

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Medizinische Klinik III  
Hämatologie/Onkologie, Rheumatologie, Infektiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Hoelzer

**Untersuchung des Zusammenhangs von  
Körperzusammensetzung  
– bestimmt mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) –  
und unerwünschten Arzneimittelwirkungen  
bei der zytostatischen Therapie  
am Beispiel des Morbus Hodgkin**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Frank Behrens  
aus Aschaffenburg

Frankfurt am Main, 2003

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. P.S. Mitrou

Koreferent: Prof. Dr. H. Böttcher

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 11. 2003

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

## 1. EINLEITUNG

1.1 Kompartiment - Modelle des Körpers	5
1.2 Methoden zur Bestimmung von Teilkompartimenten des Körpers	9
1.3 Morbus Hodgkin - eine kurativ behandelbare maligne Erkrankung	16
1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung	21

## 2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Gewähltes Patientenkollektiv	23
2.1.1 Alle untersuchten Patienten	23
2.1.2 Eigenschaften des statistisch ausgewerteten Kollektivs	24
2.2 Therapie der untersuchten Patienten	27
2.2.1 Eingesetzte Zytostatika	27
2.2.2 Pharmakologische Eigenschaften der Zytostatika	27
2.2.3 Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen	33
2.3 Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)	38
2.3.1 Physikalische Grundlagen	38
2.3.2 Durchführung der Messung	40
2.3.3 Berechnung der Körperzusammensetzung	41
2.3.4 Auswertung der Meßergebnisse	44
2.4 Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen	44
2.4.1 Definition unerwünschter Arzneimittelwirkungen	44

2.4.2	Erfassung mittels absoluter Zahl unerwünschter Ereignisse	46
2.4.3	Aufstellung eines Nebenwirkungsscore	47
2.5	Statistische Methoden zur Signifikanzbestimmung	48
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	
3.1	Ergebnisse der BIA - Messung aller Tumorpatienten	48
3.1.1	Unterschiede in der Körperzusammensetzung	48
3.1.2	Ergebnisse der Bestimmung des Einzelkompartimentes BCM	51
3.2	Meßergebnisse des M. Hodgkin - Kollektivs	57
3.2.1	Vor Beginn der Therapie	58
3.2.2	Vergleich zwischen Körperoberfläche und BCM	59
3.2.3	Veränderungen unter Therapie	61
3.3	Dosisunterschiede bezogen auf die ermittelte Körperzellmasse	63
3.3.1	Vincristin	64
3.3.2	Körperoberflächenadaptierte Zytostatika	65
3.4	Das Auftreten von UAW ist abhängig von der relativen Dosis bezogen auf die Körperzellmasse	67
3.4.1	Anzahl der UAW verschiedener Schweregrade in Abhängigkeit von der relativen Dosis	68
3.4.2	Zusammenhang zwischen UAW – Score und der relativen Dosis	72
3.4.3	Korrelation der Zellmasse (BCM) mit dem UAW - Score im Vergleich zu KOF und Körpergewicht	75
3.5	Suffizienz der Therapie	77

<b>4. DISKUSSION</b>	<b>79</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>88</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>92</b>

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1 Kompartiment – Modelle des Körpers**

Die Einteilung des Gesamtvolumens des Körpers in Kompartimente ist der Versuch, der unterschiedlichen Zusammensetzung des Körpers gerecht zu werden. Diese Modellvorstellungen über den Körper sind insbesondere in der Pharmakologie von großer Bedeutung. [40]

Im Rahmen dieser Untersuchung spielen Kompartimentmodelle, welche den Ernährungszustand des einzelnen Patienten widerspiegeln, eine entscheidende Rolle. Diese Studie soll aufzeigen, inwieweit Unterschiede in der Körperzusammensetzung, insbesondere der Anteil an Körperzellmasse, relevant sind für die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen während einer Chemotherapie.

Das einfachste Modell berücksichtigt ausschließlich das Körpergewicht. Bei diesem Einkompartiment-Modell können Personen allerdings nur unzureichend differenziert werden, da trotz gleichen Körpergewichtes und gleicher Körperlänge eine völlig andere Körperzusammensetzung vorliegen kann [33]. Darüber hinaus können in einem Einkompartiment-Modell keine Aussagen über die Qualität von interindividuellen Gewichtsänderungen getroffen werden. Ob es sich bei Änderungen um eine echte Gewebemassezunahme bzw. -abnahme, oder nur um Flüssigkeitseinlagerung bzw. -verlust handelt, kann so nicht beurteilt werden.

[107,122]

Das Körpergewicht kann aufgeteilt werden in die beiden Hauptkompartimente Körperfett und Magermasse. Diese Unterscheidung basiert auf der Annahme, daß sich die beiden Kompartimente in ihrer Dichte unterscheiden und so zu differenzieren und zu bestimmen sind [34,106]. Dieses Zweikompartiment – Modell ist die am weitesten verbreitete Unterteilung des Organismus. Es bildet die Grundlage für die meisten Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung [10]. Dabei wird in

der Regel das eine Kompartiment direkt oder indirekt bestimmt und das zweite aus der Differenz zum Körpergewicht berechnet.

Der Begriff der Magermasse ist Ergebnis der densitometrischen Bestimmung (hydrostatisches Wiegen) der Körperdichte eines Menschen. Das Verfahren beruht auf der Erkenntnis, daß bei einer konstanten Temperatur von 37°C die Dichte der wasserfreien Triglyceride ca.  $0,901 \times 10 \text{ kg/m}^3$  beträgt [13,14,111]. Da das menschliche Fettgewebe aus Adipozyten, Endothel, Kollagen und extrazellulärer Flüssigkeit besteht, ergibt sich in der Annahme einer Zusammensetzung aus 83% Fett, 15% Wasser sowie 2% Eiweiß eine mittlere Dichte des Fettgewebes von  $0,923 \times 10 \text{ kg/m}^3$  [112,113].

Die Magermasse dagegen, bestehend aus Wasser, essentiellen Lipiden (von Nerven, ZNS und anderen Organen) und Zellmasse hat eine Dichte von  $1,1 \text{ kg/m}^3$  [13, 106,111]. In diesem Kompartiment ist der überwiegende Anteil des Körperkaliums lokalisiert mit einem Kaliumgehalt von 60 – 70 mmol/kg bei Männern und 50 – 60 mmol/kg bei Frauen [73].

Voraussetzung zur validen Bestimmung der Kompartimente ist eine konstante Hydrierung der fettfreien Masse. Dies ist bei Gesunden mit einem Wassergehalt von relativ konstant 73,2% gewährleistet, bei schweren Mangelzuständen mit Anasakra allerdings kann der Wasseranteil der Magermasse auf über 85% ansteigen [33]. Wird in einem solchen Fall die Magermasse über die Ermittlung des Körperwassers bestimmt, sind erhebliche Fehlbestimmungen die Folge.

Dieses Zweikompartimentmodell stellt die Grundlage dar für vier etablierte Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung: Zum einen das hydrostatische Wiegen (Densitometrie), bei dem, wie bereits zuvor erläutert, der Dichteunterschied von Fett – und Magermasse zur Bestimmung genutzt wird. Zum anderen die Messung des Kaliumgehaltes im Ganzkörperzähler mit dem Kaliumisotop  $^{40}\text{K}$ . Als weitere Methode findet die Isotopendilution Anwendung bei der unter Verwendung von radioaktiv markiertem Wasser das Gesamtkörperwasser berechnet wird.

Alle bisher genannten Methoden sind in der Durchführung so aufwendig, daß sie keine weite Verbreitung in der klinische Praxis gefunden haben. Dagegen stellt das vierte Verfahren mit der Anthropometrie (Hautfaltenmessung) eine wegen der leichten Durchführbarkeit und den geringen Kosten häufig angewandte Methode dar.

Darüber hinaus gibt es noch seltenere Techniken zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, basierend auf dem Zweikompartimentmodell wie zum Beispiel die Gesamtkörperleitfähigkeit (TOBEC) und die Bestimmung von Muskelzellbestandteilen /-metaboliten wie Kreatinin und 3-Methylhistidin [68].

Die Beschränkung auf zwei Kompartimente und die Entwicklung dieser Modelle begründet sich in der Tatsache, daß nur ein Kompartiment gemessen werden kann und das zweite mittels Subtraktion errechnet werden muß. Voraussetzung für diese Verfahren sind die Annahmen entweder einer konstanten Dichte, einer konstanten Hydrierung oder eines konstanten Kalium-Gehalts.

Das Dreikompartimentmodell stellt eine Erweiterung des Zweikompartimentmodells dar. Der wesentliche Unterschied besteht in der weiteren Differenzierung der Magermasse. Diese wird unterteilt in die Zellmasse (body cell mass, BCM) und die extrazelluläre Masse (ECM). [33,68]

Die Zellmasse (BCM) ist die metabolisch aktive Komponente des Körpers. Sie ist definiert als die Summe aller Sauerstoff verbrauchenden, kaliumreichen, Glukose oxidierenden Zellen, die den Grundumsatz des Körpers bestimmen. Darin enthalten sind z.B. die Zellen der glatten und gestreiften Muskulatur, der inneren Organe, des Nervensystems, des Gastrointestinaltrakts und des hämatopoetischen Systems.

Die extrazelluläre Masse (ECM) besteht aus extrazellulärem Wasser und festen extrazellulären Substanzen wie z.B. Bindegewebsfasern, Knochensubstanz, Knorpelsubstanz. [17,80]

Gewichtsänderungen können bei diesem Modell alle drei Kompartimente (Körperfett, Zellmasse, extrazelluläre Masse) betreffen. Die Bedeutung einer

Unterteilung der Magermasse in BCM und ECM zeigt sich besonders deutlich bei kataboler Stoffwechsellage, z.B. bei Mangelernährung oder Tumorkachexie. Hierbei kommt es zu einer Abnahme der Körperzellmasse bei gleichzeitiger Zunahme des Extrazellulärvolumens. [107,124]

Verfahren, die auf dem Dreikompartimentmodell basieren, sind die Bioelektrische Impedanzanalyse, die Duale Photonenabsorption und die Kombination mehrerer Verfahren wie die Isotopendilution und die Bestimmung des Gesamtkörperkaliums. [10]

Ziel vieler Untersuchungen ist es, eine weitere Differenzierung zu erreichen. Beim typischen Vierkompartimentmodell wird eine zusätzliche Unterteilung der extrazellulären Masse durchgeführt und zwar in extrazelluläres Wasser und in Skelettbestandteile (Knochen und Bindegewebe), so daß sich folgende Kompartimente ergeben: Körperfett, Zellmasse, Skelettbestandteile und extrazelluläres Wasser. Bereits 1963 wurden unter Berücksichtigung unterschiedlicher metabolischer Aktivitäten einzelner Kompartimente erste Vorstellungen eines Vierkompartimentmodells entwickelt. [13]

Durch computergestützte bildgebende Verfahren wie der Computer- und Kernspintomographie ist eine Differenzierung von Geweben innerhalb der Bildebene sehr gut möglich. Vorteilhaft dabei ist, daß Annahmen wie z.B. konstante Hydrierung der Magermasse oder eine konstante Dichte des Fettgewebes nicht berücksichtigt werden müssen. [73]

Neben den erläuterten Modellen, die alle auf einer funktionell-metabolischen Vorstellung beruhen, gibt es auch biochemische Vorstellungen. So kann man den menschlichen Körper auch als Vierkompartimentmodell betrachten, bestehend aus Triglyceriden, Proteinen, Wasser und Mineralien.

Neuere Methoden wie die In-vivo-Neutronenaktivierung (IVNA) erlauben die Bestimmung von Gesamtkörperkalium, -kalzium, -stickstoff, -chlorid und -kohlenstoff. Mittels der multiplen Isotopen-Verdünnungsanalyse (MIDM) läßt

sich das Blutvolumen bestimmen. Diese sehr aufwendigen Methoden sind allerdings nur an wenigen Zentren verfügbar. [33]

Die einzige direkte Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung ist die chemische Analyse von menschlichen Leichen, die ebenfalls mit großem Aufwand verbunden ist. Diese Analysen stellen die Grundlage zur Ermittlung von Normwerten dar. [127,128]

*Tabelle 1: Kompartiment-Modelle und deren Meßmethoden:*

Kompartiment-Modell	Methode
Einkompartiment-Modell	Körpergewicht
Zweikompartiment-Modell	Densitometrie Ganzkörperzähler Isotopendilution Hautfaltenmessung TOBEC Ausscheidungsbestimmung (Kreatinin, 3-Methylhistidin)
Dreikompartiment-Modell	Bioelektrische Impedanzanalyse DEXA Kombinationen (z.B. Isotopendilution + <sup>40</sup> K-Methode)
Mehrkompartiment-Modell	Computer-, Kernspintomographie In-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse Multiple Isotopenverdünnungsanalyse Leichenanalyse

## 1.2 Methoden zur Bestimmung von Teilkompartimenten des Körpers

Einige Methoden und den ihnen zugeordneten Kompartimentmodelle wurden im obigen Abschnitt bereits erwähnt. Die kurze Vorstellung der Verfahren und deren Durchführung zeigt, warum für diese Untersuchung die Bioelektrische Impedanzanalyse gewählt wurde.

Die Densitometrie (Hydrostatisches Wiegen) gilt als die Standardmethoden zur Bestimmung der Magermasse. Sie beruht auf der Tatsache, daß bei normaler Körpertemperatur ein Dichteunterschied besteht zwischen der Magermasse und der Fettmasse. Nach Messung der Körperdichte kann unter Berücksichtigung des Körpergewichtes der Fettanteil ermittelt werden. [13,14,111]

Einer weiten Verbreitung der Methode steht allerdings die aufwendige Durchführung der Messung entgegen. Die Meßperson wird bei maximaler Expiration in einen großen, wassergefüllten Behälter getaucht. Dort muß sie für einige Sekunden möglichst bewegungslos verharren. Meßfehler ergeben sich durch Luft einschüsse während der Messung in den Lungen, dem Gastrointestinaltrakt und den Nasennebenhöhlen. Während die Luftmengen in Magen/Darm und Nebenhöhlen vernachlässigt werden können, muß das Residualvolumen der Lungen bestimmt und vom Körpervolumen abgezogen werden. [91]

Die Körperdichte und der Anteil an Körperfett kann mit der folgenden Formel bestimmt werden:

$$\text{Körperdichte} = \frac{\text{KG}_{\text{Luft}}}{[(\text{KG}_{\text{Luft}} - \text{KG}_{\text{Wasser}}) / (D_{\text{Wasser}} - \text{RV})]}$$

$$\text{Körperfett (\%)} = (4.95/\text{Körperdichte}) - 4,501 \times 100$$

KG: Körpergewicht (an Luft / im Wasser)

D: Dichte

RV: Residualvolumen

Trotz der Akzeptanz der Methode als Goldstandard ist sie nicht frei von Problemen. Gerade bei Kindern, alten oder schwerkranken Menschen ist die Methode nicht durchführbar. Weiterhin zeigt sich ein theoretischer Meßfehler bei der Vorhersage des Gesamtkörperfetts von 3-4%. Dieser Fehler entspricht bei Kindern ca. 0,6 kg, bei Männern 0,4-1,8 kg und bei Frauen sogar bis zu 2,3 kg. [94]

Weitere Nachteile der Methode sind Dichteschwankungen der fettfreien Masse aufgrund von Variationen des Hydrierungsgrades oder der

Skelettmasse. Dichteänderungen werden dann fälschlich als Änderungen des Körperfettgehaltes interpretiert. [33,68]

Mittels der Isotopendilution läßt sich das Gesamtkörperwasser bestimmen. Dabei wird der zu untersuchenden Person eine definierte Menge markierten Wassers (Deuterium:  $D_2O$ , Tritium:  $^3H_2O$ , selten:  $^{18}O$ ) [68] verabreicht und nach Equilibrierung das Verteilungsvolumen berechnet. Jede Ausscheidung des Tracers z.B. über Urin muß erfaßt und von der verabreichten Menge abgezogen werden. [91]

Ungenauigkeiten ergeben sich durch die diesem Verfahren zu Grunde liegenden Annahme, daß die Isotope denselben Verteilungsraum wie das Körperwasser haben. Tatsächlich kommt es aber auch zum Austausch mit labilem Wasserstoff der Gewebe, so daß der Verteilungsraum von z.B. Deuterium etwa 4% größer als der des Körperwassers ist. [10,63]

Bei der Bestimmung des Gesamtkörperkaliums macht man sich die Tatsache zu nutzen, daß 98% des Körperkaliums intrazellulär vorhanden sind, nicht aber in den gespeicherten Triglyzeriden. Die Bestimmung der Kaliummenge erfolgt mit einem Ganzkörperzähler. Dabei wird die vom menschlichen Körper emittierte Gammastrahlung gemessen. Ursache für diese endogene Strahlung ist ausschließlich das natürlich vorkommende Kaliumisotop  $^{40}K$ . Dieses hat einen konstanten Anteil am Gesamtkörperkalium von 0,012% [91]. Über die gemessene Kaliummenge läßt sich die BCM zuverlässig bestimmen. [73,112]

Die In-vivo-Neutronenaktivierung (IVNA) nutzt die Entstehung von instabilen Isotopen. Dabei wird der Patient mit energiereichen Neutronen bestrahlt und es entstehen infolge von Kernreaktionen instabile Isotope. Diese emittieren beim Rückgang in einen stabilen Zustand radioaktive Strahlen, die in ihrer Art und Energie spezifisch für das jeweilige Element sind. Mit Hilfe der Gammaskopie ist eine selektive Zuordnung der vom Körper ausgesandten Strahlung zu den verschiedenen Atomarten möglich. [18]

Die IVNA ist damit die Methode zur Bestimmung des absoluten Körpergehaltes an Kalzium, Natrium, Chlor, Phosphor und Stickstoff. Der Fehler bei Wiederholungsmessungen beträgt 2-3%. [73]

Da Kalzium einen konstanten Anteil von 38-39% des Knochenmineralgewichts ausmacht, kann anhand des Körperkalziums die Knochenmasse des Körpers abgeschätzt werden [10].

Der Stickstoffgehalt dient zur Berechnung der Muskulatur und der nichtmuskulären Magermasse sowie deren Proteingehalt.

Aus der Differenz dieser ermittelten drei Komponenten zum Körpergewicht erhält man die Gesamtkörperfettmasse. [73]

Eine breite Anwendung dieser Methode, die insbesondere bei krankhaften Veränderungen der Körperzusammensetzung großen Wert besitzt, wird durch die hohen Kosten, den Untersuchungsaufwand sowie die Verwendung ionisierender Strahlung verhindert. [68,49]

Im Gegensatz dazu stellt die Anthropometrie wegen der geringen Kosten, der einfachen Durchführung und der minimalen Belastung für die Patienten ein im klinischen Alltag etabliertes Verfahren dar [127,128]. Durch Messung der Hautfaltendicke an genau definierten Stellen des Körpers mit Hilfe sogenannter Kaliper wird der Gesamtkörperfettgehalt oder die subkutane Fettverteilung ermittelt. Mit Daumen und Zeigefinger wird Haut und Unterhautfettgewebe von der Muskulatur abgehoben und die Kaliper angebracht. Die Dicke dieser doppelten Schicht von Haut und subkutanem Fett kann direkt in Millimetern abgelesen werden.

Man geht dabei von der Annahme aus, daß Fettdepots im subkutanen Fettgewebe gut mit dem visceralen Fett korrelieren. Bei Kindern allerdings repräsentiert das subkutane Fett einen relativ großen Anteil des Gesamtfettgehaltes während sich mit zunehmendem Alter dieser Anteil auf 10% reduziert. [91]

Es wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um von der Hautfaltendicke auf den Körperfettgehalt schließen zu können. Dies unterscheiden sich in der Anzahl der Messungen, der Lokalisation und der Wahl der Körperseite(n). [117]

Durnin und Womersley stellten 1974 eine Studie vor, die eine lineare Beziehung zwischen Körperdichte und dem Logarithmus über der Summe der Hautfaltendicke von Trizeps, Bizeps, subscapular und suprailiacal zeigen konnte. Dabei wurden 272 Frauen und 209 Männer mit einem Alter von 16 bis 72 Jahren, einem Gewicht von 51 bis 122 kg und einem Fettanteil von 5-61% untersucht [29]. Damit liegt eine gute Grundlage vor, die es ermöglicht, bei akkurater Hautfaltenmessung an vier Stellen den Körperfettgehalt zu ermitteln.

Eine Fehlerquelle sind die beträchtlichen Differenzen zwischen den Ergebnissen verschiedener Untersucher, die mit bis zu 20% angegeben werden [127,128]. Daher sind valide Ergebnisse mit guter Reproduzierbarkeit ( $\pm 5\%$ ) nur von erfahrenen Untersuchern zu erwarten. [73]

Darüber hinaus überschätzt die Kaliper-Methode im Vergleich zur Computertomographie die Dicke der subkutanen Hautschicht signifikant [56] und Hydratationsschwankungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Die Infrarot-Interaktanz (near infrared interactance = NIRI) ist eine neuere Methode zur Erfassung des Unterhautfettgewebes. Sie basiert auf den Prinzipien der Infrarot – Spektroskopie, also der Lichtabsorption und –reflektion. Ein computerisiertes Spektrophotometer sendet von einem Monochromator eine elektromagnetische Strahlung auf eine definierte Körperstelle (z.B. Bizeps oder Trizeps) aus, die dann je nach Gewebedichte entsprechend reflektiert, absorbiert oder zerstreut wird. Ein Detektor erfasst die Energie, bestehend aus der Summe der reflektierten und zerstreuten Strahlung, und wertet sie im Verhältnis zu einem Eichstandard aus. Da das Signal nur bis zu einer Tiefe von einem Zentimeter in das Gewebe eindringt, müssen zur Bestimmung des Gesamtkörperfettes die gewonnenen Daten dieses begrenzten subkutanen Depots extrapoliert werden, was zu den gleichen Problemen wie bei der anthropometrischen Hautfaltenmessung führt. [10,68]

Zwar ergeben sich signifikante Korrelationen mit den anhand von Deuterium-Isotopendilution, Hautfaltenmessung und Ultraschall ermittelten prozentualen Körperfettanteilen [73], jedoch kann eine andere Studie im Vergleich zur

Hydrodensitometrie einen relativ hohen Standardfehler von 6% nachweisen, womit die NIRI schlechter abschneidet als der BMI [30].

Beim BMI (Body-mass-Index) handelt es sich, wie auch beim Broca-Index, um einfache Indizes aus Körpergewicht und Körperlänge zur Schätzung des Gesamtkörperfettes. Dabei werden individuelle Unterschiede in Körperbau und – zusammensetzung nicht berücksichtigt und diese Methoden entsprechen, trotz ihrer weiten Verbreitung, nicht mehr heutigen Anforderungen [68]:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körperlänge [m]})^2}$$

$$\text{Broca-Index} = \frac{\text{Istgewicht [kg]}}{(\text{Körperlänge [cm]} - 100)}$$

Die Grundlage der Gesamtkörper-Konduktivität, total body electrical conductivity (= TOBEC) beruht auf den Unterschieden in elektrischer Leitfähigkeit und dielektrischen Eigenschaften von Fett und fettfreiem Gewebe. Während die Magermasse mit einem hohen Anteil an Wasser und Elektrolyten eine gute Leitfähigkeit für elektrischen Strom besitzt, wirkt die Fettmasse auf Grund ihres hohen elektrischen Widerstandes wie ein Isolator [68].

Das Meßinstrument besteht aus einer langen Magnetspule. Die zu untersuchende Person wird im Innern der Spule plaziert und die Impedanz gemessen. Dieser Wert wird mit der Impedanz der leeren Spule verglichen und dadurch die Leitfähigkeit der untersuchten Person ermittelt. Die Methode weist eine gute Korrelation mit der Densitometrie und anderen etablierten Verfahren auf [103], wird aber durch den großen apparativen Aufwand und den damit verbundenen Kosten in ihrer Anwendung stark eingeschränkt.

Ähnlich der TOBEC - Methode basiert auch die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) auf den unterschiedlichen elektrischen Eigenschaften von Fett- und Magermasse. Nach Erzeugung eines homogenen elektrischen Feldes mit konstanter Stromstärke und hoher Frequenz im Körper werden Resistance (R) und Reactance (Xc), die beiden Anteile der Impedanz (Z), gemessen.

Da die Resistance umgekehrt proportional dem Gesamtkörperwassergehalt ist, läßt dieser sich unter Berücksichtigung der Körpergröße als Maß für die Länge des elektrischen Leiters, bestimmen. Aus dem Körperwasser wird unter Annahme eines konstanten Hydrierungsgrades die Magermasse (LBM) berechnet. Die Differenz zum Körpergewicht ergibt das Gesamtkörperfett. Zur weiteren Differenzierung der Magermasse in Körperzellmasse (body cell mass = BCM) und extrazelluläre Masse (ECM) nutzt man die Reactance sowie die Phasenverschiebung des Stromes, die durch die Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen entstehen. Der Phasenwinkel ist um so größer, je mehr Zellmasse (BCM) sich in dem Leiter befindet. [9,10,68]

*Nyboer* und Mitarbeiter hatten bereits 1940 die Beziehung zwischen Volumenänderungen im Brustkorb durch die Pulswelle und Veränderungen der elektrischen Impedanz untersucht [85,86]. Er benutzt erstmals die Parameter Resistance und Reactance um klinisch beobachtete Schwankungen im Wasserhaushalt zu objektivieren. Damit ist *Nyboer* der erste, der den Zusammenhang zwischen einem Körpervolumen und seiner elektrischen Leitfähigkeit beschreibt.

Erst *Thomasset* 1965 [123] und *Hoffer* 1969 [50] zeigten in ihren Untersuchungen eine strenge Korrelation zwischen der bioelektrischen Impedanz und dem Tritiumverteilungsraum und weckten erneut Interesse an der Impedanzanalyse. Sie benutzten erstmals Hautklebelektroden zur Stromapplikation und zur Impedanzmessung während zuvor Nadelelektroden zum Einsatz gekommen waren.

Eine weitere Verbreitung der Methode wurde Ende der 70er Jahre durch die Entwicklung tragbarer BIA-Geräte möglich und insbesondere die Arbeit von

Lukaski et al. 1986 [72] ermöglichte die Etablierung der bioelektrischen Impedanzanalyse für den klinischen Alltag.

Die BIA-Methode wurde inzwischen mit allen etablierten Verfahren zur Bestimmung von Körperkompartimenten verglichen, wie der Isotopendilutionsmethode (Thomasset 1965, Hoffer 1969, Lukaski 1985, McDougall 1986, Schloerb 1986, Lukaski 1988, Jodin 1988, Houtkooper 1989), der Ganzkörperkaliumbestimmung (Lukaski 1985, Fischer 1990), dem hydrostatischen Wiegen (Segal 1988, Baumgartner 1988, Abu Khaled 1988, Diaz 1988), der Anthropometrie (Pasco 1985, Jackson 1988, Kushner 1988, Diaz 1989, Campos 1989), der Gesamtkörperkonduktivität (Segal 1985), der Neutronenaktivierungsanalyse (Schroeder 1990), dem CT-Scanning (Brown 1988) und der DEXA (Svendsen 1991) und das bei Populationen verschiedensten Alters (Steen 1987, Davies 1988, Deurenberg 1989, Heitmann 1990, Deurenberg 1990, Baumgartner 1990, Mayfield 1991).

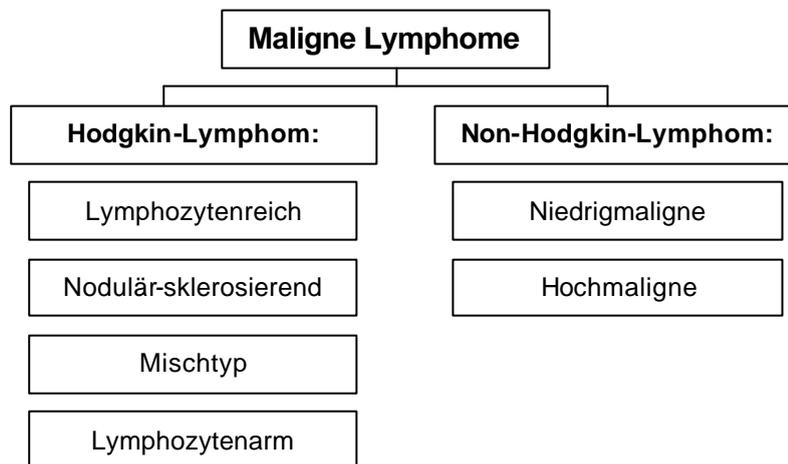
Die meisten Studien zeigten eine sehr gute Korrelation zu den etablierten Verfahren, welche zum Vergleich herangezogen wurden. Die hohe Validität und Reliabilität [53] der bioelektrischen Impedanzanalyse, deren Nichtinvasivität und Mobilität sowie die einfache Durchführbarkeit bei geringen Kosten machen sie zur Methode der Wahl zur Bestimmung der Körperzusammensetzung.

### **1.3 Morbus Hodgkin - eine kurativ behandelbare maligne Erkrankung**

Als Kollektiv zur Untersuchung der Anzahl und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer Chemotherapie in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung wurden Patienten mit M. Hodgkin ausgewählt. Da bei dieser malignen Erkrankung eine kurative Behandlung in ca. 80% der Fälle möglich ist [58], spielt die Nebenwirkungsrate und die damit verbundene Langzeittoxizität inklusive der Zweitmalignomrate eine große Rolle.

Weiterhin ist bei dieser Gruppe infolge des relativ niedrigen mittleren Erkrankungsalters und der häufig frühen Diagnose ein normaler Ernährungszustand als Ausgangswert vor der Chemotherapie zu erwarten.

Primäre Neoplasien des lymphatischen Gewebes werden nach histologischen Gesichtspunkten und aufgrund nosologisch-therapeutischer Erfahrungen eingeteilt in Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen erfolgt eine weitere Unterteilung in hoch- und niedrigmaligne Lymphome, der M. Hodgkin wird anhand des histologischen Befundes entsprechend der Vorschläge der Konferenz von Rey (1965) weiter unterteilt:



Am Hodgkin-Lymphom (Lymphogranulomatose Hodgkin) erkranken pro Jahr ca. 3/100000 Personen. Dabei zeigt das Erkrankungsalter zwei Häufigkeitsgipfel, im dritten und im siebten Lebensjahrzehnt. Bei der Geschlechtsverteilung überwiegen die Männer mit 2,1 gegenüber den Frauen mit 0,8.

Die Erkrankung wurde 1832 von Thomas Hodgkin erstmals beschrieben. Die histologische Definition dieser malignen Neoplasie des lymphatischen Gewebes beruht auf dem Vorhandensein von großen Blasten (≠ Hodgkin-Zellen), mehrkernigen Riesenzellen (Sternberg-Reed-Zellen) und einem entzündlich-reaktiven Begleitinfiltrat.

Sternberg-Reed-Zellen entstehen durch Fusion aus zwei oder mehreren Hodgkin-Zellen. Sie enthalten große, unregelmäßige Zellkerne mit sehr großen Nukleolen, welche von einem breiten Zytoplasmasaum umgeben sind.

Das umgebende reaktive Gewebe wird induziert durch die Zytokinproduktion der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen, die als die eigentlichen Tumorzellen anzusehen sind. Es besteht aus T- und B-Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie aus Histiozyten und Fibroblasten.

Die Ursache der Erkrankung ist bisher nicht geklärt. Eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) [61] ist bekannt, da aber nur in ca. 50% der neoplastischen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen das EBV-Genom nachweisbar ist, besteht kein kausaler Zusammenhang. Eine pathognomonische Chromosomenanomalie ist ebenfalls nicht beschrieben [28].

Das Hodgkin-Lymphom entsteht vermutlich an nur einem Ort (unizentrisch), in aller Regel (90%) in einem oberhalb des Zwerchfells gelegenen Lymphknoten, selten auch in den Tonsillen. Die Ausbreitung der Erkrankung erfolgt primär lymphogen, aber auch per continuitatem und im weiteren Verlauf hämatogen in Leber, Knochenmark und Lunge. So findet man in fortgeschrittenen Stadien ein Befall der Milz in 75%, der Leber in 65%, des Knochenmarks in 65% und der Lunge in 40% der Fälle. [93]

Erstes Symptom ist meist die Lymphknotenschwellung zervikal oder supraklavikulär, gefolgt von Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß (B-Symptomatik).

Histologisch ist der Krankheitsverlauf gekennzeichnet durch eine Zunahme der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen bei gleichzeitiger Abnahme des umliegenden reaktiven Gewebes.

Die Todesursachen bei therapierefraktären Krankheitsfällen sind meist Infektionen, während ein Organversagen nur in Ausnahmefällen auftritt.

Eine Einteilung der Erkrankung erfolgt nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten, deren Lokalisation in Bezug auf das Zwerchfell (auf einer Seite oder beidseits des Zwerchfells) und die Beteiligung extralymphatischer Organe in Stadium IV. Der Zusatz B bezeichnet das Vorhandensein von Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust, der Zusatz A das Fehlen solcher Symptome (Stadieneinteilung der Ann Arbor Konferenz von 1971).

Bis in die frühen 60er Jahre war der M. Hodgkin eine kaum erfolgreich behandelbare Erkrankung mit meist fatalem Ausgang. Dies änderte sich mit der Einführung der Radiotherapie grundlegend. In den späten 60er Jahren dann entstanden die ersten effektiven Chemotherapie-Konzepte und in der folgenden Zeit gelang es mittels Strahlentherapie, Chemotherapie oder der Kombination der beiden Behandlungen die Mehrheit der Patienten zu heilen[11]. Zwischen den 70er und 90er Jahren kam es durch stadienadaptierte Therapien und neu entwickelten Protokollen mit verschiedenen Cytostatika zu einer ständigen Verbesserung der Überlebensrate (overall survival). [129]

Ziel der Behandlung des M. Hodgkin ist die Heilung des Patienten durch eine Therapie, die dieses mit möglichst geringer akuter Toxizität und Langzeittoxizität erreicht. Die Tumorzellen sind sehr vulnerabel und genetisch instabil. Die damit einher gehende hohe Fragilität der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen ermöglicht eine gute Therapierbarkeit mit zytotoxischen Substanzen und Strahlentherapie.

Man unterscheidet für die Wahl der Therapiestrategie drei Prognosegruppen. Diese richten sich nach der Stadieneinteilung sowie nach Risikofaktoren. Zu diesen zählen z.B. „bulky disease“, worunter ein einzelner Lymphknoten oder ein Konglomerat > als 5 cm verstanden wird sowie der großer Mediastinaltumor, womit ein Tumor der Größe des gesamten (oder > 1/3) Thoraxquerdurchmessers bezeichnet wird.

Zur günstigen Prognosegruppe zählen Patienten des Stadiums I und II ohne jegliche Risikofaktoren. Eine alleinige Strahlentherapie erzielt hier Langzeitremissionen und Heilungen in 70-90% der Fälle [11]. Innerhalb von Therapiestudien wird aber auch eine primäre Chemotherapie oder eine Kombination von Chemo- und Strahlentherapie überprüft, um so Rezidive wirkungsvoll zu verhindern. [109,115]

Der intermediären Prognosegruppe gehören Patienten des Stadiums I und II mit Risikofaktoren sowie Patienten im Stadium III A an. Dabei zählt zu diesen Risikofaktoren neben dem großen Mediastinaltumor auch ein massiver Milzbefall, extranodaler Befall, hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit, Befall mehrere Lymphknotenregionen.

In dieser Gruppe geht eine alleinige Strahlentherapie mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher [46]. Meist ist eine zweite komplette Remission durch eine aggressive Chemotherapie möglich, aber die Kombination von Bestrahlung als primäre Therapie und Chemotherapie zur Rezidivbehandlung geht mit einem deutlich erhöhten Leukämierisiko einher. Daher wird in dieser Gruppe eine Kombination von Chemo- und Strahlentherapie bevorzugt [52]. Die Behandlung wird meist im Rahmen von Studienprotokollen durchgeführt um zum einen die ideale Strahlendosis zu ermitteln und zum anderen eine bestmögliche Polychemotherapie zu etablieren.

Die ungünstige Prognosegruppe besteht aus Patienten in den Stadien III B und IV. Auch Patienten mit einem niedrigeren Stadium, aber mit bestimmten Risikofaktoren werden teilweise dieser Gruppe zugeordnet.

Hierbei ist eine Polychemotherapie über mehrere Zyklen Behandlung der Wahl, ebenfalls meist im Rahmen von klinischen Studien [66]. Eine ergänzende Strahlentherapie ist Bestandteil des Behandlungskonzeptes, ihre Bedeutung für das Behandlungsergebnis aber derzeit noch nicht sicher zu beurteilen [4]. In 60-90% ist auch bei dieser ungünstigen Prognosegruppe eine komplette Remission möglich und ein Langzeitüberleben wird in bis zu 50% der Fälle erreicht [126]. Die zu erwartende Wirksamkeit der Therapie ist

abhängig von verschiedenen prognostischen Faktoren, von denen das Alter des Patienten sicher die größte Rolle spielt. Je nach Vorhandensein oder Fehlen dieser Faktoren schwankt der Prozentsatz der Patienten mit Progressionsfreiheit über fünf Jahre beispielsweise zwischen 42% und 84%. [45]

Die Chirurgie spielt im Rahmen des Management des Morbus Hodgkin hauptsächlich in der Diagnostik eine große Rolle [65]. Einmal zur Gewinnung geeigneten Materials zur histologischen Diagnosesicherung und zur weiteren Differenzierung und zum anderen zur Festlegung der Ausbreitung der Erkrankung, wenn bildgebende und endoskopische Verfahren keine sichere Einschätzung zulassen (z.B. Thorakotomie bei Mediastinalbefall, Laparotomie).

Seltener sind chirurgische Methoden auch zur palliativen Behandlung indiziert, z.B. die Splenektomie zur Therapie des Hyperspleniesyndroms [48].

#### **1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Untersuchung**

Während einer Fortbildungsveranstaltungen der „Frankfurter Medizinischen Gesellschaft“ im Januar 2000 zum Thema der aktuellen Therapie des Morbus Hodgkin wurden der Behandlungsstandard vorgestellt und auf die guten Therapieergebnisse verwiesen. Diese sind allerdings mit einer erhöhten Anzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere der gesteigerten Zweitmalignomrate teilweise teuer erkauft.

Es wurde als Fazit der Veranstaltung herausgestellt, daß es Ziel der weiteren Bemühungen sein müsse, die gerade suffiziente Therapie für jeden einzelnen Patienten zu finden um Übertherapien zu vermeiden. Ausreichend wirksame Therapien seien verfügbar, so daß in der Weiterentwicklung dieser kaum noch Verbesserungspotential für die Behandlung der Patienten vorhanden sei.

Die hier vorgestellte Studie soll ein Beitrag dazu sein, sich dieser angemahnten Aufgabe zu stellen.

Grundgedanke der Untersuchung ist es, mit der Bioelektrischen Impedanz Analyse ein etabliertes und gut validiertes Verfahren [8,72] zur nicht invasiven Bestimmung der Körperzusammensetzung begleitend während einer Tumortherapie einzusetzen.

Weder das Körpergewicht alleine, noch die Bestimmung der Körperoberfläche eines Patienten berücksichtigen ausreichend die individuellen Unterschiede in der Zusammensetzung des Körpers. In der Hämatologie/Onkologie werden gerade diese Größen, insbesondere die errechnete Körperoberfläche, benutzt, um die Dosierungen möglichst individuell zu ermitteln.

Ob die im Vergleich zur Bestimmung der Körperoberfläche bessere Individualisierung der Patienten mittels der bioelektrischen Impedanzanalyse eine klinische Bedeutung in der Therapie von Tumorpatienten besitzt, soll nachfolgend gezeigt werden. Überprüft werden die Anzahl und der Schweregrad von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Rahmen einer zytostatischen Therapie.

Im folgenden wird die Hypothese bewiesen, daß ein Zusammenhang besteht zwischen der Dosis des Chemotherapeutikums berechnet auf die Körperzellmasse (body cell mass = BCM) und der Anzahl und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Therapie. Die BCM wird mit der Bioelektrischen Impedanz Analyse ermittelt.

Dazu wurde an den Patienten vor Therapiebeginn sowie während der Therapie wiederholt die Impedanz - Messung durchgeführt und auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter der medikamentösen Therapie sorgfältig dokumentiert.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

## 2.1 Gewähltes Patientenkollektiv

### 2.1.1 Alle untersuchten Patienten

Durchgeführt wurde die Untersuchung in den Ambulanzen und der Tagesklinik der Abteilung für Hämatologie/Onkologie der Medizinischen Klinik III der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main.

Es wurden Patienten ausgewählt, welche sich in der hämatologischen und onkologischen Ambulanz vorstellten, mit der neu gestellten Diagnose eines Morbus Hodgkin oder eines Bronchialkarzinoms.

*Tabelle 2: Übersicht aller untersuchten Patienten*

<b>Patient [Initialen]</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Diagnose</b>
F.N.	Weiblich	23	M. Hodgkin
B.M.	Weiblich	28	M. Hodgkin
H.U.	Weiblich	28	M. Hodgkin
H.D.	Weiblich	46	M. Hodgkin
G.A.	Weiblich	59	M. Hodgkin
Z.M.	Weiblich	63	M. Hodgkin
W.D.	Männlich	22	M. Hodgkin
F.S.	Männlich	24	M. Hodgkin
R.L.	Männlich	29	M. Hodgkin
M.N.	Männlich	31	M. Hodgkin
S.R.	Männlich	32	M. Hodgkin
W.J.	Männlich	33	M. Hodgkin
U.D.	Männlich	61	M. Hodgkin
R.S.	Weiblich	59	Bronchialkarzinom
B.M.	Weiblich	63	Bronchialkarzinom
A.A.	Weiblich	65	Bronchialkarzinom
M.S.	Männlich	58	Bronchialkarzinom
N.B.	Männlich	60	Bronchialkarzinom
B.T.	Männlich	63	Bronchialkarzinom
W.P.	Männlich	68	Bronchialkarzinom
R.P.	Männlich	74	Bronchialkarzinom
K.P.	Weiblich	28	Non-Hodgkin Lymphom
S.J.	Männlich	41	Malignes Melanom

Bei zwei der Patienten stellte sich bei weiteren Untersuchungen eine andere Diagnose heraus, nämlich einmal ein niedrig malignes Non-Hodgkin Lymphom und einmal ein malignes Melanom.

Insgesamt wurde die Impedanz – Messung im Rahmen dieser Studie an 23 Patienten mit malignen Erkrankungen durchgeführt.

Bei acht Patienten wurde die Diagnose eines Bronchialkarzinoms gestellt. Das mittlere Alter betrug 63,8 Jahre (59-74 Jahre). Es handelte sich dabei um drei Frauen mit einem mittleren Alter von 62,3 Jahren und fünf Männer, mittleres Alter 64,6 Jahre. In dieser Gruppe erfolgten die Messungen zu Beginn der Therapie. Eine kontinuierliche Erhebung von Meßwerten und die Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der zytostatischen Therapie war in diesem Kollektiv nicht möglich, da es häufig zu Therapieabbrüchen kam.

### **2.1.2 Eigenschaften des statistisch ausgewerteten Kollektivs**

Um eine Aussage über den Zusammenhang zwischen der Anzahl und Schwere von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der Dosis des Therapeutikums bezogen auf einzelne Körperkompartimente zu treffen, wurde das Kollektiv mit der Diagnose Morbus Hodgkin gewählt.

Eingeschlossen wurden Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose eines Morbus Hodgkin, bei welchen eine standardisierte Polychemotherapie (EBOEP) über 4 Zyklen durchgeführt werden sollte.

Die Patienten befanden sich alle in einem Stadium zwischen I (A) und maximal II (B) nach den Ann-Arbor-Kriterien [16]. Die Entscheidung zur Chemotherapie wurde jeweils unter Berücksichtigung des Stadiums, des Vorhandenseins klinischer Symptome und des Vorliegens von Risikofaktoren (z.B. großer Mediastinaltumor [69,70]) durch den behandelnden Arzt völlig unabhängig von dieser Studie getroffen.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Ann Arbor

Stadium I:	Befall nur einer Lymphknotenregion oder einzelner Herd in einem extralymphatischen Organ.
Stadium II:	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells.
Stadium III:	Befall von Lymphknotenregionen beidseits des Zwerchfells, evtl. mit lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs.
Stadium IV:	Nicht lokalisierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Befall lymphatischen Gewebes
A:	kein Gewichtsverlust, kein Fieber, kein Nachtschweiß
B:	Unerklärbarer Gewichtsverlust über 10% des Körpergewichts während der letzten 6 Monate. Unerklärbares Fieber mit Temperaturen über 38°C. Nachtschweiß.

Der histologische Nachweis basiert auf den typischen Hodgkin- und Reed-Sternbergzellen. Darüber hinaus wird eine Subklassifizierung angestrebt, welche sich nach dem Gehalt an Tumorzellen in der Biopsie, dem Lymphozytenreichtum und dem Anteil an Bindegewebe richtet (nach Lukes und Butler). Daraus ergeben sich vier Untergruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit:

1. Lymphozytenreicher Typ (3%)
2. Nodulär sklerosierender Typ (82%)
3. Mischtyp (14%)
4. Lymphozytenarmer Typ (1%)

In dem im Rahmen dieser Untersuchung erfaßten Kollektiv wurde bei je einem Patienten (entspricht 7,7%) eine lymphozytenreiche bzw. lymphozytenarme Form nachgewiesen, bei zwei Patienten (entspricht 15,3%) zeigte sich der Mischtyp und bei 9 der 13 Patienten (entspricht 69,2%) lag eine nodulär-sklerosierende Form vor.

Das Altersspektrum reicht von 22 bis 63 Jahren bei einem mittleren Alter von 36,8 Jahren. Sechs der untersuchten Patienten waren Frauen, sieben Männer.

Zwei der ursprünglich eingeschlossenen Patienten konnten im Verlauf nicht beurteilt werden, da einmal die Chemotherapie abgelehnt wurde und einmal die Therapie in einem anderen Zentrum durchgeführt wurde.

*Tabelle 4: Hodgkin-Kollektiv:*

<b>Patient [Initialen]</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Stadium</b>	<b>Histologischer Typ</b>
F.N.	Weiblich	23	M. Hodgkin	II A	Nodulär- sklerosierend
B.M.	Weiblich	28	M. Hodgkin	I B	Nodulär- sklerosierend
H.U.	Weiblich	28	M. Hodgkin	II B	Misch- Typ
H.D.	Weiblich	46	M. Hodgkin	II A	Nodulär- sklerosierend
Z.M.	Weiblich	63	M. Hodgkin	II B	Nodulär- sklerosierend
G.A.	Weiblich	59	M. Hodgkin	I B	Nodulär- sklerosierend
W.D.	Männlich	22	M. Hodgkin	II B	Nodulär- sklerosierend
F.S.	Männlich	24	M. Hodgkin	II B	Lymphozyten- arm
R.L.	Männlich	29	M. Hodgkin	II B	Nodulär- sklerosierend
M.N.	Männlich	31	M. Hodgkin	II A	Nodulär- sklerosierend
S.R.	Männlich	32	M. Hodgkin	II A	Nodulär- sklerosierend
W.J.	Männlich	33	M. Hodgkin	I B	Misch- Typ
U.D.	Männlich	61	M. Hodgkin	I A	Lymphozyten- reich

## 2.2 Therapie der untersuchten Patienten

### 2.2.1 Eingesetzte Zytostatika

Die Therapie wurde durchgeführt nach einem Behandlungsschema (EBOEP) welches eine Kombination der cytotoxischen Substanzen Epirubicin (E), Bleomycin (B), Vincristin (O) und Etoposid (E) in folgender Weise beinhaltet:

Epirubicin 30mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 und 8
Bleomycin 8 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 und 8
Vincristin 2 mg absolut	Tag 1 und 8
Etoposid 100 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 bis 4

Zusätzlich erfolgte die Gabe von Prednison (P) bis maximal 100 mg von Tag eins bis acht. Als Antiemetikum wurde stets 5 mg Ondansteron (Navoban ®) vor der Applikation der Chemotherapie verabreicht.

Die Therapie bestand in vier Zyklen nach obigem Schema und einer jeweils geplanten 14-tägigen Therapiepause, die in ihrer tatsächlichen Länge in aller Regel durch die Knochenmarktoxizität der Chemotherapie und die Dauer der nachfolgenden Regeneration bestimmt wurde.

### 2.2.2 Pharmakologische Eigenschaften der Zytostatika

Bei **Epirubicin** handelt es sich um ein Anthracyclinantibiotikum, dessen bedeutendster Vertreter Doxorubicin ist, aber auch das Daunorubicin und Idarubicin [89]. Epirubicin hat seinen Ursprung im Doxorubicin und ist dessen Stereoisomeres und unterscheidet sich von diesem Zytostatikum nur in der Stellung der Hydroxylgruppe am Aminozuckerrest (4'-Epidoxorubicin) [35,37]. Die Wirksamkeit gegen Tumoren scheint mit der Ursprungssubstanz vergleichbar bei geringerer Toxizität und größerer tolerierbarer kumulativer Dosis.

Die Wirksamkeit auf Tumorgewebe und dessen Proliferation beruht in erster Linie darauf, daß die Substanz direkt in der DNA interkaliert und zahlreiche Funktionen stört, insbesondere die DNA/RNA – Synthetase.

Durch die Zytochrom P450-Reduktase unter Beteiligung von NADPH werden Tetracycline reduziert. Durch diese Reaktion wird die Entstehung freier Sauerstoffradikalanionen induziert, welche für Einzel- und Doppelstrangbrüche verantwortlich sind.

Weiterhin konnten unter Therapie mit Epirubicin ein Austausch von Schwesterchromatiden beobachtet werden. Von Anthracyclinen sind ebenfalls Wechselwirkungen mit Zellmembranen bekannt, die deren Funktionsfähigkeit beeinträchtigen und die Integrität der Zellen zerstören.

Die Pharmakokinetik ist vergleichbar mit der der Muttersubstanz und ist gekennzeichnet von einem triphasischen Verlauf der Elimination nach i.v. Applikation. In der initialen Verteilungsphase beträgt die Halbwertszeit ca. 5 min., in der intermediären Verteilungsphase beträgt sie ca. 2,6 Std. und in der terminalen Phase ca. 35 Std.

Epirubicin wird in der Leber in mehreren Schritten metabolisiert, wobei der Hauptmetabolit das Epirubicinol ist.

50% werden in der Leber glukoronidiert und über die Niere ausgeschieden, ein Anteil von 10-20% wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Im Tiermodell (Maus, Hund) betrug die LD<sub>50</sub> 15 mg/kg bzw. 2 mg/kg. Damit war Epirubicin um ca. 50% weniger toxisch als die Ursprungssubstanz Doxorubicin. [35,89]

**Bleomycin** gehört zu einer Gruppe von basischen, gut wasserlöslichen Glykoprotein-Antibiotika welche ihren Ursprung in *Streptomyces verticillus* haben. Das ursprünglich durch die mikrobielle Fermentation entstandene Produkt ist eine Mischung von wenigstens zehn verschiedenen Substanzen. Techniken der Aufreinigung der Ursprungssubstanz ermöglichten die Isolierung von Bleomycin A<sub>2</sub> und B<sub>2</sub> für den medikamentösen Einsatz. [89]

Die therapeutischen Wirkungen in der Onkologie beruhen auf DNA-Fragmentierung, Strangbrüchen und Translokationen [125]. Dabei entsteht die Wirkung des Bleomycins durch Chelatbildung mit Metall-Ionen. Die höchste Affinität besteht zu Kupfer und Eisen. Unter Anwesenheit von Sauerstoff und einem Reduktionsmittel werden die entstandenen Metallkomplexe aktiviert, wodurch im weiteren Verlauf der Reaktion Sauerstoffradikale gebildet werden, die letztlich für die Zytotoxizität verantwortlich zu machen sind.

Beobachtet werden DNA-Strangbrüche, meist Einzelstrangbrüche, die abhängig sind vom intrazellulären pH-Wert und die im Bleomycin-freien Medium rasch repariert werden. Die DNA-Fragmentierung läßt sich experimentell durch gleichzeitige Bestrahlung der Zielzelle steigern [110]. In verschiedenen Systemen beobachtet wurden weiterhin folgende Effekte: Hemmung von RNA-Polymerase, Aktivierung von DNAsen und Hemmung des Thymidin-Einbaus in die DNA.

Die antiproliferativen Effekte der Substanz sind abhängig vom Zellzyklus. Die stärkste Wachstumshemmung unter Bleomycin wurde bei Zellen in der S-Phase beobachtet wobei es zu einem nachfolgendem Zellzyklus-Arrest in der G<sub>2</sub>-Phase kommt. [89]

Die Substanz kann intravenös, intramuskulär oder subkutan verabreicht werden bei äquivalenter Pharmakokinetik und vergleichbarer Toxizität.

Enzymatisch kommt es durch eine in allen Geweben vorhandene Hydrolase zur Inaktivierung der Substanz. Die Hydrolase-Aktivität ist allerdings in verschiedenen Geweben unterschiedlich und in Haut und Lunge am niedrigsten. [102]

Die Halbwertszeit des Pharmakons ist sehr kurz und bedingt durch die raschen Plasmaelimination, bei der die renale Ausscheidung die Hauptrolle spielt (60-70%). Die Elimination verläuft biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 25 Minuten und einer 2. Halbwertszeit von 2-4 Stunden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Halbwertszeit deutlich verlängert sein, so daß eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der

Kreatininclearance nötig wird (bei einer Clearance von 25 ml/min ca. 50%ige Reduktion).

Bleomycin ist Bestandteil verschiedener Therapieprotokolle zur Behandlung des M. Hodgkin und des Non-Hodgkin Lymphomes.

Ein weiterer Bestandteil der in dieser Studie zur Therapie des M. Hodgkin angewandten Polychemotherapie ist **Vincristin**. Dabei handelt es sich um einen Vertreter der Vinca-Alkaloide, komplexe organische Basen, die in Pflanzen syntetisiert werden. Von den vier isolierten Pflanzenalkaloiden besitzen Vincristin und Vinblastin therapeutische Potenz zur Behandlung von Leukämien (ALL), Lymphomen und Keimzelltumoren.

Schon sehr früh wurde man auf die Heilwirkung der Myrtenart *Vinca rosea* (*Catharantus roseus*) aufmerksam und 1958 konnte bei Ratten eine Granulocytopenie und eine Knochenmarksdepression nach Verabreichung von Vinca-Alkaloiden beobachtet werden. In weiteren Untersuchungen zeigte sich eine gute Wirksamkeit der Substanz in der Therapie lymphozytärer Erkrankungen im Mausmodell. [83]

Der Wirkmechanismus beruht auf der Bindung an Tubulin, der Proteinuntereinheit in den Mikrotubuli, was zu einer Depolymerisation der Strukturen führt. Die Mikrotubuli spielen für die Integrität der Zellen eine bedeutende Rolle insbesondere als wesentlicher Baustein des während der Zellteilung notwendigen Spindelapparates. Aber auch andere Funktionen wie zum Beispiel Sekretionen, intrazelluläre Transportvorgänge oder auch axonaler Transport sind angewiesen auf funktionsfähige Mikrotubuli.

Der erste Effekt von Vincristin ist daher eine Hemmung der Zellteilung in der Metaphase der Mitose durch Inaktivierung des Spindelapparates. Dadurch kommt es zu einer regellosen Verteilung der Chromosomen im Zytoplasma oder zur Verklumpung, was wiederum apoptotische Mechanismen aktiviert und so zum Zelltod führt. [114]

In höheren Konzentrationen, wie sie auch in den üblichen Therapieprotokollen erreicht werden, können darüber hinaus auch allgemein

zytotoxische Effekte wie Chromosomenbrüche und Translokationen beobachtet werden. [35]

In vitro konnten verschiedene Resistenzmechanismen gegenüber Vincristin nachgewiesen werden. Zum einen kann es in Folge von Mutationen zum Verlust der Bindungsstellen an den Mikrotubuli kommen, zum anderen sind aktive, ATP-abhängige Exkretionsmechanismen über das membranständige Glykoprotein P-170 beobachtet worden. [19]

Das Präparat muß streng i.v. appliziert werden, die Eiweißbindung beträgt ca. 48%, zusätzlich bindet die Substanz auch an andere korpuskuläre Blutbestandteile wie z.B. Thrombocyten und Erythrocyten.

Nach der i.v.-Gabe verläuft die Verteilung triphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von 5 Minuten, einer mittleren von 2,3 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 23-85 Stunden. Mißt man Liquorspiegel, so zeigt sich eine schlechte Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke mit um 20-30fach niedrigeren Konzentrationen als im Blut. [55]

Die Metabolisierung von Vincristin findet in der Leber statt und die Ausscheidung erfolgt zu 80% biliär über den Stuhl. 20% der Dosis werden ca. zur Hälfte unverändert und zur Hälfte als Metaboliten über die Nieren ausgeschieden. [97]

Die Substanz kommt zum Einsatz bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL), dem Hodgkin- und non-Hodgkin-Lymphom und bei Wilmstumor, Ewingsarkom und Rhabdomyosarkom. Weiterhin kann Vincristin Bestandteil der Polychemotherapie in der Behandlung sein von Bronchialkarzinomen, dem multiplen Myelom und der chronisch lymphatischen Leukämie (Blastenkrise). [97]

Wie das zuvor beschriebene Vincristin so hat auch das **Etoposid** seinen Ursprung in einem Pflanzenextrakt. Podophyllotoxin ist in der Alraune (Podophyllum peltatum) enthalten und wurde aufgrund seiner emetischen und abführenden Wirkungen eingesetzt, aber auch antihelminthische Effekte und erfolgreiche Therapien von Condylomata acuminata sind bekannt. [35]

Zum therapeutischen Einsatz heute kommen zwei Glycosidderivate des Podophyllotoxin, Teniposid und Etoposid. Die Substanz ist ein Chemotherapeutikum mit einem weiten Spektrum das von der Behandlung der Lymphome bis hin zum Bronchialkarzinom reicht. [3]

Ähnlich den Vinca-Alkaloiden bindet Etoposid an Tubulin, ohne allerdings in therapeutischen Konzentrationen die Funktion des Spindelapparates wesentlich zu beeinträchtigen. Durch Etoposid wird eine irreversible Blockade des Zellzyklus ausgelöst und es kommt zu einer Kumulation von Zellen in der späten S- oder G<sub>2</sub>- Phase. Der zytotoxische Effekt wird durch Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA herbeigeführt, der genaue Wirkungsmechanismus ist allerdings nicht vollständig geklärt [97]. Vermittelt wird die Wirkung wohl über das Enzym Topoisomerase II. Dieses ist in dem zentralen Proteingerüst enthalten um welches sich, auch nach Entfernung der Histone, die DNA-Schleifen anordnen. Die Topoisomerase II ist von Bedeutung für die Änderung der Superspiralisierung bei der Veränderung von Struktur und Zugänglichkeit großer DNA-Segmente in Mitose und Meiose [120]. Die DNA-Strangbrüche werden bereits bei einer Konzentration beobachtet, welche die Zellkinetik und die DNA-Synthese selbst unbeeinträchtigt läßt. [60]

Ob die Wechselwirkung mit der Topoisomerase II auch verantwortlich ist für den unter Therapie mit Etoposid vermehrt auftretenden Austausch von Schwester-Chromatiden sowie für das Auftreten von chromosomalen Aberrationen ist unklar.

Über die Inhibierung der Topoisomerase hinaus entstehen durch metabolische Aktivierung der Substanz durch Peroxidasen freie Radikale, welche durch direkte Bindung an der DNA zytotoxische Effekte verursachen [35]. Etoposid hemmt außerdem den Transport von Nukleosiden durch die Plasmamembran durch eine reversible Hemmung der intrazellulären Aufnahme von Thymidin, Uridin, Adenosin, Guanin. Inwieweit dies zur Zytotoxizität beiträgt ist unklar, da ja eine intrazelluläre Produktion von Purinen und Pyrimidinen gewährleistet ist, was aber bei neoplastischen Zellen vielleicht nicht ausreicht. [97]

Auch gegenüber Etoposid gibt es verschiedene Resistenzmechanismen die zum Wirkungsverlust führen können. Ist das der Fall, so liegt auch eine vollständige Kreuzresistenz gegenüber der Schwestersubstanz Teniposid vor.

In Zellexperimenten zeigte sich, daß eine zunehmende Resistenz einher geht mit der gesteigerten Amplifikation von Glykoprotein P-170, was zu einer gesteigerten Exkretion der Zytostatika führt, wie bereits oben bei der Substanz Vincristin beschrieben. Aber auch eine erniedrigte intrazelluläre Konzentration der Zielsubstanz, Topoisomerase II, oder deren strukturelle Veränderung tragen zum Wirkungsverlust bei. [97]

Die Applikation von Etoposid erfolgt parenteral in Form einer Infusion über 30 – 60 Minuten. Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion ergibt sich ein dosisunabhängiger biphasischer Verlauf mit einer Verteilungsphase von ca. 1,5 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 3 bis 11 Stunden. Es kommt zu einem linearen Anstieg der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) [44]. Etoposid besitzt eine sehr hohe Plasmaeiweißbindung (97%), allerdings ist, aus unbekanntem Gründen, der Anteil des freien Etoposid bei Tumorpatienten mit ca. 14% signifikant höher als der bei gesunden Probanden (4,3%). [119]

Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 40% unverändert über die Niere, ein Teil der Substanz wird metabolisiert (Glucuronidierung) und damit inaktiv, die biliäre Ausscheidung spielt nur eine untergeordnete Rolle. [97]

### **2.2.3 Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen**

Ausgeprägte Knochenmarksdepression und Kardiotoxizität sind die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen des **Epirubicins**. Nach der Gabe einer therapeutischen Dosis von Epirubicin kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zu einer reversiblen Knochenmarkdepression, vorwiegend zu einer dosisabhängigen Leukopenie.

Die Kardiotoxizität muß in einen Soforttyp und einen Spättyp unterschieden werden. Der Soforttyp ist dosisunabhängig und charakterisiert durch unspezifische EKG-Veränderungen wie ST-Streckensenkungen, Sinustachykardie und Extrasystolie. Diese Erscheinungen sind in der Regel vorübergehend und komplett reversibel. Gelegentlich können aber auch lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten.

Der Spättyp dagegen ist dosisabhängig und Ausdruck einer kumulativen Organtoxizität der Substanz. Bei therapienaiven Patienten werden schwerwiegende kardiale Ereignisse ab einer Gesamtdosis von von ca. 600 mg beobachtet. Ab einer Gesamtdosis von 1000 mg steigt das Risiko deutlich an. Es handelt sich dabei um eine durch Anthrazycline ausgelöste Kardiomyopathie mit dem histologische Bild einer unspezifischen Mitochondriopathie und Verlust der myokardialen Fibrillen. Klinisch bestehen die Zeichen einer (digitalisrefraktären) Linksherzinsuffizienz mit deutlicher Abnahmen der Ejektionsfraktion und hoher Letalität. [41]

Ebenso wie die Kardiotoxizität vom Spättyp, so kann auch eine sekundäre Leukämie als Spätfolge der Therapie mit Epirubicin auftreten. Auch Leukämiefälle nach relativ kurzer Latenz von 1-3 Jahren werden beobachtet [35,89,90].

Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von **Bleomycin** sind gut beherrschbar, die Sensibilität des Myelons gegenüber der Substanz ist relativ gering. Eine passager auftretende Thrombopenie ist bedingt durch erhöhten Verbrauch und nicht Ausdruck einer Bildungsstörung. Sie ist nach Ende der Therapie rasch rückläufig.

Fieber innerhalb der ersten 4-12 Stunden sowie Übelkeit, Erbrechen, Myalgien können auftreten. Als akute Reaktionen bei der Applikation werden Haut- und Gefäßreaktionen bis hin zu einem Raynaud-Phänomen beobachtet. Gelegentlich ist ein Blutdruckabfall mit rascher i.v. Gabe verbunden. Echte Anaphylaxie ist sehr selten und das Risiko kann mit einer der eigentlichen Therapie vorausgehenden Verabreichung einer Testdosis weiter minimiert werden.

Aus der bereits oben angesprochenen geringen Aktivität der das Bleomycin inaktivierenden Hydrolase in einzelnen Geweben erklären sich die wesentlichen Nebenwirkungen der Substanz.

Die niedrige inaktivierende Potenz der Haut und die selbst in geringer Konzentration durch Bleomycin in der Haut entstehenden Sauerstoffradikale führen zu chronischen Hautschäden, die sich in Hyperpigmentierung, Hyperkeratose, Erythem und selten sogar in Ulzerationen äußern. Begleitende Hypästhesien, Hyperästhesien oder Parästhesien bilden sich nach Abbruch der Therapie nur in einem Teil der Fälle wieder zurück. Versuche, durch Messungen der Hydrolaseaktivität besonders gefährdete Patienten selektieren zu können, schlugen fehl. [110]

Ein weiteres Gewebe mit niedriger Hydrolaseaktivität ist die Lunge, die daher besonders vulnerabel gegenüber einer Therapie mit Bleomycin ist. Die gefürchtetste und in einigen Fällen tödlich verlaufende unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die interstitielle Pneumonitis mit nachfolgender Lungenfibrose [59]. Das Risiko eines solchen Ereignis ist dosisabhängig und steigt ab einer kumulativen Dosis von 300 Einheiten stark an. Das radiologische Bild kann vielgestaltig sein mit zum Beispiel nodulären, kavernösen oder infiltrativen Veränderungen. Die zu Grunde liegende gewebliche Veränderung ist eine interstitielle Fibrose.

Das klinische Bild kann sich sowohl bereits während der Therapie entwickeln, als auch erst nach Ende der Behandlung auftreten und in einigen Fällen auch noch monatelang nach absetzen der Substanz progredient sein. [89,90]

Die Therapie besteht in der Gabe von topischen und systemischen Steroiden, Bronchodilatoren und Antioxidantien. Untersuchungen mit hohem prädiktiven Wert zur Erfassung von Risikokollektiven für diese unerwünschten Behandlungseffekte gibt es noch nicht. Wichtig ist die Dokumentation des Organs vor und während der Therapie mittels bildgebenden Verfahren (CT) und Funktionsprüfungsmethoden (Lungenfunktionsprüfung mit Diffusionskapazität).

Die unter der Behandlung mit **Vincristin** auftretenden Nebenwirkungen sind in der Regel dosisabhängig und meist reversibel. Wegen des hepatischen Metabolismus und der vorwiegend biliären Ausscheidung der Substanz muß bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit einem verstärkten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gerechnet werden.

Der häufigste und dosislimitierende toxische Effekt des Vincristin ist eine periphere Neurotoxizität [130]. Die Häufigkeit eines solchen Ereignis steigt ab einem Alter der behandelten Patienten von mehr als 40 Jahren an und ist abhängig von der kumulativen Dosis. Dabei beginnen die Symptome bei Erwachsenen ab einer Dosis von 5-6 mg. Zu beachten allerdings ist, daß Lymphom-Patienten eine höhere Prädisposition zur Ausbildung der Neurotoxizität besitzen als Patienten mit anderen malignen Erkrankungen. [64]

Die ersten Symptome sind in der Regel symmetrische Sensibilitätsstörungen, (Kribbel-)Parästhesien und Taubheit der Finger und Zehen [41]. Als Pathologika finden sich erniedrigte Amplituden der Aktionspotentiale in sensorischen und motorischen peripheren Nerven sowie gesteigerte Latenz in distalen motorischen Einheiten.

Bei weiter fortgesetzter Therapie kann es zu Sehnenreflexverlusten, Ataxie und Paresen der distalen Gliedmaßen kommen. Gelegentlich konnten unter Therapie mit Vincristin cerebrale Krampfanfälle, verbunden mit Hypertonie beobachtet werden, auch einen Rindenblindheit mit Opticus-Atrophie sowie Hörverlust sind dokumentiert. [97]

Eine direkte intrathekale Applikation der Substanz führt zu massiver sensorischer und motorischer Neuropathie, zur Enzephalopathie und hat nicht selten tödliche Folgen.

Die beste Behandlung der Neurotoxizität ist die Reduktion der Noxe selbst. Die Versuche, eine Verminderung der Symptome zu erreichen durch begleitende Gabe von Thiamin, Vitamin B<sub>12</sub> oder Folsäure, brachten keinen wesentlichen Erfolg. Allein Glutamin-Säure scheint eine Verringerung der neurologischen Symptome und auch der Myelotoxizität bewirken zu können [55]. Methode der Wahl ist daher, in Abwägung zur Schwere und der

Behandlungsnotwendigkeit der Grundkrankheit, ein Therapieabbruch oder eine Verringerung der Dosis und/oder der Verabreichungsfrequenz.

Die Myelosuppression spielt bei diesem Präparat eine untergeordnete Rolle und ist nur in den seltensten Fällen (je nach Kombinationspartnern) der limitierende Faktor. Beobachtet werden eine dosisabhängige Anämie, Leukopenie und Thrombopenie.

Wie verschiedene andere Zytostatika so wird auch Vincristin in Zusammenhang gebracht mit dem Auftreten von koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkt unter Polychemotherapie, insbesondere bei Patienten, bei denen zuvor eine Bestrahlung des Mediastinum durchgeführt worden ist.

In engem Zusammenhang zur Neurotoxizität sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu sehen. Im Vordergrund stehen Obstipation, abdominelle Krämpfe, bis hin zum paralytischen Ileus. Des Weiteren ist die Therapie häufig verbunden mit einer reversiblen Alopezie (20%), gelegentlich kommt es zu Hautirritationen mit Erythem und Ödem. Massive Hautreaktionen bis hin zur Nekrose werden in der Regel nur Paravasate ausgelöst, die unbedingt zu vermeiden sind. [97]

Die wichtigste und dosislimitierende unerwünschte Wirkung von **Etoposid** ist eine dosisabhängige, reversible Knochenmarksuppression. Dabei wird bei annähernd 90% der Behandelten eine Leukopenie (Granulocytopenie) beobachtet, in 7-17% der Fälle ist die Leukozytenzahl auf unter 1.000/ $\mu$ l erniedrigt. Zwischen Tag 7-13 nach Therapie sind die niedrigsten Werte zu erwarten.

Auch eine Thrombopenie wird in ca. 40% der Fälle eintreten, in bis zu 20% mit Werten unter 50.000/ $\mu$ l. Dabei ist die Hämatotoxizität wegen der hohen Plasmaeiweißbindung abhängig von der Höhe des Serumalbumins [118]. In aller Regel ist am Tag 20 eine vollständige hämatologische Regeneration erfolgt.

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle sind in der Regel mild und gut beherrschbar. Bei einer Hochdosistherapie kann allerdings eine schwere Mukositis die nicht hämatologische dosislimitierende Komplikation darstellen. [97]

Weitere Nebenwirkungen sind eine reversible Alopezie (66%) und Effloreszenzen wie Erythem mit Pruritus oder auch urtikarielle Reaktionen.

Besondere Vorsicht geboten ist bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung, da bei diesem Kollektiv Herzrhythmusstörungen und Myokardinfarkte unter der Therapie mit Etoposid beobachtet wurden. [97]

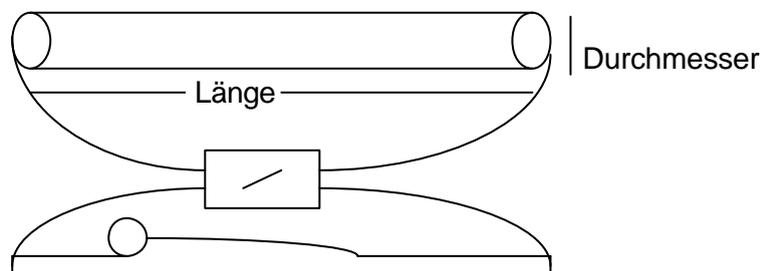
Eine Therapie mit Etoposid wird auch assoziiert mit dem Auftreten von nicht lymphozytären akuten Leukämien mit einer kurzen Latenz von nur 1-3 Jahren. Dabei handelt es sich um eine Monozytenleukämie oder um eine myelomonozytäre Leukämie die in etwa 50% der Fälle eine Translokation am Chromosom 11 (11q23) aufweist. [67,88]

## 2.3 Die Bioelektrische Impedanzanalyse

### 2.3.1 Physikalische Grundlagen

Grundlage der Entwicklung der Impedanzanalyse ist die Kenntnis, daß Wechselstrom, der an einen flüssigkeitsgefüllten Zylinder angelegt wird, durch die in der Flüssigkeit enthaltenen Ionen geleitet wird [79]. Der Widerstand ( $Z$ ), der an einem Zylinder besteht ist abhängig von dessen Länge und Durchmesser:

Abbildung 1:



nach: Scheltinga

Wenn Länge und Durchmesser bekannt sind, ergibt sich aus dem Widerstand das Volumen der Flüssigkeit, welches der Zylinder enthält. Wenn

ein Teil des Volumens durch Fett, einem sehr schlechten Leiter, ersetzt wird, steigt der Widerstand über dem Zylinder an.

Der menschliche Körper stellt eine „Serienschaltung“ von Zylindern (Arm, Rumpf, Bein) dar, deren Länge bekannt ist und deren Durchmesser relativ konstant ist. Folglich stellt der über der Länge des Körpers gemessene Widerstand das Flüssigkeitsvolumen des Körpers dar. [50,63]

Bei der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) am Menschen werden der induktive und kapazitive Widerstand von hochfrequentem Wechselstrom in einem organischen Körper gemessen. Unter Berücksichtigung von Körperlänge und Körpergewicht wird mittels empirisch ermittelter Regressionsgleichungen (geschlechtsspezifisch) die Körperzusammensetzung errechnet. [10,72]

Der Widerstand, den ein organischer Körper einem Wechselstrom entgegensetzt, wird als Impedanz (Z) bezeichnet. Diese Impedanz teilt sich auf in die Komponenten Resistance (R) und Reactance (Xc) und ist definiert als Wurzel aus  $R^2 + Xc^2$ :

$$Z = \sqrt{R^2 + Xc^2} \quad \text{oder} \quad Z^2 = R^2 + Xc^2$$

Die Impedanz ist abhängig von der Länge, der Querschnittsfläche und der Konfiguration des Leiters sowie von der Signalfrequenz des elektrischen Stroms. Während bei einer sehr niedrigen Frequenz der Strom fast ausschließlich durch den Extrazellulärraum fließt und die gemessene Impedanz nahezu allein durch die Resistance entsteht [71], nimmt mit steigender Signalfrequenz die Reactance zu und der Strom passiert sowohl den Extrazellulärraum als auch den Intrazellulärraum. Zellwände und Membranen besitzen dabei Eigenschaften, ähnliche denen eines elektrischen Kondensators. [85,86]

Erst bei sehr hohen Frequenzen wird die Impedanz wieder ausschließlich durch die Resistance bestimmt. [96,99]

Für die BIA – Messung am Menschen hat sich ein Wechselstrom von hoher Frequenz (50.000 Hz, oder 50 kHz) bei niedriger Stromstärke (800  $\mu$ A) als optimal erwiesen. Unter diesen Voraussetzungen ist sichergestellt, daß es zu keiner Erregung von Muskel – oder Nervenzellen kommen kann. [1,38,39,105]

### 2.3.2 Durchführung der Messung

Zur Durchführung der Messung wurde das Impedanz Analyse Gerät „Multi-Frequency Analyzer BIA 2000-M“ der Firma DATA Input benutzt.

Bei der in dieser Untersuchung verwendeten klassischen Ganzkörpermessung liegt der Patient entspannt auf dem Rücken, der Oberkörper ist leicht erhöht. Die Arme und Beine sind leicht abgespreizt, ohne dabei stromleitende Gegenstände zu berühren.

Je zwei Hautklebe-Elektroden werden dorsal an der rechten Hand und am rechten Fuß befestigt. Die Verbindung zum BIA-Gerät wird mittels Krokodilklemmen hergestellt.

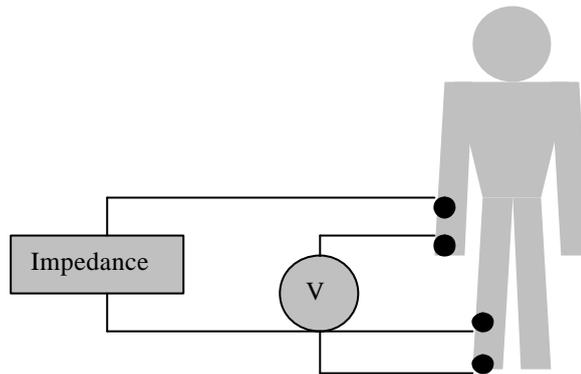
Durch diese Vier–Elektroden–Meßtechnik nach *Hoffer* wird der im Vergleich zum Körperwiderstand sehr große Hautwiderstand als Störgröße ausgeschaltet. [10,96]

Die distalen Elektroden dienen der Erzeugung des homogenen elektrischen Feldes. Dabei fließt Strom durch den Arm, den ipsilateralen Teil des Rumpfes und durch das Bein, und umgekehrt. Dem Stromfluß setzt der Körper Widerstand entgegen. Dieser wird an den proximalen Elektroden abgeleitet und kann als Resistance und Reactance am Gerät kurz nach Anlegen der Spannung abgelesen werden.

Die distale Elektrode wird an der Hand am proximalen Rand der Metacarpophalangealgelenke plaziert, am Fuß entsprechend am proximalen Rand der Metatarsophalangealgelenke.

Als anatomische Landmarke zur Positionierung der proximalen Elektroden dient an der oberen Extremität eine gedachte Linie durch den Processus styloideus, an der unteren Extremität eine gedachte Linie durch den Malleolus medialis. [71]

Abbildung 2:



nach: Shizgal

Die Messung der Patienten erfolgte jeweils vor Beginn der vier Chemotherapiezyklen.

In der Regel wurde der Patient am Morgen des ersten Tages des jeweiligen Zyklus vor Beginn der Therapie gemessen. War die Messung an diesen Tagen nicht möglich, erfolgte sie bis maximal 4 Tage vor dem Behandlungsbeginn. Um Fehler zu vermeiden, wurden Messung bei schon begonnener i.v. Therapie auch an der kontralateralen Seite nicht zur Auswertung herangezogen.

### 2.3.3 Berechnung der Körperzusammensetzung

Bei der Durchführung der Messung werden die Impedanz ( $Z$ ) und die Phasenverschiebung des Wechselstromes, ausgedrückt durch den Phasenwinkel ( $\alpha$ ) direkt ermittelt. [17,33]

Da bei der Messung sowohl die Frequenz als auch die Konfiguration des Leiters konstant bleiben, ist die Impedanz proportional der Länge des Leiters,

welche in diesem Modell vereinfacht mit der Körpergröße (Ht) des Patienten gleichgesetzt wird, und umgekehrt proportional zur Querschnittsfläche (A):

$$Z = ? \times Ht / A \quad \text{mit } ? = \text{spezifischer Widerstand (O} \times \text{cm)}$$

Durch Multiplikation mit Ht auf beiden Seiten und Ersetzen von Ht x A durch Volumen (V) erhält man:

$$Z = ? \times Ht^2 / V \quad \text{oder} \quad V = ? \times Ht^2 / Z$$

Da normalerweise die Resistance mit einem Anteil von 98% die entscheidende Teilkomponente der Impedanz darstellt, während die Reactance vernachlässigbar gering ist [99], kann Z durch R ersetzt werden:

$$V = ? \times Ht^2 / R$$

Die Magermasse (lean body mass = LBM) hat mit ihrem hohen Anteil an Elektrolyten und Wasser einen geringen Widerstand im Vergleich zu dem Isolator Fett. Die Resistance ist daher umgekehrt proportional dem Gesamtkörperwasser (total body water =TBW) und damit der Magermasse [82].

Unter Anwendung der obigen Gleichung finden *Hoffer* et al. [50] die beste Korrelation zwischen Gesamtkörperwasser und Impedanz für die Beziehung:

$$\mathbf{TBW = K1 \times Ht^2 / R} \quad \text{mit K1 = Konstante} \quad [22]$$

Mit diesem Ergebnis lassen sich nun zuverlässig weitere Kompartimente berechnen [73].

Unter der Voraussetzung einer konstanten Hydrierung von 73,2% wird aus dem Gesamtkörperwasser die Magermasse (LBM) errechnet [103,104]:

$$\mathbf{LBM = TBW / 0.73}$$

Das Gesamtkörperfett (GF) ergibt sich aus der Differenz zwischen Körpergewicht (KG) und Magermasse:

$$\mathbf{GF = KG - LBM}$$

Die Bestimmung der Zellmasse (body cell mass = BCM) ist auf Grund der Kondensatoreigenschaften der Zellmembranen möglich.

Die Impedanz setzt sich, wie oben bereits erwähnt, aus den beiden Widerstandskomponenten Resistance (R) und Reactance (Xc) zusammen. Bei der Resistance handelt es sich um den Widerstand, der in einer reinen Elektrolytlösung entstehen würde, die Reactance ist der kapazitive Anteil des Widerstandes, der an dem Kondensator Zellmembran entsteht.

Elektrolytlösung und Zellen stehen in der stromleitenden fettfreien Masse eines jeden menschlichen Organismus in einem bestimmten Verhältnis zueinander, das den Gesamtwiderstand des Stromes (Impedanz) bestimmt. Da beim Stromfluß die zellulären Elemente geladen und entladen werden, wird Strom gegen Spannung „phasenverschoben“. Der Anteil der zellulären Elemente in der fettfreien Masse läßt sich durch die Phasenverschiebung des Stromes berechnen. Der Phasenwinkel ( $\alpha$ ) ist das numerische Maß für die Phasenverschiebung [34]:

$$\alpha = \arctan(Xc / R) \times 180 / \pi$$

Unter Nutzung des Phasenwinkels ist die Berechnung der Zellmasse (BCM) als Teilkomponente der Magermasse wie folgt möglich:

$$\mathbf{BCM = K2 \times LBM \times \alpha} \quad \text{mit } K2 = \text{Konstante}$$

Die extrazelluläre Masse (ECM) besteht aus dem extrazellulären Wasser und den extrazellulären Festbestandteilen wie Bindegewebsfasern und Knochenfestsubstanz.

Aus den bisher errechneten Größen läßt sie sich ermitteln mit:

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

#### **2.3.4 Auswertung der Meßergebnisse**

Um die Einzelkompartimente zu errechnen, ist es notwendig, die im Rahmen der Messung erhobenen Parameter in ein Computerprogramm zu übertragen, welches dann die Berechnung durchführt.

Dabei werden vor der Messung das aktuelle Körpergewicht in Alltagskleidung, ohne Schuhe und Jacke mittels einer medizinischen Hebelwaage auf 0,1 kg genau und die Körperlänge mittels einer Meßlatte auf 0,01 m genau bestimmt sowie das Geschlecht dokumentiert.

Nach Anlegen der Spannung lassen sich die Meßwerte für die Resistance (R) und die Reactance (Xc) direkt ablesen.

Nun erfolgt die Erfassung der Daten Geschlecht, Körperlänge, -gewicht, Resistance und Reactance mit der vom Hersteller des Meßgerätes zur Verfügung gestellten Software. Diese berechnet mit empirisch ermittelten Regressionsgleichungen folgende Größen: Gesamtkörperwasser (TBW), Magermasse (LBM), extrazelluläre Masse (ECM), Zellmasse (BCM), ECM/BCM Ratio, Gesamtfettmasse (GF) und Phasenwinkel (a).

### **2.4 Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

#### **2.4.1 Definition unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Neben der Bestimmung der Körperkompartimente der Patienten mittels der BIA-Messung lag ein weiterer Schwerpunkt im Rahmen dieser Untersuchung auf der genauen Erfassung der unter der zytostatischen Therapie aufgetretenen unerwünschten Effekte der eingesetzten Substanzen.

Für die Einschätzung und Bewertung von Ereignissen unter der Therapie und für deren Dokumentation dienten die Toxizitätskriterien der WHO (CALGB Expanded Common Toxicity Criteria) als Grundlage [90]. Diese erfassen Nebenwirkungen an den verschiedensten Organsystemen, wie zum Beispiel Knochenmark, Haut, Gastrointestinaltrakt, Herz, Niere, Nervensystem sowie Infekte. Weiterhin erfolgt eine Graduierung von Grad 0 (= Normalbefund) bis Grad 4 (schwerste Nebenwirkungen, lebensbedrohlich). Diese Kriterien wurden dem Spektrum der UAW der in dieser Beobachtung zur Anwendung kommenden Zytostatika angepaßt.

Relevant bei dieser Untersuchung waren vorwiegend die unmittelbar bei der Applikation der Zytostatika und in zeitlich engem Zusammenhang zur Therapie auftretende Nebenwirkungen.

Beobachtet wurden Veränderungen der Körpertemperatur, Hauteffloreszenzen, Neurotoxizität und Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes.

Da die Behandlung als ambulante/teilstationäre Therapie durchgeführt werden sollte, wurden auch alle therapieassoziierten vollstationären Behandlungstage als unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Infektionen unter Therapie wurden unterschieden in viral, bakteriell und mykotisch und nach Schweregrad eingeteilt.

Die Hämtotoxizität als eine wichtige unerwünschte Wirkung unter der zytostatischen Therapie wurde an Hand der Dauer der Therapiepause zwischen den vier Zyklen erfaßt.

Die Behandlung des M. Hodgkin mit dem EBOEP-Protokoll sieht eine Intervall von 14 Tagen zwischen den einzelnen Therapieeinheiten vor. Eine erneute Gabe der zytostatischen Medikation setzt allerdings einen hinreichende Regeneration des Blutbildes voraus. Ein Abfall insbesondere der neutrophilen Granulocyten nach Therapie ist typisch für die eingesetzten Pharmaka (Phtise). [89]

Bleibt der adäquate Anstieg zum vorgesehenen Zeitpunkt noch aus, muß der Beginn des nächsten Zyklus verschoben werden.

Mußte also der Therapieabstand wegen unzureichender Regeneration verlängert werden, wurden die Tage als Indikator für die Schwere der Hämatotoxizität gewertet. Verlängerte sich der Abstand aus anderen Gründen, wurde dies nicht als UAW gewertet.

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde durch den behandelnden Arzt der Onkologischen Ambulanz dokumentiert und darüber hinaus wurde der Patient vor dem nächsten Zyklus noch einmal an Hand des Nebenwirkungskataloges zu unerwünschten Ereignissen nach der letzten Behandlungseinheit befragt und untersucht.

Unter Berücksichtigung der zu erwartenden Nebenwirkung bei der hier verwendeten Therapie wurde eine Tabelle in Anlehnung an den WHO – Katalog entwickelt.

- Dauer der Therapiepause wegen Hämatotoxizität
- Körpertemperatur
- Hautveränderungen
- Mykotische Infektionen
- Bakterielle Infektionen
- Virale Infektionen
- Neurotoxizität
- Obstipation
- Stationäre Behandlung

#### **2.4.2 Erfassung mittels absoluter Zahl unerwünschter Ereignisse**

Die unerwünschten Ereignisse wurden jeweils vor Beginn des nächsten Zyklus dokumentiert. An Hand der unten stehenden Tabelle wurde jede Nebenwirkung erfaßt, der jeweiligen Gruppe zugeordnet und in ihrer Schwere nach Grad I – IV beurteilt.

Am Ende der Therapie wurden die nach jedem Zyklus aufgetretenen Ereignisse des jeweiligen Schweregrades addiert.

Zur Auswertung herangezogen wurde die Anzahl der unerwünschten Ereignisse des Schweregrades I – IV nach jedem Zyklus und die Summe derer nach Abschluß der vier Behandlungszyklen.

Tabelle 5: Übersicht der erfaßten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

	Normal	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Dauer der Therapiepause wegen Hämatoxizität	bis 14 Tage	bis 17 Tage	bis 20 Tage	bis 23 Tage	ab 24 Tage
Körpertemperatur	normal	bis 38° Celsius	bis 40° Celsius	über 40° Celsius	mit Hypotonien
Hautveränderungen	keine	Erythem	Schuppung/Bläschen Pruritus	Ulzeration	Exfoliative Dermatitis Nekrose
Mykotische Infektion	keine	leicht (z.B. Mundsoor)	Mäßig (z.B. Ösophagealsoor)	schwer (z.B. Ösophagitis )	schwer mit Hypotension
Bakterielle Infektion	keine	leicht	Mäßig (z.B. Pneumonie )	schwer (z.B. Bakteriämie )	schwer mit Hypotension
Virale Infektion	keine	leicht (z.B. Herpes labialis)	Mäßig (z.B. Zooster)	schwer	schwer mit Hypotension
Neurotoxizität	keine	Paresthesien u./o. Reflexabschwächung	Schwere Paresthesien u./o. Muskelschwäche	Paresen	Paralyse
Obstipation	keine	gering	Stuhlverhalt > 3 Tage	Stuhlverhalt > 4 Tage	Stuhlverhalt mit Erbrechen
Stationäre Behandlung	bis 3 Tage	bis 5 Tage	bis 7 Tage	bis 9 Tage	mehr als 9 Tage

### 2.4.3 Aufstellung eines Nebenwirkungsscore

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der unerwünschten Ereignisse zwischen den einzelnen Patienten zu ermöglichen wurde zusätzlich ein Gesamtscore errechnet.

Dabei gingen alle Ereignisse während der Therapie mit einem Punktwert in den Score ein. Die Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkung spiegelt sich in der Anzahl der Punkte pro Ereignis wieder. Dabei entsprach der Punktwert dem Schweregrad der Nebenwirkungstabelle:

Grad I: 1 Punkt  
 Grad II: 2 Punkte  
 Grad III: 3 Punkte  
 Grad IV: 4 Punkte

## **2.5 Statistische Methoden zur Signifikanzbestimmung**

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels der Spearman-Rangkorrelation, errechnet über das Statistikprogramm SPSS für Windows. Mittelwerte und Standardabweichungen sind angegeben.

## **3. ERGEBNISSE**

### **3.1 Ergebnisse der BIA - Messung aller Tumorpatienten**

#### **3.1.1 Unterschiede in der Körperzusammensetzung**

Die Hypothese, daß die Anzahl und die Schwere unerwünschter Ereignisse abhängig ist von der relativen Dosis der zytostatischen Therapie, bezogen auf die BCM als Teilkompartiment des Körpers, geht von der Überlegung aus, daß die Körperzusammensetzung und damit die Verteilung des Körpergewichts auf die einzelnen Kompartimente in einem Kollektiv von Tumorpatienten stark variiert.

Um dies zu zeigen, wurden 23 Patienten mit malignen Erkrankungen vor Einleitung einer zytostatischen Therapie mit der BIA-Methode gemessen. Es handelt sich dabei um 13 Patienten mit einem Morbus Hodgkin, acht Patienten mit einem Bronchialkarzinom, einem Patienten mit einem Non-Hodgkin Lymphom und einem Patienten mit einem malignen Melanom.

Unabhängig von der Art der malignen Erkrankung zeigen die folgenden Grafiken die großen Unterschiede in der Körperzusammensetzung der Patienten.

Dabei werden in der Darstellung die drei Kompartimente Fett, extrazelluläre Masse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) gezeigt. Das jeweilige Körpergewicht ist mit 100% angegeben und die einzelnen Kompartimente mit deren prozentualen Anteilen am Körpergewicht dargestellt. Die jeweiligen absoluten Werte (in kg) sind im Diagramm angegeben.

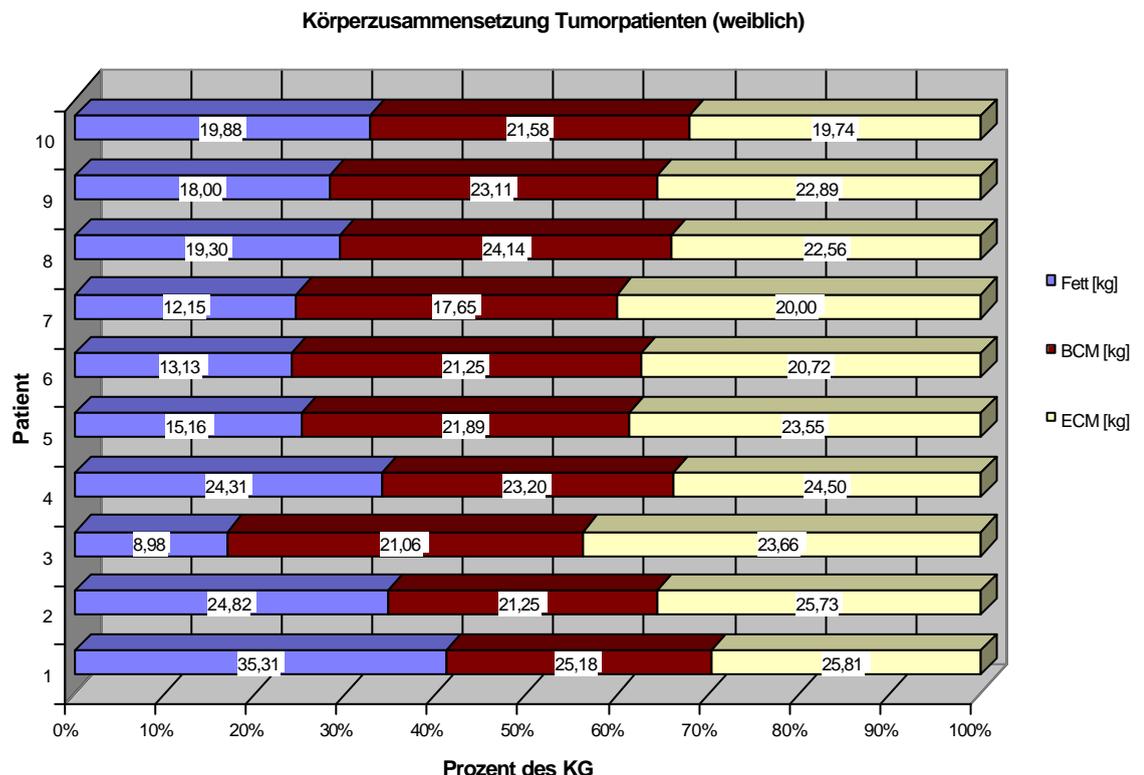
Da bei Frauen der Fettanteil am Körpergewicht in der Regel um ca. 8,4% [10] höher ist als bei Männern, wurden Frauen und Männer zur besseren Vergleichbarkeit getrennt dargestellt.

Tabelle 6:

Patient	Initialen	Gewicht [kg]	KOF [m <sup>2</sup> ]	Fett [kg]	Fett [%]	FFM [kg]	BCM [kg]	ECM [kg]	TBW [L]
1	AA	86,30	1,96	35,31	40,9	50,99	25,18	25,81	37,33
2	BM	71,80	1,82	24,82	34,6	46,98	21,25	25,73	34,39
3	RS	53,70	1,56	8,98	16,7	44,72	21,06	23,66	32,74
4	BM	72,00	1,88	24,31	33,8	47,69	23,20	24,50	34,91
5	FN	60,60	1,75	15,16	25,0	45,44	21,89	23,55	33,26
6	GA	55,10	1,46	13,13	23,8	41,97	21,25	20,72	30,72
7	HU	49,80	1,48	12,15	24,4	37,65	17,65	20,00	27,56
8	HD	66,00	1,71	19,30	29,2	46,70	24,14	22,56	34,18
9	KP	64,00	1,69	18,00	28,1	46,00	23,11	22,89	33,67
10	ZM	61,20	1,64	19,88	32,5	41,32	21,58	19,74	30,24
Mittelwert		64,05	1,70	19,10	28,90	44,95	22,03	22,92	32,90
Standardabw.		10,71	0,17	7,65	6,86	3,77	2,07	2,19	2,76

Eigenschaften der weiblichen Tumorpatienten vor Beginn einer zytostatischen Therapie. Die Körperkompartimente wurden mittels der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) bestimmt.

Abbildung 3:



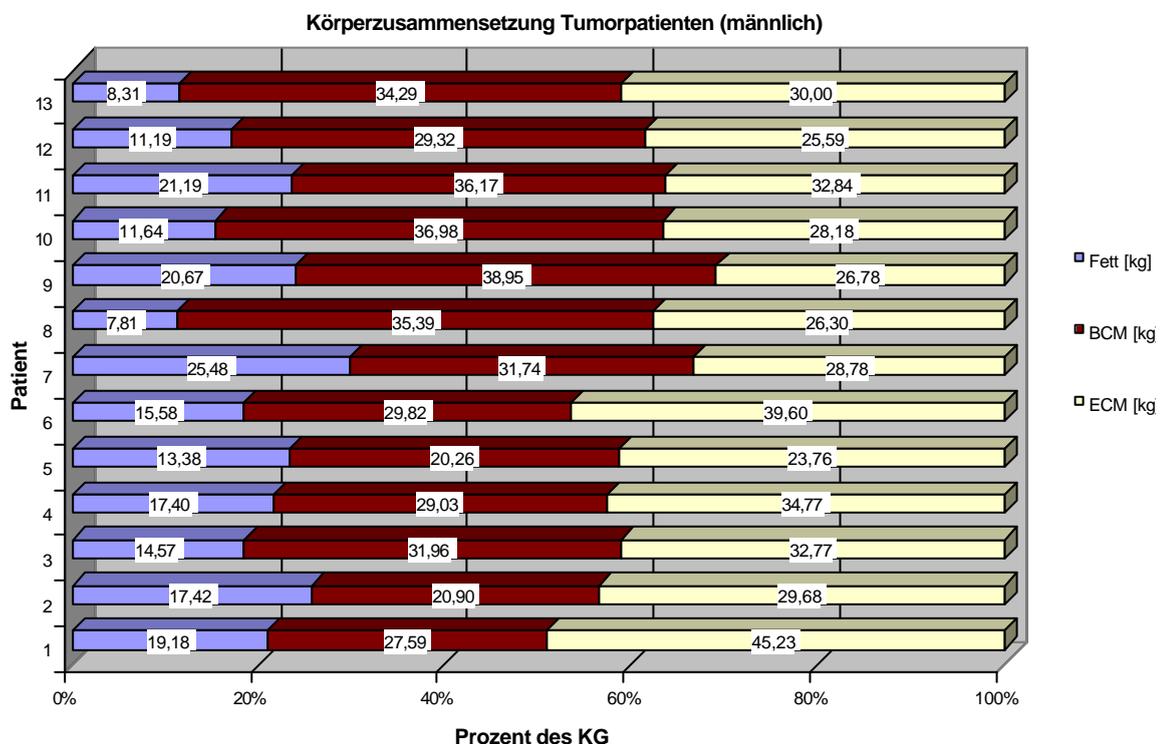
Gezeigt ist die Körperzusammensetzung der einzelnen Tumorpatientinnen. Das Körpergewicht wurde gleich 100% gesetzt, der Anteil der Einzelkompartimente (Fett, BCM, ECM) an diesen 100% graphisch dargestellt. Die absoluten Werte der Kompartimente sind (in kg) angegeben.

Tabelle 7:

Patient	Initialen	Gewicht [kg]	KOF [m <sup>2</sup> ]	Fett [kg]	Fett [%]	FFM [kg]	BCM [kg]	ECM [kg]	TBW [L]
1	BT	92,00	2,19	19,18	20,8	72,82	27,59	45,23	53,30
2	MS	68,00	1,88	17,42	25,6	50,58	20,90	29,68	37,03
3	NB	79,30	2,05	14,57	18,4	64,73	31,96	32,77	47,38
4	RP	81,20	2,06	17,40	21,4	63,80	29,03	34,77	46,70
5	WP	57,40	1,64	13,38	23,3	44,02	20,26	23,76	32,22
6	SJ	85,00	2,12	15,58	18,3	69,42	29,82	39,60	50,82
7	SR	86,00	2,10	25,48	29,6	60,52	31,74	28,78	44,30
8	FS	69,50	1,82	7,81	11,2	61,69	35,39	26,30	45,15
9	MN	86,40	2,00	20,67	23,9	65,73	38,95	26,78	48,12
10	RL	76,80	2,00	11,64	15,2	65,16	36,98	28,18	47,70
11	UD	90,20	1,94	21,19	23,5	69,01	36,17	32,84	50,51
12	WJ	66,10	1,80	11,19	16,9	54,91	29,32	25,59	40,19
13	WD	72,60	1,90	8,31	11,4	64,29	34,29	30,00	47,06
Mittelwert		77,73	1,96	15,68	19,98	62,05	30,95	31,10	45,42
Standardabw.		10,44	0,15	5,23	5,43	8,00	5,73	6,02	5,85

Eigenschaften der männlichen Tumorpatienten vor Beginn einer zytostatischen Therapie. Die Körperkompartimente wurden mittels der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) bestimmt.

Abbildung 4:



Gezeigt ist die Körperzusammensetzung der einzelnen Tumorpatienten. Das Körpergewicht wurde gleich 100% gesetzt, der Anteil der Einzelkompartimente (Fett, BCM, ECM) an diesen 100% graphisch dargestellt. Die absoluten Werte der Kompartimente sind (in kg) angegeben.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Tumorpatienten mittels der Bioelektrischen Impedanzanalyse zeigen deutliche Unterschiede in der Körperzusammensetzung.

So ergaben die Messungen einen minimalen prozentualen Fettanteil von 11,2% des Körpergewichtes bei einem männlichen Patient, der maximale Fettanteil betrug 40,9% bei einer weiblichen Patientin.

Bei den weiblichen Patienten lag der Fettanteil zwischen 16,7 und 40,9% des Körpergewichtes (Mittelwert: 28,9; Standardabweichung: 6,86), bei den männlichen Patienten reichte die Spannbreite des prozentualen Fettanteils am Körpergewicht von 11,2 bis 29,6% (Mittelwert: 19,98 Standardabweichung: 5,43).

Ein Vergleich zwischen den Geschlechtern ist, wegen der größeren Fettmasse, bei Frauen nur bedingt zulässig. In dieser Studie allerdings wird die Körperzusammensetzung in Bezug gebracht zur Dosis der Chemotherapeutika und den dadurch entstehenden unerwünschten Wirkungen. Bei der üblichen Dosisfindung in der Onkologie bleibt das Geschlecht ebenfalls unberücksichtigt, so daß im Rahmen dieser hier speziell untersuchten Fragestellung das Geschlecht unberücksichtigt bleiben kann.

### **3.1.2 Ergebnisse der Bestimmung des Einzelkompartimentes BCM**

Bei der Bestimmung der einzelnen Kompartimente mit der Bioelektrischen Impedanzanalyse galt das Hauptaugenmerk der Körperzellmasse. Wie bereits oben erläutert, handelt es sich bei der Zellmasse (BCM) um die metabolisch aktive Komponente des Körpers. Sie ist definiert als die Summe aller Sauerstoff verbrauchenden, kaliumreichen, Glukose oxidierenden Zellen, die den Grundumsatz des Körpers bestimmen. Darin enthalten sind z.B. die Zellen der glatten und gestreiften Muskulatur, der inneren Organe,

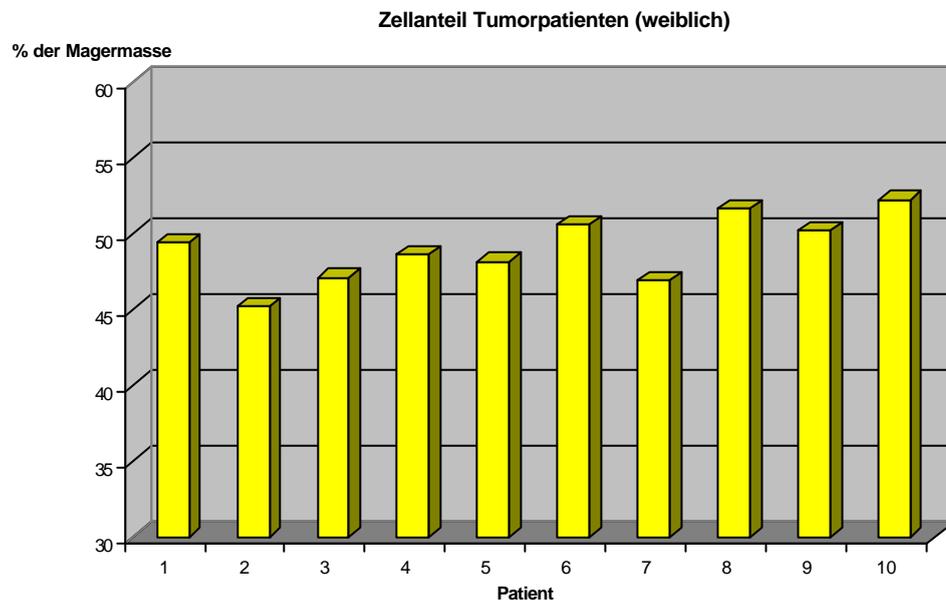
des Nervensystems, des Gastrointestinaltrakts und des hämatopoetischen Systems.

Dieses Kompartiment beinhaltet also die im Falle einer malignen Erkrankung betroffenen Gewebe und stellt damit gleichzeitig das Zielkompartiment für eine zytostatische Therapie dar.

Um Unterschiede in diesem Zielkompartiment zu zeigen, wurde getrennt nach Geschlecht, einmal der prozentuale Anteil der Zellmasse an der Magermasse (LBM) dargestellt und zum anderen die BCM in Kilogramm der einzelnen Patienten miteinander verglichen.

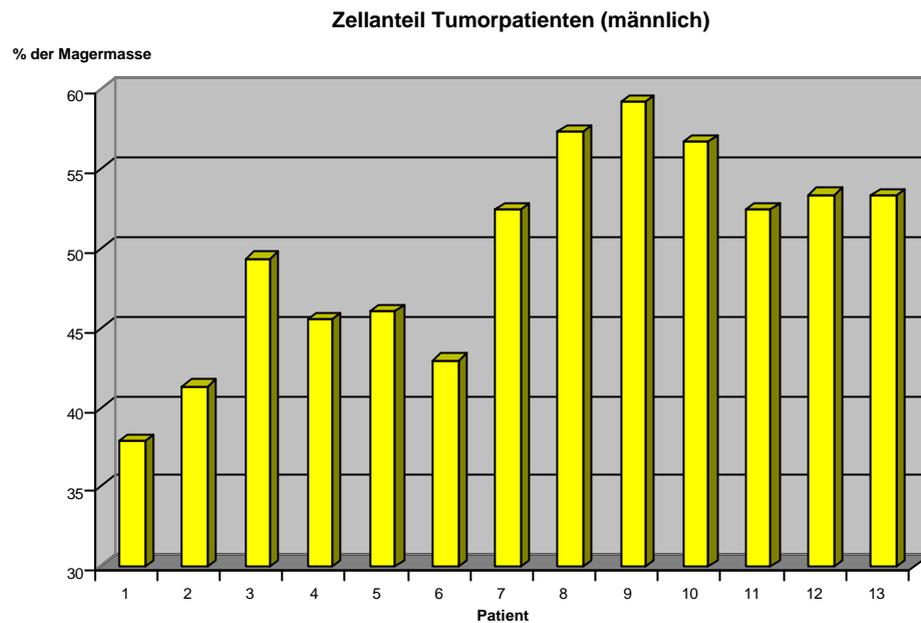
Bei der prozentualen Bestimmung der Zellmasse an der Magermasse, also der fettfreien Masse, wird die Frage berücksichtigt, ob bereits die Bestimmung dieses Kompartimentes den individuellen Zellanteil hinreichend berücksichtigt.

Abbildung 5:



Die Abbildung zeigt den Anteil der Körperzellmasse (in % der Magermasse; LBM) der weiblichen Tumorpatienten.

Abbildung 6:



Die Abbildung zeigt den Anteil der Körperzellmasse (in % der Magermasse, LBM) der männlichen Tumorkranken.

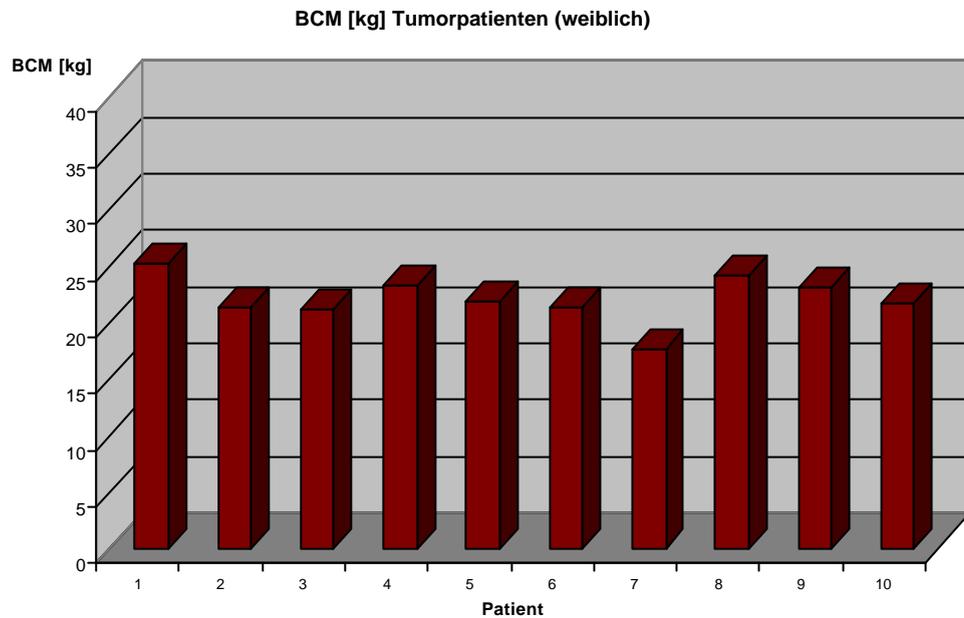
Die Ermittlung der Zellmasse zeigt deutliche Unterschiede in ihrem prozentualen Anteil an der Magermasse. Dabei liegt der Mittelwert des Zellanteils bei den Frauen bei 49,02% (Standardabweichung 2,24) und der Mittelwert der Männer bei 49,85%, wobei die Spannweite der Werte bei den männlichen Patienten mit einem maximalen Anteil von 59,3% und einem minimalen Anteil von nur 37,9% (Standardabweichung 6,63) deutlich größer ist als die der weiblichen Patienten. Bei diesen liegt der Zellanteil zwischen 45,2% und 52,2%.

Es zeigt sich also, daß eine Bestimmung der Körperzusammensetzung im Sinne eines Drei-Kompartiment-Modells mit einer weiteren Differenzierung der Magermasse sinnvoll ist, da eine Unterscheidung von Fett- und Magermasse alleine keine sicheren Schlüsse zum Zellanteil zuläßt, wie obige Unterschiede beweisen.

Als weitere Darstellung der Unterschiede in der Zellmasse bei Patienten mit malignen Erkrankung zeigen die beiden folgenden Abbildungen den

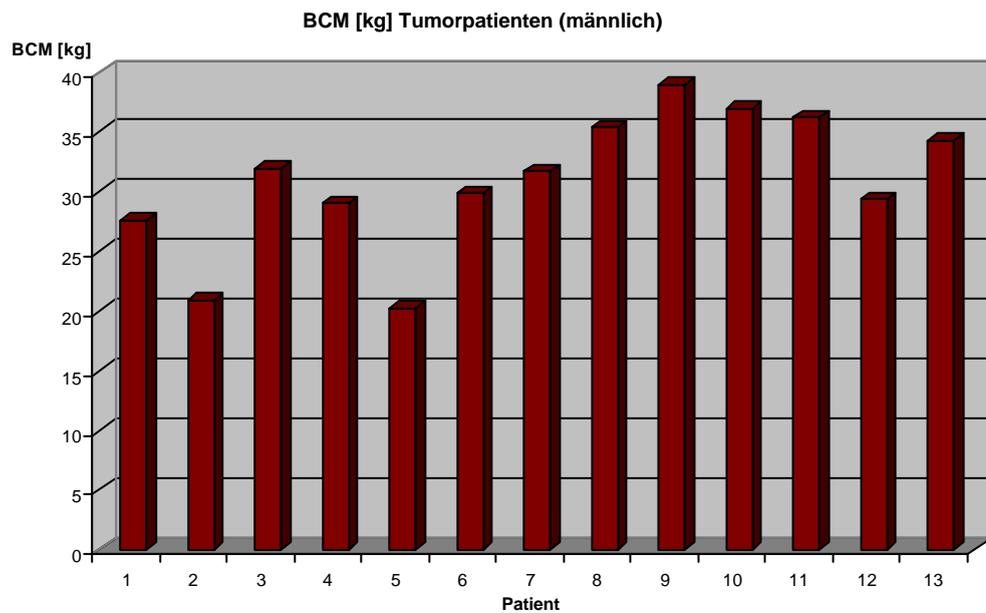
absoluten Zellanteil der mit der Bioelektrischen Impedanzanalyse gemessenen Patienten in Kilogramm.

Abbildung 7:



Gezeigt ist die Zellmasse der weiblichen Tumorpatientinnen in Kilogramm [kg]. Mittelwert: 22,03 kg, Standardabweichung: 2,07

Abbildung 8:



Gezeigt ist die Zellmasse der männlichen Tumorpatientinnen in Kilogramm [kg]. Mittelwert: 30,95 kg, Standardabweichung: 5,73

Bei der Bestimmung der absoluten Werte der Körperzellmasse in Kilogramm zeigen sich insbesondere im männlichen Kollektiv deutliche Unterschiede in der Größe der BCM bei den einzelnen Patienten. Die Werte reichen hier von 20,26 kg bis hin zu einer Zellmasse von 38,95 kg.

Der Zellanteil liegt bei den weiblichen Patienten, entsprechend den bereits oben dargelegten Geschlechtsunterschieden in der Körperzusammensetzung erwartungsgemäß mit einem Mittelwert von 22,03 kg deutlich niedriger als der bei Männern. Das Kollektiv der Frauen ist im Zellanteil deutlich homogener mit einer Standardabweichung von nur 2,07.

Unterschiede in der Konstitution und der Körperzusammensetzung der jeweiligen Patienten versucht man im Rahmen der Dosisfindung vor einer Chemotherapie dadurch zu berücksichtigen, daß die Menge des zu applizierenden Zytostatikums in der Regel nicht nach dem Körpergewicht, sondern nach der Körperoberfläche (KOF) berechnet wird.

Diese wird ermittelt nach einer Formel von DuBois et al. (Arch Intern Med 17, 1916) in die Körpergewicht und Körpergröße des Patienten eingehen.

Um zu untersuchen, ob die Bestimmung der Körperoberfläche die Unterschiede in der Körperzusammensetzung, insbesondere die Unterschiede in der Zellmasse hinreichend berücksichtigt, wurde der Quotient aus Zellmasse und Körperoberfläche gebildet (BCM/KOF). Wenn sich die verschiedenen Anteile an Zellmasse in der Körperoberflächenberechnung widerspiegeln würden, hätte der zu erwartenden Quotient aus BCM und Körperoberfläche bei allen Patienten annähernd den gleichen Wert.

Abbildung 9:

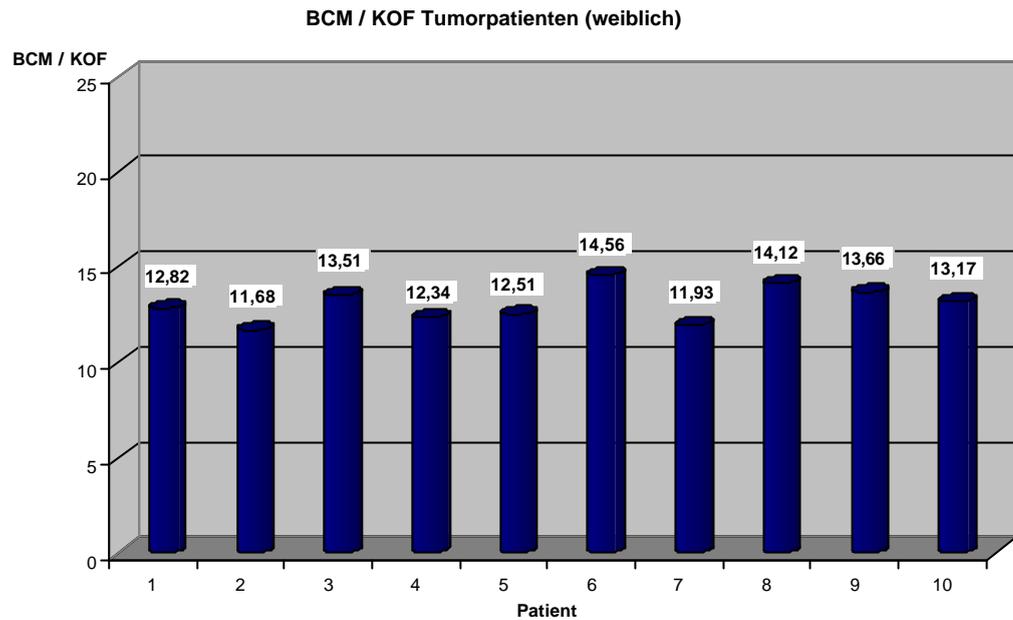
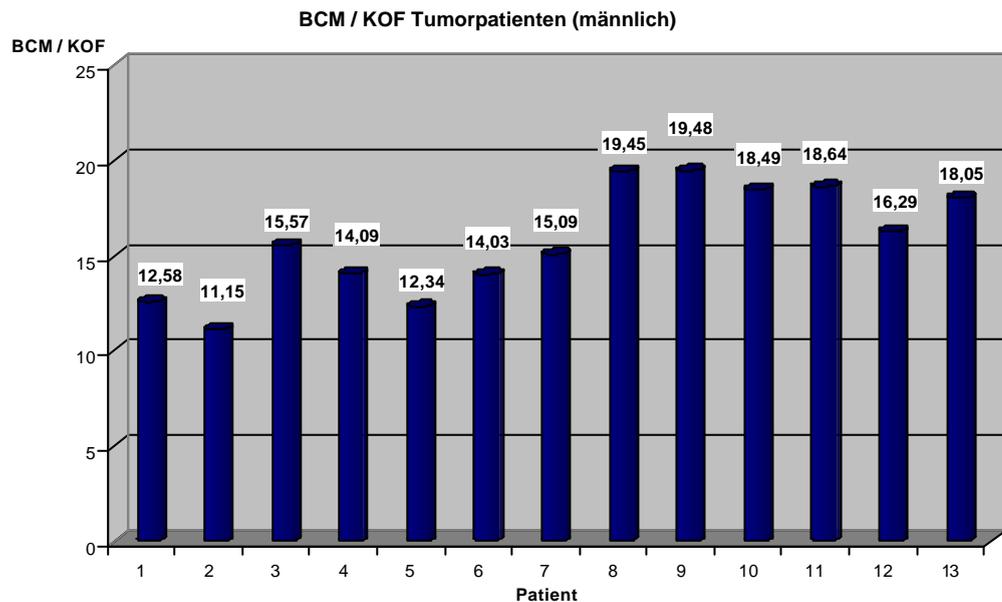


Abbildung 10:



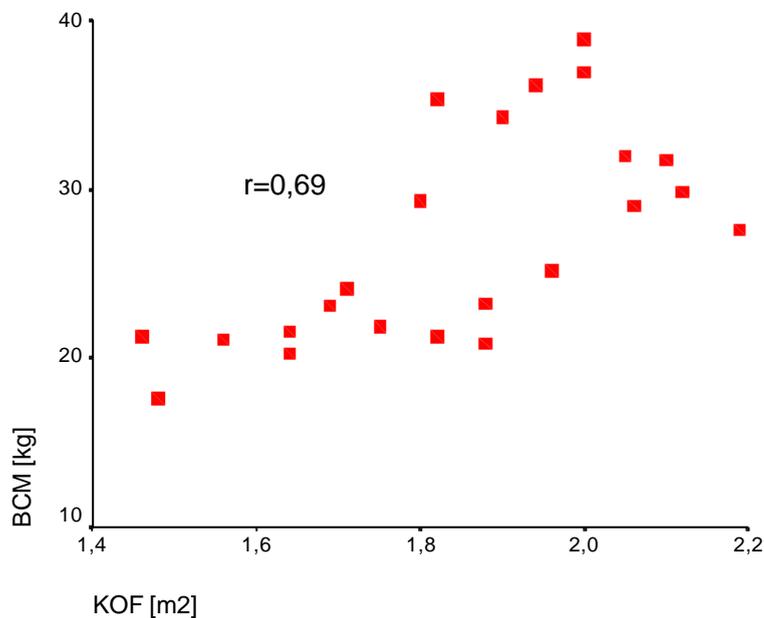
Die beiden Abbildungen zeigen den Quotienten aus Körperoberfläche (KOF) und Körperzellmasse (BCM) bei weiblichen (oben) und männlichen (unten) Tumorpatienten

Setzt man also in obiger Weise die Zellmasse der Patienten und Patientinnen (in Kilogramm) in Bezug zur ermittelten Körperoberfläche zeigt sich, daß eine hinreichende Berücksichtigung der unterschiedlichen Körperzusammensetzung, insbesondere der Zellmasse durch die Berechnung der

Körperoberfläche nicht gewährleistet ist. Der Quotient BCM/KOF reicht bei den Frauen von 11,68 bis 14,56 und bei den Männern von 11,15 bis 19,48. Damit liegt der niedrigste Wert für die Beziehung BCM/KOF nicht im weiblichen Kollektiv, wie man es wegen der geringeren Zellmasse bei Frauen erwartet hätte.

Ermittelt man den Zusammenhang zwischen der Zellmasse (BCM) und der Körperoberfläche aller gemessenen Tumorpatienten zeigt sich nur eine mäßige Korrelation dieser beiden Parameter in diesem Kollektiv.

Abbildung 11:



Dargestellt ist die Korrelation zwischen der Körperoberfläche (KOF) und der Zellmasse (BCM) aller Tumorpatienten.  $r = 0,69$

### 3.2 Meßergebnisse des M. Hodgkin – Kollektivs

In den vorangegangenen Darstellungen konnte gezeigt werden, daß Tumorpatienten vor Beginn einer Chemotherapie in ihrer Körperzusammensetzung deutliche Unterschiede aufweisen. Weiter wurde deutlich, daß die Bestimmung der Körperoberfläche, die in der Hämatologie/Onkologie übliche Art der besseren Berücksichtigung der

individuellen Körpereigenschaften der Patienten, nicht in der Lage ist, Unterschiede z.B. in der Zellmasse ausreichend zu berücksichtigen.

Im Weiteren werden nun Daten eines homogenen Kollektivs gezeigt, welches sowohl vor Beginn der Therapie mit der bioelektrischen Impedanzanalyse untersucht wurde als auch begleitend während der Therapie vor jedem Behandlungszyklus.

Ausgewählt aus dem gesamten Tumorkollektiv für diese Verlaufsbeobachtung wurden elf Patienten mit der Diagnose M. Hodgkin. Es handelt sich dabei um fünf Frauen und sechs Männer im Alter von 21 bis 63 Jahren mit dem Stadium I A bis II B, die nach Diagnosesicherung mit vier Zyklen EBOEP behandelt wurden.

### 3.2.1 Vor Beginn der Therapie

Betrachtet man die durch die Bioelektrische Impedanzanalyse ermittelten Ausgangswerte der Einzelkompartimente des Hodgkin-Kollektivs, bestätigen sich die schon im Gesamtkollektiv gezeigten Unterschiede der Patienten in ihrer Körperzusammensetzung.

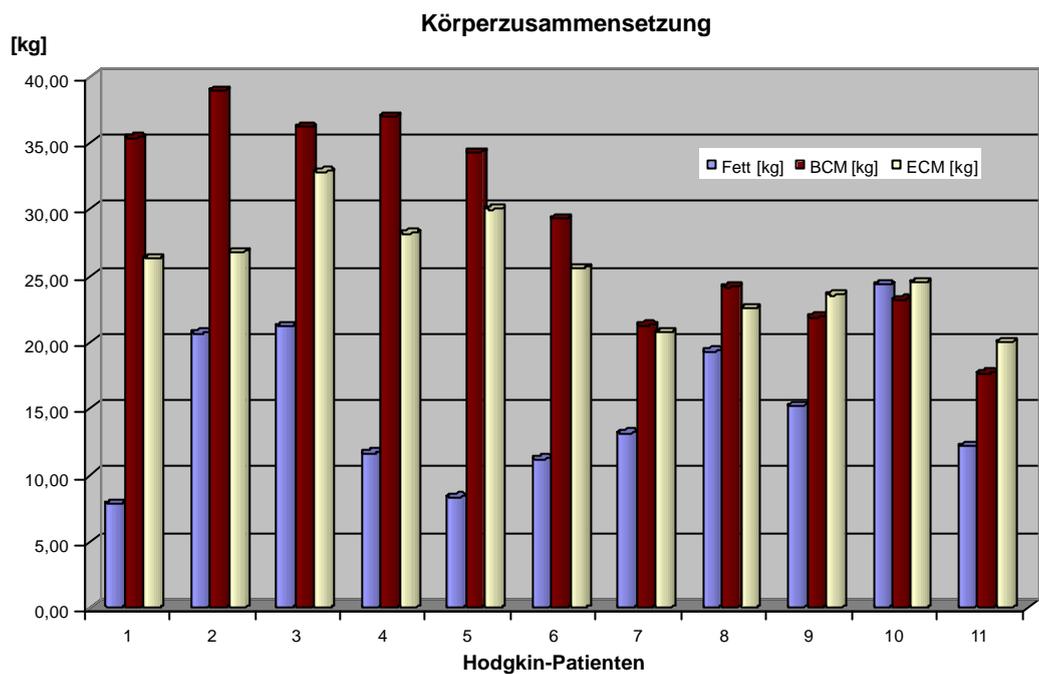
*Tabelle 8:*

Patient	Initialen	Gewicht [kg]	KOF [m <sup>2</sup> ]	Fett [kg]	Fett [%]	FFM [kg]	BCM [kg]	ECM [kg]	TBW [L]
1	FS	69,50	1,82	7,81	11,2	61,69	35,39	26,30	45,15
2	MN	86,40	2,00	20,67	23,9	65,73	38,95	26,78	48,12
3	UD	90,20	1,94	21,19	23,5	69,01	36,17	32,84	50,51
4	RL	76,80	2,00	11,64	15,2	65,16	36,98	28,18	47,70
5	WD	72,60	1,90	8,31	11,4	64,29	34,29	30,00	47,06
6	WJ	66,10	1,80	11,19	16,9	54,91	29,32	25,59	40,19
7	GA	55,10	1,46	13,13	23,8	41,97	21,25	20,72	30,72
8	HD	66,00	1,71	19,30	29,2	46,70	24,14	22,56	34,18
9	FN	60,60	1,75	15,16	25,0	45,44	21,89	23,55	33,26
10	BM	72,00	1,88	24,31	33,8	47,69	23,20	24,50	34,91
11	HU	49,80	1,48	12,15	24,4	37,65	17,65	20,00	27,56
Mittelwert		60,90	1,68	18,23	29,08	42,67	20,42	22,25	31,24
Standardabw.		15,70	0,28	8,60	6,63	7,10	3,92	3,18	5,20

*Eigenschaften des Hodgkin - Kollektivs vor Beginn einer zytostatischen Therapie mit EBOEP. Die Körperkompartimente wurden mittels der Bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) bestimmt.*

In der folgenden graphischen Darstellung der Körperzusammensetzung der einzelnen Hodgkin-Patienten wurden die Kompartimente Fett, Zellmasse und extrazelluläre Masse als Bestandteile des Gesamtkörpergewichtes dargestellt. Die Zellmasse der Patienten ist stark unterschiedlich und reicht in diesem Kollektiv von 17,65 kg bis zu 38,95 kg.

Abbildung 12:



Die Abbildung zeigt die individuelle Körperzusammensetzung (Fett [kg], Zellmasse [kg], extrazelluläre Masse [kg]) der Patienten mit Morbus Hodgkin vor Beginn einer zytostatischen Therapie.

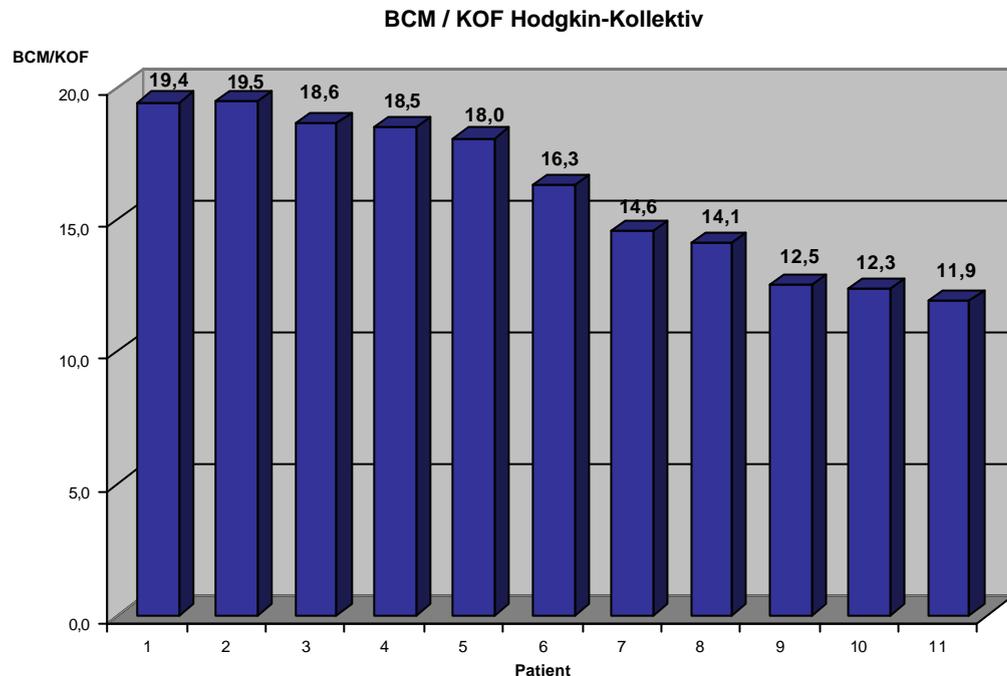
### 3.2.2 Vergleich zwischen Körperoberfläche und BCM

Bildet man nun wie im Gesamtkollektiv den Quotienten aus Zellmasse und Körperoberfläche, so zeigt sich auch in der Gruppe der Hodgkin-Patienten, daß die Bestimmung der Körperoberfläche den unterschiedlichen Anteil der Zellmasse der einzelnen untersuchten Personen nicht hinreichend berücksichtigt.

Man würde auch hier gleiche Werte für den Quotienten BCM / KOF bei allen Individuen erwarten, wenn der unterschiedliche Anteil der Zellmasse der

einzelnen Patienten in der Bestimmung der Körperoberfläche seinen Niederschlag finden würde.

Abbildung 13:

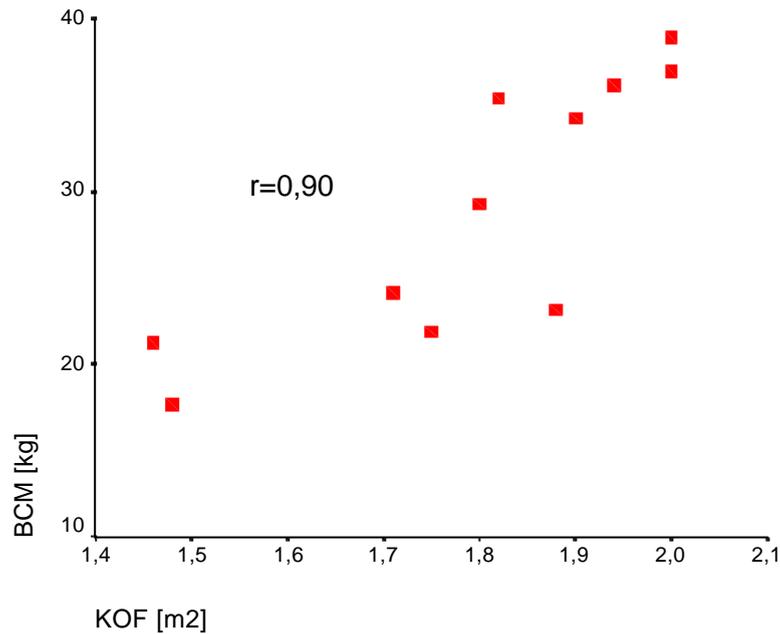


Die Abbildung zeigt den Quotienten aus Körperoberfläche (KOF) und Körperzellmasse (BCM) bei Tumorpatienten mit der Diagnose M. Hodgkin.

Es zeigen sich in diesem Kollektiv bei der Bestimmung des Quotienten aus BCM und KOF deutliche Unterschiede bei einem Maximalwert von 19,4 und einem Minimalwert von 11,9. Dies verdeutlicht, daß allein mit der Bestimmung der Körperoberfläche bei dieser Patientengruppe die individuellen Unterschiede im Gehalt an Zellmasse nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Bestimmt man nun die Korrelation der beiden Parameter und vergleicht sie mit der des Gesamtkollektiv, dann zeigt sich in der relativ homogenen Gruppe der Hodgkin-Patienten eine deutlich bessere Korrelation ( $r=0,90$  vs  $r=0,69$ ) der Körperoberfläche und der Zellmasse als dies im gesamten Tumorkollektiv der Fall ist.

Abbildung 14:



Dargestellt ist die Korrelation von Körperoberfläche (KOF) und Zellmasse (BCM) innerhalb des Hodgkin-Kollektivs.  $r = 0,90$

### 3.2.3 Veränderungen unter Therapie

Mit den Messungen vor Beginn einer Therapie konnte also gezeigt werden, daß deutliche Unterschiede in der Körperzusammensetzung, insbesondere im Anteil an Zellmasse bei Patienten mit der Diagnose Morbus Hodgkin bestehen.

Da die Patienten an einer malignen Erkrankung leiden und im weiteren Verlauf einer intensiven zytotoxischen Therapie unterzogen wurden, war auch der Verlauf des Zellanteils der einzelnen Patienten von Interesse. Bei Patienten mit AIDS konnte ja gerade mit der bioelektrischen Impedanzanalyse gezeigt werden, wie es im Verlauf der Erkrankung zu einem zunehmenden Verlust an Zellmasse kommt (waisting).

Um nachzuweisen, ob auch bei Patienten mit M. Hodgkin ein vergleichbares Phänomen zu beobachten ist, erfolgte die BIA – Messung vor jedem der vier

Chemotherapiezyklen und die Körperzellmasse wurde im Verlauf jeweils bestimmt.

Abbildung 15:

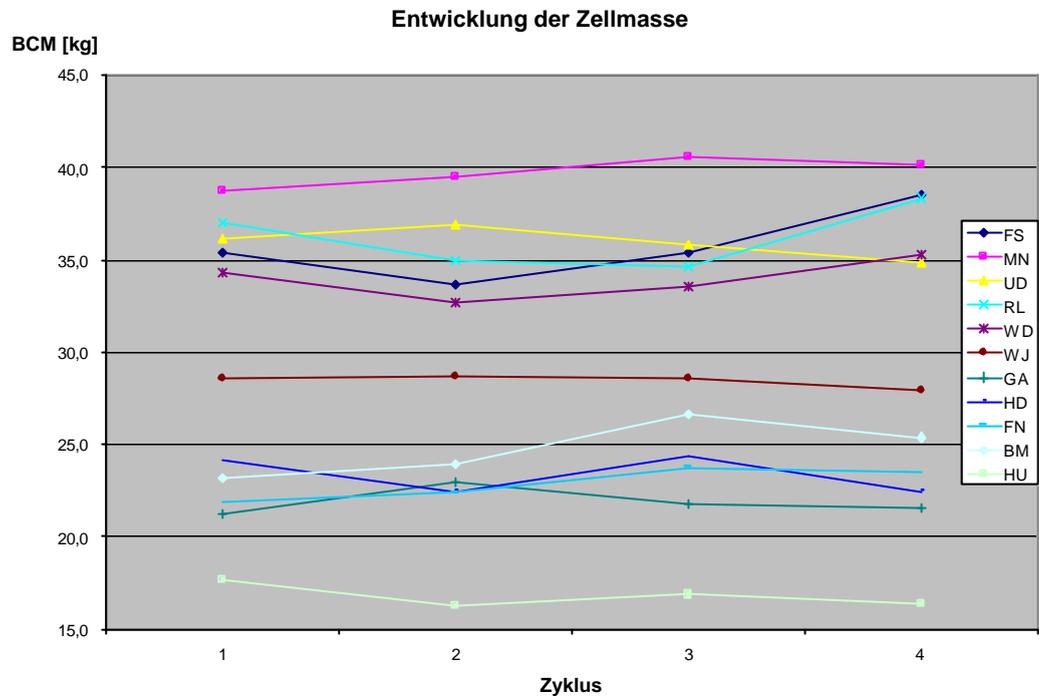


Tabelle 9:

Zyklus	BCM [kg]										
	FS	MN	UD	RL	WD	WJ	GA	HD	FN	BM	HU
1	35.39	38.71	36.17	36.98	34.29	28.55	21.25	24.14	21.89	23.20	17.65
2	33.62	39.52	36.87	34.99	32.69	28.72	22.97	22.46	22.41	23.97	16.28
3	35.41	40.55	35.87	34.65	33.53	28.58	21.76	24.37	23.77	26.65	16.86
4	38.50	40.14	34.86	38.36	35.27	27.89	21.59	22.48	23.50	25.40	16.33

Dargestellt ist die Veränderung der Körperzellmasse [kg] der einzelnen Hodgkin-Patienten im Verlauf der Chemotherapie von Zyklus 1-4 (EBOEP), die Zellmasse vor dem jeweiligen Zyklus ist in der zugehörigen Tabelle aufgeführt.

Wie in obiger Darstellung zu sehen, konnte bei keinem der untersuchten Patienten ein wesentlicher Rückgang der Zellmasse beobachtet werden. Bei dieser Tumorentität scheint weder die Therapie, noch die Erkrankung selbst in dem untersuchten Kollektiv eine Verschlechterung des Ernährungszustandes mit Verlust von Zellmasse zu verursachen.

### 3.3 Dosisunterschiede bezogen auf die ermittelte Körperzellmasse

Die Untersuchung der Patienten mit der Diagnose M. Hodgkin zeigt deutliche individuelle Unterschiede in der Körperzusammensetzung der einzelnen Personen. Insbesondere das Kompartiment der Körperzellmasse variiert bei den einzelnen Personen stark und reicht in diesem Kollektiv von 17,65 kg bis zu 36,98 kg. Um diese Unterschiede in der Körperzusammensetzung zu berücksichtigen, erfolgt standardisiert die Bestimmung der individuellen Chemotherapie-Dosis nicht über das Körpergewicht, sondern über die Körperoberfläche ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Setzt man allerdings, wie oben durchgeführt, die Körperzellmasse in Beziehung zur Körperoberfläche, zeigte sich, daß die unterschiedliche Zellmasse auf diese Weise nicht ausreichend berücksichtigt wird.

Bei der Chemotherapie ist der Klon maligner Zellen, welcher in der Körperzellmasse enthalten ist, das Ziel der Therapie. Errechnet man nun ausgehend von der über die Körperoberfläche in üblicher Weise ermittelten Dosis die absolute Dosis pro kg Körperzellmasse (BCM) für jeden Patienten, zeigen sich deutliche Unterschiede in der Menge des dem Zielkompartiment verabreichten Pharmakons.

Geht man von der Vorstellung aus, daß die Körperzellmasse das zu therapierende Kompartiment der jeweiligen Person darstellt, so ist durch eine Dosierung nach Körperoberfläche keine einheitliche Therapie verschiedener Patienten gewährleistet, vielmehr zeigen sich signifikante Dosisunterschiede bezogen auf die BCM.

Tabelle 10:

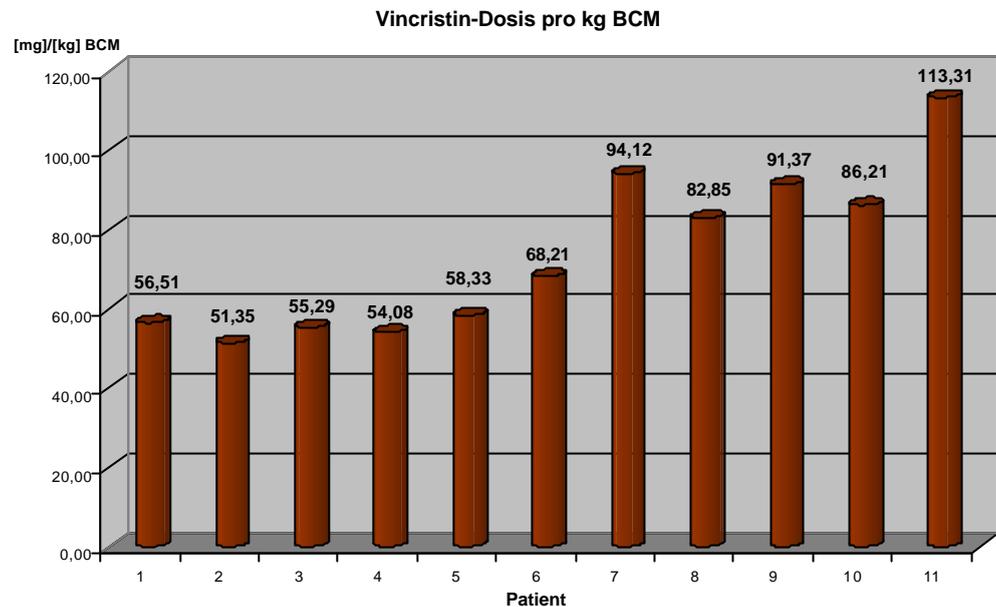
Patient	KOF [m <sup>2</sup> ]	BCM [kg]	Epirubicin		Bleomycin	
			absolut [mg]	[mg] / kg BCM	absolut [mg]	[mg] / kg BCM
1	1,79	35,39	53,70	<b>1,52</b>	14,3	<b>0,40</b>
2	2	38,95	60,00	<b>1,54</b>	16,0	<b>0,41</b>
3	1,94	36,17	58,20	<b>1,61</b>	15,5	<b>0,43</b>
4	2	36,98	60,00	<b>1,62</b>	16,0	<b>0,43</b>
5	1,9	34,29	57,00	<b>1,66</b>	15,2	<b>0,44</b>
6	1,8	29,32	54,00	<b>1,84</b>	14,4	<b>0,49</b>
7	1,46	21,25	43,80	<b>2,06</b>	11,7	<b>0,55</b>
8	1,71	24,14	51,30	<b>2,13</b>	13,7	<b>0,57</b>
9	1,75	21,89	52,50	<b>2,40</b>	14,0	<b>0,64</b>
10	1,88	23,2	56,40	<b>2,43</b>	15,0	<b>0,65</b>
11	1,48	17,65	44,40	<b>2,52</b>	11,8	<b>0,67</b>
Patient	KOF [m <sup>2</sup> ]	BCM [kg]	Etoposid		Vincristin	
			absolut [mg]	[mg] / kg BCM	absolut [mg]	[mg] / kg BCM
1	1,79	35,39	179	<b>5,06</b>	2000	<b>56,51</b>
2	2	38,95	200	<b>5,13</b>	2000	<b>51,35</b>
3	1,94	36,17	194	<b>5,36</b>	2000	<b>55,29</b>
4	2	36,98	200	<b>5,41</b>	2000	<b>54,08</b>
5	1,9	34,29	190	<b>5,54</b>	2000	<b>58,33</b>
6	1,8	29,32	180	<b>6,14</b>	2000	<b>68,21</b>
7	1,46	21,25	146	<b>6,87</b>	2000	<b>94,12</b>
8	1,71	24,14	171	<b>7,08</b>	2000	<b>82,85</b>
9	1,75	21,89	175	<b>7,99</b>	2000	<b>91,37</b>
10	1,88	23,2	188	<b>8,10</b>	2000	<b>86,21</b>
11	1,48	17,65	148	<b>8,39</b>	2000	<b>113,31</b>

Aufgeführt sind die einzelnen Patienten mit ihrer Zellmasse (BCM), ihrer Körperoberfläche (KOF) sowie den verabreichten Absolutwerten (bestimmt nach der Körperoberfläche) des jeweiligen Chemotherapeutikums (absolut [mg]). Daraus errechnet sind die Dosierungen der Substanzen pro kg BCM ([mg]/ kg BCM).

### 3.3.1 Vincristin

Vincristin besitzt in dieser Polychemotherapie eine Sonderstellung, da diese Substanz nicht wie die übrigen Pharmaka körperoberflächenadaptiert dosiert wird, sondern mit einer absoluten Dosis von 2000 mg unabhängig von Gewicht oder Körperoberfläche verabreicht wird. Bestimmt man nun die Dosis pro kg BCM ergeben sich folgende Unterschiede in der Therapie der einzelnen Patienten:

Abbildung 16:



Dargestellt ist die absolute Dosis von Vincristin pro kg Körperzellmasse der einzelnen Patienten.

Da hier eine einheitliche absolute Dosis von 2000 mg Vincristin jedem Patienten unabhängig von Gewicht und Körperoberfläche, also ohne Berücksichtigung individueller Unterschiede verabreicht wird, zeigen sich hier die deutlichsten Unterschiede in der Dosierung bezogen auf das Zielkompartiment Zellmasse.

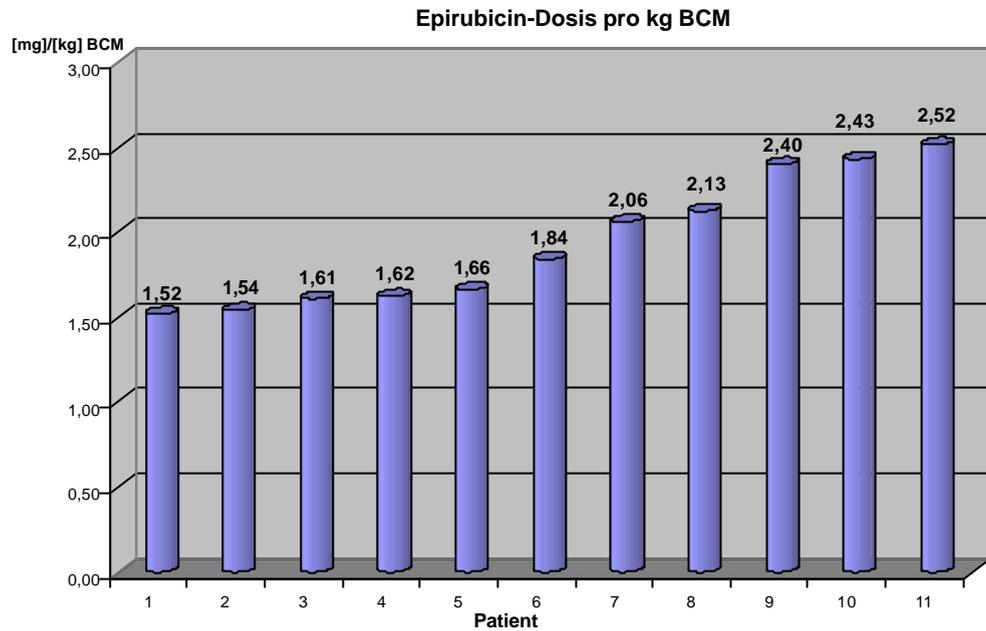
Die Dosis reicht hier von 56,51 mg Vincristin pro kg BCM bis zu einer Dosis von 113,3 mg pro kg BCM (Mittelwert: 73,78 mg/kg BCM, Standardabweichung: 20,79). Nimmt man also die Zellmasse als Zielkompartiment der Therapie an, so erhält der Patient mit der geringsten Zellmasse eine mehr als doppelt so hohe Dosis als der Patient mit der größten Zellmasse.

### 3.3.2 Körperoberflächenadaptierte Zytostatika

Bei den übrigen Substanzen erfolgt die Bestimmung der individuellen Dosis für jeden einzelnen Patienten über die Körperoberfläche. Bezieht man die auf

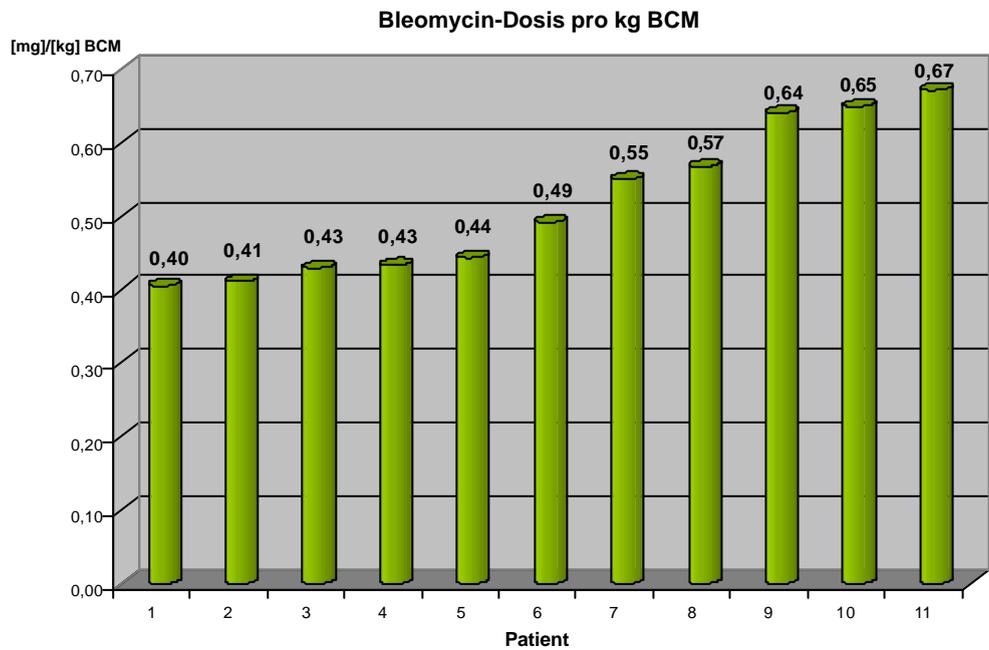
diesem Wege ermittelte Dosis ebenfalls auf die Zellmasse, ergeben sich noch immer erhebliche Unterschiede.

Abbildung 17:



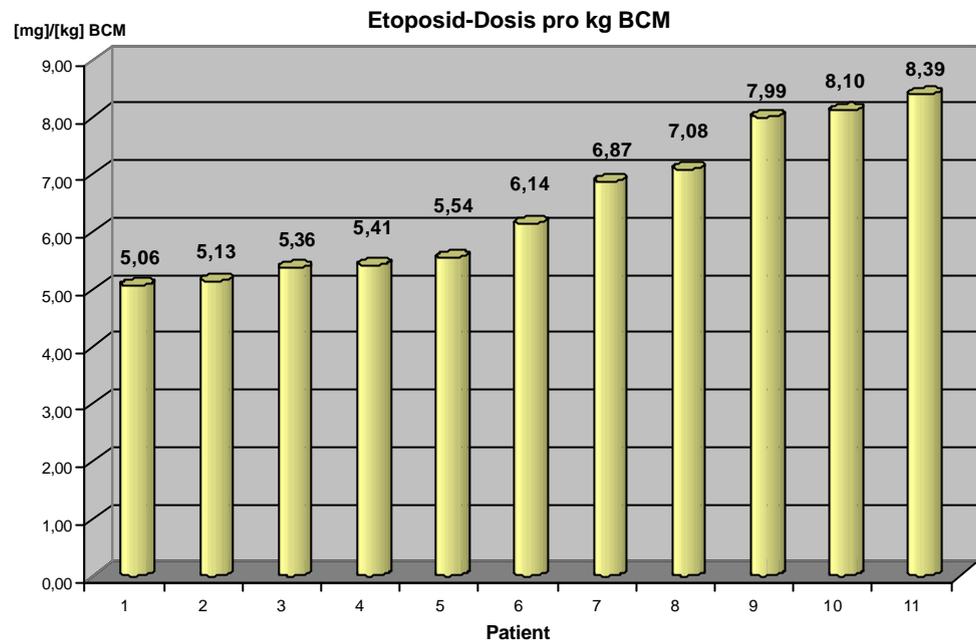
Dargestellt ist die verabreichte Dosis Epirubicin der einzelnen Patienten in [mg]/[kg] Körperzellmasse (BCM)

Abbildung 18:



Dargestellt ist die verabreichte Dosis Bleomycin der einzelnen Patienten in [mg]/[kg] Körperzellmasse (BCM)

Abbildung 19:



Dargestellt ist die verabreichte Dosis Etoposid der einzelnen Patienten in [mg]/[kg] Körperzellmasse (BCM)

### 3.4 Das Auftreten von UAW ist abhängig von der relativen Dosis bezogen auf die Körperzellmasse

Mit den obigen Daten konnte gezeigt werden, daß erhebliche Unterschiede in der Größe der Zellmasse zwischen den einzelnen Patienten bestehen und daß sich dadurch, auch bei einer nach der Körperoberfläche ermittelten Dosis, Unterschiede in der verabreichten Menge der Pharmaka bezogen auf dieses Kompartiment ergeben.

Im weiteren wird nun untersucht, ob und welche klinische Bedeutung diesen Dosisunterschieden in der Behandlung der Patienten zukommt.

Die Verträglichkeit der Chemotherapie wurde durch die Dokumentation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfaßt. Herangezogen wurde dazu ein für dieses Therapieprotokoll modifizierter Nebenwirkungskatalog für Chemotherapien der WHO.

Zur Vergleichbarkeit der Dosierung pro BCM wurde für jeden Patienten eine relative Dosis in Prozent des Mittelwertes der Dosis/BCM [mg/kg] dieses Kollektives ermittelt und das Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung zu dieser relativen Dosis in Beziehung gesetzt.

### **3.4.1 Anzahl der UAW verschiedener Schweregrade in Abhängigkeit von der relativen Dosis**

Die Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden nach jedem Zyklus dokumentiert und einem Schweregrad I - IV entsprechend der Tabelle 5 (Kapitel 2.4.2) zugeordnet.

Die folgende Tabelle zeigt die ermittelten unerwünschten Ereignisse unter der Polychemotherapie nach dem EBOEP-Protokoll, die bei den einzelnen Patienten aufgetreten waren. Jedem Patienten ist die relative Dosis der Substanzen, die nach der Körperoberfläche dosiert wird, zugeordnet. Die Ereignisse sind unter dem jeweiligen Schweregrad und Zyklus notiert. Zusätzlich sind die Gesamt Ereignisse aller Patienten der verschiedenen Zyklen ermittelt und der UAW-Score wurde berechnet. Dabei gehen unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Schweregrad I mit einem Punkt in den Score ein, die des Grad II mit zwei Punkten u.s.w..

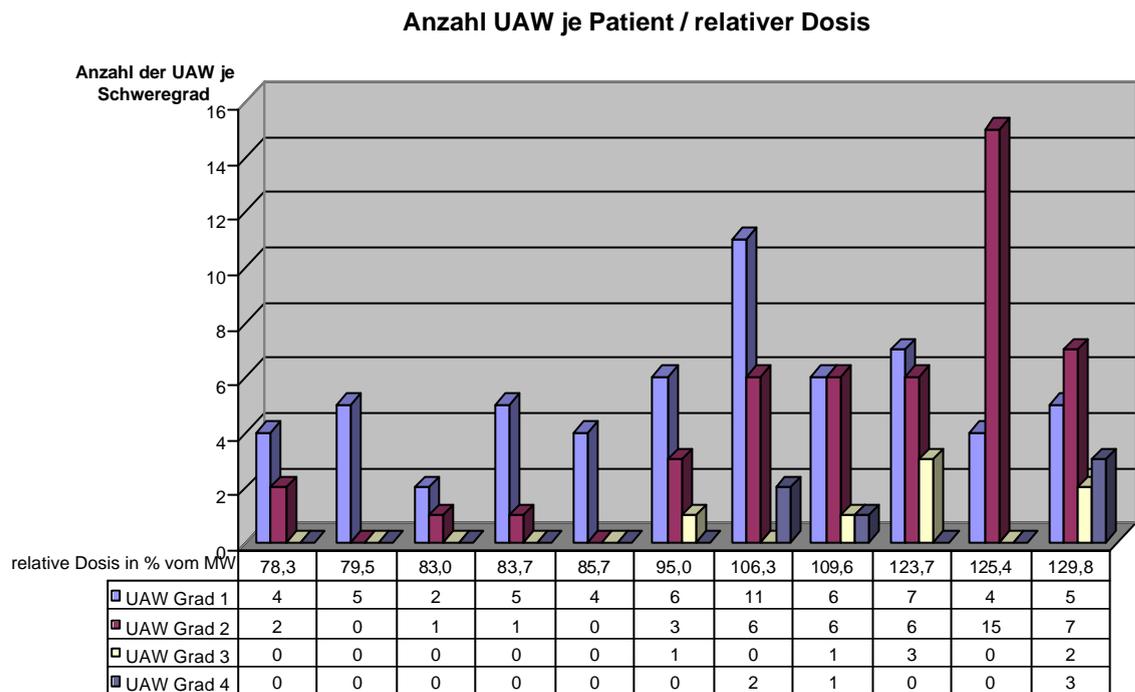
Tabelle 11:

Patient	rel. Dosis	UAW erster Chemotherapie Zyklus					UAW zweiter Chemotherapie Zyklus				
	in %des MW	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Score	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Score
1	78.3	1	0	0	0	1	2	1	0	0	4
2	79.5	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2
3	83	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
4	83.7	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2
5	85.7	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6	95.0	1	1	0	0	3	2	1	0	0	4
7	106.3	3	1	0	0	5	2	2	0	1	10
8	109.6	0	1	0	1	6	3	2	0	0	7
9	123.7	1	4	1	0	12	3	1	0	0	5
10	125.4	1	3	0	0	7	1	4	0	0	9
11	129.8	0	4	1	2	19	2	3	0	0	8
Summe		11	14	2	3	57	20	14	0	0	52
Patient	rel. Dosis	UAW dritter Chemotherapie Zyklus					UAW vierter Chemotherapie Zyklus				
	in %des MW	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Score	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Score
1	78.3	1	1	0	0	3	0	0	0	0	0
2	79.5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
3	83	1	0	0	0	1	0	1	0	0	2
4	83.7	1	1	0	0	3	1	0	0	0	1
5	85.7	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2
6	95.0	1	1	1	0	6	2	0	0	0	2
7	106.3	3	2	0	0	7	3	1	0	1	9
8	109.6	2	1	0	0	4	1	2	1	0	8
9	123.7	2	0	1	0	5	1	1	1	0	6
10	125.4	2	4	0	0	10	0	4	0	0	8
11	129.8	2	0	0	0	2	1	0	1	1	8
Summe		16	10	2	0	42	12	9	3	2	47
Patient	rel. Dosis	Summe UAW aller Zyklen									
	in %des MW	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Score					
1	78.3	4	2	0	0	8					
2	79.5	5	0	0	0	5					
3	83	2	1	0	0	4					
4	83.7	5	1	0	0	7					
5	85.7	4	0	0	0	4					
6	95.0	6	3	1	0	15					
7	106.3	11	6	0	2	31					
8	109.6	6	6	1	1	25					
9	123.7	7	6	3	0	28					
10	125.4	4	15	0	0	34					
11	129.8	5	7	2	3	37					
Summe		59	47	7	6						

Aufgeführt sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen jedes Patienten mit der für den Patienten errechneten relativen Dosis/BCM in % des Mittelwertes dieses untersuchten Kollektivs. Dargestellt sind die jeweiligen Ereignisse bezogen auf den jeweiligen Therapiezyklus und gewichtet nach Schweregrad I-IV. Zusätzlich ist ein UAW-Score je Patient und Zyklus angegeben. Errechnet wurden auch die Summen aller UAW bzw. Score-Werte je Zyklus im Gesamtkollektiv.

Die folgende Grafik zeigt die deutlichen Unterschiede im Auftreten der UAW während der Therapie in Abhängigkeit von der relativen Dosis der Therapeutika bezogen auf das Kompartiment Körperzellmasse (BCM)

Abbildung 20:



Die Abbildung zeigt die Anzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Schweregrade I-IV, aufgetreten unter 4 Zyklen Chemotherapie. Aufgetragen auf der x-Achse sind die relativen Dosen/BCM in % des Mittelwertes des jeweiligen Patienten.

Zwei Ergebnisse der Untersuchung kommen klar zum Ausdruck. Einmal nimmt die Anzahl der UAW mit zunehmender Dosis stetig zu.

Während in der Gruppe der Patienten mit einer relativen Dosis von 78,3 - 85,7% zwischen 2 und 5 Ereignisse des Schweregrad I und maximal 2 Ereignisse Grad II beobachtet wurden, zeigten sich in der hoch dosierten Gruppe (95 - 129,8% relativer Dosis) 4 bis 11 Grad - I - Nebenwirkungen und 3 bis 15 Grad - II - Nebenwirkungen.

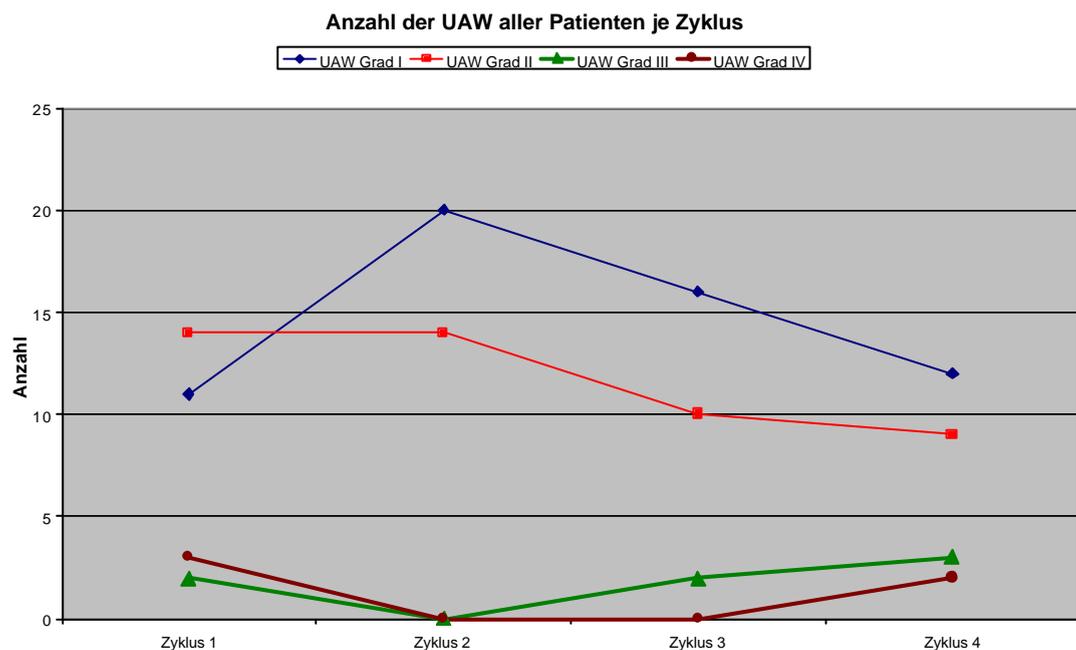
Des weiteren steigt neben der Anzahl der unerwünschten Ereignisse auch der Schweregrad an. In der niedrig dosierten Gruppe wurden keine

unerwünschten Wirkungen des Schweregrad III und IV beobachtet, diese traten erst ab einer relativen Dosis von = 95% auf.

Wenn man nun die Summe der Ereignisse der verschiedenen Schweregrade aller Patienten den Zyklen 1 bis 4 zuordnet, zeigt sich kein kumulativer toxischer Effekt der Therapie. Eine signifikante Zunahme der UAWs im Verlauf der medikamentösen Behandlung konnte mit dieser Untersuchung nicht abgebildet werden.

Auch ein Anstieg der Schweregrade der Nebenwirkungen mit zunehmender Therapiedauer liegt nicht vor. Schon im Rahmen des ersten Zyklus traten bei hoch dosierten Patienten Grad III u. IV UAWs auf.

Abbildung 21:



*Dargestellt ist der Verlauf der Anzahl unerwünschten Arzneimittelwirkungen aller Patienten bezogen auf die Zyklen 1-4, aufgetragen nach Schweregrad I-/V.*

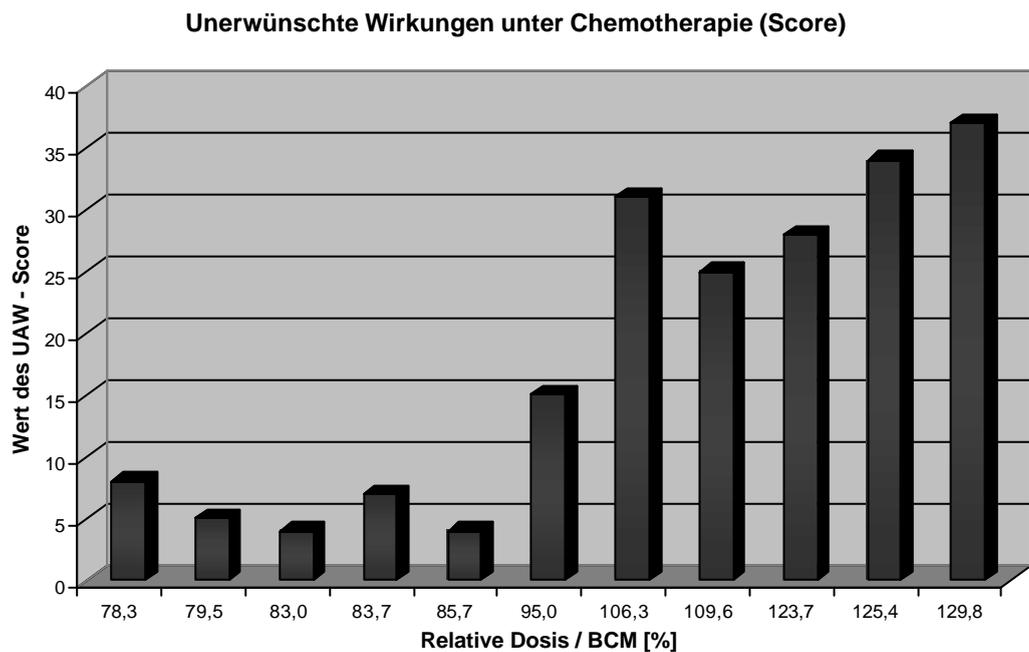
In der Summe der Ereignisse zeigt sich also keine Zunahme von Zyklus 1 bis 4 im untersuchten Kollektiv.

### 3.4.2 Zusammenhang zwischen UAW – Score und der relativen Dosis

Zur besseren Vergleichbarkeit der Toxizität wurde der Nebenwirkungsscore für jeden Patienten ermittelt und in Beziehung gesetzt zu relativen Dosis/BCM. Es ergibt sich so für jeden Patienten ein Summenscore des gesamten Therapieverlaufes der sich aus Anzahl und Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusammensetzt.

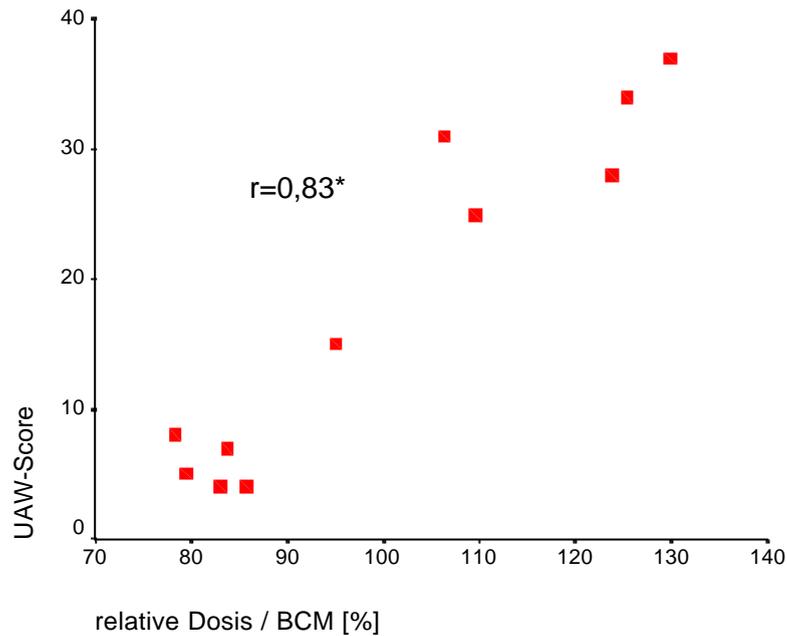
Als Ergebnis zeigt sich eine hervorragende Korrelation zwischen der relativen Dosis und dem Score-Wert für UAWs.

Abbildung 22:



Dargestellt sind die Werte des UAW-Scores (Summe aller Zyklen) je Patient. Die relative Dosis/BCM jedes Patienten ist in % des Mittelwertes angegeben.

Abbildung 23:



Dargestellt ist die Korrelation zwischen der relativen Dosis pro BCM in % und dem UAW-Score als Ausdruck der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Therapie.  $r=0,83$ / $p=0,002$ .

Das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Chemotherapie bei Patienten mit M. Hodgkin hängt in diesem untersuchten Kollektiv streng ab von der verabreichten Dosis/BCM (je höher die relative Dosis bezogen auf die BCM, desto höher ist auch der Score der unerwünschten Ereignisse) und damit von der Körperzusammensetzung der Patienten. Die Dosisunterschiede ergeben sich ja aus den unterschiedlichen Anteilen an Körperzellmasse der einzelnen Patienten.

Obwohl also eine individuelle Dosisfindung mittels der Körperoberfläche durchgeführt worden ist, sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei den einzelnen Patienten stark unterschiedlich. Eine Erklärung für diese Tatsache können, in Anbetracht der oben dargestellten Korrelation, die Dosisunterschiede bezogen auf die Zellmasse sein.

Hat also ein Patient nur einen geringen Anteil an Zellmasse und z.B. einen erhöhten Fettanteil, so wird dies durch die Berechnung der Körperoberfläche nicht erfaßt und es entsteht eine relativ hohe Dosis gemessen an dem geringen Zellanteil. Als klinischer Ausdruck dieser hohen Dosis bezogen auf die Zellmasse zeigt sich in dieser Studie ein hoher UWA-Score.

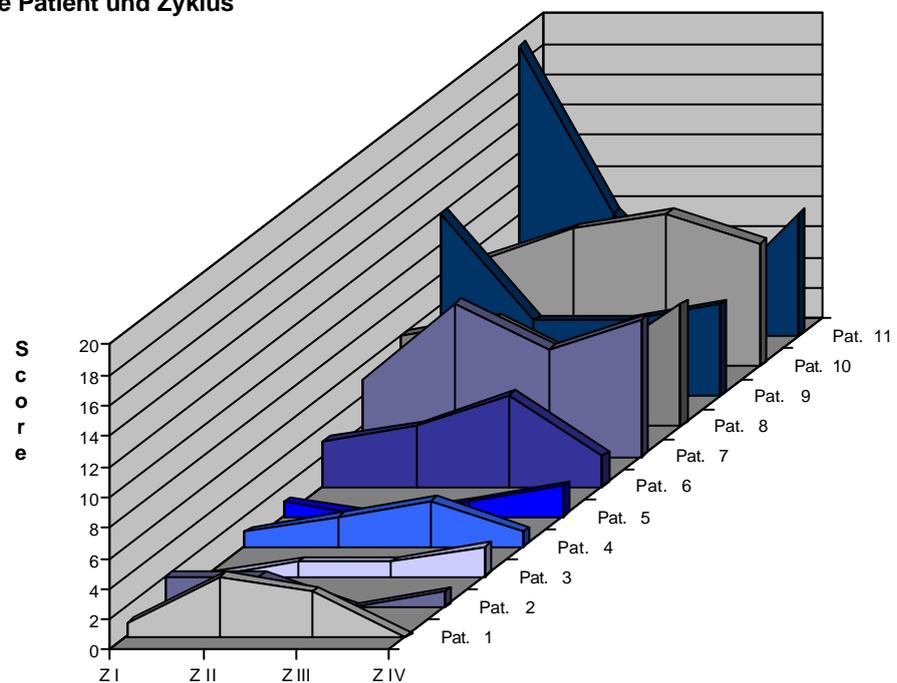
Umgekehrt ergeben sich so bei Patienten mit hohem Zellanteil relativ niedrigere Dosen pro kg BCM und die Verträglichkeit der Therapie ist deutlich besser, abzulesen an einem niedrigen UAW-Score.

Die folgende Abbildung betrachtet nun die Entwicklung des UAW-Scores der einzelnen Patienten. Gezeigt werden soll damit, ob es Unterschiede im Verteilungsmuster der Nebenwirkungen über den Therapieverlauf gibt. Dazu wird der Verlauf des UAW-Scores jedes einzelnen Patient von Zyklus 1 bis 4 dargestellt.

Auch hier zeigt sich keine kumulative Toxizität mit einer Zunahme des Score von Zyklus 1 bis 4. Bei zwei Patienten der hoch dosierten Gruppe wurden bereits im Rahmen des ersten Zyklus die höchsten Werte ermittelt, während in den nachfolgenden Zyklen weniger unerwünschte Ereignisse auftraten.

Abbildung 24:

**UAW-Score je Patient und Zyklus**



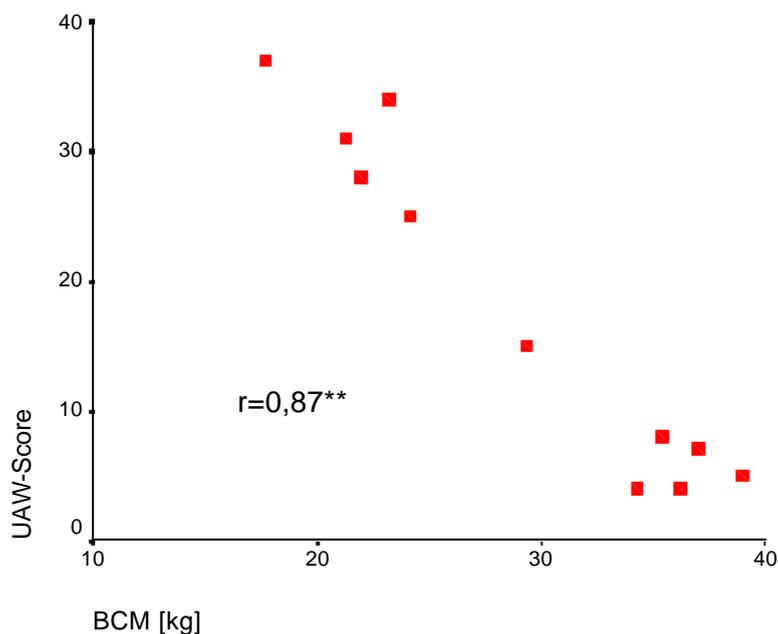
Dargestellt ist der Verlauf der Werte des UAW-Score der einzelnen Patienten von Zyklus 1 bis 4.

### 3.4.3 Korrelation der Zellmasse (BCM) mit dem UAW - Score im Vergleich zu KOF und Körpergewicht

Vergleicht man nun die verschiedenen bei dieser Untersuchung zur Anwendung gekommenen Meßgrößen zu Charakterisierung des einzelnen Patienten nämlich die Körperzellmasse, die Körperoberfläche und das Gewicht in ihrer Korrelation zu Anzahl und Schwere von unerwünschten Ereignissen (UAW-Score), so zeigt sich der engste Zusammenhang zwischen UAWs und der BCM, gefolgt vom Körpergewicht und schließlich der Körperoberfläche.

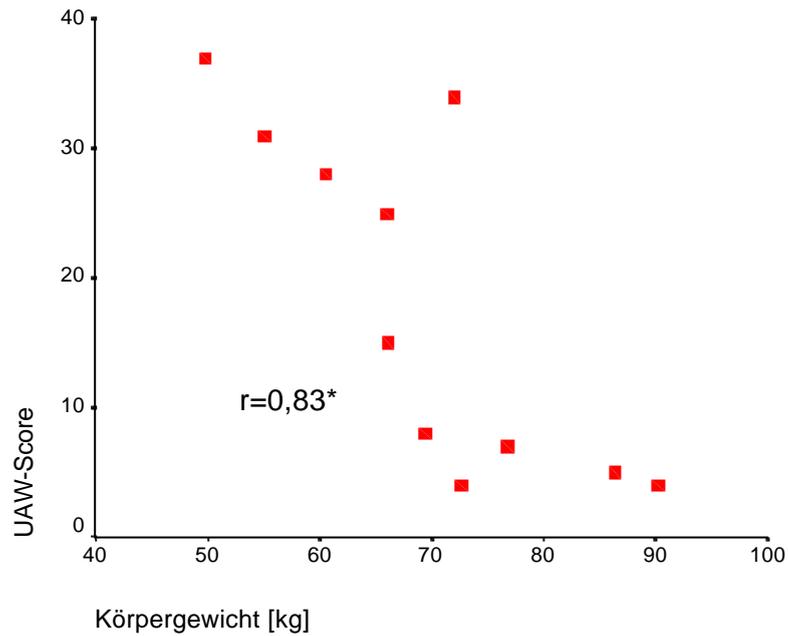
Der Korrelationskoeffizient für BCM und UAW-Score beträgt  $r=0,87$ , der für das Körpergewicht und den UAW-Score ist mit  $r=0,83$  deutlich größer als der zwischen KOF und UAW-Score ( $r=0,76$ ).

Abbildung 25:



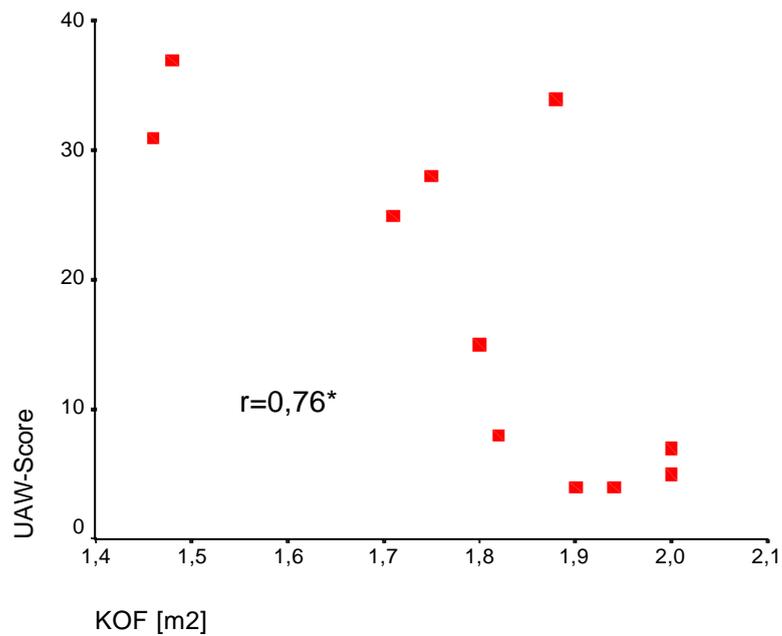
Dargestellt ist die Korrelation zwischen der Zellmasse (BCM) in [kg] und den unerwünschten Ereignissen als UAW-Score.  $r=0,87/p=0,001$

Abbildung 26:



Dargestellt ist die Korrelation zwischen dem Körpergewicht in [kg] und den unerwünschten Ereignissen als UAW-Score.  $r=0,83/p=0,002$

Abbildung 27:



Dargestellt ist die Korrelation zwischen der Körperoberfläche in [m<sup>2</sup>] und den unerwünschten Ereignissen als UAW-Score.  $r=0,76/p=0,007$

Die Ergebnisse zeigen, daß die Größe der Körperzellmasse den besten Prädiktor für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Chemotherapie in dieser prospektiven Untersuchung darstellt. Aus der guten Korrelation von BCM und UAW zeigt sich, je größer die Zellmasse des Patienten, desto geringer die unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Ähnliches gilt auch für die Beziehung zwischen Körpergewicht und unerwünschten Arzneimittelwirkungen, je größer das Gewicht desto geringer die Anzahl der UAWs. Da die Zellmasse ein wesentliche Bestandteil des Körpergewichts darstellt, ist dieser Zusammenhang verständlich, die Korrelation ist aber geringer.

Betrachtet man nun aber den Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und unerwünschten Arzneimittelwirkungen, so zeigt sich auch hier eine, wenn auch schlechterer Korrelation dieser beiden Parameter.

Unter 3.1.2 konnte gezeigt werden, daß die Unterschiede in der Körperzellmasse durch die KOF nicht hinreichend berücksichtigt werden. Klinisch spiegelt sich dies in der Korrelation wieder. Die Bestimmung der Körperoberfläche dient dazu, die Unterschiede der einzelnen Patienten zu berücksichtigen und so die richtige individuelle Dosis der Therapie zu ermitteln. Wenn dies mit diesem Verfahren ausreichend gut gelänge, würde eine zufällige Verteilung des UAW-Scores zu erwarten sein und nicht eine Korrelation zwischen KOF und UAWs wie dies der Fall ist.

### **3.5 Suffizienz der Therapie**

Bezüglich der Wirksamkeit der Therapie bezogen auf die relative Dosis/BCM zeigte sich bei allen untersuchten Patienten des Hodgkin-Kollektivs ein gutes Therapieansprechen. Die Erkrankung aller Patienten war nach Abschluß der Therapie in einer kompletten Remission. Weder die klinischen Untersuchungen noch die bildgebenden Verfahren zeigten Hinweise auf Persistenz des Tumors.

Sechs Monate nach der Therapie waren weiterhin alle Patienten des Hodgkin-Kollektivs in kompletter Remission.

Die weitere Nachbeobachtung erfolgte in der onkologischen Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt, die Beobachtungszeit aller Patienten im Rahmen dieser Studie wurde auf 5 Jahre festgesetzt.

Zwei Patienten hatten ein Rezidiv ihrer Erkrankung, Patient 1 der Hodgkin-Kohorte nach zehn Monaten, Patient 4 nach 19 Monaten. Bei Beiden handelt es sich um Patienten mit einer auf die BCM bezogen relativ niedrigen Chemotherapiedosis (78,3% bzw. 83,7% des MW der Dosis/BCM).

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von fünf Jahre ist kein weiteres Rezidiv aufgetreten, Zweitmalignome wurden in diesem Zeitraum ebenfalls nicht beobachtet.

*Tabelle 12: Remissionsstatus der Patienten des Hodgkin-Kollektivs nach mindestens 5 Jahren (60 Monate)*

Patient	Initialen	Gewicht [kg]	KOF [m <sup>2</sup> ]	Fett [kg]	BCM [kg]	rel. Dosis [% MW]	Remission [Monate]
1	FS	69,50	1,82	7,81	35,39	78,3	1. Rezidiv nach 10 Mo.
2	MN	86,40	2,00	20,67	38,95	79,5	69
3	UD	90,20	1,94	21,19	36,17	83,0	63
4	RL	76,80	2,00	11,64	36,98	83,7	1. Rezidiv nach 19 Mo.
5	WD	72,60	1,90	8,31	34,29	85,7	60
6	WJ	66,10	1,80	11,19	29,32	95,0	68
7	GA	55,10	1,46	13,13	21,25	106,3	60
8	HD	66,00	1,71	19,30	24,14	109,6	68
9	FN	60,60	1,75	15,16	21,89	123,7	65
10	BM	72,00	1,88	24,31	23,20	125,4	62
11	HU	49,80	1,48	12,15	17,65	129,8	61
Mittelwert		60,90	1,68	18,23	20,42		
Standardabw.		15,70	0,28	8,60	3,92		

*Dargestellt sind die Patienten mit ihrem Remissionsstatus nach mindestens fünf Jahren. Die Reihenfolge der Patienten richtet sich nach der relativen Dosis/BCM, Patient 1 hatte die niedrigste, Patient 11 die höchste relative Dosis.*

Betrachtet man die Ergebnisse sowohl bezüglich des Therapieerfolges als auch bezüglich der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, so fällt auf, daß beide Rezidive in der Gruppe der bezogen auf die Zellmasse eher niedrig dosierten Patienten fällt und daß die Nebenwirkungen mit ansteigender Dosis pro BCM zunehmen. Die gute Verträglichkeit der

Therapie in der Gruppe mit einer relativen Dosis pro BCM < 100% vom MW ist mit zwei Rezidiven in dieser Gruppe assoziiert.

#### 4. Diskussion

Die meisten therapeutischen Substanzen, welche in der Tumorthherapie eingesetzt werden haben nur ein kleines therapeutisches Fenster. Daraus resultiert, daß kleine Dosisänderungen entweder zu einem unzureichenden antitumorösen Effekt oder zu einer inakzeptablen Steigerung der Toxizität führen können. Um eine standardisierte Wirkungsweise der Therapeutika und vergleichbare (tolerable) unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei unterschiedlichen Patienten zu erreichen, wird gewöhnlich zur Dosisfindung als einziger variabler Faktor die Körperoberfläche (total body surface) herangezogen. In den letzten 10 Jahren haben immer wieder Untersuchungen gezeigt, daß eine gute Korrelation von pharmakokinetischen Parametern und der Körperoberfläche nicht gewährleistet ist. [31,42,75]

Dies mündete aktuell sogar in einem Editorial im *British Journal of Cancer* mit dem Titel „Getting the right dose in cancer chemotherapy – time to stop using surface area?“[81].

Hinweise darauf, daß Unterschiede in der Körperzusammensetzung (Adipositas/Kachexie) eine Rolle spielen bei Erfolg und Verträglichkeit einer zytostatischen Therapie maligner Erkrankungen gibt es einige. Insbesondere bei der Therapie des Mammakarzinoms wird dies immer wieder diskutiert [5]. Therapiert man adipöse Patienten mit der in üblicher Weise ermittelten Dosis so scheinen auch im Vergleich zu einem nichtadipösen Kollektiv deutlich erhöhte Wirkspiegel aufzutreten [21]. Auch bei der Therapie von Kindern spielt die Körperzusammensetzung für die Pharmakokinetik von zytostatischen Therapien eine Rolle. Eine Untersuchung von Frost et al. zeigte bei 107 Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Alter von 1,3 bis 17,3 Jahren, daß bei der üblichen Dosisbestimmung über die Körperoberfläche Wirkspiegelunterschiede von Doxorubicin um den Faktor

10 beobachtet werden können [36]. Dabei werden bei Kindern im Alter von 4 - 6 Jahren die höchsten Spiegel gemessen, das Geschlecht spielte dabei keine Rolle. Der Autor fordert weitere Untersuchungen zur Abhängigkeit dieser Unterschiede von der Körperzusammensetzung und deren Relevanz für den Therapieerfolg.

Viel weiter geht da eine Studie von Baker et al., die retrospektiv die Pharmakokinetik von 33 Substanzen (sowohl oral als auch i.v.) aus klinischen Prüfungen der Jahre 1991 bis 2001 zur Behandlung maligner Erkrankungen betrachtet. Untersucht wurde bei allen Patienten (n=1650) die Clearance der Substanz und die sich dabei ergebenden Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten. Als Ergebnis zeigte sich, daß nur bei fünf der untersuchten 33 Substanzen die körperoberflächenadaptierte Dosis zu einer signifikanten Reduktion der Variabilität zwischen den Patienten führte. Als Schlußfolgerung zieht der Autor das Fazit, daß die Körperoberfläche nicht zur Ermittlung der Anfangsdosis bei klinischen Prüfungen herangezogen werden sollte, sondern andere Dosisfindungsstrategien entwickelt werden müßten. Zu dem gleichen Ergebnis kommen weitere pharmakokinetische Untersuchungen die ebenfalls zeigen konnte, daß die Körperoberfläche nicht in der Lage ist, die Interpatientenvariabilität von Chemotherapeutika zu reduzieren, vielmehr beeinflussen Body mass index, Geschlecht und Alter die Pharmakokinetik. [75,78]

Andere Untersuchungen weisen darauf hin, daß nur für wenige Substanzen in der Tumorthherapie überhaupt überprüft wurde, ob eine Dosierung nach der Oberfläche sinnvoll ist. [98]

Als andere Strategie bietet sich die bessere Individualisierung der Patienten bezüglich ihrer metabolisch relevanten Funktionen mittels der Bestimmung der Körperzusammensetzung an. Der Nachweis, daß die Körperzusammensetzung mit pharmakokinetischen Parametern zytostatischer Substanzen korreliert, konnte in einer Arbeit (34 Patienten) aus dem vergangenen Jahr am Beispiel von Fluorouracil (FU) gezeigt werden [43]. Bei der Untersuchung der FU-Clearance zeigte sich eine

Korrelation mit der fettfreien Masse (FFM) dem Körperwasser (TBW) und der Zellmasse (BCM)

Die Bestimmung der Zellmasse als das Kompartiment der Stoffwechselprozesse ist von zentraler Bedeutung. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die unterschiedliche Zellmasse durch die Bestimmung der Oberfläche nicht ausreichend berücksichtigt wird. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die großen Unterschiede der Zellmassen bei den einzelnen Tumorpatienten, in Abbildung 9 und 10 wird der Quotient aus Oberfläche und Zellmasse dargestellt, welcher bei den Patienten deutlich unterschiedlich ist. Eine Korrelation zwischen Oberfläche und Zellmasse besteht, diese ist abhängig von der Homogenität des Patientenkollektivs. Während in der Gruppe aller untersuchten Tumorpatienten nur eine mäßige Korrelation ( $r=0,69$ ) besteht (Abb. 11) zeigt sich eine deutlich bessere Korrelation im Hodgkin-Kollektiv (Abb. 14). Dies erklärt sich daraus, daß es sich bei den Patienten mit M. Hodgkin um Personen mit in der Regel gutem Ernährungszustand handelt, bei Patienten mit z.B. Bronchialkarzinom ist die Bandbreite sowohl des Allgemeinzustandes, aber gerade auch des Ernährungszustandes deutlich größer.

Eine Untersuchung aus dem letzten Jahr griff ebenfalls die Überlegung zur Korrelation von Zellmasse und Oberfläche auf. Dort wurde an gesunden Männern und Frauen (je 24) untersucht, ob die Oberfläche mit der Zellmasse korreliert. Als Methode kam die aufwendige Untersuchung zur Kaliumemission mittels Ganzkörperzähler zum Einsatz. Hierbei nutzt man wie unter 1.2 beschrieben die Tatsache, dass 98% des Kaliums intrazellulär sind. Der Autor kommt zu dem Schluß, dass die Anwendung der Oberfläche zur Dosisbestimmung einer Chemotherapie ein Grund sein kann für klinisch signifikante Unter- oder Überdosierungen. [95]

Die hier durchgeführte Untersuchung zeigt deutliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen während einer Polychemotherapie und der Körperzusammensetzung beziehungsweise der daraus ermittelten relativen Dosis bezogen auf die Körperzellmasse.

Die Bestimmung der individuellen Dosis mittels der errechneten Körperoberfläche berücksichtigt Unterschiede in der Körperzusammensetzung nur sehr begrenzt da nur Körpergewicht und Körpergröße in die Berechnung eingehen.

Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde bei der vorliegenden Untersuchung die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) verwendet, deren Grundprinzipien seit über 50 Jahren bekannt sind [10,86]. Seit den 70er Jahren wird das Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung eingesetzt, nachdem *Hoffer* festgestellt hatte, daß eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Impedanz und Körperwasser besteht [Hoffer]. Die Methode bietet sich wegen der einfachen Durchführung zur Anwendung im Rahmen klinischer Untersuchungen an. Dabei werden nur vier Klebeelektroden am Patienten angebracht und die Widerstände abgeleitet wie unter 2.3.2 beschrieben.

Die Validität der BIA-Methode kann im Vergleich mit anderen Verfahren wie zum Beispiel der Hydrodensitometrie und der Isotopendilution als erwiesen angesehen werden [2, 30, 63, 72, 103, 108], auch wenn die in verschiedenen Studien ermittelte Präzision für die Gesamtkörperfettmasse unterschiedlich beurteilt wird [72, 53]. Bei exakter Durchführung der Messung beträgt der Fehler bei der Bestimmung des Körperwassers weniger als 4% [9]. Die hohe Reliabilität der BIA-Methode ist unstrittig mit Abweichungen von unter 2% bei Wiederholungsmessungen auch an verschiedenen Tagen und durch verschiedene Untersucher. [9, 50, 53, 63, 72, 103]

Diese Unabhängigkeit vom Untersucher, die durch die klar definierte Position der Elektroden und die einfache Durchführung der Messung gewährleistet ist, stellt einen großen Vorteil der Methode im klinischen Alltag dar.

Im Idealfall wird die BIA-Messung durchgeführt bei konstanter Haut- und Umgebungstemperatur, einer Abduktion der Extremitäten von 30 - 45°, nach ausreichend langer Liegezeit zum Ausgleich orthostatischer Flüssigkeitsverschiebungen und Nüchternheit seit ca. 4 Stunden. Weitere Voraussetzungen sind die exakte Bestimmung von Gewicht und Körperlänge sowie die exakte Positionierung der Klebeelektroden.

Bei höherer Raumtemperatur ist die gemessene Impedanz niedriger als in kälterer Umgebung. Erklärbar ist dies durch die Temperaturunterschiede zwischen Haut und Körperkern, damit verbunden ändert sich die Durchblutung und auch der Umfang der Extremität was die Leitfähigkeit des Körpers verändern kann. Dies gründet sich darin, daß die BIA-Messung vom menschlichen Körper als geometrisches System ausgeht. Das Problem der vereinfachten Beschreibung des menschlichen Körpers als einen zylinderförmigen elektrischen Leiter mit einheitlichen Eigenschaften wird verständlich, wenn man sich den Einfluß der einzelnen Körperteile auf die Gesamtimpedanz verdeutlicht. Aufgrund der unterschiedlichen Querschnittsfläche von Extremitäten und Körperstamm haben Arme und Beine einen im Vergleich zu ihrer Größe unverhältnismäßig großen Anteil an der Impedanz des Gesamtkörpers. Obwohl die Extremitäten nur ca. 17-20% des Körpergewichtes ausmachen, tragen sie ca. 45% zur Gesamtimpedanz bei [96]. Dies bedeutet, daß bereits geringe Veränderungen an den Extremitäten relativ starke Auswirkungen auf die BIA-Messungen haben können.

Beim Stehen kommt es bereits nach ca. 5 Minuten zu einer Abnahme der Resistance um bis zu 3%, nach dem Hinlegen steigt diese dann innerhalb der ersten 30 Minuten langsam wieder an. Ursache dafür sind die Flüssigkeitsverschiebungen in Folge der veränderten Gravitationskraft, im Liegen kommt es zur Resorption von extrazellulärem Wasser [96].

Eine Beeinflussung der Ergebnisse der BIA-Messung durch Nahrungsaufnahmen werden nur von wenigen Autoren beschrieben, die Veränderungen sind stets kleiner als 3 %. [25]

Ein besonderes Kollektiv stellen sicher Patienten eines Krankenhauses dar. Der Einfluß unterschiedlicher medikamentöser Therapien einschließlich Infusionstherapien wurde untersucht [96]. Signifikante Veränderungen des Ergebnis der BIA-Messung wurden nicht beobachtet, allein Prednisolon führt zu einer Verminderung der Impedanz.

Weitere untersuchte Variablen wie i.v. Therapie, parenterale Ernährung, die Gabe von Diuretika oder eine zytostatische Therapie haben keine Auswirkungen auf die wiederholte BIA-Messung. Bei einer Infusion mit NaCl 5% kommt es zu einer Abnahme und bei der Gabe von Mannitol 20% zu einer Zunahme der Resistance, was durch die veränderte Natriumkonzentration im Plasma erklärbar ist.

Da der Körper stets um die Aufrechterhaltung der Homöostase bemüht ist, wird eine weitgehende Konstanz der Elektrolytkonzentration gewährleistet. Dies ist die Voraussetzung für die Gültigkeit der engen Beziehung zwischen Gesamtkörperwasser und der Körperimpedanz auch bei schwerkranken Patienten. Studien konnten dies für HIV-Infektion und AIDS, verschiedene Karzinome, entzündliche Darmerkrankungen und chirurgische Eingriffe zeigen [96, 99]. Problematisch dagegen ist die Berechnung von Fett- und Magermasse bei so erkrankten Personen. Grundlage der Berechnung der Einzelkompartimente an Hand der BIA-Messung ist ja die Annahme eines konstanten Hydrierungsgrades von 73.2% der Magermasse. In der Tat weicht bei Gesunden der Wassergehalt der Magermasse hiervon kaum ab, bei chronisch Kranken kann der Wert allerdings auf über 80% ansteigen, bei ausgeprägter Anasakra sogar auf über 85% [33]. Auch bei extrem adipösen Personen ist der Wassergehalt der Magermasse erhöht. [9]

Die standardisierte Anwendung der BIA-Messung bei Krankenhauspatienten kann überdies beeinflusst werden durch Schienen, Verbände, Katheter u.ä., weshalb unter Umständen weder die Standardposition mit Rückenlage und abduzierten Armen und Beinen eingenommen werden kann noch die rechte Körperseite zur Messung benutzt werden kann. Untersuchungen konnten aber zeigen, daß hierdurch entstehende Abweichungen gering und nicht signifikant sind [10]. Auch die im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführten Messungen zeigen weder eine signifikante Beeinflussung der Meßergebnisse durch Nutzung der linken Körperseite noch durch die gleichzeitige Gabe einer Infusion.

Nur geringfügige Änderungen der Ergebnisse der BIA-Messungen zeigen sich bei Frauen in verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus [99].

Beachtet werden muß die Vielzahl der zur Verfügung stehenden Regressionsgleichungen zur Berechnung der Körperzusammensetzung. Diese beruhen nicht auf klaren biophysikalischen Eigenschaften des menschlichen Körpers sondern auf empirisch ermittelten Zusammenhänge im Vergleich mit anderen Methoden. Daher gelten die Gleichungen stets nur für solche Personen oder Gruppen, die in ihren Eigenschaften mit der Validierungspopulation übereinstimmen, an der die Formeln entwickelt wurden. [9,10]

Obwohl die BIA-Messung durch die hier angeführten Faktoren beeinflusst wird, sind die Auswirkungen auf die ermittelten Kompartimente jedoch relativ gering. Allein bei schwerst erkrankten Patienten und extrem adipösen Menschen muß die Berechnung der Magermasse und der Fettmasse auf Grund der erwähnten möglichen Schwankungen des Hydrierungsgrades kritisch betrachtet werden. Zur besseren Beurteilbarkeit sollte gerade bei Verlaufsbeobachtungen auf möglichst gleichbleibende und einheitliche Untersuchungsbedingungen geachtet werden, eine Berücksichtigung aller Einflußfaktoren ist im klinischen Alltag sicher nicht möglich. Aus Praktikabilitätsgründen können geringe Abweichungen in Kauf genommen werden, da die Auswirkungen auf die Impedanz sich in der Regel im Rahmen der Gesamtpräzision von ca. 2-3% bewegen. [9,96]

Angesichts der zunehmenden kritischen Bewertungen der Körperoberfläche als Methode zur Bestimmung der individuellen Dosis von Chemotherapeutika scheint die Suche nach alternativen Methoden geboten. Dabei ist die Schwäche der Körperoberfläche sicher in der ungenügenden Berücksichtigung individueller Unterschiede in der Körperzusammensetzung zu sehen. Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) stellt ein Verfahren dar mit dem eine einfache Ermittlung einzelner Kompartimente des Körpers möglich ist. Die Methode ist hinreichend validiert und für den klinischen Alltag gut geeignet.

Betrachtet man die im Rahmen dieser Studie untersuchten Kollektive so zeigt sich bei der Patientengruppe mit der Diagnose M. Hodgkin noch eine relativ gute Korrelation zwischen der Zellmasse (BCM) und der Körperoberfläche

(KOF) (Abb.14), bei der Gesamtgruppe der Tumorpatienten ist diese deutlich schlechter (Abb.11). Während Hodgkin-Patienten in der Regel einen relativ kurzen Krankheitsverlauf bis zur Diagnose und Therapie haben und daher sowohl der Allgemeinzustand als auch der Ernährungszustand relativ gut ist, so ist bei anderen malignen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Bronchialkarzinom mit zum Teil vorausgegangen diagnostischen oder therapeutischen Operationen ein schlechterer Allgemein- und Ernährungszustand zu erwarten. Die relativ gute Korrelation zwischen BCM und KOF ist so also mit dem eher homogenen Kollektiv der Hodgkin-Patienten erklärbar, bei anderen Tumorentitäten ist eine noch größere Divergenz im Ernährungszustand zu vermuten, so dass der Körperzusammensetzung zur Individualisierung der Patienten eine noch größere Bedeutung zukommt. Denn obwohl das Hodgkin-Kollektiv eine Korrelation zwischen KOF und BCM zeigt, sind die Dosisunterschiede der körperoberflächenadaptierten Zytostatika bezogen auf die Zellmasse so deutlich, dass die relative Dosis bezogen auf die Zellmasse von 78-130% reicht. Bei einer inhomogeneren Patientengruppe sind noch größere Unterschiede zu erwarten.

Die klinische Bedeutung dieser Dosisunterschiede bezogen auf die Zellmasse stellt sich eindeutig durch die strenge Korrelation von UAW und relativer Dosis dar (Abb. 20,22). Gezeigt werden kann mit dieser prospektiven Studie, daß je höher die relative Dosis pro BCM ist, desto größer ist die Anzahl und Schwere von unerwünschten Ereignissen. UAW mit einem Schweregrad größer II traten erst ab einer relativen Dosis von mehr als 100% des Mittelwertes auf (Abb. 20), bei niedriger relativer Dosis konnten vorwiegend Ereignisse mit Schweregrad I und selten Grad II beobachtet werden. Allerdings traten die beiden Rezidive gerade in dieser bezogen auf die Zellmasse relativ niedrig dosierten Patientengruppe auf (Tab. 12). Dies ist um so bedeutender, da einer der rezidierten Patienten bis auf das männliche Geschlecht keinen weiteren prognostisch ungünstigen Faktor aufwies.

Betrachtet man beide Ergebnisse der Untersuchung, nämlich einmal die strenge Korrelation von UAW und der auf die Körperzellmasse bezogenen

Dosis und zum anderen die aufgetretenen Rezidive bei Patienten mit relativ niedriger Dosis/Zellmasse so liegt der Schluß nahe, dass eine mögliche Ursache der Rezidive eine bezogen auf die Zellmasse zu geringe Dosis darstellen könnte. Dass die Zellmasse eine klinisch relevante Bezugsgröße darstellt, zeigt der streng dosisabhängig (bezogen auf die BCM) Anstieg des UAW-Scores deutlich.

Mit der bioelektrischen Impedanzanalyse können so einmal Patienten mit geringer Zellmasse als Risikopatienten für UAWs prädiktiv bestimmt werden, zum anderen scheint das Risiko für ein Rezidiv bei Patienten mit hoher Zellmasse (und dadurch niedriger Dosis pro BCM) erhöht zu sein.

Betrachtet man nun die oben erwähnte zunehmende Kritik an der Dosierung der Zytostatika mittels der Körperoberfläche [75, 78] und den Nachweis der Bedeutung von Körperkompartimenten wie fettfreier Masse, Körperwasser und Zellmasse für die Pharmakokinetik von Zytostatika in der Zusammenschau mit der in dieser Untersuchung gezeigten klinisch relevanten Beziehung von Körperzellmasse (BCM) und der darauf bezogenen Dosis, so kann die BCM eine neue, ergänzende Möglichkeit darstellen zur Ermittlung einer individuell optimierten Chemotherapie.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde untersucht, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der Körperzellmasse als wesentliches Kompartiment des Körpergewichtes und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UAW) unter einer Chemotherapie.

Zunächst wurden Patienten (n=23) mit verschiedenen malignen Erkrankungen (M. Hodgkin, Bronchialkarzinom, malignes Melanom, NHL) bezüglich ihrer Körperzusammensetzung untersucht mit der Frage ob überhaupt relevante Unterschiede zu verzeichnen sind.

Im Verlauf wurden dann aus diesem Kollektiv die Patienten mit M.Hodgkin (n=11) über den gesamten Therapieverlauf untersucht, um einen Zusammenhang zwischen Zellmasse und Nebenwirkungen einer Chemotherapie zeigen zu können. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie erfolgte eine Nachbeobachtung über 60 Monate. Die Bestimmung der Körperzusammensetzung bzw. der Körperzellmasse erfolgte mittels der bioelektrischen Impedanzanalyse, die während der Therapie aufgetretenen UAW wurden durch einen modifizierten WHO-Nebenwirkungsscore erfaßt.

Es konnte gezeigt werden, daß im Gesamtkollektiv der Patienten mit malignen Erkrankungen deutliche Unterschiede in der Körperzusammensetzung bestehen. So reicht die ermittelte Körperzellmasse (BCM) der Patienten von 17,65 bis zu 38,95 kg. Im Hodgkin-Kollektiv war die Bestimmung der Körperoberfläche nicht in der Lage, die Unterschiede in der Zusammensetzung abzubilden. Errechnet man die Dosis der Chemotherapeutika bezogen auf die unterschiedlich großen Zellmassen so zeigen sich deutliche Unterschiede (rel. Dosis in % des Mittelwertes bezogen auf BCM: 78,3-129,8%).

Die klinische Relevanz der ermittelten Dosisunterschiede bezogen auf die BCM zeigt sich in der strengen Korrelation von rel. Dosis/BCM und dem Auftreten von UAW verschiedener Schweregrade (UAW-Score) mit  $r = 0,83$  ( $p = 0,002$ ). In der Nachbeobachtungszeit traten 2 Rezidive auf (nach 10 bzw. 19 Monaten), beide Patienten erhielten eine bezogen auf die BCM relativ niedrige Dosis (78,3 bzw. 83,7 % vom MW).

In Folge dieser Ergebnisse stellt sich die Körperzusammensetzung als eine wesentliche Variable zur prädiktiven Bestimmung des Nebenwirkungsprofils von Patienten unter Chemotherapie dar, auch die Suffizienz hing in diesem Kollektiv von der Dosis pro Zellmasse ab. Die Berücksichtigung von Ergebnissen aus der Bestimmung der Körperzusammensetzung bei der Ermittlung einer Chemotherapie-Dosis könnte in Zukunft eine Verbesserung in der individuellen Therapie von Patienten mit malignen Erkrankungen darstellen.

## ABSTRACT

*Objectives:* The prescribed dose of anticancer agents is most commonly calculated using total body surface area as the only independent variable. It has been shown that this approach still results in large interpatient variability in drug exposure.

One reason for the variability may be that the differences in body composition are not represented by calculating total body surface.

Here, we prospectively assessed the correlation between side effects of chemotherapy and dose of anticancer drugs related to body cell mass (BCM).

*Methods:* The body composition of 23 patients with different malignancies was assessed by using bioelectrical impedance analysis, a well established non invasive method and the body cell proportion was calculated. In 11 patients of Hodgkin's disease the measurement was done before starting treatment and at 4 times during chemotherapy (epirubicin, bleomycin, vincristin, etoposid) to detect changes in body composition during therapy. The dose of administered drugs was calculated by using the body surface as usual and body composition measurement was done to determine the body cell mass of each patient. The dosage per kg BCM was calculated.

All adverse events and side effects were carefully documented using a modified WHO scoring system for treatment with anticancer drugs. The side effect score was correlated to drug dose related to body cell mass.

The patient outcome was documented over a period of at least 60 months.

*Results:* There is a wide range of body cell mass in patients with malignancies. The cell mass per patient reaches from 17,65 kg up to a value of 38,95 kg. There were no significant changes of body composition during chemotherapy in patients with Hodgkin's disease.

The variability in dose of anticancer drugs related to body cell mass was wide (78,3% - 129,8% of mean ) and there was a strong correlation ( $r=0.83$ ,  $p=0.002$ ) between side effects and dosage related to BCM.

With all patients a complete remission was documented after chemotherapy treatment and irradiation, two patients relapsed after 10 resp. 19 months, both treated with a relatively low dosed therapy related to body cell mass (78,3% resp. 83,7% of mean).

*Conclusions:* The body composition in patients with Hodgkin's disease seems to be an important variable for tolerability and efficacy of anticancer drug treatment. The results of body composition measurement should be considered in individual dose-finding for chemotherapy concerning patients with malignant diseases.

## 6. Literaturverzeichnis

1. AAMI (Assosiation for the Advancement of Medical Instrumentation), Safe Current Limits for Electromedical Apparatus. 1985
2. ABU KHALED, M., McCutcheon M.J., Reddy J., Pearman P.L., Hunter G.R., Weinsier R.L., Electrical impedance in assessing human body composition: the bia method. *Am J Clin Nutr* 47: S 789-92, 1988
3. AISNER J., Lee E.J., Etoposide: Current and future status. *Cancer* 76: S 215-219, 1991
4. AMINI R.M., Enblsd G., Gustavsson A., Ekman T., Erlanson M., Haapaniemi E., Glimelius B., Treatment outcome in patients younger than 60 years with advanced stages (IIB-IV) of Hodgkin's disease: the Swedish National Health Care Programme experience. *Eur J Haematol* 65: S379-389, 2000
5. BASTARRACHEA J., Hortobagyi G.N., Smith T.L., Kau S.W., Buzdar A.U., Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 120(1):18-25, 1994
6. BAUMGARTNER R.N., Chumlea W.C., Roche A.F., Bioelectrical impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 48: S 16-23, 1988
7. BAUMGARTNER R.N., Chumlea W.C., Roche A.F., Bioelectric Impedance for Body Composition. In: *Exercise and Sport Sciences Reviews*, Hrsg Pandolf K.B., Holloszy J.O., Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, Williams & Wilkins: S 193-24, 1990
8. BIGGS J., Cha K., Horch K., Electrical resistivity of the upper arm and leg yields good estimates of whole body fat. *Physiol Meas*, 22: S 365-76, 2001
9. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. *National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement, Dec 1994*
10. BOCK S., Untersuchung zur Korrelation von Gesamtkörperfettmasse, bestimmt mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA), und Anthropometrie mit der computertomographisch ermittelten viszeralen Fettmasse. *Medizinische Dissertation, Universität Frankfurt/Main, 1997*

11. BRANDT L., Kimby E., Nygren P., Glimelius B., A Systemic Overview of Chemotherapy Effects in Hodgkin's Disease. *Acta Oncologica* 40: S 185-97, 2001
12. BROWN B.H., Karatzas T., Nakielny R., Clarke R.G., Determination of upper arm muscle and fat areas using electrical impedance measurements. *Clin Phys Physiol Meas* 9: S 47-55, 1988
13. BROZEK J., Body composition: models and estimation equations. *Am J Phys Anthropol* 24: S 239-246, 1966
14. BROZEK J., Grand F., Anderson J.T., Keys A., Densitometric analysis of body composition from girth measurement: revision of some quantitative assumptions. *Ann NY Acad Sci* 110: S 113, 1963
15. CAMPOS A.C., Chen M., Meguid M.M., Comparison of body composition derived from anthropometric and bioelectrical methods. *J Am Coll Nutr*: S 484-89, 1989
16. CARBONE P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubian M., Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31: S 1860, 1971
17. CHUMLEA C., Guo S.S., Bioelectrical Impedance and Body Composition: Present Status and Future Directions. *Nutr Rev* 52: S 123-31, 1994
18. COHN S.H., In vivo neutron activation analysis: State of the art and future prospects. *Med Phys* 8, S 145-54, 1981
19. DALTON W.S., Grogan T.M., Meltzer P.S., Drug resistance in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: detection of P-glycoprotein and potential circumvention by addition of verapamil to chemotherapy. *J Clin oncol* 7: S 415-424, 1989
20. DAVIS P.S.W., Preece M.A., Hicks C.J., Halliday D., The prediction of total body water using bioelectrical impedance in children and adolescents. *Ann Hum Biol* 15: S 237-40, 1988
21. DE JONGE M.E., Mathot R.A., Van Dam S.M., Beijnen J.H., Rodenhuis S., Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 50: S 251-255, 2002
22. DEURENBERG P., van der Kooy K., Evers P., Hulshof T., Assessment of body composition by bioelectrical impedance in a population aged > 60 years. *Am J Clin Nutr* 51: S 3-6, 1990
23. DEURENBERG P., van der Kooy K., Paling A., Withagen P.,

- Assessment of body composition in 8-11 year old children by bioelectrical impedance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 43: S 623-29, 1989
24. DEURENBERG P., van der Kooy K., Paling A., Withagen P., Assessment of body composition in 8-11 year old children by bioelectrical impedance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 43: S 623-29, 1989
  25. DEURENBERG P., Weststrate J.A., Paymans I., van der Kooy K., Factors affecting bioelectrical impedance measurements in humans. *Eur J Clin Nutr* 42: S 1017-1022, 1988
  26. DIAZ E.O., Villar J., Immink M., Gonzales T., Bioimpedance analysis: Is it a satisfactory method for assessment of body composition? *Proc Nutr Soc* 47: S 57, 1988
  27. DIAZ E.O., Villar J., Immink M., Gonzales T., Bioimpedance or anthropometry? *Eur J Clin Nutr* 43: S 129-37, 1989
  28. DIEHL V., Pfreundschuh, Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, In: *Schmoll H.J., Höffken K., Possinger K. (Hrsg), Kompendium internistische Onkologie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S: 107-45, 1997*
  29. DURNIN J.G.V.A., Womersley J., Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 32: S 77-97, 1974
  30. EATON A.W., Israel R.G., O'Brien K.F., Hortobagyi T., McCammon M.R., Comparison of four methods to assess body composition in women. *Eur J Clin Nutr*, 47: S 353-60, 1993
  31. FELICI A., Verweij J., Sparreboom A., Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 38 (13): S 1677-84, 2002
  32. FISCHER H., Lembcke B., Cramer A., Werner G., Caspary W.F., Korrelation impedanzanalytischer Messungen der Körperzellmasse mit der Gesamtkörper-<sup>40</sup>K-Bestimmung bei Leberzirrhose. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 28: S 475, 1990
  33. FISCHER H., Lembcke B., Die Anwendung der Bioelektrischen Impedanz-Analyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes. *Inn Med* 18: S 13-17, 1991
  34. FISCHER H., Bioelektrische Impedanz-Analyse (BIA). Grundlagen, Einsatz und Wertigkeit beim AIDS-Waisting Syndrom. In: *Waisting und AIDS, Georg Thieme Verlag: S 50-56, Stuttgart, New York 1997*

35. FORTH W., Henschler D., Rummel W., Starke K., Pharmakologie und Toxikologie. *B.I. Wissenschaftsverlag Mannheim/D: S734-43, 1992*
36. FROST B.M., Eksborg S., Bjorki O., Abrahamsson J., Behrendtz M., Castor A., Forestier E., Lonnerholm G., Pharmacokinetics of Doxorubicin in children with acute lymphoblastic leukemia: multi-institutional collaborative study. *Med Pediatr Oncol, 38(5): S 329-37, 2002*
37. GANZINA F., 4' epi-doxorubicin, a new analogue of doxorubicin: a preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer Treat Rev 10: S 1-22, 1983*
38. GEDDES L.A., Baker L.E., Moore A.G., Coulter T.W., Hazards in the use of low frequencies for the measurement of physiological events by impedance. *Med. Biol. Engng. 7: S 289-296, 1969*
39. GEDDES L.A., Baker L.E., Principles of applied biomedical instrumentation. *John Wiley & Sons, New York: S 276-397, 1975*
40. GOLDSTEIN A., Aronow L., Kalmann S.M., Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, *Wiley, New York 1974*
41. GOODMAN A., Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. (Ed.), Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. *McGraw-Hill International, London 1996*
42. GURNAY H., How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer, 86: S 1297-1302, 2002*
43. GUSELLA M., Toso S., Ferrazzi E., Ferrari M., Padrini R., Relationships between body composition parameters and fluorouracil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol 54: S 131-39, 2002*
44. HANDE K.R., Wedlund P.J., Noone R.M., Wilkinson G.R., Greco F.A., Wolff S.N., Pharmacokinetics of high-dose etoposide (VP-16-213) administered to cancer patients. *Cancer Res 44: S379-82, 1984*
45. HASENCLEVER D., Diehl V., A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med 339: S 1506-14, 1998*
46. HAYBITTLE J., Easterling M., Bennett M. et al., Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet 1: 967-72, 1985*

47. HEITMANN B.L., Prediction of body water in adult dans from measurement of electrical impedance. A validation study. *Intern J Obes* 14: S 789-802, 1990
48. HENIFORD B.T., Matthews B.D., Answini G.A., Walsh R.M., Laparoscopic splenectomy for malignant diseases. *Semin Laparosc Surg* 7: S 93-100, 2000
49. HEYMSFIELD S.B., Wang J., Lichtman S., Kamen Y., Kehaylas J., Pierson R.N., Body composition in elderly subjekts: a critical appraisal of clinical methodology. *Am J Clin Nutr* 50: S 1167-75, 1989
50. HOFFER E.C., Meador C.K., Simpson D.C., Correlation of whole – body impedance with total body water volume. *J. Appl Physiol.* 27: S 531-534, 1969
51. HOUTKOOOPER L.B., Lohmann T.G., Going S.B., Hall M.C., Validity of bioelectrical impedance for body composition assessment in children. *J Appl Physiol* 66: S 814-21, 1989
52. HUGHES-DAVIES L., Tarbell N.J., Coleman C.N., Stage IA-IIB Hodgkin's disease: Management and outcome of extensive thoracic involvement. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 39: S 361-69, 1997
53. JACKSON A.S., Pollock M.L., Graves J.E., Mahar M.T., Reliability and validity of bioelectrical impedance in determing body composition. *J Appl Physiol* 64: S 529-534, 1988
54. JACKSON D.V., Sethi V.S., Spur C.L., McWhorter J.M., Pharmacokinetics of vincristine in the cerebrospinal fluid of humans. *Cancer Res* 41: S 1466-68, 1981
55. JACKSON D.V., Wells H.B., Atkins J.N., Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid. *Am J Med* 84: S 1016-22, 1988
56. JENSEN M.D., Kanaley J.A., Reed J.E., Sheedy P.F., Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 61: S 274-78, 1995
57. JODOIN R.R., Trott S.G., Shizgal H.M., Determination of body composition from whole body electrical impedance. *Surg For* 39: S 50-52, 1988
58. JOSTING A., Wolf J., Diehl V. Hodgkin disease: prognostic factors and treatment strategies. *Curr Opin Oncol* 12: S 403-11, 2000
59. JULES-ELYSEE K., White D.A., Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 11: S 2-20, 1990

60. KALWINSKY D.K., Look A.T., Ducore J., Fridland A., Effects of the epipodolotoxin VP-16-213 on cell cycle traverse, DNA synthesis, and DNA strand size in culture of human leukemic lymphoblasts. *Cancer Res* 43: S 1592-97, 1983
61. KANDIL A., Bazarbashi S., Mourad W.A., The correlation of Epstein-Barr virus expression and lymphocyte subsets with the clinical presentation of nodular sclerosing Hodgkin disease. *Cancer* 91: S 1957-63, 2001
62. KUSHNER R.F., Haas A., Estimation of lean body mass by bioelectrical impedance analysis compared to skinfold anthropometry. *Eur J Clin Nutr* 42: S 101-106, 1988
63. KUSHNER R.F., Schoeller D.A., Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am.J.Clin. Nutr.* 44: S 417-424, 1986
64. LANE R.J., Routledge P.A., Drug-induced neurological disorders. *Drugs* 26: S 124-47, 1983
65. LEFOR A.T., Laparoscopic interventions in lymphoma management. *Semin Laparosc Surg* 7: S 129-39, 2000
66. LESTER E.P., Petroni G.R., Barcos M., Johnson J.L., Millard F.E., Cooper G.A. Frei E., Peterson B.A., Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and etoposide for advanced-stage Hodgkin's disease. *Cancer Invest* 19: 447-58, 2001
67. LEVINE E.G., Bloomfield C.D., Leukemic and myelodysplastic syndrom secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 19: S 47-84, 1992
68. LEWELING H., Zusammensetzung des Körpers. In: Biesalski H.K., Fürst P., Kasper H. et al (Hrsg), Ernährungsmedizin. *Thieme, Stuttgart, New York*: S 3-12, 1995
69. LISTER A.T., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Yo Rosenberg S. A., Coltman C.A., Tubiana M., Report of a committee convened to discuss the evaluation a staging of patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 11: S 1630-1636, 1989
70. LISTER A.T., Crowther D., Staging for Hodgkin's Disease. *Semin Oncol* 17: S 696-703, 1990
71. LUKASKI H.C., Johnson P.E., Bolunchuk W.W., Lykken G.I., Assessement of fat-free mass using bioelectrical impedance

- measurements of the human body. *Am J. Clin. Nutr.* 41: S 810-817, 1985
72. LUKASKI H.C., Bolunchuk W.W., Lykken G.I., Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 60: S 1327-32, 1986
  73. LUKASKI H.C., Methods for assesment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 50: S 537-543, 1987
  74. LUKASKI H.C., Bolunchuk W.W., Estimation of body fluid volume using tetrapolar bioelectrical impedance measurement. *Aviation Space Envir Med: S* 1163-69, 1988
  75. MATHIJSEN R.H., Verweij J., de Jonge M.J., Nooter K., Stoter G., Sparreboom A., Impact of body-size measures on irinotecan clearance: alternative dosing recommendations. *J Clin Oncol*, 20(1): S 7-8, 2002
  76. MAYFIELD S.R., Uauy R., Waidelich D., Body composition of low-birth-weight infants determined by using bioelectrical resistance and reactance. *Am J Clin Nutr* 54: S 296-303, 1991
  77. McDOUGALL D., Shizgal H.M., Body composition measurements from whole body resistance and reactance. *Surg For* 37: S 42-44, 1986
  78. MIYA T., Goya T., Fujii H., Ohtsu T., et al., Factors affecting the pharmacokinetics of CPT-11: the body mass index, age and sex are indepentent predictors of pharmacokinetic parameters of CPT-11. *Invest New Drugs*, 19 (1): S 61-67, 2001
  79. MOHAPATRA S.N., Non-invasive cardiovascular monitoring by electrical impedance technique. *Pitman Medical*, 1981
  80. MOORE F.D., Olesen K.H., McMurray J.D., The body cell mass and ist supporting environment. In: *Body composition in health and disease. WB. Saunders Co, Philadelphia*, 1963
  81. NEWELL D.R., Getting the right dose in cancer chemotherapy – time to stop using surface area? *Br J Cancer* 86: S 1207-8, 2002
  82. NIH: National Institutes of Health Technology Assesment Conference Statement 1994 Dec 12-14. *Am J Clin Nutr* 64 (suppl): S 524-532, 1996
  83. NOBLE R.L., Beer C.T., Cults J.H., Further biological activities of vincalucoblastine – an alkaloid isolated from *Vinca rosea*. *Biochem Pharmacol* 1: S 347-348, 1958

84. NYBOER J., Electrical Impedance Plethysmography. *Springfield, Illionois, Charles C. Thomas: S 3-49, 1970*
85. NYBOER J., Electrorheometric properties of tissues and fluids. *Ann N Y Ac Sc 170: S 410-20, 1970*
86. NYBOER J., Workable volume and flow concepts of bio – segments by electrical impedance plethysmography. *Tower Intern. Technomed. J. of Life Sc. 2: S 1-13, 1972*
87. PASCO J.A., Rutishauser I.H.E., Body fat estimated from anthropometric and electric measurements. *Hum Nutr Clin Nutr 39: S 365-69, 1985*
88. PEDERSEN-BJERGAARD J., Philip P., Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood 78: S 1147-48, 1991*
89. PERRY Michael C., The Chemotherapy source book. *Williams & Wilkins: S 318 ff, Baltimore/USA, 1992*
90. PERRY Michael C., The Chemotherapy source book. *Williams & Wilkins: S 1133 ff, Baltimore/USA, 1992*
91. PIERSON R.N. jr., Wang J., Thornton J.C., Body Composition. Diagnostic Methodology. In: *Waisting und AIDS, Georg Thieme Verlag: S 50-56, Stuttgart, New York 1997*
92. PIERSON R.N. jr., Wang J., Thornton J.C., Van Itallie T.B., Colt E.W.D., Total body potassium in health: the effects of age, sex, height and fat. *Am J Physiol 226, S 226-12, 1974*
93. RIEDE U.N., Schäfer H.E., Maligne Lymphome. In: *Allgemeine und spezielle Pathologie, Hrsg Riede U.N., Schäfer H.E., Georg Thieme Verlag: S 569-573, Stuttgart, New York 1997*
94. ROCHE A.F., Growth, Maturation, and Body Composition: The Fels Longitudinal Study 1929-1991. *Cambridge University Press, Cambridge, 1992*
95. ROGERS J.A., Blake-James M., Green S., Beddoe A.H., Investigation into the relationship between body surface area and total body potassium using Monte Carlo and measurement. *Phys Med Biol 7,47 (5): S 789-800, 2002*

96. ROOS A.N., Tetrapolar body impedance reflects clinical important alterations in total body water. *Medizinische Dissertation, Uni Leiden/NL, 1993*
97. ROWINSKY E.K., Donehower R.C., Vinca Alkaloides and Epipodophyllotoxins. In: PERRY Michael C., *The Chemotherapy source book. Williams & Wilkins: S 359-364, Baltimore/USA, 1992*
98. SAWYER M, Ratain M.J., Body surface area as a determination of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest new drugs, 19(2): S 171-7, 2001*
99. SCHELTINGA M.R., Bioelectrical impedance analysis (BIA), A bedside methode for fluid measurement. *VU University Press, Amsterdam/NL, 1992*
100. SCHLOERB P.R., Gurian L.M., Lord E.A., Winiarski E.A., Casey C.M., Bioimpedance as a measure of total body water and body cell mass in surgical nutrition. *Eur Surg Res 18: S 1, 1986*
101. SCHROEDER D., Christi P.M., Hill G.L., Bioelectrical impedance analysis for body composition; clinical evaluation in general surgical patients. *J Parenter Enter Nutr 14: S 129-33, 1990*
102. SEBTI S.M., Jani J.P., Mistry J.S., Gorelik E., Lazlo J.S., Metabolic inactivation: a mechanism of human tumor resistance to bleomycin. *Cancer Res, 51: S 227-32, 1991*
103. SEGAL K.R., Gutin B., Presta E, Wang J., Van Itallie T.B., Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol, 58: S 1565-71, 1985*
104. SEGAL K.R., Van Loan M., Fitzgerald P.I. Hodgdon .A., Van Itallie T.B., Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am.J.Clin. Nutr. 47: S 7-14, 1988*
105. SETTLE R.G., Foster K.R., Epstein B.R., Mullen J.L., Nutritional assessment: whole body impedance and body fluid compartments. *Nutr. Canc. 2: 72-80, 1980*
106. SHIZAGL H.M., Body Composition. In: *Fischer J., Joseph E. (Editor), Surgical Nutrition. Boston, Little, Brown: S 3-17, 1983*
107. SHIZGAL H.M., The effect of malnutrition on body composition. *Surg Gynecol Obstst 152: S 22-26, 1981*

108. SHIZGAL H.M., Validation of the Measurement of Body Composition from whole Body Bioelectric Impedance. *Infusionstherapie* 17: S 67-74, 1990
109. SHORE T., Nelson N., Weirnerman B., A meta-analysis of stages I and II Hodgkin's disease. *Cancer* 65: S 1155-60, 1990
110. SIKIC B.I., Biochemical and cellular determinants of bleomycin cytotoxicity. *Cancer surv* 45: S 81-91, 1986
111. SIRI W.E., Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: *Brozek J, Henschel A, Techniques for Measuring Body Composition: National Academy of Science, Washington, 1961*
112. SJÖSTRÖM L., Kvist H., Cederblad A., Tylén U., Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, <sup>40</sup>K, and tritium. *Am J Physiol*, 250: S E736-E745, 1986
113. SJÖSTRÖM L., Methods for measurement of the total and visceral adipose tissue volume and relationships between visceral fat and disease in 1006 severely obese subjects. In: *Oomura Y. et al (Editor), Progress in Obesity Research 1990, John Libby & Company Ltd, London-Montrouge-Rom, 1991*
114. SMETS L.A., Programmed cell death (apoptosis) and response to anticancer drugs. *Anti-Cancer Drugs*, 5: S 3-9, 1994
115. SPECHT L., Gray R.G., Clarke M.J. et al., Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on longterm outcome of early stage Hodgkin's disease: A meta-analysis of 23 randomised trials involving 3888 patients. International Hodgkins Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 16: 830-43, 1998
116. STEHEN B., Bosaeus I., Elmstahl S., Galvard H., Isaksson B., Robertsson E., Body composition in the elderly estimated with an electrical impedance method. *Compr Gerontol A* 1: S 102-5, 1987
117. STEINKAMP R.C., Cohen N.L., Gaffey W.R., Siri W.B., Sargent W., Walsh H.E., Measures of body fat and related factors in normals. A simple clinical method to estimate body fat and lean body mass. *J Chron Dis*, 18: S 1291-307, 1965
118. STEWART C.F., Arbruck S.G., Fleming R.A., Evans W.E., *Clin Pharmacol Ther* 50: S 385-93, 1991
119. STEWART C.F., Pieper J.A., Arbruck S.G., Evans W.E., Altered protein binding of etoposide in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 45: S 49-55, 1989

120. STRYER L., Chromosomen und Genexpression in Eukaryoten. In: *Biochemie, Spektrum Akad. Verlag: S 863, Heidelberg, Berlin, Oxford 1994*
121. SVENDSEN O.L., Haarbo J., Heitmann B.L., Gotfredsen A., Christiansen C., Measurement of body fat in elderly subjects by dual-energy x-ray absorptiometry, bioelectrical impedance and anthropometry. *Am J Clin Nutr* 53: S 1117-23, 1991
122. TALLURI T, Liedtke RJ, Evangelisti A, Talluri J, Maggia G, Fat-free mass qualitative assessment with bioelectrical impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci*, 873: S 94-8, 1999
123. THOMASSET M.A., Mesure du volume des liquides extra-cellulaires par la méthode électro-chimique. Signification biophysique de l'impédance a 1kilocycle du corps humain. *Lyon Medical*, 214: S 131-43, 1965
124. TOSO S., Piccoli A., Gusella M., Bononi A., Crepaldi G., Ferrazzi E., Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition*, 16: S 120-4, 2000
125. TWENTYMAN P.R., Bleomycin – mode of action with particular reference to the cell cycle. *Pharmacol Ther* 23: S 417-41, 1983
126. URBA W., Longo D., Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 326: S 678-87, 1992
127. VAN DER KOOY K., Leenen R., Seidell J.C., Deurenberg P., Visser M., Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. *Br J Nutr*, 70: S 47-58, 1993
128. VAN DER KOOY K., Seidell J.C., Techniques for measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes*, 17: S 187-96, 1993
129. VAN SPRONSEN D.J., Dijkema I.M., Vrits L.W., Improved survival of Hodgkin's patients in South-East Netherlands since 1972. *Eur J Cancer* 33: S 436-41, 1997
130. WEIDEN P.L., Wright S.E., Vincristine neurotoxicity. *N Engl J Med* 286: S 1369-70, 1972

## EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchung des Zusammenhangs von  
Körperzusammensetzung  
– bestimmt mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) –  
und unerwünschten Arzneimittelwirkungen  
bei der zytostatischen Therapie  
am Beispiel des Morbus Hodgkin

im Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III  
(Hämatologie/Onkologie, Rheumatologie, Infektiologie)

unter Leitung von

Prof. Dr. med. P.S. Mitrou

mit Unterstützung von

Dr. med. H. Fischer, Dr. med. S. Klauke und PD Dr. med. B. Möller

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 20.07.2003

  
Frank Behrens

## CURRICULUM VITAE

### PERSÖNLICHE ANGABEN

---

- Frank Behrens, geb. Hofmann  
Myliusstrasse 50  
60323 Frankfurt am Main  
Tel.: 069 / 97205663  
e-mail: [Frank.Behrens@kgu.de](mailto:Frank.Behrens@kgu.de)
- geboren am 17.04.1970 in Aschaffenburg
- verheiratet, zwei Töchter

### AUSBILDUNG

---

- 1980 – 1989 **Karl-Theodor-v.-Dalberg-Gymnasium** in Aschaffenburg/Bayern, allgemeinen Hochschulreife mit den Schwerpunkten Latein, Geschichte/Sozialkunde, Biologie und Deutsch
- 1989 – 1991 Wehersatzdienst mit **Ausbildung zum Rettungssanitäter**, BRK Aschaffenburg
- 1991 – 1992 **Studium der Biologie** (Diplomstudiengang) an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
- 1993 – 1999 **Studium der Humanmedizin** an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Abgeschlossen mit der Ärztlichen Prüfung am 25.11.1999
- 01.01.2000 – 30.06.2001 **Arzt im Praktikum** in der Rheumatologischen Tagesklinik (Leiter Prof. Dr. med. J.P. Kaltwasser) der Universitätsklinik Frankfurt
- 01.07.2001 **Approbation als Arzt** durch das Hessische Landesprüfungsamt für Heilberufe
- seit 01.07.2001 **ärztlicher Mitarbeiter** der Medizinischen Klinik III des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, den 20.07.2003



Frank Behrens