dargestellt und diskutiert, welche die dritte Forschungsfrage teilweise beantworten können (s. Tabelle 4). In nahezu allen aufgeführten Experimenten wurde eine Tumorregression durch den intermittierenden Nahrungsentzug bei Mäusen erreicht. Diese erwies sich zudem in den überwiegenden Fällen als langfristig: Die Reduktion der Tumore dauerte also noch über die Fastenperiode hinaus an. Diese Ergebnisse deuten demnach auf einen fasteninduzierten Stopp des invasiven Wachstums der Tumore hin. Als einzige Forschungsgruppe untersuchten Lee et al. (2012b) zudem die Metastasierungsrate. Sie stellten dabei einen deutlich reduzierten Metastasenbefall durch das Melanom in diversen Organen fest. Mehrere dargestellte tierexperimentelle Studien zeigen zudem eine deutliche Verlängerung der Überlebensspanne durch die INK. Für einige Tumorarten konnte sogar die Rate einer langfristigen Remission deutlich gesteigert werden. Da die aufgezeigten Ergebnisse jedoch durchweg nur in Tierversuchen erreicht wurden,

ist im Rahmen dieser Arbeit keine Beantwortung der dritten Forschungsfrage in Bezug auf menschliche PatientInnen möglich. Die eindeutigen tierexperimentellen Effekte bieten nach hier vertretener Ansicht jedoch Grund zur Hoffnung auf eine fasteninduzierte Tumorsuppression beim Menschen. Der Beantwortung der vierten Forschungsfrage widmeten sich die Unterkapitel 5.2 und 6.3. In diesen konnten anhand der vier bis dato durchgeführten klinischen Studien die positiven Effekte des IF auf diverse chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen herausgestellt werden. So konnte in drei der Studien der Großteil direkt spürbarer Nebenerscheinungen drastisch reduziert werden, was zu einer akuten Verbesserung des Wohlbefindens und der Lebensqualität der PatientInnen führte. Zusammenfassend zeigten sich positive Auswirkungen bezüglich der folgenden Nebenwirkungen: Fatigue, Schwäche, Erbrechen, Nausea, Bauchkrämpfe, Diarrhö, Mukositis, Mundtrockenheit, Alopezie, Neuropathie, Taubheitsgefühle und Kurzzeitgedächtnisverlust. Doch nicht nur in Bezug auf jene Nebenwirkungen, die einen unmittelbaren Einfluss auf das Wohlbefinden der PatientInnen haben, konnten in den vier Studien Erfolge nachgewiesen werden: Zwei der Forschungsgruppen befassten sich ebenfalls mit den Auswirkungen des IF auf hämatologische Parameter und die Intensität von DNA-Schäden. Beide Studien bewiesen einen Schutz bereits bestehender Blutzellen bzw. eine Reduktion der Myelosuppression: Dies zeigte sich durch eine höhere Zahl an Thrombozyten, Erythrozyten, Leukozyten und Neutrophilen im Blut der fastenden PatientInnen. In den Lymphozyten bzw. in den Leukozyten wiesen die Forscher jeweils eine Verringerung chemotherapieinduzierter DNA-Schäden nach. Dies deutet sowohl auf Schutz des Erbguts aufgrund des fasteninduzierten Eintritts der Zelle in die G₀-Phase, als auch auf eine erhöhte Aktivität von DNA-Reparaturgenen hin (s. Unterkapitel 2.1 und 3.4). Diese Reduktion der Erbgutschädigungen verringert das damit assoziierte langfristige Risiko eines Tumorrezidivs und erhöht somit die Wahrscheinlichkeit einer Remission.

Trotz der diversen positiven Studienergebnisse ist anzumerken, dass die Gesamtevidenz aufgrund der marginalen Anzahl an KRKS bislang vergleichsweise gering ist. Die dargestellten klinischen Studien weisen zudem äußerst geringe Teilnehmerzahlen auf. Obwohl mannigfaltige Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien vorliegen, können diese nicht unmittelbar auf den Menschen übertragen werden. Entsprechend obliegt die Validierung der aufgezeigten Ergebnisse zukünftiger Forschung. Die Integration des Fastens in onkologische Ernährungsleitlinien erscheint ausschließlich auf Basis weiterführender Forschung möglich. Dennoch konnte das IF als supportive Maßnahme im Rahmen von Chemotherapien als zukunftsweisendes Forschungsfeld herausgestellt werden: Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse können diesbezüglich als Ausgangspunkt dienen und weisen auf das große Potenzial des Fastens für die interdisziplinäre Onkologie hin.

Der weitere Verlauf des Schlussteils dient daher einem Forschungsausblick. Da die klinischen Untersuchungen durchweg als Pilotstudien durchgeführt wurden, lassen sich aus ihren Ergebnissen zum

einen weiterführende Forschungsfragen herleiten. Zum anderen deutet die teilweise Widersprüchlichkeit der Ergebnisse auf einen diesbezüglichen Klärungsbedarf im Rahmen zukünftiger Studien hin:

Zwei der vier klinischen Studien befassen sich ausschließlich mit gynäkologischen Tumoren, und auch in den beiden weiteren Untersuchungen finden sich mehrere Fälle von Mamma- und Ovarialkarzinomen. Daher wäre eine zu untersuchende Forschungsfrage, ob die beobachteten positiven Auswirkungen des IF auch bei PatientInnen anderer Tumorarten gleichermaßen auftreten.

Darüber hinaus scheint das Ansprechen des IF nach den dargestellten Ergebnissen vom Erkrankungsstadium unabhängig zu sein. Diese Hypothese ist in weiteren KRKS zu überprüfen. Zudem stellt sich die Frage, von welchen Parametern die Wirksamkeit einer intermittierenden Fastentherapie zusätzlich abhängen könnte: Mögliche zu überprüfende Hypothesen wären eine Korrelation mit der Tumorart, dem eingesetzten Zytostatikum bzw. dessen Dosierung.

Die dargestellten Tierexperimente weisen darauf hin, dass eine INK per se mehr oder weniger effektiv das Tumorwachstum hemmen und die malignen Zellen für Zytostatika sensibilisieren kann. Die Kombination kurzweiliger Nahrungskarenz mit einer Zytostatikabehandlung zeigt in allen beschriebenen tierexperimentellen Studien die effektivste Wirkung in Bezug auf eine Begrenzung des Tumorwachstums und die Verhinderung von Metastasen. Diese Effekte führen bei Mäusen zu einer verlängerten Überlebensdauer bei diversen Krebserkrankungen, sogar unter Metastasierung. In allen bisher zum behandelten Thema durchgeführten klinischen Studien hingegen stand ausschließlich die Reduktion chemotherapieassoziiertes Nebenwirkungen im Fokus. Ein neues Forschungsfeld könnte aus diesem Grund ebenso die Überprüfung der im Kapitel 5.3.1 erläuterten Möglichkeit einer Tumorsuppression darstellen.

Darüber hinaus konnten in mehreren tierexperimentellen Untersuchungen die Dosen der zytostatischen Medikamente auf Dosen erhöht werden, die unter AL Ernährung als sehr hoch bis letal eingestuft werden. Eine höhere Dosierung ginge jedoch mit einer stärkeren Wirkung der Zytostatika und so auch mit einer Verbesserung der Krankheitsprognose einher. Da die Limitierung der Medikamentendosen ausschließlich durch die toxischen Nebenwirkungen der Zytostatika bedingt ist, wäre folglich eine höhere Dosierung unter Ausschluss der unerwünschten Effekte zu erreichen (Stamatiadis-Smidt et al. 2006, S. 56). Die Möglichkeit einer Medikamentendosissteigerung durch das IF stellt daher potenziell ebenfalls ein zukünftiges Forschungsgebiet dar. Dieses könnte im Rahmen von Dosiseskaltationsstudien untersucht werden.

Eine Limitierung des supportiven Fastens liegt in der Tatsache, dass nicht jede PatientIn zur Teilnahme an einer Fastentherapie fähig oder gewillt ist. Eine Alternative zum selbständigen Nahrungszwischen Fasten-Mimetika dar (Lee und Longo 2011): Diese Arzneistoffe befinden sich zum Großteil derzeit noch in der Forschung. Sie ahmen die fastenspezifischen molekularbiologischen Umstellungen im Körper nach (Pietrocola et al. 2016). Dabei liegt ein besonderer Fokus auf den Signalwegen des insulinähnlichen Wachstumsfaktors IGF-1, welcher in Kapitel 3.4 dargestellt

wurde (Lee und Longo 2011). Das Ziel der Fasten-Mimetika ist es daher, dieselben in Kapitel 5 beschriebenen Effekte zu erzielen wie das Fasten, ohne jedoch auf Nahrung verzichten zu müssen (Pietrocola et al. 2016).

Rückblickend auf die vorliegende Arbeit erscheint das supportive Fasten während Chemotherapien als ein junges Forschungsfeld mit großem Potential. Aufgrund der bisher sehr geringen Anzahl diesbezüglich publizierter Studien ist es zu diesem Zeitpunkt nicht möglich, eine konkrete Empfehlung für das Fasten als Supportivmaßnahme bei Chemotherapien auszusprechen. Die dargestellten Ergebnisse leiten jedoch zu der Schlussfolgerung, dass das Fasten eine Intervention darstellt, deren weitere Erforschung lohnens- und wünschenswert ist.

Literaturverzeichnis

- Adams, T. D., A. M. Stroup, R. E. Gress, K. F. Adams, E. E. Calle, S. C. Smith, R. C. Halverson, S. C. Simper, P. N. Hopkins, und S. C. Hunt. 2009. „Cancer Incidence and Mortality After Gastric Bypass Surgery.“ *Obesity* 17 (4): 796–802.
- Adams, T. D., R. E. Gress, S. C. Smith, R. C. Halverson, S. C. Simper, W. D. Rosamond, M. J. LaMonte, A. M. Stroup, und S. C. Hunt. 2007. „Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery.“ *The New England Journal of Medicine* 357 (8): 753-761.
- Anders, A., und R. Häring. 1986. „Chirurgische Onkologie.“ In *Lehrbuch Chirurgie*, von R. Häring (Hrg.) und H. Zilch (Hrg.), 161. Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- Arends, J., H. Bertz, S. C. Bischoff, R. Fietkau, H. J. Herrmann, E. Holm, M. Horneber, E. Hütterer, J. Körber, I. Schmid, und DGEM Steering Committee. 2015. „Klinische Ernährung in der Onkologie. S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.“ *Aktuelle Ernährungsmedizin* 40 (5): e1-e74.
- Baracos, V., und S. M. Kazemi-Bajestani. 2013. „Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses.“ *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 45 (10): 2302 – 2308.
- Bauersfeld, S. B., C. S. Kessler, M. Wischnewsky, A. Jänsch, N. Steckhan, R. Stange, B. Kunz, B. Brückner, J. Sehouli, und A. Michalsen. Zur Publikation eingereicht. „The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with gynaecological cancer: a randomized cross-over pilot study.“
- Benninghoff, B., J. Birkenmeier, J. Folkman, E. D. Hager, B. Hajeck-Lang, G. Irmei, S. Kaltofen, M. Klingmüller, K. Kraft, S. Matthei, J. Melzer, W. Miller, G. Multhoff, T. Neßelhut, R. Oettmeier, J. H. Peters, B. Pfeifer, M. Ramadani, P. Rauprich, G. Reich, U. Reuter, H. Sahinbas, R. Saller, V. Schirrmacher, J. Schneider, G. Stoll, C. Unger, und H. Wehner. 2006. „Komplementäre Therapieverfahren.“ In *Onkologie integrativ. Konventionelle und komplementäre Therapie*, von Ben Pfeifer (Hrg.), Joachim Preiß (Hrg.) und Clemens Unger (Hrg.), 173-369. München: Urban & Fischer Verlag.
- Beuth, J. 2011. *Komplementäre Behandlungsmethoden. Ratgeber Krebserkrankung*. 5. Auflage. Halle: Sachsen-Anhaltische Krebsgesellschaft e. V.
- Bianchi, G., R. Martella, S. Ravera, C. Marini, S. Capitanio, A. Orengo, L. Emionite, C. Lavarello, A. Amaro, A. Petretto, U. Pfeffer, G. Sambuceti, V. Pistoia, L. Raffaghello, und V. D. Longo. 2015. „Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models.“ *Oncotarget* 6 (14): 11806-11819.
- Blagosklonny, M. V., und A. B. Pardee. 2001. „Exploiting cancer cell cycling for selective protection of normal cells.“ *Cancer Research* 61 (11): 4301–4305.

- Blagosklonny, M. V., und Z. Darzynkiewicz. 2002. „Cyclotherapy: protection of normal cells and unshielding of cancer cells.“ *Cell cycle* 1 (6): 375-382.
- Boujard, D., B. Anselme, C. Cullin, und C. Raguénès-Nicol. 2014. *Zell- und Molekularbiologie im Überblick*. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum.
- Brandhorst, S., I. Y. Choi, M. Wei, C. W. Cheng, S. Sedrakyan, G. Navarrete, L. Dubeau, L. P. Yap, R. Park, M. Vinciguerra, S. Di Biase, H. Mirzaei, M. G. Mirisola, P. Childress, L. Ji, S. Groshen, F. Penna, P. Odetti, L. Perin, P. S. Conti, Y. Ikeno, B. K. Kennedy, P. Cohen, T. E. Morgan, T. B. Dorff, und V. D. Longo. 2015. „A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan.“ *Cell Metabolism* 22 (1): 86–99.
- Brandhorst, S., M. Wei, S. Hwang, T. E. Morgan, und V. D. Longo. 2013. „Short-term calorie and protein restriction provide partial protection from chemotoxicity but do not delay glioma progression.“ *Experimental Gerontology* 48 (10): 1120–1128.
- Byers, T., und R. L. Sedjo. 2015. „Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms.“ *Endocrine-related Cancer* 22 (3): R125–R134.
- Cangemi, A., D. Fanale, G. Rinaldi, V. Bazan, A. Galvano, A. Perez, N. Barraco, D. Massihnia, M. Castiglia, S. Vieni, G. Bronte, M. Mirisola, und A. Russo. 2016. „Dietary restriction: could it be considered as speed bump on tumor progression road?“ *Tumor Biology* 37 (6): 7109–7118.
- Champ, C. E., R. Baserga, M. V. Mishra, L. Jin, F. Sotgia, M. P. Lisanti, R. G. Pestell, A. P. Dicker, und N. L. Simone. 2013. „Nutrient Restriction and Radiation Therapy for Cancer Treatment: When less is more.“ *The Oncologist* 18 (1): 97-103.
- de Groot, S., M. P. G. Vreeswijk, M. J. P. Welters, G. Gravesteijn, J. J. W. A. Boei, A. Jochems, D. Houtsma, H. Putter, J. J. M. van der Hoeven, J. W. R. Nortier, H. Pijl, J. R. Kroep. 2015. „The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study.“ *BMC Cancer* 15 (652): 1-9.
- DeBerardinis, R. J., J. J. Lum, G. Hatzivassiliou, und C. B. Thompson. 2008. „The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation.“ *Cell Metabolism* 7 (1): 11-20.
- Dorff, T. B., S. Groshen, A. Garcia, M. Shah, D. Tsao-Wei, H. Pham, C.-W. Cheng, S. Brandhorst, P. Cohen, M. Wei, V. Longo, D. I. Quinn. 2016. „Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy.“ *BMC Cancer* 16 (360): 1-9.
- Engelman, J. A., L. Chen, X. Tan, K. Crosby, A. R. Guimaraes, R. Upadhyay, M. Maira, K. McNamara, S. A. Perera, Y. Song, L. R. Chirieac, R. Kaur, A. Lightbown, J. Simendinger, T. Li, R. F. Padera, C. García-Echeverría, R. Weissleder, U. Mahmood, L. C. Cantley, K. K. Wong. 2008. „Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers.“ *Nature Medicine* 14 (12): 1351-1356.

- Feng, Z. 2010. „p53 Regulation of the IGF-1/AKT/mTOR Pathways and the Endosomal Compartment.“ *Cold Spring Harb Perspectives in Biology* 2 (2): a001057.
- Fontana, L., L. Partridge, und V. D. Longo. 2010. „Extending healthy life span - from Yeast to humans.“ *Science* 328 (5976): 321–326.
- Greer, E. L., M. R. Banko, und A. Brunet. 2009. „AMP-activated Protein Kinase and FoxO Transcription Factors in Dietary Restriction–induced Longevity.“ *International Symposium on Olfaction and Taste: Annals of the New York Academy of Sciences* 1170: 688–692.
- Hanahan, D., und R. A. Weinberg. 2011. „Hallmarks of cancer: the next generation.“ *Cell* 144 (5): 646–674.
- Hanahan, D., und R. A. Weinberg. 2000. „The hallmarks of cancer.“ *Cell* 100 (1): 57-70.
- Hollander, M. C., G. M. Blumenthal, und P. A. Dennis. 2011. „PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models.“ *Nature Reviews* 11 (4): 289–301.
- Huisman, S. A., P. de Bruijn, I. M. G. Moghaddam-Helmantel, J. N. M. Ijzermans, E. A. C. Wiemer, R. H. J. Mathijssen, und R. W. F. de Bruin. 2016. „Fasting protects against the side effects of irinotecan treatment but does not affect anti-tumour activity in mice.“ *British Journal of Pharmacology* 173 (5): 804–814.
- Huisman, S. A., W. Bijman-Lagcher, J. N. M. Ijzermans, R. Smits, und R. W. F. de Bruin. 2015. „Fasting protects against the side effects of irinotecan but preserves its anti-tumor effect in Apc15lox mutant mice.“ *Cell Cycle* 14 (14): 2333-2339.
- Hübner, J. 2014. *Onkologie interdisziplinär: evidenzbasiert – integrativ – patientenzentriert*. Stuttgart: Schattauer.
- Izyumov, D. S., A. V. Avetisyan, O. Y. Pletjushkina, D. V. Sakharov, K. W. Wirtz, B. V. Chernyak, und V. P. Skulachev. 2004. „Wages of fear": transient threefold decrease in intracellular ATP level imposes apoptosis.“ *Biochimica et Biophysica Acta* 1658 (1-2): 141-147.
- Jordan, K., P. Feyer, J. Kalff, und K. Höffken. 2015. „Supportivtherapie – obligat und optimiert.“ *Der Onkologe* 4 (21): 294–296.
- Key, T. J., P. N. Appleby, G. K. Reeves, A. Roddam, J. F. Dorgan, C. Longcope, F. Z. Stanczyk, H. E. Jr. Stephenson, R. T. Falk, R. Miller, A. Schatzkin, D. S. Allen, I. S. Fentiman, T. J. Key, D. Y. Wang, M. Dowsett, H. V. Thomas, S. E. Hankinson, P. Toniolo, A. Akhmedkhanov, K. Koenig, R. E. Shore, A. Zeleniuch-Jacquotte, F. Berrino, P. Muti, A. Micheli, V. Krogh, S. Sieri, V. Pala, E. Venturelli, G. Secreto, E. Barrett-Connor, G. A. Laughlin, M. Kabuto, S. Akiba, R. G. Stevens, K. Neriishi, C. E. Land, J. A. Cauley, L. H. Kuller, S. R. Cummings, K. J. Helzlsouer, A. J. Alberg, T. L. Bush, G. W. Comstock, G. B. Gordon, S. R. Miller, C. Longcope. 2003. „Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women.“ *Journal of the National Cancer Institute* 95 (16): 1218–1226.
- Keyomarsi, K., und A. B. Pardee. 2003. „Selective protection of normal proliferating cells against

- the toxic effects of chemotherapeutic agents.“ *Progress in Cell Cycle Research* 5: 527–532.
- Khandekar, M. J., P. Cohen, und B. M. Spiegelman. 2011. „Molecular mechanisms of cancer development in obesity.“ *Nature Reviews Cancer* 11 (12): 886-895.
- Lee, C., F. M. Safdie, L. Raffaghello, M. Wei, F. Madia, E. Parrella, D. Hwang, P. Cohen, G. Bianchi, und V. D. Longo. 2010. „Reduced Levels of IGF-I Mediate Differential Protection of Normal and Cancer Cells in Response to Fasting and Improve Chemotherapeutic Index.“ *Cancer Research* 70 (4): 1564–1572.
- Lee, C., L. Raffaghello, S. Brandhorst, F. M. Safdie, G. Bianchi, A. Martin-Montalvo, V. Pistoia, M. Wei, S. Hwang, A. Merlino, L. Emionite, R. de Cabo, V. D. Longo. 2012b. „Fasting Cycles Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy.“ *Science Translational Medicine* 4 (124): 124ra27.
- Lee, C., L. Raffaghello, und V. D. Longo. 2012a. „Starvation, detoxification, and multidrug resistance in cancer therapy.“ *Drug Resistance Updates* 15 (1-2): 114–122.
- Lee, C., und V. D. Longo. 2011. „Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients.“ *Oncogene* 30: 3305–3316.
- Leitzmann, C., C. Müller, P. Michel, U. Brehme, A. Hahn, und H. Laube. 2003. *Ernährung in Prävention und Therapie*. 2. Auflage. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Leitzmann, C., und R. Stange. 2010. *Ernährung und Fasten als Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Levine, A. J., Z. Feng, T. W. Mak, H. You, und S. Jin. 2006. „Coordination and communication between the p53 and IGF-1-AKT-TOR signal transduction pathways.“ *Genes & Development* 20 (3): 267–275.
- Li, D., J. S. Morris, J. Liu, M. M. Hassan, R. S. Day, M. L. Bondy, und J. L. Abbruzzese. 2009. „Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer.“ *JAMA* 301 (24): 2553–2562.
- Lichtman, M. A. 2010. „Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma.“ *Oncologist* 15 (10): 1083-1101.
- Lofdahl, H. E., A. Lane, Y. Lu, P. Lagergren, R. F. Harvey, J. M. Blazeby, und J. Lagergren. 2011. „Increased population prevalence of reflux and obesity in the United Kingdom compared with Sweden: a potential explanation for the difference in incidence of esophageal adenocarcinoma.“ *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 23 (2): 128–132.
- Lum, J. J., D. E. Bauer, M. Kong, M. H. Harris, C. Li, T. Lindsten, und C. B. Thompson. 2005. „Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis.“ *Cell* 120 (2): 237-248.
- MacInnis, R. J., und D. R. English. 2006. „Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis.“ *Cancer Causes Control* 17 (8): 989–1003.
- Meynet, O., und J.-E. Ricci. 2014. „Caloric restriction and cancer: molecular mechanisms and

- clinical implications.“ *Trends in Molecular Medicine* 20 (8): 419-427.
- Michalsen, A., und C. Li. 2013. „Fasting Therapy for Treating and Preventing Disease – Current State of Evidence.“ *Forschende Komplementärmedizin* 20 (6): 444-453.
- Moreschi, C. 1909. „Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum.“ *Zeitschrift für Immunitätsforschung* 2: 661–675.
- Nogueira, V., und N. Hay. 2013. „Molecular pathways: reactive oxygen species homeostasis in cancer cells and implications for cancer therapy.“ *Clinical Cancer Research* 19 (16): 4309-4314.
- Padilla, P. A., und M. L. Ladage. 2012. „Suspended animation, diapause and quiescence: arresting the cell cycle in *C. elegans*.“ *Cell Cycle* 11 (9): 1672-1679.
- Pietrocola, F., J. Pol, E. Vacchelli, S. Rao, D. P. Enot, E. E. Baracca, S. Levesque, F. Castoldi, N. Jacquelot, T. Yamazaki, L. Senovilla, G. Marino, F. Aranda, S. Durand, V. Sica, A. Chery, S. Lachkar, V. Sigl, N. Bloy, A. Buque, S. Falzoni, B. Ryffel, L. Apetoh, F. Di Virgilio, F. Madeo, M. C. Maiuri, L. Zitvogel, B. Levine, J. M. Penninger, und G. Kroemer. 2016. „Caloric Restriction Mimetics Enhance Anticancer Immunosurveillance.“ *Cancer Cell* 30 (1): 147-160.
- Price, A. J., N. E. Allen, P. N. Appleby, F. L. Crowe, R. C. Travis, S. J. Tipper, K. Overvad, H. Grønbaek, A. Tjønneland, N. F. Johnsen, S. Rinaldi, R. Kaaks, A. Lukanova, H. Boeing, K. Aleksandrova, A. Trichopoulou, D. Trichopoulos, G. Andarakis, D. Palli, V. Krogh, R. Tumino, C. Sacerdote, H. B. Bueno-de-Mesquita, M. V. Argüelles, M. J. Sánchez M. D. Chirlaque, A. Barricarte, N. Larrañaga, C. A. González, P. Stattin, M. Johansson, K. T. Khaw, N. Wareham, M. Gunter, E. Riboli, und T. Key. 2012. „Insulin-like growth factor-1 concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.“ *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 21 (9): 1531–1541.
- Raffaghello, L., C. Lee, F. M. Safdie, M. Wei, F. Madia, G. Bianchi, und V. D. Longo. 2008. „Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 105 (24): 8215–8220.
- Rao, R. R., Q. Li, M. R. Gubbels Bupp, und P. A. Shrikant. 2012. „Transcription factor Foxo1 represses T-bet-mediated effector functions and promotes memory CD8⁺ T cell differentiation.“ *Immunity* 36 (3): 374–387.
- Reed, M. J., P. E. Penn, Y. Li, R. Birnbaum, R. B. Vernon, T. S. Johnson, W. R. Pendergrass, E. H. Sage, I. B. Abrass, und N. S. Wolf. 1996. „Enhanced cell proliferation and biosynthesis mediate improved wound repair in refed, caloric-restricted mice.“ *Mechanisms of Ageing and Development* 89 (1): 21-43.
- Robert Koch Institut (Hrsg.). 2015. „Gesundheit in Deutschland.“ *Gesundheitsberichterstattung des*

Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS. Berlin.

- Rohrmann, S., V. A. Grote, S. Becker, S. Rinaldi, A. Tjønneland, N. Roswall, H. Grønbaek, K. Overvad, M. C. Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon, A. Racine, B. Teucher, H. Boeing, D. Drogan, V. Dilis, P. Lagiou, A. Trichopoulou, D. Palli, G. Tagliabue, R. Tumino, P. Vineis, A. Mattiello, L. Rodríguez, E. J. Duell, E. Molina-Montes, M. Dorronsoro, J. M. Huerta, E. Ardanaz, S. Jeurnink, P. H. Peeters, B. Lindkvist, D. Johansen, M. Sund, W. Ye, K. T. Khaw, N. J. Wareham, N. E. Allen, F. L. Crowe, V. Fedirko, M. Jenab, D. S. Michaud, T. Norat, E. Riboli, H. B. Bueno-de-Mesquita, and R. Kaaks. 2012. „Concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.“ *British Journal of Cancer* 106 (5): 1004-1010.
- Safdie, F. M., T. Dorff, D. Quinn, L. Fontana, M. Wei, C. Lee, P. Cohen, and V. D. Longo. 2009. „Fasting and Cancer Treatment in Humans: A Case series report.“ *AGING* 1 (12): 988–1007.
- Safdie, F., S. Brandhorst, M. Wei, W. Wang, C. Lee, S. Hwang, P. S. Conti, T. C. Chen, and V. D. Longo. 2012. „Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy.“ 7 (9): e44603.
- Schmeisser, K., J. Mansfeld, D. Kuhlow, S. Weimer, S. Priebe, I. Heiland, M. Birringer, M. Groth, A. Segref, Y. Kanfi, N. L. Price, S. Schmeisser, S. Schuster, A. F. H. Pfeiffer, R. Guthke, M. Platzer, T. Hoppe, H. Y. Cohen, K. Zarse, D. A. Sinclair, and M. Ristow. 2013. „Role of sirtuins in lifespan regulation is linked to methylation of nicotinamide.“ *Nature Chemical Biology* 9 (11): 693–700.
- Schmidt, J. A., N. E. Allen, M. Almquist, S. Franceschi, S. Rinaldi, S. J. Tipper, K. K. Tsilidis, E. Weiderpass, K. Overvad, A. Tjønneland, M. C. Boutron-Ruault, L. Dossus, S. Mesrine, R. Kaaks, A. Lukanova, H. Boeing, P. Lagiou, D. Trichopoulos, A. Trichopoulou, D. Palli, V. Krogh, S. Panico, R. Tumino, R. Zanetti, H. B. Bueno-de-Mesquita, P. H. Peeters, E. Lund, V. Menéndez, A. Agudo, M. J. Sánchez, M. D. Chirlaque, E. Ardanaz, N. Larrañaga, J. Hennings, M. Sandström, K. T. Khaw, N. Wareham, I. Romieu, M. J. Gunter, E. Riboli, T. J. Key, and R. C. Travis. 2014. „Insulin-like growth factor-1 and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition.“ *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 23 (6): 976-985.
- Senichkin, V. V., G. S. Kopeina, A. V. Zamaraev, I. N. Lavrik, and B. D. Zhivotovsky. 2016. „Nutrient restriction in combinatory therapy of tumors.“ *Molecular Biology* 50: 362–378.
- Shaw, R. J., M. Kosmatka, N. Bardeesy, R. L. Hurley, L. A. Witters, R. A. DePinho, and L. C. Cantley. 2004. „The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (10): 3329-3335.
- Shi, Y., E. Felley-Bosco, T. M. Marti, K. Orłowski, M. Pruschy, and R. A. Stahel. 2012. „Starvation-induced activation of ATM/Chk2/p53 signaling sensitizes cancer cells to cisplatin.“ *BMC*

- Cancer* 12 (571), 1-10.
- Stamatiadis-Smidt, H., H. zur Hausen, O. D. Wiestler, und H.-J. Gebest. 2006. *Thema Krebs*. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Statistisches Bundesamt (Hrg.). 2016. „Gesundheit.“ *Todesursachen in Deutschland*. Bd. 12. Nr. 4. Wiesbaden.
- Stupp, R., P. Y. Dietrich, S. Ostermann Kraljevic, A. Pica, I. Maillard, P. Maeder, R. Meuli, R. Janzer, G. Pizzolato, R. Miralbell, F. Porchet, L. Regli, N. de Tribolet, R. O. Mirimanoff, und S. Leyvraz. 2002. „Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide.“ *Journal of Clinical Oncology* 20 (5): 1375-1382.
- Stupp, R., W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, und R. O. Mirimanoff. 2005. „Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.“ *The New England Journal of Medicine* 352 (10): 987–996.
- Tai, X., B. Erman, A. Alag, J. Mu, M. Kimura, G. Katz, T. Guinter, T. McCaughtry, R. Etzensperger, L. Feigenbaum, D. S. Singer, und A. Singer. 2013. „Foxp3 transcription factor is proapoptotic and lethal to developing regulatory T cells unless counterbalanced by cytokine survival signals.“ *Immunity* 38 (6): 1116–1128.
- Tamada, M., O. Nagano, S. Tateyama, M. Ohmura, T. Yae, T. Ishimoto, E. Sugihara, N. Onishi, T. Yamamoto, H. Yanagawa, M. Suematsu, und H. Saya. 2012. „Modulation of glucose metabolism by CD44 contributes to antioxidant status and drug resistance in cancer cells.“ *Cancer Research* 72 (6): 1438-1448.
- Thissen, J. P., L. E. Underwood, und J. M. Ketelslegers. 1999. „Regulation of insulin- like growth factor-I in starvation and injury.“ *Nutrition Reviews* 57 (6): 167–176.
- Tome, M. E., J. B. Frye, D. L. Coyle, E. L. Jacobson, B. K. Samulitis, K. Dvorak, R. T. Dorr, und M. M. Briehl. 2012. „Lymphoma cells with increased anti-oxidant defenses acquire chemoresistance.“ *Experimental and Therapeutic Medicine* 3 (5): 845-852.
- Vander Heiden, M. G., D. R. Plas, J. C. Rathmell, C. J. Fox, M. H. Harris, und C. B. Thompson. 2001. „Growth factors can influence cell growth and survival through effects on glucose metabolism.“ *Molecular Cell Biology* 21 (17): 5899-5912.
- Vander Heiden, M. G., L. C. Cantley, und C. B. Thompson. 2009. „Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation.“ *Science* 324 (5930): 1029–1033.
- Vander Heiden, M. G., N. S. Chandel, P. T. Schumacker, und C. B. Thompson. 1999. „Bcl-xL prevents cell death following growth factor withdrawal by facilitating mitochondrial ATP/ADP exchange.“ *Molecular Cell* 3 (2): 159-167.
- Varady, K. A., und M. K. Hellerstein. 2007. „Alternate-day fasting and chronic disease prevention:

- a review of human and animal trials.“ *The American Journal of Clinical Nutrition* 86 (1): 7-13.
- Vogelstein, B., und K. W. Kinzler. 2004. „Cancer genes and the pathways they control.“ *Nature Medicine* 10 (8): 789-799.
- Wilhelmi de Toledo, F., C. Kuhna, E. Lischkaa, M. Ritzmann-Widderich, E. Pepera, und A. Michalsen. 2013. „Fasting Therapy – an Expert Panel Update of the 2002 Consensus Guidelines.“ *Forschende Komplementärmedizin* 20 (6): 434–443.
- Xie, L., Y. Jiang, P. Ouyang, J. Chen, H. Doan, B. Herndon, J. E. Sylvester, K. Zhang, A. Molteni, M. Reichle, R. Zhang, M. D. Haub, R. C. Baybutt, und W. Wang. 2007. „Effects of Dietary Calorie Restriction or Exercise on the PI3K and Ras Signaling Pathways in the Skin of Mice.“ *The Journal of Biological Chemistry* 282 (38): 28025–28035.
- Yakar, S., D. Leroith, und D. Brodt. 2005. „The role of the growth hormone / insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: lessons from animal models.“ *Cytokine Growth Factor Reviews* 16 (4-5): 407–420.
- Zhao, Y., E. B. Butler, und M. Tan. 2013. „Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics.“ *Cell Death and Disease* 4: e532.
- Zhou, M., Y. Zhao, Y. Ding, H. Liu, Z. Liu, O. Fodstad, A. I. Riker, et al. 2010. „Warburg effect in chemosensitivity: targeting lactate dehydrogenase-A re-sensitizes taxol-resistant cancer cells to taxol.“ *Molecular Cancer* 9 (33): 1-12.

Anlage

Anlagenverzeichnis

Anlage 1: FACT-G Fragebogen zur Indikation des physischen, sozialen, emotionalen und funktionalen Wohlergehens	2
Anlage 2: FACIT-F ergänzender Fragebogen zur Indikation des Fatigue-Syndroms	4

Anlage 1

FACT-G (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

FACT-G (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

EMOTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad.....	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

Anlage 2

FACIT-F (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
H17	I feel fatigued	0	1	2	3	4
H112	I feel weak all over.....	0	1	2	3	4
An1	I feel listless (“washed out”).....	0	1	2	3	4
An2	I feel tired.....	0	1	2	3	4
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An5	I have energy	0	1	2	3	4
An7	I am able to do my usual activities.....	0	1	2	3	4
An8	I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
An12	I am too tired to eat	0	1	2	3	4
An14	I need help doing my usual activities.....	0	1	2	3	4
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do	0	1	2	3	4
An16	I have to limit my social activity because I am tired	0	1	2	3	4

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 28.10.2016