

3 Tumorstoffwechsel

Das Wichtigste in Kürze

Die allen Malignomen weitgehend gemeinsamen metabolischen Besonderheiten („biochemischer Phänotyp“) sind durch die Art der Tumordurchblutung und die Expression von Isoenzymen mitbedingt.

Das tumorale Gefäßsystem kann wegen des Fehlens einer geordneten Struktur und Funktion nicht genügend Sauerstoff liefern. Zwischen Tumorumfang und Tumordurchblutung besteht eine logarithmische Beziehung. Kolonkarzinome mit einem Gewicht von mehr als etwa 25 g sind relativ schlecht durchblutet, bei solchen mit einem Gewicht von weniger als 25 g ist die Durchblutung besser und mit dem Tumorumfang negativ korreliert. Die „kritischen Diffusionsstrecken“ des Sauerstoffs reichen aber vor allem für Glukose und Glutamin meistens nicht aus.

Malignome nehmen postabsorptiv große Mengen an Glukose auf. Das ebenfalls in großer Menge freigesetzte Laktat stammt aus Glukose und Glutamin. Freie Fettsäuren werden von Tumoren nicht nennenswert einbehalten. Die Ketonkörperretention beträgt in gastrointestinalen Tumoren des Menschen höchstens 10%, in den peripheren Geweben aber etwa 30% des arteriellen Angebots. Durch eine parenterale Ernährung wird die Glukoseaufnahme in Kolonkarzinome nicht gesteigert. Infundierte Triglyzeride werden intratumoral hydrolysiert und die so entstandenen Fettsäuren freigesetzt.

Maligne Tumoren haben die Fähigkeit, notfalls ihren gesamten Energiebedarf mittels Glykolyse zu decken. Für Tumorzellen ist die Kombination einer Hyperaktivität der Hexokinase und der Phosphofruktokinase mit einer wechselnden („oszillierenden“) Aktivität der Pyruvatkinase besonders typisch. Bei weitgehend inaktiver Pyruvatkinase expandiert der Pool der Phosphometabolite zwischen Glukose-6-Phosphat und Phosphoenolpyruvat (Makromolekülsynthese).

Tumorzellen können ihren Bedarf an Fettsäuren offenbar komplett durch deren De-novo-Synthese decken. Die Fettsäuresynthese dient primär dem Aufbau größerer Moleküle.

Die Proteinbilanz ist in Kolonkarzinomen sogar nach 24-stündigem Fasten noch positiv. Malignome nehmen Stickstoff überwiegend in Form von Proteinen, vor allem von Albumin, auf. Dagegen werden die meisten Aminosäuren im Nüchternzustand wie auch unter parenteraler Ernährung netto nicht ausgetauscht. Karzinome mit einem Gewicht von weniger als 25 g behalten Glutamin ein, offenbar zur Glutaminolyse.

Von einem „Tumorstoffwechsel“ zu sprechen, ist nur möglich, weil Gewebe unterschiedlicher Herkunft in einer Weise entarten können, die in den so genannten biochemischen Phänotyp der Malignität mündet. Darunter versteht man metabolische Besonderheiten, die allen Karzinomen und Sarkomen weitgehend gemeinsam sind. Sie betreffen beispielsweise die aerobe Glykolyse, die Fettsäurensynthese, die Proteinkinetik, die Glutaminolyse und die forcierte Bildung von Nukleinsäuren. Diese Besonderheiten konnten teilweise schon in vitro demonstriert werden. In vieler Hinsicht aufschlussreicher waren aber In-vivo-Untersuchungen tierischer und vor allem menschlicher Malignome, wobei die letzteren entweder als „Xenotransplantate“ in Tieren oder in ihrer natürlichen Umgebung erforscht wurden. Die Erforschung „in der natürlichen Umgebung“ erfolgte ihrerseits durch Methoden wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder direkt, nämlich intraoperativ.

Zu den Faktoren, die zum „biochemischen Phänotyp der Malignität“ führen, zählen unter anderem krasse Abweichungen der Tumordurchblutung von der Durchblutung gesunder Gewebe [240] und die Expression von Isoenzymen [129]. Die Kenntnis tumorspezifischer metabolischer Merkmale und ihrer Verursachung ist für die nichtoperative aggressive Tumorthherapie [492] und die Ernährungsmedizin relevant.

3.1 Tumordurchblutung

3.1.1 Vaskularisation

Malignome wachsen zunächst als gefäßlose Zellaggregate, die durch Diffusion mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Danach wird die Versorgung durch 2 Arten von Gefäßen übernommen: Erstens finden präexistente, von gesunden Geweben rekrutierte Gefäße Anschluss an den Tumor, und zweitens kommt es unter dem Einfluss so genannter Angiogenesefaktoren zu einer Neovaskularisation [490].

Die neu gebildeten Tumorgefäße weisen viele strukturelle und funktionelle Besonderheiten auf. Dadurch entsteht eine chaotische Durchblutungssituation.

So haben die neuen Gefäße in der Regel keine Muskulatur und keine Innervation. Sie sind oft verlängert, geschlängelt und sackförmig erweitert. Sie können sich exzessiv verzweigen, aber auch weit voneinander entfernt sein. Mal enden sie blind, mal bilden sie relevante arteriovenöse Kürzschlüsse. Zum Teil sind sie gar nicht perfundiert. Lymphgefäße fehlen, sodass das Interstitium nicht drainiert wird und einen hohen Druck aufbaut [490]. Von einer „Gefäßarchitektur“ im Sinne einer geordneten Struktur mit auch funktionell (vasomotorisch) angepasster Versorgung der Zellen kann keine Rede sein. Diese Anarchie findet sich bereits in kleinen Tumoren [490, 491]. Andererseits kann die Vaskularisierung mit dem Wachstum der Tumorzellen nicht Schritt halten [489], sodass in relativ großen Tumoren jene Areale, die mit Sauerstoff und Substraten insuffizient oder gar nicht mehr versorgt sind, immer ausgedehnter werden [240, 491].

3.1.2 Tumorvolumen, -durchblutung und -oxygenierung

Menschliche Malignome, die auf Tiere übertragen und hier als „gewebeisolierte“ Xenotransplantate von nur einer Arterie versorgt und von nur einer Vene drainiert wurden, erlaubten exakte Durchblutungsmessungen mittels der „direkten venösen Ausflusstechnik“. Das Gewicht dieser Tumoren erreichte in den meisten Studien höchstens 15 g [132, 239, 240, 242]. Die mittlere Gesamtdurchblutung variierte stark, nämlich ungefähr zwischen 7 und 70 ml/100 g/min. Grundsätzlich können die Durchblutungsraten von Malignomen denen tachytropher oder bradytropher gesunder Gewebe ähnlich sein [239, 490, 491].

Eine Abhängigkeit der Tumorgesamtdurchblutung vom Tumorvolumen ist keine Regel ohne Ausnahme [490], wurde aber oft gefunden [213, 239, 240, 242]. Abbildung 3.1 stellt eine solche Abhängigkeit für Kolonkarzinome mit einem Gewicht von 2,5–162 g dar. In diesem Fall erfolgten die Messungen bei den Patienten intraoperativ durch Kanülierung der größten tumordrainierenden Vene mit Unterbindung der Nachbarvenen [424]. Indem die Abbildung auch Karzinome einbezieht, deren Größe die der erwähnten Xenotransplantate erheblich übersteigt, ermöglicht sie eine weitergehende Aussage über die Beziehung zwischen Tumorvolumen und -durchblutung.

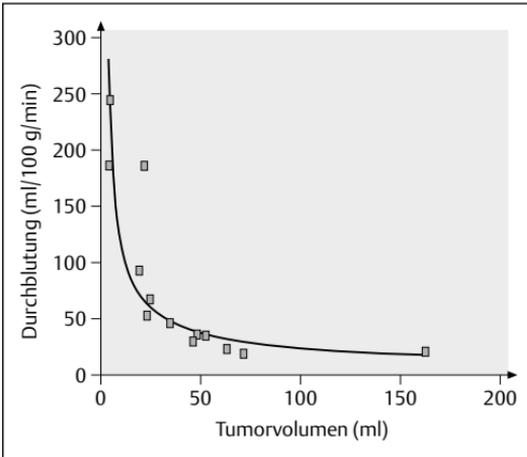


Abb. 3.1 Beziehung zwischen dem Volumen und der Durchblutung von Kolonkarzinomen des Menschen, gemessen mit der direkten venösen Ausflusstechnik [aus 424]. Weitere Erläuterungen im Text.

Die Beziehung zwischen Tumolvolumen und Tumordurchblutung ist nicht linear, sondern logarithmisch. Kolonkarzinome mit einem Gewicht von mehr als etwa 25 g sind relativ schlecht durchblutet, bei solchen mit einem Gewicht von weniger als 25 g ist die Durchblutung mit dem Tumolvolumen negativ korreliert.

Die Oxygenierung eines Tumors, also der Sauerstoffdruck im Tumorgewebe, resultiert aus dem Sauerstoffangebot und der aktuellen Atmungstätigkeit der Zellen [491]. In normalen Geweben sind Sauerstoffversorgung und -verbrauch aufeinander abgestimmt; für Malignome gilt dies nicht [490]. Dies liegt unter anderem an örtlich großen interkapillären Distanzen ($> 200 \mu\text{m}$), wobei dann die kritische Diffusionsstrecke für Sauerstoff ($60\text{--}80 \mu\text{m}$; [489]) die Oxygenierung vieler Areale reduziert [240].

Da beispielsweise Glukose und Glutamin weiter diffundieren als Sauerstoff, wird der Stoffwechsel dieser Substrate weitgehend durch den Oxygenierungsgrad determiniert (Abb. 3.2; s. Abschnitte 3.2 und 3.3).

Im Durchschnitt ist die Oxygenierung von Malignomen – auch bei gleicher prozentualer Sauerstoffextraktion [493] – deutlich geringer als die normaler Gewebe [490, 491].

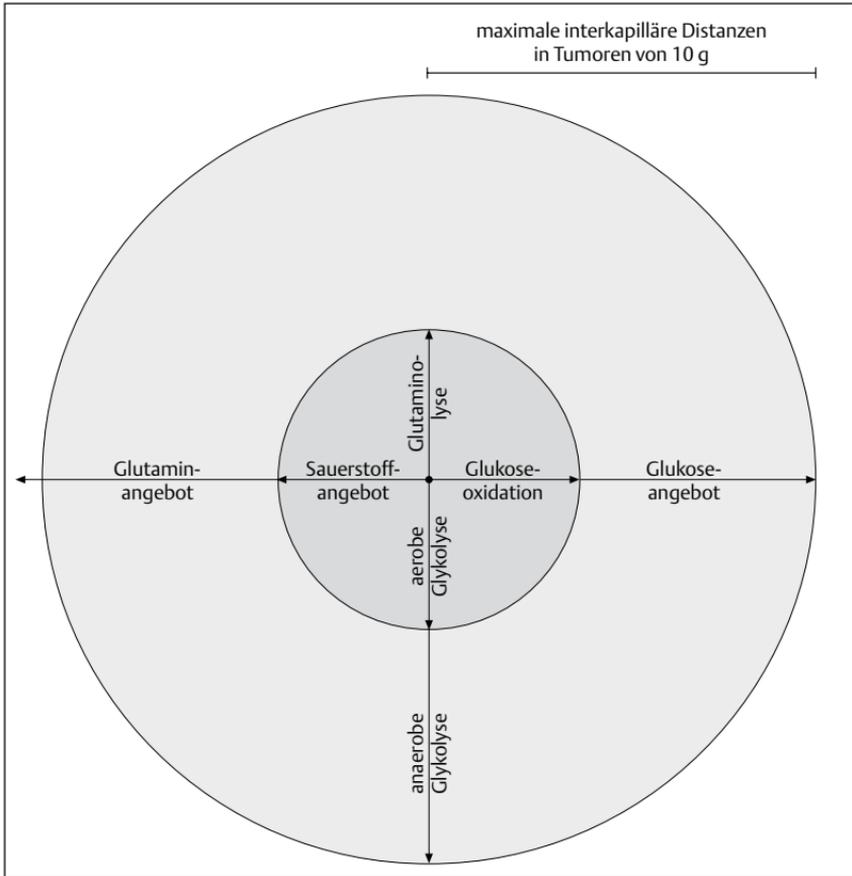


Abb. 3.2 Stoffwechselwege von Glukose und Glutamin in Abhängigkeit von der Blutversorgung bzw. dem Sauerstoffangebot [modifiziert nach 238].

3.2 Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Vergleicht man Malignome mit den peripheren Geweben, insbesondere der Muskulatur, bezüglich der Austauschraten und des Stoffwechsels der Energiesubstrate, dann werden eklatante Unterschiede offenkundig. Diese Unterschiede sind so geartet, dass sie weitreichende ernährungsmedizinische Folgerungen nahe legen.

3.2.1 Bilanzen der Energiesubstrate

Die transtumorale Nettoaufnahme bzw. -abgabe, das heißt die Bilanz oder der Austausch eines Substrats, ergibt sich durch Multiplikation der arterio-tumorenvenösen Konzentrationsdifferenz mit der Tumordurchblutung. Beide Größen sind tierexperimentell und beim Menschen nach Kanülierung der wichtigsten tumordrainierenden Vene messbar. Abbildung 3.3 bezieht sich auf ein Kollektiv von 16 Patienten und zeigt für deren Kolonkarzinome die intraoperativ (ohne Nährstoffzufuhr) bestimmten Aufnahme- und Abgabequoten energieliefernder Substrate [213]. In der Abbildung sind diese Austauschquoten denen der peripheren Gewebe gegenübergestellt. Die Glukoseaufnahme seitens der Tumoren überstieg die der peripheren Gewebe um den Faktor 30. Der tumorale Output von Laktat war 43-mal größer als die periphere Laktatfreisetzung. Verglichen mit Glukose und Laktat tauschten die Karzinome die übrigen Energiesubstrate,

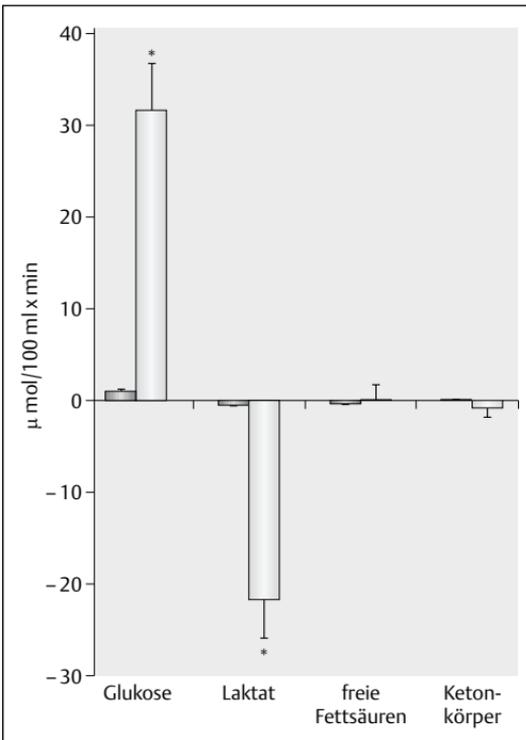


Abb. 3.3 Peripherer (jeweils linke Säule) und tumoraler Austausch (jeweils rechte Säule) energieliefernder Substrate bei 17 Patienten mit Kolonkarzinom. Untersuchung mittels direkter venöser Ausflusstechnik. Säulen nach oben stehen für Nettoaufnahme, Säulen nach unten für Nettoabgabe. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler [modifiziert nach 213]. * $p < 0,001$ versus periphere Bilanzen

insbesondere die freien Fettsäuren und die Ketonkörper, nicht nennenswert aus.

Diese Befunde erscheinen angesichts der Literatur über den tumoralen Austausch von Energiesubstraten banal, sind jedoch in der Studie, aus der Abb. 3.3 stammt, bei Patienten erstmals durch direkte (intraoperative) Messung erhoben worden. Die überragende Bedeutung der Glukose als Energieträger für Malignome ergab sich auch aus methodisch ähnlichen Untersuchungen an experimentellen Tumoren [174, 333, 409] und an Xenotransplantaten menschlicher Tumoren [239, 240, 242], ferner aus Beobachtungen an Kopf-Hals-Karzinomen des Menschen [387] sowie an Sarkombefallenen Extremitäten [347] und schließlich aus Ergebnissen der PET [120, 385, 525]. Die für Malignome typische Eigenschaft, große Mengen von Laktat zu bilden, ist seit den Untersuchungen von Warburg bekannt [499, 500] und oft beschrieben worden [174, 180, 239, 240, 242]. Allerdings stammt Laktat nicht nur aus Glukose (s. Abschnitt 3.3). Im Übrigen gibt es für die aus Abb. 3.3 abzuleitende Annahme, dass die freien Fettsäuren zur energetischen Versorgung von Malignomen kaum beitragen, mehrfache Bestätigungen [12, 180, 347].

Malignome nehmen bereits postabsorptiv zur Deckung ihres Energiebedarfs große Mengen von Glukose auf. Das ebenfalls in großer Menge freigesetzte Laktat stammt allerdings nicht nur aus Glukose. Freie Fettsäuren werden von Tumoren netto nicht nennenswert retiniert.

Zur Erklärung der stark positiven Glukosebilanz ist auf eine gesteigerte Expression der Glukosetransporter GLUT1 und GLUT3 verwiesen worden [521, 528]. Insulin soll auf den Glukosetransport in die Tumorzellen keinen Einfluss nehmen [174, 324].

Studien zum Ketonkörperaustausch maligner Tumoren erbrachten etwas unterschiedliche Ergebnisse. Eine Nettoaufnahme ist zweifellos möglich [180, 241, 242, 387, 409]; sie war aber in den betreffenden Untersuchungen meistens so gering, dass ein wesentlicher Beitrag der Ketonkörper zum Energiehaushalt von Malignomen verneint werden konnte [242]. Mäßig ins Gewicht fällt am ehesten die Ketonkörperretention bei sehr hohen arteriellen Spiegel n [180, 409]. Die Angabe, dass sich die Einbehaltung der Ketonkörper relativ stark nach dem Angebot richtet [242, 387, 409], wurde an menschlichen Kolon- und Magenkarzinomen nicht bestätigt; hier betrug die Aufnahme in Relation zum Angebot etwa 10% oder weniger, während sie in der Peripherie knapp unter oder über 30% lag (Abb. 3.4). Eine zwischen Karzinomen und Peripherie derart unterschiedliche prozentuale Extraktion ergab sich für Glukose nicht (Abb. 3.4).

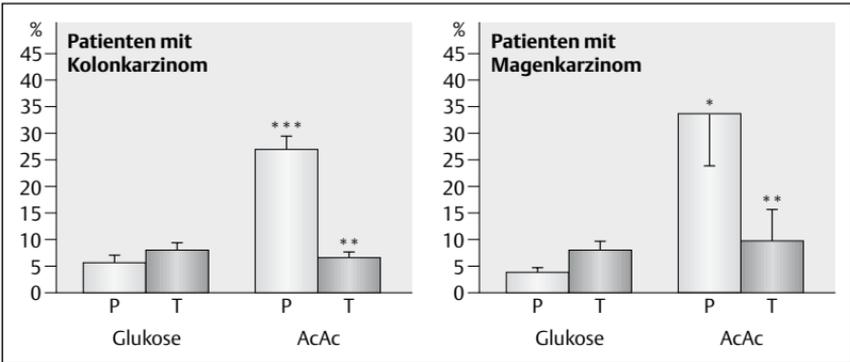


Abb. 3.4 Periphere (P) und tumorale (T) Nettoaufnahme von Glukose und Azetazetat (AcAc) bei 15 Patienten mit Kolonkarzinom und 9 Patienten mit Magenkarzinom, dargestellt in Prozent des arteriellen Angebots. Angegeben sind Mittelwerte und Standardfehler [modifiziert nach 180 (Kolon) und 214 (Magen)]. * $p < 0,05$ versus Glukose; ** $p < 0,01$ versus periphere Gewebe; *** $p < 0,001$ versus Glukose.

Magen- und Kolonkarzinome des Menschen zeigen keine wesentliche Abhängigkeit der Glukose- und Ketonkörperretention vom arteriellen Angebot. In den peripheren Geweben jedoch liegt die prozentuale Extraktion der Ketonkörper bei etwa 30%, während die der Glukose $< 10\%$ beträgt. Ernährungsmedizinisch bedeutet dies, dass ein „ketogenes“ Regime primär der Peripherie zugute kommt, die energetische Versorgung der Tumorzellen aber nicht wesentlich modifiziert.

Azetazetat und 3-Hydroxybutyrat werden von Malignomen nicht immer in gleichem Maße utliziert [242, 387, 409]. Im Übrigen lässt der Quotient aus Azetazetat und 3-Hydroxybutyrat im tumorvenösen Blut Rückschlüsse auf den intramitochondrialen Redoxzustand und damit letztlich auf die Oxygenierung zu [241, 242].

Transtumorale Nettobilanzen der Energiesubstrate während einer Nährstoffzufuhr sind in einer Studie an Patienten mit Kolonkarzinomen intraoperativ untersucht worden, und zwar gegen Ende einer 24-stündigen totalen parenteralen Ernährung (TPE) unter Steady-state-Bedingungen [20, 424]. Das Infusionsregime enthielt 35 Nichteiweißkalorien/kg KG/Tag mit Glukose und Fett im Verhältnis 1 : 1; hinzu kamen 1,5 g Aminosäuren/kg KG/Tag. Die Fett-emulsion bestand aus langkettigen Triglyzeriden (Long-Chain Triglycerides, LCT) und mittelkettigen Triglyzeriden (Medium-Chain Triglycerides, MCT)

im Verhältnis 1 : 1. Für Glukose resultierte mit etwa 40 mmol/100 g/min eine mittlere Nettoaufnahme, die sich von der postabsorptiv gemessenen (Abb. 3.3) nicht wesentlich unterschied. Die Laktatabgabe war ebenfalls exzessiv. Besonders hervorzuheben ist der Befund, dass die freien Fettsäuren freigesetzt wurden ($p < 0,01$), wobei der molare Output der mittelkettigen Fettsäuren (C8 und C10) doppelt so groß war wie der Output der langkettigen (C16, C18:2 und C18:3; Tabelle 3.1). Offensichtlich beruhte die Freisetzung der Fettsäuren nicht auf einer Synthese derselben, sondern auf einer intratumoralen Hydrolyse der zugeführten Lipomikronen. Das applizierte Regime enthielt ja doppelt so viel MCT- wie LCT-Partikel, und die essenziellen Fettsäuren C18:2 sowie C18:3 können nach heutiger Kenntnis in Tumoren nicht gebildet werden. Netto einbehalten wurde keine einzige Fettsäure. Im Übrigen wurden die Ketonkörper nicht nennenswert ausgetauscht [424].

Während einer TPE nehmen Kolonkarzinome des Menschen ungefähr gleich viel Glukose auf wie postabsorptiv. Die Laktatabgabe ist dabei eher noch ausgeprägter als im Nüchternzustand. Infundierte Triglyzeride werden intratumoral hydrolysiert und die so entstandenen Fettsäuren freigesetzt. Für keine einzige Fettsäure hat sich eine NettoRetention nachweisen lassen.

Tabelle 3.1 Tumoraler Austausch der gesamten und einzelner freier Fettsäuren bei 13 Patienten mit Kolonkarzinom während parenteraler Ernährung [aus 20]. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler.

Fettsäuren	Austausch
Summe freier Fettsäuren	- 4500 ± 1600**
C8	- 1155 ± 529*
C10	- 1248 ± 479**
C16	- 376 ± 170*
C18:2	- 729 ± 202**
C18:3	- 100 ± 45*

- = Nettoabgabe in nmol/100 ml/min

* $p < 0,05$ versus Nullaustausch; ** $p < 0,01$ versus Nullaustausch