

**Aus dem interdisziplinären Zentrum für Palliativmedizin**

der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Klinikdirektorin:** Prof. Dr. Claudia Bausewein

Prognostische Parameter bei Palliativpatienten:

Cathepsin S, Infektparameter, Cystatin C, LDH, Cholesterin, Karnofsky Index.

**Eine klinisch-experimentelle Studie zur Erweiterung der  
Kenntnisse über praxisrelevante Möglichkeiten, die verbleibende  
Lebenszeit bei Palliativpatienten zu prognostizieren.**

### **Dissertation**

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Kathrin Kriner**

aus Straubing

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Stefan Lorenzl

**Mitberichterstatter:** PD Dr. Marcus Schlemmer

Prof. Dr. Matthias Volkenandt

**Mitbetreuung durch den**

**promovierten Mitarbeiter:** Dr. Georg Nübling

**Dekan:** Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

**Tag der mündlichen Prüfung:** 24.01.2019

### **Vorveröffentlichungen**

EAPC 2013 in Prag, Tschechische Republik (Poster)

EAPC 2014 in Lleida, Spanien (Poster)

DGP 2014 in Düsseldorf (Vortrag)

DGN 2014 in München (Poster)

# Inhalt

1	EINLEITUNG .....	5
1.1	Notwendigkeit prognostischer Werkzeuge in der Palliativmedizin .....	5
1.2	Prognostische Tools mit klinischen Parametern .....	6
1.2.1	Karnofsky Performance Status Scale (KPS).....	6
1.2.2	Palliative Performance Scale (PPS) .....	7
1.2.3	Palliative Prognostic Index (PPI) .....	7
1.2.4	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PF) ....	8
1.3	Prognostische Tools mit klinischen und laborchemischen Parametern .....	9
1.3.1	Palliative Prognostic Score (PaP).....	9
1.3.2	Prognosis in Palliative Care Studie (PiPS) .....	10
1.4	Mögliche neue laborchemische Prädiktoren für die Überlebenszeit .....	12
1.4.1	<b>Cathepsin S (CTSS)</b> .....	12
1.4.2	Cystatin C (Cys C) .....	13
1.4.3	Interleukin-6 (IL-6).....	13
1.4.4	Laktatdehydrogenase (LDH) .....	14
1.4.5	Cholesterin.....	14
2	MATERIAL UND METHODEN .....	15
2.1	Stichprobenbildung .....	15
2.2	Ethikantrag .....	15
2.3	Materialgewinnung und -verarbeitung .....	15
2.3.1	Laborchemische Parameter .....	15
2.3.2	Klinische Parameter .....	18
2.4	Ermittlung der verbleibenden Lebenszeit .....	19
2.5	Statistische Methoden .....	19
3	ERGEBNISSE .....	22
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	22
3.1.1	Gründe für die Ablehnung .....	22
3.1.2	Teilnehmende Patienten .....	23
3.2	Beschreibung der ermittelten Laborparameter .....	25
3.2.1	Univariate Regression der Laborparameter mit der verbleibenden Lebenszeit .....	26
3.3	Karnofsky Performance Scale Status (KPS) .....	35

3.4	Multivariate Regression der signifikanten Laborparameter mit der verbleibenden Lebenszeit .....	38
3.5	Adjustierung des Modells nach KVRF .....	39
3.6	Prävalenz von Anämien im Patientenkollektiv .....	44
4	DISKUSSION .....	46
4.1	Patientenkollektiv .....	46
4.2	Cathepsin S (CTSS).....	47
4.2.1	Bisher bekannte Aufgaben von CTSS im Körper .....	47
4.2.2	CTSS als prognostischer Parameter .....	49
4.3	Signifikante Infektparameter: Leukozyten, CRP und IL-6 .....	51
4.4	Signifikanter Parameter Cystatin C (Cys C) .....	52
4.5	Laktatdehydrogenase (LDH) .....	54
4.6	Karnofsky Performance Scale Status (KPS) .....	54
4.7	Kombination von Laborparametern als Prognostisches Tool.....	55
4.8	Kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRF) .....	58
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	59
6	ANHANG.....	60
6.1	Tabellenverzeichnis .....	60
6.2	Abbildungsverzeichnis .....	60
6.3	Abkürzungsverzeichnis .....	61
6.4	Patienteninformation und Einwilligungserklärung .....	62
6.5	Danksagung.....	68
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	70

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Notwendigkeit prognostischer Werkzeuge in der Palliativmedizin

Die Dauer der verbleibenden Lebenszeit ist eine häufig gestellte, jedoch schwer zu beantwortende Frage. Es gibt insbesondere bei malignen Erkrankungen krankheitsspezifische Überlebensraten je nach Diagnose und TNM Stadium. Dennoch variieren individuelle Prognosen stark und weichen teilweise durchaus von der durchschnittlichen Überlebensrate ab. Besonders in der Palliativmedizin kommen neben den jeweiligen krankheitsspezifischen Werkzeugen auch krankheitsunspezifische Tools zum Einsatz, die die Abschätzung der verbleibenden Lebenserwartung akkurater machen sollen. Es gibt eine Reihe von Gründen für die Notwendigkeit prognostischer Werkzeuge in der Palliativmedizin, aber auch in anderen Fachgebieten. Häufig möchten Patienten wissen wie viel Zeit ihnen noch bleibt und worauf sie sich einstellen müssen. Organisatorisches und Finanzielles kann organisiert werden und so Angehörige entlasten. Oft leben Kinder und Verwandte in einer anderen Stadt. Bei genauerer Prognoseabschätzung kann ein Begleiten des Sterbenden durch die Angehörigen besser geplant werden. Eine wider Erwarten kurze Überlebenszeit kann für Patienten und Angehörige sehr belastend sein, wenn beispielsweise kein Abschied mehr möglich ist. Aber auch ein unerwartet langes Überleben kann belastend sein. Für Ärzte ist es vorteilhaft eine möglichst präzise Prognose bestimmen zu können, weil so terminale Patienten personell und therapeutisch besser versorgt werden können. Nicht zuletzt kommen akkurate prognostische Werkzeuge auch den Versorgungsanbietern wie Hospizen, Palliativstationen und ambulanten Palliativteams zu Gute. Ressourcen können besser verteilt werden und die Patienten maximal profitieren. Mit einer bestmöglichen Ressourcenverteilung wird Palliativversorgung auch solchen Patienten zugänglich, denen momentan der Zugang verwehrt bleibt, weil sie entweder in einem unterversorgten Gebiet leben, oder weil es aufgrund ihrer Grunderkrankung generell erschwert ist stationär palliativmedizinisch aufgenommen zu werden. Dies trifft beispielsweise für Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie ALS-Patienten zu, insbesondere aber bei Patienten mit Parkinson-Syndromen oder dementiellen Erkrankungen. Eine Prognoseabschätzung fällt jedoch häufig schwer und die klinische Prognose der Ärzte fällt zu einem Drittel überoptimistisch aus [1]. Die bestehenden prognostischen Tools werden

momentan selten verwendet [2], obwohl auch einfachste Tools akkuratere prognostische Aussagen liefern als die reine klinische Einschätzung selbst erfahrener Ärzte [3].

## 1.2 Prognostische Tools mit klinischen Parametern

### 1.2.1 Karnofsky Performance Status Scale (KPS)

Die Karnofsky Performance Status Scale, auch KPS oder Karnofsky Index genannt, ist eine Skala mit 10 Ausprägungsgraden, welche Patienten nach körperlicher Aktivität einteilt, und so Auskunft über das Ausmaß physischer Einschränkung gibt. Die KPS wurde für Patienten mit onkologischen Erkrankungen entwickelt, wird aber im klinischen Alltag häufig auch für Patienten mit anderen Erkrankungen, wie beispielsweise neurologischen oder neurodegenerativen verwendet [4-11].

**Tabelle 1: Karnofsky Performance Scale (KPS):**

Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
Geringfügig geminderte Aktivität und Belastbarkeit	90%
Deutlich geminderte Aktivität und Belastbarkeit	80%
Unfähig zu normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbständig	70%
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60%
Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft erforderlich	30%
Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20%
Moribund	10%
Tod	0%

Die KPS ist für Patienten bei Tumorleiden oder fortgeschrittenen internistischen oder neurologischen Erkrankungen sowie geriatrischen Patienten ein Werkzeug, das eine bessere Prognoseabschätzung erlaubt als die Einschätzung medizinischen Fachpersonals [3, 12-17]. Reliabilität und Validität sind mehrfach überprüft [18-21]. Um sie als prognostisches Werkzeug für palliative Patienten einzusetzen, ist es allerdings sinnvoller die KPS mehrmals zu erheben, z.B.

einmal bei stationärer Aufnahme und dann wöchentlich. Die Korrelation von Delta KPS mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit ist stärker als KPS als einmalige Momentaufnahme [4]. Es fanden Weiterentwicklungen der KPS wie z.B. der Australia modified Karnofsky Performance Status (AKPS) [22] und Thorne-modified KPS (TKPS) [23] statt. Diese haben sich in Deutschland in der Praxis aber bislang nicht durchgesetzt.

### 1.2.2 Palliative Performance Scale (PPS)

Die PPS ist eine Weiterentwicklung des KPS und stellt eine Möglichkeit der Bestimmung physischer Aktivität bei Palliativpatienten dar. Sie sollte ursprünglich die Kommunikation des medizinischen Personals bei Übergabe eines Patienten verbessern, um den pflegerischen Aufwand einzuschätzen. Die PPS enthält noch zwei der ursprünglichen Kriterien des KPS, nämlich Mobilität und Selbstversorgung. Der Punkt „Notwendigkeit stationärer Versorgung“ ist in der PPS nicht mehr enthalten. Neu hinzugefügt wurden „Nahrungsaufnahme“ und „Bewusstseinsgrad“ [24]. Zahlreiche Studien haben bestätigt, dass die PPS für Palliativpatienten signifikant mit der Überlebenszeit korreliert [24-34]. Ähnlich wie bei der KPS hat sich auch hier gezeigt, dass die Veränderung der PPS über die Zeit, (Delta PPS) besser geeignet ist als ein einmaliger PPS Wert [35].

### 1.2.3 Palliative Prognostic Index (PPI)

Der PPI enthält neben der bereits erwähnten PPS noch folgende Parameter: Nahrungsaufnahme, Ödeme, Ruhedyspnoe und Delir. Für die PPS werden 0-4 Punkte vergeben. Je nach Menge der Nahrungsaufnahme zwischen 0 und 2,5 Punkten. Bei Vorhandensein von Ödemen wird ein Punkt addiert, bei Ruhedyspnoe 3,5 Punkte und bei Delir vier Punkte. So entstehen Scorewerte zwischen Null und 15. Auch hier werden die Patienten nach Erhebung des PPI in drei Gruppen unterteilt.  $PPI \leq 2$  ist Gruppe A mit längstem Überleben, Gruppe B  $PPI 2 \leq 4$  und Gruppe C mit  $PPI > 4$  mit kürzestem Überleben. Außerdem lässt sich für einen PPI über 6 eine Überlebenszeit von unter 3 Wochen (Sensitivität 80%, Spezifität 85%) und für einen PPI über 4 eine Überlebenszeit von unter 6 Wochen (Sensitivität 80%, Spezifität 77%) prognostizieren. Auch hier ist es besser den PPI wiederholt zu erheben und Delta PPI zur Prognoseabschätzung heranzuziehen [36-50].

**Tabelle 2: Palliative Prognostic Index (PPI)**

Mobilität	<b>0-1 Punkt</b>
Krankheitsaktivität	<b>0-1 Punkt</b>
Selbstversorgung	<b>0-1 Punkt</b>
Bewusstseinsgrad	<b>0-1 Punkt</b>
Menge der Nahrungsaufnahme	<b>0-2,5 Punkte</b>
Vorhandensein von Ödemen	<b>0-1 Punkt</b>
Vorhandensein von Ruhedyspnoe	<b>3,5 Punkte</b>
Vorhandensein von Delir	<b>4 Punkte</b>

#### 1.2.4 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PF)

„Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ist eine der größten Organisationen der Vereinigten Staaten für klinische Malignomstudien und führt klinische Studien zu allen Arten von Krebs bei erwachsenen Patienten durch [51].“ Der ECOG PF wurde 1982 unter der Leitung von Robert Comis, M.D. zur Beurteilung des Fortschreitens einer Erkrankung, der Einschränkung des Patienten in seinem täglichen Leben, zur Prognosestellung und Therapieplanung entwickelt.

**Tabelle 3: ECOG Performance Status [52]**

<b>Grad</b>	<b>ECOG</b>
<b>0</b>	Normale Aktivität; Leistungsfähigkeit wie vor Auftreten der Erkrankung
<b>1</b>	Eingeschränkt bei schwerer Arbeit, aber mobil und fähig leichte Arbeit zu verrichten (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit)
<b>2</b>	Mobil und vollständig fähig sich selbst zu versorgen, aber unfähig zu arbeiten; > 50% des Tages wach und auf den Beinen
<b>3</b>	Eingeschränkt fähig sich selbst zu versorgen; > 50% des Tages auf Bett oder Stuhl angewiesen
<b>4</b>	Vollständig bettlägerig; unfähig sich selbst zu versorgen; vollständig an Bett oder Stuhl angewiesen
<b>5</b>	Tod



ECOG PF ist sowohl bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Malignome, also auch bei nicht-Malignom Patienten mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert [6,20, 53-56]. Der ECOG PF hat gegenüber der KPS den besseren prädiktiven Wert und sollte daher bevorzugt verwendet werden. Studien haben gezeigt, dass die beiden Skalen konvertierbar sind. Besonders bei stark körperlich eingeschränkten Patienten kann jedoch die Konvertierung Fehler mit sich bringen [55, 57-59].

### **1.3 Prognostische Tools mit klinischen und laborchemischen Parametern**

Prognostische Tools wurden in Form des Palliative Prognostic Score (PaP) und der Prognosis of Palliative Care Studie (PiPS) weiterentwickelt. Zu den rein klinischen Parametern kommen laborchemische Parameter. Diese erlauben eine objektivere Einschätzung.

#### **1.3.1 Palliative Prognostic Score (PaP)**

Der PaP wurde 1999 für Patienten mit soliden Malignomen in palliativen Situationen entwickelt. Er enthält die Kovariaten Anorexie, Dyspnoe, KPS, CPS (Clinical Performance Scale), Leukozytenzahl und den Anteil der Lymphozyten in Prozent. Die verschiedenen Parameter werden je nach Wichtigkeit mit einem Faktor gewichtet. Je nach Ausprägung des jeweiligen Merkmals und dem Gewichtungsfaktor, entsteht so für einen Patienten ein Wert zwischen Null und 17,5. Null Punkte bedeuten keine einschränkenden Faktoren mit bester Überlebenschance. 17,5 ist als höchste Punktzahl mit der kürzesten Lebenszeit assoziiert. Je nach Punktzahl wird ein Patient dann in eine von drei Gruppen eingeteilt. Unter Gruppe A (PaP Score 0 bis  $\leq 5,5$ ) werden Patienten subsumiert, die eine 30 Tage Überlebenschance von  $> 70\%$  haben. Gruppe B (PaP Score 5,6-11) hat eine 30 Tage Überlebenschance von 30-70%. Unter Gruppe C beinhaltet Patienten mit einem PaP Score von  $> 11$  und nur noch einer 30 tägigen Überlebenschance von  $< 30\%$  [34, 45, 60-65]. Der PaP wurde in den darauffolgenden Jahren auch für nicht-Malignom Patienten, wie benigne internistische Erkrankungen im Endstadium oder neurologische Erkrankungen validiert [66]. 2011 wurde der PaP um die Variable Delir weiterentwickelt. Für terminale Krebspatienten erwies sich dieser neue D-PaP als zuverlässiger als der PaP ohne die Variable Delir [67].

### 1.3.2 Prognosis in Palliative Care Studie (PiPS)

Die Prognosis of Palliative Care Studie (PiPS) wurde 2011 an der St. George's Fakultät der Universität London durchgeführt. Es wurde der Zusammenhang zwischen der verbleibenden Lebenszeit von über 1000 Palliativpatienten und diversen Parametern untersucht und daraus der PiPS-A und PiPS-B Score entwickelt.

Der PiPS-A Score liefert eine exaktere Prognose über die Dauer der verbleibenden Lebenszeit von Palliativpatienten als ein multidisziplinäres klinisches Team. Wenn aktuelle Laborwerte verfügbar sind, liefert der PiPS-B Score eine noch exaktere Aussage [68]. Die behandelnde Fachkraft kann online (<http://www.pips.sgul.ac.uk/>) die jeweiligen Daten eingeben und bekommt ein Ergebnis, ob es am wahrscheinlichsten ist, dass der Patient noch Tage (0-13 Tage), Wochen (2-7 Wochen) oder Monate (mindestens 8 Wochen) überleben wird. Außerdem wird geschätzt wie wahrscheinlich das Überleben in den folgenden 14 und in 56 Tagen ist. Es muss auch eine eigene Prognose abgegeben werden, die allerdings nicht in das Ergebnis mit einfließt, sondern nur der Selbstüberprüfung dient. [68, 69]

Um eine Aussage über die Prognose zu erhalten, müssen folgende Items eingegeben werden.

**Tabelle 4: PiPS-A**

Diagnose	Score
Brustkrebs (Nein=0, Ja=1)	
Männlich (Nein=0, Ja=1)	
Fernmetastasen (Nein=0, Ja=1)	
Lebermetastasen (Nein=0, Ja=1)	
Knochenmetastasen (Nein=0, Ja=1)	

Symptome	Score
*Mental test score (0-10, $\leq 3=0$ , $>3=1$ )	
Herzfrequenz	
Anorexie (Nein=0, Ja=1)	

Dyspnoe (Nein=0, Ja=1)	
Dysphagie (Nein=0, Ja=1)	
Gewichtsverlust im letzten Monat	

Generelle Gesundheit	Score
ECOG (0-4)	
Allgemeine Gesundheit (0-7)	
Prognose des behandelnden Arztes (beeinflusst den Score nicht)	Score
Geschätzte Prognose Tage: 0-13 Tage Wochen: 2-7 Wochen Monate: 8 Wochen +	
Freitext für Beschreibung des Patienten	

\*Der verwendete Mental Test Score ist der Abbreviated Mental Test Score (AMT), der aus zehn Fragen besteht [70]. Ein Patient erhält einen Punkt pro korrekt beantwortete Frage. Weniger als sieben Punkte legen eine kognitive Einschränkung nahe. Die folgende Tabelle stellt den AMT dar.

**Tabelle 5: Abbreviated Mental Test Score**

Frage	Punkte (0-1)
Wie alt sind sie?	
Wie spät ist es (Welche Stunde)?	
Nennen einer Adresse und Abfragen derselben am Ende des Tests	
Welches Jahr haben wir?	
Wie heißt die Praxis/die Klinik/der Arzt, bei dem Sie gerade sind?	
Identifizieren Sie zwei anwesende Personen (Arzt, Krankenschwester, versorgende Person etc.)	
Nennen Sie Ihren Geburtstag.	
In welchem Jahr war der Terroranschlag am 11. September? (Es können andere Ereignisse verwendet werden)	
Nennen Sie das aktuelle Staatsoberhaupt.	

**PiPS-B** enthält darüber hinaus noch folgende laborchemische Parameter [71]:

**Tabelle 6: PiPS-B**

Leukozytenzahl ( $\times 10^9/l$ )	
Neutrophile ( $\times 10^9/l$ )	
Lymphozyten ( $\times 10^9/l$ )	
Thrombozyten ( $\times 10^9/l$ )	
Harnstoff (mmol/l)	
ALT (U/l)	
AP (U/l)	
Albumin (g/l)	
CRP (mg/l)	

PiPS ist das momentan neueste und akkurateste prognostische Tool. Durch laborchemische Parameter werden prognostische Tools wie der PiPS Score objektiver und genauer. [68]

#### **1.4 Mögliche neue laborchemische Prädiktoren für die Überlebenszeit**

Unser Ziel war es Laborparameter hinsichtlich ihres prädiktiven Werts zu untersuchen, die bislang in der Palliativmedizin wenig evaluiert sind. Untersucht wurden Cathepsin S (CTSS), Cystatin C (Cys C), Interleukin-6 (IL-6), sowie Laktatdehydrogenase (LDH) und Cholesterin. Folgende, bereits teilweise etablierte Parameter, wurden ebenso hinsichtlich ihrer uni- und multivariaten Assoziation mit der verbleibenden Lebenszeit untersucht: Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP).

##### **1.4.1 Cathepsin S (CTSS)**

Bisher gibt es im palliativen Setting keinen Parameter, der einzeln die Dauer der verbleibenden Lebenszeit unabhängig von der Grunderkrankung prognostiziert. 2011 hat die schwedische Arbeitsgruppe um Jobs et al. festgestellt, dass die Lysinprotease Cathepsin S (CTSS) bei alten Menschen mit der Mortalität assoziiert ist. Dazu wurde der CTSS Serumspiegel zweier Kohorten von insgesamt 1996 schwedischen Senioren gemessen und eine Regressionsanalyse

hinsichtlich der Dauer der verbleibenden Lebenszeit durchgeführt. Als potenzielle Gründe für die Assoziation zwischen erhöhtem CTSS Serumspiegel und der Mortalität sehen Jobs et al. drei Mechanismen. Die erhöhten CTSS Spiegel bei kardiovaskulären Erkrankungen, bei Inflammation und bei Tumorprogression durch Neoangiogenese [72]. CTSS war bei alten Menschen unabhängig von der Grunderkrankung mit der Mortalität assoziiert. Ob CTSS auch im palliativen Setting als prognostischer Parameter geeignet ist, wurde bisher noch nicht untersucht.

#### 1.4.2 Cystatin C (Cys C)

Der Nierenfunktionsparameter und Cysteinproteaseinhibitor Cys C fungiert als natürlicher Antagonist von CTSS im Körper. Er ist als Nierenfunktionsparameter im palliativen Setting möglicherweise besser geeignet als die GFR Bestimmung durch Kreatinin, weil er nicht von Alter, Geschlecht und Muskelmasse abhängig ist [73]. Als Cystein Protease inhibiert Cys C Prozesse des programmierten Zelltods. Die Dysbalance von Cys C soll eine Schlüsselrolle bei der physiologischen Alterung sowie bei der Entstehung zahlreicher Erkrankungen, wie z.B. M. Alzheimer spielen [74, 75]. Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen Cys C und Entzündungsprozessen, sowie der Entstehung von kardiovaskulären Plaques und somit auch dem kardiovaskulärem Risiko. Die Kausalität dieses Zusammenhangs ist aber noch nicht vollständig verstanden [76]. Die erhobenen Blutwerte Cathepsin S und Cystatin C sind an der Bildung von arteriellen Plaques und kardiovaskulären Komplikationen beteiligt [77-82].

#### 1.4.3 Interleukin-6 (IL-6)

IL-6 ist als Zytokin an der Regulation von Entzündungsprozessen beteiligt, indem es die Bildung von Lymphozyten stimuliert und Akute Phase Proteine aktiviert. Um septische Verläufe von Infektionen schnell zu erkennen, kommt IL-6 besonders auch in der Intensivmedizin zum Einsatz. Außerdem kommt IL-6 eine Schlüsselrolle bei dem Übergang von angeborener zu erworbener Immunität zu. [83, 84] Höhere IL-6 Werte sind bei onkologischen Erkrankungen, wie beispielsweise beim metastasierten colorektalen Carcinom mit schlechterem Outcome assoziiert. [85] [86]

Über die Bedeutung von IL-6 als krankheitsunspezifischer prognostischer Marker im palliativen Setting ist bisher wenig bekannt.

#### 1.4.4 Laktatdehydrogenase (LDH)

Bei der Milchsäuregärung katalysiert LDH die Umwandlung von Pyruvat und NADH zu L-Lactat und NAD. So kann aus Glucose ohne Verbrauch von Sauerstoff Energie gewonnen werden. Da LDH in allen Zellen vorhanden ist und bei Zellyse frei wird, gilt sie als unspezifischer Tumormarker und Hämolyseparameter. Aufgrund ihrer hohen Stabilität ist sie im Extrazellulärraum dann nachweisbar. Bei Malignomen, posthepatischem Ikterus, Hepatopathien, Nephropathien, Endokrinopathien und Kardiomyopathien ist LDH über den physiologischen Grenzwert erhöht. [76, 87]

#### 1.4.5 Cholesterin

Als Bestandteil von Plasmamembranen sorgt Cholesterin für die nötige Stabilität von Zellen und stellt den selektiven Transport zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum her. Um das lipophile Cholesterin zu den Zellen transportieren zu können, wird es an Lipoproteine gebunden. Beim Menschen wird Cholesterin zu ca. 90% im Körper synthetisiert. Ein erhöhter Cholesterinspiegel, insbesondere des low density lipoproteins (LDL) oder einer erhöhten Ratio zwischen LDL und high density lipoprotein (LDL/HDL) gilt als Dyslipidämie und somit als kardiovaskulärer Risikofaktor. Ein erhöhter Blutcholesterinwert korreliert mit erhöhtem Body-Mass-Index. Da Cholesterin eine Vorstufe für Steroidhormone ist, gilt ein erhöhter Cholesterinwert außerdem als Risikofaktor für Malignome, die bei erhöhtem Östrogenspiegel vermehrt auftreten, wie beispielsweise das Mammakarzinom oder das Endometriumkarzinom. Die medikamentöse Senkung von Cholesterin beziehungsweise LDL ist unter anderem durch Statine, Fibrate und Ezetimib möglich. Der Cholesterinspiegel im Blut ist also Ausdruck von endogener Synthese und Ernährungszustand. Bisher sind lediglich die klinischen Parameter Anorexie und Essensaufnahme Bestandteile prognostischer Tools. [76, 88]

Zusammenfassend scheinen die Einsatzmöglichkeiten laborchemischer Tests zur objektiveren Prognoseabschätzung im palliativen Setting noch nicht vollständig evaluiert. Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es daher, die vorgestellten Parameter im Rahmen eines stationär-palliativen Settings auf ihre Relevanz zur diagnoseunabhängigen Prognoseabschätzung zu überprüfen.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

Bei unserer Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Follow Up Studie an Patienten einer Palliativstation unabhängig von der zu Grunde liegenden Diagnose. Von den teilnehmenden Patienten wurden laborchemische und klinische Parameter erhoben. Mithilfe der uni- und multivariaten Cox Regression wurde deren Zusammenhang mit der verbleibenden Lebenszeit untersucht. In Anlehnung an die Arbeit von Jobs et al [72], wurde das Modell auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRf) adjustiert. Die verbleibende Lebenszeit ist definiert als die Zeit in Tagen zwischen dem Tag der Blutabnahme und dem Tag des Todes der Patienten.

### **2.1 Stichprobenbildung**

Im Zeitraum zwischen 08.08.2012 und 11.04.2013 wurden auf der Palliativstation der LMU München stationär behandelte Patienten zur Studienteilnahme rekrutiert. Nach ausführlicher Erklärung zu Vorgehen und Ziel der Studie, wurde die Patienteninformation und Einwilligungserklärung von jedem teilnehmenden Patienten oder dem jeweiligen gesetzlichen Betreuer unterschrieben.

### **2.2 Ethikantrag**

Vor Beginn wurde das Projekt von der Ethikkommission der LMU München hinsichtlich ethischer Unbedenklichkeit geprüft. Der Arbeitstitel lautet „Wissenschaftliche Studie zur Beurteilung der Rolle von Cathepsin S als prognostischer Parameter auf einer Palliativstation“.

Antragsteller: Prof. Dr. med. Stefan Lorenzl. Projektnummer: 292-12.

Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellsten Novellierung wurden bei Studienkonzeption und –durchführung berücksichtigt.

(Siehe 6.4 Patienteninformation und Einwilligungserklärung)

### **2.3 Materialgewinnung und -verarbeitung**

#### **2.3.1 Laborchemische Parameter**

Für die Erhebung der laborchemischen Parameter fand bei den teilnehmenden Patienten jeweils eine Blutabnahme statt. Diese fand wenn möglich aus einem

bereits bestehenden rückläufigen Port, ansonsten aus einer peripheren Vene der Patienten statt. Wenn möglich wurden die benötigten Proben im Rahmen einer Routine-Blutabnahme entnommen, um eine zusätzliche Belastung für die Patienten zu vermeiden. Folgende Parameter wurden aus dem gewonnenen Blut durch das Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikum Großhadern routinemäßig am selben Tag gemessen.

Die dafür verwendeten Methoden sind als Standardmethoden etabliert.

- C-reaktives Protein (CRP),
- Kleines Blutbild (Leukozyten [tsd./ $\mu$ l], Erythrozyten [Mio./ $\mu$ l], Hämoglobin [g/dl], Hämatokrit [%], MCV [fl], MCH [pg], MCHC [g/dl], Thrombozyten [tsd/ $\mu$ l])
- LDH [U/l]
- Lipidstatus (Cholesterin [mg/dl], LDL [mg/dl], HDL [mg/dl] und LDL/HDL-Ratio).

Für die Erhebung der genannten Werte wurden ein EDTA Blutröhrchen à 4,9 ml und ein Serum Röhrchen à 4,9 ml entnommen. [76]

Zusätzlich wurden folgende Parameter bestimmt:

- CTSS [pg/ml])
- CysC [mg/l])
- IL-6 [pg/ml])

Für die Erhebung dieser Laborwerte wurden zusätzlich zwei Serumröhrchen (S-Monovette der Firma Sarstedt) à 9 ml entnommen und nach 45 minütiger aufrechter Lagerung bei 1900 Umdrehungen pro Minute und Raumtemperatur 10 Minuten lang zentrifugiert (Zentrifuge der Firma Hermle, Modell Z 360 K). Das so gewonnene Serum wurde in Eppendorf Cups pipettiert und bei -80 °C eingefroren, bevor die Proben wieder aufgetaut und kollektiv gemessen wurden. Die Mittlere Verweildauer der Proben bei -80 °C betrug 7,5 Monate. Die Messung dieser drei Parameter wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Laboratoriumsmedizin der Universitätsklinik München Großhadern vorgenommen und die jeweiligen Methoden werden einzeln im Folgenden beschrieben. Alle drei Methoden waren zum Zeitpunkt der Messung etabliert.



### 2.3.1.1 Cathepsin S (CTSS)

CTSS wurde mithilfe des Cathepsin S ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Assay-Chargennummer: 503130343, RayBio, Norcross, Georgia) gemessen. Dabei handelt es sich um einen in vitro ELISA, der CTSS quantitativ in Serum, Plasma, Überständen von Zellkulturen und Urin misst. Für diese Studie wurde CTSS im Serum gemessen. Es wurde ein Antikörper verwendet, der spezifisch für humanes CTSS ist.

#### Vorbereitungen:

Alle Proben werden auf Raumtemperatur (18-25 °C) gebracht. „Assay Diluent A“ ist ein Verdünnungspuffer aus 0,09%-igem Natriumazid. Er wird verwendet um die Samples und Standards zu verdünnen. Empfohlen wird eine Verdünnung von 1:50-500. Wir haben eine Verdünnung von 1:200 gewählt. Herstellung der „Standard solution“: 400 µl des Verdünnungspuffers werden zu dem rekombinanten CTSS gegeben und vorsichtig vermischt. Dadurch entsteht ein CTSS Standard in einer Konzentration von 50 ng/ml. Aus diesem Standard werden 20 µl entnommen und erneut mit 980 µl Verdünnungspuffer vermischt. Dies ergibt nun die „Standard solution“, mit einer Konzentration von 1000 pg/ml. Herstellung einer Standardverdünnungsreihe: je 300 µl des Verdünnungspuffers werden in ein Reagenzglas gegeben und mittels der entstandenen „standard solution“ vermischt. Als Nullprobe (0 pg/ml) wird der reine Verdünnungspuffer verwendet. Herstellung des Detektions AK-Konzentrats: Dafür wird dem biotinylierten Anti CTSS 100 µl Verdünnungspuffer hinzugefügt. Es entsteht eine Verdünnung von 1:80.

Als letzter Vorbereitungsschritt wird das HRP-konjugierte Streptavidin in einer 1:15.000 Verdünnung mit Verdünnungspuffer vermischt.

#### Durchführung der Messungen [51]:

- 100 µl pro Standard oder Probe in jedes Well geben.
  - Die Wells werden gut abgedeckt und für 2,5 Stunden oder über Nacht bei 4°C bei leichtem Schütteln inkubiert.
- Verwerfen der Proben aus den Wells; viermaliges Waschen mit je 300 µl Waschpuffer pro Well.
- 100 µl der biotinylierten Anti CTSS Lösung pro Well zugeben und eine Stunde bei Raumtemperatur und leichtem Schütteln inkubieren.
- Erneutes Verwerfen und viermaliges Waschen wie oben beschrieben.

- 100µl der HRP-Streptavidin Lösung in jedes Well geben und 45 Minuten bei Raumtemperatur und leichtem Schütteln inkubieren.
- Erneutes Verwerfen und viermaliges Waschen wie oben beschrieben.
- 100 µl des Reaktionsstarters TMB (in Pufferlösung geliefert) in jedes Well geben und 30 Minuten bei Dunkelheit und leichtem Schütteln inkubieren.
- 50 µl Stopplösung (zwei molare Schwefelsäure) in jedes Well geben und sofort bei 450 nm messen

#### 2.3.1.2 Cystatin C (Cys C)

Cys C wurde im Rahmen einer Kollaboration durch das Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München immunturbidimetrisch mithilfe eines Immunoassay der Firma Biomed Labordiagnostik GmbH (Cystatin C Turbidimetric Assay, Oberschleißheim, Bayern) quantitativ aus den Patientenseren bestimmt. Die Kaninchen-anti-Cystatin C-Antikörper sind an Latexpartikel adsorbiert und binden das im Patientenserum vorhandene Cys C. Je mehr Latexpartikel agglutinieren, desto höher ist die Cys C Konzentration und desto mehr Licht wird absorbiert, was turbidimetrisch gemessen werden kann. [89]

Verwendetes Gerätesystem: AU5820 (Fa. Beckman Coulter, Brea, Kalifornien)

#### 2.3.1.3 Interleukin-6 (IL-6)

Das Zytokin IL-6 wurde ebenfalls quantitativ im Serum gemessen. Dazu wurde ein ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay (ECLIA) von der Firma Roche (Assaynummer 05109442 190, Gemeinde Risch, Schweiz) benutzt.

Die Patientenprobe wird mit biotinylierten IL-6-spezifischen Antikörpern vermischt. Danach werden erneut IL-6-spezifische Antikörper zugegeben, die mit Ruthenium markiert sind, sowie Streptavidin beschichtete Mikropartikel. Somit entstehen Sandwich-Komplexe aus Antigenen und Antikörpern.

Im Folgenden wird durch elektrische Spannung Chemilumineszenz induziert, die mit einem Photomultiplier gemessen werden kann. [90]

Verwendetes Gerätesystem: cobas e411 (Roche Diagnostics)

### 2.3.2 Klinische Parameter

Neben den laborchemischen, wurden auch klinische Parameter erhoben und ihre Assoziation mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit untersucht.

## Der Karnofsky Performance Scale Status (KPS)

Er wird bereits als eigenständiges prognostisches Werkzeug verwendet und ist auch Teil des Palliative Prognostic Scores. Der KPS wird regelmäßig von den Pflegekräften der Palliativstation erhoben und in der Patientenakte dokumentiert.

Des Weiteren wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren (KVRF) anamnestisch erfragt. Diese beinhalten kardiovaskuläre Ereignisse in der Familienanamnese, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen in Packungsjahren und arteriellen Hypertonus. In der Analyse wurde das Modell auf kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustiert (siehe Kapitel 2.5).

### **2.4 Ermittlung der verbleibenden Lebenszeit**

Die erhobenen laborchemischen und klinischen Parameter wurden auf ihre Assoziation mit der verbleibenden Lebenszeit untersucht. Die verbleibende Lebenszeit wurde hierbei als Zeit in Tagen zwischen dem Tag der Blutabnahme und dem Tag des Todes definiert. Für die Ermittlung des Todestages kamen verschiedene Methoden zum Einsatz. Sofern Patienten während ihres Aufenthalts auf der Palliativstation verstarben, wurden die stationsinternen Daten verwendet. Einige Patienten wurden nach dem Aufenthalt auf der Station durch eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) weiter betreut. In diesem Fall konnten die Sterbedaten durch das SAPV Team akquiriert werden. Für die restlichen Daten wurden die Patienten bzw. ihre gesetzlichen Betreuer telefonisch kontaktiert. Die Einwilligung in das telefonische Follow up war für die Patienten optional. Ein paar wenige konnten nicht erreicht werden, weswegen für diese Patienten Einsicht in das Münchner Sterberegister beantragt wurde.

### **2.5 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung fand mit dem Statistik Programm SPSS, Version 21 statt. Zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilungen wurden das arithmetische Mittel bzw. der Median, als Maß der zentralen Tendenz die Standardabweichung (SD), der minimale und maximale Wert und die Range benutzt.

Ziel der Studie war, den Zusammenhang zwischen den erhobenen laborchemischen und klinischen Parametern und der Mortalität zu untersuchen. Dazu wurden die uni- und multivariate Cox Regression verwendet. Die Cox Regression erlaubt eine Aussage über den Zusammenhang zwischen einem

Parameter und der Zeit bis zu einem Ereignis, in diesem Falle dem Tod. Folgende Kovariaten sind in die univariate Regressionsanalyse eingeflossen: CTSS, CRP, Cys C, IL-6, Leukozytenzahl, Cholesterin, LDH, KPS. Signifikante Parameter wurden dann in die multivariate Regressionsanalyse aufgenommen. Die KPS wurde von vornherein nicht als relevanter Parameter für die multivariate Analyse angesehen, da diese bereits mehrfach in Studien als signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert war. Auf diese Weise sollten Fehler 1. Art durch Reduktion der Variablenzahl minimiert werden. Sowohl bei der univariaten als auch bei der multivariaten Analyse wurde mit Skalenniveau gearbeitet. Es wurde also nicht kategorisiert, sondern absolute Zahlenwerte verwendet.

Die verbleibende Lebenszeit berechnet sich aus der Zeit in Tagen zwischen Blutabnahme und Sterbedatum des Patienten. Das Modell wurde auf anamnestisch erhobene KVERF und laborchemisch ermittelte Lipide (Cholesterin, LDL, HDL) adjustiert, indem diese probatorisch in die Regressionsanalyse einbezogen wurden.

Der sonst gängige Spearman Koeffizient kann hier nicht angewendet werden, da nur sich gegenseitig beeinflussende Parameter infrage kommen. Hier beeinflussen die Kovariaten die verbleibende Lebenszeit, aber nicht vice versa.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0.05$  festgelegt.

Um den Zusammenhang zwischen den Parametern und der verbleibenden Lebenszeit graphisch darzustellen, wurden Kaplan Meier Kurven gewählt. Dazu wurden aus den absoluten Werten der Parameter nach klinischer Relevanz Kategorien gebildet.

**Tabelle 7: Kategorien der Parameter für Kaplan Meier Kurven**

	<b>Kategorie 1</b>	<b>Kategorie 2</b>	<b>Kategorie 3</b>	<b>Kategorie 4</b>
<b>CTSS [pg/ml]</b>	≤ 64	]64-120]	]120-172]	>172
<b>Leukozyten/μl</b>	< 3.800	]3.800-10.500]	]10.500-17.000]	>17.000
<b>CRP [mg/dl]</b>	≤ 1,0	]1-10]	]10-20]	>20
<b>IL-6 [pg/ml]</b>	≤ 10	]10-20,5]	]20,5-33,5]	>33,5
<b>Cys C [mg/l]</b>	≤ 0,95	]0,95-1,40]	]1,40-1,60]	>1,60
<b>LDH U/l</b>	< 266	]266-500]	500-900	>900
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	< 140	]140-200]	]200-250]	>250
<b>LDL/HDL</b>	< 2,5	]2,5-3,5[	[3,5-5]	>5
<b>KPS [%]</b>	100-80	70-60	50-40	30-10

Die Leukozyten Kategorie 1 besteht aus Patienten mit Leukopenie. Die Kategorie 2 aus Patienten mit Werten im Normalbereich, Kategorie 3 und 4 aus Patienten mit erhöhten Werten. Die CRP Kategorie 1 enthält Patienten mit normwertigem CRP. Die weiteren Kategorien enthalten jeweils erhöhte Werte. IL-6 Werte bis 1pg/ml gelten als Normwerte. Bis 10 pg/ml kann IL-6 aber chronisch erhöht sein. Deswegen wurde die Kategorie 1 bis 10 pg/ml gewählt. Die restliche Range wurde gleichmäßig in die weiteren Kategorien aufgeteilt. Cys C Werte bis 0,95 (mg/l) werden als Normwert interpretiert. Die Kategorie 1 entspricht Normwerten, 2 bis 4 wurden gleichmäßig aufgeteilt. Die LDH Kategorie 1 enthält Werte unterhalb der Norm, Kategorie 2 enthält Normwerte, 3 und 4 wurden gleichmäßig aufgeteilt. Cholesterin Kategorie 1 besteht aus Patienten mit Werten unterhalb der Norm, Kategorie 2 besteht aus Normwerten, 3 und 4 wurden gleichmäßig aufgeteilt. LDL/HDL Ratio Kategorie 1 enthält Normwerte für KHK, 2 enthält Normwerte für ein allgemeines Patientenkollektiv, Kategorie 3 und 4 enthalten erhöhte Werte. KPS Kategorie 1: 100 bis 80, Kategorie 2: 70 bis 60, Kategorie 3: 50 bis 40, Kategorie 4: 30 bis 10.

Die statistische Analyse fand nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie statt.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

205 Patienten waren in dem Zeitraum von 08.08.2012 bis 11.04.2013 stationär auf der Palliativstation Großhadern. Davon wurden 119 (58,1 %) der stationären Patienten über die Studie aufgeklärt und 96 (80,7 %) der befragten Patienten nahmen teil. Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems werden zu den internistisch-onkologischen Patienten gezählt.

**Tabelle 8: Demographische Eckdaten der teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten**

	<b>Teilnehmende Patienten</b>	<b>Nicht teilnehmende Patienten</b>
<b>N</b>	96	23
<b>Alter</b>	66,04 ± 12,52 Jahre (Median: 67,5)	65,70 ± 14,18 (Median: 69,0)
<b>Geschlecht</b>	W: N=57 (59,4%),	W: N=15 (65,2 %),
<b>Führende Grunderkrankung</b>	Neurodegenerativ: N=17 (17,71 %) Internistisch/Onkologisch: N=79 (82,29 %)	Neurodegenerativ: N= 2 (8,70 %) Internistisch/Onkologisch: N=21 (91,30 %)

#### 3.1.1 Gründe für die Ablehnung

Die 23 nicht teilnehmenden Patienten hatten für Ihre Ablehnung folgende Gründe: Acht wollten keine weitere Blutabnahme aufgrund häufiger vorangegangener Blutentnahmen. Zwei Patienten empfanden bereits das Informationsgespräch als belastend und brachen es umgehend ab. Fünf Patienten konnten nicht teilnehmen, weil sie sich aufgrund von stark ausgeprägten Symptomen nicht damit belasten wollten. Drei Patienten verstanden den Sachverhalt nicht weil sie entweder der deutschen Sprache nicht mächtig waren oder aufgrund von Hirnmetastasen oder Meningeosis carcinomatosa kognitiv eingeschränkt waren. Bei fünf Patienten waren die Angehörigen gegen eine Teilnahme und bei weiteren zwei war die Blutabnahme auch durch einen hämatologischen Facharzt nicht möglich.

### 3.1.2 Teilnehmende Patienten

**Tabelle 9: Daten der teilnehmenden Patienten**

	<b>Gesamtpopulation</b>	<b>Internistisch-onkologisch</b>	<b>Neurodegenerativ</b>
Alter [Jahre (Range)]	67.5 (35-94)	67 (35-85)	68 (42-94)
weibliches Geschlecht (n(%))	56 (59,4)	42 (54)	14 (82)
Führende Grunderkrankung (n)	96 (100%)	79 (82,3%)	17 (17,7%)
Mittlere Liegedauer in Tagen (MW±SD; Median (Range) [Tage])	11,9 ± 5,9 (11 (2-34))	11,7 ± 5,5 (11 (2-28))	12,9 ± 7,9 (11 (4-34))
Ort des Versterbens war Palliativstation (n(%))	33 (34,7%)	N=31 (39,2 %)	N=2 (12,5 %)

Eine Aufschlüsselung der führenden Grunderkrankungen gibt die folgende Tabelle.

**Tabelle 10: Aufschlüsselung der Diagnosen der teilnehmenden Patienten**

<b>Diagnose</b>	<b>N</b>
Atypisches Parkinsonsyndrom (1 PSP, 2 MSA, 2 CBS)	5
Motoneuron-Erkrankung	8
Multiple Sklerose	1
Demenzielles Syndrom	1
M. Parkinson	1
Friedreich Ataxie	1
<b>Neurodegenerativ gesamt</b>	<b>17 (17,71%)</b>
Malignome des Gastrointestinaltrakts	42
Gynäkologische Malignome	14
Urologische Malignome	5
Malignome der Lunge oder Pleura	4
Hämatookologische Erkrankungen	4

Tumoren des ZNS	4
Tumoren der Weichteile oder Knochen	4
CUP Syndrom	1
Fortgeschrittene COPD	1
<b>Internistisch/onkologisch gesamt</b>	<b>79 (82,29%)</b>

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Dauer der verbleibenden Lebenszeit für alle Patienten sowie die Subgruppen der internistisch-onkologischen Patienten und neurodegenerativen Patienten. Hier zeigt sich das deutlich längere Überleben der Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen.

**Tabelle 11: Überlebenszeiten der Patienten**

	<b>Überlebenszeit [Tage] Mittelwert, SD, Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Gesamtes teilnehmendes Patientenkollektiv	97,3 ± 155,01 Median: 23,5	0	574
Internistische Subgruppe	57,06 ± 115,52 Median: 15	0	548
Neurodegenerative Subgruppe	284,18 ± 182,62 Median: 331	17	574

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Eckdaten der Studienpopulation und zum Vergleich der Patienten der Palliativstation Großhadern in den Jahren 2007-2011.



**Tabelle 12: Studienpopulation versus Patientenkollektiv der Palliativstation Großhadern 2007-2011**

	<b>Patientenkollektiv Palliativstation Großhadern 2007-2011</b>	<b>Studienpopulation</b>
Alter [Jahren]	65,93±13,88	66,04 ± 12,52
Aufenthaltsdauer [Tage]	10,88 ± 7,04	11,86 Tage ± 5,896
Geschlecht	48 % weiblich 52 % männlich	62,5% weiblich 37,5% männlich
Diagnosen	Neurodegenerativ: 12 % Onkologisch: 80 % Sonstige: 8 %	Neurodegenerativ: 18 % Internistisch/onkologisch: 82 %
Während stationärem Aufenthalt verstorben	53,7 %	34,7%

### 3.2 Beschreibung der ermittelten Laborparameter

Tabelle zehn gibt eine Übersicht über alle erhobenen Laborparameter mit minimalem und maximalem Wert, Mittelwert und Standardabweichung.

**Tabelle 13: Erhobene Laborparameter**

<b>Laborwerte</b>	<b>N</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Mittelwert ± SD</b>
CRP [mg/dl]	96	0	38,1	8,2 ± 9,0
Cholesterin [mg/dl]	92	61	387	187,5 ± 64,2
HDL [mg/dl]	92	9	92	42,5 ± 20,0
LDL [mg/dl]	92	37	301	120,75 ± 51,5
LDH [U/l]	74	110	1483	344,5 ± 228,9
LDLHDLRatio	94	0	13,5	3,4 ± 2,5
KPS [%]	96	10	90	44,2 ± 16,1
Cys C [mg/l]	96	0	3,5	1,4 ± 0,7
IL-6 [pg/ml]	96	0	467,0	56,5 ± 78,2
CTSS [pg/ml]	96	27,6	262,6	99,3 ± 42,8
Hämoglobin [g/dl]	96	4,3	17,0	11,1 ± 2,3
Leukozyten [G/l]	96	1,4	50,2	10,5 ± 7,3

### 3.2.1 Univariate Regression der Laborparameter mit der verbleibenden Lebenszeit

#### 3.2.1.1 Cathepsin S (CTSS)

CTSS ist univariat nicht mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Für das gesamte Patientenkollektiv ist CTSS nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert. Aber auch für die Subgruppen der Patienten mit internistisch-onkologischen und neurodegenerativen Erkrankungen ergibt sich kein Zusammenhang mit dem Überleben.

**Tabelle 14: p-Werte des Parameters CTSS**

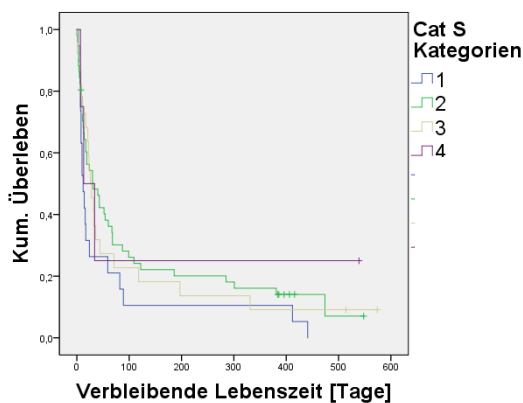
	P
Gesamtes Patientenkollektiv	0,186
Internistisch-onkologisch	0,514
Neurodegenerativ	0,353

Die folgenden Kaplan Meier Kurven veranschaulichen die fehlende Assoziation von CTSS mit der Mortalität für das gesamte Patientenkollektiv über den gesamten Beobachtungszeitraum und die ersten 50 Tage, sowie für die Subpopulationen der Patienten mit internistisch/onkologischen und neurodegenerativen Erkrankungen.

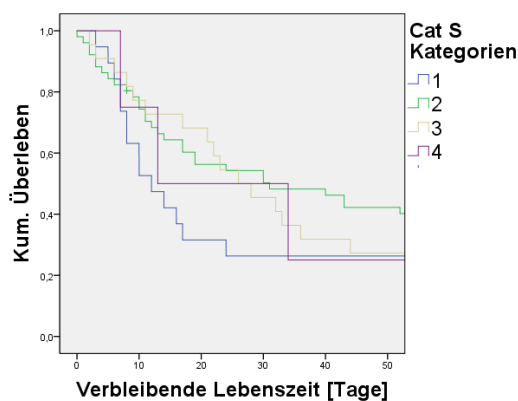
**Abbildung 1: Kaplan Meier Kurven: fehlende Assoziation zwischen CTSS und der Mortalität**

**Beobachtungszeitraum 600 Tage      Beobachtungszeitraum 50 Tage**

Cat S - Gesamtpopulation



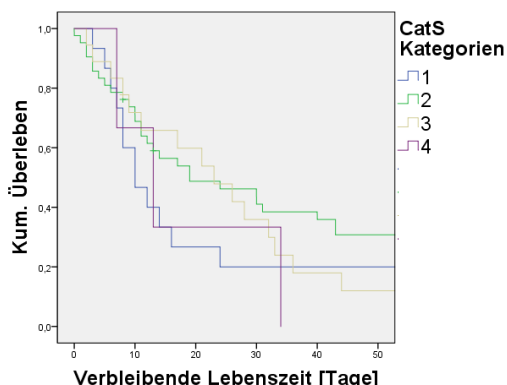
Cat S - Gesamtpopulation



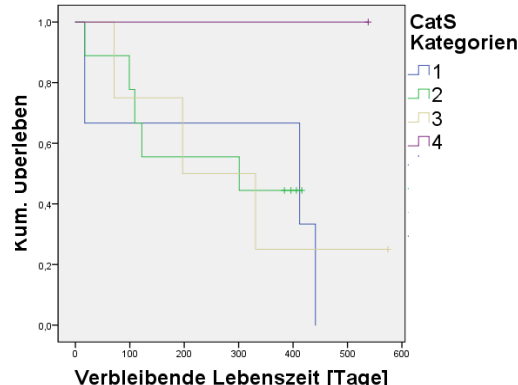
## Beobachtungszeitraum 50 Tage

## Beobachtungszeitraum 600 Tage

Cat S - internistisch/onkologische Population



Cat S - neurologische Population



### 3.2.1.2 Leukozyten

In der univariaten Cox Regression ist die Leukozytenzahl signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und die internistisch-onkologische und neurodegenerative Subgruppe assoziiert. Drei Patienten wiesen eine Leukopenie auf (3,1%), 60 (62,5%) lagen im Normbereich und 33 (34,4%) zeigten erhöhte Leukozytenzahlen.

**Tabelle 15: p-Werte des Parameters Leukozyten**

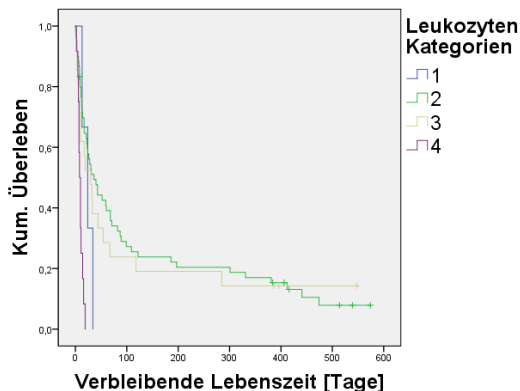
	P
Gesamtes Patientenkollektiv	0,001
Internistisch-onkologisch	0,008
Neurodegenerativ	0,016

Die folgenden Kaplan Meier Kurven veranschaulichen graphisch die Assoziation der verbleibenden Lebenszeit mit der Leukozytenzahl für das gesamte Patientenkollektiv und für die Subgruppen. Je höher die Leukozytenzahl, desto kürzer das Überleben. Leukopene Patienten überlebten länger als Patienten mit sehr hohen Werten, aber kürzer als Patienten mit normalen und moderat erhöhten Werten.

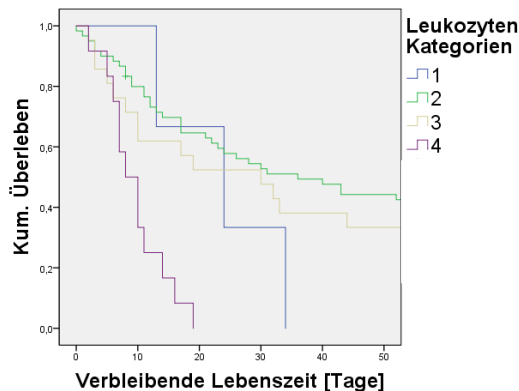
**Abbildung 2: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen Leukozytenzahl und Mortalität für gesamtes Patientenkollektiv und Subpopulationen internistisch-onkologisch und neurodegenerativ**

**Beobachtungszeitraum 600 Tage      Beobachtungszeitraum 50 Tage**

Leukozyten - Gesamtpopulation

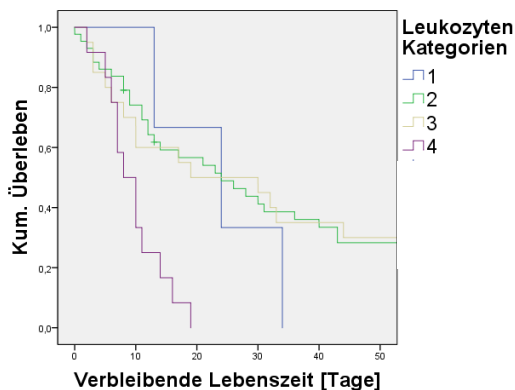


Leukozyten - Gesamtpopulation

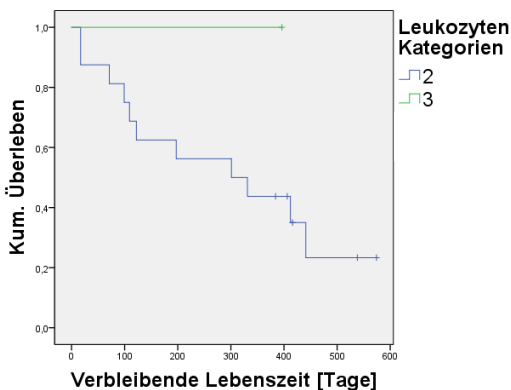


**Beobachtungszeitraum 50 Tage      Beobachtungszeitraum 600 Tage**

Leukozyten - internistisch/onkologische Population



Leukozyten - neurologische Population



**3.2.1.3 C-reaktives Protein (CRP)**

CRP ist als Entzündungsparameter und Akute-Phase Protein signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Es ist sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die Untergruppe der internistisch-onkologischen Patienten signifikant. In der neurodegenerativen Subgruppe zeigte sich jedoch keine signifikante Assoziation. 26 Patienten (27,1%) wiesen ein normwertiges CRP auf, bei 70 Patienten (72,9%) zeigte es sich erhöht.

**Tabelle 16: p-Werte des Parameters CRP**

	P
Gesamtes Patientenkollektiv	< 0,001
Internistisch/onkologisch	0,001
Neurodegenerativ	0,743

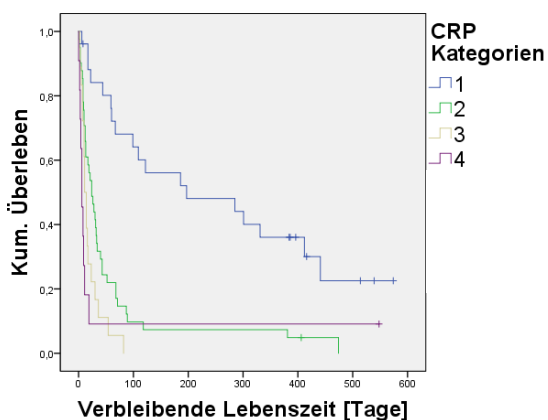
Die folgenden Kaplan Meier Kurven zeigen graphisch die signifikante Assoziation der Höhe des CRP Werts mit der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und die internistisch-onkologische Subgruppe. Je höher der CRP Wert, desto kürzer die Dauer der verbleibenden Lebenszeit. Ebenso wird der fehlende Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP und der Dauer der verbleibenden Lebenszeit für die neurodegenerative Subgruppe ersichtlich. Ähnlich wie bei der Leukozytenzahl, zeigt diese Subgruppe auch bei den CRP Werten eine geringe Variabilität. Es wurden ausschließlich Werte der Kategorien 1 (Normwerte) und 2 (leicht erhöhte Werte) gemessen.

**Abbildung 3: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen CRP und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und internistisch-onkologische Subgruppe. Fehlende Signifikanz für neurodegenerative Subgruppe**

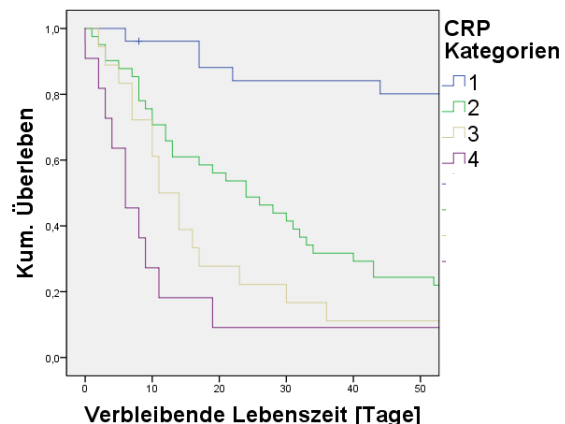
**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

CRP - Gesamtpopulation



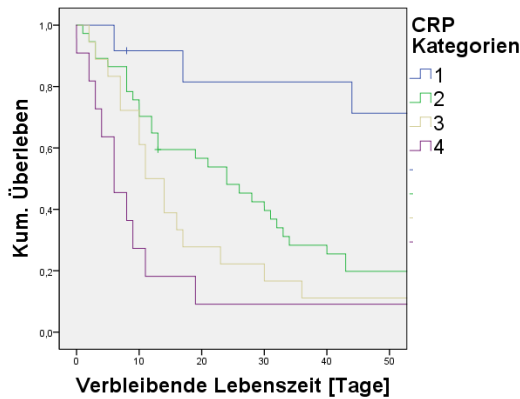
CRP - Gesamtpopulation



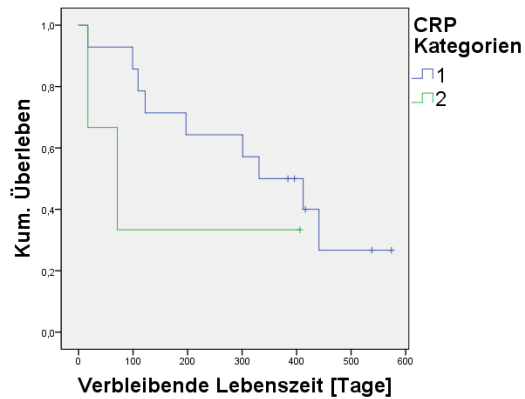
## Beobachtungszeitraum 50 Tage

## Beobachtungszeitraum 600 Tage

CRP- internistisch/onkologische Population



CRP- neurologische Population



### 3.2.1.4 IL-6

Der Infektparameter IL-6 ist signifikant mit der Mortalität für das gesamte Patientenkollektiv und die beiden Untergruppen der internistisch-onkologischen und neurodegenerativen Patienten assoziiert. Ein unauffälliges IL-6 von  $\leq 1$  pg/ml wiesen vier Patienten auf. Ein gering erhöhtes IL-6 von  $>1-10$  pg/ml] wurde bei 25 Patienten gemessen. Die verbleibenden 67 Patienten wiesen stärker erhöhte Werte auf.

**Tabelle 17: p-Werte des Parameters IL-6**

	P
Gesamtes Patientenkollektiv	0,01
Internistisch-onkologisch	$p < 0,0001$
Neurodegenerativ	0,011

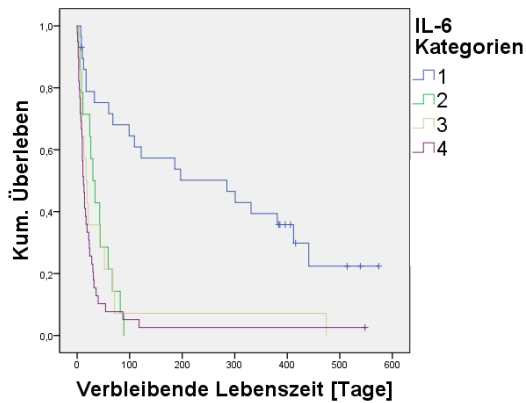
Die folgenden Kaplan Meier Kurven veranschaulichen die signifikante Assoziation der IL-6 Werte mit der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und die Subpopulationen. Geringere IL-6 Werte sind mit längerem Überleben assoziiert. Ähnlich wie bei den Kovariaten „Leukozytenzahl“ und „CRP“, sieht man für die neurodegenerative Subgruppe auch hier nicht die gesamte Bandbreite der IL-6 Werte, sondern lediglich die Kategorien 1 und 3.

**Abbildung 4: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen IL-6 und Mortalität für gesamtes Patientenkollektiv und Subpopulationen internistisch-onkologisch und neurodegenerativ**

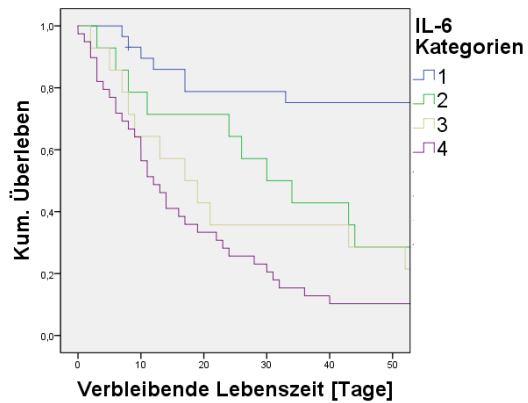
**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

IL-6 - Gesamtpopulation



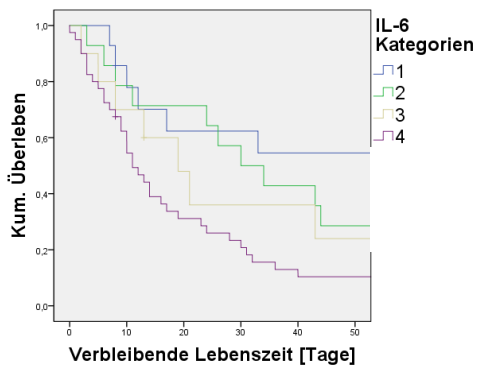
IL-6 - Gesamtpopulation



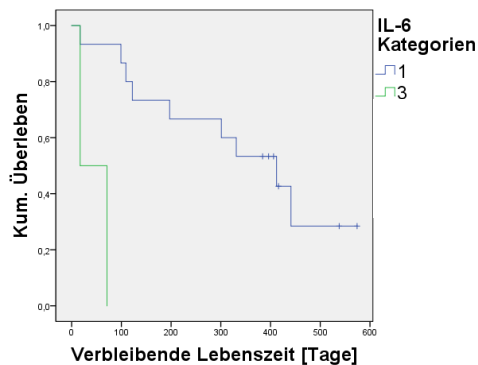
**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

IL-6 - internistisch/onkologische Population



IL-6 - neurologische Population



### 3.2.1.5 Cystatin C (Cys C)

Der Cysteinprotease-Inhibitor Cys C ist für das gesamte Patientenkollektiv und die Patienten mit internistisch-onkologischen Erkrankungen signifikant mit dem Überleben assoziiert, nicht aber für Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen. 29 Patienten (30,2 %) wiesen Werte innerhalb des Normbereichs auf, 67 (69,8 %) wiesen erhöhte Werte auf. Der Referenzbereich liegt bei 0,55-0,95 mg/l.

**Tabelle 18: p-Werte des Parameters Cys C**

	P
Gesamtes Patientenkollektiv	0,005
Internistisch-onkologisch	0,014
Neurodegenerativ	0,257

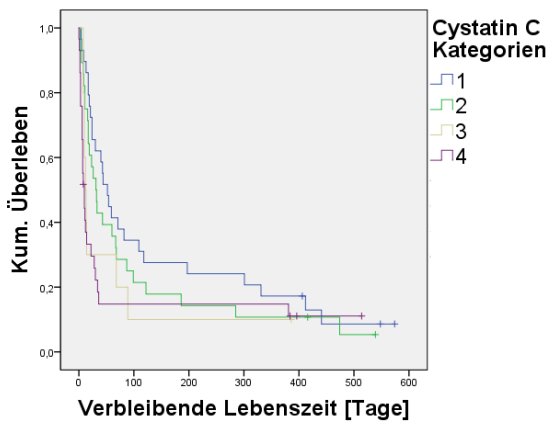
Die folgenden Kaplan Meier Kurven veranschaulichen die signifikante Assoziation zwischen Cys C und der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und die internistisch-onkologische Subgruppe. Höhere Cys C Werte sind mit kürzerem Überleben assoziiert. Ebenso wird der fehlende Zusammenhang in der neurodegenerativen Subgruppe deutlich.

**Abbildung 5: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen IL-6 und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und internistisch-onkologische Subgruppe. Fehlende Signifikanz für neurodegenerative Subgruppe**

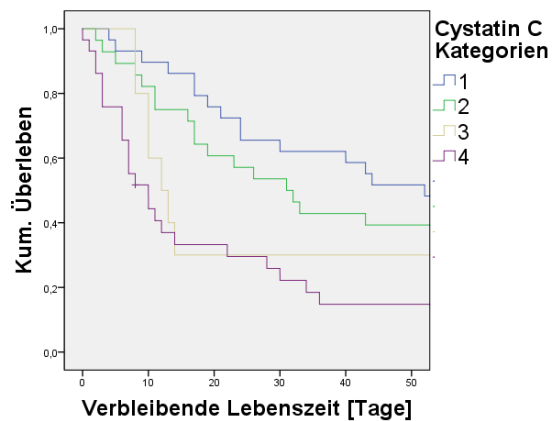
**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

Cystatin C - Gesamtpopulation



Cystatin C - Gesamtpopulation

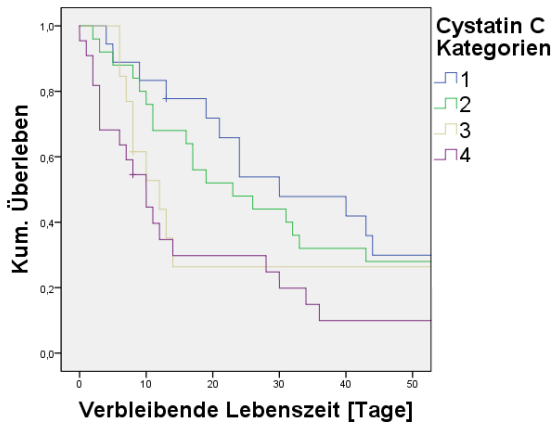




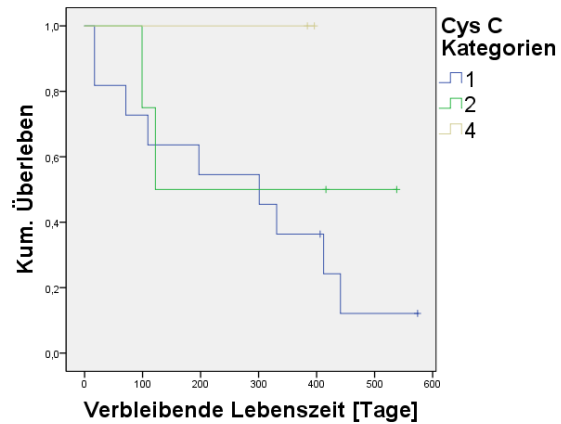
## Beobachtungszeitraum 50 Tage

## Beobachtungszeitraum 600 Tage

Cystatin C - internistisch/onkologische Population



Cystatin C - neurologische Population



CysC ist ein akute Phase Protein und wird bei inflammatorischen Prozessen hochreguliert. Deswegen wurde die Assoziation von Cys C mit den anderen Infektparametern, IL-6, Leukozyten und CRP untersucht. Wie in den nachfolgenden Tabellen ersichtlich wird, ist CysC mit allen drei genannten Infektparametern signifikant assoziiert.

**Tabelle 19: Assoziation zwischen Cys C und den Infektparametern**

			CysC	IL-6
Spearman-Rho	<b>Cys C (n=96)</b>	Korrelationskoeffizient	1,000	0,271
		p-Wert		0,008
	<b>IL-6 (n=96)</b>	Korrelationskoeffizient	0,271	1,000
		P-Wert	0,008	

			Cys C	Leukozyten
Spearman-Rho	<b>Cys C (n=96)</b>	Korrelations-koeffizient	1,000	0,311
		p-Wert		0,002
	<b>Leukozyten (n=96)</b>	Korrelations-koeffizient	0,311	1,000
		p-Wert	0,002	

			Cys C	CRP
Spearman-Rho	Cys C (n=96)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,227
		P-Wert		0,026
	CRP (n=96)	Korrelationskoeffizient	0,227	1,000
		p-Wert	0,026	

### 3.2.1.6 Laktatdehydrogenase (LDH)

LDH ist signifikant mit der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv assoziiert. Für die Subgruppen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. Hierbei muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass für diesen Laborparameter die Fallzahl nur n=74 beträgt. (internistisch/onkologisch: n=64, neurodegenerativ: n=10). Sieben Patienten (7,3%) wiesen einen erhöhten Wert für LDH auf, 32 Patienten (33,3 %) zeigten Normwerte (266-500 U/l). 35 Patienten (36,5 %) zeigten eine LDH unterhalb des Normwerts mit unklarer Bedeutung.

Für die univariate Cox Regression ergeben sich folgende Werte.

**Tabelle 20: p-Wert des Parameters LDH**

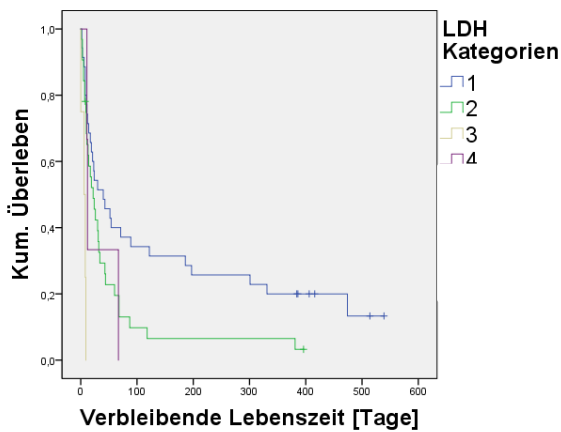
	P
Gesamtes Patientenkollektiv	0,002
Internistisch/onkologisch	0,070
Neurodegenerativ	0,260

Die folgenden Kaplan Meier Kurven veranschaulichen die Assoziation zwischen der LDH und der Dauer der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und die Subpopulationen. Es ist sowohl der signifikante Zusammenhang zwischen der Kovariate LDH und der Dauer der verbleibenden Lebenszeit für die Gesamtpopulation dargestellt, als auch der nicht signifikante Zusammenhang für die Subgruppen. Hier geht ein höherer LDH Wert ist nicht mit kürzerem Überleben einher, wie an den sich überkreuzenden Linien ersichtlich ist.

**Abbildung 6: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen LDH und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv. Fehlende Signifikanz für internistisch-onkologische und neurodegenerative Subgruppe**

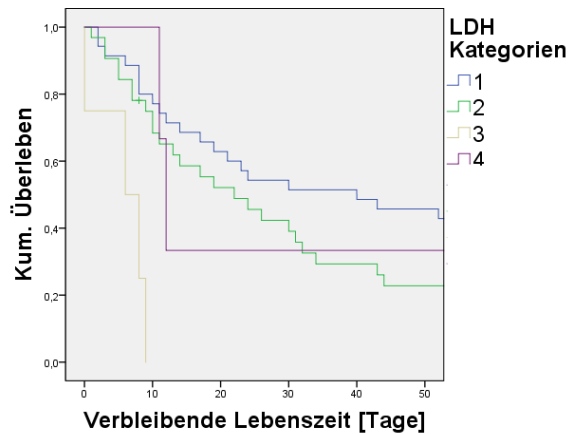
**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

LDH - Gesamtpopulation



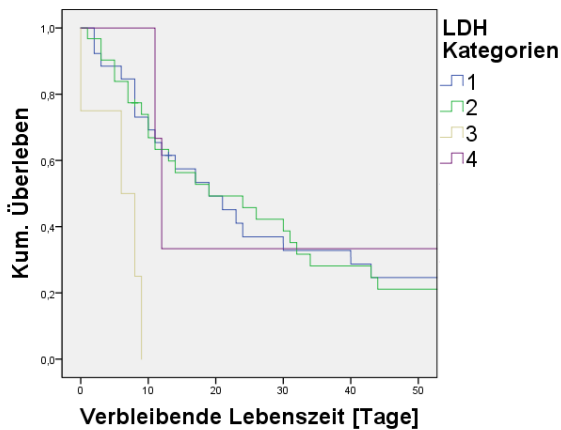
**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

LDH - Gesamtpopulation



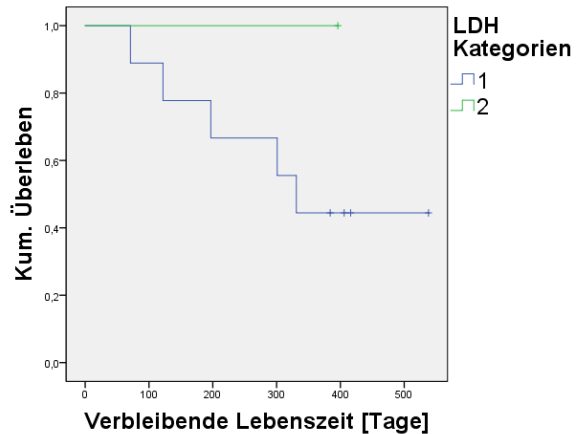
**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

LDH - internistisch/onkologische Population



**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

LDH- neurologische Population



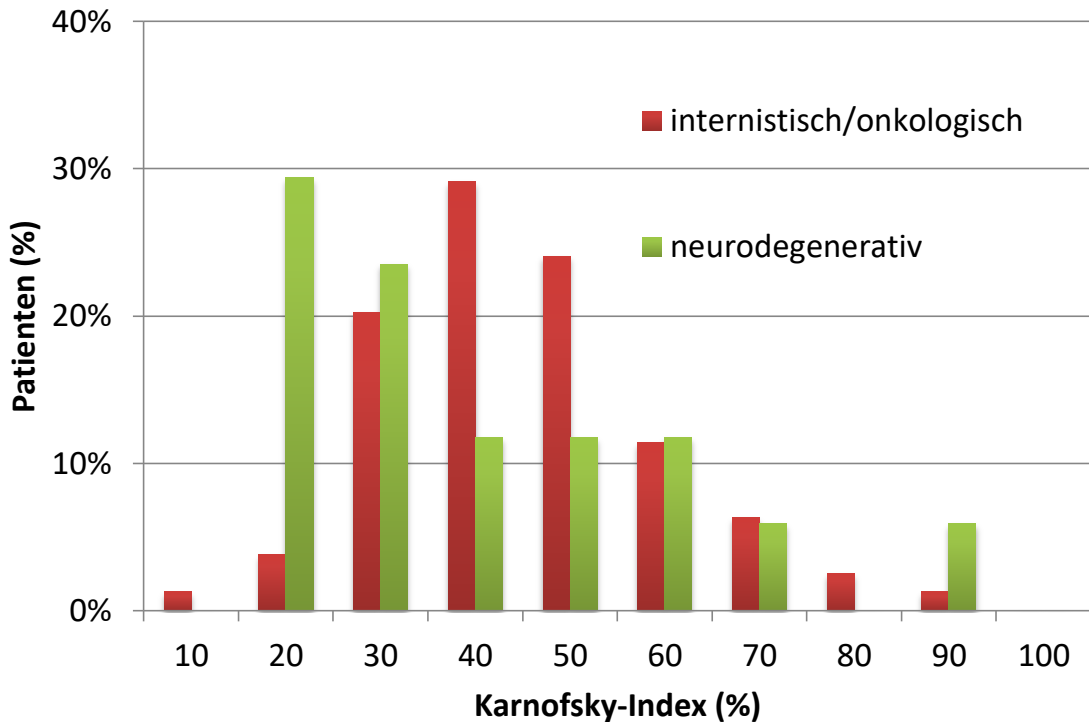
**3.3 Karnofsky Performance Scale Status (KPS)**

Als klinischer Parameter wurde KPS aus den Patientenakten der Palliativstation erhoben und mit der Mortalität assoziiert. KPS wurde für Patienten mit malignen Erkrankungen entwickelt, wird aber im klinischen Alltag auch für Patienten mit anderen, z.B. neurodegenerativen Erkrankungen, verwendet, um den pflegerischen Bedarf einzuschätzen.

**Tabelle 21: Verteilung des KPS**

KPS	N Gesamtes Patientenkollektiv	N internistisch/onkologische Subgruppe	N neurodegenerative Subgruppe
10%	1 (1,3 %)	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)
20%	8 (8,3 %)	3 (3,8 %)	5 (29,4 %)
30%	20 (20,8 %)	16 (20,2 %)	4 (23,5 %)
40%	25 (26,1 %)	23 (29,1 %)	2 (11,8 %)
50%	21 (21,9 %)	19 (24,1 %)	2 (11,8 %)
60%	11 (11,4 %)	9 (11,4 %)	2 (11,8 %)
70%	6 (6,3 %)	5 (6,3 %)	1 (5,9 %)
80%	2 (2,1 %)	2 (2,5 %)	0 (0,0 %)
90%	2 (2,1 %)	1 (1,3 %)	1 (5,8 %)
100%	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

**Abbildung 7: KPS Verteilung in den Subgruppen**



Durchschnittlich zeigte die Subgruppe der Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen geringgradig niedrigere Karnofsky Indices als die Patienten mit

internistisch-onkologischen Erkrankungen (Median 30, Range 20-90 vs. Median 40, Range 10-90).

KPS war nicht mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv assoziiert. Für die internistisch/onkologische Subgruppe ergibt sich eine signifikante Assoziation. Für die neurodegenerative Subgruppe jedoch nicht.

**Tabelle 22: p-Wert des Parameters KPS**

	P
Gesamtes Patientenkollektiv	0,252
Internistisch/onkologische Subgruppe	0,012
Neurodegenerative Subgruppe	0,943

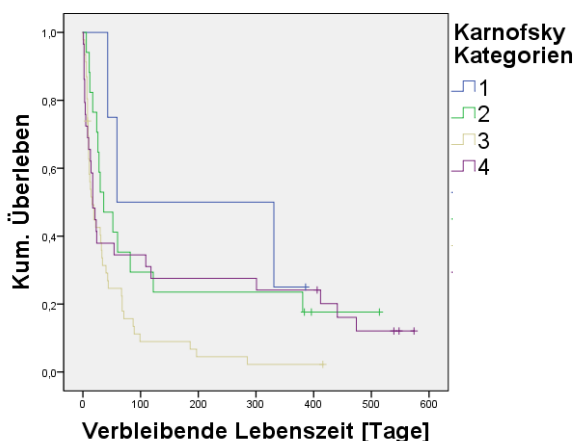
Die folgenden Kaplan Meier Kurven stellen graphisch die fehlende Assoziation zwischen KPS und der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und die neurodegenerative Subgruppe dar. Ebenso wird der signifikante Zusammenhang für die internistisch-onkologische Subgruppe dargestellt. Hier geht eine geringere KPS mit einer kürzeren Überlebenszeit einher.

**Abbildung 8: Kaplan Meier Kurven: fehlende Assoziation zwischen KPS und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und neurodegenerative Subgruppe. Signifikante Assoziation für internistisch-onkologische Subgruppe**

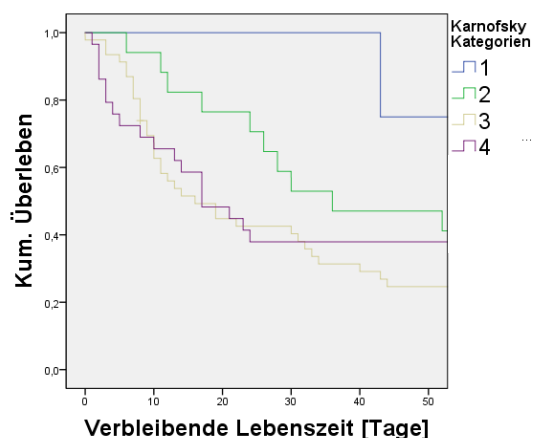
**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

**Karnofsky Index - Gesamtpopulation**



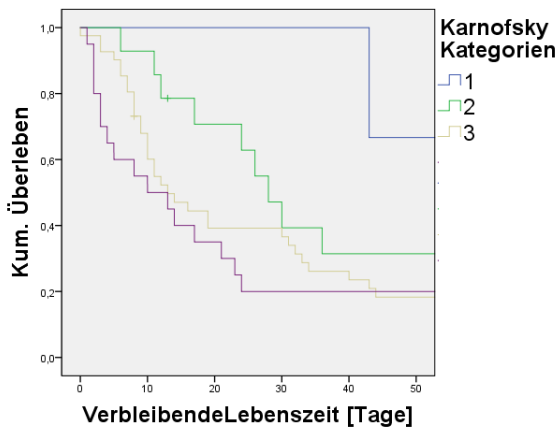
**Karnofsky Index - Gesamtpopulation**



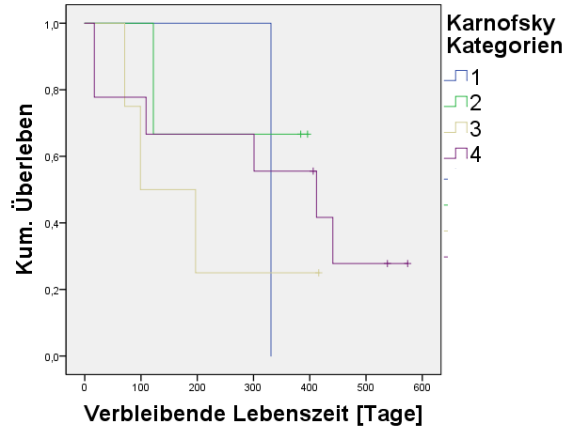
## Beobachtungszeitraum 600 Tage

## Beobachtungszeitraum 50 Tage

Karnofsky Index - internistisch/onkologisc



Karnofsky Index - neurologische Population



### 3.4 Multivariate Regression der signifikanten Laborparameter mit der verbleibenden Lebenszeit

In die multivariate Cox Regression gingen die signifikanten Laborparameter Leukozyten, CRP, IL-6 und Cys C ein. Der signifikante Parameter LDH ging aufgrund geringer Fallzahl nicht in die multivariate Analyse mit ein. Auch KPS wurde nicht in die multivariate Analyse mit aufgenommen. Zum einen ist es für Malignompatienten bereits als prognostisches Tool etabliert. Zum anderen stellt es als klinischer Parameter gegenüber den laborchemischen Parametern keine Konkurrenz dar. Während in der univariaten Cox-Regression CRP, Cys C, IL-6 und die Leukozytenzahl signifikant mit der Mortalität assoziiert sind, ergibt sich in der multivariaten Cox Regression lediglich für die beiden Kovariaten CRP und Cys C eine Assoziation für das gesamte Patientenkollektiv. Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass die Assoziation der beiden Werte mit der verbleibenden Lebenszeit auch für die Gruppe der internistisch/onkologischen Patienten signifikant mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert ist. Für die Subgruppe der Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen ist die Kombination aus CRP und Cys C nicht signifikant. Hier ist hingegen die Kombination aus IL-6 und Leukozyten signifikant mit dem Überleben assoziiert, wie sich in der univariaten Regression schon abzeichnet.

**Tabelle 23: p-Wert der multivariat signifikanten Kovariaten CRP und Cys C für das gesamte Patientenkollektiv und die Subgruppe der internistisch-onkologischen Patienten**

	p (CRP)	p (Cys C)
<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<0,001	<0,001
<b>Internistisch/onkologisch</b>	<0,001	0,002

**Tabelle 24: p-Wert der multivariat signifikanten Kovariaten IL-6 und Leukozyten für die Subgruppe der Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen**

	p (IL-6)	p (Leukozyten)
<b>Neurodegenerativ</b>	0,0222	0,001

### 3.5 Adjustierung des Modells nach KVRF

Das Modell wurde in Anlehnung an die Arbeit von Jobs et al. [72] nach kardiovaskulären Risikofaktoren adjustiert. Da einige Patienten keine Auskunft über das Vorhandensein einer Dyslipidämie geben konnten, wurde zusätzlich ein aktueller Lipidstatus der Patienten laborchemisch ermittelt.

Im Rahmen der Blutabnahme wurden von jedem Patienten die KVRF anamnestisch erhoben. Eine Übersicht darüber gibt Tabelle 19.

**Tabelle 25: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRF)**

	Patienten mit KVRF
Rauchen	N=52 (54,2,%)
Arterieller Hypertonus	N=41 (42,7 %)
Diabetes Mellitus	N=12 (12,5 %)
Dyslipidämie	N=23 (24 %)
Positive Familienanamnese	N=43 (44,8 %)

**Tabelle 26: Deskriptive Statistik der Packungsjahre**

	n	Min.	Max.	Mittelwert	SD	Median
<b>Pack Years</b>	52	1	140	27,54	24,96	20

Die hohe Anzahl an Patienten mit anamnestischen KVERF erlaubte es nicht eine sinnvolle Aussage über die Assoziation derselben mit der verbleibenden Lebenszeit zu treffen. Es sollte sichergestellt werden, dass eine Assoziation mit der Mortalität tatsächlich durch CTSS bzw. Cys C bedingt ist und nicht durch die Drittvariable KVERF, da CTSS und Cys C unter anderem an der Bildung arterieller Plaques beteiligt sind. [77-82]

### Lipidstatus

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den Lipidstatus der Patienten.

**Tabelle 27: Lipidstatus: Cholesterin, HDL, LDL und LDL/HDL Quotient**

	N	Normwert	Min.	Max.	Mittelwert	SD	Median
Cholesterin [mg/dl]	92	140-200	61	387	187,52	64,168	184,0
HDL [mg/dl]	92	>35	9	92	42,46	20,006	42,0
LDL [mg/dl]	92	<130	37	301	120,75	51,502	113,5
LDL/HDL	92	<3	0,6	13,5	3,52	2,455	3,00

Um Confounding zwischen Lipiden und Cys C bzw. CTSS zu detektieren, wurden zwei Methoden angewendet. Zum einen wurde die zweiseitige Pearson Korrelation berechnet, die einen Zusammenhang zwischen zwei Werten und damit eine gegenseitige Beeinflussung detektiert. Zum anderen wurden die Lipide in die Cox Regression mit aufgenommen und so auf ihre Assoziation mit der verbleibenden Lebenszeit untersucht.

Die folgende Tabelle zeigt die zweiseitige Pearson Korrelation zwischen CTSS und Cys C mit Cholesterin und der LDL/HDL Ratio für das gesamte Patientenkollektiv.

**Tabelle 28: Zweiseitige Pearson Korrelation zwischen den Lipiden und CTSS bzw. Cys C für das gesamte Patientenkollektiv**

	Cholesterin	LDL/HDL Ratio
CTSS	p=0,023	P<0,001
Cys C	p=0,045	p=0,005



Die folgende Tabelle zeigt die zweiseitige Pearson Korrelation zwischen Cathepsin S und Cystatin C mit Cholesterin und der LDL/HDL Ratio für die Subgruppe der internistisch/onkologischen Patienten.

**Tabelle 29: Zweiseitige Pearson Korrelation zwischen den Lipiden und CTSS bzw. Cys C für die internistisch/onkologische Subgruppe**

	<b>Cholesterin</b>	<b>LDL/HDL Ratio</b>
CTSS	p=0,130	P<0,001
Cys C	p=0,076	p=0,013

Die folgende Tabelle zeigt die zweiseitige Pearson Korrelation zwischen Cathepsin S und Cystatin C mit Cholesterin und der LDL/HDL Ratio für die Subgruppe der Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen.

**Tabelle 30: Zweiseitige Pearson Korrelation zwischen den Lipiden und CTSS bzw. Cys C für die neurodegenerative Subgruppe**

	<b>Cholesterin</b>	<b>LDL/HDL Ratio</b>
Cat S	p=0,097	p=0,034
Cys C	p=0,475	p=0,943

Im gesamten Patientenkollektiv sind CTSS und Cys C mit dem Lipidprofil signifikant assoziiert. In den Subgruppen zeigt sich ein heterogenes Bild.

### Cholesterin

Für 41 Patienten (42,7%) ergab sich ein normwertiges Cholesterin von 140-200 mg/dl. 32 Patienten (33,3 %) zeigten erhöhte Werte und bei 19 Patienten (19,8%) wurden Werte unterhalb des Normbereichs gemessen.

Die Korrelation mit der verbleibenden Lebenszeit im gesamten Patientenkollektiv ergibt für Cholesterin einen signifikanten Zusammenhang. Für die Subgruppen ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang.

**Tabelle 31: p-Wert des Parameters Cholesterin**

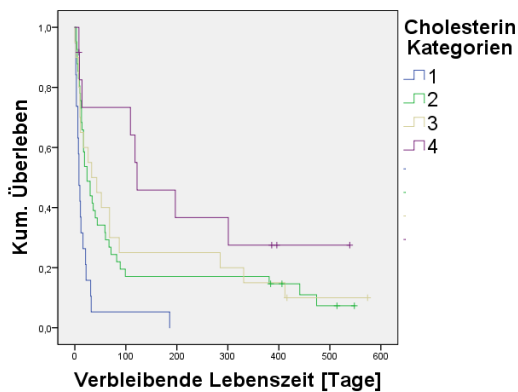
	P
Gesamtes Patientenkollektiv	0,004
Internistisch-onkologische Subgruppe	0,164
Neurodegenerative Subgruppe	0,568

Die folgenden Kaplan Meier Kurven veranschaulichen die signifikante Assoziation zwischen dem Cholesterinwert und der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und den fehlenden Zusammenhang für die Subgruppen.

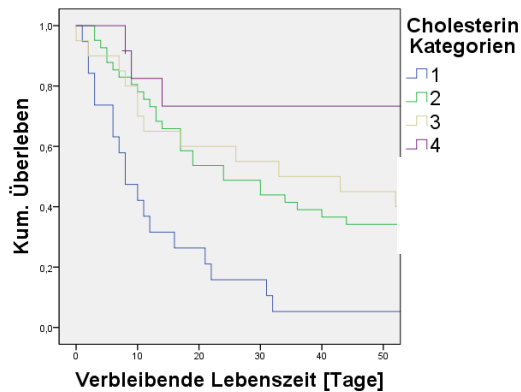
**Abbildung 9: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen Cholesterin und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv. Fehlende Signifikanz für internistisch-onkologische und neurodegenerative Subgruppe**

**Beobachtungszeitraum 600 Tage      Beobachtungszeitraum 50 Tage**

Cholesterin - Gesamtpopulation

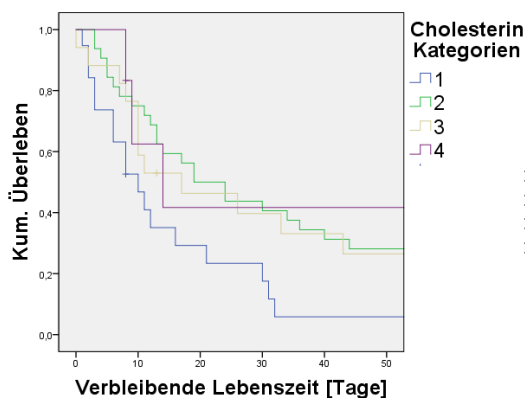


Cholesterin - Gesamtpopulation



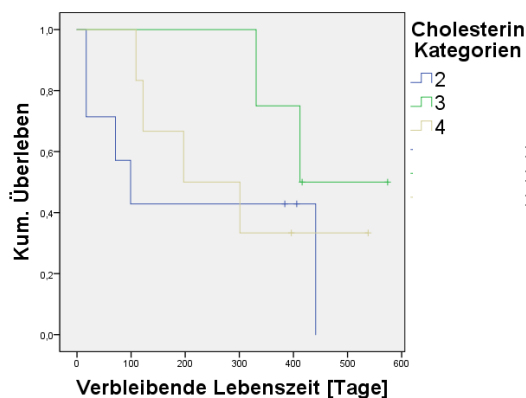
**Beobachtungszeitraum 50 Tage**

Cholesterin - internistisch/onkologische Population



**Beobachtungszeitraum 600 Tage**

Cholesterin - neurologische Population



## LDL/HDL Ratio

35 Patienten (38%) wiesen eine LDL/HDL Ratio von  $<2,5$  auf, was dem Normwert für KHK Patienten entspricht. Weitere 27 Patienten (29,3%) zeigten LDL/HDL Ratio Werte zwischen 2,5 bis  $\leq 3,5$ , was dem Normwert für nicht Herzerkrankte entspricht. Die übrigen 30 Patienten (32,7%) zeigten erhöhte Werte.

**Tabelle 32: p-Wert des Parameters LDL/HDL Ratio**

	<b>P</b>
Gesamtes Patientenkollektiv	$< 0,001$
Internistisch-onkologisch	$< 0,001$
Neurodegenerativ	0,108

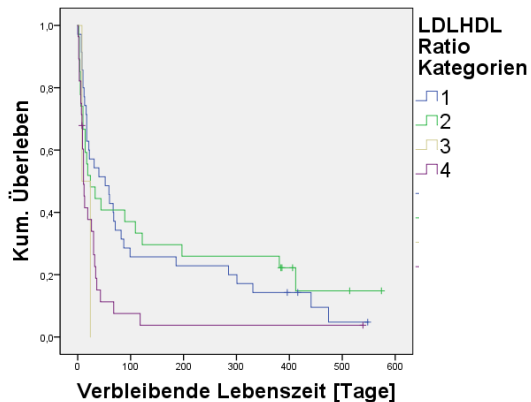
Für das gesamte Patientenkollektiv und die internistisch-onkologische Subgruppe ist die LDL/HDL Ratio signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Eine kleinere Ratio ist mit längerem Überleben assoziiert und vice versa. Für die neurodegenerative Subgruppe ist die LDL/HDL Ratio nicht signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert.

Die folgenden Kaplan Meier Kurven veranschaulichen den signifikanten Zusammenhang zwischen der LDL/HDL Ratio und der Dauer der verbleibenden Lebenszeit für das gesamte Patientenkollektiv und die internistisch-onkologische Subgruppe. Ebenso wird der nicht signifikante Zusammenhang für die neurodegenerative Subgruppe deutlich.

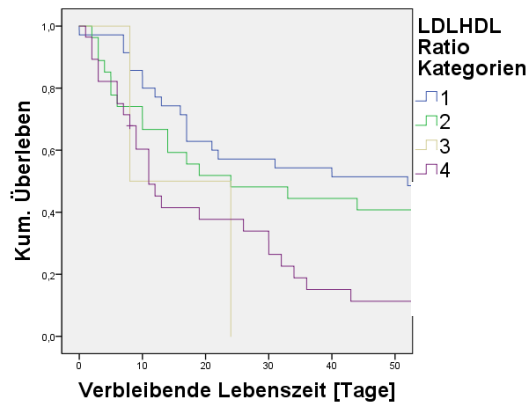
**Abbildung 10: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen der LDL/HDL Ratio und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und internistisch-onkologische Subgruppe. Fehlende Signifikanz für neurodegenerative Subgruppe**

**Beobachtungszeitraum 600 Tage      Beobachtungszeitraum 50 Tage**

LDL HDL Ratio - Gesamtpopulation

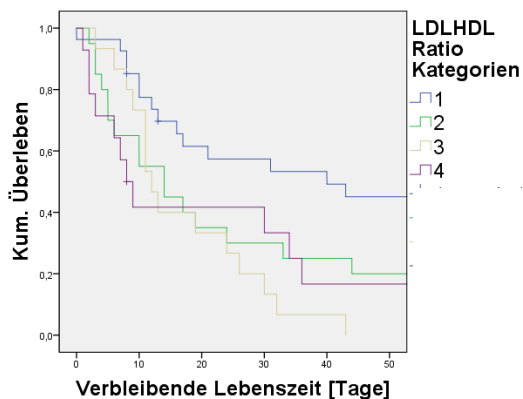


LDL HDL Ratio - Gesamtpopulation

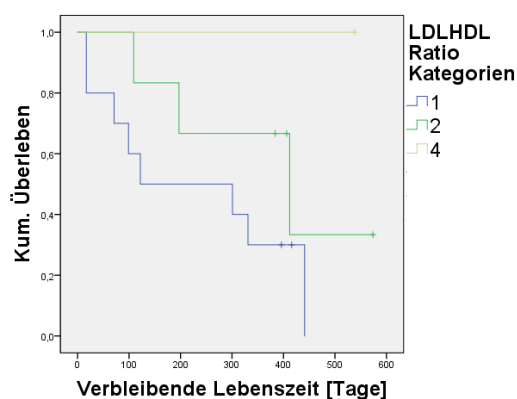


**Beobachtungszeitraum 50 Tage      Beobachtungszeitraum 600 Tage**

LDL HDL Ratio - internistisch/onkologische ...



LDL HDL Ratio - neurologische Population



### 3.6 Prävalenz von Anämien im Patientenkollektiv

Um die Leukozytenzahl zu bestimmen, wurde ein kleines Blutbild erhoben. Dabei zeigt sich, dass 65,6% aller Patienten eine Anämie aufwiesen. Davon weisen 87,3% eine normozytäre, 11,11 % eine mikrozytäre und 1,59% eine makrozytäre Anämie auf. Unter den internistisch-onkologischen Patienten leiden sogar 77,2% an Anämie. Anämie wurde in diesem Fall als Hämoglobinwert unter 12 g/dl für Frauen und unter 13 g/dl für Männer definiert. Der mittlere Hämoglobinwert für alle Patienten war 11,11 g/dl, für Malignom Patienten 10,62 g/dl.

**Tabelle 33: Hämoglobinwerte**

	Patienten mit Anämie	Hb Mittelwert [g/dl]	Hb Wert Min. [g/dl]	Hb Wert Max. [g/dl]	SD
Alle Patienten (N=96)	64 (65,7%)	11,1	4,3	17	2,34
Internistisch-onkologische Subgruppe (N=79)	61 (77,2%)	10,6	4,3	16,6	2,23
Neurodegenerative Subgruppe (N=17)	3 (17,6%)	13,4	11,2	17	1,33

## **4 DISKUSSION**

Die Frage nach der verbleibenden Lebenszeit ist eine sehr häufig gestellte, besonders in der Palliativmedizin. Obwohl auch einfachste prognostische Tools präzisere Vorhersagen treffen als erfahrene Ärzte [3], finden diese momentan noch selten Anwendung [2]. Ziel der Studie war es die bestehenden prognostischen Tools weiterzuentwickeln. Dafür wurde der Zusammenhang folgender Parameter mit der verbleibenden Lebenszeit untersucht: CTSS, Cys C, IL-6, LDH, KPS, Cholesterin, LDL/HDL Ratio.

Dabei konnten wir zeigen, dass die Infektparameter Leukozyten, CRP und IL-6 für das gesamte Patientenkollektiv signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert sind, für die Patienten mit neurologischen Erkrankungen nur die Leukozytenzahl und IL-6. Auch der Nierenfunktionsparameter Cys C ist signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert, allerdings nicht signifikant für die Subgruppe der Patienten mit neurologischen Erkrankungen.

### **4.1 Patientenkollektiv**

Die prognostischen Parameter sollten für eine heterogene Gruppe an Palliativpatienten untersucht werden, wie sie auf einer Palliativstation zu finden ist. Sofern die Patienten oder ihr gesetzlicher Vertreter dazu bereit waren, wurden unabhängig von ihrer Grunderkrankung alle Patienten, bei denen es organisatorisch möglich war und die sich im Zeitraum zwischen August 2012 und März 2013 auf der Palliativstation Großhadern befanden, über die Studie aufgeklärt.

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Eckdaten der Studienpopulation und zum Vergleich die Patienten der Palliativstation Großhadern in den Jahren 2007-2011. Die Studienpopulation weist bezüglich der Geschlechterverteilung Abweichungen auf (15% mehr Frauen). Gendermedizin gewinnt zunehmend an Relevanz [91]. Eine Differenz der Geschlechter von 15% könnte durchaus relevante Unterschiede bezüglich der Prognosen mit sich bringen. Bezüglich der Diagnosen enthält unser Studienkollektiv 5 % mehr neurodegenerative Erkrankungen als das Gesamtkollektiv der Palliativstation. Dies kann der Tatsache geschuldet sein, dass diese Subgruppe aufgrund der längeren Liegezeit mit höherer Wahrscheinlichkeit befragt wurde. In unserem Studienkollektiv verstarben 15%

weniger Patienten auf der Palliativstation als in der Referenzgruppe der Jahre 2007-2011. Möglicherweise wurden schwer kranke Menschen weniger oft gefragt. Allerdings ist die Range der verbleibenden Lebenszeit groß (0-574 Tage) und entspricht durchaus der typischen einer Palliativstation. Bezüglich Alter und Aufenthaltsdauer ähneln sich die Daten. Die große Variabilität im Überleben zeigt warum es so schwierig ist die verbleibende Lebenszeit zu prognostizieren. Palliativmedizin kann zum Einsatz kommen, sobald eine lebenszeitlimitierende Erkrankung nicht mehr kurativ behandelbar ist. Dies bedeutet aber nicht immer, dass ein palliativmedizinisch behandelter Patient eine stark eingeschränkte Lebenserwartung hat. Daraus ergibt sich die unbedingte Notwendigkeit, jede Art prognostischer Tools in Zusammenschau mit dem klinischen Bild ganzheitlich zu beurteilen.

## **4.2 Cathepsin S (CTSS)**

Als Grundlage für diese Arbeit diente die Studie von Jobs et. al [72], die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Serum CTSS-Spiegel und der Dauer der verbleibenden Lebenszeit bei schwedischen Senioren herstellte. Der Zusammenhang wurde mithilfe der Cox Regression, adjustiert nach KVERF (Bluthochdruck, Diabetes, Raucherstatus, Lipidstatus mit Cholesterin, HDL, LDL und stattgehabten Herzkreislauf Erkrankungen), hergestellt. Die Bedeutung von CTSS als prognostischer Faktor im palliativen Setting ist bisher nicht bekannt.

### **4.2.1 Bisher bekannte Aufgaben von CTSS im Körper**

#### **4.2.1.1 Inflammation**

CTSS ist an inflammatorischen Prozessen beteiligt. Es reguliert MHC Klasse II positive T-Zellen und Antigen Präsentation und moduliert so Inflammation [92-96]. Außerdem reguliert es die Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen und T-Zellen [97]. Bei rheumatisch entzündlichen Erkrankungen wie Sjögren Syndrom [98] oder systemischem Lupus erythematodes [96] dient CTSS als Biomarker und steigt bei erhöhter Krankheitsaktivität an [99-102]. Es wurde auch als Verursacher für inflammatorischen Schmerz beschrieben [103]. Wang et al. postulieren, dass CTSS durch das Zytokin Interferon gamma aus Mastzellen freigesetzt wird [104].

Die Entzündungsparameter CRP, Leukozyten und IL-6 wurden zum einen untersucht, weil sich Entzündungsparameter teilweise bereits als prognostische Parameter herausgestellt haben. Zum anderen aber auch, um sie als Kovariaten für CTSS zu untersuchen und ein mögliches Confounding auszuschließen [105]. Ein Confounding bestand hier jedoch nicht, da CTSS auch univariat für das untersuchte Patientenkollektiv nicht signifikant ist.

#### 4.2.1.2 Kardiovaskuläre Ereignisse

CTSS ist Bestandteil pathologischer kardiovaskulärer Prozesse. Es ist sowohl an der Entstehung von atherosklerotischen Plaques [106-108] als auch an Rupturen und Destabilisation derselben [77] beteiligt. Da es auch bei Adipositas erhöht ist, scheint es einen mikrobiologischen Link zwischen Adipositas und Atherogenese beziehungsweise kardiovaskulären Erkrankungen darzustellen [107, 109]. Bei Übergewichtigen Probanden wurden höhere CTSS Level gemessen als bei Normalgewichtigen [110] und die Höhe des CTSS lässt sich mittels fettarmer Diät erniedrigen [111, 112]. Das Vorhandensein von CTSS in atherosklerotischen Plaques führt außerdem zu hypoxieinduzierter Neovaskularisation [113]. Andererseits wurden auch protektive Effekte des Enzyms beschrieben. Nach einem Myokardinfarkt trägt CTSS dazu bei die linksventrikuläre Pumpfunktion zu erhalten, indem es die Bildung von Narbengewebe reguliert [114].

Um auszuschließen, dass eine Korrelation von CTSS oder Cys C (natürlicher Antagonist von CTSS im Körper) mit der Mortalität in Wirklichkeit durch ein kardiovaskuläres Risikoprofil zustande kommt, wurde unser Studienmodell in Anlehnung an die Studie von Jobs et al. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustiert. Es wurden Blutfette bestimmt (HDL, LDL, Cholesterin) und nach Dyslipidämie gefragt. Außerdem wurden die restlichen kardiovaskulären Risikofaktoren anamnestisch erhoben (Raucherstatus in packyears, kardiovaskuläre Ereignisse in der Familie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus).

#### 4.2.1.3 Metabolisches Syndrom

CTSS ist mit Diabetes, bzw. herabgesetzter Insulinsensitivität [115-117], sowie mit Dyslipidämie [106, 110, 117] assoziiert. Im Mausmodell konnte gezeigt



werden, dass die Inhibition von CTSS den Blutzucker senkt [118], sowie dass eine positive Änderung des Lebenswandels das Serum Level an CTSS senkt [107, 109-112, 118]. Vice versa haben Poulsen et al. gezeigt, dass sich im Schweinmodell der CTSS Spiegel bei Versuchstieren senken lässt, wenn Antikörper gegen LDL verabreicht werden [119].

#### 4.2.1.4 Angiogenese und Tumorgenese

CTSS fördert die Angiogenese nicht nur hypoxiebedingt bei Atherosklerose oder post Myokardinfarkt, sondern auch bei der Entstehung von Tumoren und leistet somit einen wichtigen Beitrag zum neoplastischen Progress [120-129]. Aufgrund dessen gibt es Bestrebungen die Tumorgenese mit CTSS Inhibitoren zu hemmen [124, 125, 128, 130-142].

#### 4.2.2 CTSS als prognostischer Parameter

CTSS hat zahlreiche Aufgaben im Körper, die wohl längst noch nicht alle verstanden sind. Es drängt sich die Frage auf, ob es als prognostischer Parameter nutzbar ist.

2006 bestimmten Flannery et al. die CTSS Level aus dem Tumorgewebe von Glioblastom Patienten und fanden, dass hierbei CTSS als unabhängiger prognostischer Marker dient [143]. 2008 fanden Wendt et al., dass CTSS im Mausmodell bei alten Mäusen und bei Pathologien im zentralen Nervensystem (z.B. amyotrophe Lateralsklerose) hochreguliert ist [144]. Bei Patienten mit Kolonkarzinom wurde CTSS als prognostischer Parameter identifiziert. Bei Vorhandensein eines Karzinoms ist die CTSS Expression im Tumorgewebe gegenüber normalem Kolongewebe erhöht. Eine Chemotherapie zusätzlich zur Operation bringt Patienten mit höheren CTSS Werten im Gewebe einen Überlebensvorteil, während es bei Patienten mit niedrigen Werten keinen Vorteil gegenüber der alleinigen OP gibt. Somit erlaubt die Höhe des CTSS eine Aussage über die Prognose und auch die Therapieplanung [145]. Für Patienten mit Magenkarzinomen konnten Liu et al. zeigen, dass der CTSS Spiegel mit der Tumorgröße, dem Lymphknotenstatus, dem Metastasierungsgrad und dem Stadium der Tumorerkrankung assoziiert ist [146]. Für hämodialysierte Patienten im Nierenversagen scheint CTSS ebenso ein prognostischer Parameter zu sein

[147]. Bei Mammakarzinom Patientinnen gilt CTSS als prognostischer Marker des fortgeschrittenen Tumorprogress [148].

Die erste Studie, die untersuchte, ob CTSS ein möglicher prognostischer Parameter unabhängig von der Grunderkrankung sein könnte, wurde von Jobs et al. im Jahr 2011 durchgeführt. Dabei wurde von circa 2000 schwedischen Senioren das CTSS Level im Serum bestimmt und mit der verbleibenden Lebenszeit korreliert. CTSS war adjustiert nach Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert.

Ob CTSS auch im palliativen Setting ein prognostischer Marker ist, wurde bisher nicht untersucht. Wir haben den Serum CTSS Spiegel von Patienten der Palliativstation Großhadern mittels Cox Regression mit der verbleibenden Lebenszeit in Tagen korreliert. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang, weder für das gesamte Patientenkollektiv, noch für die internistische und neurodegenerative Subgruppe. CTSS ist für unterschiedlichste Tumorerkrankungen sowie neurologische und internistische Erkrankungen signifikant mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Weswegen der Parameter sich in der vorliegenden Studie nicht als relevant erwies ist unklar. Zum einen könnte es daran liegen, dass in Anlehnung an die Arbeit von Jobs et al. von uns CTSS im Serum gemessen wurde. Andere Studien haben CTSS zum Beispiel direkt im pathologisch veränderten Gewebe immunhistochemisch gemessen [143-145]. Zum anderen könnte es daran liegen, dass CTSS mit niedrigem Blutglukosewert und niedrigen Blutfetten sinkt. Unser Patientenkollektiv bestand aus Palliativpatienten, die überwiegend schlank bis kachektisch waren. Von den 92 gemessenen LDL/HDL Quotienten waren lediglich 19  $> 3,5$ . Bei den Cholesterin Werten waren nur zehn von 92  $> 240$  mg/dl und damit pathologisch erhöht. Trotz der repräsentativen Auswahl der Patienten, wäre es außerdem möglich, dass die Stichprobe  $N=96$  nicht ausreichend groß war, um eine geringgradige Assoziation von CTSS mit dem Überleben darzustellen. Andererseits wäre die klinische Relevanz einer solchen Beobachtung fraglich, weswegen wir angesichts des Gebots der Belastungsminimierung auf einer Palliativstation von einer Erweiterung der Stichprobe absahen. Eine weitere Überlegung wäre, dass die von Jobs beobachtete Assoziation sich auf zwei Populationen mit wesentlich höherer Lebenserwartung und geringerer Morbidität

ableitete (Median 12,6 bzw. 7,9 Jahre) (63). Womöglich überwiegen in der Spätphase schwerer Erkrankungen andere prognostisch relevante Prozesse als in der alternden Allgemeinbevölkerung.

CTSS wurde mit den Kovariaten Cholesterin und LDL/HDL Ratio korreliert. Dabei ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen CTSS und Cholesterin bzw. der LDL/HDL Ratio. Dies ist auf die Tatsache zurück zu führen, dass CTSS bei der Entstehung von arteriellen Plaques beteiligt und beim metabolischen Syndrom erhöht ist [83, 105-117]. Der Grund für die Untersuchung einer Korrelation von CTSS mit den Lipiden war, ein mögliches Confounding der Lipide auszuschließen. Es sollte untersucht werden, ob der Zusammenhang zwischen CTSS und der verbleibenden Lebenszeit in Wahrheit durch die KVMRF, respektive Lipide zustande kommt. Dies entfällt bei nicht signifikantem Zusammenhang zwischen CTSS und der Mortalität im palliativen Setting jedoch. Dass die Lipide mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert sind, CTSS jedoch nicht, könnte bedeuten, dass die Fallzahl für CTSS zu gering war. Es könnte aber auch bedeuten, dass die Lipide auf einer anderen Grundlage prognostische Relevanz haben. Beispielsweise könnte es sein, dass sie als indirekte Aussage über den Ernährungszustand prognostische Bedeutung haben [149].

#### **4.3 Signifikante Infektparameter: Leukozyten, CRP und IL-6**

Die Infektparameter Leukozyten, CRP und IL-6 wurden bestimmt und mittels Cox Regression mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert.

Alle drei Kovariaten zeigten sich univariat signifikant mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert.

Höhere CTSS Werte gehen mit höheren CRP- und IL-6 Werten einher [105]. Es sollte ausgeschlossen werden, dass die mögliche Assoziation zwischen CTSS und der Mortalität in Wahrheit einem Anstieg der Infektparameter zugrunde liegt. Außerdem sollte festgestellt werden, ob die Infektparameter auch univariat geeignet sind zur Abschätzung der verbleibenden Lebenszeit. Ein Confounding gegenüber CTSS ist bei dessen fehlender Signifikanz irrelevant. Serum CTSS korreliert zwar mit CRP und IL-6 [105]. Trotzdem ist CTSS in der hier vorgestellten Studie nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert.

Die Leukozytenzahl und CRP sind prognostisch bereits etabliert. Beispielsweise gehen erhöhte CRP Level bei Ösophaguskarzinom Patienten mit kürzerem Überleben einher [150]. CRP ist als Ratio mit Vitamin B12 (B12/CRP) bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden ebenfalls mit der Mortalität assoziiert [151, 152]. Beide Infektparameter sind bereits fester Bestandteil des PipS-B Score [68]. Die Leukozytenzahl ist Bestandteil des PaP Score [65].

Keiner der bestehenden palliativen Prognostik Scores unterscheidet jedoch in Subgruppen der Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und onkologische Patienten. In unserer Studie zeigten sich alle drei Entzündungsparameter für das gesamte Patientenkollektiv sowie die internistische Subgruppe signifikant mit der Lebenserwartung assoziiert. Für die neurodegenerativ Erkrankten unseres Patientenkollektivs waren jedoch die Leukozytenzahl und IL-6 signifikant mit der Mortalität assoziiert. Weitere Studien mit neurodegenerativen Palliativpatienten sind dringend nötig. Unsere Studie kann dahingehen lediglich einen Anstoß geben. Die Stichprobe mit N=17 lässt die Beurteilung der Infektparameter nur begrenzt zu. Diese Subgruppe weist ausschließlich gemäßigte Werte auf. Bei den Leukozyten sind weder Patienten mit Leukopenie, noch Patienten mit sehr hohen Leukozytenwerten vertreten. Deswegen gibt es hier lediglich zwei Kategorien (Kategorie 2 und 3), während bei der onkologischen Subgruppe Werte aller vier Kategorien vorhanden sind. CRP ist für die neurodegenerative Subgruppe nicht signifikant mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Möglicherweise weil es weniger sensitiv ist. IL-6 gilt als sensitivster der drei Infektparameter. Er zeigte sich signifikant für die neurodegenerative Subgruppe. Allerdings wurde auch hier eine geringere Bandbreite an Werten gemessen. Lediglich drei Patienten wiesen Werte der Kategorie 3 auf, die restlichen Patienten zeigten Normwerte. In den Bereichen Anästhesie/Intensivmedizin und Perinatalmedizin findet der Parameter IL-6 bereits routinemäßige Verwendung. Hier könnte IL-6 zukünftig auch unter dem Gesichtspunkt der Therapiezielbegrenzung und -änderung angewendet werden.

#### **4.4 Signifikanter Parameter Cystatin C (Cys C)**

Auch der Nierenfunktionsparameter und Cysteinproteaseinhibitor Cys C wurde mittels Cox Regression mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Er erwies sich für das gesamte Patientenkollektiv und für die onkologische Subgruppe als signifikant, für die neurodegenerative Subgruppe jedoch nicht. Dies könnte auch

an der niedrigen Fallzahl liegen und sollte in größeren Studien überprüft werden. Cys C ist möglicherweise für Palliativpatienten, ältere und chronisch kranke Patienten geeigneter zur Untersuchung der Nierenfunktion als die GFR Bestimmung mittels Kreatinin, da es unabhängig von Ernährungszustand und Muskelmasse ist. Es ist bisher nicht Bestandteil eines prognostischen Tools. Die Nierenfunktion fließt in den PiPS durch den Parameter „Harnstoff“ mit ein. Cys C könnte eine geeignete Alternative dazu darstellen.

Eine weitere Funktion von Cys C ist die Modulation von CTSS im Körper [78, 141, 153, 154]. Bereits 1991 fanden Bromme et. al, dass Cys C als Inhibitor von CTSS fungiert [141]. Im Gegensatz zu CTSS ist Cys C sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die Untergruppe der internistischen Patienten signifikant mit der Mortalität korreliert. Da auch CTSS auf Signifikanz überprüft wurde, sollte ausgeschlossen werden, dass eine Korrelation zwischen CTSS und der Mortalität in Wahrheit durch eine Drittvariable begründet ist. Da sich in unserem Kollektiv keine signifikante Assoziation zwischen CTSS und der Mortalität ergab, fungiert Cys C wohl auch nicht als Confounder. Es scheint aber eine eigenständige signifikante Variable zu sein. Warum mehrere Parameter (CRP, IL-6, Cys C), die CTSS beeinflussen mit der Mortalität korrelieren, CTSS selbst jedoch nicht, bleibt letztlich unklar. Die Tatsache, dass Cys C eine Aussage über die Prognose zulässt, könnte mit der abnehmenden Nierenfunktion am Lebensende zusammen hängen. Sollte es sich in weiteren Studien als signifikanter Parameter herausstellen, könnte es eine wertvolle Ergänzung für andere prognostische Scores sein. Da Cys C noch nicht standardmäßig bestimmt wird, wäre die Untersuchung von Kreatinin als prognostischer Parameter im palliativen Setting ebenfalls interessant. Falls Kreatinin ebenso signifikant ist, würde dies eine kostengünstigere Alternative darstellen.

Cys C ist ebenfalls ein Akute-Phase Protein und wird bei inflammatorischen Prozessen hochreguliert [155]. Was dazu passt ist, dass Cys C in unserem Patientenkollektiv mit den Infektparametern IL-6 ( $p=0,008$ ), Leukozyten ( $p=0,002$ ) und CRP ( $p=0,026$ ) korreliert. Es besteht die Möglichkeit, dass Cys C in seiner Rolle als Akute-Phase-Protein mit der Mortalität assoziiert ist und nicht als Nierenfunktionsparameter.

#### **4.5 Laktatdehydrogenase (LDH)**

Auch das Enzym LDH wurde mittels Cox Regression mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Es zeigte sich für das gesamte Patientenkollektiv signifikant. Für die beiden Untergruppen internistisch-onkologisch und neurodegenerativ konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der verbleibenden Lebenszeit hergestellt werden. Dies liegt möglicherweise an der zu geringen Fallzahl (N=74). Weitere Studien mit größeren Studienpopulationen sind nötig, um die prognostische Einsetzbarkeit von LDH speziell im palliativen Setting zu untersuchen. Im palliativen Setting ist es besonders wichtig zugunsten der Lebensqualität des Patienten Blutabnahmen auf ein nötiges Minimum zu reduzieren. Da die LDH bei Malignompatienten ohnehin häufig vorliegt, wäre sie eine einfache Ergänzung eines prognostischen Scores.

#### **4.6 Karnofsky Performance Scale Status (KPS)**

Der klinische Parameter KPS wurde mittels Cox Regression mit der verbleibenden Lebenszeit der teilnehmenden Patienten assoziiert. Es ergibt sich für die Subgruppe der internistisch/onkologischen Patienten eine signifikante Korrelation mit der verbleibenden Lebenszeit. Für das gesamte Patientenkollektiv und die Subgruppe der Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen besteht keine Assoziation mit der verbleibenden Lebenszeit. Dieses Ergebnis deckt sich mit zahlreichen Studien. KPS ist bereits als eigenständiger prognostischer Parameter etabliert und ist Bestandteil prognostischer Scores [3,12-17]. Zwar beinhalten jüngste Studien zu palliativen prognostischen Tools die ECOG Scale [68] statt dem KPS, diese wurden jedoch mehrfach als konvertierbar beschrieben [55, 58]. Unser Ergebnis bestätigt auch die These, dass palliativmedizinische prognostische Tools bisher ausschließlich für onkologische Palliativpatienten geeignet sind. Andere Erkrankungen wie neurodegenerative bleiben bisher unberücksichtigt. Die Subgruppe der neurodegenerativen Patienten wies abgesehen von einem Patienten starke Einschränkungen in der Mobilität und Selbstständigkeit auf. 15 von 17 Patienten waren bettlägerig. Unter adäquater palliativmedizinischer Versorgung war dieser Zustand bei allen bis auf einen Patienten, der nach einem Schub der Multiplen Sklerose wieder etwas mobiler war, gleichbleibend. Trotzdem war die verbleibende Lebenszeit der neurodegenerativen Subgruppe fünfmal so lange. Es ist also anzuraten palliative Tools, die ECOG oder KPS beinhalten, nur für internistische Patienten zu

verwenden, da unter Palliativpatienten häufig onkologische Palliativpatienten verstanden werden und diese auch nur für dieses Kollektiv untersucht wurden. Erkrankungen, die sich nicht in diese Kategorie subsumieren lassen, brauchen eigene Scores. Noch aussagekräftiger als ein einmalig erhobener KPS ist es, KPS mehrmals zu erheben und somit einen Trend zu erfassen, wie es der AKPS (Australia-modified Karnofsky Performance Scale) vorsieht [22].

#### **4.7 Kombination von Laborparametern als Prognostisches Tool**

Für das gesamte Patientenkollektiv erweisen sich in der univariaten Cox Regression folgende Parameter als signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert: Leukozyten ( $p=0,001$ ), CRP ( $p<0,001$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ), Cys C ( $p=0,005$ ), LDH ( $p=0,002$ ), Cholesterin ( $p=0,004$ ).

Für die Subpopulation der internistisch-onkologischen Patienten ergeben sich dieselben Parameter, mit Ausnahme von LDH und Cholesterin. Die Parameter LDH und Cholesterin gingen aufgrund dessen nicht in die multivariate Analyse ein.

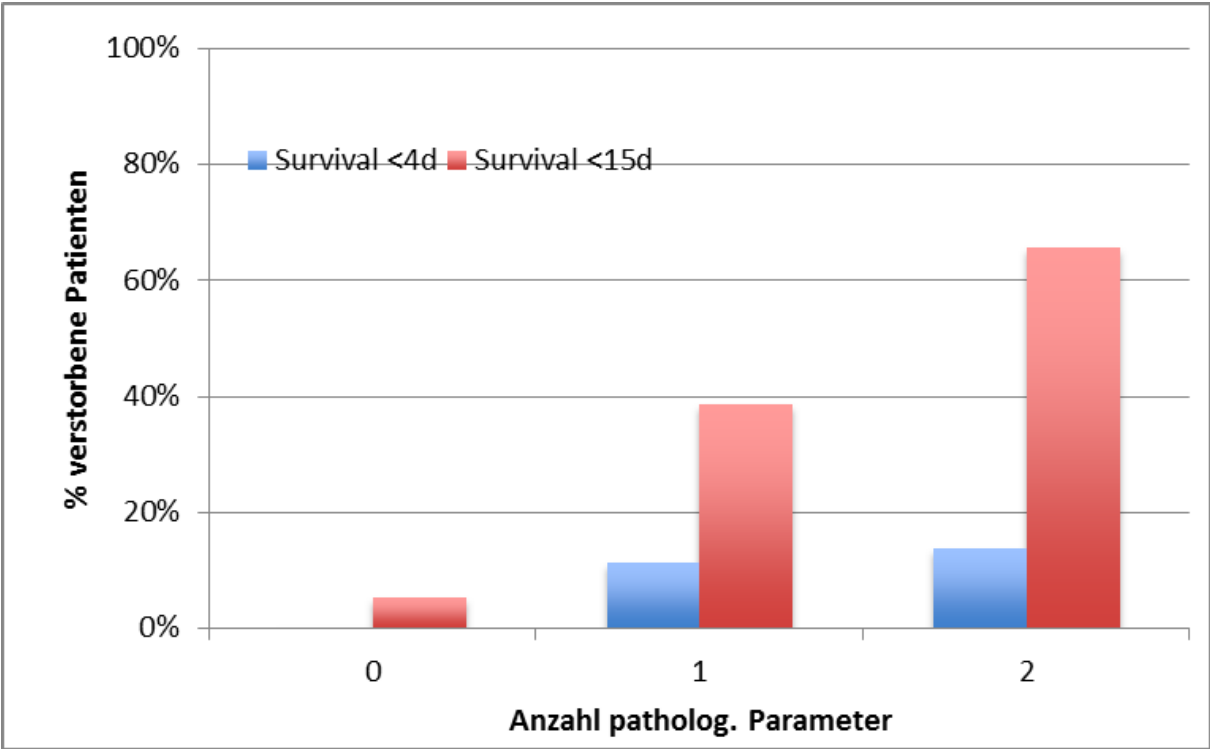
Für die Patienten mit neurodegenerativen Grunderkrankungen ergibt sich univariat ein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität für die Leukozytenzahl ( $p=0,016$ ) und IL-6 ( $p=0,011$ ).

Die multivariate Analyse für das gesamte Patientenkollektiv und die internistische Subgruppe ergibt eine signifikante Assoziation für die Kombination aus CRP und Cys C.

Für Patienten mit neurodegenerativen Grunderkrankungen ergeben sich in der multivariaten Analyse dieselben Parameter wie in der univariaten Analyse. Es besteht also auch multivariat ein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität für Leukozyten ( $0,016$ ) und IL-6 ( $0,011$ ).

Die Dauer der verbleibenden Lebenszeit sinkt mit der Anzahl pathologischer Werte. Das folgende Diagramm verdeutlicht, dass keiner der Patienten innerhalb von vier Tagen verstarb, der weder erhöhte Leukozyten noch ein erhöhtes CRP aufwies. 60 % der Patienten, bei denen sich beide Werte pathologisch erhöht zeigten, verstarben innerhalb von zwei Wochen.

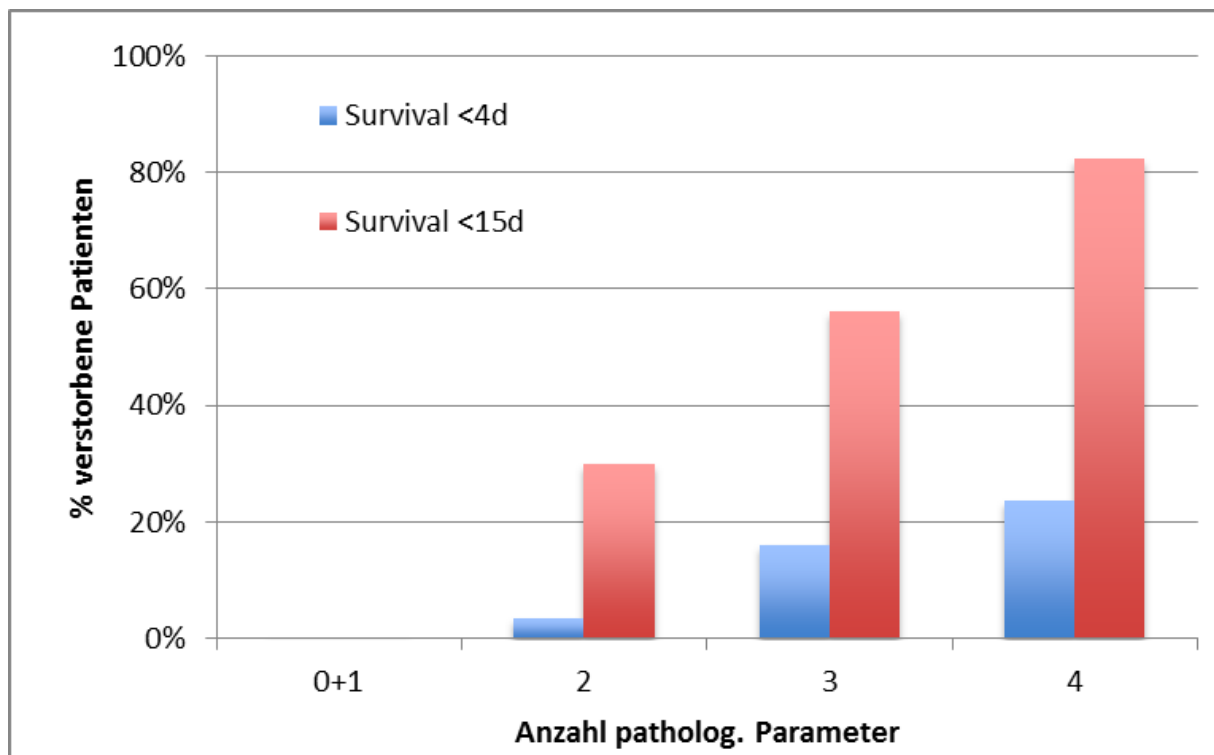
**Abbildung 11: Überlebenskategorien nach Anzahl pathologischer Werte: CRP und Leukozytenzahl**





Das folgende Diagramm verdeutlicht, dass die Kombination von vier Parametern noch aussagekräftiger ist. In der Kategorie der Patienten, bei denen keiner der vier Parameter CRP, Leukozyten, IL-6, Cys C pathologisch erhöht war, verstarb keiner innerhalb von zwei Wochen. Unter den Patienten mit vier pathologisch erhöhten Parametern hingegen verstarben über 80 % innerhalb von zwei Wochen und über 20 % innerhalb von 4 Tagen.

**Abbildung 12: Überlebenskategorien nach Anzahl pathologischer Werte: CRP Leukozytenzahl, IL-6 und Cys C**



Selbst die alleinige Verwendung des KPS zur Prognoseabschätzung ist meist adäquater als die Einschätzung eines erfahrenen Arztes [3]. Dennoch werden prognostische Tools zu wenig verwendet [2]. Eine Möglichkeit zur kritischen Selbstüberprüfung der eigenen Einschätzung wäre, die bereits vorliegenden Parameter zu Rate zu ziehen. Eine Einschätzung mittels PiPS wäre zwar genauer, ist aber im Alltag oft nicht umsetzbar, weil dazu alle geforderten Parameter vorliegen müssen. Eine weitere Möglichkeit wäre, einen Score in das Kurvenblatt auf Palliativstationen einzuarbeiten. Geeignet wären dafür beispielsweise der PPI oder falls Ergebnisse eines Blutbilds vorliegen auch der PaP. Dadurch wäre die Möglichkeit ein prognostisches Tools im Alltag zu verwenden präsenter.

#### 4.8 Kardiovaskuläre Risikofaktoren (KVRf)

Die KVRf sind nicht Bestandteil eines prognostischen Tools. Es scheint auch nicht sinnvoll zu sein, da nur zwei der 94 Patienten keinen KVRf aufwiesen und eine Gewichtung der einzelnen Faktoren nötig wäre. Der primäre Grund der Erhebung war ein mögliches Confounding mit CTSS, was bei fehlender Signifikanz irrelevant ist. Allerdings erwies sich Cholesterin als signifikant mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert. Höhere Cholesterinwerte sind mit längerem Überleben assoziiert. Die Untersuchung der Assoziation mit der verbleibenden Lebenszeit im gesamten Patientenkollektiv (N=92) ergibt für Cholesterin  $p=0,004$ . Für die Subgruppen internistisch/onkologisch (N=73) und neurodegenerativ (N=17) erwies sich Cholesterin nicht als signifikant mit der Mortalität assoziiert. Dies könnte an der niedrigen Fallzahl liegen. Die Kaplan Meier Kurve lässt für die neurodegenerative Subgruppe erahnen, dass hochnormale und erhöhte Cholesterinwerte mit längerem Überleben assoziiert sind als normale oder erniedrigte Werte. Möglicherweise könnte Cholesterin den Parameter „Anorexie“, der Bestandteil des PaP (Palliative Prognostic Score) und des PiPS (Prognosis of Palliative Care Studie) ist, objektiver darstellen. Vormalig übergewichtigen Patienten, die in der palliativen Phase normgewichtig sind, würde der Parameter „Cholesterin“ möglicherweise eher gerecht werden, da der Parameter „Anorexie“ den Gewichtsverlust nicht detektiert.

Ebenso zeigte sich die LDL/HDL Ratio signifikant mit der verbleibenden Lebenszeit assoziiert für das gesamte Patientenkollektiv und die internistisch-onkologische Subgruppe. Die Kaplan Meier Kurven lassen erahnen, dass Normwerte für Herzgesunde eher protektiv sind gegenüber strikten Normwerten für herzkranken Patienten. Beides ist jedoch erhöhten Werten zu bevorzugen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Einschätzung der Prognose eines Palliativpatienten durch erfahrenes Fachpersonal ist oft ungenau, weil zu optimistisch prognostiziert wird. Es gibt bereits eine Reihe von prognostischen Tools (ECOG PF, KPS, PPS, PPI, PaP, PiPS). Unser Anliegen war es, bekannte und bisher nicht untersuchte Parameter auf ihre Wertigkeit in der Prognoseabschätzung von Palliativpatienten zu untersuchen. Zwischen August 2012 und April 2013 wurden auf der Palliativstation des Klinikums der Universität München 96 (internistisch-onkologische Patienten n=79 [82,3 %]; Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen n=17 [17,7%]) der stationär behandelten Patienten zur Studienteilnahme rekrutiert. Die erhobenen klinischen und laborchemischen Variablen wurden mittels Cox Regression auf ihre Assoziation mit der verbleibenden Lebenszeit untersucht. **CTSS** wurde 2011 von Jobs et al. als prognostischer Parameter bei alten Menschen identifiziert. Es zeigte sich unabhängig vom Gesundheitszustand der Probanden signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert [72]. In unserer Studienpopulation zeigt sich der CTSS Serumwert nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert. **Die Infektparameter Leukozyten, CRP und IL-6** sind für das gesamte Patientenkollektiv signifikant mit der Dauer der verbleibenden Lebenszeit assoziiert, für die internistisch onkologische Subgruppe ebenso, für die Subgruppe der neurodegenerativen Patienten nur die beiden Parameter Leukozytenzahl und IL-6. **Der Nierenfunktionsparameter Cys C** ist für das gesamte Patientekollektiv, sowie für die internistisch-onkologische Subgruppe signifikant mit der Mortalität assoziiert. Für die neurodegenerative Subgruppe konnte kein Zusammenhang gezeigt werden. Der klinische Parameter **Karnofsky Index** wurde ebenfalls hinsichtlich der Assoziation mit der verbleibenden Lebenszeit untersucht und zeigte sich lediglich für die internistisch-onkologische Subgruppe als signifikant. Obwohl ihre Wirksamkeit in Studien mehrfach belegt ist, werden prognostische Tools im klinischen Alltag noch wenig verwendet. Die bestehenden Studien zu prognostischen Tools wurden überwiegend mit internistischen Patienten durchgeführt. Unsere Studie legt nahe, dass dieselben Parameter aber nicht für Patienten mit neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen mit der Mortalität assoziiert sind. Diese Vermutung sollte in größer angelegten Studien überprüft werden.

## 6 ANHANG

### 6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Karnofsky Performance Scale (KPS):.....	6
Tabelle 2: Palliative Prognostic Index (PPI) .....	8
Tabelle 3: ECOG Performance Status [52] .....	8
Tabelle 4: PiPS-A.....	10
Tabelle 5: Abbreviated Mental Test Score .....	11
Tabelle 6: PiPS-B.....	12
Tabelle 7: Kategorien der Parameter für Kaplan Meier Kurven .....	21
Tabelle 8: Demographische Eckdaten der teilnehmenden und nicht teilnehmenden Patienten.....	22
Tabelle 9: Daten der teilnehmenden Patienten .....	23
Tabelle 10: Aufschlüsselung der Diagnosen der teilnehmenden Patienten .....	23
Tabelle 11: Überlebenszeiten der Patienten.....	24
Tabelle 12: Studienpopulation versus Patientenkollektiv der Palliativstation Großhadern 2007-2011 .....	25
Tabelle 13: Erhobene Laborparameter.....	25
Tabelle 14: p-Werte des Parameters CTSS.....	26
Tabelle 15: p-Werte des Parameters Leukozyten .....	27
Tabelle 16: p-Werte des Parameters CRP.....	29
Tabelle 17: p-Werte des Parameters IL-6 .....	30

### 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan Meier Kurven: fehlende Assoziation zwischen CTSS und der Mortalität.....	26
Abbildung 2: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen Leukozytenzahl und Mortalität für gesamtes Patientenkollektiv und Subpopulationen internistisch-onkologisch und neurodegenerativ .....	28
Abbildung 3: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen CRP und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und internistisch-onkologische Subgruppe. Fehlende Signifikanz für neurodegenerative Subgruppe.....	29
Abbildung 4: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen IL-6 und Mortalität für gesamtes Patientenkollektiv und Subpopulationen internistisch-onkologisch und neurodegenerativ .....	31
Abbildung 5: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen IL-6 und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und internistisch-onkologische Subgruppe. Fehlende Signifikanz für neurodegenerative Subgruppe.....	32

Abbildung 6: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen LDH und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv. Fehlende Signifikanz für internistisch-onkologische und neurodegenerative Subgruppe .....	35
Abbildung 7: KPS Verteilung in den Subgruppen.....	36
Abbildung 8: Kaplan Meier Kurven: fehlende Assoziation zwischen KPS und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und neurodegenerative Subgruppe. Signifikante Assoziation für internistisch-onkologische Subgruppe .....	37
Abbildung 9: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen Cholesterin und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv. Fehlende Signifikanz für internistisch-onkologische und neurodegenerative Subgruppe .....	42
Abbildung 10: Kaplan Meier Kurven: signifikante Assoziation zwischen der LDL/HDL Ratio und der Überlebenszeit für gesamtes Patientenkollektiv und internistisch-onkologische Subgruppe. Fehlende Signifikanz für neurodegenerative Subgruppe.....	44
Abbildung 11: Überlebenskategorien nach Anzahl pathologischer Werte: CRP und Leukozytenzahl .....	56
Abbildung 12: Überlebenskategorien nach Anzahl pathologischer Werte: CRP Leukozytenzahl, IL-6 und Cys C .....	57

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

CRP	C-reaktives Protein
CTSS	Cathepsin S
Cys C	Cystatin C
ECOG PF	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
IL-6	Interleukin 6
HDL	High density lipoprotein
KPS	Karnofsky Performance Status Scale
KVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
Max.	Maximaler Wert
Min.	Minimaler Wert

n	Stichprobengröße
PaP	Palliative Prognostic Score
PiPS	Prognosis of Palliative Care Studie
PPI	Palliative Prognostic Index
PPS	Palliative Performance Scale
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SD	Standardabweichung
-2 Log LH	-2 Log Likelihood

#### **6.4 Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden nach Ihrer Bereitschaft gefragt, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Mit diesen Zeilen möchten wir Ihnen Informationen über diese Studie mitteilen. Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig durch und wenden Sie sich bei Unklarheiten oder zusätzlichen Fragen an einen der unten genannten Ärzte.

##### Allgemeine Information

Schwere, nicht heilbare Erkrankungen gehen für Patienten und Angehörige mit einer hohen Belastung einher. Insbesondere die Unsicherheit bezüglich des weiteren Verlaufs wird von vielen Patienten als sehr bedrückend berichtet. Auf Palliativstationen, die sich speziell um die Bedürfnisse schwer erkrankter Patienten bemühen, erhalten solche Fragen im Arzt-Patienten-Gespräch oft ein besonderes Gewicht. Es gibt jedoch wenige Möglichkeiten, zu einem bestimmten Zeitpunkt Aussagen über den individuellen Verlauf der Erkrankung zu treffen. In jüngerer Zeit fanden sich vermehrt Hinweise, dass der körpereigene Stoff Cathepsin S ein Messwert sein könnte, der eine solche Aussage ermöglicht. Aus diesem Grund möchten wir in einer Studie das Vorhandensein und die Konzentration von Cathepsin S im Blutserum bei Patienten auf der Palliativstation des Interdisziplinären Zentrums für Palliativmedizin untersuchen.

## Ziel der Studie

Diese Studie soll nachweisen, wie hoch die Konzentration von Cathepsin S in Ihrem Blut ist. Cathepsin S ist ein Stoff, der sowohl bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei Entzündungen, bei malignen Erkrankungen, als auch bei natürlichen Alterungsprozessen eine Rolle zu spielen scheint. Möglicherweise steht die Menge von Cathepsin S in Körperflüssigkeiten im Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung und dem Verlauf schwerer Erkrankungen.

Über die Bedeutung des Cathepsins für Diagnose, Verlauf und Zukunftsaussicht bei verschiedenen schweren Erkrankungen auf Palliativstationen ist bislang jedoch wenig bekannt. In dieser Studie soll diese Bedeutung von Cathepsin S bei solchen Patienten nun gezielt untersucht werden.

Das Prüfprotokoll dieser Studie wurde der Ethikkommission der LMU München vorgelegt und auf ethische Unbedenklichkeit geprüft.

## Ablauf der Studie

### Datenerhebung

Im Rahmen der Studie werden durch die unten genannten Ärzte zunächst ein ausführliches Gespräch zur medizinischen Vorgeschichte und eine orientierende klinische Untersuchung durchführen. Hier werden Informationen zum Krankheitsverlauf, Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme sowie relevante Erkrankungen in der Familie erhoben. Zusätzlich wird der weitere Verlauf der Erkrankung dokumentiert. Hierzu werden Sie im Abstand von drei und sechs Monaten nach Ihrem Aufenthalt auf der Palliativstation telefonisch kontaktiert. Selbstverständlich werden sämtliche Informationen streng vertraulich behandelt (siehe auch *Vertraulichkeit der Daten* weiter unten).

### Blutentnahme

Zentraler Bestandteil dieser Studie ist die Bestimmung des Cathepsin S – Spiegels im Blut. Zur Kontrolle werden zusätzlich die Entzündungsparameter C-Reaktives Protein und Interleukin-6, sowie Cystatin C gemessen. Blutentnahmen sind auch auf Palliativ-Stationen zur Abklärung von Differentialdiagnosen bei bestimmten Symptomen notwendig.

Die für diese Untersuchung benötigten Proben werden ausschließlich im Rahmen der üblicherweise notwendigen Blutuntersuchung gewonnen. Eine gesonderte Blutentnahme für diese Studie findet nicht statt.

#### Risiken der Studie

Die Studienteilnahme ist für Sie mit keinen nennenswerten gesundheitlichen Risiken verbunden. Blutentnahmen werden auf unserer Palliativstation routinemäßig durchgeführt. In ausgesprochen seltenen Fällen kann es zur Bildung von Blutgerinnseln (Hämatom) um die Einstichstelle kommen. Eine zusätzliche Entnahme im Rahmen der Studie ist nicht notwendig. Eine Strahlenbelastung besteht nicht. Eine verschuldensunabhängige Versicherung wurde nicht abgeschlossen.

#### Möglicher Patientennutzen

Bislang ist über die Aussagekraft des Cathepsin S – Spiegels im Blutserum bei Patienten auf Palliativstationen nichts bekannt. Sollte sich im Rahmen dieser Studie ein Zusammenhang zwischen Cathepsin S – Spiegel und weiterem Krankheitsverlauf ergeben, ermöglicht dies den Patienten, den weiteren Verlauf ihrer Erkrankung besser einzuschätzen und entsprechend zu planen. Ein unmittelbarer Nutzen der Teilnahme an dieser Studie besteht nicht.

#### Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen beenden. In diesem Fall werden, soweit von Ihnen nicht anderweitig schriftlich verfügt, alle bisher erhobenen Daten und Proben vernichtet.



## Vertraulichkeit der Daten

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz in vollem Umfang eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben und Blutproben gesammelt. Sämtliche Proben und Befunde werden verschlüsselt (pseudonymisiert) gespeichert. Die Verschlüsselung erfolgt durch Zuweisung eines Verschlüsselungscodes, der eine zufällige vierstellige Ziffernfolge darstellt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten und Proben vernichtet, sofern Sie nicht erneut schriftlich Ihr Einverständnis geben, dass die bisher erhobenen Daten und erhaltenen Proben weiter verwendet werden dürfen.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscodes ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. S. Lorenzl, Georg Nübling, Sabine Paul, Kathrin Feldmer. Die Unterlagen werden nach Abschluss der Studie für maximal 10 (zehn) Jahre im Studienarchiv von PD Dr. S. Lorenzl aufbewahrt. Die erhaltenen Proben werden für maximal 10 Jahre pseudonymisiert im Labor von PD Dr. S. Lorenzl aufbewahrt.

Wir bedanken uns vielmals für Ihre Mithilfe bei diesem Forschungsvorhaben!

PD Dr. Stefan Lorenzl

Kathrin Feldmer

Leiter der interdisziplinären

Doktorandin

Ambulanz für Motoneuron-Erkrankungen

Dr. Georg Nübling

Carina Albright

Assistenzarzt

Assistenzärztin

Hiermit erkläre ich,

---

Name, Vorname, Geburtsdatum

mich zur Teilnahme an der oben beschriebenen wissenschaftlichen Studie bereit. Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an dieser Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann. Ich wurde ausführlich durch den unten genannten betreuenden Studienarzt über den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt.

Im Rahmen der Studie erlaube ich folgendes (bitte zutreffendes ankreuzen, nicht zutreffendes streichen):

- Verarbeitung von Blutserum zur Messung von Cathepsin S zum Zeitpunkt meines Aufenthalts auf der Palliativstation.
- Eine kurze telefonische Kontaktaufnahme drei und sechs Monate nach meinem Aufenthalt auf der Palliativstation.
- Ich stimme zu, dass nicht benötigte Proben über einen Zeitraum von maximal 10 Jahren nach Studienende pseudonymisiert aufbewahrt werden.
- Ich stimme zu, dass nicht benötigte Proben unentgeltlich anderen nicht-kommerziellen Projekten zur Erforschung meiner Krankheit zur Verfügung gestellt werden dürfen. Hierfür werden die Proben unwiderruflich anonymisiert.
- Ich stimme zu, dass nicht benötigte Proben unentgeltlich anderen nicht-kommerziellen Projekten zur Erforschung von verwandten Krankheiten zur Verfügung gestellt werden dürfen. Hierfür werden die Proben unwiderruflich anonymisiert.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten, Befunddaten und Proben nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift des Patienten/ der Patientin)

(ggf. Unterschrift des Betreuers)

.....

(Ort, Datum)

.....

(Name in Druckbuchstaben, Unterschrift Studienarzt)

## 6.5 Danksagung

Ich möchte herzlichst meinem Doktorvater Stefan Lorenzl danken. Er hatte immer ein offenes Ohr, stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite und ermöglichte es mir diese Arbeit auf zahlreichen Kongressen zu präsentieren. Ich bin sehr dankbar für die menschlich und fachlich bereichernden Gespräche und den Einblick in Forschung und Palliativmedizin. Ich sehe Stefan Lorenzl als Vorbild im Privaten wie Beruflichen, der es schafft als Arzt und Wissenschaftler stets den Patienten als Menschen mit all seinen Bedürfnissen und Wünschen wahrzunehmen und auch in herausfordernden Situationen nie seinen Humor verliert. Wie seine Patienten und deren Angehörige, genießt er mein vollstes Vertrauen. Neben seinen zahlreichen beruflichen Verpflichtungen, gelingt es ihm auch als Familienvater sehr involviert zu sein und ich hoffe eines Tages eine ähnliche Balance zwischen Privatem und Beruflichem zu finden.

In gleichem Maße danke ich meinem Betreuer Georg Nübling. Ich hätte mir keinen besseren Betreuer wünschen können. Georg ist ein sehr präzise arbeitender Arzt und Wissenschaftler, der mir immer wieder neue Denkanstöße gab und unermüdlich meine vielen Fragen beantwortete. Trotz hohem eigenen Arbeitsaufwand in Klinik und Forschung, mangelte es nie an motivierenden Worten und geduldiger Unterstützung.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Mann Paul, möchte ich für Ihre immerwährende Unterstützung danken. Sie haben es mir ermöglicht meinen Berufswunsch zu verfolgen und haben mich auf jedem Schritt, Erfolg oder Misserfolg, uneingeschränkt unterstützt.

Vielen Dank an das gesamte Team der Palliativstation Großhadern, dass ich so herzlich aufgenommen wurde und einen Einblick in die wertvolle Arbeit der Palliativmedizin gewinnen durfte. Insbesondere möchte ich mich bei der Klinikdirektorin Frau Prof. Dr. Claudia Bausewein bedanken.

In besonderem Maße möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit mit dem Institut für Laboratoriumsmedizin bedanken, die freundlicherweise die Messung der Proben übernommen haben. Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Teupser, Direktor und Leiter des Instituts, sowie bei Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Lesca Holdt (Leitung der klinischen Studien und der molekularen Diagnostik) und Angela Winter (technische Leitung der klinischen Studien).

Für die freundliche Überlassung von Sterbedaten gemeinsamer Patienten bedanke ich mich ganz herzlich bei dem SAPV Team des Universitätsklinikums der LMU mit Leiter Herrn PD Dr. Dr. Berend Feddersen.

Für die gute Beratung bei der Auswertung meiner Daten, möchte ich mich bei Herrn Dr. Roman Hornung (wissenschaftlicher Mitarbeiter am IBE der LMU München) vielmals bedanken.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Fromme, E.K., et al., *Incorporating routine survival prediction in a U.S. hospital-based palliative care service*. J Palliat Med, 2010. 13(12): p. 1439-44.
2. Bruggeman, A.R., et al., *Lack of documentation of evidence-based prognostication in cancer patients by inpatient palliative care consultants*. J Palliat Med, 2015. 18(4): p. 382-5.
3. Evans, C. and M. McCarthy, *Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help?* Lancet, 1985. 1(8439): p. 1204-6.
4. Peus, D., N. Newcomb, and S. Hofer, *Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation*. BMC Med Inform Decis Mak, 2013. 13(1): p. 72.
5. Evers, P.D., et al., *Karnofsky Performance Status predicts overall survival, cancer-specific survival, and progression-free survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma*. World J Urol, 2013.
6. de Borja, M.T., et al., *The correlation among patients and health care professionals in assessing functional status using the karnofsky and eastern cooperative oncology group performance status scales*. Support Cancer Ther, 2004. 2(1): p. 59-63.
7. Liem, B.J., et al., *Karnofsky Performance Status Assessment: resident versus attending*. J Cancer Educ, 2002. 17(3): p. 138-41.
8. Sretenovic, M., et al., *[Use of the Karnofsky index in the evaluation of patients with acute leukemia]*. Vojnosanit Pregl, 1997. 54(2): p. 113-7.
9. Mackworth, N., P. Fobair, and M.D. Prados, *Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores*. J Neurooncol, 1992. 14(3): p. 243-53.
10. Conill, C., E. Verger, and M. Salamero, *Performance status assessment in cancer patients*. Cancer, 1990. 65(8): p. 1864-6.
11. Yates, J.W., B. Chalmer, and F.P. McKegney, *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status*. Cancer, 1980. 45(8): p. 2220-4.
12. Chapman, M., et al., *Prognostic factors in the elderly: a profile and outcomes study of a community palliative care service*. Intern Med J, 2012. 42(9): p. 1046-9.
13. Ritchie, J.P., et al., *Functional status and mortality in chronic kidney disease: results from a prospective observational study*. Nephron Clin Pract, 2014. 128(1-2): p. 22-8.
14. Perez Valdivieso, J.R., et al., *Karnofsky performance score in acute renal failure as a predictor of short-term survival*. Nephrology (Carlton), 2007. 12(6): p. 533-8.
15. Hwang, S.S., et al., *Prediction of survival for advanced cancer patients by recursive partitioning analysis: role of Karnofsky performance status, quality of life, and symptom distress*. Cancer Invest, 2004. 22(5): p. 678-87.
16. Crooks, V., et al., *The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients*. J Gerontol, 1991. 46(4): p. M139-44.
17. Milstein, J.M., M.E. Cohen, and L.F. Sinks, *The influence and reliability of neurologic assessment and Karnofsky performance score on prognosis*. Cancer, 1985. 56(7 Suppl): p. 1834-6.

18. Mor, V., et al., *The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting.* *Cancer*, 1984. 53(9): p. 2002-7.
19. Fantoni, M., et al., *Inter-rater reliability of a modified Karnofsky Scale of Performance Status for HIV-infected individuals.* *AIDS Patient Care STDS*, 1999. 13(1): p. 23-8.
20. Roila, F., et al., *Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales.* *Ann Oncol*, 1991. 2(6): p. 437-9.
21. Schag, C.C., R.L. Heinrich, and P.A. Ganz, *Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines.* *J Clin Oncol*, 1984. 2(3): p. 187-93.
22. Abernethy, A.P., et al., *The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481].* *BMC Palliat Care*, 2005. 4: p. 7.
23. Nikoletti, S., et al., *Performance status assessment in home hospice patients using a modified form of the Karnofsky Performance Status Scale.* *J Palliat Med*, 2000. 3(3): p. 301-11.
24. Morita T, T.J., Inoue S, Chihara S., *Validity of the palliative performance scale from a survival perspective.* *J Pain Symptom Manage.*, 1999. 18(1): p. 2-3.
25. Lau, F., et al., *Using the Palliative Performance Scale to provide meaningful survival estimates.* *J Pain Symptom Manage*, 2009. 38(1): p. 134-44.
26. Downing, M., et al., *Meta-analysis of survival prediction with Palliative Performance Scale.* *J Palliat Care*, 2007. 23(4): p. 245-52; discussion 252-4.
27. Mei, A.H., et al., *Value of the Palliative Performance Scale in the prognostication of advanced cancer patients in a tertiary care setting.* *J Palliat Med*, 2013. 16(8): p. 887-93.
28. Fedel, P., L.L. Joosse, and L. Jeske, *Use of the Palliative Performance Scale version 2 in obtaining palliative care consults.* *J Clin Nurs*, 2013.
29. Weng, L.C., et al., *Predicting survival with the Palliative Performance Scale in a minority-serving hospice and palliative care program.* *J Pain Symptom Manage*, 2009. 37(4): p. 642-8.
30. Lau, F., et al., *Use of the Palliative Performance Scale (PPS) for end-of-life prognostication in a palliative medicine consultation service.* *J Pain Symptom Manage*, 2009. 37(6): p. 965-72.
31. Ho, F., et al., *A reliability and validity study of the Palliative Performance Scale.* *BMC Palliat Care*, 2008. 7: p. 10.
32. Lau, F., et al., *Use of Palliative Performance Scale in end-of-life prognostication.* *J Palliat Med*, 2006. 9(5): p. 1066-75.
33. Head, B., C.S. Ritchie, and T.M. Smoot, *Prognostication in hospice care: can the palliative performance scale help?* *J Palliat Med*, 2005. 8(3): p. 492-502.
34. Anderson, F., et al., *Palliative performance scale (PPS): a new tool.* *J Palliat Care*, 1996. 12(1): p. 5-11.
35. Chan, E.Y., H.Y. Wu, and Y.H. Chan, *Revisiting the Palliative Performance Scale: change in scores during disease trajectory predicts survival.* *Palliat Med*, 2013. 27(4): p. 367-74.

36. Morita, T., et al., *The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients* Support Care Cancer, 1999. 7(3): p. 128-33.
37. Morita, T., et al., *Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognostic Index.* Palliat Med, 2001. 15(5): p. 419-24.
38. Stone, C.A., E. Tiernan, and B.A. Dooley, *Prospective validation of the palliative prognostic index in patients with cancer.* J Pain Symptom Manage, 2008. 35(6): p. 617-22.
39. Yoong, J., N. Atkin, and B. Le, *Use of the palliative prognostic index in a palliative care consultation service in Melbourne, Australia.* J Pain Symptom Manage, 2010. 39(1): p. e2-4.
40. Alshemmari, S., et al., *The palliative prognostic index for the prediction of survival and in-hospital mortality of patients with advanced cancer in Kuwait.* J Palliat Med, 2012. 15(2): p. 200-4.
41. Cheng, W.H., et al., *Validation of a palliative prognostic index to predict life expectancy for terminally ill cancer patients in a hospice consultation setting in Taiwan.* Asian Pac J Cancer Prev, 2012. 13(6): p. 2861-6.
42. Arai, Y., et al., *Prognostication Based on the Change in the Palliative Prognostic Index for Patients With Terminal Cancer.* J Pain Symptom Manage, 2013.
43. Hamano, J., et al., *Prospective Clarification of the Utility of the Palliative Prognostic Index for Patients With Advanced Cancer in the Home Care Setting.* Am J Hosp Palliat Care, 2013.
44. Hamano, J., et al., *Usefulness of Palliative Prognostic Index for patient with advanced cancer in home care setting.* Am J Hosp Palliat Care, 2013. 30(3): p. 264-7.
45. Sonoda, H., et al., *Validation of the Palliative Prognostic Index and Palliative Prognostic Score in a Palliative Care Consultation Team Setting for Patients With Advanced Cancers in an Acute Care Hospital in Japan.* Am J Hosp Palliat Care, 2013.
46. Subramaniam, S., et al., *Accuracy of prognosis prediction by PPI in hospice inpatients with cancer: a multi-centre prospective study.* BMJ Support Palliat Care, 2013. 3(3): p. 324-9.
47. Kao, C.Y., et al., *Combination of initial palliative prognostic index and score change provides a better prognostic value for terminally ill cancer patients: a six-year observational cohort study.* J Pain Symptom Manage, 2014. 48(5): p. 804-14.
48. Chou, W.C., et al., *The application of the palliative prognostic index, charlson comorbidity index, and Glasgow prognostic score in predicting the life expectancy of patients with hematologic malignancies under palliative care.* BMC Palliat Care, 2015. 14: p. 18.
49. Ohno, E., et al., *Validation of 2 Prognostic Models in Hospitalized Patients With Advanced Hematological Malignancies in Japan.* Am J Hosp Palliat Care, 2015.
50. Subramaniam, S., et al., *Accuracy of prognosis prediction by PPI in hospice inpatients with cancer: a multi-centre prospective study.* BMJ Support Palliat Care, 2015. 5(4): p. 399-404.
51. Protocol, R.H.C.S.E.K., *RayBio Human Cathepsin S ELISA Kit Protocol.* 2004.
52. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol, 1982. 5(6): p. 649-55.



53. Park, C.M., et al., *Impact of Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status on hospital mortality in critically ill patients*. J Crit Care, 2014.
54. Sorensen, J.B., et al., *Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study*. Br J Cancer, 1993. 67(4): p. 773-775.
55. Buccheri, G., D. Ferrigno, and M. Tamburini, *Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution*. European Journal of Cancer, 1996. 32(7): p. 1135-1141.
56. Repetto, L., et al., *Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study*. J Clin Oncol, 2002. 20(2): p. 494-502.
57. Verger, E., M. Salamero, and C. Conill, *Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?* Eur J Cancer, 1992. 28a(8-9): p. 1328-30.
58. de Kock, I., et al., *Conversion of Karnofsky Performance Status (KPS) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) to Palliative Performance Scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools*. J Palliat Care, 2013. 29(3): p. 163-9.
59. Taylor, A.E., et al., *Observer error in grading performance status in cancer patients*. Support Care Cancer, 1999. 7(5): p. 332-5.
60. Pirovano, M., et al., *A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care*. J Pain Symptom Manage, 1999. 17(4): p. 231-9.
61. Maltoni, M., et al., *Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care*. J Pain Symptom Manage, 1999. 17(4): p. 240-7.
62. Glare, P.A., S. Eychmueller, and P. McMahon, *Diagnostic accuracy of the palliative prognostic score in hospitalized patients with advanced cancer*. J Clin Oncol, 2004. 22(23): p. 4823-8.
63. Tassinari, D., et al., *The palliative prognostic score and survival in patients with advanced solid tumors receiving chemotherapy*. Support Care Cancer, 2008. 16(4): p. 359-70.
64. Tarumi, Y., et al., *Evaluation of the Palliative Prognostic Score (PaP) and routinely collected clinical data in prognostication of survival for patients referred to a palliative care consultation service in an acute care hospital*. J Pain Symptom Manage, 2011. 42(3): p. 419-31.
65. Mendis, R., et al., *Multidisciplinary Prognostication Using the Palliative Prognostic Score in an Australian Cancer Center*. Palliat Care, 2015. 9: p. 7-14.
66. Glare, P., S. Eychmueller, and K. Virik, *The use of the palliative prognostic score in patients with diagnoses other than cancer*. J Pain Symptom Manage, 2003. 26(4): p. 883-5.
67. Scarpi, E., et al., *Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium*. Oncologist, 2011. 16(12): p. 1793-9.
68. Gwilliam, B., et al., *Development of Prognosis in Palliative care Study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study*. BMJ Support Palliat Care, 2015. 5(4): p. 390-8.

69. Gwilliam, B., et al., *Development of prognosis in palliative care study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study*. *Bmj*, 2011. 343: p. d4920.
70. Hodkinson, H.M., *Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly*. 1972. *Age Ageing*, 2012. 41 Suppl 3: p. iii35-40.
71. *The PiPS Prognosticator*. [Website] 2011 [cited 2015 10.12.2015]; Available from: <http://www.pips.sgul.ac.uk/index.htm>.
72. Jobs, E., et al., *Association between serum cathepsin S and mortality in older adults*. *Jama*, 2011. 306(10): p. 1113-21.
73. Horio, M., [Clinical Importance of GFR-Estimating Equations (eGFR<sub>creat</sub> and eGFR<sub>cys</sub>)]. *Rinsho Byori*, 2015. 63(2): p. 259-64.
74. Hasanbasic, S., et al., *THE ROLE OF CYSTEINE PROTEASE IN ALZHEIMER DISEASE*. *Mater Sociomed*, 2016. 28(3): p. 235-8.
75. Mathews, P.M. and E. Levy, *Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease*. *Ageing Res Rev*, 2016.
76. Thomas, L., *Labor und Diagnostik, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt/Main: Th-Books-Verl.-Ges.
77. Rodgers, K.J., et al., *Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(4): p. 851-6.
78. Gu, F.F., et al., *Relationship between plasma cathepsin S and cystatin C levels and coronary plaque morphology of mild to moderate lesions: an in vivo study using intravascular ultrasound*. *Chin Med J (Engl)*, 2009. 122(23): p. 2820-6.
79. Urbonaviciene, G., et al., *Higher cystatin C level predicts long-term mortality in patients with peripheral arterial disease*. *Atherosclerosis*, 2011. 216(2): p. 440-5.
80. Lafarge, J.C., et al., *Cathepsins and cystatin C in atherosclerosis and obesity*. *Biochimie*, 2010. 92(11): p. 1580-6.
81. Bengtsson, E., J. Nilsson, and S. Jovinge, *Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease*. *Front Biosci*, 2008. 13: p. 5780-6.
82. Helseke, S., et al., *Increased expression of elastolytic cathepsins S, K, and V and their inhibitor cystatin C in stenotic aortic valves*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(8): p. 1791-8.
83. Jones, S.A., *Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6*. *J Immunol*, 2005. 175(6): p. 3463-8.
84. Heinrich, P.C., et al., *Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation*. *Biochem J*, 2003. 374(Pt 1): p. 1-20.
85. Thomsen, M., et al., *Interleukin-6 and C-reactive protein as prognostic biomarkers in metastatic colorectal cancer*. *Oncotarget*, 2016.
86. Suh, S.Y., et al., *Interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts survival in patients with advanced cancer*. *Support Care Cancer*, 2013. 21(11): p. 3071-7.
87. Neumeister, B., Liebrich, *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. 2003.
88. Holtmeier, H.-J., *Cholesterin, Zur Physiologie, Pathophysiologie und Klinik*. Springer, Berlin, 1996.
89. Biomed, *Cystatin C AU- Turbidimetrischer Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Cystatin C im Serum und Plasma*. 2011.

90. Roche Diagnostics GmbH, S.S., D-68305 Mannheim, *IL-6 Testanleitung*. 2012.
91. Legato, M.J., *Gender-specific medicine in the genomic era*. Clin Sci (Lond), 2016. 130(1): p. 1-7.
92. Beers, C., et al., *Cathepsin S controls MHC class II-mediated antigen presentation by epithelial cells in vivo*. J Immunol, 2005. 174(3): p. 1205-12.
93. Riese, R.J., et al., *Cathepsin S activity regulates antigen presentation and immunity*. J Clin Invest, 1998. 101(11): p. 2351-63.
94. Liu, W. and D.M. Spero, *Cysteine protease cathepsin S as a key step in antigen presentation*. Drug News Perspect, 2004. 17(6): p. 357-63.
95. Costantino, C.M., H.L. Ploegh, and D.A. Hafler, *Cathepsin S regulates class II MHC processing in human CD4+ HLA-DR+ T cells*. J Immunol, 2009. 183(2): p. 945-52.
96. Rupanagudi, K.V., et al., *Cathepsin S inhibition suppresses systemic lupus erythematosus and lupus nephritis because cathepsin S is essential for MHC class II-mediated CD4 T cell and B cell priming*. Ann Rheum Dis, 2015. 74(2): p. 452-63.
97. Perisic Nanut, M., et al., *Cysteine cathepsins as regulators of the cytotoxicity of NK and T cells*. Front Immunol, 2014. 5: p. 616.
98. Hamm-Alvarez, S.F., et al., *Tear cathepsin S as a candidate biomarker for Sjogren's syndrome*. Arthritis Rheumatol, 2014. 66(7): p. 1872-81.
99. Barlow, N., et al., *Demonstration of elevated levels of active cathepsin S in dextran sulfate sodium colitis using a new activatable probe*. Neurogastroenterol Motil, 2015. 27(11): p. 1675-80.
100. Qin, Y., et al., *Combined Cathepsin S and hs-CRP predicting inflammation of abdominal aortic aneurysm*. Clin Biochem, 2013. 46(12): p. 1026-9.
101. Huang, C.C., et al., *Autophagy induced by cathepsin S inhibition induces early ROS production, oxidative DNA damage, and cell death via xanthine oxidase*. Free Radic Biol Med, 2013. 65: p. 1473-86.
102. Akerfeldt, T. and A. Larsson, *Inflammatory response is associated with increased cathepsin B and decreased cathepsin S concentrations in the circulation*. Scand J Clin Lab Invest, 2011. 71(3): p. 203-7.
103. Zhao, P., et al., *Cathepsin S causes inflammatory pain via biased agonism of PAR2 and TRPV4*. J Biol Chem, 2014. 289(39): p. 27215-34.
104. Wang, R., et al., *[IFN-gamma stimulates the release of cathepsin S in mouse mast cells]*. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2016. 32(5): p. 577-80.
105. Jobs, E., et al., *Serum cathepsin S is associated with serum C-reactive protein and interleukin-6 independently of obesity in elderly men*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(9): p. 4460-4.
106. Sukhova, G.K., et al., *Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice*. J Clin Invest, 2003. 111(6): p. 897-906.
107. Taleb, S., et al., *Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis*. Faseb j, 2005. 19(11): p. 1540-2.
108. Tejera-Segura, B., et al., *Serum cathepsin S and cystatin C: relationship to subclinical carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2016. 34(2): p. 230-5.
109. Taleb, S. and K. Clement, *Emerging role of cathepsin S in obesity and its associated diseases*. Clin Chem Lab Med, 2007. 45(3): p. 328-32.

110. Spielmann, N., et al., *Cathepsin S genotypes are associated with Apo-A1 and HDL-cholesterol in lean and obese French populations*. Clin Genet, 2008. 74(2): p. 155-63.
111. Jobs, E., et al., *Influence of a prudent diet on circulating cathepsin S in humans*. Nutr J, 2014. 13: p. 84.
112. Larsson, A., et al., *Life style intervention in moderately overweight individuals is associated with decreased levels of cathepsins L and S in plasma*. Ann Clin Lab Sci, 2014. 44(3): p. 283-5.
113. Li, X., et al., *Cathepsin S activity controls ischemia-induced neovascularization in mice*. Int J Cardiol, 2015. 183: p. 198-208.
114. Chen, H., et al., *Cathepsin S-mediated fibroblast trans-differentiation contributes to left ventricular remodelling after myocardial infarction*. Cardiovasc Res, 2013. 100(1): p. 84-94.
115. Liu, J., et al., *Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes*. Atherosclerosis, 2006. 186(2): p. 411-9.
116. Jobs, E., et al., *Serum cathepsin S is associated with decreased insulin sensitivity and the development of type 2 diabetes in a community-based cohort of elderly men*. Diabetes Care, 2013. 36(1): p. 163-5.
117. Ou, Z., et al., *The genetic polymorphisms of cathepsin S were associated with metabolic disorders in a Chinese Han population*. Gene, 2013. 526(2): p. 385-9.
118. Lafarge, J.C., et al., *Cathepsin S inhibition lowers blood glucose levels in mice*. Diabetologia, 2014. 57(8): p. 1674-83.
119. Poulsen, C.B., et al., *Treatment with a human recombinant monoclonal IgG antibody against oxidized LDL in atherosclerosis-prone pigs reduces cathepsin S in coronary lesions*. Int J Cardiol, 2016. 215: p. 506-15.
120. Shi, G.P., et al., *Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth*. Circ Res, 2003. 92(5): p. 493-500.
121. Wang, B., et al., *Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors*. J Biol Chem, 2006. 281(9): p. 6020-9.
122. Small, D.M., et al., *Cathepsin S from both tumor and tumor-associated cells promote cancer growth and neovascularization*. Int J Cancer, 2013. 133(9): p. 2102-12.
123. Flannery, T., et al., *The clinical significance of cathepsin S expression in human astrocytomas*. Am J Pathol, 2003. 163(1): p. 175-82.
124. Zhang, L., et al., *Inhibition of cathepsin S induces autophagy and apoptosis in human glioblastoma cell lines through ROS-mediated PI3K/AKT/mTOR/p70S6K and JNK signaling pathways*. Toxicol Lett, 2014. 228(3): p. 248-59.
125. Zhang, L., H. Wang, and J. Xu, *Cathepsin S as a cancer target*. Neoplasia, 2015. 62(1): p. 16-26.
126. Sobotic, B., et al., *Proteomic Identification of Cysteine Cathepsin Substrates Shed from the Surface of Cancer Cells*. Mol Cell Proteomics, 2015. 14(8): p. 2213-28.
127. Yang, M., et al., *Cathepsin S-mediated autophagic flux in tumor-associated macrophages accelerate tumor development by promoting M2 polarization*. Mol Cancer, 2014. 13: p. 43.
128. Tsai, J.Y., et al., *The effect of catalase on migration and invasion of lung cancer cells by regulating the activities of cathepsin S, L, and K*. Exp Cell Res, 2014. 323(1): p. 28-40.

129. Sevenich, L., et al., *Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S*. *Nat Cell Biol*, 2014. 16(9): p. 876-88.
130. Wang, X., et al., *Cathepsin S silencing induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells*. *Am J Transl Res*, 2015. 7(1): p. 100-10.
131. Vazquez, R., et al., *Fsn0503h antibody-mediated blockade of cathepsin S as a potential therapeutic strategy for the treatment of solid tumors*. *Biochimie*, 2015. 108: p. 101-7.
132. Lee, T.K., et al., *Blockade of CD47-mediated cathepsin S/protease-activated receptor 2 signaling provides a therapeutic target for hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 2014. 60(1): p. 179-91.
133. Battu, M.B., et al., *Pharmacophore-based 3DQSAR and molecular docking studies to identify new non-peptidic inhibitors of cathepsin S*. *Curr Med Chem*, 2014. 21(16): p. 1910-21.
134. Kim, M., et al., *Synthesis of proline analogues as potent and selective cathepsin S inhibitors*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013. 23(11): p. 3140-4.
135. Feth, M.P., et al., *From laboratory to pilot plant: the solid-state process development of a highly potent cathepsin S/K inhibitor*. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013. 83(3): p. 436-48.
136. Moss, N., et al., *Exploration of cathepsin S inhibitors characterized by a triazole P1-P2 amide replacement*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012. 22(23): p. 7189-93.
137. Loser, R., *Cathepsin S inhibitors: WO2010070615*. *Expert Opin Ther Pat*, 2011. 21(4): p. 585-91.
138. Lee-Dutra, A., D.K. Wiener, and S. Sun, *Cathepsin S inhibitors: 2004-2010*. *Expert Opin Ther Pat*, 2011. 21(3): p. 311-37.
139. Wiener, J.J., S. Sun, and R.L. Thurmond, *Recent advances in the design of cathepsin S inhibitors*. *Curr Top Med Chem*, 2010. 10(7): p. 717-32.
140. Gauthier, J.Y., et al., *The identification of potent, selective, and bioavailable cathepsin S inhibitors*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007. 17(17): p. 4929-33.
141. Bromme, D., R. Rinne, and H. Kirschke, *Tight-binding inhibition of cathepsin S by cystatins*. *Biomed Biochim Acta*, 1991. 50(4-6): p. 631-5.
142. Wilkinson, R.D., et al., *A bioavailable cathepsin S nitrile inhibitor abrogates tumor development*. *Mol Cancer*, 2016. 15: p. 29.
143. Flannery, T., et al., *Cathepsin S expression: An independent prognostic factor in glioblastoma tumours--A pilot study*. *Int J Cancer*, 2006. 119(4): p. 854-60.
144. Wendt, W., H. Lubbert, and C.C. Stichel, *Upregulation of cathepsin S in the aging and pathological nervous system of mice*. *Brain Res*, 2008. 1232: p. 7-20.
145. Gormley, J.A., et al., *The role of Cathepsin S as a marker of prognosis and predictor of chemotherapy benefit in adjuvant CRC: a pilot study*. *Br J Cancer*, 2011. 105(10): p. 1487-94.
146. Liu, W.L., et al., *Evaluating the diagnostic and prognostic value of circulating cathepsin S in gastric cancer*. *Oncotarget*, 2016.
147. Carlsson, A.C., et al., *Endostatin, Cathepsin S, and Cathepsin L, and Their Association with Inflammatory Markers and Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis*. *Blood Purif*, 2015. 39(4): p. 259-65.
148. Basu, S., et al., *Is There Any Role for Serum Cathepsin S and CRP Levels on Prognostic Information in Breast Cancer? The Swedish Mammography Cohort*. *Antioxid Redox Signal*, 2015.

149. Choi, Y., et al., The impact of body mass index dynamics on survival of patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*, 2013.
150. Lindenmann, J., et al., *The influence of elevated levels of C-reactive protein and hypoalbuminemia on survival in patients with advanced inoperable esophageal cancer undergoing palliative treatment.* *J Surg Oncol*, 2014. 110(6): p. 645-50.
151. Tavares, F., *Is the B12/CRP index more accurate than you at predicting life expectancy in advanced cancer patients?* *J Pain Symptom Manage*, 2010. 40(1): p. e12-3.
152. Kelly, L., S. White, and P.C. Stone, *The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study.* *Ann Oncol*, 2007. 18(8): p. 1395-9.
153. Cox, J.M., et al., *Determination of cathepsin S abundance and activity in human plasma and implications for clinical investigation.* *Anal Biochem*, 2012. 430(2): p. 130-7.
154. Staun-Ram, E. and A. Miller, *Cathepsins (S and B) and their inhibitor Cystatin C in immune cells: modulation by interferon-beta and role played in cell migration.* *J Neuroimmunol*, 2011. 232(1-2): p. 200-6.
155. Demirkol, S., et al., *Serum cystatin C levels should correlate with endothelial dysfunction and inflammation indirectly through renal function.* *Arq Bras Cardiol*, 2013. 100(3): p. 303.

## Eidesstattliche Versicherung

**Kriner, Kathrin**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Prognostische Parameter bei Palliativpatienten:

Cathepsin S, Infektparameter, Cystatin C, LDH, Cholesterin, Karnofsky Index.

Eine klinisch-experimentelle Studie zur Erweiterung der Kenntnisse über praxisrelevante Möglichkeiten, die verbleibende Lebenszeit bei Palliativpatienten zu prognostizieren.

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, 28.03.2018**

---

Ort, Datum

**Kathrin Kriner**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand