

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkungen des Ernährungszustandes  
auf die Verträglichkeit einer  
Chemotherapie bei Patientinnen mit  
gynäkologischen Malignomen –  
Messungen mit der bioelektrischen  
Impedanzanalyse**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Ulrike I. L. Spaniol  
aus Heidenheim an der Brenz

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Lichtenegger

2. Prof. Dr. med. A. Weimann

3. PD Dr. med. M. Reinshagen

Datum der Promotion: 14.Mai.2004

## **Abstrakt**

In der klinischen Diagnostik gewinnt die Untersuchung des Ernährungszustandes zunehmend an Bedeutung. Denn die Güte des Ernährungszustandes hat einen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität der Patienten. Zur groben Evaluierung des Ernährungszustandes dient der Body Mass Index (BMI). Eine differenzierte Beurteilung des Ernährungszustandes wird durch die Analyse der Körperzusammensetzung erreicht. Die phasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist eine schnelle, preisgünstige und nicht-invasive Methode zur Messung der Körperzusammensetzung. Insbesondere der Phasenwinkel, der ein direkter Messparameter der BIA ist, gibt einen schnellen Überblick über den Ernährungszustand der Patienten. Er spiegelt das Verhältnis von Extrazellulärmasse zu Körperzellmasse wieder, welches in vielen Studien als Indikator zur frühzeitigen Erfassung einer beginnenden Mangelernährung validiert wurde.

Bei der Applikation einer Chemotherapie ist es von großer Bedeutung, dass die vorgesehene Dosis und Dosisintensität der Therapie eingehalten wird. Insbesondere unerwünschte Nebenwirkungen sind häufig für Dosisreduktionen und Verschiebungen der Chemotherapie verantwortlich.

In einer prospektiven Studie wurde bei 40 Frauen, die sich aufgrund eines gynäkologischen Malignoms einer Chemotherapie unterzogen haben, die Körperzusammensetzung mit der BIA vor jedem Chemotherapiezyklus gemessen.

Diese Studie zeigt, dass durch die Messung der Körperzusammensetzung ein Risikokollektiv, welches für Nebenwirkungen der Therapie anfällig ist, ermittelt werden kann. Der Body Mass Index (BMI) erwies sich als unzureichender Parameter zur Beschreibung des Ernährungszustandes der Patientinnen. Insbesondere muss mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen der Chemotherapie bei einem verminderten Phasenwinkel, welcher einen reduzierten Ernährungszustand widerspiegelt, gerechnet werden.

### Schlagwörter:

bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Körperzusammensetzung, gynäkologische Tumoren, Phasenwinkel, Ernährungszustand

## **Abstract**

In clinical diagnostics the nutritional status is becoming more and more of interest. The nutritional status is closely connected with morbidity and mortality. It is usually evaluated by the body mass index (BMI). An exact estimation of nutritional status can be given by the measurement of body composition. The bioelectrical impedance analysis (BIA) allows a quick and non-invasive measurement of the body composition for each patient. A main point of interest is the phase angle, which is measured directly. It gives a prompt view on the nutritional status. There is a relation between the phase angle and the ECM/BCM-Ratio, a sensitive marker for early signs of malnutrition which was validated in many studies.

For patients receiving chemotherapy (CT) it is especially important that the application of the therapy is administered in the right dose and dose intensity. Adverse events often lead to a dose reduction or delay of CT administration.

In a prospective clinical study we measured consecutively 40 women receiving chemotherapy for a gynaecological malignancy. BIA was performed before each course of CT.

The study demonstrates that an evaluation of the nutritional status can be used to predict the risk for adverse events in patients under chemotherapy. The BMI showed not to be a reliable parameter to estimate the nutritional status. A decreased phase angle which is a parameter for a reduced nutritional status shows that a higher rate of side effects in chemotherapy can be expected .

### key words:

bioelectrical impedance analysis (BIA), body composition, gynecological cancer, chemotherapy, phase angle, nutritional status

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Körperzusammensetzung	3
1.1.1.	Modelle der Körperzusammensetzung	3
1.1.2.	Untersuchungsmethoden der Körperzusammensetzung	5
1.2.	Bioelektrische Impedanzanalyse	7
1.2.1.	Physikalische Grundlagen	7
1.2.2.	Theoretische Grundlagen	9
1.2.3.	Sicherheit und Genauigkeit	11
1.3.	Ernährungszustand und Körperzusammensetzung	13
1.3.1.	Körperzusammensetzung bei gesunden Erwachsenen	13
1.3.2.	Mangelernährung und die Veränderung der Körperzusammensetzung	14
1.3.3.	Einfluss der Malnutrition auf Morbidität und Mortalität	16
1.4.	Body Mass Index	19
1.4.1.	Definition	19
1.4.2.	Body Mass Index und Körperzusammensetzung	19
1.5.	Mammakarzinom	20
1.5.1.	Diagnostik	20
1.5.2.	Therapie	20
1.6.	Ovarialkarzinom	22
1.6.1.	Diagnostik	22
1.6.2.	Therapie	23
1.7.	Chemotherapie	24
1.7.1.	Chemotherapie und Ansprechrate	24
1.7.2.	Körperoberfläche und pharmakologische Variabilität	25
1.7.3.	Körperzusammensetzung unter Chemotherapie	27
1.8.	Ernährungstherapie	27
<b>2.</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>29</b>
2.1.	Formulierung der Hypothesen	31
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>32</b>
3.1.	Probanden	32
3.1.1.	Zusammensetzung des Kollektivs	32
3.1.2.	Auswahlkriterien	32
3.2.	Untersuchungsablauf	33
3.2.1.	Fragebogen	33
3.2.2.	Körpergewicht und Körpergröße	35

---

3.2.3.	BIA-Messung	35
3.2.4.	Routinelabor	36
3.3.	Follow-up	36
3.4.	Chemotherapie	37
3.4.1.	Berechnung	37
3.4.2.	Wirkstoffschema	37
3.5.	Datenverarbeitung	38
3.5.1.	BIA 101/S	38
3.5.2.	Datenbankstruktur	39
3.5.3.	statistische Auswertung	39
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>40</b>
4.1.	demographische Daten der Patientinnen	40
4.1.1.	Altersstruktur	40
4.1.2.	Körpergröße	40
4.1.3.	Körpergewicht	41
4.1.4.	Body Mass Index	42
4.1.5.	Tumorstadium	42
4.1.6.	Histologischer Befund	44
4.1.7.	Rezidiv	44
4.1.8.	Operationen, Bestrahlung, Hormontherapie	44
4.1.9.	Chemotherapie	45
4.1.10.	Chemo-line	46
4.1.11.	Metastasen	46
4.2.	Körperzusammensetzung der Patientinnen	47
4.2.1.	Anzahl der Messungen	47
4.2.2.	Messergebnisse	48
4.2.3.	Veränderung der Körperzusammensetzung im Verlauf der Chemotherapie	51
4.3.	Chemotherapie	52
4.3.1.	subjektive Verträglichkeit der Chemotherapie	52
4.3.2.	objektive Verträglichkeit der Chemotherapie	52
4.3.3.	Darstellung individueller Unterschiede in der Körperzusammensetzung	55
4.4.	Testung der Hypothesen	57
4.4.1.	Hypothese 1	57
4.4.2.	Hypothese 2	62
4.4.3.	Hypothese 3	68
4.4.4.	Hypothese 4	71
4.4.5.	Hypothese 5	75

<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>78</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>87</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>89</b>
	<b>Verzeichnis der Tabellen</b>	<b>96</b>
	<b>Verzeichnis der Abbildungen</b>	<b>98</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>99</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>100</b>

## Abkürzungsverzeichnis:

AUC	Plasma-Konzentrationskurve, area under the curve
BCM	Body Cell Mass, Körperzellmasse
BF	Body Fat, Körperfett
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
Bk	Blutkonserven
BMI	Body Mass Index
BMI-E	BMI < 20,0 kg/m <sup>2</sup>
BMI-H	BMI > 25,0 kg/m <sup>2</sup>
BMI-N	BMI zwischen 20,0 kg/ m <sup>2</sup> und 25,0 kg/m <sup>2</sup>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cl	Clearance
CMF	Wirkstoffkombination Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
DEXA	dual-energy x-ray absorptiometry; Röntgenabsorptionsmessung
EC	Wirkstoffkombination Epirubicin/Cyclophosphamid
ECM	Extra Cellular Mass; Extrazellulärmasse
ECW	Extrazellulärwasser
evt.	eventuell
FFM	Fat Free Mass; fettfreie Masse
ICW	Intrazellulärwasser
inkl.	inklusive
IVNAA	in vivo neutron activation analysis; Neutronenaktivierungsanalyse
KOF	Körperoberfläche
LBM	Lean Body Mass; Magermasse
max	Maximum
min	Minimum
MRM	modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NC	No Change
PG	progressiv disease
PR	partielle Remission
R	Resistance
Sg	Signifikanzniveau
Std.-abw.	Standardabweichung
Taxo /Carbo	Wirkstoffkombination Taxol® (Wirkstoff Paclitaxel)/Carboplatin
TBW	Total Body Water; Gesamtkörperwasser



Topo/ Gemca	Wirkstoffkombination Topotecan/Gemcitabine
Vc	Verteilungsvolumen
vs.	versus
Vss	steady-state des Verteilungsvolumen
Xc	Reactance
Z	Impedanz
Zellanteil	prozentualer Anteil der BCM an der Magermasse

## 1. Einleitung

Die hohe Prävalenz der Mangelernährung stellt in den industrialisierten Ländern zunehmend ein Problem dar. Zum Zeitpunkt der klinischen Aufnahme weisen 20-62 % aller Patienten in den operativen Fächern Zeichen einer Mangelernährung auf [1]. Diese wird jedoch häufig nicht als solche erkannt.

Die Güte des Ernährungszustandes hat einen signifikanten Einfluss auf die Rekonvaleszenz von Krankheit, Operation und Verletzung. Ein reduzierter Ernährungszustand erhöht die Mortalität und Morbidität der Patienten. Dies äußert sich nachweislich anhand vermehrter Wundheilungsstörungen, erhöhter Infektionsraten sowie der Zunahme nichtinfektöser Komplikationen und letztendlich einer verminderten Lebensqualität [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Insbesondere Patienten mit Tumorerkrankungen sind von einer Mangelernährung betroffen. Da deren Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf meist langsam eintreten und oft nicht von den Folgen der Grundkrankheit zu differenzieren sind, ist die Relevanz des Ernährungszustandes für viele Ärzte nicht immer unmittelbar einsichtig [1, 3, 7].

Zur groben Evaluierung des Ernährungszustandes dient der Body Mass Index (BMI), der als größenadjustierter Gewichtsindex vor allem eine Beziehung zum relativen Fettgehalt des Körpers aufzeigt. Eine differenziertere Beurteilung des Ernährungszustandes wird durch die Messung der Körperzusammensetzung erreicht [5, 8]. Methodenabhängig werden vor allem die Kompartimente Fettmasse, Magermasse und Körperzellmasse des Menschen analysiert. Letztlich kann es auch ohne objektivierbaren Gewichtsverlust zu Verschiebungen innerhalb der verschiedenen Körperkompartimente kommen [9].

Eine einfache Methode zur Untersuchung des Ernährungszustandes mit Hilfe der Messung der Körperzusammensetzung ist die phasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) [8, 10, 11]. Die BIA misst die Körperkompartimente Fettmasse und Magermasse, welche zusätzlich in die Körperzellmasse (BCM) und die Extrazellulärmasse (ECM) unterteilt wird. Sie kann eine drohende Verschlechterung des Ernährungszustandes meist schon vor einer signifikanten Gewichtsveränderung erfassen. Zudem kann anhand des Phasenwinkels, der ein direkt gemessener Parameter der BIA ist, ein schneller Überblick über den Ernährungszustand eines Patienten erfolgen [12].

In der vorliegenden Studie wurde durch die Messung der Körperzusammensetzung mit der bioelektrischen Impedanzanalyse der Ernährungszustand von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter der Applikation einer Chemotherapie untersucht.

Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, ist es für das Ansprechen des Tumors und letztlich für die Prognose der Patienten von großer Bedeutung, dass die vorgesehene Dosis und die Dosisintensität der Chemotherapie eingehalten wird. Unerwünschte Nebenwirkungen machen häufig Dosisreduktionen und Verschiebungen der Therapie notwendig. In vielen

Studien wurde über deren negativen Auswirkungen berichtet [13, 14, 15, 16, 17], jedoch gibt es bisher wenig Möglichkeiten die Verträglichkeit einer Chemotherapie, bzw. das Risiko für Nebenwirkungen voraus zu sagen.

Die Körperzusammensetzung der Patientinnen wurde vor Beginn und im Verlauf einer Chemotherapie mit der bioelektrischen Impedanzanalyse untersucht. Der Einfluss des Ernährungszustandes auf die objektive und subjektive Verträglichkeit einer Chemotherapie und auf die Prognose der Patientinnen wurde in dieser Studie überprüft.

### 1.1. Körperzusammensetzung

Ein wesentlicher Aspekt zur Erfassung des Ernährungszustandes ist die Messung der Körperzusammensetzung. Da es im lebenden Menschen keine direkte Methode zur Bestimmung der Körperzusammensetzung gibt, sind indirekte Verfahren [siehe 1.1.2] zur Messung von Teilkomponenten, welche anhand verschiedener Modellvorstellungen dargestellt werden, entwickelt worden [7, 10, 18, 22, 25]. Anhand dieser Teilkomponenten erfolgt dann die Berechnung der Körperzusammensetzung.

#### 1.1.1. Modelle der Körperzusammensetzung

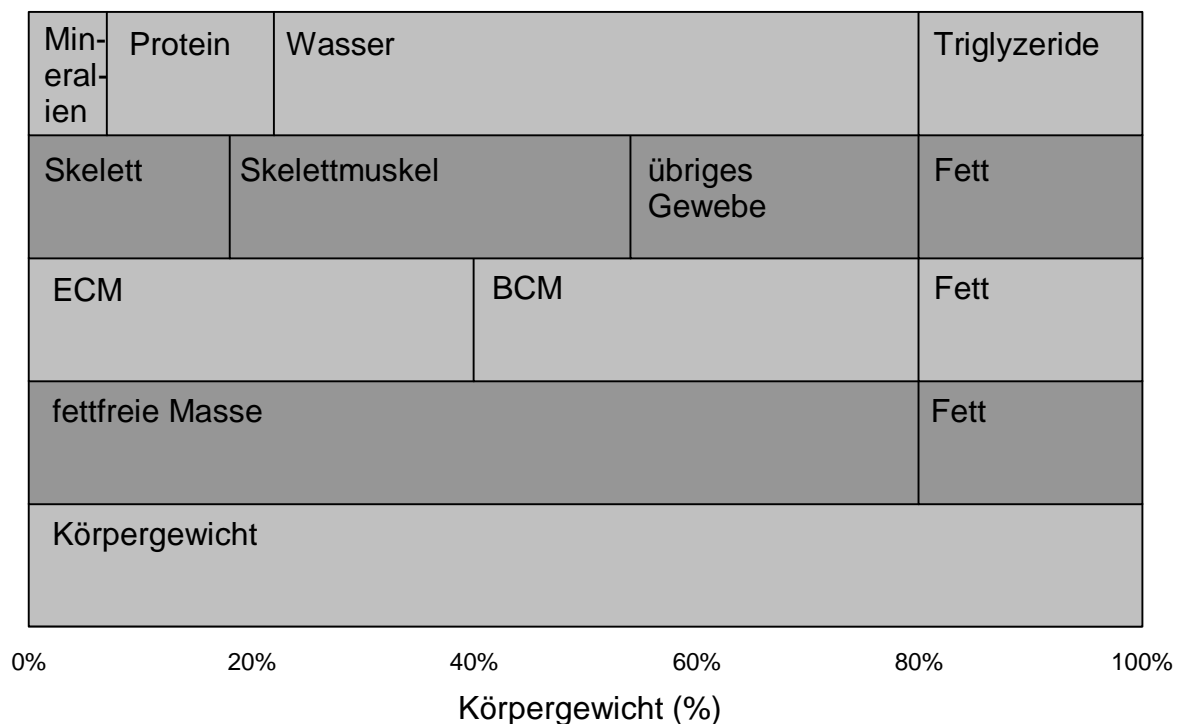


Abbildung 1: Modellvorstellung zur Körperzusammensetzung des Menschen [7, 46]

#### Einkompartimentmodell

Das Einkompartimentmodell stellt das reine Körpergewicht dar. Das Körpergewicht dient als einfachster Parameter zur Beschreibung des Ernährungszustandes. Es lässt jedoch nur eine grobe Differenzierung bei Gewichtsveränderungen zu und ermöglicht nicht das Fettgewebe von der fettfreien Körpermasse zu unterscheiden. Das Körpergewicht variiert in der Regel um 0,5 kg im Verlauf eines Tages [18].

#### Zweikompartimentmodell

Dieses Modell unterteilt den Körper in das Fettgewebe (BF= body fat) und die Magermasse (LBM= lean body mass).

Bei Messungen innerhalb dieses Modells wird ein Kompartiment direkt oder indirekt gemessen und das jeweils andere als Differenz zum Körpergewicht berechnet.

Im klinischen Sprachgebrauch wird die Magermasse (LBM= lean body mass) häufig mit der fettfreien Masse (FFM= fat free mass) gleichgestellt, obwohl sie nicht identisch sind [9, 18]. LBM definiert sich als Körpergewicht minus Fettgewebe. Damit wird nicht berücksichtigt, dass das Fettgewebe aus 80–83 % Fett, 15–18 % Wasser und 2 % Protein besteht [18, 19]. Die LBM entspricht somit der Magermasse bzw. der Nicht-Fettgewebssmasse, während in der FFM auch die Nichtfettanteile des Fettgewebes berücksichtigt werden [20].

Die Dichte des Fetts beträgt  $0,9 \text{ g/cm}^3$  [10, 21]. Die fettfreie Masse weist eine Dichte von  $1,1 \text{ g/cm}^3$  auf [10, 21]. Sie ist zu 73,2 % durch Wasser hydratisiert und enthält bei Frauen 50–60 mmol Kalium pro kg bzw. 60-70 mmol Kalium pro kg bei Männern [10, 22]. Zudem besteht sie bei einem gesunden Menschen aus 19,5 % Protein und 8,0 % Knochenmineralien [18].

### Dreikompartimentmodell

Die Magermasse wird in diesem Modell in die Körperzellmasse (BCM= Body Cell Mass) und die Extrazellulärmasse (ECM= Extra Cellular Mass) unterteilt. Der Ermittlung der Körperzellmasse kommt durch ihre hohe metabolische Aktivität ernährungsphysiologisch eine bedeutende Rolle zu [19]. Denn aus metabolischer Sicht ist die Körperzellmasse für die Stoffwechselaktivität und den Kalorienverbrauch des Organismus entscheidend [9]. Nach Moore [23] wird unter der BCM das –"containing the oxygen-exchanging, potassium rich, glucose oxidising, work performance tissue" – verstanden. Zur BCM gehören die Zellen der Skelettmuskulatur und der inneren Organe inkl. des intrazellulären Wassers. Die BCM wird auch als Maß der totalen Proteinsynthesekapazität angesehen [9, 18, 19, 24].

Die Extrazellulärmasse kann sowohl in flüssige Bestandteile, wie Plasmavolumen, interstitielle und transzelluläre Flüssigkeit, als auch in feste Bestandteile, wie Knochenmasse, Faszien und Knorpel unterteilt werden. Das Skelettsystem stellt den größten Anteil der ECM dar [23].

Zur Beschreibung des Ernährungszustandes kann durch das Verhältnis von ECM zu BCM der gewichtsunabhängige ECM/BCM-Ratio gebildet werden [19]. Dieser gilt als frühzeitiger Indikator einer beginnenden Mangelernährung [9, 24, 64, 65].

### Vierkompartimentmodell

Das anatomische Modell trifft eine Unterscheidung in Fettmasse, Knochen- und Muskelmasse sowie Nichtmuskel–Magermasse. Anhand dieses Modells ist eine Unterteilung der Magermasse in Muskulatur und Nichtmuskel–Magermasse möglich [18, 20].

Das chemische Modell unterteilt das Körpergewicht in Knochenmineralien, Protein, Wasser und Triglyzeride. Die Berechnung des Ganzkörperproteins erfolgt über die Bestimmung des Stickstoffs im Körper [18].

### **1.1.2. Untersuchungsmethoden der Körperzusammensetzung**

#### Anthropometrie

Die Anthropometrie misst die Dicke, Umfänge bzw. Abstände der Hautfalten mit verschiedenen Kalibern. Durch die Ermittlung des Oberarmumfangs können Rückschlüsse auf die Muskulatur und den Ernährungszustand gezogen werden. Durch die Messung der Dicke von Bizepshautfalte, Trizepshautfalte, Subskapularhautfalte und Suprailiakalhautfalte wird das Gesamtkörperfett bestimmt. Die Untersuchung der Hautfaltendicke weist eine große Variabilität zwischen den Untersuchern auf [7]. Das Problem der Anthropometrie ist zudem, dass zwischen subkutanem Fett und Fettmasse keine lineare Beziehung besteht [18, 25] und damit streng genommen keine Bestimmung des Ganzkörperfetts möglich ist [7].

#### Densitometrie

Die Densitometrie (= Messung der Körperdichte) gilt als "gold standard" zur Messung der Körperzusammensetzung und wird auch als "unter Wasser-Wiegen" bezeichnet. Die Dichte oder das spezifische Gewicht wird nach dem archimedischen Prinzip der Wasserverdrängung gemessen [25]. Dabei kann auf der Grundlage der spezifischen Dichte das Körperfett ( $0,9 \text{ g/cm}^3$ ) und die LBM ( $1,1 \text{ g/cm}^3$ ) voneinander unterschieden werden [18, 19, 21, 22]. Korrekturen werden anhand des Luftgehalts in der Lunge und des Darmgases vorgenommen. Jedoch ist die Densitometrie sehr aufwendig und für Schwerkranke ungeeignet [18, 19].

#### Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die bioelektrische Impedanzanalyse ermöglicht die Unterscheidung von Körperfett und Magermasse. Mit einer phasensensitiven BIA kann eine Unterscheidung in drei Kompartimente getroffen werden [siehe 1.2].

#### Isotopendilution

Die Isotopendilution wird zur Messung des Gesamtkörperwassers eingesetzt, welches 73,2 % der LBM ausmacht. In der Regel wird Deuteriumoxyd, welches ein schweres, stabiles Wasserstoffisotop ist, benutzt. Da die Fettmasse weitgehend wasserfrei ist, gilt das Gesamtkörperwasser als Index der fettfreien Masse. Mit der multiplen Dilution kann durch verschiedene Radioisotope wie Natrium, Brom und Sulfat auch die ECM ermittelt werden [7, 18].

### Gesamtkörperkalium (40 K Zählung)

Durch beim Zerfall von 40 K emittierter Gamma-Strahlung, erfolgt die Zählung des im Körper enthaltenen Kaliums. Kalium ist ein hauptsächlich intrazelluläres Kation, welches im Fettgewebe und Knochen fast nicht vorkommt [7, 18]. Somit kann eine Aussage über die BCM getroffen werden.

### In-vivo-Neutronenaktivierung (IVNAA = in vivo neutron activation analysis)

Die IVNAA ermöglicht durch die Bestimmung von Elementen, wie zum Beispiel Calcium, Phosphor, Jod, Stickstoff, Kohlenstoff, in vivo eine Elementaranalyse der Körperzusammensetzung. Mit Hilfe schneller Neutronen, die von einem Zyklotron oder einem Neutronengenerator erzeugt werden, lassen sich in der Versuchsperson instabile Isotope erzeugen. Bei der Rückkehr dieser Isotope in den ursprünglichen Zustand, emittieren sie Gamma-Strahlung, die spektrographisch analysiert wird [7, 18].

Damit können Rückschlüsse auf das Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW), das BF, die LBM, die BCM und die ECM gezogen werden. So kann zum Beispiel anhand des Calciums die Knochenmasse und anhand des Stickstoffs die fettfreie Masse berechnet werden. Auch ist die Aufteilung der Magermasse in Muskelmasse und Nichtmuskel-Magermasse möglich [18].

Die IVNAA ist ein sehr aufwendiges und kostenintensives Verfahren. Sie muss als reine Forschungsmethode verstanden werden und ist nur in wenigen Zentren verfügbar [7, 25].

### DEXA (=dual-energy x-ray absorptiometry, Röntgenabsorptionsmessung)

Durch eine Röntgenröhre werden Photonenstrahlen unterschiedlicher Energie emittiert. Beim Durchdringen des Körpergewebes verlieren diese Strahlen unterschiedlich viel an Energie. Die Reststrahlung wird aufgefangen und lässt die Berechnung von Mineralien, Fettmasse, Muskelmasse und mineral- und fettfreiem Gewebe zu. Die Schwierigkeit der Untersuchung besteht in der Überlagerung der Gewebe [7].

### Kreatininausscheidung im Urin

Die Messung der Kreatininausscheidung im Urin wird zur Berechnung der Muskelmasse des Körpers verwendet, denn Kreatinin kommt im Körper fast ausschließlich im Muskel als Kreatininphosphat vor. Dabei wird Kreatinin bei der Dephosphorylierung von Kreatininphosphat im Muskel gebildet und ausschließlich über die Nieren ausgeschieden.

Jedoch ist die Bestimmung der Muskelmasse aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren, wie Ernährung, körperliche Anstrengung, Infektionen, Nieren- und Lebererkrankungen, sowie Sammelfehlern und einer hohen intra- und interindividuellen Variabilität der Kreatininausscheidung ungenau [7].

### Bildgebende Verfahren

wie Ultraschall, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind zur Bestimmung der regionalen Körperzusammensetzung geeignet. Mittels Ultraschall kann die subkutane Fettschicht gemessen werden. Die Computertomographie eignet sich sowohl zur Messung des subkutanen und internen Fetts als auch zur Bestimmung von Organvolumina, die anhand der Organdichte in das Organgewicht umgerechnet werden können [18].

### **1.2. Bioelektrische Impedanzanalyse**

Die phasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) analysiert die Körperzusammensetzung und ist eine Methode zur Messung von drei Körperkompartimenten.

Als Parameter der Impedanzanalyse treten auf:

- Gesamtkörperwasser (Total Body Water, TBW),
- Körperfett (Body Fat, BF) und
- Magermasse (LBM, Lean Body Mass).

Das Gesamtkörperwasser setzt sich aus dem Extrazellulärwasser (ECW) und dem Intrazellulärwasser (ICW) zusammen. Die Magermasse untergliedert sich in Extrazellulärmasse (Extra Cellular Mass, ECM) und Körperzellmasse (Body Cell Mass, BCM). Die BIA ist eine elektrische Widerstandsmessung in einem organischen Körper. Über je zwei Elektroden an Hand und Fuß wird ein homogenes elektrisches Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke in der Messperson erzeugt. Die Messung ist schnell, einfach und nicht invasiv durchzuführen.

#### **1.2.1. Physikalische Grundlagen**

Für das Verständnis der bioelektrischen Impedanzanalyse sind die Begriffe Widerstand, Kapazität, Impedanz und Phasenwinkel von Bedeutung.

#### Widerstand (Resistance R)

Die Resistance ist der reine Widerstand eines Leiters (gemessen in  $\Omega$ ) gegen Wechselstrom [29]. Die Gleichung des elektrischen Widerstands ist

$$R = U / I$$

U = Spannung

I = Stromstärke.

Sie ist mit dem Ohmschen Gesetz identisch, wenn es eine Proportionalität zwischen U und I gibt, und der Widerstand R von U unabhängig ist. Unter diesen Bedingungen wird der Widerstand als Ohmscher Widerstand bezeichnet. Nach dem Ohmschen Gesetz ist der Widerstand proportional zum Spannungsabfall des zugeführten Stroms.

Der Widerstand ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser des Menschen. Durch den hohen Anteil an Wasser und Elektrolyte ist die Magermasse mit einem entsprechend



geringem Widerstand ein guter Leiter für den Strom. Während die Fettmasse und die Knochen schlechte Leiter mit einem hohen Widerstand sind, da sie wenig Wasser und Elektrolyte enthalten [10, 18, 22, 25, 26, 27, 28]. Körperfett wirkt im Sinne eines Isolators.

Ein Wechselstrom niedriger Frequenz (1 kHz) kann die Körperzellen nicht penetrieren, somit ist die Resistance proportional zum extrazellulären Wasser, während die Reactance gegen null geht. In dieser Situation entspricht die Resistance der Impedanz. Es findet eine direkte Messung des Extrazellulärraums statt. Bei Messungen mit höheren Frequenzen (50 kHz oder höher) ist die Resistance proportional zum extra- und intrazellulären Wasser [10, 18, 22, 25, 27, 29, 30, 37, 66]. Das intrazelluläre Wasser (ICW) berechnet sich aus der Differenz zwischen Gesamtkörperwasser und extrazellulärem Wasser (ECW).

### Reactance (Xc)

Die Reactance ist der kapazitive Widerstand, den ein Kondensator dem Wechselstrom entgegensetzt. Zum Verständnis des Begriffs Kapazität muss man sich den Aufbau eines Plattenkondensators verdeutlichen. Dieser besteht aus zwei leitenden Platten, die parallel zueinander stehen und durch eine nicht leitende Substanz (Dielektrikum) voneinander getrennt sind. Die Menge der elektrischen Ladung, die der Kondensator aufnehmen kann, nennt man Kapazität. Sie ist abhängig von der Größe und Beschaffenheit der Platten, sowie dem Medium und dem Abstand zwischen den Platten.

Jede Zellmembran des menschlichen Körpers verhält sich durch ihre Lipid-Protein-Schichten wie ein Kondensator [10, 27]. Man kann sich den menschlichen Körper als eine große Anzahl von Einzelkondensatoren vorstellen, die zum Teil parallel und zum Teil in Reihe geschaltet sind. Die Reactance ist somit ein Maß für die Körperzellmasse [9]. Wenn es zur Zerstörung der Zellmembran bzw. der Zelle kommt, verhält sich diese nicht mehr als Kondensator und die Kapazität sinkt ab.

### Impedanz (Z)

Gemessen wird der Gesamtwiderstand = Impedanz (Z) in  $\Omega$  (Ohm), der als Widerstand des biologischen Leiters gegen Wechselstrom gesehen wird. Dieser gliedert sich in die zwei Komponenten, Resistance (R = elektrischer Widerstand) und Reactance (Xc = kapazitiver Widerstand) [10, 22, 27, 31].

Als Berechnungsgrundlage gilt:

Bei Reihenschaltung beider Elemente:  $Z^2 = R^2 + Xc^2$

Bei Parallelschaltung beider Elemente:  $1 / Z^2 = 1 / R^2 + 1 / R^2$

Im menschlichen Körper kommen sowohl Reihen- als auch Parallelschaltungen der Widerstände und Kondensatoren vor. Deshalb wird zur Messung der biologischen Impedanz hochfrequenter Wechselstrom benutzt, da Gleichstrom in einer Serienschaltung mit Kondensatoren und Widerstand nicht fließen kann.

Die elektrische Leitfähigkeit ( $\sigma$ ) einer Substanz ist definiert als der reziproke Wert des Widerstandes (R) bzw. der Impedanz der Substanz, wenn die Kapazität zum Vernachlässigen klein ist ( $S = 1 / Z$ ).

### Phasenwinkel

Zur Unterscheidung der Teilwiderstände R und  $X_c$  verfügt das BIA-Gerät über eine phasensensitive Elektronik. Das Messprinzip beruht darauf, dass durch die Kondensatoren im Wechselstromkreis eine Zeitverschiebung  $\Delta t$  entsteht. Dabei eilt der kapazitive Strom gewissermaßen der Wechselfspannung voraus.

Die Wechselfspannung am Kondensator entlädt diesen entsprechend ihrer Frequenz und löst damit einen frequenzgleichen Wechselstrom, einen kapazitiven Strom aus. Dieser ist sinusförmig wie die Spannung. Jedoch wird der kapazitive Strom null, wenn der Kondensator voll geladen ist und der Extremwert der Spannung erreicht ist. Der Strom hat seinen Extremwert, wenn der Kondensator entladen und die Spannung null ist. Dadurch kommt es zur Verschiebung der Phase. Die Phasenverschiebung wird als Winkel in Grad ( $^\circ$ ) gemessen, und als Phasenwinkel  $\varphi$  (phi) bezeichnet.

Somit hätte reine Zellmembranmasse einen Phasenwinkel von  $90^\circ$ , während Elektrolytwasser einen Phasenwinkel von  $0^\circ$  aufweist. Der Phasenwinkel wird als Arctangens des Quotienten von Reactance und Resistance berechnet [7, 29, 31] :

$$57,297 \cdot \arctan (X_c / R)$$

Der Phasenwinkel ist auch ein generelles Maß für die Membranintegrität der Zellen [12, 29, 31, 34]. Theoretisch können Schwankungen des Phasenwinkels auf Veränderungen der Zellgröße, Zellmembranpermeabilität und der Verteilung der Körperflüssigkeiten zurückgeführt werden [29, 31]. Der Phasenwinkel wird zur Berechnung der BCM verwendet.

### **1.2.2. Theoretische Grundlagen**

Die Grundlage der BIA-Messung ist der hohe Widerstand des Fettgewebes im Vergleich zum niedrigen Widerstand der Magermasse. Unter Einbeziehung von Körpergröße und Körpergewicht können anhand der Widerstände die einzelnen Parameter, wie Fettmasse, Magermasse und Gesamtkörperwasser abgeleitet werden.

Formeln:

Hofer [32] nutzte das physikalische Gesetz, welches besagt, dass die Impedanz eines elektrischen Leiters bei konstanter Frequenz und konstantem Aufbau des Messsystems proportional zur Länge (L) und umgekehrt proportional zur Fläche (A) des Leiters ist.

$$Z = \rho \cdot L / A$$

Z = Impedanz in  $\Omega$  (Widerstand eines biologischen Leiters bei Wechselstrom)

$\rho$  = „volume resistivity“ in  $\Omega \cdot \text{cm}$ , spezifischer Widerstand

A = Fläche in  $\text{cm}^2$

L = Länge in cm

Hofer [32] wollte anhand der Geometrie des menschlichen Körpers das Gesamtkörperwasser einschätzen.

Wenn der menschliche Körper vereinfacht als Zylinder mit der Länge L und dem einheitlichen Querschnitt A betrachtet wird, kann L mit  $L / L$  multipliziert werden [10, 27, 28, 32].

$$Z = \rho \cdot L^2 / A L$$

AL entspricht dem Volumen [10, 27, 28, 32]:

$$Z = \rho \cdot L^2 / V \quad \text{bzw.}$$

$$\rho = Z \cdot V / L^2$$

mit  $V = \text{Volumen in cm}^3$  ergibt sich

$$V = \rho \cdot L^2 / Z$$

Da  $X_c$  zu R vergleichsweise klein ist, korreliert R hochgradig mit Z. Das macht R zum wichtigsten Parameter. Lukaski [10] ersetzte Impedanz (Z) durch den Widerstand (R).

$$V = \rho \cdot L^2 / R$$

Das Volumen des Leiters ist proportional zu  $L^2 / R$ , und dieser Quotient wird als Impedanzindex bezeichnet, wobei die Körpergröße als Länge des Leiters ( $L^2$ ) eingeht.

Von diesem Modell ausgehend untersuchten viele Autoren [10, 28, 29, 32] den Zusammenhang zwischen R und Gesamtkörperwasser bei gesunden Menschen. Jeder Autor entwickelte durch die Hinzunahme weiterer Faktoren, wie zum Beispiel Alter oder Geschlecht seine eigenen Formeln.

Obwohl die Übertragung eines so einfachen Modells auf das hochkomplexe Wesen des Menschen problematisch erscheint, können die Gleichungen doch als Grundlage für das Verständnis des Messprinzips gelten [10, 27].

### 1.2.3. Sicherheit und Genauigkeit

Die BIA ist in den verschiedenen Bereichen der Medizin und insbesondere der Ernährungsmedizin eine weit verbreitete Methode [29, 73, 74, 75, 83]. Allerdings gibt es weder national noch international akzeptierte und allgemein gültige Richtlinien zur Anwendung sowie zur Interpretation der Messwerte [11]. Im Dezember 1994 wurde eine Konsenskonferenz des National Institute of Health zur Validierung der Methode und Dateninterpretation abgehalten [33]. In Deutschland folgten 1999 die Loccumer Gespräche, die anlässlich der 8. Fortbildungstagung der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in der Evangelischen Akademie Loccum stattfanden [9]. Sie beschäftigten sich mit der Glaubwürdigkeit der Methode sowie der ernährungsmedizinischen Relevanz der Messergebnisse. Die Reliabilität der Messung ist in der Qualität abhängig von der zur Formelbildung benutzten Referenzmethode. Unter der Referenzmethode wird eine wissenschaftlich gesicherte Methode, welche eine genauere Analyse der Körperzusammensetzung erlaubt, wie zum Beispiel die Isotopendilution, verstanden [9]. Die Referenzmethode und die Referenzpopulation müssen bei der Berechnung der Rohdaten bekannt sein und die Übertragbarkeit auf das zu untersuchende Patientenkollektiv kritisch hinterfragt werden [11]. Von mehreren Autoren ist eine Validierung der mit der BIA gemessenen Körperzusammensetzung durch die Isotopendilution [8, 10, 28, 66], die Messung des Gesamtkörperkaliums [10] und die hydrostatische Densitometrie [10, 26, 27] erfolgt. Dabei wird häufig kritisiert, dass die Formeln an Kollektiven gesunder, normalgewichtiger Probanden entwickelt wurden [29, 34]. Auch werden der Widerstand und die Reactance von vielen, teilweise noch unbekanntem und nicht quantifizierten Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen Körpergröße und -gewicht, Körperposition durch Abspreizen der Extremitäten, korrekte Elektrodenplatzierung, Luft- und Hauttemperatur, Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, sowie körperliche Belastung vor der Untersuchung [9, 11, 29, 34].

Weit verbreitet ist die Berechnung des Ganzkörperwassers (TBW) aus der gemessenen Resistance und den übrigen Personendaten nach der Formel von Kushner et al. (modifiziert) [28]. Kushner untersuchte je 20 weibliche und männliche Patienten und erreichte bei der Formel für die weiblichen Probanden einen Korrelationskoeffizienten von 0,98 im Vergleich zur Isotopendilution. Dabei wurde der Impedanz-Index aus dem Quotienten Körpergröße<sup>2</sup>/Resistance und das Körpergewicht zur Formelbildung berücksichtigt. Zwischen Patienten mit Normalgewicht und adipösen Patienten stellte Kushner keine statistisch signifikanten Unterschiede fest.

Zur Ermittlung des TBW ist eine genaue Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht nötig. Kushner [35] stellte einen Fehler des TBW von 1 l fest, wenn die Körpergröße um 2,5 cm über- oder unterschätzt wurde. Ein Fehler von 0,2 l des TBW resultierte, wenn das Körpergewicht um 1 kg falsch gemessen wurde. Das fehlerhafte Körpergewicht ergab zudem

eine Fehlbestimmung des Körperfetts um 0,7 kg. Mc Dougall und Shizgal [36] entwickelten eine Formel zur Berechnung der Körperzusammensetzung ohne bekanntes Körpergewicht. Diese hat insbesondere bei schwerkranken Patienten, wo eine genaue Ermittlung des Körpergewichts nicht möglich ist, seine Bedeutung.

Kushner [28] stellte einen Variationskoeffizienten für wiederholte Messungen bei 50 kHz innerhalb eines Tages von 1,3 % (zwischen 0,3 % und 1,9 %) fest, während Messungen an aufeinander folgenden Tagen oder Wochen einen Variationskoeffizient von 2,2 % (zwischen 0,9 % und 3,6 %) ergaben. Im Vergleich hat die Anthropometrie hohe Variationskoeffizienten beim einzelnen Untersuchten und zwischen den Untersuchern [34].

Bei Verlaufsuntersuchungen konnte Kotler [90] bei mangelernährten Patienten mit AIDS nachweisen, dass die BIA im Langzeitverlauf Änderungen der FFM > 5 % bei allen 21 Patienten detektierte. Veränderungen von > 1 % des FFM wurden bei 85 % der Patienten erfasst.

Die Impedanz bei Ganzkörpermessungen ist, wie Forster und Lukaski [37] feststellten, im gesamten Organismus unproportional verteilt. Auf den Rumpf entfallen 50 % des Körpergewichts, aber nur 10 % der Impedanz. Auf die Extremitäten hingegen entfallen fast 90 % der Impedanz. Dies hat zur Folge, dass sich Querschnittsänderungen des Rumpfes nur minimal auf die Impedanz auswirken. Veränderungen der Extremitäten, wie zum Beispiel durch Unterschenkelödeme, jedoch eine unproportional hohe Impedanzänderung bewirken [35].

Bei kritisch Kranken mit "capillary leak syndrome" und ausgeprägter Flüssigkeitseinlagerung ist somit eine zuverlässige Messung der Körperzellmasse und des Hydrationszustandes schwierig [9]. Auch bei ausgeprägter Adipositas kann es zur Überschätzung der fettfreien Masse und zu einer Unterschätzung des Körperfetts kommen [29, 34]. Denn die BIA-Messung erlaubt keine direkte Bestimmung der Fettmasse durch die R- und Xc- Rohdaten und zeigt im Vergleich zu Referenzmethoden teilweise nicht akzeptable Abweichungen [11, 34]. Segmentale Messungen, die aber bis jetzt nur als experimentell bezeichnet werden können, werden zur Umgehung der verschiedenen Impedanzwerte propagiert [29].

Dennoch stellt die bioelektrische Impedanzanalyse, insbesondere zur Erfassung der Mangelernährung mittels der Körperzusammensetzung neben klinischen und anthropometrischen Parametern eine schnelle und nicht-invasive Methode dar, die bereits in mehreren Studien exzellent validiert wurde.

Shizgal [66] fand eine Korrelation der BCM von  $r = 0,93$  zwischen Isotopendilution und BIA sowohl bei normalernährten Patienten als auch bei mangelernährten und übergewichtigen Probanden. Die Korrelation von  $Na_e/K_e$  und ECM/BCM-Ratio belief sich auf  $r = 0,93$ . Das ergab eine Sensitivität der BIA von 82 % und eine Spezifität von 80 % bei der Aufdeckung der Mangelernährung. Fredrix [38] validierte die BIA mit der Isotopendilution bei Tumorpatienten im Alter von  $66 \pm 9$  Jahren. Die Ergebnisse ergaben eine Korrelation von  $r = 0,89$  zwischen TBW und Height/ Resistance ( $H^2/R$ ) und keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und

Frauen. Durch die Bestimmung des Körperkaliums validierte Weimann [39] die BIA an Patienten mit malignen Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts, und erhielt eine Korrelation von  $r = 0,918$ .

### **1.3. Ernährungszustand und Körperzusammensetzung**

#### **1.3.1. Körperzusammensetzung bei gesunden Erwachsenen**

Unter physiologischen Bedingungen beträgt der Anteil der Fettmasse und der Magermasse am Körpergewicht bei Männern 14,7 % vs. 85,3 % und bei Frauen 26,9 % vs. 73,1 % [18]. Pichard [40] stellte Referenzwerte für die fettfreie Masse und die Fettmasse bei 3393 gesunden Erwachsenen im Alter von 15 bis 64 Jahren mit der bioelektrischen Impedanzanalyse auf. Er ermittelte eine durchschnittliche fettfreie Masse bei Frauen von  $43,7 \pm 4,5$  kg und eine durchschnittliche Fettmasse von  $15,2 \pm 5,0$  kg. Bei Männern hingegen war die fettfreie Masse größer ( $60,3 \pm 6,2$  kg) und die Fettmasse geringer ( $12,9 \pm 5,7$  kg). Kyle [43] stellte Referenzwerte bei 5225 gesunden Erwachsenen im Alter von 15 bis 98 Jahren auf, dabei waren die Mittelwerte nach Einfluss von Probanden mit höherem Lebensalter für die fettfreie Masse geringfügig niedriger und für die Fettmasse höher.

Jedoch gibt es in einem gesunden menschlichen Körper starke individuelle Unterschiede. So beschreibt Durnin [41] die Körperzusammensetzung von 150 Männern mit einem Körpergewicht von 70,0 bis 71,9 kg und einer Körpergröße von 175 bis 179 cm. Diese Männer hatten einen prozentualen Anteil des Körperfetts am Körpergewicht von 10 bis 24 Prozent. Die Differenzen in der fettfreien Masse lagen zwischen 53 bis 64 Kilogramm.

Der Anteil der Körperzellmasse (BCM) am Körpergewicht liegt zwischen 35–45 % [23], und der Anteil der BCM an der Magermasse beträgt für Frauen 51 bis 58 % bzw. für Männer 53 bis 60 % [46].

Der Normwert des Phasenwinkels wird mit  $5^\circ$  bis  $9^\circ$  berechnet und angegeben [42]. Diese Spannbreite konnte bei der Untersuchung von Kollektiven mit gesunden Probanden in mehreren Studien bestätigt werden [12, 31, 42, 43, 74, 83]. Kyle [43] gab einen Phasenwinkel von  $6,3^\circ \pm 1,0^\circ$  bei Frauen und von  $7,1^\circ \pm 1,0^\circ$  bei Männern an.

Durch physiologische Altersveränderungen kommt es auch zur Veränderung der Körperzusammensetzung. Im Alter nimmt der prozentuale Fettanteil zu, und die Magermasse, insbesondere die Skelettmuskelmasse, nimmt ab [44, 46]. Dies konnte von Pichard [40] innerhalb seiner Referenzwerte bestätigt werden. Dabei wird eine Abnahme des Körperwassergehalts verzeichnet. Die Hydratation der Magermasse ist jedoch sehr konstant und verändert sich ab dem zwanzigsten Lebensjahr bis zum hohen Alter nur geringfügig [19, 45].

### 1.3.2. Mangelernährung und die Veränderung der Körperzusammensetzung

Der Begriff Mangelernährung ist in den 70er Jahren durch die angloamerikanische Bezeichnung "Hospital malnutrition" geprägt worden. "Malnutrition" lässt sich am ehesten mit "Fehlernährung" übersetzen und schließt sowohl Unterernährung als auch Überernährung als Abweichung von der Norm ein [1, 46].

In den klassischen Definitionen erfolgt die Unterscheidung der Mangelernährung in "Marasmus" und "Kwashiorkor" [1, 7]. In den letzten Jahren haben sich die Begriffe "Wasting", "Kachexie" und "Sarkopenie" zur Charakterisierung durchgesetzt [46, 47].

Als Bezeichnung einer Mangelernährung bei Erkrankungen mit adäquater Nahrungszufuhr hat sich der Begriff "Kachexie" (griechisch= schlechter Zustand) eingebürgert. Die Kachexie ist durch den unfreiwilligen Verlust der Körperzellmasse (= niedrige BCM) bei meist gleich bleibendem Körpergewicht charakterisiert. Unter Wasting wird der gleichzeitige Verlust von BCM und Körpergewicht verstanden. Wasting kann bei Erkrankungen ohne ausreichende Nahrungszufuhr beobachtet werden. Im Vergleich dazu wird unter Sarkopenie der Verlust von Muskelmasse, der häufig bei geriatrischen Patienten beobachtet wird, verstanden [46, 47].

Für die Entwicklung einer Malnutrition bei Karzinomerkrankungen werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht [3, 4, 39, 48, 49, 50, 51, 52] :

- erhöhter Nährstoffbedarf des malignomtragenden Wirts:

Der Grundumsatz der Tumorpatienten kann sowohl normo-, hypo- oder hypermetabol sein [49, 51, 53, 54, 55]. Aktuell erwecken in diesem Zusammenhang insbesondere Zytokine, wie der Tumornekrosefaktor (TNF) großes Interesse [46, 49, 51]. Verschiedene Studien stellen eine Dynamik des Energieverbrauchs fest, welche von unterschiedlichen metabolischen Phasen in Abhängigkeit vom Stand der Erkrankung und des Gewichtsverlusts ausgehen [4, 49]. Dies macht Müller [4] für die verschiedenen widersprüchlichen Studienergebnisse verantwortlich.

Die Stoffwechsellage der Tumorpatienten kann durch hormonelle Faktoren und Zytokine in Richtung einer erhöhten Fettsäureoxidation verschoben werden [4, 39, 49, 51, 53, 56]. Diese katabole Stoffwechsellage wird durch eine Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie oder durch körperliche Inaktivität verstärkt [49].

- verminderte Nährstoffauswertung aufgrund von Maldigestion oder Malabsorption.
- verminderte oder nicht ausreichende Nährstoffaufnahme durch Behinderung der Nahrungspassage bei einer Obstruktion oder einer Infektion im oberen Gastrointestinaltrakt [5].

Zudem sind häufig Beschwerden wie Völlegefühl, Verlust des Geschmacksempfindens, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Schmerzen, depressive Verstimmungen oder therapieinduzierte Übelkeit Gründe für eine verminderte Nahrungsaufnahme

[4, 5, 39, 49, 55, 57, 58]. Dieser Symptomkomplex wird auch als tumorinduzierte Anorexie bezeichnet, weshalb auch von einem Anorexie-Kachexie-Syndrom gesprochen wird [59].

Im Allgemeinen wurde in vielen Studien eine verminderte Muskelmasse, Körperzellmasse und ein vermindertes Körperfett bei Tumorpatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt [5, 51, 56, 58, 60, 61]. Voraussetzung zum Verständnis der Tumorkachexie ist die Betrachtung der Dynamik des Gewichtsverlusts, da die Fettmasse und Körperzellmasse in einem unterschiedlichen Maß abgebaut wird [4, 49]. Bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren stellte Müller [4] initial einen Verlust der Körperzellmasse fest. Erst mit zunehmendem Gewichtsverlust kam es zu einem progredienten Abbau der Fettspeicher, während sich die Körperzellmasse konstant hielt. Mc Fie [50] konnte bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren einen Verlust an Muskelmasse und Fett aufzeichnen, während die Nichtmuskelmasse konserviert wurde. Dabei reduziert sich nach Cohn [62] das Muskelprotein und die Muskelmasse bei Patienten mit soliden Malignomen um mehr als 50 %, während beim Körperfett nur ein Verlust von 30 bis 40 % zu verzeichnen ist.

Heymsfield [63] untersuchte ebenfalls die Körperzusammensetzung bei Tumorpatienten und stellte fest, dass diese an Körperfett und Muskelmasse stark verloren hatten. Jedoch hatten die viszerale Organe ihr Volumen kaum verändert und teilweise sogar das Sollvolumen überschritten. Damit begründete Heymsfield [63] die minimale Veränderung der Magermasse und des Körpergewichts.

Shizgal [64] stellte fest, dass es bei einer Mangelernährung des Körpers schon frühzeitig zu einer absoluten oder relativen Vergrößerung der Extrazellulärmasse (ECM) kommt und die Reduktion der Körperzellmasse (BCM) so kompensiert werden kann. Die Bestimmung der ECM erlaubt somit einen Einblick in die Veränderungen des Ernährungszustandes, der Flüssigkeitshomöostase und des Stoffwechsels [7]. Dabei bleibt die fettfreie Masse weitgehend unverändert und Veränderungen des Körpergewichts treten nur verzögert auf [18, 46, 52, 64, 65, 66, 67, 73]. Shizgal [65] stellte bei 75 Patienten einen Verlust von 16,3 % des Körpergewichts fest. Der Verlust der BCM belief sich auf 40,5 % und konnte durch eine Zunahme der ECM um 24,6 % teilweise ausgeglichen werden.

Letztendlich ist der Quotient von ECM zu BCM (ECM/BCM-Ratio) bzw. der Quotient von austauschbarem Natrium zu austauschbarem Kalium (Normalwert: 0,98) ein besonders sensitiver Indikator zur Aufdeckung der Mangelernährung [9, 24, 64, 66]. Dabei wird berücksichtigt, dass sich Natrium zum größten Teil extrazellulär und Kalium intrazellulär befindet. Durch den ECM/BCM-Ratio wird ein gewichtsunabhängiger Parameter gebildet.

So legte Shizgal die Schwelle für mangelernährte Patienten bei einem  $Na_e/K_e > 1,22$  fest. Als Formel zur Umrechnung des ECM/BCM-Ratio gibt Shizgal  $Na_e/K_e = 0,008 + 0,87 (ECM/BCM)$  an. Dies entspreche einem ECM/BCM-Ratio  $> 1,4$ . Moore [23] hingegen legte die Normalwerte von



$Na_e/K_e$  zwischen 0,85–1,00 fest. Der Hersteller des BIA-Gerätes gibt den Grenzwert des ECM/BCM-Ratio bei 1,0 an. Dies bedeutet einen Anteil des BCM von mindestens 50 % an der Magermasse, welches den oben angegebenen Normwerten bei gesunden Probanden entspricht [46].

Zusammenfassend haben Methoden, die über die BCM keine Aussage treffen eine eingeschränkte Relevanz [9, 18, 19, 66]. Jedoch ist es anhand der BCM nicht möglich, Aussagen über den Zustand der Muskulatur zu treffen. Die Körperzellmasse beinhaltet den größten Anteil der Muskelmasse, jedoch müssen auch Teile der extrazellulären Matrix und des Körperfetts zur Muskelmasse gezählt werden [7]. Die Relation Nichtmuskel zu Muskel beträgt bei Männern 1:4 und bei Frauen 1:3,5 [68]. Jedoch sollte zur vollständigen Erfassung des Ernährungszustandes auch eine Aussage über die Muskelmasse und die Muskelfunktion getroffen werden [18, 69].

In neueren Studien kommt dem Phasenwinkel eine bedeutende Rolle zur Ermittlung der Mangelernährung zu [12, 70, 71, 73, 74, 83]. Denn der Phasenwinkel als reiner Messparameter unterliegt nicht der Kritik an der Validität der benutzten Formeln [9, 11]. Ursprünglich wurde ein Zusammenhang des Phasenwinkels mit dem Grundumsatz des Menschen gesehen und der Phasenwinkel als Marker für eine metabolische Störung angegeben [68]. Selberg [12] zeigte einen festen Zusammenhang zwischen dem Phasenwinkel und dem ECM/BCM-Ratio auf und stellt fest, dass der Phasenwinkel ein sensitiver Parameter zur Aufdeckung einer Mangelernährung ist.

Bei einer heterogenen Gruppe von 1085 Krankenhauspatienten konnte Selberg [12] im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einen signifikant verminderten Phasenwinkel feststellen ( $4,9 \pm 1,2$  versus  $6,6 \pm 0,6$ ). In einer Einzelfalldarstellung eines Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz konnte Fischer [19] eindrucksvoll aufzeigen, dass der Phasenwinkel die Veränderungen der ECM und der BCM genauer detektierte. Toso [83] stellte bei Patienten mit Lungenkarzinom im Vergleich zu einer Kontrollgruppe einen signifikant verminderten Phasenwinkel fest. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres Alters, Körpergewichts und Körpergröße nicht. Dies konnte von anderen Autoren [5, 12, 71, 70, 73, 74] auch bei Patienten mit HIV-Erkrankung, Nierenerkrankungen oder Lebererkrankungen beobachtet werden. Dabei wurde der Phasenwinkel zusätzlich zur Ermittlung des "Outcome" verwendet.

### **1.3.3. Einfluss der Malnutrition auf Morbidität und Mortalität**

Es gibt viele Studien, die sich mit den klinischen Folgen der Malnutrition beschäftigen. Ein reduzierter Ernährungszustand erhöht nachweislich die Mortalität und Morbidität der Patienten [1, 46]. Dies äußert sich anhand vermehrter Wundheilungsstörungen, erhöhter Infektionsraten, der Zunahme nichtinfektiöser Komplikationen und letztlich in einer verminderten Lebensqualität

[1, 46, 47]. Die Malnutrition führt zusätzlich zu einer Dysfunktion des Immunsystems und zur Beeinträchtigung der Hämatopoese [48, 72]. Die Güte des Ernährungszustandes hat einen signifikanten Einfluss auf die Rekonvaleszenz von Krankheit, Operation und Verletzung [1, 2, 3, 4, 6] und letztendlich auf die Prognose des Patienten [46].

Der Schweregrad der Mangelernährung korreliert häufig mit dem Auftreten von Komplikationen [2, 91]. Ein Zusammenhang zwischen Mangelernährung, gemessen durch die BIA, und erhöhter Mortalität ist für verschiedene chronische Krankheiten, wie zum Beispiel HIV [70, 73, 74], Lebererkrankungen [12, 75] oder terminale Niereninsuffizienz [71, 76] gut belegt.

### Einfluss auf die Überlebenszeit

Die klassischen Prognosefaktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom richten sich nach dem TNM-Stadium (Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung), der Morphologie (Grading, histologischer Typ, Lymphangiosis carcinomatosa) und den Steroidhormonrezeptoren (Östrogen, Progesteron). In der Literatur werden bis zu 100 weitere potentielle Prognosefaktoren diskutiert [77]. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom leiten sich die wichtigsten Prognosefaktoren vom Tumorstadium und der postoperativen ResttumorgroÙe ab. Auch hier wurde eine Anzahl neuer Prognosefaktoren entwickelt [78].

DeWys [79] untersuchte an einem großen Patientengut (n=3047) mit 12 Chemotherapiestudien die prognostische Bedeutung des Gewichtsverlusts für den Behandlungserfolg und die Überlebenszeit. In 9 Protokollen, darunter Patientinnen mit Mammakarzinom (n= 320) [80], war die Überlebenszeit bei Gewichtsverlust signifikant verkürzt. Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom betrug die mittlere Überlebenszeit 69 Wochen, wenn die Patientinnen keinen Gewichtsverlust hatten, und verringerte sich signifikant mit zunehmendem Gewichtsverlust ( $p= 0,02$ ) [80]. So betrug die mittlere Überlebenszeit bei Patientinnen, die einen Gewichtsverlust von mehr als 10 % aufwiesen, nur noch 43 Wochen. Einen signifikanten Einfluss der Anzahl von Metastasen plus des Gewichtsverlusts auf die Überlebenszeit konnte er nicht nachweisen.

Diese Ergebnisse konnten von Swenerton [81] bestätigt werden. Er untersuchte 619 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bezüglich prognostischer Faktoren. In den drei Gruppen mit einem Gewichtsverlust von < 5 %, 5–10 % und > 10 % betrug die Überlebenszeit 104 Wochen, 79 und 59 Wochen. Die Unterschiede waren ebenfalls statistisch signifikant und lagen höher als bei DeWys. Einen Einfluss des Lebensalters und der Metastasen konnte er nicht bestätigen. Weiterhin stellte Swenerton einen statistisch signifikanten Einfluss einer Anämie, einer Leukozytopenie, einer Thrombozytopenie, eines hohen LDH und eines niedrigen Albumin vor Beginn der Chemotherapie auf die Überlebenszeit fest. In diesem Zusammenhang konnte der Einfluss einer Anämie als prognostischer Faktor für die Überlebenszeit bereits in mehreren Studien bestätigt werden [82].

Toso [83] benutzte den Phasenwinkel zur Prognose der Überlebenszeit. Sie stellte bei 63 Patienten mit Lungenkarzinom eine signifikant kürzere Überlebenszeit bei einem Phasenwinkel  $\leq 4,5^\circ$  fest. In Abhängigkeit vom Tumorstadium betrug die mittlere Überlebenszeit im Stadium IIIB 3,7 Monate bei einem Phasenwinkel  $\leq 4,5^\circ$  vs. 12,1 Monate bei einem Phasenwinkel  $> 4,5^\circ$  und im Stadium IV 1,4 Monate vs. 5,0 Monate. Eine Veränderung der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Gewichtsverlust konnte nicht nachgewiesen werden. Ott [73, 74] ermittelte den Phasenwinkel und den ECM/BCM-Ratio als Prognoseparameter bei Patienten mit HIV-Erkrankung. Dabei untersuchte er 75 Patienten mit HIV-Infektion mit der bioelektrischen Impedanzanalyse und zeigte, dass die Parameter Phasenwinkel, ECM/BCM-Ratio, BCM und Albumin signifikant mit der Überlebenszeit korreliert waren [74]. Dies konnte er anhand des Körpergewichts, des Lebensalters und des BMI nicht nachweisen. Selberg [12] konnte bei Patienten mit Leberzirrhose nur den Phasenwinkel als Prognoseparameter auf die Überlebenszeit ermitteln.

### Einfluss auf die Remission

Die Beurteilung des Therapieerfolgs erfolgt nach der WHO-Klassifikation in die Kategorien komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), No Change (NC) und progressive disease (PD). Einen Einfluss auf den Erfolg der Chemotherapie haben sowohl prognostische und prädiktive Faktoren, als auch die Art und Intensität der Chemotherapie [17]. Jedoch kann der Erfolg einer Chemotherapie nicht nur an biologischen und statistischen Parametern beurteilt werden, sondern es muss auch die Lebensqualität der Patienten einbezogen werden [17].

DeWys [80] untersuchte bei 320 Patientinnen mit Mammakarzinom den Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Ansprechrate. Die Patientinnen erhielten verschiedene Chemotherapeutika. Er stellte fest, dass die Ansprechrate signifikant höher war, wenn kein Gewichtsverlust vor Beginn einer Chemotherapie vorlag. So betrug die Rate der CR und PR bei Patientinnen mit Gewichtsverlust 44 % und ohne Gewichtsverlust 61 % ( $p=0,01$ ). Bei Patienten mit akuter Leukämie, Kolonkarzinom und nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom konnte DeWys diesen Zusammenhang nicht nachweisen [79].

Analoge Ergebnisse stellte Swenerton [81] fest. In den drei Gruppen mit einem Gewichtsverlust  $< 5\%$ ,  $5-10\%$  und  $> 10\%$  betrug die Raten der kompletten und partiellen Remission 71 %, 56 % und 42 %. Die Unterschiede waren statistisch signifikant und lagen höher als bei DeWys. Gleichzeitig konnte er zeigen, dass die Remissionsrate einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Patientinnen mit CR hatten eine Überlebenszeit von 137 Wochen, mit PR von 105 Wochen, mit NC von 72 Wochen und Patientinnen mit einem Progress hatten nur eine Überlebenszeit von 21 Wochen.

## 1.4. Body Mass Index

### 1.4.1. Definition

Der Body Mass Index (BMI) geht auf die Arbeiten des belgischen Astronomen Quetelet zurück, welcher im 19. Jahrhundert eine statistische Methode für anthropologische Untersuchungen entwickelte. Der BMI hat sich zur klinischen Beurteilung des Ernährungszustandes und gewichtsassoziierter Gesundheitsrisiken gegenüber der Berechnung des Idealgewichts nach Broca durchgesetzt. Dabei wurde für den BMI eine Korrelation zwischen Mortalität und Morbidität belegt [46, 84].

Als Body Mass Index (BMI) wird der Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm (kg) und der Körpergröße in Quadratmeter ( $m^2$ ) bezeichnet. Der Normbereich des BMI reicht nach Garrow von 20–25  $kg/m^2$  [85]. Bei Werten unter 20  $kg/m^2$  spricht man von Untergewicht. Bei Werten  $> 25 kg/m^2$  liegt in Abhängigkeit der Höhe des Wertes eine Adipositas Grad I, II oder III vor [25, 85, 86]. Der BMI ist ein größenadjustierter Gewichtsindex, der eine Beziehung zum absoluten und relativen Fettgehalt des Körpers ( $r= 0,5$  bis  $r= 0,85$ ) zeigt [20, 25, 86]. Die Beziehung zur Körpergröße ist gering.

### 1.4.2. Body Mass Index und Körperzusammensetzung

Durnin [41] bemängelte die Fehlerhaftigkeit des BMI bei der individuellen Einschätzung des Unter- bzw. Übergewichts. Er beschreibt 150 Männer mit demselben BMI, der sich aus einem Körpergewicht von 70,0 kg bis 71,9 kg und einer Körpergröße von 175 cm bis 179 cm zusammensetzt. Dabei hatten alle Männer sowohl einen unterschiedlichen Anteil des prozentualen Fettgewebes am Körpergewicht (10–24 %) als auch eine unterschiedliche Magermasse (53–64 kg). Zusätzlich zeigte er auf, dass ein Mann mit einem BMI von 23  $kg/m^2$  sowohl einen Anteil von 8 % als auch einen Anteil von 30 % Fettmasse am Körpergewicht haben kann.

Roubenoff [87] testete die BIA im Vergleich zum BMI bei der Berechnung des prozentualen Körperfetts und zeigte, dass durch die BIA eine genauere Berechnung des Körperfetts erfolgt. Kyle et al. [88] untersuchte 1760 Patienten in Berlin und Genf mit der bioelektrischen Impedanzanalyse und bestimmte die FFM. Dabei stellte er fest, dass eine Mangelernährung zuverlässiger anhand der Magermasse durch die BIA, als durch den BMI erkannt wird. Denn er konnte bei 31,3 % der Patienten in Genf und bei 24,8 % der Patienten in Berlin, welche einen normalen BMI hatten, eine FFM unterhalb der 10. Perzentile ermitteln.

Santoso [89] untersuchte das Auftreten einer Mangelernährung anhand eines prognostischen Ernährungsindex aus anthropometrischen Parametern und aus Laborwerten bei 67 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen. Dabei stellte er bei 54 % ( $n= 36$ ) der Patientinnen eine Mangelernährung fest. Im Vergleich mit den normalernährten Patientinnen

konnte er keine Unterschiede in Alter, Herkunft und Körpergewicht feststellen. Anhand des BMI ( $< 19,1 \text{ kg/m}^2$ ) konnten nur 9 % ( $n=6$ ) der Patientinnen als mangelernährt erfasst werden. Außerdem erkannte er bei 14 Patientinnen, die nach dem BMI ( $>27,3 \text{ kg/m}^2$ ) überernährt waren, eine Mangelernährung. Er stellte fest, dass Fettleibigkeit keinen präzisen Indikator für einen guten Ernährungszustand darstellt.

In vielen Studien, die den Ernährungszustand ihrer Kollektive anhand der BIA untersuchten, konnten die Patienten mit der Körperzusammensetzung, nicht aber mit dem BMI unterschieden werden [52, 74, 83, 90].

Weimann [52] stellte fest, dass der BMI durch eine Zunahme der ECM lange stabil bleiben kann. Er bemerkte bei Patienten mit kolorektalem Karzinom und Lebermetastasen trotz eines normalen BMI einen signifikant höheren ECM/BCM-Ratio. Ott [74] zeigte bei Patienten mit HIV-Infektion die prognostische Aussagekraft des Phasenwinkels, BCM und ECM/BCM-Ratio, nicht jedoch des BMI auf. Er bestätigte, dass der BMI ein unempfindlicher Parameter zur Aufdeckung der Mangelernährung in einem frühen Erkrankungsstadium ist [73]. Kotler [90, 91] belegte bei mangelernährten HIV-Patienten, dass das Körpergewicht und der BMI unempfindliche Parameter sind um Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung zu ziehen und eine Verminderung der BCM die Prognose verschlechtert.

## **1.5. Mammakarzinom**

Das Mammakarzinom ist in der westlichen Welt der häufigste Tumor der Frau und die häufigste Todesursache bei Frauen zwischen 35 und 45 Jahren. Es wird mit einer Häufigkeit von ca. 43 000 Neuerkrankungen pro Jahr in der BRD gerechnet.

### **1.5.1. Diagnostik**

Die Diagnose Mammakarzinom wird durch die Kombination aus klinischer Untersuchung, Mammographie und Feinnadelaspirationszytologie gestellt. Damit können 99% der Karzinome erfasst werden. Additive Methoden sind die Ultraschalldiagnostik, die Magnetresonanztomographie und die Pneumozystographie. Der schematische Ablauf der Diagnosestellung hängt vom vorgefundenen klinischen Befund ab [17].

### **1.5.2. Therapie**

Das Mammakarzinom wird primär operativ behandelt. Operationsverfahren sind die brusterhaltende Operation mit Tumorextirpation und axillärer Lymphonodektomie, die modifizierte radikale Mastektomie (MRM) und die MRM mit simultanem Wiederaufbau [17]. Zunehmend wird die neoadjuvante Therapie in die Behandlung großer Tumoren integriert, die zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Operationen führt. Die weiteren Empfehlungen zum adjuvanten Vorgehen nach der Operation sind der "6. internationalen Konferenz zur adjuvanten

Therapie des Mammakarzinoms" in St.Gallen/Schweiz, welche zum Zeitpunkt dieser Studie gültig war, zu entnehmen [17]. Dabei kommt anhand der Einteilung nach Risikogruppen und Menopause bzw. Lebensalter sowohl die Chemotherapie, als auch die Hormontherapie zur Anwendung [17]. Bei Vorliegen eines Rezidivs können alle Säulen der Behandlung erneut ausgenutzt werden.

### **1.5.2.1. Chemotherapie**

Zum Zeitpunkt der Studie wurden die Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum mit verschiedenen Chemotherapien behandelt. Dabei wurden nachfolgende Wirkstoffe eingesetzt. Das Spektrum der jeweiligen Nebenwirkungen wurde den Angaben der Hersteller oder der Fachinformation des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI-Info) entnommen.

#### Cyclophosphamid, Handelsname Endoxan®:

Cyclophosphamid gehört zur Gruppe der Alkylantien. Die Wirkung beruht auf einer Interaktion des alkylierenden Metaboliten mit der DNS.

Nebenwirkungen:

- hämatologische Toxizität (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie)
- Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, selten Diarrhoe, Obstipation, Stomatitis)
- Urogenitaltrakt (Zystitis)
- Hepatotoxizität
- Kardiomyopathien

#### Epirubicin, Handelsname Farmorubicin®:

Epirubicin ist ein Antibiotikum und gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Es ist eine interkalierende Substanz, die an die DNA bindet und die DNA-Polymerase hemmt.

Nebenwirkungen:

- Knochenmarkssuppression (insbesondere Leukozytopenie)
- Kardiotoxizität (Kardiomyopathie, Arrhythmien)
- gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mucositis, Stomatitis)

#### Methotrexat, Handelsname medac®:

Methotrexat gehört als Folsäureantagonist in die Gruppe der Antimetabolite.

Nebenwirkungen:

- Myelosuppression (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie)
- Gastrointestinaltrakt (Stomatitis, Diarrhoe, Emesis, Anorexie)
- Urogenitaltrakt (Zystitis mit Ulzerationen und Hämaturie, Nierenfunktionsstörung)

- Leberfunktionsstörung
- Hautreaktionen

#### 5-Fluorouracil, Handelsname Fluroblastin®:

5-Fluorouracil gehört zur Gruppe der Antimetabolite.

Nebenwirkungen:

- hämatologische Toxizität (insbesondere Leukozytopenie, Thrombozytopenie)
- Gastrointestinaltrakt (Mucositis, Ösophagitis, Erbrechen, Diarrhoe, Blutungen)

#### Docetaxel, Handelsname Taxotere®:

Docetaxel ist ein semisynthetisches Taxan, welches aus den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) hergestellt wird. Dabei handelt es sich um einen antimikrotubulären Wirkstoff.

Nebenwirkungen:

- Myelosuppression (vorwiegend Neutropenie, Thrombozytopenie)
- Hypersensitivitätsreaktionen
- Hautreaktionen (Nagelveränderungen)
- Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme, Pleuraergüsse, Aszites, Gewichtszunahme)
- Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mucositis, Geschmacksveränderung)
- periphere Neuropathie

### **1.6. Ovarialkarzinom**

Das Ovarialkarzinom stellt mit 12 bis 17/100 000 Neuerkrankungen pro Jahr den 5-häufigsten Tumor bei Frauen in Nordeuropa dar. Der Altersgipfel liegt beim sporadischen Ovarialkarzinom bei ca. 60 Jahren und mehr als 90 % der Diagnosen werden bei über 40-jährigen Frauen gestellt.

Aufgrund des häufig symptomarmen Krankheitsverlaufs in den Frühstadien erfolgt die Diagnosestellung in 70 % der Fälle erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV.

#### **1.6.1. Diagnostik**

Die Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms erfolgt durch die klinische Untersuchung, insbesondere durch die bimanuelle Tastuntersuchung, die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 und die transvaginale Sonographie. Um die Ausdehnung des Tumors bereits präoperativ einzustufen, wird eine Röntgenuntersuchung des Thorax (maligner Pleuraerguss), ein intravenöses Pyelogramm (Harnabflussbehinderung), ein MRT oder CT des Abdomens, eventuell ein Kolonkontrasteinlauf und eine Zystoskopie durchgeführt [17].

## 1.6.2. Therapie

Das Ovarialkarzinom wird primär operativ behandelt. Die höchstmögliche Behandlungseffizienz wird durch eine radikale Debulking Operation mit anschließender postoperativer Chemotherapie erreicht. Operationsverfahren sind die Hysterektomie und Adnektomie, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, Omentektomie, Appendektomie und eventuell erweiterte gastrointestinale und urologische Eingriffe im Rahmen der chirurgischen Therapie [17, 78].

Bei Vorliegen eines Rezidivs nach einer Remission werden die Möglichkeiten einer erneuten Operation oder einer Chemotherapie genutzt. Die Remissionsquote der Chemotherapie ist mit 50 % sehr hoch, jedoch ist diese in der Regel nur von kurzer Dauer [17].

### 1.6.2.1. Chemotherapie

In die Studie wurden Patientinnen mit verschiedenen chemotherapeutischen Behandlungen aufgenommen. Die Angaben über die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter, sowie das Spektrum der Nebenwirkungen wurden den Angaben der Hersteller oder der Fachinformation des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI-Info) entnommen. Dabei wurden die Patientinnen der Studie mit folgenden Zytostatika behandelt:

#### Paclitaxel, Handelsname Taxol®:

Der Wirkstoff Paclitaxel stammt aus der Rinde der nordamerikanischen Eibe (*Taxus brevifolia*) und hat eine antimikrotubuläre Wirkung.

Nebenwirkungen:

- Knochenmarkssuppression (Neutropenie, weniger Thrombozytopenie und Anämie)
- Überempfindlichkeitsreaktion (Dyspnoe, Hypotonie, Angioödem, Urtikaria)
- periphere Neuropathie (Parästhesien), Myalgie, Arthralgie
- Alopezie (teilweise mit Verlust der Sekundärbehaarung)
- Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)

#### Carboplatin, Handelsname Carboplat®:

Carboplatin ist ein Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe und entfaltet seine zytotoxische Wirkung auf Grund einer Quervernetzung der Einzel- und Doppelstränge der DNA durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion.

Carboplatin wird über die Formel von Calvert berechnet. Diese bezieht die Nierenfunktion in die Berechnung der Wirkstoffdosis ein. Dadurch wird die Gefahr der Unter- oder Überdosierung aufgrund individueller Unterschiede in der Nierenfunktion reduziert.

Formel nach Calvert: Gesamtdosis (in mg) = (angestrebter AUC-Wert) • (GFR • 25)



Nebenwirkungen:

- Knochenmarkssuppression (Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Anämie)
- Nierenfunktionsstörung (Abfall der Kreatininclearance), Hyperurikämie
- Hörstörungen
- periphere Polyneuropathien
- Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen)

Topotecan, Handelsname Hycamtin®:

Topotecan ist ein halbsynthetisches Derivat des Pflanzenalkaloids Camptothecin. Die Wirkung entfaltet sich durch die Hemmung der Topoisomerase I.

Nebenwirkungen:

- Myelosuppression (vorwiegend Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie)
- nicht hämatologische Nebenwirkungen sind selten (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Alopezie)

Gemcitabine, Handelsname Gemzar®:

Gehört zur Gruppe der Antimetabolite. Gemcitabine (dFdC) wird intrazellulär zum wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert.

Nebenwirkungen:

- hämatologische Toxizität (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie)
- Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen)
- Niere (Proteinurie, Hämaturie)
- Hautausschlag

## **1.7. Chemotherapie**

### **1.7.1. Chemotherapie und Ansprechrate**

Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, ist es von großer Bedeutung für das Ansprechen des Tumors und das "Outcome", dass die vorgesehene Dosis und die Dosisintensität der Chemotherapie eingehalten wird. Über die negativen Auswirkungen einer notwendigen Dosisreduktion oder Zyklusverschiebung wurde in vielen Studien berichtet [13, 14, 15, 16, 17]. Als häufigste Gründe für eine Dosisreduktion oder Intervallverschiebung gelten Nebenwirkungen der Chemotherapie. Nebenwirkungen, die bei jeder Chemotherapie auftreten können, sind hämatologische Zytopenien (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie) und das daraus resultierende zytopenische Fieber. Zudem können Infektionen, die durch den reduzierten Zustand des Immunsystems begünstigt werden, entstehen. Jedes Zytostatikum hat zudem spezifische Nebenwirkungen, die ebenfalls zur

Dosisreduktion oder Intervallverschiebung führen können. Es kann jedoch auch eine generelle schlechte Verträglichkeit der Therapie auftreten, die häufig zu einem so genannten "reduzierten Allgemeinzustand" führt. Hinter diesem verbirgt sich häufig ein Symptombild, das unter anderem mit Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und einem daraus resultierenden Gewichtsverlust bzw. einer Mangelernährung einhergeht. Es gibt bisher wenige Möglichkeiten um die Verträglichkeit einer Chemotherapie bzw. das Risiko für Nebenwirkungen voraus zu sagen.

In vielen Studien spielt natürlich primär die Dosis des Chemotherapeutikums, die Kombination mit anderen Wirkstoffen und die Frequenz der Applikation als Einfluss auf die Toxizität eine bedeutende Rolle [15, 16, 17].

Einige Studien untersuchten den Einfluss des Körpergewichts auf die Toxizität einer Chemotherapie [92, 93]. Dabei spielte insbesondere die Veränderung der Pharmakokinetik eine bedeutende Rolle [siehe 1.7.2]. Geordigas [92] konnte anhand des BMI keinen Nachweis für eine erhöhte Anzahl von Thrombozytopenien, Leukozytopenien oder eines Gewichtsverlusts unter Chemotherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom erbringen. Poikonen [93] stellte bei Patienten mit einem höheren Körpergewicht bzw. BMI unter Therapie mit CMF eine geringere Leukozytopenie fest.

Alexandre [94] suchte prädiktive Faktoren für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere®) bei fortgeschrittenem Mammakarzinom (n= 825). Er zeigte anhand einer multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss einer Leberdysfunktion und der Anzahl vorhergehender Therapien auf das Auftreten eines neutropenischen Fiebers bei 24,7 % der Patientinnen. Als Einfluss auf das Auftreten einer Mukositis bei 17,0 % der Patientinnen wurde ebenfalls eine Leberdysfunktion festgestellt, jedoch konnte kein Einflussfaktor für eine Flüssigkeitsretention aufgezeigt werden. Als Grund nannte Alexandre eine verminderte Clearance von Docetaxel bei Leberdysfunktion. Lebermetastasen stellten, wie er anhand der Literatur bestätigen konnte, keinen Einfluss auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen dar.

Aslani [95] untersuchte bei Patientinnen mit Mammakarzinom den Einfluss des Nitrogen-Index auf das Auftreten einer Neutropenie unter Chemotherapie mit CMF. Dabei stellte er fest, dass der Nitrogen-Index ein nützlicher klinischer Parameter zur Identifikation von Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für Chemotherapie-induzierte Toxizität ist.

### **1.7.2. Körperoberfläche und pharmakologische Variabilität**

Die Berechnung der Wirkstoffmenge der Chemotherapie erfolgt nach der Körperoberfläche (KOF) oder wie bei Carboplatin nach dem AUC-Wert. Als Berechnungsgrundlage der Körperoberfläche in Quadratmeter (m<sup>2</sup>) gilt das momentane Körpergewicht in Kilogramm (kg) und die Körpergröße in Zentimeter (cm). Dabei erfolgt die Berechnung der Körperoberfläche nach der Formel von DuBois aus dem Jahre 1916 oder mit einem Normogramm auf zwei

Stellen nach dem Komma [siehe 3.4.1]. Diese Ermittlung ist jedoch oft mit einer Ungenauigkeit verbunden [96, 97]. Weiterhin beklagt Gurney [97] die Ungenauigkeit im Umgang mit diesen Werten im klinischen Alltag. So entspricht das Abrunden einer Dosis Cyclophosphamid von 1,080 mg auf 1,000 mg der Veränderung der Körperoberfläche von 1,80 zu 1,66 m<sup>2</sup> oder dem Gewichtsverlust von 13 kg bei einer Frau mit einem Körpergewicht von 73 kg und einer Körpergröße von 165 cm [97].

In vielen Studien wurde die Korrelation zwischen Körperoberfläche und pharmakologischen Parametern untersucht [98, 97]. Grochow [98] prüfte, ob zur Berechnung einer Wirkstoffdosis die Körperoberfläche oder das Körpergewicht sinnvolle Berechnungsparameter sind. Dabei untersuchte er den Zusammenhang zwischen Körperoberfläche, Körpergewicht, Körpergröße und Clearance (Cl), Verteilungsvolumen (V<sub>c</sub>), steady-state des Verteilungsvolumen (V<sub>ss</sub>). Bei 12 verschiedenen Wirkstoffen ergaben sich nur bei 16 Patienten mit dem Wirkstoff Taxol eine signifikante Korrelationen von  $r=0,66$  zwischen Körpergröße und Cl, V<sub>c</sub> und V<sub>ss</sub>. Eine signifikante Korrelation mit der Körperoberfläche konnte nicht nachgewiesen werden.

Gurney [97] verglich verschiedene Studien, die den Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und verschiedenen pharmakokinetischen Parametern untersuchten. Dabei stellte er fest, dass nur für Docetaxel eine Korrelation zwischen KOF und Clearance besteht. Für Gemcitabine wird die Korrelation zwischen Clearance und KOF als sensitiv angegeben.

Das Problem der Dosisberechnung ergibt sich zusätzlich durch eine individuelle pharmakodynamische und pharmakokinetische Variabilität für jede pharmakologische Substanz, die sowohl bei gesunden Personen wie auch bei Kranken zu beobachten ist.

Ursachen für die Variabilität pharmakokinetischer Parameter bei Tumorpatienten sind nach Ratain [96] Verteilungsstörungen durch:

- Gewichtsverlust
- Adipositas
- vermindertes Körperfett (insbesondere bei lipophilen Pharmaka)
- Aszites oder Pleuraergüsse
- Hypalbuminämie (insbesondere Pharmaka mit starker Proteinbindung)

und Eliminationsstörungen durch:

- Leberfunktionsstörungen
- Niereninsuffizienz (insbesondere bei Methotrexat, Carboplatin).

Ein weiteres Problem liegt in der Applikation von Kombinationen der Chemotherapeutika, da es häufig nicht möglich ist die entstandene Toxizität auf einen Wirkstoff zurückzuführen [96].

Durch die geringe Korrelation zwischen Körperoberfläche, Körpergewicht, Körpergröße und pharmakokinetischer Parameter kann laut Grochow [98] mit der Berechnung der Wirkstoffdosis anhand der Körperoberfläche die individuelle Variabilität in der Pharmakokinetik nicht reduziert werden. Mehrere Autoren [93, 99, 97] fordern die Berechnung einer Chemotherapiedosis

anhand der Körperoberfläche zu überdenken. Ratain [96, 99] diskutierte den Einsatz des LBM zur Berechnung der Dosis.

Jedoch muss mit der Dosierung der Wirkstoffmenge die Balance zwischen maximaler Wirkung auf den Tumor und dem Auftreten von Nebenwirkungen infolge dem Einfluss des Wirkstoffes auf die gesunden Zellen gehalten werden [96, 97].

Carboplatin ist ein Beispiel für eine andere Art der Wirkstoffberechnung. Da Carboplatin hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden wird, konnte die Wirkstoffdosis anhand der Kreatinin Clearance optimiert werden [96]. Die Kreatinin Clearance korreliert mit der Platinausscheidung im Urin ( $r=0,86$ ) und der totalen Carboplatin-Clearance ( $r=0,82$ ). Auch das Auftreten von Thrombozytopenien konnte, ausgedrückt als prozentuale Veränderung, mit dem AUC-Wert korreliert werden [96].

### **1.7.3. Körperzusammensetzung unter Chemotherapie**

Es existieren nur wenige Studien über die Körperzusammensetzung unter Chemotherapie. Von diesen beschäftigen sich einige mit der Gewichtszunahme bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter Chemotherapie [100, 101, 103].

Cheney [100] untersuchte 8 Frauen mit Mammakarzinom unter adjuvanter Therapie, wobei 4 Patientinnen eine Chemotherapie erhielten. Dabei verloren 3 Patientinnen an Körpergewicht und 5 Patientinnen nahmen an Gewicht zu. Jedoch verloren alle Patientinnen an LBM. Die Gewichtszunahme führte er auf die Zunahme des Körperfetts zurück. Ähnliches wurde von Aslani [101] berichtet. Er untersuchte 15 Patientinnen mit Mammakarzinom mit der IVNAA unter adjuvanter Chemotherapie mit CMF. Die signifikante Zunahme des Körpergewichts führte er auf die Zunahme von Körperfett und Körperwasser zurück. Das Körperprotein war gleich bleibend. Jedoch wurde keine Aussage getroffen, ob alle Patientinnen an Gewicht zunahmen.

Staal- van den Brekel [102] untersuchte 12 Patienten mit der Erstdiagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinom vor und nach Chemotherapie. Er beschrieb die Stabilität der Körperzusammensetzung in Bezug auf Körpergewicht, Fettmasse und fettfreie Masse. Dasselbe wurde von Denmark-Wahnefried [103] bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter adjuvanter Chemotherapie berichtet.

## **1.8. Ernährungstherapie**

Die kritische Phase der Mangelernährung ist sehr früh im Verlauf der Tumorerkrankung anzusiedeln. Eine sinnvolle Intervention zur Verbesserung des Ernährungszustandes sollte bereits in dieser Phase und nicht erst nach Erreichen der Kachexie erfolgen [4, 46]. Dabei stehen verschiedene Möglichkeiten, angefangen bei der Diätberatung bis zum Einsatz von enteraler und parenterale Ernährung, zur Verfügung [4, 46, 48]. Auch darf der Einfluss der

Lebensqualität nicht vernachlässigt werden, denn die Ernährung steigert das physische und soziale Wohlbefinden.

Jedoch besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Mangelernährung und der Größe, Ausbreitung oder des Differenzierungsgrads eines Tumors, sowie der Dauer der Erkrankung [49, 51, 52]. Dennoch wird eine Zunahme der Proteindepletion, welche einer Abnahme der Körperzellmasse entspricht, häufig mit einer Exazerbation der Krankheit begründet [56]. Weiterhin ist umstritten, ob sich mit einer forcierten Ernährungstherapie die Morbidität und Mortalität vermindern lässt.

Klein [5] untersuchte 28 Patienten mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom und führte vor Beginn der Therapie eine parenterale Ernährung durch. Eine Steigerung der Körperzellmasse, welche auch als Therapieerfolg bezeichnet wurde, war mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert. Jedoch musste Klein eine große Anzahl von Therapieversagern feststellen, die mit keiner BCM-Zunahme auf die parenterale Ernährung reagierten. Shizgal [65] fand ein ähnliches Ergebnis bei 18 Patienten unter zweiwöchiger parenteraler Ernährung, wobei nur 50 % der Patienten mit einer BCM-Zunahme auf die Therapie ansprachen.

Copeland [57] stellte bei 175 Patienten mit unterschiedlichen Tumoren, wie Kolonkarzinomen, Mammakarzinomen und Bronchialkarzinomen unter der Chemotherapie mit 5-Fluorouracil und der Applikation einer parenteralen Ernährung eine bessere Verträglichkeit und ein erhöhtes Ansprechen auf die Therapie fest. Jedoch ist eine Aussagekräftige Bewertung der Studie durch eine Mehrzahl von Untergruppen schwierig.

## 2. Fragestellung

Die Untersuchung des Ernährungszustandes gewinnt in der klinischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Denn die Güte des Ernährungszustandes hat einen Einfluss auf die Rekonvaleszenz von Krankheit, Operation und Verletzung. Eine vorhandene Mangelernährung erhöht die Mortalität und Morbidität der Patienten. Insbesondere Tumorpatienten sind durch Veränderungen des Nährstoffbedarfs, der Nährstoffauswertung und einer verminderten oder nicht ausreichenden Nährstoffaufnahme vom Auftreten einer Mangelernährung betroffen.

Zur groben Evaluierung des Ernährungszustandes dient der Body Mass Index (BMI). Eine differenzierte Beurteilung kann anhand der Körperzusammensetzung erfolgen, denn das Körpergewicht ist zur Erfassung eines reduzierten Ernährungszustandes nur ein unzureichender Parameter. So beschreibt Durnin [41] eindrucksvoll, dass trotz eines annähernd gleichen Körpergewichts und Körpergröße starke individuelle Unterschiede in der Körperzusammensetzung bestehen.

Eine einfache Untersuchungsmethode der Körperzusammensetzung ist die phasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die die Körperkompartimente Körperfett, Magermasse und Körperzellmasse ermittelt. Insbesondere der Phasenwinkel, der ein direkter Messparameter der BIA ist, gibt einen schnellen Überblick über den Ernährungszustand der Patienten. Er spiegelt das Verhältnis von Extrazellulärmasse zu Körperzellmasse wieder, welches in vielen Studien als Indikator zur frühzeitigen Erfassung einer beginnenden Mangelernährung validiert wurde.

Bei der Applikation einer Chemotherapie ist es von großer Bedeutung für das Ansprechen des Tumors und das "Outcome" der Patienten, dass die vorgesehene Dosis und die Dosisintensität der Therapie eingehalten wird. Dabei führen Nebenwirkungen der Chemotherapie häufig zu einer Dosisreduktion oder einer Verschiebung der Therapie.

In verschiedenen Studien bei Patienten mit HIV-Erkrankung, Leberinsuffizienz oder terminaler Niereninsuffizienz konnte durch die Untersuchung der Körperzusammensetzung und daraus resultierend des Ernährungszustandes eine prognostische Aussage über den Erfolg einer Therapie getroffen werden [12, 70, 71, 73, 74, 76].

Jedoch gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit den Veränderungen des Ernährungszustandes bei Tumorpatientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter Chemotherapie auseinandersetzen. Auch liegen nur wenige Daten zur prognostischen Aussagekraft des Ernährungszustandes auf die objektive und subjektive Verträglichkeit und die Ansprechraten einer Chemotherapie vor.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Welchen Verlauf nimmt die Körperzusammensetzung unter Chemotherapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen? Sind Unterschiede in der Körperzusammensetzung durch die jeweilige Tumorerkrankung, eine rezidivierende Erkrankung oder durch das Lebensalter erkennbar?
- Kann eine individuelle Variabilität der Körperzusammensetzung bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen aufgezeigt werden und kann dadurch ein Einfluss auf die Verträglichkeit der Chemotherapie sichtbar gemacht werden?
- Ist die Aussagekraft des BMI im Vergleich mit der BIA gleichwertig?
- Hat der Ernährungszustand der Patientinnen, der durch die BIA ermittelt wird, einen Einfluss auf die subjektive und objektive Verträglichkeit der Chemotherapie, auf die Ansprechrate der Chemotherapie und das "Outcome" der Patientinnen?
- Könnte somit durch die Körperzusammensetzung schon frühzeitig ein Risikokollektiv, welches für Nebenwirkungen der Therapie anfällig ist, ausfindig gemacht werden?

In der vorliegenden Studie wurde bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen die Körperzusammensetzung und der BMI vor Beginn und im Verlauf einer Chemotherapie mit der bioelektrischen Impedanzanalyse untersucht. Zusätzlich wurde das "Outcome" der Patientinnen über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet.

## 2.1. Formulierung der Hypothesen

Aus den erläuterten Studien, Theorien und Fragestellungen ergeben sich folgende Untersuchungsansätze:

### Statistisch getestete Hypothesen:

- Hypothese 1:  
Die Messung der Körperzusammensetzung vor Beginn der Chemotherapie hat eine prognostische Aussagekraft in Bezug auf die subjektive und objektive Verträglichkeit der folgenden Chemotherapie.
- Hypothese 2:  
Patientinnen, die im Verlauf der Chemotherapie einen Abfall des Phasenwinkels aufzeigen, vertragen die Chemotherapie subjektiv und objektiv schlechter.

### weitere deskriptive Auswertungen:

- Hypothese 3:  
Das relative Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu verzeichnen erhöht sich nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$ .
- Hypothese 4:  
Der BMI ist im Vergleich mit dem Phasenwinkel ein zuverlässiger Parameter zur Beschreibung des Ernährungszustandes.
- Hypothese 5:  
Der Phasenwinkel und der BMI sind Prognoseparameter für die Überlebenszeit der Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Probanden**

Im Zeitraum von September 1998 bis August 1999 wurden an der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Universitätsklinik Charité´ Berlin am Campus Virchow-Klinikum 47 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen in die Studie aufgenommen. Bei diesen Patientinnen wurde aus therapeutischen Gründen eine Chemotherapie begonnen.

Jede Patientin wurde bei Beginn und im Verlauf der Chemotherapie mit der bioelektrischen Impedanzanalyse gemessen.

##### **3.1.1. Zusammensetzung des Kollektivs**

In die Studie wurden 47 Patientinnen aufgenommen. Von diesen schieden 7 Patientinnen vorzeitig aus der Studie aus, und so konnten 40 Patientinnen zur Auswertung aller Hypothesen zugelassen werden. Als Gründe für die frühzeitige Beendigung kann das Fortführen der Chemotherapie in einer ambulanten Einrichtung bei drei Patientinnen genannt werden. Eine Patientin schied aus persönlichen Gründen frühzeitig aus. Drei Rezidivpatientinnen brachen vor Beendigung des ersten Zyklus aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands die Therapie ab. Die Patientinnen erhielten die siebentägige Chemotherapie Topotecan und Gemcitabine.

Die 40 Patientinnen konnten anhand ihres Malignoms in zwei Gruppen unterteilt werden. 18 Patientinnen waren an einem Mammakarzinom und 22 Patientinnen waren an einem Ovarialkarzinom erkrankt. Innerhalb dieser beiden Gruppen musste zwischen der Erstmanifestation des Tumors und dem Vorliegen einer Rezidivkrankung unterschieden werden.

##### **3.1.2. Auswahlkriterien**

Einschlusskriterien waren die Erkrankung an einem gynäkologischen Malignom und die Behandlung dieser mit einer Chemotherapie. Dabei wurden sowohl Patientinnen in die Studie aufgenommen, die eine first-line Chemotherapie erhielten, als auch Patientinnen bei denen es sich um eine Folgechemotherapie, jedoch mit geänderten Wirkstoffen handelte. Einschränkungen anhand des Tumorstadiums wurden nicht getroffen. Ein schriftliches Einverständnis der Patientinnen wurde vorausgesetzt.

Als Ausschlusskriterium galten Leber- und Niereninsuffizienz und psychiatrische Erkrankungen.

### 3.2. Untersuchungsablauf

Die Untersuchung beinhaltet folgende Teilbereiche:

- Fragebogen
- Körpergewicht und Körpergröße
- BIA – Messung
- Routinelabor

Die Untersuchung fand im Krankenzimmer der Patientin auf der onkologischen Station der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum statt. Die Untersuchung erfolgte vor jedem Zyklus der Chemotherapie.

#### 3.2.1. Fragebogen

##### Fragebogen vor Beginn der Chemotherapie

Die Aufnahme in die Studie erfolgte vor Beginn der Chemotherapie. Es wurde das Geburtsdatum, das Alter, die Körpergröße und das Körpergewicht der Probanden erfasst. Die Patientinnen wurden nach ihrem Körpergewicht vor Beginn ihrer Erkrankung und nach Veränderungen des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten befragt. Es wurde versucht die zugrunde liegende Ursache zu ermitteln.

Folgende Angaben über das Stadium der Erkrankung bei Erstmanifestation wurden erfragt und fehlende bzw. unvollständige Angaben wurden anhand der Krankenakte ergänzt:

- Erstdiagnose
- Histologie des Tumors
- Tumorstadium nach pTNM- Klassifikation
- FIGO-Stadien
- Grading
- Rezeptorstatus bei Mammakarzinom
- Tumormarker bei Diagnosestellung

Zudem wurden die Patientinnen nach dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung mit erfolgten Operationen, Strahlentherapien, Chemotherapien, hormonellen Therapien und dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen befragt.

Dabei wurden folgende Punkte beachtet:

- Operationen: Anzahl, Datum, Ausmaß der durchgeführten Operation (einschließlich Darmresektion und Kurzdarmsyndrom), postoperativer Tumorrest, Tumormarker vor und nach Operation
- Strahlentherapie: Anzahl, Zeitraum, Bestrahlungsfelder, Strahlendosis
- Hormontherapien: Anzahl, Zeitraum, Wirkstoff, Wirkstoffmenge, Veränderungsgründe

- Chemotherapie: Anzahl, Zeitraum, Wirkstoffart, Wirkstoffmenge und Veränderungsgründe. Ebenfalls wurde das Datum einer eventuellen Rezidivdiagnose erfasst. Metastasen wurden nach Diagnosedatum und Ort des Metastasenbefalls aufgenommen. Von der aktuellen Chemotherapie bei Studienbeginn wurde der Wirkstoff, die Wirkstoffmenge pro Körperoberfläche bzw. AUC und das Applikationsintervall erfasst. Fehlende oder unvollständige Angaben wurden anhand der jeweiligen Krankenakte ergänzt. Eventuell vorliegende Begleiterkrankungen und deren medikamentöse Behandlung wurden notiert. Gleichzeitig wurden Ödeme, Aszites und Pleuraergüsse erfasst.

#### Fragebogen während der Chemotherapie

Es wurde das Körpergewicht, die Körperoberfläche und die Wirkstoffmenge der Chemotherapie notiert.

Bei Veränderungen des Körpergewichts wurde versucht die zugrunde liegende Ursache zu ermitteln. Dabei wurde sowohl auf Ernährungsgewohnheiten als auch auf Übelkeit, Erbrechen und Durchfall geachtet. Gleichzeitig wurde das Vorliegen von Ödemen, Aszites und Pleuraergüssen erfasst.

Die Patientinnen wurden nach eingenommenen Medikamenten befragt. Dabei wurde auch der Gebrauch von unkonventionellen Krebstherapien betrachtet. Besondere Beachtung galt der Transfusion von Blutkonserven. Beachtet wurden auch die Applikation von Neupogen und Erythropoetin, die zusätzliche Gabe von Biphosphonaten und die Einnahme von Glukokortikoiden.

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden anhand der WHO- Klassifikation ermittelt. Es erfolgte die Einteilung der entstandenen Nebenwirkungen in Grad 0 (keine Veränderung) bis Grad 4 (schwere Veränderung). Besonderer Beachtung wurde der hämatologischen Toxizität der Chemotherapie entgegengebracht. Aus den Nebenwirkungen resultierende Veränderungen des Chemotherapieschemas wurden berücksichtigt. Dabei wurde zwischen zeitlichen Verschiebungen, Reduktionen der Chemotherapiedosis und Veränderungen des Wirkstoffs unterschieden. Wenn es zu zeitlichen Verschiebungen kam, wurden die Gründe und der Zeitraum bis zur Wiederaufnahme der Chemotherapie erfasst.

Der Allgemeinzustand der Patientinnen wurde durch die Untersucherin anhand des Karnofsky Index (Angaben in %) und des WHO-Grades bestimmt.

#### Fragebogen nach Ende der Chemotherapie

Nach Abschluss der Chemotherapie wurden die Patientinnen nach ihrer subjektiven Verträglichkeit der Chemotherapie befragt. Die Einschätzung erfolgte zwischen "gut", "mittel" und "schlecht". Der Erfolg der Chemotherapie wurde nach kompletter Remission (CR), partieller Remission (PR), No Change (NO) und progressive disease (PD) bewertet.

### 3.2.2. Körpergewicht und Körpergröße

Das genaue Körpergewicht der Patientinnen wurde vor jedem Zyklus festgestellt. Die Patientinnen wurden vor der Chemotherapie in einem leicht bekleideten Zustand gewogen. Die Messung in einem unbedeckten Zustand war organisatorisch nicht möglich. Die Waage konnte auf 0,1 Kilogramm das genaue Körpergewicht ermitteln. In der Regel konnte nicht vorausgesetzt werden, dass die Patientinnen nüchtern waren.

Die Körpergröße wurde mit einem "an der Wand befestigten" Maßband auf 1 cm genau erfasst.

### 3.2.3. BIA-Messung

Das BIA-Messgerät 101 / S stammt von der Firma Data Input, Frankfurt und arbeitet mit Frequenzen im Bereich von 1 kHz, 5 kHz, 50 kHz und 100 kHz. Das Gerät ist transportabel, so dass alle Messungen am Krankenbett durchführbar sind.

Die Messungen wurden bei normaler Zimmertemperatur im Liegen nach einer Liegezeit von 10 Minuten mit abgespreizten Armen und Beinen durchgeführt. Es wurde beachtet, dass sich die Extremitäten nicht berührten.

Die Messelektroden wurden ipsilateral an Hand und am Fuß angebracht, wobei immer die rechte Körperseite bevorzugt wurde. Bei Patientinnen, die durch eine Axilladissektion bei Mammakarzinom ein Lymphödem hatten, erfolgte die Messung an der anderen Körperseite. Bei fettiger Haut erfolgte die Reinigung mit Alkohol.

Die erste Messelektrode wurde am Handgelenk direkt über der tastbaren Vertiefung des Gelenkspalts auf Höhe des Proc. styloidei ulnae angebracht.



Abbildung 2: BIA-Messgerät und Elektrodenposition an der Hand

Die Signalelektrode wurde zwischen dem Metacarpale II und III distal auf dem Handrücken platziert. Die zweite Messelektrode befand sich zwischen dem lateralen und medialen Malleolus über der tastbaren Vertiefung des Sprunggelenks. Die Signalelektrode wurde zwischen dem Metatarsale II und III distal angebracht.

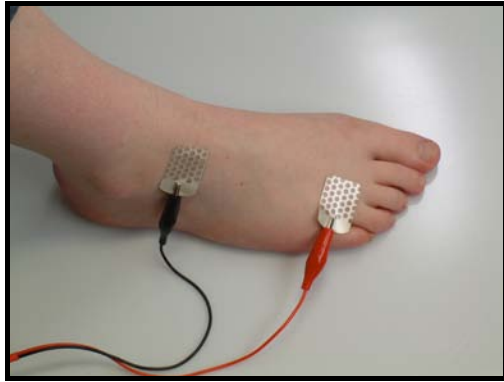


Abbildung 3: Elektrodenposition am Fuß

Bei den Elektroden handelte es sich um Klebeelektroden der Marke Data Input BIANOSTIC Elektroden, Ag/AGCl.

Die Messung dauerte ungefähr eine Minute. Sie war schmerzlos und nicht invasiv. Bei dieser Messung ermittelte die bioelektrische Impedanzanalyse für jede Frequenz entsprechend die Reactance, die Resistance, den Phasenwinkel und den Widerstand von Hand und Fuß. Die Messergebnisse wurden mit der Auswertungssoftware Nutri 4 der Firma Data Input weiterverarbeitet [siehe 3.5.1].

Da verdrehte Kabel, Kabelknoten oder Metallgegenstände die Messung verfälschen können, wurde auf frei in der Luft hängende Messkabel geachtet. Die Messung erfolgte vor der Applikation der Chemotherapie und zum Zeitpunkt der Messung wurde keine Infusionsflüssigkeit appliziert. Da ein Teil der Patientinnen nicht bereits einen Tag vor der Chemotherapie zur stationären Aufnahme kam, konnte eine leichte körperliche Betätigung der Patientinnen vor der Messung nicht ausgeschlossen werden.

#### **3.2.4. Routinelabor**

Bei jeder Untersuchung wurden die aktuellen Blutwerte der Patientinnen ermittelt. Gleichzeitig wurde versucht Blutwerte, die zwischen den Zyklen erhoben wurden, zu erfassen. Auch die Tumormarker, soweit vorhanden, wurden berücksichtigt. Jedoch konnte durch verschiedene Labors und eine Methodenumstellung in einem Labor keine Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet werden.

#### **3.3. Follow-up**

Alle Patientinnen wurden am 01.09.2001 nach ihrer Überlebenszeit überprüft. Dies erfolgte sowohl durch die Krankenakten der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum als auch durch eine telefonische Nachfrage beim Hausarzt der jeweiligen Patientin.

### 3.4. Chemotherapie

#### 3.4.1. Berechnung

Nach dem heutigen Wissensstand erfolgte die Berechnung der Wirkstoffmenge einer Chemotherapie nach der Körperoberfläche. Als Berechnungsgrundlage der Körperoberfläche in Quadratmeter (m<sup>2</sup>) galt das momentane Körpergewicht in Kilogramm (kg) und die Körpergröße in Zentimeter (cm).

Anhand eines Normogramms oder nach der Formel von Du Bois wurde der jeweilige Wert errechnet. Die Formel nach Du Bois lautet:

$$\text{KOF (in m}^2\text{)} = (\text{Gewicht in kg})^{0,425} \cdot (\text{Länge in cm})^{0,725} \cdot 0,007184$$

Im Klinikalltag hat sich die Benutzung des Normogramms oder bestimmter Schiebetabellen durchgesetzt.

#### 3.4.2. Wirkstoffschema

Die folgenden Wirkstoffkombinationen und Therapieschemata wurden unter Berücksichtigung der jeweiligen Karzinome zur Zeit der Studie an der der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt.

##### Mammakarzinom:

- Taxotere®: Docetaxel  
Therapieschema: 75 mg / KOF Docetaxel. Wiederholung alle 7 Tage.  
Die Therapie umfasste 3 Blöcke von je 6 Zyklen. Zwischen den Blöcken wurden Pausen von zwei Wochen eingeplant. Die maximale Gabe lag bei 18 Zyklen. Taxotere wurde in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt.
- CMF: Cyclophosphamid/Methotrexat/Fluorouracil  
Therapieschema: 600 mg/ KOF Cyclophosphamid, 40 mg/ KOF Methotrexat, 600 mg/ KOF Fluorouracil an Tag 1 und Tag 8. Wiederholung alle 28 Tage. Applikation von 6 Zyklen. CMF wurde in der first-line Therapie und in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt.
- EC: Epirubicin/Cyclophosphamid  
Therapieschema: 90 mg/ KOF Epirubicin, 600 mg/ KOF Cyclophosphamid. Wiederholung alle 21 Tage. Applikation von vier Zyklen. EC wurde in der first-line Therapie und in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt.
- EC/CMF  
Kombination beider Schemata. Zuerst erfolgte die viermalige Applikation von EC im Abstand von 21 Tagen, anschließend die dreimalige Applikation von CMF Tag 1 und Tag 8 im

Abstand von 28 Tagen. EC/CMF wurde in der first-line Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt.

### Ovarialkarzinom

- Taxo/Carbo: Paclitaxel/Carboplatin

Therapieschema: 100 mg / KOF Paclitaxel, bei second-line 80 mg / KOF, Carboplatin je nach Einordnung in die Phase II Studie zwischen AUC 2 bis AUC 3. Wiederholung alle 7 Tage.

Taxol/Carboplatin wurde als first-line Therapie und second-line Therapie bei vorheriger platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt. Die Therapie begann mit Blöcken von je 6 Zyklen. Zwischen dem ersten und zweiten Block befand sich eine Pause von zwei Wochen und zwischen dem zweiten und dritten Block eine Pause von vier Wochen. Anschließend folgten bei erreichter Remission nur noch 3 Zyklen.

- Topo/Gemca: Topotecan/Gemcitabine

Therapieschema: 0,75 mg / KOF Topotecan an Tag 1 bis Tag 5 (erster Zyklus begann mit 0,5 mg / KOF Topotecan), 800 mg / KOF Gemcitabine an Tag 1 und 600 mg / KOF Gemcitabine an Tag 8. Wiederholung alle 21 Tage.

Topo/Gemca wurde in der Rezidivbehandlung eingesetzt. Die Therapie gliederte sich in der Regel in vier Zyklen, bei geringer Ansprechrates wurde die Therapie mit zwei Zyklen weitergeführt.

## **3.5. Datenverarbeitung**

### **3.5.1. BIA 101/S**

Die Messungen der BIA wurden mit der Auswertungssoftware Nutri 4 der Firma Data Input, Frankfurt ausgewertet.

- Berechnung des Gesamtkörperwassers, TBW (total body water):

Das Gesamtkörperwasser wurde aus der gemessenen Resistance und den übrigen Personendaten nach der Formel von Kushner et al.(modifiziert) berechnet [28].

- Berechnung der Magermasse, LBM (lean body mass):

Die Magermasse wurde aus dem berechneten Körperwasser abgeleitet. Beim gesunden euhydrierten Menschen war die Magermasse sehr konstant zu 73,2 % hydratisiert.  
 $LBM = TBW / 0,732$

- Berechnung der Körperzellmasse, BCM (body cell mass):

Die Körperzellmasse wurde aus der Magermasse abgeleitet.

$BCM = LBM \cdot \text{Phasenwinkel} \cdot \text{Konstante}$

- Berechnung der Extrazellulärmasse, ECM (extra cellular mass):  
Die Extrazellulärmasse war der Differenzbetrag zwischen BCM und Magermasse.  
 $ECM = LBM - BCM$
- Berechnung des Körperfetts, BF (Body Fat):  
Das Körperfett wurde von der Impedanzmessung nicht erfasst. Es wurde als der Differenzbetrag zwischen Magermasse und Körpergewicht bestimmt.  
 $Fett = Körpergewicht - LBM$

### **3.5.2. Datenbankstruktur**

Als Grundstruktur für die statistische Auswertung wurde eine Datenmaske mittels des Statistikprogramms SPSS 10.3 erstellt. Die einzelnen Daten wurden zuerst schriftlich auf vorbereitete Bögen niedergeschrieben und anschließend in die Datenmaske übertragen. Die Messergebnisse und die krankheitsrelevanten Daten wurden in Datenfelder (Variablen) umgewandelt. Verschiedene Antwortmöglichkeiten wurden in dichotome oder codierte Merkmale (Labels) transformiert.

### **3.5.3. statistische Auswertung**

Die Datenverwaltung und Datenauswertung wurde in anonymer Form mittels des Statistikprogramms SPSS 10.3 für Windows durchgeführt.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte deskriptiv. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Aufgrund fehlender Normalverteilung innerhalb der Untergruppen wurde als parameterfreies Testverfahren der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Zum Vergleich der Häufigkeiten von Merkmalen innerhalb der Untergruppen wurden Vierfeldertafeln gebildet. Als statistische Methode wurden je nach Untersuchungsmaterial der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's exakter Test verwendet. Beim Vergleich von zwei abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test und bei mehreren unverbundenen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Die Überlebenszeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet. Der Vergleich der Überlebenskurven erfolgte nach dem Log-Rank-Test. Als statistisch signifikante Irrtumswahrscheinlichkeit wurde  $p < 0,05$  betrachtet.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. demographische Daten der Patientinnen

In die endgültige Auswertung gingen 40 Patientinnen ein. Davon waren 22 Patientinnen an einem Ovarialkarzinom und 18 Patientinnen an einem Mammakarzinom erkrankt. Eine Patientin mit Mammakarzinom hatte ein Zweitkarzinom in der anderen Mamma entwickelt. Eine Patientin mit Ovarialkarzinom hatte zusätzlich ein Karzinom des Endometriums.

#### 4.1.1. Altersstruktur

Die Patientinnen waren im Durchschnitt 54 Jahre (Std.-abw.10 Jahre) alt. Die jüngste Patientin war 34 Jahre, die älteste Patientin war 79 Jahre alt. Der Median betrug 55 Jahre.

Die jüngste Patientin mit Mammakarzinom war 41 Jahre, die älteste Patientin war 69 Jahre alt. Der Median lag bei 52 Jahren. Der Mittelwert ergab 53 Jahre mit einer Standardabweichung von 9 Jahren.

Die Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren im Mittel 55 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 12 Jahren. Der Median lag bei 59 Jahren. Die Jüngste war 34 Jahre, die Älteste 79 Jahre alt.

Dieser Unterschied war mit  $p=0,376$  als nicht signifikant anzusehen.

In Tabelle 1 ist die Altersverteilung innerhalb des Gesamtkollektivs aufgelistet.

Tabelle 1: Altersverteilung der Patientinnen

	< 45 Jahre (n)	45–60 Jahre (n)	> 60 Jahre (n)
Gesamt	25,0 % (10)	50,0 % (20)	25,0 % (10)
Mammakarzinom (n=18)	22,2 % (4)	55,6 % (10)	22,2 % (4)
Ovarialkarzinom (n=22)	27,3 % (6)	45,5 % (10)	27,3 % (6)

#### 4.1.2. Körpergröße

Die Körpergröße der Patientinnen betrug im Durchschnitt 163,5 cm (Std.-abw.6,4 cm). Die kleinste Patientin war 150 cm, die Größte war 175 cm groß. Der Median lag bei 164,0 cm.

Die Patientinnen mit Mammakarzinom waren im Mittel 164,3 cm (Std.-abw.5,6 cm) groß und der Median lag bei 163,5 cm. Die Körpergrößen der Patientinnen lagen zwischen 156 cm und 175 cm.

Die Patientinnen mit Ovarialkarzinom waren im Mittel 162,7 cm (Std.-abw.7,0 cm) groß. Der Median lag bei 164,5 cm. Die kleinste Patientin war 150 cm groß, die größte Patientin erreichte 171 cm.

Mit  $p=0,764$  ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen.

### 4.1.3. Körpergewicht

Die Patientinnen wogen im Durchschnitt zu Beginn der Chemotherapie 67,7 Kilogramm mit einer Standardabweichung von 15,4 kg. Die leichteste Patientin wog zu Beginn der Chemotherapie 44,7 kg, die schwerste Patientin wog 117,6 kg. Der Median betrug 69,0 kg.

Die Patientinnen mit Mammakarzinom wogen im Mittel 70,8 kg (Std.-abw.18,0 kg) mit einem Median von 69,5 kg. Die Leichteste wog 48,0 kg, die Schwerste erreichte 117,6 kg.

Bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom ergab sich ein Mittelwert von 65,2 kg (Std.-abw.12,7 kg) und ein Median von 67,5 kg. Die leichteste Patientin wog 44,7 kg, die Schwerste 91,0 kg.

Der Unterschied im Körpergewicht war mit  $p=0,377$  als nicht signifikant einzustufen.

#### 4.1.3.1. Körpergewicht vor der Erkrankung

Die Patientinnen mit Mammakarzinom wogen vor ihrer Erkrankung im Durchschnitt 73,6 kg (Std.-abw.16,1 kg). Eine Patientin mit einem Rezidiv des Mammakarzinoms konnte sich nicht mehr an ihr Körpergewicht vor der Erkrankung erinnern. Die Patientinnen verloren seit Beginn ihrer Erkrankung bis zum Beginn der Studie im Durchschnitt 1,43 kg (Std.-abw.6,3 kg) an Körpergewicht.

Das Körpergewicht der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren, betrug vor dem Beginn ihrer Erkrankung 68,4 kg (Std.-abw.13,3 kg). Der Gewichtsverlust betrug im Durchschnitt 3,24 Kilogramm (Std.abw.9,38 kg).

Der Unterschied im Gewichtsverlust zwischen beiden Gruppen war mit  $p=0,403$  nicht statistisch signifikant

#### 4.1.3.2. Veränderung des Körpergewichts seit sechs Monaten

Tabelle 2: Veränderung des Körpergewichts der Patientinnen in den letzten sechs Monaten

		Körpergewicht vor 6 Monaten	Veränderung seit 6 Monaten
		(Std.-abw.)	(Std.-abw.)
Mamma- karzinom (n=18)	gesamt	73,8 kg ( $\pm 17,8$ )	-1,70 kg ( $\pm 4,1$ )
	Rezidiv ja (n=7)	75,1 kg ( $\pm 25,1$ )	-3,58 kg ( $\pm 2,8$ )
	Erstmanifestation(n=11)	73,1 kg ( $\pm 13,8$ )	-0,67 kg ( $\pm 4,5$ )
Ovarial- karzinom (n=22)	gesamt	68,6 kg ( $\pm 13,1$ )	-3,37 kg ( $\pm 5,2$ )
	Rezidiv ja (n=13)	67,5 kg ( $\pm 11,1$ )	-1,06 kg ( $\pm 4,8$ )
	Erstmanifestation (n=9)	70,2 kg ( $\pm 16,1$ )	-6,71 kg ( $\pm 3,8$ )

Patientinnen mit Erstmanifestation und Patientinnen mit einem Rezidiv des Mammakarzinoms unterschieden sich hinsichtlich des Gewichtsverlusts nicht signifikant voneinander ( $p=0,365$ ).

Bei den Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ergab sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen Patientinnen mit Erstmanifestation und Patientinnen mit Rezidiv ( $p=0,042$ ).

Bemerkenswert war, dass bei Erstmanifestation des Tumors die Patientinnen mit einem Mammakarzinom nur eine geringe Gewichtsveränderung verzeichneten. Die Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom hingegen einen starken Gewichtsverlust hatten. Dieser Unterschied war mit  $p=0,003$  statistisch signifikant.

Bei den Rezidivpatientinnen stellte sich die gegenläufige Situation dar. Die Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms hatten eine geringere Gewichtsveränderung als die Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Dieser Unterschied war mit  $p=0,456$  jedoch nicht statistisch signifikant.

#### 4.1.4. Body Mass Index

Die folgende Tabelle zeigt den Body Mass Index der Patientinnen.

Tabelle 3: BMI der Patientinnen

	Mammakarzinom (n)	Ovarialkarzinom (n)
BMI <20 kg/m <sup>2</sup>	16,7 % (3)	13,6 % (3)
BMI 20-25 kg/m <sup>2</sup>	33,3 % (6)	50,0 % (11)
BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup>	27,8 % (5)	22,7 % (5)
BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	22,2 % (4)	13,6 % (3)

Der Unterschied zwischen beiden Kollektiven war mit  $p=0,541$  als nicht signifikant anzusehen.

#### 4.1.5. Tumorstadium

Zwei Patientinnen mit Mammakarzinom erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Ihr Tumorstadium wurde präoperativ festgelegt. Die Klassifikation ergab klinisch T2, Nx, M1 ossär, Figo IV (nach Tumorexirpation: pT2, Nx, M1) und cT3/4, Nx, M1 ossär, Figo IV (nach subkutaner Mastektomie mit Axilladisektion: pT2, pN1biii, M1, G3). Sie wurden in die folgende Auswertung nicht miteinbezogen.

##### 4.1.5.1. TNM-Klassifikation

Die Einteilung erfolgte nach der pathologischen TNM-Klassifikation bei Erstmanifestation des Tumors. Bei der pathologischen Lymphknoten-Klassifikation wurde die Einteilung in pN 0, keine regionalen Lymphknotenmetastasen, und pN X, regionäre Lymphknoten konnten nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt), zusammengefasst.

Bei der pM-Klassifikation wurden die Kategorien pM 0, keine Fernmetastasen, und pM X, Fernmetastasen nicht beurteilbar, ebenfalls zusammengefasst.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation der Patientinnen bei Diagnosestellung

		<b>Mammakarzinom</b> (n=16)	<b>Ovarialkarzinom</b> (n=22)
pT	1	18,8 % (3)	4,5 % (1)
	2	62,5 % (10)	9,1 % (2)
	3	12,5 % (2)	86,4 % (19)
	4	6,3 % (1)	
pN	0/X	31,3 % (5)	50,0 % (11)
	1	62,4 % (10)	50,0 % (11)
	2	6,3 % (1)	
pM	0/X	87,5 % (14)	90,9 % (20)
	1/ Fernmetastasen	12,5 % (2)	9,1 % (2)

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten die zwei Patientinnen mit Mammakarzinom ossäre Metastasen. Eine Patientin mit Ovarialkarzinom hatte einen malignen Pleuraerguss. Eine weitere Patientin mit Ovarialkarzinom wies hepatische Metastasen und inguinale Lymphknotenmetastasen auf.

#### 4.1.5.2. FIGO-Stadien

In Tabelle 5 sind die FIGO–Stadien der Patientinnen wiedergegeben. Es wurde ebenfalls die primäre Klassifikation bei Diagnosestellung erfasst.

Tabelle 5: FIGO- Stadien der Patientinnen bei Diagnosestellung

	<b>Mammakarzinom</b> (n)	<b>Ovarialkarzinom</b> (n)
FIGO I	6,3 % (1)	4,5 % (1)
FIGO II	68,8 % (11)	4,5 % (1)
FIGO III	12,5 % (2)	81,8 % (18)
FIGO IV	12,5 % (2)	9,1 % (2)
Gesamt	100 % (16)	100 % (22)

#### 4.1.5.3. Grading

zeigt das Tumor-Grading der Patientinnen. Es wird zwischen gut (G1), mässig (G2), schlecht differenzierten (G3) und undifferenzierten Karzinom (G4) unterschieden.

Tabelle 6: Grading bei Diagnosestellung

	Mammakarzinom	Ovarialkarzinom
	(n)	(n)
Grading I	6,3 % (1)	9,5 % (2)
Grading I -II		4,8 % (1)
Grading II	50,0 % (8)	47,6 % (10)
Grading II-III	6,3 % (1)	
Grading III	37,5 % (6)	33,3 % (7)
Grading IV		4,8 % (1)
Gesamt	100 % (16)	100% (21)

Eine Patientin mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms wurde nicht an der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der Charité Berlin operiert. Ein Grading konnte nicht eruiert werden.

#### 4.1.6. Histologischer Befund

13 Patientinnen (81,3 %) mit Mammakarzinom hatten ein invasiv-duktales Karzinom. Bei 2 Patientinnen (12,5 %) wurde ein invasiv-lobuläres Karzinom diagnostiziert und bei einer Patientin (6,3 %) trat ein invasiv duktal-lobuläres Karzinom auf. Von den Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie hatte eine Patientin ein invasiv-duktales Karzinom, die andere Patientin ein invasiv-lobuläres Karzinom.

Die Mehrzahl der Patientinnen (n= 18, 81,8 %) mit Ovarialkarzinom hatten ein seröses Adenokarzinom. Bei zwei Patientinnen (9,1 %) trat ein muzinöses Adenokarzinom, bei einer Patientin (4,5 %) ein endometrioides Adenokarzinom und bei einer Patientin (4,5 %) ein Chorionkarzinom auf.

#### 4.1.7. Rezidiv

Von den 40 Patientinnen hatten 20 (50 %) eine Erstmanifestation des Tumors, während bei 20 Patientinnen (50 %) ein Rezidiv des Karzinoms vorlag.

Innerhalb der Karzinome hatten 7 Patientinnen mit Mammakarzinom (38,9 %) und 13 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (59,1 %) ein Rezidiv der Erkrankung. Der Unterschied war mit  $p=0,209$  als nicht signifikant anzusehen.

#### 4.1.8. Operationen, Bestrahlung, Hormontherapie

Bei sieben Patientinnen (43,8 %) wurde eine subkutane Mastektomie mit Axilladisektion durchgeführt. Eine Ablatio mammae wurde bei 9 Patientinnen (56,3 %) durchgeführt. Fünf Patientinnen (31,3 %) erhielten eine Rekonstruktion aus einem myokutanem M. latissimus dorsi Schwenklappen. Eine Patientin, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielt, wurde während

der Studie operiert. Es wurde eine subkutane Mastektomie mit Axilladisektion und Rekonstruktion mit einem myokutanem M. latissimus dorsi durchgeführt. Die zweite Patientin mit neoadjuvanter Chemotherapie wurde nach Studienende mittels einer Tumorextirpation ohne Axilladisektion operiert.

Von den Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde bei zwei Patientinnen (11,1 %) nur eine Adnektomie und Omentektomie durchgeführt. Die Mehrzahl der Patientinnen (n= 11, 55,0%) unterzogen sich einer Hysterektomie, Adnektomie beidseits, Omentektomie und Lymphadenektomie. Dabei wurde bei 3 Patientinnen eine Appendektomie durchgeführt. Bei fünf Patientinnen (22,7 %) wurde zusätzlich eine Teilresektion des Ileums, bei zwei Patientinnen (9,1 %) eine Teilresektion von Ileum und Colon und bei einer Patientin (4,5%) eine Teilresektion von Magen, Ileum und Colon durchgeführt. Eine Patientin (4,5 %) erhielt eine vordere und hintere Exenteration.

Eine Strahlentherapie wurde bei fünf (12,5 %) Patientinnen mit Mammakarzinom und zwei (5,0 %) Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinoms vor Beginn der Studie durchgeführt. Im Verlauf der Chemotherapie wurde eine Patientin mit Mammakarzinom und eine Patientin mit Ovarialkarzinom bei ossären Metastasen mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik bestrahlt.

Sieben Patientinnen (17,5 %) mit Mammakarzinom wurden mit einer Hormontherapie vor Beginn der Chemotherapie behandelt. Zwei Patientinnen (5,0 %) mit Ovarialkarzinom erhielten ebenfalls eine Hormontherapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen. Dabei handelte es sich immer um Patientinnen mit einem Rezidiv der Erkrankung.

#### 4.1.9. Chemotherapie

Die verschiedenen Chemotherapien der Patientinnen werden in der Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Chemotherapien der Patientinnen

	<b>Chemotherapie</b>	<b>Anzahl der Patientinnen</b>
Mammakarzinom (n=18)	EC	n=4 (10,0 %)
	CMF	n=3 (7,5 %)
	EC/CMF	n=4 (10,0 %)
	Taxotere	n=7 (17,5 %)
Ovarialkarzinom (n=22)	Taxol/Carboplatin	n=12 (30,0 %)
	Topotecan/Gemcitabine	n=10 (25,0 %)

Patientinnen mit einer first-line Chemotherapie bei Mammakarzinom erhielten die Wirkstoffkombinationen EC, CMF oder EC/CMF. Eine Patientin erhielt neoadjuvant die Wirkstoffkombination CMF, die nach der Operation fortgesetzt wurde, und eine Patientin erhielt neoadjuvant die Wirkstoffe EC. Im Verlauf der Auswertung wurden die Patientinnen (n= 11) mit diesen Chemotherapien zu einer Gruppe zusammengefasst.

Patientinnen mit einem Rezidiv des Mammakarzinoms erhielten den Wirkstoff Paclitaxel, Handelsname Taxotere®.

Patientinnen mit einer first-line Therapie (n= 9) bei Ovarialkarzinom wurden mit den Wirkstoffen Taxol/Carboplatin behandelt. Patientinnen mit einem Rezidiv des Ovarialkarzinom, die noch keine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten, wurde auch Taxol/Carboplatin appliziert (n= 3). Rezidivpatientinnen mit vorheriger platinhaltiger Chemotherapie erhielten die Wirkstoffkombination Topotecan/Gemcitabine.

#### **4.1.10. Chemo-line**

Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom erhielten 9 Patientinnen (50 %) eine first-line Chemotherapie. Bei zwei Patientinnen (11 %) wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Bei 5 Patientinnen (28 %) handelte es sich um eine second-line Chemotherapie und bei 2 Patientinnen (11 %) um eine third-line Chemotherapie.

Eine first-line Chemotherapie wurde bei 9 Patientinnen (41 %) mit Ovarialkarzinom durchgeführt. Weiteren 9 Patientinnen (41 %) wurde eine second-line Chemotherapie appliziert. Eine third-line Chemotherapie lag bei einer Patientin (4 %) und eine fourth-line bei 3 Patientinnen (14 %) vor.

#### **4.1.11. Metastasen**

Insgesamt hatten 16 Patientinnen (40 %) zum Zeitpunkt der Studie Metastasen, während bei 24 Patientinnen keine Metastasen (60 %) vorlagen.

Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom hatten 10 Patientinnen (55,6 %) Metastasen, während 8 Patientinnen (44,4 %) keine Metastasen verzeichneten. Von den Patientinnen mit Ovarialkarzinom hatten 6 Patientinnen Metastasen (27,3 %), während bei 16 Patientinnen (72,7 %) keine Metastasen vorlagen. Die Patientinnen unterschieden sich mit  $p= 0,073$  nicht signifikant voneinander.

Die Metastasen wurden nach den Lokalisationen "hepatogen", "ossär", "pulmonal", "lymphogen" und "sonstige" unterschieden, wobei Metastasen an mehreren Lokalisationen des Körpers möglich waren.

Tabelle 8: Metastasen der Patientinnen bei Beginn der Studie

Metastasen		hepatogen n	ossär n	pulmo n	lymphogen n	sonstige n
Mamma- karzinom	ja	5 (12,5%)	9 (22,5%)	2 (5%)	5 (12,5%)	2 (5%)
	nein	13 (32,5%)	9 (22,5%)	16 (40%)	13 (32,5%)	16 (40%)
Ovarial- karzinom	ja	4 (10%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)
	nein	18 (45%)	21 (52,5%)	19 (47,5%)	21 (52,5%)	19 (47,5%)
Gesamt	ja	9 (22,5)	10 (25%)	5 (12,5%)	6 (15%)	5 (12,5%)
	nein	31 (77,5)	30 (75%)	35 (87,5%)	34 (85%)	35 (87,5%)

Unter "lymphogen" wurden lymphogene Fernmetastasen verstanden.

Bei den Metastasen, die unter "Sonstige" zusammengefasst wurden, hatte eine Patientin mit Mammakarzinom eine Metastase des Ovars und eine Patientin hatte kutane Metastasen. Bei einer Patientin mit Ovarialkarzinom trat ein maligner Pleuraerguss auf. Eine Patientin mit Ovarialkarzinom hatte Metastasen im Mediastinum und in der Pleura, und eine Patientin mit Ovarialkarzinom hatte fragliche Metastasen in der Nebenniere.

Dabei trat bei drei Patientinnen mit Mammakarzinom ein Metastasenbefall an einer Lokalisation des Körpers auf. Zwei Patientinnen hatten Metastasen an zwei, vier Patientinnen an drei und eine Patientin an vier verschiedenen Lokalisationen des Körpers.

Bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom verteilten sich die Metastasen bei drei Patientinnen auf eine Lokalisation, bei jeweils einer Patientin auf zwei, drei und vier Lokalisationen des Körpers.

## 4.2. Körperzusammensetzung der Patientinnen

### 4.2.1. Anzahl der Messungen

Bei den 40 Patientinnen wurden insgesamt 329 Messungen durchgeführt. Ausfälle der Messungen erfolgten durch organisatorische Probleme (n=11).



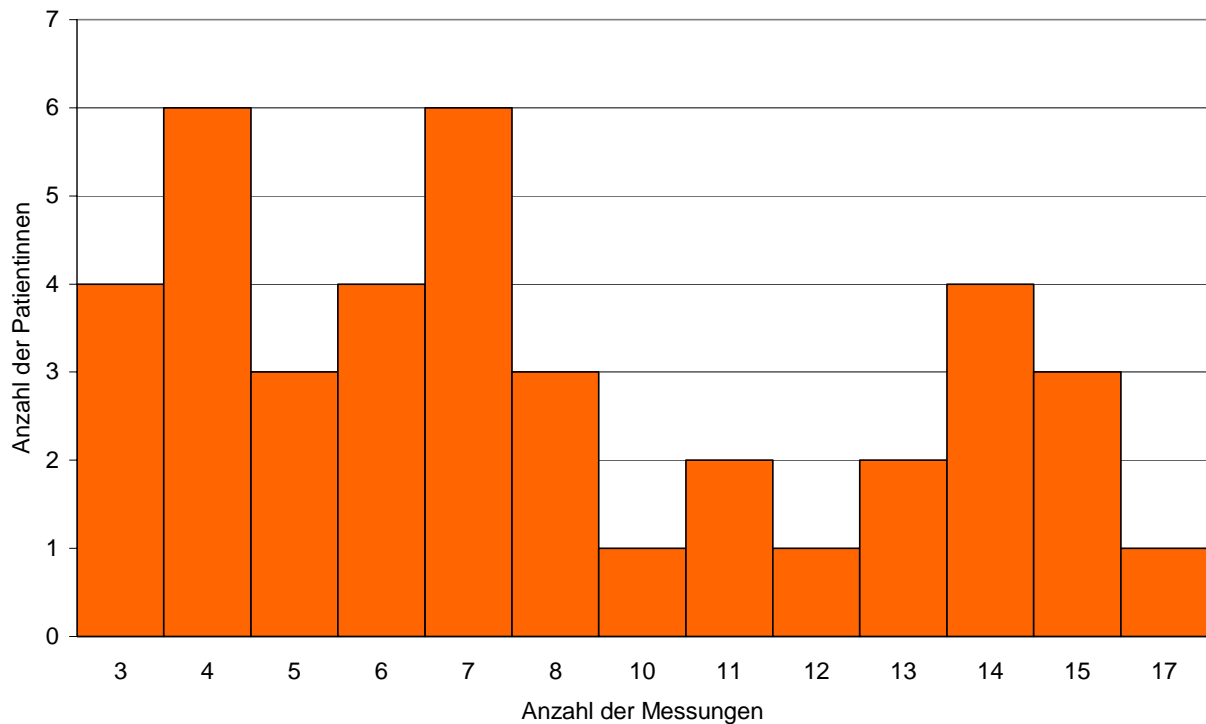


Abbildung 4: Anzahl der Messungen je Patientin

#### 4.2.2. Messergebnisse

In Tabelle 9 sind die Messergebnisse der Körperzusammensetzung von der ersten Messung bei Studienbeginn mit der bioelektrischen Impedanzanalyse aufgelistet.

Tabelle 9: Körperzusammensetzung der Patientinnen bei Studienbeginn

	Minimum	Maximum	Mittelwert Std.-abw.
Resistance (50kHz)	446	897	654,00 ± 105,20
Reactance Xc (50kHz)	39	80	57,47 ± 10,11
Phasenwinkel (50kHz)	3,4	7,2	5,080 ± 0,874
Wasser (l)	23,8	43,6	31,637 ± 4,195
Extrazellulärwasser (l)	10,3	17,0	13,237 ± 1,588
Intrazellulärwasser (l)	13,5	26,6	18,400 ± 2,717
Körperfett (kg)	10,1	58,0	24,495 ± 10,713
Magermasse (kg)	32,5	59,6	43,218 ± 5,732
BCM (kg)	11,8	30,3	20,308 ± 4,134
ECM (kg)	17,4	29,5	22,910 ± 2,882
ECM/BCM-Ratio	0,7	1,8	1,165 ± 0,248
Zellanteil (%)	35,6	57,2	46,720 ± 5,018
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,9	42,2	25,341 ± 5,471

Wird das Körpergewicht als 100% betrachtet und die verschiedenen Kompartimente prozentual zum Körpergewicht berechnet, ergaben sich folgende Messergebnisse:

Tabelle 10: Körperzusammensetzung (in %) der Patientinnen bei Studienbeginn

	Minimum	Maximum	Mittelwert Std.-abw.
% Körperfett	19,20	49,32	34,77 ± 7,64
% Magermasse	50,68	80,80	65,23 ± 7,64
% BCM	21,74	46,20	30,42 ± 4,60
% ECM	24,58	50,99	34,81 ± 5,59

#### 4.2.2.1. Messergebnisse in Abhängigkeit vom Tumor

Tabelle 11: Körperzusammensetzung der Patientinnen mit Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom zu Beginn der Studie.

	Mammakarzinom n=18		Ovarialkarzinom n=22		Sg. p=
	Mittelwert	Std.-abw.	Mittelwert	Std.-abw.	
Resistance (bei 50kHz)	629,50	± 114,79	674,05	± 94,62	0,206
Reactance (bei 50kHz)	55,78	± 7,99	58,86	± 11,56	0,270
Phasenwinkel (bei 50 kHz)	5,17	± 0,91	5,01	± 0,86	0,347
Wasser (l)	32,91	± 5,02	30,59	± 3,12	0,118
ECW (l)	13,79	± 1,86	12,78	± 1,18	0,052
ICW (l)	19,12	± 3,24	17,81	± 2,10	0,259
% Körperfett	34,50	± 7,40	34,59	± 7,99	0,664
% Magermasse	65,00	± 7,40	65,41	± 7,99	0,124
% ECM	34,41	± 5,56	35,13	± 5,71	0,289
%BCM	30,59	± 4,28	30,28	± 4,94	0,192
ECM/BCM-Ratio	1,15	± 0,26	1,18	± 0,24	0,425
Zellanteil	47,19	± 5,28	46,33	± 4,88	0,328

Sg.= Signifikanzniveau: \*=p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p<0,001  
Vergleich mit U- Test nach Mann-Whitney (Test für zwei unverbundene Stichproben)

Die Körperzusammensetzung zwischen den beiden Kollektiven zeigte in keinem Messergebnis einen signifikanten Unterschied auf.

#### 4.2.2.2. Messergebnisse in Abhängigkeit vom Lebensalter

Die folgende Tabelle zeigt die Messergebnisse in Abhängigkeit der drei Altersgruppen.

Tabelle 12: Körperzusammensetzung der Patientinnen innerhalb der verschiedenen Altersklassen zu Beginn der Studie.

	30-45 Jahre n=10		46-60 Jahre n=20		61-80 Jahre n=10		Sg. p=
	Mittelwert	Std.-abw.	Mittelwert	Std.-abw.	Mittelwert	Std.-abw.	
Körpergröße (cm)	167,7	± 6,06	163,50	± 4,55	159,2	± 7,54	0,017*
Körpergewicht (kg)	63,86	± 12,04	72,44	± 17,57	62,12	± 11,23	0,192
Resistance (bei 50kHz)	698,80	± 97,0	632,60	± 103,60	652,00	± 112,43	0,340
Reactance (bei 50kHz)	63,50	± 8,61	56,65	± 10,11	53,10	± 9,49	0,046
Phasenwinkel (bei 50 kHz)	5,21	± 0,46	5,18	± 0,88	4,75	± 1,15	0,221
Wasser (l)	31,09	± 4,35	32,68	± 4,40	30,11	± 3,33	0,500
ECW (l)	13,07	± 1,83	13,55	± 1,57	12,77	± 1,37	0,462
ICW (l)	18,02	± 2,59	19,12	± 2,95	17,34	± 2,10	0,356
% Körperfett	32,76	± 6,06	36,81	± 7,99	32,73	± 7,92	0,279
% Magermasse	67,24	± 6,06	63,20	± 7,99	67,27	± 7,92	0,279
% ECM	35,09	± 3,59	33,46	± 6,39	37,22	± 5,05	0,091
% BCM	32,15	± 3,24	29,74	± 3,78	30,05	± 6,81	0,198
ECM/BCM	1,10	± 0,09	1,14	± 0,24	1,29	± 0,34	0,194
Zellanteil	47,81	± 2,44	47,305	± 4,97	44,46	± 6,58	0,193
p- Werte und Signifikanzniveaus des KRUSKAL- WALLIS- Test (Test für mehrere unverbundene Stichproben) für alle drei Altersgruppen							
Sg.= Signifikanzniveau: $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni $p < 0,017 = \alpha^* = \alpha/3$							

Vergleiche zwischen allen drei Gruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede in den BIA-Messergebnissen. Nur hinsichtlich der Körpergröße unterschieden sich die Altersgruppen.

#### 4.2.2.3. Messergebnisse in Abhängigkeit von der Erstmanifestation bzw. eines Rezidivs der Erkrankung

Die Körperzusammensetzung von Patientinnen mit Erstmanifestation im Vergleich zu den Patientinnen mit einem Rezidiv der Erkrankung wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 13: Körperzusammensetzung der Patientinnen mit Erstmanifestation bzw. Rezidiv der Erkrankung zu Beginn der Studie.

	Erstmanifestation (n=20)		Rezidiv (n=20)		Sg.
	Mittelwert	Std.-abw.	Mittelwert	Std.-abw.	p=
Alter	52,8	± 9,86	55,5	± 16,35	0,183
Körpergröße (cm)	163,5	± 7,00	163,4	± 10,86	0,989
Körpergewicht (kg)	68,41	± 14,71	67,02	± 16,35	0,529
Resistance (bei 50kHz)	641,95	± 105,91	666,05	± 105,81	0,565
Reactance (bei 50kHz)	56,95	± 10,33	58,00	± 10,21	0,565
Phasenwinkel (bei 50 kHz)	5,12	± 0,74	5,05	± 1,01	0,968
Wasser (l)	32,10	± 4,26	31,18	± 4,19	0,341
ECW (l)	13,5	± 1,66	12,97	± 1,51	0,157
ICW (l)	18,59	± 2,68	18,21	± 2,81	0,461
% Körperfett	34,70	± 6,95	34,85	± 8,45	0,820
% Magermasse	65,30	± 6,95	65,16	± 8,45	0,820
% ECM	34,58	± 4,69	35,03	± 6,48	0,947
%BCM	30,71	± 3,83	30,13	± 5,35	0,445
ECM/BCM	1,14	± 0,17	1,19	± 0,311	0,968
Zellanteil	47,09	± 3,95	46,35	± 5,984	0,947

Sg.= Signifikanzniveau: \*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,01$ , \*\*\*= $p < 0,001$  Vergleich mit U- Test nach Mann-Whitney (Test für zwei unverbundene Stichproben).

Unterschiede zwischen Patientinnen mit Erstmanifestation und Rezidiv der Erkrankung konnten in keinem Messergebnis signifikant bestätigt werden. Eine Tendenz war nicht zu erkennen.

#### 4.2.3. Veränderung der Körperzusammensetzung im Verlauf der Chemotherapie

Tabelle 14 zeigt die Veränderung der Körperzusammensetzung im Verlauf der Chemotherapie bei allen Patientinnen als Differenz aus der Körperzusammensetzung bei Beginn und bei Beendigung der Studie. Die Spannbreite der Veränderung wird als maximale Abnahme bzw. maximale Zunahme aufgezeigt.

Tabelle 14: Körperzusammensetzung der Patientinnen im Verlauf der Studie: Differenz aus der Körperzusammensetzung bei Beginn und bei Beendigung der Studie.

	Maximale Abnahme	Maximale Zunahme	Differenz Std.-abw.	Sg.
Körpergewicht (kg)	-15,0	9,2	-0,453 ± 4,371	0,615
Resistance (50kHz)	-191	176	-48,50 ± 75,05	0,000 ***
Reactance Xc (50kHz)	-29	10	-9,10 ± 10,21	0,000 ***
Phasenwinkel (50kHz)	-3,8	0,5	-0,460 ± 0,886	0,002 **
Wasser (l)	-5,1	6,1	1,245 ± 2,274	0,002 **
Extrazellulärwasser (l)	-1,1	3,3	0,870 ± 1,159	0,000 ***
Intrazellulärwasser (l)	-4,1	2,8	0,373 ± 1,255	0,019 *
Körperfett (kg)	-10,7	3,4	-2,120 ± 3,207	0,000 ***
Magermasse (kg)	-7,0	8,4	1,712 ± 3,114	0,001 **
BCM (kg)	-11,7	4,6	-0,400 ± 2,994	0,877
ECM (kg)	-2,1	8,1	2,110 ± 2,494	0,000 ***
ECM/BCM	1,1	-0,2	0,165 ± 0,328	0,004 **
Zellanteil (%)	-21,7	2,9	-2,888 ± 5,530	0,003 **
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-5,2	3,7	-0,143 ± 0,670	0,717

Differenz= Mittelwert der Parameter bei Beginn der Studie minus bei Beendigung der Studie  
Std.-abw.= Standardabweichung, Sg.= Signifikanzniveau: \*=p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p<0,001, Vergleich mit Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben

Die Veränderung der Körperzusammensetzung war in allen Variablen signifikant. Nur bei den Veränderungen des Körpergewichts ( $p=0,615$ ), des BMI ( $p=0,717$ ) und der BCM ( $p=0,877$ ) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

### 4.3. Chemotherapie

#### 4.3.1. subjektive Verträglichkeit der Chemotherapie

Die subjektive Verträglichkeit der Chemotherapie bezeichneten 18 (45 %) Patientinnen mit "gut". Eine "mäßige" Verträglichkeit der Chemotherapie wurde von 14 (35 %) Patientinnen genannt und 8 (20 %) Patientinnen gaben eine "schlechte" Verträglichkeit der Chemotherapie an.

#### 4.3.2. objektive Verträglichkeit der Chemotherapie

##### 4.3.2.1. Verschieben einer Chemotherapie

Die Nebenwirkungen, die zum Verschieben der Chemotherapie führten, wurden mit der WHO-Klassifikation erfasst. Die Mehrzahl der Patientinnen ( $n=22$ , 55 %) musste die Chemotherapie nicht verschieben. Bei 5 Patientinnen (12,5 %) wurde die Therapie einmal, bei 8 Patientinnen (20 %) wurde die Therapie zweimal verschoben. Vier Patientinnen (10 %)

mussten die Therapie dreimal verschieben und eine Patientin (2,5 %) viermal. In der folgenden Auswertung wurden die letzten drei Gruppen zu "2-4 x Verschoben" zusammengefasst.

In der folgenden Auswertung wurden alle Messungen bei denen nach der Applikation der Chemotherapie eine Nebenwirkung auftrat, die zum Verschieben der nächsten Therapie führte, gekennzeichnet. Die Kennzeichnung wurde "Auftreten eines unerwünschten Ereignisses" genannt. Insgesamt konnten nach 37 Messungen (11,2 %) unerwünschte Ereignisse durch Nebenwirkungen verzeichnet werden.

Die Nebenwirkungen, die zum Verschieben der Chemotherapie führten, waren in 18 Fällen (49 % aller unerwünschten Ereignisse) Veränderungen im Blutbild, die eine Applikation der Chemotherapie nicht erlaubten. Davon war dreimal ein Panzytopenie zu verzeichnen. Eine Thrombozytopenie trat mit einer Armvenenthrombose auf. Weitere Gründe waren das Auftreten einer Stomatitis (n= 2), Portinfektionen mit Fieber (n= 2), ein grippaler Infekt (n= 1), Hautausschläge (Erysipel, Exanthem n= 2), starke Schmerzen (n= 1), eine Beinvenenthrombose (n= 1) und ein schlechter Allgemeinzustand (n= 4) (Ruhedyspnoe bei Pleuraerguss, Aszites, Diarrhoe). Bei 6 Patientinnen wurde die Chemotherapie wegen ihres schlechten Allgemeinzustands erst verschoben und dann durch das Versterben dieser Patientinnen nicht mehr fortgesetzt.

#### **4.3.2.2. Veränderungen der Wirkstoffmenge und des Wirkstoffes**

Bei 3 Patientinnen, welche die Chemotherapie Taxol/Carboplatin erhielten, wurde nach hämatologischen Komplikationen die AUC-Menge von Carboplatin reduziert. Bei einer Patientin mit dieser Kombination wurde die Wirkstoffmenge des Taxols nach Auftreten einer starken Polyneuropathie vermindert. Bei einer Patientin mit dem Wirkstoff Taxotere® (Paclitaxel) wurde die Wirkstoffmenge nach einer starken Stomatitis vermindert.

Bei einer Patientin mit der Wirkstoffkombination Topotecan/Gemcitabine wurde durch den Progress der Erkrankung die Chemotherapie auf Caelix® (Doxorubicin) umgesetzt, und bei einer anderen Patientin mit der gleichen Wirkstoffkombination wurde nach einer Panzytopenie auf den Wirkstoff Gemcitabine verzichtet.

Die Reduktion der Wirkstoffmenge und die Veränderung der Wirkstoffkombination wurde ebenfalls als unerwünschtes Ereignis gewertet. Dabei traten fünf dieser Ereignisse im Rahmen einer Nebenwirkung, die auch zum Verschieben der Chemotherapie führte, und ein Ereignis parallel zur Applikation von Blutkonserven auf [siehe 4.3.2.3]. In der folgenden Auswertung wurde dies als "unerwünschtes Ereignis inkl. BK und Dosisveränderung" gekennzeichnet.

#### **4.3.2.3. hämatologische Toxizität**

Einen Abfall des Hämoglobins auf Grad 1/2 der WHO-Toxizität im Verlauf der Chemotherapie entwickelten 25 Patientinnen (62,5 %). Bei einer Patientin trat eine Toxizität Grad 3/4 auf. Bei

den verbleibenden 14 Patientinnen (35 %) wurde kein Abfall des Hämoglobins gemessen. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass vier Patientinnen mindestens einmal im Verlauf der Therapie mit Erythropoetin behandelt wurden.

Die Gabe von Blutkonserven wurde vor 34 Chemotherapien verzeichnet. Wenn durch die Applikation von Blutkonserven die rechtzeitige Gabe der Chemotherapie ermöglicht werden konnte, wurde dies ebenfalls als unerwünschtes Ereignis gewertet. In der folgenden Auswertung wurde dies als "unerwünschtes Ereignis inkl. BK und Dosisveränderung" bezeichnet. Es konnten insgesamt 61 (18,5 %) solcher unerwünschten Ereignisse beobachtet werden, dabei traten in 11 Fällen sowohl eine Verschiebung der Chemotherapie als auch eine Applikation von Blutkonserven auf und in einem Fall zudem eine Veränderung der Dosis.

Eine Leukozytopenie trat bei 11 Patientinnen (27,5 %) mit Grad 1/2 und bei 9 Patientinnen (22,5 %) mit Grad 3/4 der WHO-Toxizität auf. 20 Patientinnen entwickelten keine WHO-Toxizität. Jedoch muss beachtet werden, dass fünf Patientinnen mindestens einmal im Verlauf der Therapie mit Granulozyten-CSF (Neupogen®) behandelt wurden.

Eine Thrombozytopenie wurde bei 10 Patientinnen verzeichnet. Von diesen entwickelten 7 Patientinnen eine Toxizität Grad 1/2 und 3 Patientinnen eine Toxizität Grad 3/4. Die Thrombozytopenie Grad 3/4 bei einer Patientin mit Ovarialkarzinom konnte nicht vollständig geklärt werden. Es wurde erörtert, dass es sich auch um eine Heparin induzierte Thrombozytopenie bei Armvenenthrombose handeln könnte.

#### **4.3.2.4. Therapieabbruch**

32 Patientinnen (80 %) wurde die vorgesehene Anzahl der Zyklen appliziert. 8 Patientinnen (20 %) mussten die Chemotherapie vorzeitig abbrechen. Von den Patientinnen mit Mammakarzinom brachen vier die Therapie ab. Ebenfalls vier Patientinnen mit Ovarialkarzinom mussten die Therapie abbrechen. Bei sechs Patientinnen musste die Therapie wegen Progress der Erkrankung abgebrochen werden. Bei einer Patientin unter der Chemotherapie mit Taxol/Carboplatin wurde die Therapie wegen einer Polyneuropathie III° an beiden Händen und Füßen abgebrochen. Bei einer Patientin im Alter von 79 Jahren wurde wegen einer insgesamt sehr schlechten Verträglichkeit (viermaliges Verschieben der Chemotherapie durch hämatologische Komplikationen) die Therapie mit Taxol/Carboplatin abgebrochen.

#### 4.3.2.5. Ansprechraten der Therapie

In Tabelle 15 sind die verschiedenen Verläufe nach Abschluss der Therapie verzeichnet.

Tabelle 15: Ansprechraten der Chemotherapie

	Mammakarzinom	Ovarialkarzinom
	(n)	(n)
komplette Remission (CR)	44,4 % (8)	63,6 % (14)
partielle Remission (PR)	22,2 % (4)	13,6 % (3)
No Change (NC)		9,1 % (2)
Progress (PD)	33,3 % (6)	13,6 % (3)
Gesamt	100 % (18)	100 % (22)

#### 4.3.2.6. Follow up der Patientinnen

Bis zum 01.09.2001 waren insgesamt 16 Patientinnen (40 %) verstorben. Jeweils 8 Patientinnen waren an einem Mammakarzinom bzw. einem Ovarialkarzinom erkrankt. 13 Patientinnen hatten bereits zu Beginn der Studie ein Rezidiv der Erkrankung. Bei drei Patientinnen lag eine Erstmanifestation des Tumors vor.

Drei Jahre nach Beginn der Studie lebten noch 24 Patientinnen (60 %).

#### 4.3.3. Darstellung individueller Unterschiede in der Körperzusammensetzung an einem Beispiel

In Tabelle 16 wird durch den Vergleich der Messungen einzelner Patientinnen die individuelle Körperzusammensetzung bei Personen mit annähernd gleicher Körpergröße, Körpergewicht und BMI dargestellt. Die Messungen erfolgten bei Studienbeginn vor der ersten Chemotherapie.

Tabelle 16: Einzelfalldarstellung

	Patientin A	Patientin B	Patientin C	Patientin D
Körpergewicht (kg)	70,0	70,1	69,0	69,0
Körpergröße (cm)	168	168	168	168
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	1,82	1,84	1,81	1,81
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,8	24,8	24,8	24,4
Körperfett (kg)	24,7	29,9	27,1	28,5
Magermasse (kg)	45,3	40,2	41,9	40,5
BCM (kg)	24,2	18,0	17,4	15,0
ECM (kg)	21,1	22,2	25,5	25,5
ECM/BCM-Ratio	0,9	1,2	1,4	1,7
Zellanteil (%)	53,4	44,8	41,0	36,0
Phasenwinkel (°)	6,3	4,7	4,2	3,6



Die Krankendaten der jeweiligen Patientinnen stellen sich folgendermaßen dar:

Patientin A:

45 Jahre; Ovarialkarzinom; Erstdiagnose Juli 1996; second-line Chemotherapie mit Taxol/Carboplatin; Chemotherapie subjektiv "gut" vertragen; keine Verschiebung der Chemotherapie, Leukozytopenie Grad 1/2; Hämoglobinabfall Grad 1; keine Thrombozytopenie; komplette Remission

Patientin B:

59 Jahre; Ovarialkarzinom; Erstdiagnose Oktober 1997; second-line Chemotherapie mit Topotecan/Gemcitabine; Chemotherapie subjektiv "gut" vertragen; keine Verschiebung der Chemotherapie; Leukozytopenie Grad 1/2; Hämoglobinabfall Grad 1/2; keine Thrombozytopenie; No Change

Patientin C :

59 Jahre; Ovarialkarzinom; Erstdiagnose März 1994; fourth-line Chemotherapie mit Topotecan/Gemcitabine; Chemotherapie subjektiv mäßig vertragen, zweimal verschoben mit den Komplikationen einer Panzytopenie und einer Portinfektion mit Fieber; Leukozytopenie Grad 1/2; Hämoglobinabfall Grad 1/2; Thrombozytopenie Grad 1/2; No Change

Patientin D:

64 Jahre; Mammakarzinom; Erstdiagnose März 1997; second-line Chemotherapie mit Taxotere; subjektiv "schlecht" vertragen. Die Therapie wurde nach drei Zyklen durch eine neu aufgetretene sensomotorischen Querschnittsymptomatik verschoben und anschließend wegen dem schlechten Allgemeinzustand der Patientin und dem Progress der Erkrankung abgebrochen.

Zusammenfassend fällt ein Abfall des Phasenwinkels und des Zellanteils von Patientin A zu D auf und eine Zunahme des ECM/BCM-Ratio von Patientin A zu D. In der objektiven und subjektiven Verträglichkeit der Chemotherapie dieser vier Patientinnen spiegelte sich die Güte des Ernährungszustandes wieder.

#### 4.4. Testung der Hypothesen

##### 4.4.1. Hypothese 1

In Hypothese 1 erfolgt die Testung der prognostischen Aussagekraft der ersten Messung vor Beginn der Chemotherapie in Bezug auf die Kriterien der subjektiven und objektiven Verträglichkeit der Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ernährungszustand der Patientinnen.

Die Patientinnen wurden anhand des Phasenwinkels in zwei Gruppen eingeteilt. Es wurde zwischen Patientinnen mit einem reduzierten Ernährungszustand und Patientinnen mit einem Ernährungszustand im Normbereich zu Beginn der Chemotherapie unterschieden. Ein Ernährungszustand im Normbereich wurde mit einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  belegt. 22 Patientinnen hatten einen Phasenwinkel von  $\geq 5^\circ$  und 19 Patientinnen hatten einen Phasenwinkel  $< 5^\circ$  zu Beginn der Chemotherapie.

Der Phasenwinkel, als direkter Messparameter entspricht auch einer Trennlinie zwischen einem ECM/BCM-Ratio von 1,1 bzw. einen Zellanteil von 46,5 %.

Diese Aufteilung soll in der folgenden Tabelle verdeutlicht werden.

Tabelle 17: Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn. Messergebnisse des Phasenwinkels, ECM/BCM-Ratio und Zellanteil.

	Phasenwinkel $\geq 5^\circ$ (n=21)			Phasenwinkel $< 5^\circ$ (n=19)		
	min	max	Mittelwert	min	max	Mittelwert
Phasenwinkel (in°)	5,0	7,2	5,70 $\pm$ 0,65	3,4	4,9	4,40 $\pm$ 0,49
ECM/BCM-Ratio	0,7	1,1	0,99 $\pm$ 0,12	1,2	1,8	1,36 $\pm$ 0,20
Zellanteil (in %)	46,7	57,2	50,31 $\pm$ 3,15	35,6	46,2	42,75 $\pm$ 3,45
min= Minimum, max= Maximum.						

Dabei besteht eine starke Korrelation zwischen dem Phasenwinkel und dem ECM/BCM-Ratio mit -0,935 ( $p=0,00$ ).

##### Darstellung der Patientenkollektive

Patientinnen mit einem normalen Ernährungszustand waren im Durchschnitt 50 Jahre (Std.-abw. 9 Jahre) alt, 162,7 cm (Std.abw. 6,0 cm) groß und wogen 70,6 kg (Std.-abw. 17,9 kg). Die Patientinnen mit einem reduzierten Ernährungszustand waren im Durchschnitt 59 Jahre (Std.-abw. 10 Jahre) alt, 164,1 cm (Std.-abw. 7,0 cm) groß und wogen 64,6 kg (Std.-abw. 11,7 kg). Sie unterschieden sich hinsichtlich des Körpergewichts ( $p= 0,297$ ) und der Körpergröße ( $p= 0,342$ ) nicht signifikant voneinander. Jedoch unterschieden sie sich signifikant in Bezug auf das Lebensalter ( $p= 0,012$ ).

Veränderungen in Bezug auf das Körpergewicht beschreibt die folgende Tabelle.

Tabelle 18: Veränderung des Körpergewichts vor Beginn der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn.

	<b>Phasenwinkel <math>\geq 5^\circ</math></b> (n=21) Mittelwert (Std.-abw.)	<b>Phasenwinkel <math>&lt; 5^\circ</math></b> (n=18) Mittelwert (Std.-abw.)
Körpergewicht vor der Erkrankung (kg)	79,8 ( $\pm 16,0$ )	71,6 ( $\pm 13,2$ )
Veränderung (kg)	+0,7 ( $\pm 7,3$ )	-6,1 ( $\pm 7,8$ )
Körpergewicht vor 6 Monaten (kg)	71,9 ( $\pm 18,2$ )	69,7 ( $\pm 11,9$ )
Veränderung (kg)	-1,3 ( $\pm 4,84$ )	-4,2 ( $\pm 4,4$ )

Bei der Patientinnengruppe mit einem normalem Ernährungszustand hatten 52,4 % (n= 11) ein Mammakarzinom und 47,6 % (n= 10) der Patientinnen ein Ovarialkarzinom. Von diesen 21 Patientinnen hatten 52,4 % (n= 11) ein Rezidiv des Tumors. Bei 47,6 % (n= 10) handelte es sich um die Erstmanifestation des Karzinoms. 47,6 % (n= 10) verzeichneten zum Zeitpunkt der Messung Metastasen. Dabei handelte es sich um hepatogene (n= 5), ossäre (n= 7), pulmonale (n= 4) und lymphogene (n= 4) Metastasen. 52,4 % (n= 11) der Patientinnen hatten keine Metastasen.

Bei den Patientinnen mit einem reduzierten Ernährungszustand hatten 36,8 % (n= 7) ein Mammakarzinom und 63,2 % (n= 12) ein Ovarialkarzinom. 47,4 % (n= 9) der Patientinnen hatten ein Rezidiv der Erkrankung. Bei 52,6 % (n= 10) handelte es sich um die Erstmanifestation des Tumors. Bei 31,6 % (n= 6) der Patientinnen konnten zum Zeitpunkt der Messung Metastasen festgestellt werden. Das Vorkommen der Metastasen war hepatogen (n= 4), ossär (n= 3), pulmonal (n= 1) und lymphogen (n= 2). Bei 68,4 % (n= 13) der Patientinnen konnten keine Metastasen festgestellt werden.

Die Verteilung zwischen den verschiedenen Chemotherapien zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: Verteilung der verschiedenen Chemotherapien. Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn.

	<b>Phasenwinkel <math>\geq 5^\circ</math></b> (n=21)	<b>Phasenwinkel <math>&lt; 5^\circ</math></b> (n=19)
EC/CMF	33,3 % (n=7)	21,1 % (n=4)
Taxotere	19,0 % (n=4)	15,8 % (n=3)
Taxol/ Carboplatin	28,6 % (n=6)	31,6 % (n=6)
Topotecan/Gemcitabine	19,0 % (n=4)	31,6 % (n=6)

In Bezug auf den Tumor ( $p=0,330$ ), die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Erstmanifestation ( $p=0,755$ ), das Vorkommen von Metastasen ( $p=0,307$ ) und die verschiedenen Chemotherapeutika ( $p=0,333$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit normalen oder reduzierten Ernährungszustand.

In Tabelle 20 wird die Körperzusammensetzung zwischen den Patientinnen mit einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  bzw.  $< 5,0^\circ$  dargestellt.

Tabelle 20: Körperzusammensetzung der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn.

	Phasenwinkel $\geq 5^\circ$ % (n=21)			Phasenwinkel $< 5^\circ$ % (n=19)		
	min	max	Mittelwert (Std.-abw.)	min	max	Mittelwert (Std.-abw.)
% Körperfett	19,20	49,32	34,79 ( $\pm 8,48$ )	20,83	48,68	34,75 ( $\pm 6,82$ )
% Magermasse	50,68	80,80	65,21 ( $\pm 8,48$ )	51,32	79,17	65,25 ( $\pm 6,82$ )
% BCM	25,60	46,20	32,76 ( $\pm 4,44$ )	21,74	31,89	27,84 ( $\pm 3,26$ )
% ECM	24,58	40,34	32,45 ( $\pm 5,08$ )	28,57	50,99	37,41 ( $\pm 5,04$ )

min= Minimum, max= Maximum.

Es war kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven in Bezug auf den prozentualen Anteil des Fetts ( $p=0,946$ ) und der Magermasse ( $p=0,946$ ) am Körpergewicht zu verzeichnen. Jedoch anhand der ECM ( $p=0,008$ ) und der BCM ( $p=0,000$ ) unterschieden sich die Patientinnen signifikant.

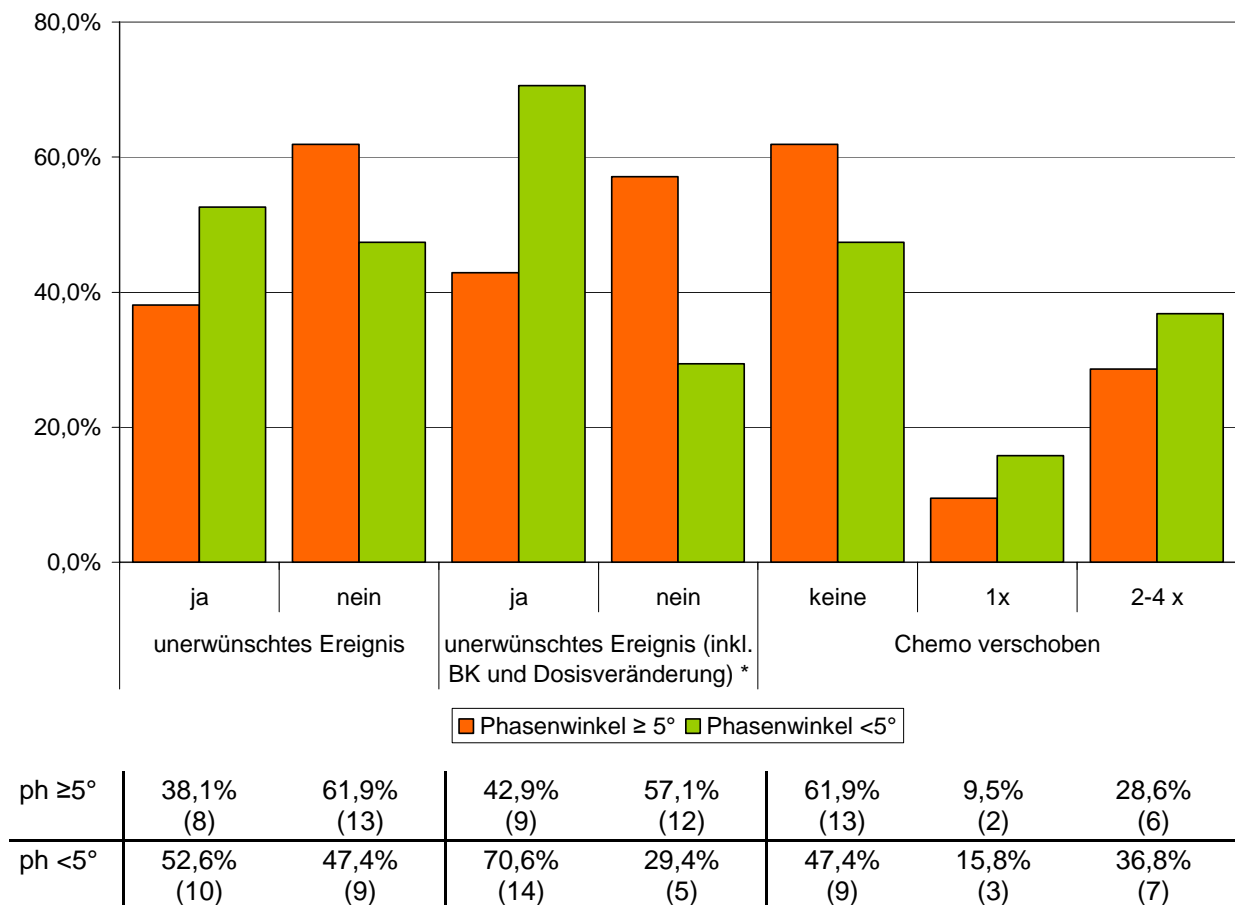
Testung der Hypothese

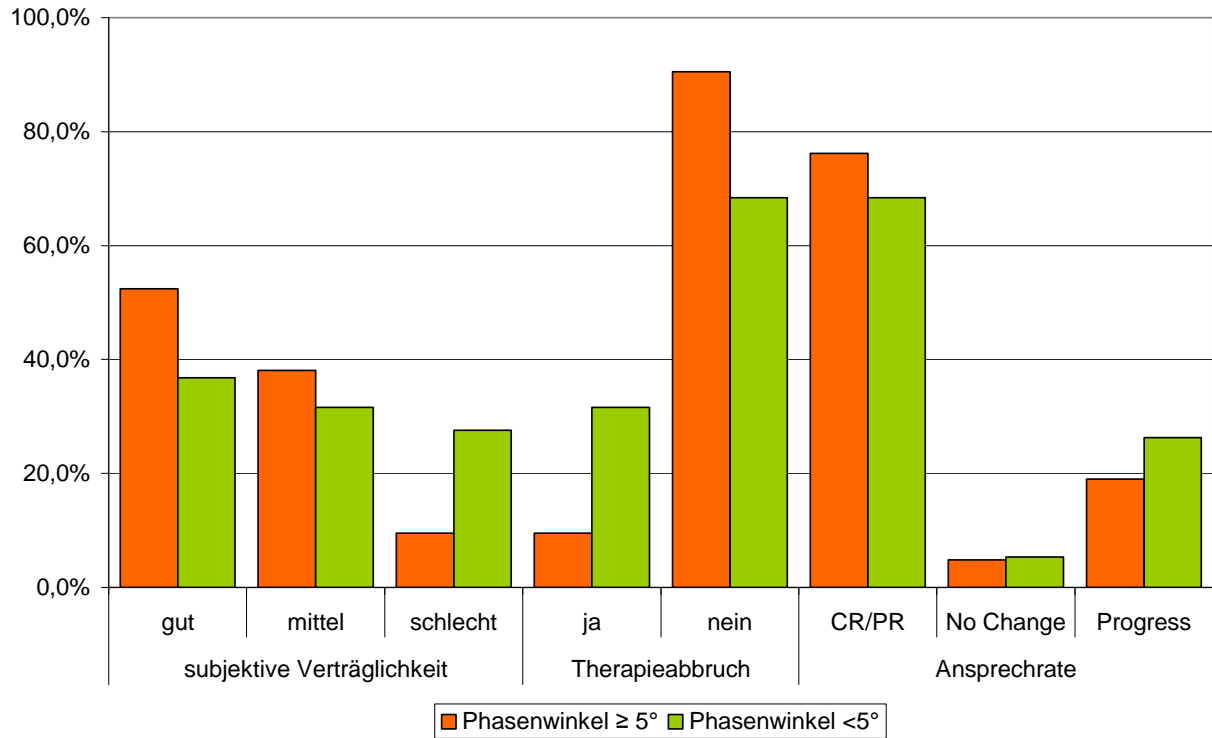
Abbildung 5: Hypothese1: prognostische Aussagekraft der ersten Messung in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Verschiebungen der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des ersten Phasenwinkels bei Studienbeginn.  
ph= Phasenwinkel.

unerwünschtes Ereignis= führte wegen Nebenwirkungen zum Verschieben der Chemotherapie im Verlauf der Therapie.

unerwünschtes Ereignis inkl. BK und Dosisreduktion =Nebenwirkung, die zum Verschieben der Chemotherapie im Verlauf führte, Gabe von Blutkonserven oder Dosisveränderungen im Verlauf der Chemotherapie.

Sg.= Signifikanzniveau: \*=p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p<0,001, Vergleich mit  $\chi^2$ - Quadrat.

Die Patientinnen, die bei Beginn der Studie einen niedrigen Phasenwinkel hatten, verzeichneten tendenziell ein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Ereignissen und mussten die Chemotherapie häufiger verschieben. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen inkl. der Gabe von Blutkonserven und Dosisveränderungen im Verlauf der Therapie war bei den Patientinnen mit reduziertem Ernährungszustand signifikant (p=0,049) erhöht.



ph ≥ 5°	52,4% (11)	38,1% (8)	9,5% (2)	9,5% (2)	90,5% (19)	76,2% (16)	4,8% (1)	19,0% (4)
ph < 5°	36,8% (8)	31,6% (6)	27,6% (6)	31,6% (6)	68,4% (13)	68,4% (13)	5,3% (1)	26,3% (5)

Abbildung 6: Hypothese1: prognostische Aussagekraft der ersten Messung in Bezug auf subjektive Verträglichkeit, Therapieabbruch und Ansprechrate. Aufteilung der Patientinnen anhand des ersten Phasenwinkels bei Studienbeginn.

ph= Phasenwinkel.

Sg.= Signifikanzniveau: \*=p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p<0,001, Vergleich mit  $\chi^2$ - Quadrat.

Die Patientinnen unterschieden sich in Bezug auf die Parameter subjektive Verträglichkeit, Ansprechrate und Abbruch der Therapie nicht signifikant voneinander. Jedoch war die subjektive Verträglichkeit der Chemotherapie bei den Patientinnen mit einem reduzierten Ernährungszustand tendenziell schlechter und die Häufigkeit eines Therapieabbruchs nahm tendenziell zu.

Tabelle 21: Hypothese 1: prognostische Aussagekraft der ersten Messung in Bezug auf hämatologische Komplikationen im Verlauf der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des ersten Phasenwinkels bei Studienbeginn.

		Phasenwinkel $\geq 5^\circ$ (n=21)	Phasenwinkel $< 5^\circ$ (n=19)	Sg. p=
Hämoglobin	Grad 0	47,6 % (10)	21,1 % (4)	0,147
	Grad 1/2	52,4 % (11)	73,7 % (14)	
	Grad 3/4	0,0 % (0)	5,3 % (1)	
Leukozytopenie	Grad 0	52,4 % (11)	47,4 % (9)	0,860
	Grad 1/2	28,6 % (6)	26,3 % (5)	
	Grad 3/4	19,0 % (4)	26,3 % (5)	
Thrombozytopenie	Grad 0	71,4 % (15)	78,9 % (15)	0,828
	Grad 1/2	19,0 % (4)	15,8 % (3)	
	Grad 3/4	9,5 % (2)	5,3 % (1)	

Sg.= Signifikanzniveau: \*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,01$ , \*\*\*= $p < 0,001$ , Vergleich mit  $\chi^2$ - Quadrat.

#### Zusammenfassung der Hypothese 1:

Nur hinsichtlich der "unerwünschten Ereignisse inkl. Bk und Dosisveränderung" konnte die prognostische Aussagekraft der ersten Messung bestätigt werden. In Bezug auf die übrigen Parameter der objektiven und subjektiven Verträglichkeit musste die Hypothese verneint werden.

#### **4.4.2. Hypothese 2**

Im Verlauf der Chemotherapie verzeichneten 24 Patientinnen (60,0 %) eine Abnahme des Phasenwinkels. Bei 4 Patientinnen (10,0 %) war der Phasenwinkel stabil, und 12 Patientinnen (30,0 %) verzeichneten eine Zunahme des Phasenwinkels. Dabei wurde der erste Phasenwinkel bei Beginn der Chemotherapie vom letzten Phasenwinkel bei Beendigung der Studie subtrahiert. Die Patientinnen mit dem gleich bleibenden Phasenwinkel wurden zu den Patientinnen mit einer Zunahme des Phasenwinkels in der folgenden Auswertung gerechnet.

Darstellung der Patientenkollektive:

Die folgende Tabelle zeigt das Lebensalter, die Körpergröße, das Körpergewicht und den BMI der beiden Kollektive.

Tabelle 22: Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie.

	Abnahme des Phasenwinkels	Zunahme/ keine Veränderung des Phasenwinkels
	Mittelwert (Std.-abw.)	Mittelwert (Std.-abw.)
Alter (Jahre)	54 (±12)	55 (±10)
Körpergröße (cm)	164,0 (±6,5)	163,0 (±6,5)
Körpergewicht (kg)	64,6 (±9,9)	69,8 (±18,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 (±6,2)	24,2 (±4,2)

Es ergaben sich hinsichtlich Alter ( $p=0,498$ ), Körpergröße ( $p=0,678$ ), BMI ( $p=0,369$ ) und Körpergewicht ( $p=0,534$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen.

In Bezug auf die Veränderung des Körpergewichts vor Erkrankungsbeginn ( $p=0,548$ ) bzw. bei einer Veränderung des Gewichts in den letzten sechs Monaten ( $p=0,310$ ) zeigten sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 23: Darstellung des Kollektivs in Bezug auf Tumor, Rezidiv, Metastasen und Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie

		Abnahme des Phasenwinkels	Zunahme/ keine Veränderung des Phasenwinkels
		% (n=24)	% (n=16)
Tumor	Ovariakarzinom	54,2 % (n=13)	56,3 % (n=9)
	Mammakarzinom	45,8 % (n=11)	43,8 % (n=7)
Rezidiv	ja	66,7 % (n=16)	25,0 % (n=4)
	nein	33,3 % (n=8)	75,0 % (n=12)
Metastasen	ja	54,2 % (n=13)	18,3 % (n=3)
	nein	45,8 % (n=11)	81,3 % (n=13)
Chemotherapie	EC/CMF	16,7 % (n=4)	43,8 % (n=7)
	Taxotere	29,2 % (n=7)	
	Taxol/Carboplatin	25,0 % (n=6)	37,5 % (n=6)
	Topo/Gemca	29,2 % (n=7)	18,8 % (n=3)

In Bezug auf den Tumor ( $p=0,578$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen mit einer Zunahme oder Abnahme des Phasenwinkels. Jedoch unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Aufteilung zwischen Rezidiv und Erstmanifestation ( $p=0,011$ ), dem Vorkommen von Metastasen ( $p=0,026$ ) und den verschiedenen Chemotherapeutika ( $p=0,043$ ) signifikant. So waren in der Gruppe der Patientinnen mit einer



Abnahme des Phasenwinkels im Verlauf der Therapie vermehrt Patientinnen, die ein Rezidiv der Erkrankung und/oder Metastasen hatten.

In Tabelle 24 wird die Körperzusammensetzung der zwei Patientinnengruppen zu Beginn der Studie dargestellt.

Tabelle 24: Körperzusammensetzung bei Studienbeginn. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie.

	Abnahme des Phasenwinkels n=24			Zunahme/ keine Veränderung des Phasenwinkels n=16		
	min	max	Mittelwert (Std.-abw.)	min	max	Mittelwert (Std.-abw.)
% Körperfett	19,20	49,32	36,69 (±7,87)	20,83	44,35	31,89 (±6,47)
% Magermasse	50,68	80,80	63,31 (±7,87)	55,65	79,17	68,11 (±6,47)
% BCM	21,74	46,20	30,17 (±5,30)	24,76	36,27	30,79 (±3,41)
% ECM	24,58	43,13	33,13 (±5,31)	29,65	50,99	37,31 (±5,16)
Phasenwinkel (°)	3,5	7,2	5,26 (±0,98)	3,4	5,8	4,81 (±0,62)
ECM/BCM- Ratio	0,7	1,8	1,1 (±0,3)	1,0	1,8	1,3 (±0,2)
Zellanteil (%)	36,3	57,2	47,7 (±5,5)	35,6	51,0	45,3 (±3,9)

min= Minimum, max= Maximum

Die Patientinnen unterschieden sich in Bezug auf den prozentualen Anteil des Fetts ( $p= 0,054$ ), der Magermasse ( $p= 0,054$ ), der BCM ( $p= 0,557$ ) am Körpergewicht, des Phasenwinkels ( $p= 0,158$ ), der ECM/BCM-Ratio ( $p=0,135$ ) und des Zellanteils ( $p=0,155$ ) zu Beginn der Studie nicht signifikant voneinander. Jedoch anhand des ECM ( $p= 0,029$ ).

In der folgenden Tabelle wird die Veränderung der Körperzusammensetzung im Verlauf der Chemotherapie gezeigt.

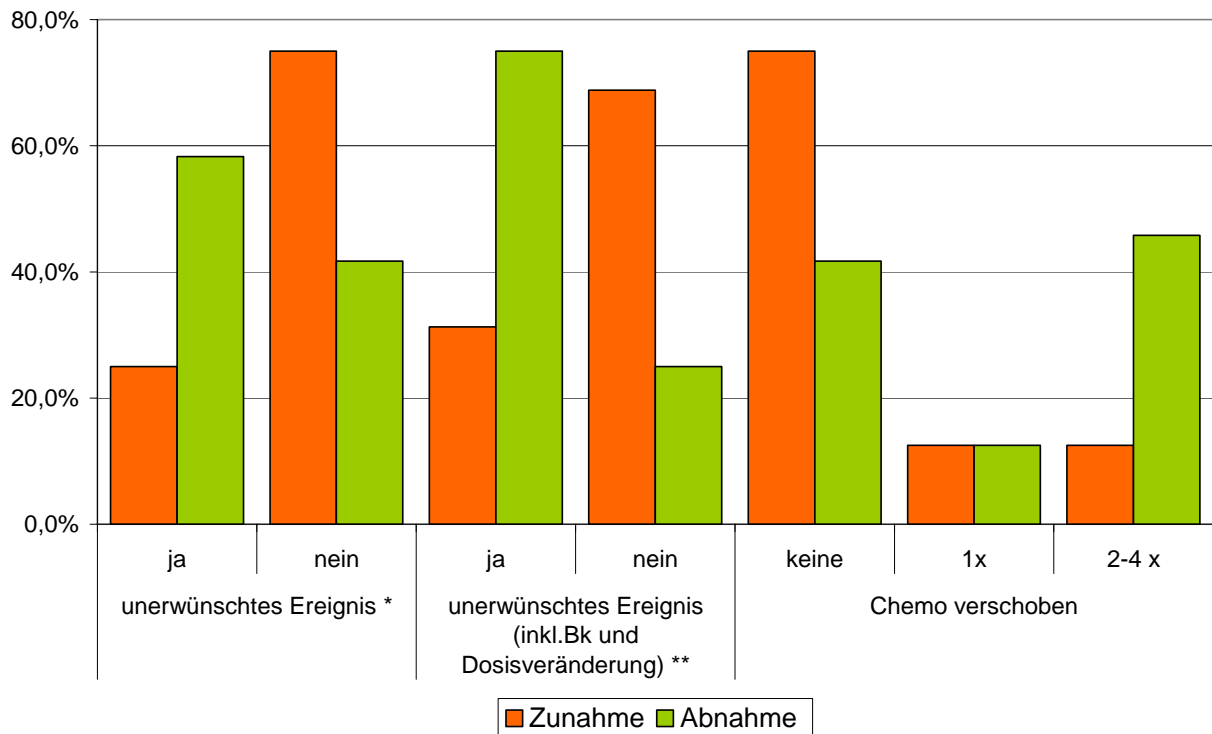
Tabelle 25: Veränderung der Körperzusammensetzung. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie.

	Abnahme des Phasenwinkel (n=24)			Zunahme/ keine Veränderung des Phasenwinkel (n=16)		
	first	last	Veränderung (Std.-abw.)	first	last	Veränderung (Std.-abw.)
Körpergewicht (kg)	69,8	68,5	-1,30 (±5,00)	64,6	65,4	0,82 (±2,92)
Körperfett (kg)	26,8	23,8	-3,00 (±3,50)	21,1	20,3	-0,81 (±2,21)
Magermasse (kg)	43,0	44,8	1,74 (±3,37)	43,5	45,2	1,68 (±2,79)
BCM (kg)	20,7	19,1	-1,59 (±3,20)	19,8	21,2	1,38 (±1,41)
ECM (kg)	22,4	25,7	3,33 (±2,27)	23,7	24,0	0,29 (±1,54)
Phasenwinkel (in °)	5,3	4,3	-0,93 (±0,86)	4,8	5,0	0,24 (±0,19)
ECM/ BCM-Ratio	1,1	1,4	0,32 (±0,35)	1,2	1,2	0,06 (±0,06)
Zellanteil (%)	47,7	42,0	-5,71 (±5,51)	45,3	46,7	1,35 (±1,06)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1	25,7	-0,41 (±1,92)	24,2	24,5	0,26 (±1,14)

first = erste Messung bei Beginn der Chemotherapie, last= letzte Messung bei Beendigung der Studie, Veränderung= Differenz zwischen der ersten und letzten Messung mit Standardabweichung.

Die beiden Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die Veränderung des Körpergewichts ( $p= 0,103$ ), des BMI ( $p= 0,257$ ), des Körperfetts ( $p= 0,52$ ) und der Magermasse ( $p= 0,692$ ) nicht signifikant voneinander.

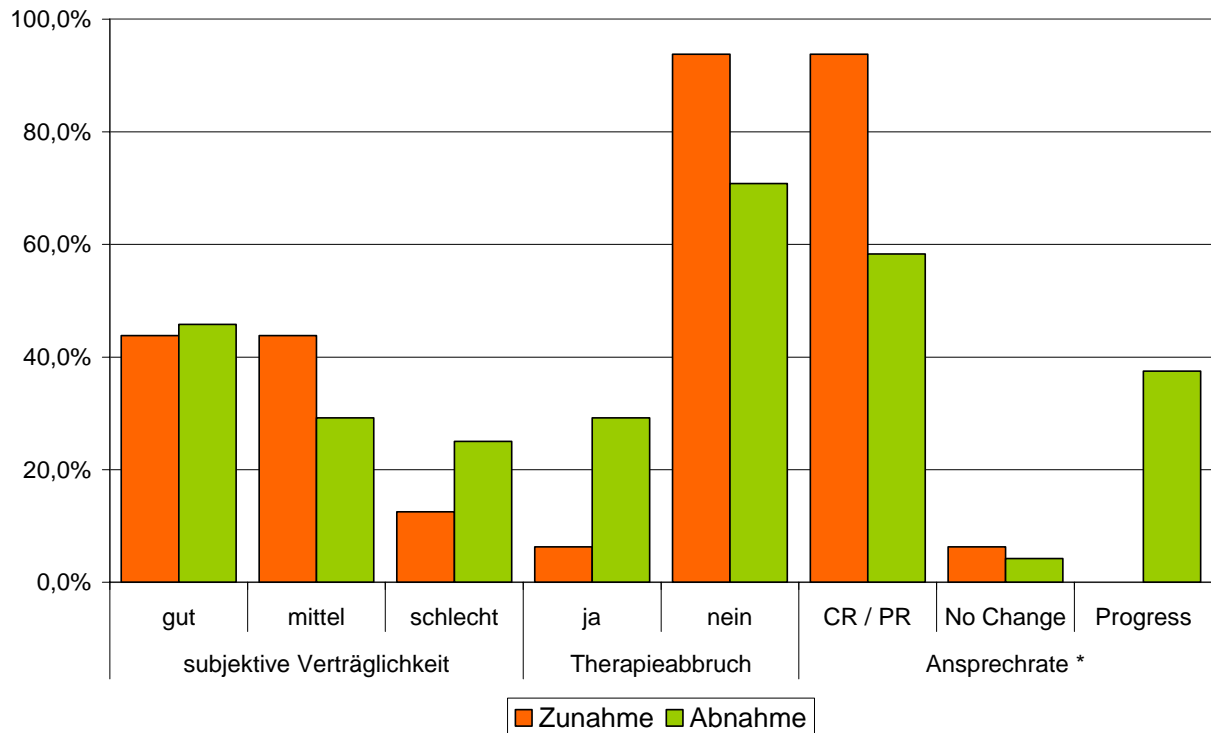
Hinsichtlich des Phasenwinkels ( $p= 0,000$ ), der BCM ( $p= 0,001$ ), der ECM ( $p= 0,000$ ), des ECM/BCM-Ratio ( $p=0,000$ ) und des Zellanteils ( $p= 0,000$ ) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Testung der Hypothese:

Zunahme	25,0% (4)	75,0% (12)	31,3% (5)	68,8% (11)	75,0% (12)	12,5% (2)	12,5% (2)
Abnahme	58,3% (14)	41,7% (10)	75,0% (18)	25,0% (6)	41,7% (10)	12,5% (3)	45,8% (11)

Abbildung 7: Hypothese 2: Phasenwinkel im Verlauf in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Verschiebungen der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. Abnahme= Abnahme des Phasenwinkels im Verlauf; Zunahme= Zunahme oder keine Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf; unerwünschtes Ereignis= führte wegen Nebenwirkungen zum Verschieben der Chemotherapie im Verlauf der Therapie. unerwünschtes Ereignis inkl. Bk und Dosisreduktion =Nebenwirkung, die zum Verschieben der Chemotherapie führte, Gabe von Blutkonserven oder Dosisveränderungen im Verlauf der Chemotherapie. Sg.= Signifikanzniveau: \*=p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p<0,001, Vergleich mit  $\chi^2$ - Quadrat.

Patientinnen, die eine Abnahme des Phasenwinkels während der Chemotherapie verzeichneten, hatten häufiger unerwünschte Ereignisse, die zum Verschieben der Chemotherapie führten ( $p=0,039$ ). Dieser Unterschied wurde bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse inklusiv Blutkonserven und Dosisreduktionen noch deutlicher ( $p=0,008$ ). Die Patientinnen unterschieden sich hinsichtlich der Häufigkeit des Verschiebens der Chemotherapie nur tendenziell ( $p=0,073$ ).



Zunahme	43,8% (7)	43,8% (7)	12,5% (2)	6,3% (1)	93,8% (15)	93,8% (15)	6,3% (1)	0,0% (0)
Abnahme	45,8% (11)	29,2% (7)	25,0% (6)	29,2% (7)	70,8% (17)	58,3% (14)	4,2% (1)	37,5% (9)

Abbildung 8: Hypothese 2: Phasenwinkel im Verlauf in Bezug auf subjektive Verträglichkeit, Therapieabbruch und Ansprechrate. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. Abnahme= Abnahme des Phasenwinkels im Verlauf; Zunahme= Zunahme oder keine Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf. Sg.= Signifikanzniveau: \*=p<0,05, \*\*=p<0,01, \*\*\*=p<0,001 Vergleich mit  $\chi^2$ - Quadrat.

Die Patientinnen unterschieden sich in Bezug auf die subjektive Verträglichkeit der Chemotherapie nicht voneinander ( $p=0,511$ ). Die Patientinnen, die an Phasenwinkel verloren hatten, mussten die Therapie tendenziell häufiger abbrechen als die Patientinnen, die keine Veränderung oder eine Zunahme des Phasenwinkels verzeichneten ( $p=0,082$ ). Der Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen hinsichtlich der Ansprechraten der Chemotherapie war statistisch signifikant ( $p=0,021$ ).

Tabelle 26: Hypothese 2: Phasenwinkel im Verlauf in Bezug auf hämatologische Komplikationen. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie.

		Abnahme des Phasenwinkel (n=24)	Zunahme/ keine Veränderung des Phasenwinkel (n=16)	Sg. p=
Hämoglobin	Grad 0	33,3 % (8)	37,5 % (6)	0,700
	Grad 1/2	62,5 % (15)	62,5 % (10)	
	Grad 3/4	4,2 % (1)		
Leukozytopenie	Grad 0	50,0 % (12)	50,0 % (8)	0,859
	Grad 1/2	25,0 % (6)	31,3 % (5)	
	Grad 3/4	25,0 % (6)	18,8 % (3)	
Thrombozytopenie	Grad 0	62,5 % (15)	93,8 % (15)	0,075
	Grad 1/2	25,0 % (6)	6,3 % (1)	
	Grad 3/4	12,5 % (3)		

Sg.= Signifikanzniveau: \*= $p < 0,05$ , \*\*= $p < 0,01$ , \*\*\*= $p < 0,001$ , Vergleich mit  $\chi^2$ - Quadrat.

#### Zusammenfassung der Hypothese 2:

Bezüglich der Parameter unerwünschtes Ereignis, unerwünschtes Ereignis inkl. der Gabe von Blutkonserven und Dosisveränderung, der Ansprechrate der Chemotherapie und dem Auftreten von Thrombozytopenien konnte die Hypothese angenommen werden. In Bezug auf die übrigen Parameter der subjektiven und objektiven Verträglichkeit musste die Hypothese verneint werden.

#### **4.4.3. Hypothese 3**

Hypothese 3 untersucht den Zusammenhang zwischen der Verträglichkeit der Chemotherapie und dem Phasenwinkel.

In der folgenden Darstellung erfolgte jede Messung als Einzelbetrachtung:

Phasenwinkel (Messung) → Chemotherapie → Ereignis

Bei 200 Messungen (60,8 %) wurde ein Phasenwinkel  $< 5$  und bei 129 Messungen (39,2 %) ein Phasenwinkel  $\geq 5$  gemessen.

#### unerwünschte Ereignisse:

Insgesamt war nach 37 Messungen (11,2 %) durch das Auftreten von Nebenwirkungen die Verschiebung eines Therapiezyklus notwendig. Nach 292 Messungen (88,8 %) folgte kein unerwünschtes Ereignis, welches zum Verschieben der Chemotherapie führte. Genauere Angaben über die Art der unerwünschten Ereignisse sind 4.3.2.1 und 4.3.2.2 zu entnehmen.

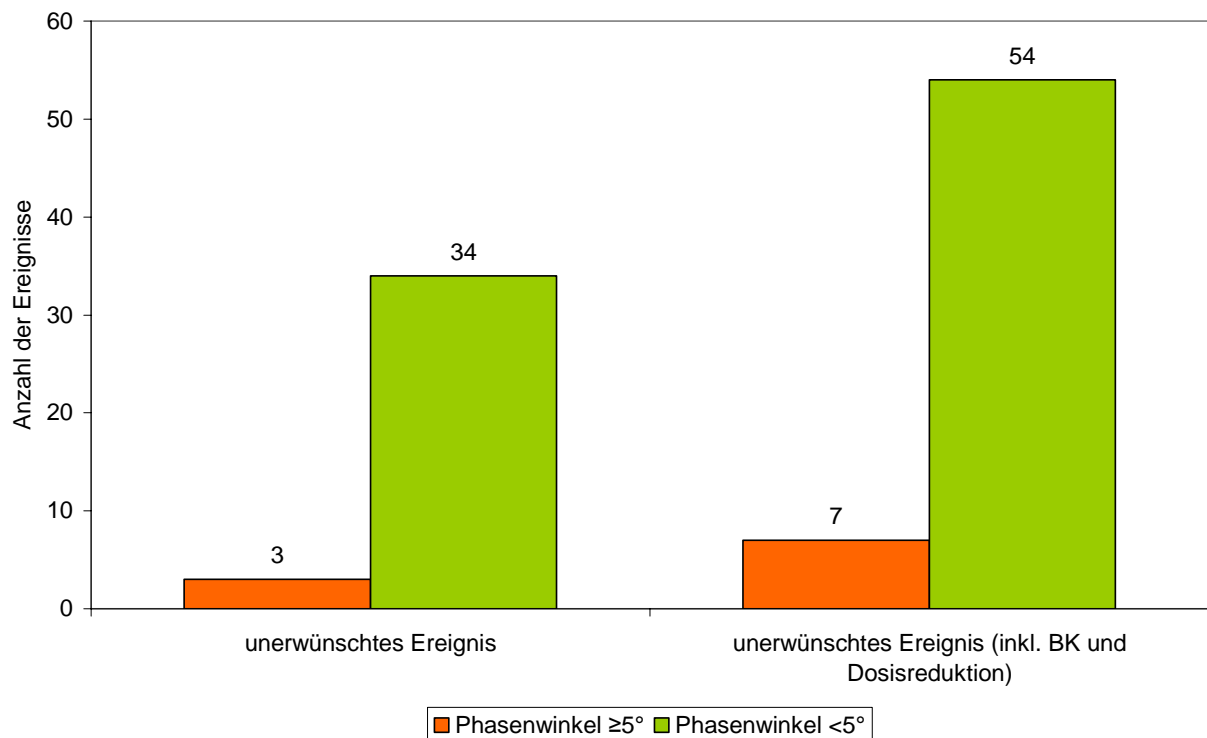


Abbildung 9: Hypothese 3: unerwünschte Ereignissen nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  bzw.  $\geq 5^\circ$ . Aufteilung anhand der Messungen nach einem Phasenwinkel von  $\geq 5$  bzw.  $< 5^\circ$ . unerwünschtes Ereignis= führte wegen Nebenwirkungen zum Verschieben der Chemotherapie im Verlauf der Therapie. unerwünschtes Ereignis inkl. Bk und Dosisreduktion =Nebenwirkung, die zum Verschieben der Chemotherapie führte, Gabe von Blutkonserven oder Dosisveränderungen im Verlauf der Chemotherapie.

91,9 % (n=34) der unerwünschten Ereignisse erfolgten nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$ . Während nur 8,1 % (3) der Ereignisse nach einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  auftraten. Dabei betrug der Phasenwinkel  $5,0^\circ$ ,  $5,2^\circ$  und  $7,2^\circ$ .

Das relative Risiko eines unerwünschten Ereignis war nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  um das 7,3-fache gegenüber einem Phasenwinkel von  $\geq 5^\circ$  erhöht (95 %-Konfidenzintervall 2,293-23,307, Exakter Test nach Fisher  $p= 0,000$ ).

Nach 34 (10,3%) Messungen wurde die Gabe von Blutkonserven und nach 7 (2,1%) Messungen Dosis- und Therapieveränderungen verzeichnet. So ergaben sich insgesamt nach 61 Messungen (18,5%) unerwünschte Ereignisse, wobei es in 11 (3,3%) Fällen sowohl zu einer Verschiebung der Chemotherapie als auch zu einer Gabe von Blutkonserven kam. In fünf Fällen trat sowohl eine Verschiebung der Chemotherapie als auch eine Dosis- oder Therapieveränderung auf. In einem Fall kam es zur Applikation von Blutkonserven und zur Dosisveränderung der Chemotherapie.

88,5 % (54) der unerwünschten Ereignisse inkl. der Gabe von Blutkonserven und Dosisveränderungen erfolgten nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$ . Während nur 11,5 % (7) der unerwünschten Ereignisse nach einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  auftraten.

In der folgenden Tabelle werden die sieben unerwünschten Ereignisse bei einem Phasenwinkel von  $\geq 5^\circ$  dargestellt.

Tabelle 27: Gründe für ein unerwünschtes Ereignis bei einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$ .

Phasenwinkel	Unerwünschtes Ereignis	Gabe von Blutkonserven bei einem Hb von:
5,0	Therapeutische Pause, dann starke Rückenschmerzen wegen ossärer Metastasen	8,9 g/dl
5,1		9,2 g/dl
5,2	Grippaler Infekt	
5,3	Dosisreduktion von Carboplatin (AUC 3 zu 2)	9,2 g/dl
5,5		9,3 g/dl
5,7		9,4 g/dl
7,2	Panzytopenie nach dem ersten Zyklus Chemotherapie	9,1 g/dl

Das relative Risiko eines unerwünschten Ereignis war nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  um das 4,9-fache gegenüber einem Phasenwinkel von  $\geq 5^\circ$  erhöht (95 %-Konfidenzintervall 2,337-10,593, Exakter Test nach Fisher  $p= 0,000$ ).

#### hämatologische Toxizität:

Nach 268 Messungen (81,5 %) war eine Beurteilung der hämatologischen Toxizität möglich. Davon erfolgten 100 Messungen bei einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  und 168 Messungen bei einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$ . Nach 61 Messungen (18,5 %) konnten keine hämatologischen Werte erhoben werden. Eine nähere Beschreibung liefert Abschnitt 4.3.2.3.

Tabelle 28: Hypothese 3: hämatologischen Komplikationen nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  bzw.  $\geq 5^\circ$ . Aufteilung anhand der Messungen nach einem Phasenwinkel von  $\geq 5$  bzw.  $< 5^\circ$ .

		Phasenwinkel $\geq 5^\circ$ (n=100)	Phasenwinkel $< 5^\circ$ (n=168)
Leukozytopenie	WHO Grad 0	73,0 % (73)	47,6 % (80)
	WHO Grad 1/2	24,0 % (24)	44,5 % (75)
	WHO Grad 3/4	3,0 % (3)	7,7 % (13)
Thrombozytopenie	WHO Grad 0	99,0 % (99)	91,1 % (153)
	WHO Grad 1/2	0 % (0)	7,7 % (13)
	WHO Grad 3/4	1,0 % (1)	1,2 % (2)
Hämoglobin	WHO Grad 0	72,0 % (72)	40,5 % (68)
	WHO Grad 1/2	28,0 % (28)	58,9 % (99)
	WHO Grad 3/4	0 % (0)	0,6 % (1)

Zusammenfassung der Hypothese 3:

Das relative Risiko nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  ein unerwünschtes Ereignis zu bekommen erhöhte sich im Vergleich zu einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  um das 7,3-fache. Wenn die Applikation von Blutkonserven und Dosisreduktionen auch als unerwünschtes Ereignis gewertet wurde, ergab sich ein 4,9-faches relatives Risiko bei einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  für ein unerwünschtes Ereignis unter Chemotherapie.

**4.4.4. Hypothese 4**

Die Aufteilung der Patientinnen erfolgte vor Beginn der Chemotherapie in drei Gruppen. Es wurde zwischen Patientinnen mit einem verminderten BMI  $< 20,0 \text{ kg/m}^2$  (BMI-E), Patientinnen mit einem BMI zwischen  $20,0 \text{ kg/m}^2$  und  $25,0 \text{ kg/m}^2$  (BMI-N) und Patientinnen mit einem erhöhten BMI  $> 25,0 \text{ kg/m}^2$  (BMI-H).

Dabei konnten 6 Patientinnen mit einem BMI-E und jeweils 17 Patientinnen mit einem BMI-N oder BMI-H bei Messbeginn erfasst werden.

Darstellung der Patientenkollektive

Tabelle 29: Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn.

	<b>BMI-E (n=6)</b>	<b>BMI-N (n=17)</b>	<b>BMI-H (n=17)</b>
	(Std.abw.)	(Std.abw.)	(Std.abw.)
Alter (Jahre)	52 ( $\pm 11$ )	56 ( $\pm 12$ )	53 ( $\pm 9$ )
Körpergröße (cm)	162,5 ( $\pm 6,4$ )	163,4 ( $\pm 6,3$ )	163,9 ( $\pm 6,8$ )
Körpergewicht (kg)	50,2 ( $\pm 4,9$ )	60,7 ( $\pm 6,8$ )	80,9 ( $\pm 13,1$ )
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	19,1 ( $\pm 0,8$ )	22,7 ( $\pm 1,5$ )	30,2 ( $\pm 4,9$ )

In Bezug auf die Körpergröße ( $p=0,704$ ) und das Lebensalter ( $p=0,393$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit BMI-E, BMI-N und BMI-H vor der ersten Chemotherapie. Sie unterschieden sich natürlich in Bezug auf das Körpergewicht und den BMI ( $p=0,000$ ) (Kruskal-Wallis).



Tabelle 30: Darstellung des Kollektivs in Bezug auf Tumor, Rezidiv, Metastasen und Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn.

		BMI-E (n=6)	BMI-N (n=17)	BMI-H (n=17)
Tumor	Ovarialkarzinom	50,0 % (3)	35,3 % (6)	52,9 % (9)
	Mammakarzinom	50,0 % (3)	64,7 % (11)	47,1 % (8)
Rezidiv	ja	50,0 % (3)	64,7 % (11)	35,3 % (6)
	nein	50,0 % (3)	35,3 % (6)	64,7 % (11)
Metastasen	ja	50,0 % (3)	41,2 % (7)	35,3 % (6)
	nein	50,0 % (3)	58,8 % (10)	74,7 % (11)
Chemotherapie	EC/CMF	16,7 % (1)	17,6 % (3)	41,2 % (7)
	Taxotere	33,3 % (2)	17,6 % (3)	11,8 % (2)
	Taxol/ Carbo	33,3 % (2)	35,3 % (6)	23,5 % (4)
	Topo/ Gemca	16,7 % (1)	29,4 % (5)	23,5 % (4)

In Bezug auf den Tumor ( $p=0,537$ ), die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Erstmanifestation ( $p=0,816$ ), das Vorhandensein von Metastasen ( $p=0,238$ ) und die verschiedenen Chemotherapeutika ( $p=0,677$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen mit einem BMI-E, BMI-N oder BMI-H vor der ersten Chemotherapie.

Tabelle 31: Körperzusammensetzung bei Studienbeginn. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn.

	BMI-E	BMI-N	BMI-H	Sg.
% Körperfett	27,11 ±4,42	31,62 ±6,10	40,63 ±5,46	0,000 ***
% Magermasse	72,89 ±4,42	63,38 ±6,10	59,38 ±5,46	0,000 ***
% ECM	40,83 ±5,81	36,96 ±3,29	30,53 ±4,09	0,000 ***
% BCM	32,06 ±4,60	31,42 ±5,27	28,84 ±3,54	0,139
Phasenwinkel (bei 50 kHz)	4,65 ±0,96	4,91 ±0,83	5,41 ±0,82	0,124
ECM/ BCM-Ratio	1,32 ±0,38	1,21 ±0,22	1,07 ±0,19	0,115
Zellanteil (%)	44,05 ±6,40	45,77 ±4,65	48,62 ±4,42	0,118

Sign.= Signifikanzniveau: \*= $p<0,05$ , \*\*= $p<0,01$ , \*\*\*= $p<0,001$   
 Vergleich mit U- Test nach Kruskal-Wallis-Test (Test für mehrere unverbundene Stichproben)

Der BMI erlaubte Rückschlüsse auf das Körperfett, die Magermasse und die ECM. Anhand des Index konnte keine Aussage über den Phasenwinkel, die BCM, den ECM/BCM-Ratio und den Zellanteil getroffen werden.

### Testung der Hypothese

In Tabelle 32 wird die Unterscheidung anhand des Phasenwinkels in Bezug auf den BMI dargestellt. Es wurde nur die erste Messung bei Studienbeginn berücksichtigt.

Tabelle 32: Phasenwinkel  $<5^\circ$  bzw.  $\geq 5^\circ$  bei Studienbeginn. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn.

	<b>BMI-E</b> (n=6)	<b>BMI-N</b> (n=17)	<b>BMI-H</b> (n=17)
Phasenwinkel $<5^\circ$	33,3 % (n=2)	64,7 % (n=11)	35,3 % (n=6)
Phasenwinkel $\geq 5^\circ$	66,7 % (n=4)	35,3 % (n=6)	64,7 % (n=11)

In der folgenden Tabelle wird das Ergebnis in Abhängigkeit von allen Messungen wiedergegeben.

Tabelle 33: Phasenwinkel  $<5^\circ$  bzw.  $\geq 5^\circ$  bei allen Messungen. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn.

	<b>BMI-E</b> (n=56)	<b>BMI-N</b> (n=147)	<b>BMI-H</b> (n=126)
Phasenwinkel $<5^\circ$	73,2 % (n=41)	73,5 % (n=108)	40,5 % (n=51)
Phasenwinkel $\geq 5^\circ$	26,8 % (n=15)	26,5 % (n=39)	59,5 % (n=75)

Bei der Untersuchung des Auftretens von unerwünschten Ereignissen konnte festgestellt werden, dass bei BMI-E 66,7 % (n= 4) der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Chemotherapie hatten. Bei BMI-N waren es 58,8 % (n= 10) und bei BMI-H waren es 23,5 % (n= 4) der Patientinnen.

In der folgenden Abbildung wird gezeigt, dass 91,7 % (n= 11) der unerwünschten Ereignisse bei einem BMI-E nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  und 8,3 % (n= 1) der Ereignisse bei einem Phasenwinkel von  $5^\circ$  auftraten. Nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  traten bei einem BMI-N 89,5 % (n= 17) der Ereignisse und bei einem BMI-H 100 % (n= 6) der Ereignisse auf.

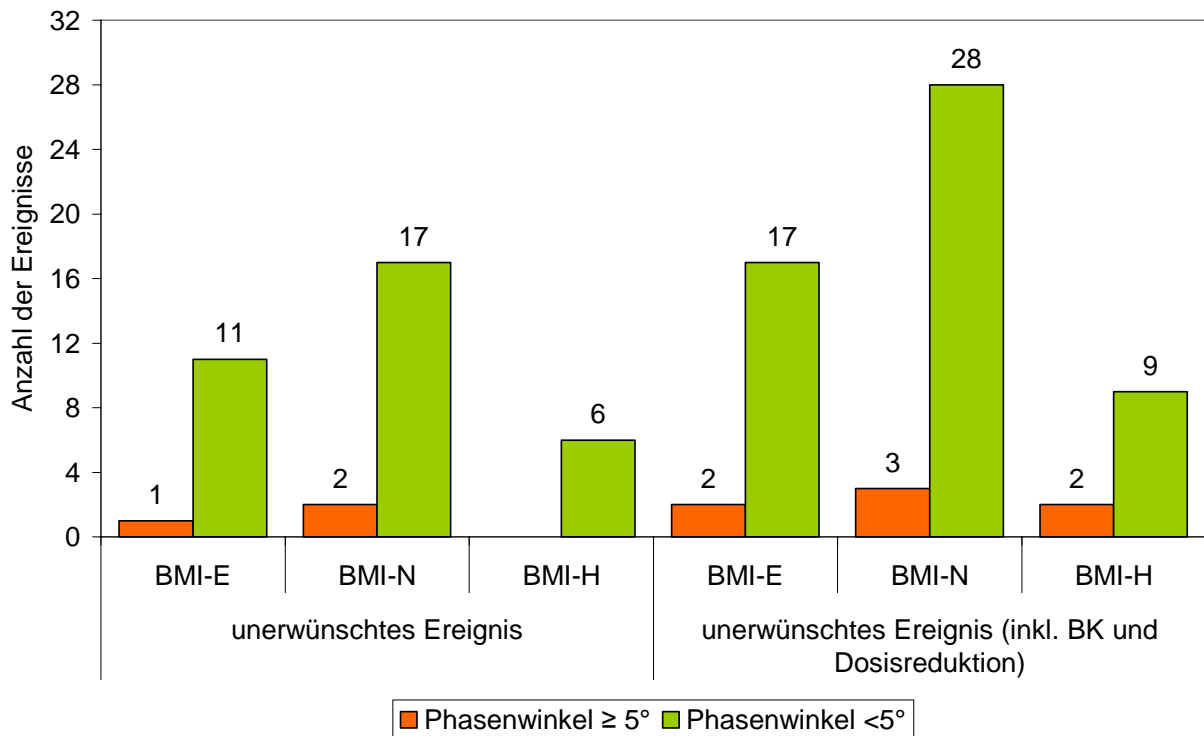


Abbildung 10: Hypothese 4: unerwünschte Ereignissen nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  bzw.  $\geq 5^\circ$ . Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn. BMI-E= BMI  $< 20,0 \text{ kg/m}^2$ , BMI-E= BMI zwischen  $20,0 \text{ kg/m}^2$  und  $25,0 \text{ kg/m}^2$ , BMI-H= BMI  $> 25,0 \text{ kg/m}^2$ , unerwünschtes Ereignis= führte wegen Nebenwirkungen zum Verschieben der Chemotherapie im Verlauf der Therapie. unerwünschtes Ereignis inkl. Bk und Dosisreduktion =Nebenwirkung, die zum Verschieben der Chemotherapie führte, Gabe von Blutkonserven oder Dosisveränderungen im Verlauf der Chemotherapie.

Wird die Gabe von Blutkonserven und die Dosisreduktion einer Chemotherapie ebenfalls zu den unerwünschten Ereignissen gezählt, hatten 83,3 % (n= 5) der Patientinnen mit einem BMI-E ein unerwünschtes Ereignis im Verlauf der Chemotherapie. Bei einem BMI-N waren es 64,7 % (n= 11) der Patientinnen und bei einem BMI-H waren es 41,2 % (n= 7) der Patientinnen, die ein unerwünschte Ereignisse verzeichneten.

89,5 % (n= 17) der unerwünschten Ereignissen traten bei Patientinnen mit einem BMI-E bei einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  auf und 10,5 % (n= 2) der Ereignisse bei einem Phasenwinkel von  $5^\circ$  bzw.  $5,3^\circ$  auf. Bei einem BMI-N traten 90,3 % (n= 28) der Ereignisse nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  bzw. 9,7 % (n= 3) nach einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  ( $5,1^\circ$ ;  $5,2^\circ$  und  $7,2^\circ$ ) auf. Bei BMI-H konnten 81,8 % (n=9) der unerwünschten Ereignisse nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  und 18,2 % (n= 2) bei einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  ( $5,5^\circ$  und  $5,7^\circ$ ) beobachtet werden.

#### Zusammenfassung der Hypothese 4:

Es traten mehr unerwünschte Ereignisse, die zum Verschieben der Chemotherapie führten, bei einem BMI-E im Vergleich zu einem BMI-N bzw. einem BMI-H auf. Jedoch konnte durch den Phasenwinkel eine genauere Unterscheidung getroffen werden.

Dabei zeigte sich, dass besonders bei Patientinnen mit einem verminderten BMI und einem Phasenwinkel  $<5^\circ$  das Risiko von unerwünschten Ereignissen unter Chemotherapie hoch ist. Hingegen kann bei Patientinnen mit einem normalen oder erhöhten BMI in Verbindung mit einem Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  von einem verminderten Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen ausgegangen werden.

#### 4.4.5. Hypothese 5

Am 1. September 2001 wurde die Überlebenszeit der an der Studie teilgenommenen Patientinnen anhand der Krankengeschichten oder durch Nachfragen beim behandelnden Hausarzt ermittelt.

##### Einfluss des ersten Phasenwinkels auf die Überlebenszeit:

Die Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgte anhand des ersten Phasenwinkels bei Messbeginn. Sowohl 8 Patientinnen, die zu Studienbeginn einen Phasenwinkel  $<5^\circ$  hatten als auch 8 Patientinnen, die zu Beginn der Studie einen Phasenwinkel  $\geq 5^\circ$  verzeichneten, sind im Verlauf der Nachbeobachtungszeit verstorben.

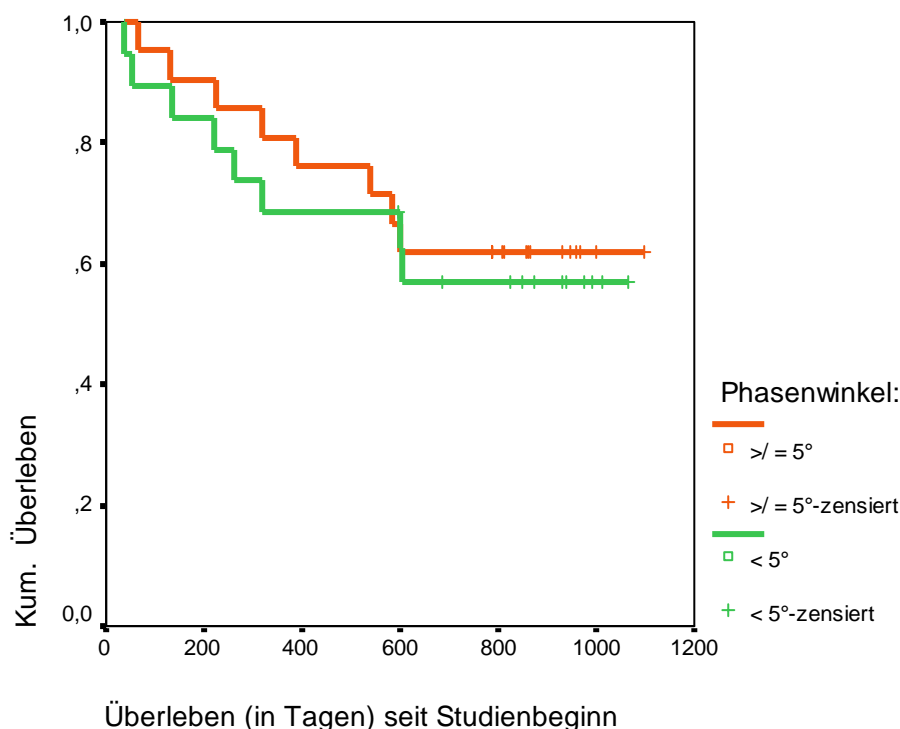


Abbildung 11: Hypothese 5: Überlebenszeit der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des ersten Phasenwinkels bei Studienbeginn.

Die Beschreibung des Kollektivs erfolgt unter 4.4.1 [Hypothese 1].

Der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten war mit  $p=0,712$  als nicht signifikant anzusehen (Log Rank Test).

### Einfluss des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie

In Abbildung 12 wird die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Veränderung des Phasenwinkels betrachtet. Das Kollektiv wird unter 4.4.2 [Hypothese 2] beschrieben. 12 Patientinnen, die eine Abnahme des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie verzeichneten und 4 Patientinnen, die eine Zunahme des Phasenwinkels im Verlauf der Therapie hatten, sind innerhalb der Nachbeobachtungszeit verstorben.

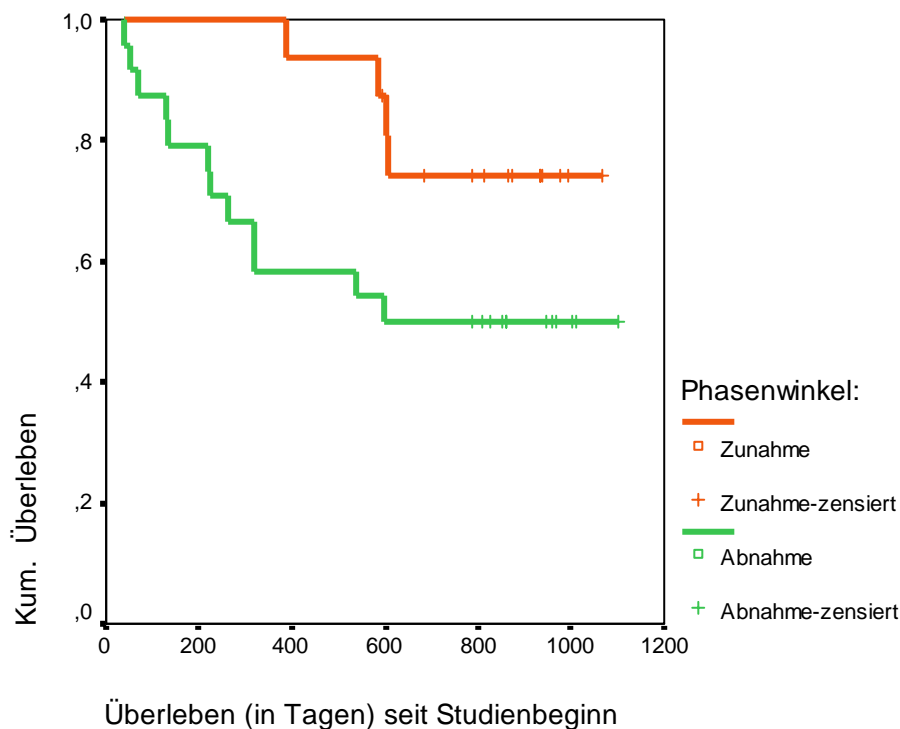


Abbildung 12: Hypothese 5: Überlebenszeit der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. Abnahme= Abnahme des Phasenwinkels im Verlauf; Zunahme= Zunahme oder keine Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf.

Von den Patientinnen mit einer Abnahme des Phasenwinkels im Verlauf betrug die 1-Jahresüberlebensrate 58,3 % und die 2-Jahresüberlebensrate 50,0 %. Die Patientinnen mit einer Zunahme des Phasenwinkels hatten eine 1-Jahresüberlebensrate von 100% und die 2-Jahresüberlebensrate betrug 74 %.

Der Unterschied zwischen den Überlebenszeiten war mit  $p=0,067$  als nicht signifikant anzusehen (Log Rank Test). Bei der Auswertung nach Breslow, welche hauptsächlich frühe Unterschiede in den Überlebenszeiten betont, ist mit  $p=0,035$  eine Signifikanz zu verzeichnen.

### Einfluss des Body Mass Index (BMI)

In Abbildung 13 wird der Einfluss des BMI auf die Überlebenszeit gezeigt. Das Kollektiv wird unter 4.4.4 [Hypothese 4] dargestellt. Bei der Gruppe mit einem BMI-E oder BMI-H waren jeweils 4 Patientinnen und mit einem BMI-N waren 8 Patientinnen in der Nachbeobachtungszeit verstorben.

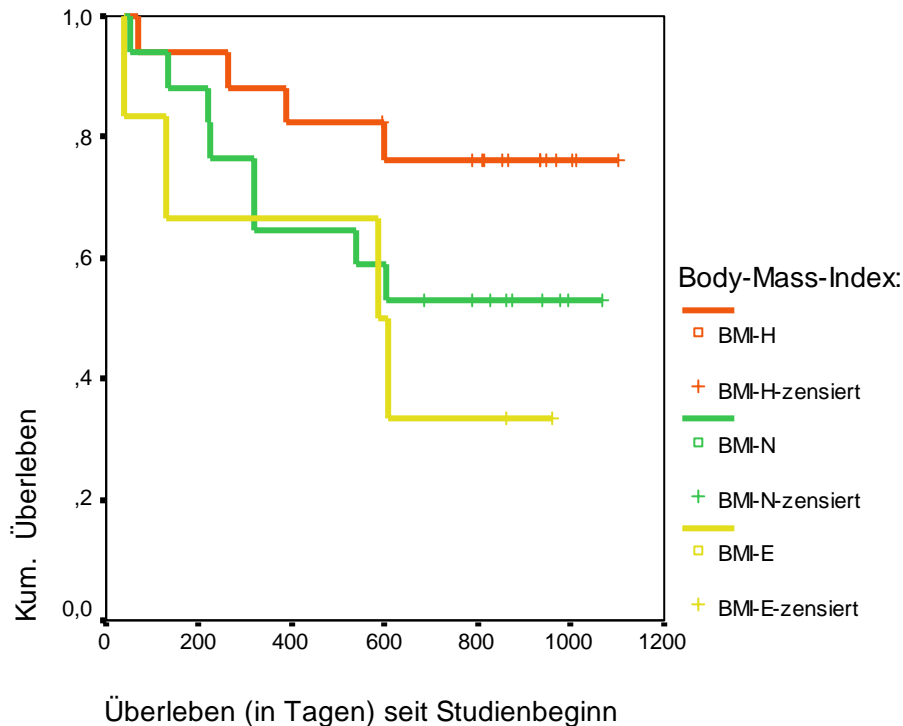


Abbildung 13: Hypothese 5: Überlebenszeit der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn.  
 BMI-E= BMI < 20,0 kg/m<sup>2</sup>, BMI-E= BMI zwischen 20,0 kg/m<sup>2</sup> und 25,0 kg/m<sup>2</sup>, BMI-H= BMI > 25,0 kg/m<sup>2</sup>.

Der Unterschied zwischen den Patientinnen war mit  $p = 0,142$  (Log Rank Test) nicht statistisch signifikant.

### Zusammenfassung der Hypothese 5:

Der Phasenwinkel und der BMI vor Beginn der Chemotherapie stellte keine Prognoseparameter für die Überlebenszeit bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen dar.

## 5. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Körperzusammensetzung bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen vor Beginn und im Verlauf einer Chemotherapie mit der bioelektrischen Impedanzanalyse. Dabei wurde der Einfluss des Ernährungszustandes auf die objektive und subjektive Verträglichkeit einer Chemotherapie und auf die Prognose der Patientinnen untersucht.

Durch die Analyse der Körperzusammensetzung kann die Aufdeckung einer Mangelernährung erfolgen [67, 73, 83]. Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist eine einfache und sichere Methode zur Berechnung der Körperzusammensetzung [9].

Allgemeine Anerkennung findet die **Körperzellmasse (BCM)** zur Definition und Aufdeckung einer Mangelernährung, die häufig durch die Abnahme der BCM und die Expansion der ECM gekennzeichnet ist [5, 9, 10, 18, 47, 46]. Ein geeigneter Parameter für die Beschreibung des Ernährungszustandes ist letztlich das Verhältnis ECM zu BCM, welches als ECM/BCM-Ratio ausgedrückt wird [9, 64, 66, 67].

In den letzten Jahren erlangte der **Phasenwinkel** im Zusammenhang mit der bioelektrischen Impedanzanalyse eine zunehmende Bedeutung [12, 83]. Der Phasenwinkel hat als reiner Messparameter den Vorteil, dass er nicht durch Formeln berechnet werden muss und daher nicht der Kritik an der Validität der benutzten Formeln unterliegt [9, 11]. Denn zur Berechnung der verschiedenen Kompartimente, wie TBW, BF, LBM, ECM oder BCM aus der Resistance, Reactance und dem Phasenwinkel werden auch Konstanten, Körpergewicht und Körpergröße benötigt [74]. Die Konstanten wurden jedoch häufig an gesunden Kollektiven validiert, und es besteht Grund zur Annahme, dass diese in einem krankhaften Gesundheitszustand häufig nicht korrekt sind [74].

Der Phasenwinkel selbst ist ein generelles Maß für die Membranintegrität der Zellen und hängt von der Zellgröße, der Zellpermeabilität und der Verteilung der Körperflüssigkeiten ab [29, 31]. Dabei wird der Phasenwinkel als Indikator für die Wasserverteilung zwischen dem ECW und dem ICW gesehen, wobei ein hoher Phasenwinkel mit einem niedrigen ECW/ICW-Ratio korrespondiert [70]. Letztendlich ist die biologische Aussagekraft des Phasenwinkels nicht völlig verstanden [70, 71]. Dennoch reflektiert der Phasenwinkel eine Dimension der Erkrankung, welche für die Prognose dieser wichtig erscheint und ist ein sensitiver Parameter zur Aufdeckung einer Mangelernährung [12]. Dies wurde bereits in Studien mit Patienten, die an HIV, Leber- oder Niereninsuffizienz erkrankt waren, eindrucksvoll aufgezeigt [12, 70, 71].

In Anlehnung an den **ECM/BCM-Ratio**, welcher in vielen Studien zur Aufdeckung der Mangelernährung benützt wird [9, 18, 19, 67], setzten wir den Phasenwinkel ein. Der Phasenwinkel wies eine Korrelation von  $r = -0,935$  ( $p = 0,00$ ) zum ECM/BCM-Ratio auf. Selberg [12] zeigte ebenfalls einen festen Zusammenhang zwischen dem Phasenwinkel und

dem ECM/BCM-Ratio auf. Da das extrazelluläre Wasser hauptsächlich in der ECM und das intrazelluläre Wasser in der BCM enthalten ist, kann dieses Ergebnis mit der Definition des Phasenwinkels vereinbart werden.

Shizgal [64] legte die Schwelle für mangelernährte Patienten bei einem  $Na_e/K_e > 1,22$  fest. Als Formel zur Umrechnung in den ECM/BCM-Ratio gibt er  $Na_e/K_e = 0,008 + 0,87 (ECM/BCM)$  an. Dies entspreche einem ECM/BCM-Ratio  $> 1,4$ . Moore [23] jedoch legte die Normalwerte von  $Na_e/K_e$  zwischen 0,85–1,00 fest. Nach den Angaben des Herstellers, welcher die Normwerte an 1481 gesunden Probanden ermittelte, wurde der Grenzwert des ECM/BCM-Ratio bei 1,0 festgelegt [42]. Dies bedeutet einen Anteil der BCM von 50 % an der Magermasse. Die Werte der BCM für gesunde, weibliche Personen werden in der Literatur mit 51-58 % der Magermasse angeben [46].

Selberg [12] gibt den Normbereich des Phasenwinkels mit  $> 5,4^\circ$  an, welchen er sowohl an einem Kollektiv gesunder Probanden als auch an 1035 Krankenhauspatienten validierte. Zudem bezeichnete er einen Phasenwinkel zwischen  $4,4^\circ$  bis  $5,4^\circ$  als Borderline und einen Phasenwinkel  $< 4,4^\circ$  als außerhalb der Norm. Der Normbereich des Phasenwinkels wird vom Hersteller hingegen mit  $5,0^\circ$ – $9,0^\circ$  angegeben und validiert [42]. Die Angaben in verschiedenen Studien bei Kollektiven gesunder Probanden liegen innerhalb dieses Bereichs [12, 31, 43, 83]. Anhand den Angaben des Herstellers und in Anlehnung an diese Studien teilten wir die Patientinnen anhand des Phasenwinkels in die Gruppen  $\geq 5,0^\circ$  bzw.  $< 5,0^\circ$  vor Beginn der Chemotherapie auf. Dies entspricht der Trennung bei einem ECM/ BCM-Ratio von 1,1 und einem Zellanteil von 46,5 %. Aktuelle Studien verwendeten auch die Perzentilen, Standardabweichungen oder Mittelwerte der Phasenwinkel ihres eigenen, evt. kranken Kollektivs zur Aufteilung der Patienten [12, 71, 74, 83], welches wir aus Gründen der geringen Fallzahl und einer objektivierbaren Auswertung nicht übernahmen.

Der Vergleich der **Körperzusammensetzung** der Patientinnen vor der Chemotherapie mit den Referenzwerten der BIA, die Pichard [40] aufgestellt hat, zeigt, dass die fettfreie Masse im Normbereich der 50. Perzentile liegt. Die Fettmasse befindet sich jedoch im Bereich der 95. Perzentile, wenn der Vergleich mit allen Probanden durchgeführt wird. Pichard [40] hat jedoch nur gesunde Personen im Alter von 15 bis 64 Jahren zur Aufstellung seiner Referenzwerte verwendet und hatte fettleibige Probanden häufig wegen ihrer Begleiterkrankungen ausschließen müssen. Zudem verwendete er zur Berechnung der Fettmasse bei einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  eine abgeänderte Formel nach Segal. Jedoch zeigt auch die Studie von Kyle [43] mit 5225 Probanden im Alter von 15 bis 98 Jahren in Genf ein annähernd gleiches Ergebnis. Der Grund für dieses ungleiche Resultat könnte durch eine weitere Studie von Kyle et al. [88] erklärt werden. Sie stellten fest, dass 31,3 % der Patienten in Genf eine FFM unterhalb der 10. Perzentile hatten, während in Berlin nur 17,3 % der Patienten



diesen Wert erreichten. Bei der Fettmasse, die über der 90. Perzentile lag, stellte sich ein gegenläufiges Bild dar (26,5 % in Genf vs. 40,8 % in Berlin). Die Fettmasse der weiblichen Probanden im Alter von 40 bis 66 Jahren in der "Fels Longitudinal Study" [44] zeigte mit Werten zwischen 22,95 kg und 27,7 kg im Mittel eine bessere Vergleichbarkeit mit den Daten dieser Studie. Jedoch erfolgte in keiner Studie eine Aufteilung der Magermasse in die Körperzellmasse und die Extrazellulärmasse.

Das Körpergewicht bei Studienbeginn und bei Beendigung der Studie zeigt bei allen Patientinnen keine signifikante Veränderung. Die Messungen mit der bioelektrischen Impedanzanalyse zeigen jedoch eine **Veränderung der Körperzusammensetzung** während der Studie, die durch eine Abnahme von Körperfett und eine Zunahme der Magermasse bedingt ist. Die Zunahme der Magermasse ist durch eine starke Zunahme der ECM und eine gleich bleibende BCM begründet. Durch die Expansion der ECM wird das Körpergewicht stabil gehalten. Die Zunahme der ECM wird durch eine Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit begründet [7]. Dies wird auch durch den abnehmenden Phasenwinkel, der das Verhältnis von ECW zu ICW widerspiegelt, bestätigt.

Die unveränderte Körperzellmasse war zu erwarten, denn der BCM berechnet sich aus der Magermasse, die signifikant gestiegen ist, dem Phasenwinkel, der signifikant abgenommen hat, und einer Konstante. So könnte durch die Zunahme der ECM zusätzlich von einer verdeckten Veränderung der BCM ausgegangen werden und dies als Hinweis auf eine beginnende Mangelernährung gedeutet werden. Diese These unterstützend zeigt der ECM/BCM-Ratio eine signifikante Zunahme unter Chemotherapie. Jedoch muss auch eine Fehlbestimmung des Körpergewichts, welches zur Ermittlung des Gesamtkörperwassers und weiterhin der Magermasse führt, in Erwägung gezogen werden. Beim Vergleich der Berechnung der Magermasse mit der gewichtsunabhängigen Formel von McDougall und Shizgal [36] mit der Formel von Kushner [28] zeigt sich eine Differenz der Magermasse um 0,81 kg, die somit keine Veränderung der Auswertung erbracht hätte. Zur genaueren Beurteilung der Untersuchungsergebnisse müsste zudem die Muskelmasse der Patientinnen bestimmt werden. Die Veränderung der Körperzusammensetzung steht im Gegensatz zu Studien, die von einer signifikanten Zunahme des Körpergewichts durch das Körperfett bei Patienten unter Chemotherapie berichten [100, 101, 103]. Dabei betrachtete Aslani [101] jedoch nur Patientinnen mit Mammakarzinom in der first-line Therapie mit CMF.

Nach Müller [4] muss jedoch die Dynamik der Gewichtsveränderung berücksichtigt werden. Er erklärt die Entwicklung der Tumorkachexie durch eine Abnahme der Körperzellmasse gefolgt von einem progredienten Verlust an Fettgewebe, welches sich auch in einer erhöhten Fettsäureoxidation widerspiegelt. Obwohl sich die Patientinnengruppen anhand ihres Krankheitsstadiums nicht signifikant unterscheiden, könnte die heterogene Gruppe von

Patientinnen mit Erstmanifestation, wie auch Patientinnen mit Rezidiv der Erkrankung durchaus einen Einfluss auf dieses Ergebnis haben.

Patientinnen mit gleichem Körpergewicht, gleicher Körpergröße und somit auch gleichem BMI und gleicher Körperoberfläche können eine sehr unterschiedliche Körperzusammensetzung aufweisen. Die **individuellen Unterschiede in der Körperzusammensetzung** entsprechen denen der Studie von Durnin [41]. Es bestätigt die Studienergebnisse, dass anhand des Körpergewichts nur schwer eine Aussage über den Ernährungszustand getroffen werden kann [5, 10, 18, 19, 20, 83]. Besonderes Interesse gilt den Auswirkungen des gemessenen Ernährungszustandes auf die erfolgte Chemotherapie, welche hier eindrucksvoll aufgezeigt werden können. Dabei zeigte sich mit einem zunehmend reduzierten Ernährungszustand eine verminderte subjektive und objektive Verträglichkeit und eine verminderte Ansprechrate der Chemotherapie.

Da die Patientinnen die gleiche Körperoberfläche hatten und somit die gleiche Wirkstoffmenge einer Chemotherapie erhielten, könnte in diesem Zusammenhang auch die individuelle pharmakodynamische und pharmakokinetische Variabilität für eine pharmakologische Substanz gesehen werden. Ratain [96] zeigte Ursachen wie Adipositas, Gewichtsverlust, vermindertes Körperfett usw. als Gründe für die pharmakologische Variabilität auf. Weiterhin konnten verschiedene Autoren keine Korrelation zwischen der Körperoberfläche und verschiedenen pharmakologischen Parametern nachweisen [95, 96, 98].

In **Hypothese 1** wird zwischen Patientinnen mit normalen und reduzierten Ernährungszustand zu Beginn der Studie unterschieden. Die Patientinnen mit dem reduzierten Ernährungszustand (= Phasenwinkel  $< 5^\circ$ ) unterschieden sich nur anhand der BCM und der ECM signifikant von den Patientinnen mit einem Ernährungszustand im Normbereich. Anhand des Körpergewichts, der Fettmasse und der Magermasse konnte keine Unterscheidung getroffen werden. Dies kann auch durch andere Studien bestätigt werden [67, 83].

Jedoch unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihres Lebensalters. Auch Kyle [43] konnte einen Einfluss des Lebensalters auf den Phasenwinkel aufzeigen, wobei ein abnehmender Phasenwinkel mit einem zunehmenden Lebensalter verbunden war. Dabei beschreibt er bei Patientinnen ab dem 75. Lebensjahr einen Mittelwert des Phasenwinkels unter  $5,0^\circ$ . Dagegen zeigte sich bei der Betrachtung der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit vom Lebensalter zu Beginn der Studie nur ein tendenziell abnehmender Phasenwinkel. Auch konnte die oft beschriebene Zunahme der Fettmasse und die Abnahme der Magermasse mit steigendem Lebensalter nicht aufgezeigt werden [44, 46].

Anhand dem Stand der Krankheit, wie Erstmanifestation, Rezidiv oder Metastasen der Erkrankung konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Dies kann

zusätzlich durch den Vergleich der Körperzusammensetzung zwischen den Patientinnen mit Erstmanifestation und Rezidiv, welcher ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beschreibt, bestätigt werden. Eine Aufteilung anhand der Tumorstadien innerhalb der beiden Gruppen wurde aufgrund der kleinen Fallzahl und der hohen Anzahl an Rezidivpatientinnen nicht durchgeführt.

Die einmalige Erhebung des Ernährungszustandes zu Beginn der Chemotherapie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich der Rate an unerwünschten Ereignissen inklusiv der Gabe von Blutkonserven und Dosisveränderungen im Verlauf der Chemotherapie. Aslani [95] stellte ebenfalls ein höheres Risiko für das Auftreten einer Neutropenie unter einer CMF-Therapie bei einem Nitrogen-Index  $< 0.86$  fest. Der Nitrogen-Index trifft eine Aussage über den Proteinstoffwechsel und ist mit den Parametern der BIA nur bedingt vergleichbar. Da das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die ausschließlich durch Nebenwirkungen bedingt sind, nicht signifikant erhöht ist, muss dieses Ergebnis wegen der kleinen Fallzahl der Probanden mit Zurückhaltung gewertet werden.

Dennoch ist eine deutliche Erhöhung des Auftretens von Anämien im Verlauf der Therapie, eine eingeschränkte subjektive Verträglichkeit und ein höherer Prozentsatz an Therapieverschiebungen (52 % vs. 38 %) bei Patientinnen mit einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  zu beobachten. Dies könnte aufgrund des kleinen Kollektivs ebenfalls keine Signifikanz zeigen. Jedoch muss auch die Rate der hämatologischen Komplikationen zurückhaltend gewertet werden, da häufig der Nadir der Blutwerte nicht erfasst wurde.

Da die Patientinnen mit einem reduzierten Ernährungszustand auch mehr an Körpergewicht vor der Chemotherapie verloren hatten, wäre in Bezug auf den Prognosefaktor Gewichtsverlust, der von DeWys [79, 80, 81] validiert wurde, auch eine geringere Ansprechrate der Chemotherapie denkbar. Dies konnte jedoch nur tendenziell aufgezeigt werden.

Die Unterscheidung von Patientinnen anhand der Abnahme bzw. Zunahme des Phasenwinkels während der Chemotherapie in **Hypothese 2** spiegelt die Veränderung des Ernährungszustandes wieder. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in Bezug auf die Veränderung des Phasenwinkels, der BCM, der ECM, des ECM/BCM-Ratio und des Zellanteils signifikant voneinander. Anhand des Körpergewichts, des BMI, der Fettmasse und der Magermasse ist kein Unterschied im Verlauf ersichtlich.

Die Patientinnen zeigen durch die Abnahme des Phasenwinkels eine Verschlechterung des Ernährungszustandes im Verlauf der Chemotherapie, welcher durch eine Zunahme des ECM/BCM-Ratio belegt werden kann [9, 64, 66, 67]. Der zunehmend reduzierte Ernährungszustand schlägt sich in der Verträglichkeit der Chemotherapie nieder. Der Anteil der Patientinnen, die im Verlauf ein unerwartetes Ereignis sowohl mit als auch ohne Gabe von

Blutkonserven und Dosisreduktionen hatten, ist signifikant höher. Anhand des Abbruchs der Therapie kann eine Tendenz (29,2 % vs. 6,3 %) festgestellt werden.

Eine Auswirkung auf das Ansprechen der Therapie kann ebenfalls signifikant nachgewiesen werden. Dabei verzeichneten 37,5 % der Patientinnen mit einer Abnahme des Phasenwinkels einen Progress ihrer Erkrankung. Dagegen zeigte keine Patientin mit einer Zunahme des Phasenwinkels einen Progress der Krankheit und bei der Mehrzahl der Patientinnen (93,8 %) konnte eine partielle oder komplette Remission der Erkrankung erreicht werden.

Jedoch muss in diesem Zusammenhang sicher berücksichtigt werden, dass im Verlauf der Studie insbesondere Patientinnen, die bereits zu Beginn der Chemotherapie ein Rezidiv ihrer Erkrankung und/oder Metastasen verzeichneten, an Phasenwinkel abnahmen.

So konnte Weimann [52] aufzeigen, dass Patienten mit gastrointestinalen Tumoren und Lebermetastasen präoperativ einen höheren ECM/BCM-Ratio hatten als Patienten ohne Lebermetastasen. Zudem zeigte sich ein höherer Anstieg des ECM/BCM-Ratio in dieser Patientengruppe nach der Operation.

In **Hypothese 3** erfolgt die Darstellung der einzelnen Messergebnisse im Zusammenhang zu den unerwünschten Ereignissen unter Chemotherapie. Dabei kann eine genauere Einteilung durch die BIA allein erfolgen, denn es besteht ein 4,9-fach erhöhtes relatives Risiko für ein unerwünschtes Ereignis inkl. der Gabe von Blutkonserven und Dosisreduktionen, wenn ein Phasenwinkel  $< 5^\circ$  gegenüber einem Phasenwinkel  $> 5^\circ$  vorliegt.

Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse, die sich nur aus den Nebenwirkungen ohne die Gabe von Blutkonserven und Dosisreduktionen ergaben, zeigt sich ein 7,9-fach erhöhtes relatives Risiko. Dabei trat die überwiegende Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei einem niedrigen Phasenwinkel auf. Allerdings kann nach den meisten Messungen mit einem niedrigen Phasenwinkel (n=166 bzw. n=146) kein unerwünschtes Ereignis aufgezeigt werden.

Dabei erfolgt die isolierte Betrachtung von Messung und Ereignis, wobei die Anzahl und Abfolge der Messungen jeder einzelnen Patientin nicht berücksichtigt wurden. Kritisch betrachtet findet natürlich eine gegenseitige Beeinflussung der Ereignisse im Verlauf statt. Auch wird durch die heterogene Studiengruppe mit verschiedenen Chemotherapien und Chemotherapiezyklen eine Beeinflussung erwartet. Aus diesem Grund erfolgt die Auswertung deskriptiv.

Die Betrachtung der hämatologischen Toxizität zeigt eine Tendenz zu einer erhöhten Anzahl von hämatologischen Nebenwirkungen nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$ . So kann vermehrt eine Anämie (WHO Grad 1/2: 58,9 % vs. 28,0 %) oder eine Leukozytopenie (WHO Grad 1/2: 44,5 % vs. 24,0 %) nach einem verminderten Phasenwinkel im Vergleich zu einem Phasenwinkel im Normbereich verzeichnet werden. Jedoch erfolgte auch hier eine deskriptive Auswertung. Dabei muss zudem berücksichtigt werden, dass der Nadir der Blutwerte häufig nicht erfasst wurde.

**Hypothese 4** beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index (BMI) und der Körperzusammensetzung der Patientinnen. Die Patientinnen wurden anhand des BMI in drei Gruppen aufgeteilt, welche zwischen einem reduzierten, normalen oder erhöhten BMI unterschieden. Da der BMI nicht altersadaptiert ist, entschieden wir uns für die Normwerte nach Garrow [85].

Erwartungsgemäß kann in der Auswertung ein Unterschied des prozentualen Anteils der Fettmasse und der Magermasse am Körpergewicht in Abhängigkeit vom BMI festgestellt werden. Dies stimmt mit der Angabe einer linearen Beziehung zwischen BMI und Körperfett in der Literatur überein [25]. So wurde der BMI ursprünglich zur Beschreibung des Ausmaßes einer Adipositas verwendet [86]. Jedoch erlaubt der BMI keine Rückschlüsse auf den Phasenwinkel, den ECM/BCM-Ratio und den Zellanteil, und somit auf den Ernährungszustand der Patientinnen.

Dabei konnte in vielen Studien aufgezeigt werden, dass im Gegensatz zum Körpergewicht und zum BMI nur durch die Messung der Körperzusammensetzung mit der BIA signifikante Unterschiede zwischen Kollektiven dargestellt werden können [52, 73, 74, 88, 83]. Insbesondere Ott [73, 74] und Kyle [88] beschreiben in diesem Zusammenhang den BMI als einen unzureichenden Parameter zur Bestimmung eines Risikokollektivs. Selberg [12] konnte signifikante Unterschiede des BMI zwischen den Gruppen mit einem verminderten, Borderline, normalen oder erhöhten Phasenwinkel verzeichnen, jedoch lag der BMI bei allen Patienten im Normbereich. Weimann [52] stellte fest, dass der BMI durch eine Zunahme des ECM lange stabil bleiben kann und somit trotz eines erhöhten ECM/BCM-Ratio normal war. Roubenoff [47] wies sogar bei der Berechnung der Fettmasse die Überlegenheit der BIA über den BMI nach.

Dies zeigt sich auch bei der Erhebung eines Risikokollektivs für unerwünschte Ereignisse unter einer Chemotherapie. So trat bei den Patientinnen mit einem niedrigen BMI prozentual ein großer Anteil der unerwünschten Ereignisse auf, jedoch waren die meisten Ereignisse bei Patientinnen mit einem normalen oder erhöhten BMI zu verzeichnen.

Wird der Phasenwinkel zusätzlich mit dem BMI kombiniert, zeigt sich, dass bei Patientinnen mit einem verminderten BMI nur ein unerwünschtes Ereignis bei einem normalen Phasenwinkel von 5° auftrat. Bei den Patientinnen mit einem normalen oder erhöhten BMI, traten ebenfalls die meisten unerwünschten Ereignisse bei einem verminderten Phasenwinkel auf.

In der **Hypothese 5** wird das follow-up der Patientinnen untersucht. Der Phasenwinkel zeigte in mehreren Studien einen signifikanten Einfluss auf die **Überlebenszeit** der Patienten [12, 70, 71, 74, 83]. Dabei benutzten einige dieser Studien die Aufteilung ihres eigenen Kollektivs nach den Quartilen des Phasenwinkels zur Berechnung der Überlebenszeit [71, 74]. Dagegen konnten mehrere Autoren [70, 74] bei HIV-Patienten keinen Einfluss des BMI und des Körpergewichts auf die Überlebenszeit nachweisen.

In dieser Studie war sowohl anhand des Phasenwinkels vor Beginn der Chemotherapie als auch des BMI kein Einfluss auf die Überlebenszeit ersichtlich. Dies könnte auf die kleine, heterogene Studiengruppe zurückgeführt werden. Toso [83] untersuchte im Vergleich eine homogene Gruppe von 63 Patienten mit Lungenkarzinom im Tumorstadium IIIB und IV und konnte bei einem Phasenwinkel  $< 4,5^\circ$  eine signifikant kürzere Überlebenszeit nachweisen. Jedoch konnte bei Patientinnen, die eine Abnahme des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie verzeichneten, eine kürzere Überlebenszeit festgestellt werden. Dies war aufgrund der Zusammensetzung der jeweiligen Gruppe zu erwarten gewesen. Denn die Patientinnen mit einem abnehmenden Phasenwinkel hatten vermehrt Metastasen oder ein Rezidiv ihrer Erkrankung zu Beginn der Studie, welches bereits als klassischer Prognosefaktor für eine verminderte Überlebenszeit gilt. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Patientinnen, die keinen Verlust des Phasenwinkels hatten, eine Überlebensrate von 100 % im ersten Jahr nach Beginn der Chemotherapie aufwiesen.

**Zusammenfassend** gibt es bisher wenige Möglichkeiten die Verträglichkeit einer Chemotherapie bzw. das Risiko für unerwünschte Ereignisse voraus zu sagen. Insgesamt ist es erstrebenswert die Nebenwirkungen einer Chemotherapie, ohne dabei die maximale Wirkung der Therapie auf den Tumor abzuschwächen, zu vermindern. Dabei wäre die Entwicklung eines Tools, welches Risikogruppen erkennt und sie einer ausführlicheren Überwachung zuführt, wünschenswert.

Diese Studie zeigt, dass durch die Messung der Körperzusammensetzung ein Risikokollektiv, welches für Nebenwirkungen der Therapie anfällig ist, ermittelt werden kann. Insbesondere muss mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen der Chemotherapie bei einem verminderten Phasenwinkel gerechnet werden. Dabei zeigt sich, dass bei Patientinnen mit einem reduzierten BMI und einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis unter Chemotherapie hoch ist. Hingegen kann bei Patientinnen mit einem normalen oder erhöhten BMI in Verbindung mit einem Phasenwinkel  $> 5^\circ$  von einem verminderten Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen ausgegangen werden.

Dagegen besitzt der Phasenwinkel vor Beginn der Chemotherapie keine Vorhersagekraft auf die subjektive und objektive Verträglichkeit der folgenden Chemotherapie. Dennoch haben Patientinnen, die während einer Chemotherapie eine Abnahme des Phasenwinkels verzeichnen, vermehrt Nebenwirkungen der Therapie, eine verminderte Ansprechrate und ein schlechteres "Outcome" nach der Chemotherapie.

Mehrere Studien haben sich bereits mit der Beeinflussung des Ernährungszustandes durch eine enterale oder parenterale Ernährung beschäftigt. Jedoch werden die bisherigen Studienergebnisse aufgrund der schwierigen Vergleichbarkeit der Daten kontrovers diskutiert. Dennoch wäre als nächster Schritt eine Interventionsstudie denkbar, die den Einfluss einer

unterstützenden Ernährungstherapie während einer Chemotherapie zur Verbesserung des Ernährungszustandes der Patienten und letztlich zur Verminderung des Risikos von unerwünschten Nebenwirkungen untersucht.

## 6. Zusammenfassung

In der klinischen Diagnostik gewinnt die Untersuchung des Ernährungszustandes zunehmend an Bedeutung. Denn die Güte des Ernährungszustandes hat einen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität der Patienten. Eine differenzierte Beurteilung des Ernährungszustandes wird durch die Analyse der Körperzusammensetzung erreicht. Die phasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ist eine schnelle, preisgünstige und nicht-invasive Methode zur Messung der Körperzusammensetzung. Insbesondere der Phasenwinkel, der ein direkter Messparameter der BIA ist, gibt einen schnellen Überblick über den Ernährungszustand der Patienten. Er spiegelt das Verhältnis von Extrazellulärmasse zu Körperzellmasse wieder, welches in vielen Studien als Indikator zur frühzeitigen Erfassung einer beginnenden Mangelernährung validiert wurde.

Bei der Applikation einer Chemotherapie ist es von großer Bedeutung, dass die vorgesehene Dosis und Dosisintensität der Therapie eingehalten wird. Insbesondere unerwünschte Nebenwirkungen sind häufig für Dosisreduktionen und Verschiebungen der Chemotherapie verantwortlich.

### **Fragestellung:**

Welchen Verlauf nimmt die Körperzusammensetzung unter einer Chemotherapie bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen? Hat der Ernährungszustand, der durch die BIA gemessen wird, einen Einfluss auf die subjektive und objektive Verträglichkeit einer Chemotherapie? Wie verhält sich die Ansprechrate der Therapie und das "Outcome" der Patientinnen?

### **Methode:**

In einer prospektiven Studie wurde bei 40 Frauen mit Mamma- oder Ovarialkarzinom, die sich aufgrund eines gynäkologischen Malignoms einer Chemotherapie an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum unterzogen haben, die Körperzusammensetzung mit der BIA vor jedem Chemotherapiezyklus gemessen. Die Nebenwirkungen und die Ansprechraten der Chemotherapien wurden anhand der WHO-Klassifikationen erfasst. Als unerwünschte Ereignisse wurden alle medizinischen Komplikationen, die zum Verschieben der Chemotherapie führten oder die eine Verschiebung verhinderten, wie die Gabe von Blutkonserven und die Reduktion der Dosis, erfasst. Das Follow-up der Patientinnen wurde zwei Jahre nach Studienende untersucht.

### **Ergebnisse:**

Die Körperzusammensetzung der Patientinnen unterschied sich in Bezug auf den Tumor oder ein Rezidiv der Erkrankung nicht. Anhand eines Beispiels konnte eindrucksvoll die individuelle Variabilität der Körperzusammensetzung und die daraus resultierenden Unterschiede in der



Verträglichkeit einer Chemotherapie bei Patientinnen mit gleichem Körpergewicht zum Ausdruck gebracht werden.

Anhand des ersten Phasenwinkels vor Beginn der Chemotherapie konnte keine prognostische Aussage des Ernährungszustandes in Bezug auf die subjektive und objektive Verträglichkeit der folgenden Chemotherapie, die Ansprechrate der Therapie und das "Outcome" der Patientinnen festgestellt werden.

Jedoch hatten die Patientinnen, die im Verlauf der Chemotherapie eine Abnahme des Phasenwinkels verzeichneten, ein signifikant häufigeres Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Zudem lag die Rate der Therapieabbrüche höher, die Remissionsraten waren geringer und die Überlebenszeit war kürzer. Dabei befanden sich in dieser Gruppe auch vermehrt Patientinnen mit einem Rezidiv der Erkrankung und/oder mit Metastasen.

Eine genauere Einteilung kann durch die BIA allein erfolgen. Bei der Untersuchung des kausalen Zusammenhangs zwischen Messung und Ereignis konnte ein 7,3-faches relatives Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  festgestellt werden. Wenn die Applikation von Blutkonserven und die Dosisreduktion einer Chemotherapie auch als unerwünschtes Ereignis gewertet wurde, ergab sich ein 4,9-faches relatives Risiko. Dabei erfolgte die isolierte Betrachtung von Messung und Ereignis, wodurch die Anzahl und Abfolge der Messungen jeder einzelnen Patientin nicht beachtet wurden.

Der Body Mass Index (BMI) erwies sich als unzureichender Parameter zur Beschreibung des Ernährungszustandes der Patientinnen. Auch konnte durch den BMI kein Einfluss auf die Überlebenszeit festgestellt werden. Jedoch zeigte sich, dass besonders bei Patientinnen mit einem verminderten BMI und einem Phasenwinkel  $< 5^\circ$  das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis unter Chemotherapie hoch ist. Hingegen kann bei Patientinnen mit einem normalen oder erhöhten BMI in Verbindung mit einem Phasenwinkel  $> 5^\circ$  von einem verminderten Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen ausgegangen werden.

### **Schlussfolgerung:**

Diese Studie zeigt, dass durch die Messung der Körperzusammensetzung ein Risikokollektiv, welches für Nebenwirkungen der Therapie anfällig ist, ermittelt werden kann. Insbesondere muss mit einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen der Chemotherapie bei einem verminderten Phasenwinkel, welcher einen reduzierten Ernährungszustand widerspiegelt, gerechnet werden.

## Literaturverzeichnis

- 1 PIRLICH M, LUHMANN N, SCHÜTZ T, PLAUTH M, LOCHS H:  
Mangelernährung bei Klinikpatienten: Diagnostik und klinische Bedeutung; Akt. Ernähr.-Med. (1999) 24: 260-266
- 2 SCHAUDER P:  
Ernährungsmedizin, Prävention und Therapie; Urban & Fischer, 1999
- 3 JUNGI WF:  
Kachexie als eigenständiger Prognosefaktor bei Tumorleiden IN Schauder P: Ernährung und Tumorerkrankungen; Karger, Basel (1991) 223-233
- 4 MÜLLER MJ, SELBERG O, LAUTZ HU, WEIMANN A, MEYER HJ, CANZLER H:  
Tumorkachexie: Pathophysiologische Grundlagen und ernährungsmedizinische Aufgabe; Akt. Ernähr.-Med. (1991) 16:1-6
- 5 KLEIN C, HOWALDT H-P, FRENZ M, KLEIN G :  
Parenterale hochkalorische Ernährung bei Patienten mit Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinom – eine klinische Studie; Zentralblatt für Chirurgie (1994) 119:28-36
- 6 NÜRNBERGER HR, LÖHLEIN D:  
Malnutrition in Cancer Patients; Infusionstherapie (1990) 17 (suppl 3):59-62
- 7 MÜLLER MJ:  
Ernährungsmedizinische Praxis, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1991
- 8 PENCHARZ PB, AZCUE M:  
Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of malnutrition; Am J Clin Nutr (1996) 64 (suppl):485S-488S
- 9 WEIMANN A, MÜLLER MJ, BISCHOFF SC, DÖRRHÖFER RP, KREYMANN G, LEWELING H, MAST M, PIRLICH M, BEHRENDT W, SCHUSTER H-P:  
Objektive Meßdaten in der Ernährungsmedizin - Wie relevant ist die bioelektrische Impedanzmessung? Loccumer Gespräche 1999; Intensivmed (1999) 36:737-741
- 10 LUKASKI HC, JOHNSON PE, BOLONCHUK WW, LYKKEN GI:  
Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body; Am J Clin Nutr (1985) 41:810-817
- 11 MÜLLER MJ:  
Bioelektrische Impedanzanalyse. Auf dem Weg zu einer standardisierten Methode zur Charakterisierung der Körperzusammensetzung; Akt.-Ernähr.-Med. (2000) 25:167-169
- 12 SELBERG O, SELBERG D:  
Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis; Eur J Appl Physiol (2002) 86 :509-516
- 13 BONADONNA G, VALAGUSSA P, MOLITERNI A, ZAMBETTI M, BRAMBILLA C :  
Adjuvant Cyclophosphamide, methotrexate, and Fluorouracil in node-positive breast cancer; N Engl J Med (1995) 332:901-906
- 14 BUDMAN DR, BERRY DA, CIRRINCIONE CT, HENDERSON IC, WOOD WC, WEISS RB, FERREE CR, MUSS HB, GREEN MR, NORTON L, FREI E :  
Dose and Dose Intensity as Determinants of Outcome in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer; J Natl Cancer Inst (1998) 90:1205-1211
- 15 CHANG J:  
Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer; European Journal of Cancer (2000) 36:S11-S14

- 16 WOOD WC, BUDMAN DR, KORZUN AH, COOPER MR, YOUNGER J, HART RD, MOORE A, ELLERTON JA, NORTON L, FERREE CR, BALLOW AC, FREI E, HENDERSON IC:  
Dose and Dose Intensity of Adjuvant Chemotherapy for Stage II, Node-Positive Breast Carcinoma; *N Engl J Med* (1994) 330:1253-1259
- 17 KÖCHLI OR, SEVIN B-U, BENZ J, PETRU E, HALLER U:  
Gynäkologische Onkologie Manual für Klinik und Praxis; Springer-Verlag, Berlin, 1998, 2. Auflage
- 18 KUHN C, LEWELING H, STAEDT U, BARTH H, SAEGER H-D, HOLM E:  
Erfassung des Ernährungszustandes mit modernen Methoden; Beitrag zur Infusionstherapie Basel, Karger (1989) 25:29-79
- 19 FISCHER H, LEMBCKE B:  
Die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) zur Beurteilung der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes; *Inn. Med.* (1991) 18:13-17
- 20 MÜLLER M J, BOSY-WESTPHAL A:  
Körperzusammensetzung - Definitionen und Methoden; *Akt.-Ernaehr.-Med* (2000) 25:60-63
- 21 FULLER NJ, JEBB SA, LASKEY MA, COWARD WA, ELIA M:  
Four-component model for assessment of body composition in humans: comparison with alternative methods, and evaluation of the density and hydration of fat-free mass; *Clinical Science* (1992) 82:687-693
- 22 LUKASKI HC:  
Methods for the assessment of human body composition: traditional and new; *Am J Clin Nutr* (1987) 46:537-556
- 23 MOORE FD, OLSEN KH, MC MURRAY JD:  
The body cell mass and its supporting environment IN Moore FD: *Body Composition in health and disease*; W.B. Saunders, Philadelphia (1963) :13-42
- 24 MOORE FD:  
Body Composition IN Bozzetti F, Dionigi R: *Nutrition in Cancer and Trauma Sepsis*; Karger, Basel (1985) :1-20
- 25 LEWELING H:  
Zusammensetzung des Körpers IN Biesalski H-P, Fürst P: *Ernährungsmedizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995
- 26 SEGAL KR, GUTIN B, PRESTA E, WANG J, VAN ITALLIE TB:  
Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study; *J Appl Physiol* (1985) 58(5):1565-1571
- 27 LUKASKI HC, BOLONCHUK WW, HALL CB, SIDERS WA:  
Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition; *J Appl Physiol* (1986) 60(40):1327-1332
- 28 KUSHNER RF, SCHOELLER DA:  
Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis; *Am J Clin Nutr* (1986) 44:417-424
- 29 PIRLICH M, PLAUTH M, LOCHS H:  
Bioelektrische Impedanzanalyse: Fehlerquellen und methodische Grenzen bei der klinischen Anwendung zur Analyse der Körperzusammensetzung; *Akt. Ernähr.-Med.* (1999) 24:81-90
- 30 SEGAL KR, BURASTERO S, CHUN A, CORONEL P, PIERSON RN, WANG J:  
Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement; *Am J Clin Nutr* (1991) 54:26-29
- 31 BAUMGARTNER RN, CHUMLEA WC, ROCHE AF:  
Bioelectric impedance phase angle and body composition; *Am J Clin Nutr* (1988) 48:16-23

- 32 HOFFER EC, MEADOR CK, SIMPSON DC:  
Correlation of whole-body impedance with total water volume; *J Appl Physiol* (1969) 27 (4):531-534
- 33 Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institute of Health Technology Assessment Conference Statement;  
*Am J Clin Nutr* (1996) 64 (suppl):524S-532S
- 34 PIRLICH M, KRÜGER A, LOCHS H:  
BIA - Verlaufsuntersuchungen: Grenzen und Fehlermöglichkeiten; *Akt. Ernähr.-Med.* (2000) 25:64-69
- 35 KUSHNER RF, GUDIVAKA R, SCHOELLER DA:  
Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements; *Am J Clin Nutr* (1996) 64 (suppl):423S-427S
- 36 MC DOUGALL D, SHIZGAL H:  
Body composition measurements from whole body resistance und reactance. *Surg Forum* (1986) 37:42-44
- 37 FOSTER KR, LUKASKI HC:  
Whole-body impedance- what does it measure; *J Clin Nutr* (1996) 64 (suppl):388S-396S
- 38 FREDRIX EWHM, SARIS WHM, SOETERS PB, WOUTERS EFM, KESTER ADM, VON MEYENFELDT MF, WESTERTERP KR:  
Estimation of body composition by bioelectrical impedance in cancer patients; *Eur J Clin Nutr* (1990) 44:749-752
- 39 WEIMANN A, MEYER HJ, MÜLLER MJ, STENKHOFF P, MIHOLIC J, JÄHNE J, SELBERG O, PICHLMAYR R:  
Bedeutung des präoperativen Gewichtsverlusts für die perioperative Stoffwechseladaptation und das Operationsrisiko bei Patienten mit Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt; *Langenbecks Arch Chir* (1992) 377:45-52
- 40 PICHARD C, KYLE UD, BRACCO D, SLOSMAN DO, MORABIA A, SCHUTZ Y:  
Reference Values of Fat-Free and Fat Masses by Bioelectrical Impedance Analysis in 3393 Healthy subjects; *Nutrition* (2000) 16:245-254
- 41 DURNIN JVGA:  
Anthropometric methods of assessing nutritional status In Horwitz A: *Nutrition in the Elderly*, Oxford University Press, 1989
- 42 DÖRHÖFFER RP:  
mündliche Mitteilung, Data Input, 2001
- 43 KYLE UG, GENTON L, SLOSMAN DO, PICHARD C:  
Fat-Free and Fat Mass Percentiles in 5225 Healthy Subjects Aged 15 to 98 Years; *Nutrition* (2001) 17:534-541
- 44 GUO SS, ZELLER C, CHUMLEA WC, SIERVOGEL RM:  
Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study; *Am J Clin Nutr* (1999) 70:405-411
- 45 SCHOELLER DA:  
Changes in total body water with age; *Am J Clin Nutr* (1989) 50:1176-1181
- 46 LÖSER C, KEYMLING M:  
Praxis der enteralen Ernährung: Indikation-Technik-Nachsorge; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001
- 47 ROUBENOFF R, HEYMSFIELD SB, KEHAYIAS JJ, CANNON JG, ROSENBERG IH:  
Standardization of nomenclature of body composition in weight loss; *Am J Clin Nutr* (1997) 66:192-196

- 48 OLLENSCHLÄGER G:  
Zur Pathogenese und Therapie der Malnutrition in der Onkologie; Zeitschrift für Ernährungswissenschaft (1982) 21 (2):126-143
- 49 SELBERG O, WEIMANN A, MÜLLER MJ:  
Genese der Tumorkachexie; IN Schauder P: Ernährung und Tumorerkrankungen; Karger, Basel (1991) 198-212
- 50 MACFIE J, BURKINSHAW L:  
Body composition in Malignant Disease; Metabolism (1987) 36(3):290-294
- 51 TISDALE MJ:  
Wasting in cancer; The journal of nutrition (1999) 129 (1):243S-246S
- 52 WEIMANN A, RAAB R, SELBERG O, BISCHOFF S, BORNEMANN K, MÜLLER MJ, MEYER H-J:  
Perioperative Changes in Body Composition and Metabolism in Patients with Colorectal Cancer according to Tumor Stage; Onkologie (1996) 19:424-429
- 53 LEGASPI A, JEEVANANDAM M, STARNES HF, BRENNAN MF:  
Whole Body Lipid and Energy Metabolism in the Cancer Patient; Metabolism (1987) 36 (10):958-963
- 54 LUKETICH JD, MULLEN JL, FEURER ID, STERNLIEB J, FRIED RC:  
Ablation of Abnormal Energy Expenditure by Curative Tumor Resection; Arch Surg (1990) 125:337-341
- 55 FREDRIX EWHM, STAAL-VAN DEN BREKEL AJ, WOUTERS EFM:  
Energy Balance in Non-small Cell Lung Carcinoma Patients before and after Surgical Resection of Their Tumors; Cancer (1997) 79:717-723
- 56 WARNOLD I, LUNDHOLM K, SCHERSTEN T:  
Energy Balance and Body Composition in Cancer Patients; Cancer Research (1978) 38:1801-1807
- 57 COPELAND EM, DALY JM, DUDRICK SJ:  
Nutrition as an Adjunct to Cancer Treatment in the Adult; Cancer Research (1977) 37:2451-2456
- 58 MC MILLAN DC, PRESTON T, WATSON WS, SIMPSON JM, FEARON KCH, SHENKIN A, BURNS HJG, MC ARDLE CS:  
Relationship between weight loss, reduction of body cell mass and inflammatory response in patients with cancer; British Journal of Surgery (1994) 81:1011-1014
- 59 ZÜRCHER G:  
Medikamentöse Strategien zur Gewichtszunahme bei kachektischen Patienten; Akt. Ernähr.-Med. (2002) 27:398-407
- 60 FEARON KCH, PRESTON T:  
Body Composition in Cancer Cachexia; Infusionstherapie (1990) 17 (suppl 3):63-66
- 61 WATSON WS, SAMMON AM:  
Body Composition in Cachexia Resulting from Malignant and non-Malignant Diseases; Cancer (1980) 46:2041-2046
- 62 COHN SH, GARTENHAUS W, SAWITSKY A, RAI K, ZANZI I, VASWANI A, ELLIS KJ, YASUMURA S, CORTES E, VARTSKY D:  
Compartmental Body Composition of Cancer Patients by Measurement of Total Body Nitrogen, Potassium and Water; Metabolism (1981) 30 (3):222-229
- 63 HEYMSFIELD SB, MC MANUS CB:  
Tissue Components of Weight Loss in Cancer Patients. A new Method of Study and Preliminary Observations; Cancer (1985) 55:238-249

- 64 SHIZGAL HM:  
The Effect of Malnutrition on Body Composition; Surgery ,Gynecology and Obstetrics (1981) 152:22-26
- 65 SHIZGAL HM:  
Body Composition of Patients with Malnutrition and Cancer; Cancer (1985) 55:250-253
- 66 SHIZGAL HM:  
Validation of the Measurement of Body Composition from Whole Body Bioelectric Impedance; Infusionstherapie (1990) 17 (suppl 3):67-74
- 67 CATALANO G, DELLA VITTORIA SCARPATI M, DE VITA F, FEDERICO P, GUARINO G, PERRELLI A, ROSSI V:  
The Role of "Bioelectrical impedance analysis" in the Evaluation of the Nutritional status of Cancer Patients; Advances in Nutrition and Cancer (1993) :145-148
- 68 BURMEISTER W:  
Human Body Composition as Related to Surface Area; Eur. J. Pediatr. (1980) 135:147-151
- 69 KUHN C, HOLM E, LEWELING H, BARTH H-O, HAGMÜLLER E:  
How are the Main Indicators of the Nutritional State Interrelated?; Infusionstherapie (1990) 17 (suppl 3):56
- 70 SCHWENK A, BEISENHERZ A, RÖMER K, KREMER G, SALZBERGER B, ELIA M:  
Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly antiretroviral treatment; Am J Clin Nutr (2000) 72:496-501
- 71 MAGGIORE Q, NIGRELLI S, CICCARELLI C, GRIMALDI C, ROSSI GA; MICHELASSI C:  
Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients; Kidney International (1996) 50:2103-2108
- 72 WENDLER J, KALDEN JR:  
Immunkompetenz und Kachexie IN Schauder P, Ernährung und Tumorerkrankungen; Karger, Basel (1991) :234-259
- 73 OTT M, LEMBCKE B, FISCHER H, JÄGER R, POLAT H, GEIER H, RECH M, STASZEWKI S, HELM EB, CASPARY WF:  
Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition; Am J Clin Nutr (1993) 57:15-19
- 74 OTT M, FISCHER H, POLAT H, HELM EB, FRENZ M, CASPARY WF, LEMBCKE B:  
Bioelectrical Impedance Analysis as a Predictor of Survival in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection; Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology (1995) 9:20-25
- 75 SELBERG O, BÖTTCHER J, TUSCH G, PICHLMAYR R, HENKEL E, MÜLLER M-J:  
Identification of High- and Low-Risk Patients Before Liver Transplantation: A Prospective Cohort Study of Nutritional and Metabolic Parameters in 150 Patients; Hepatology (1997) 25:652-657
- 76 KUSHNER RF, DE VRIES PMJM, GUDIVAKA R:  
Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis; Am J Clin Nutr (1996) 64 (suppl):503S-509S
- 77 FUNKE I, CLASSEN S, EIERMANN W, HARBECK N, KONECNY G, LEBEAU A, PERMANETTER W, UNTCH M:  
Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom IN Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Mammakarzinome; Tumorzentrum München (1998), 7.Auflage, 31-35
- 78 KUHN W, MEIER W:  
Maligne Ovarialtumoren, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; Tumorzentrum München, (1998), 5. Auflage

- 79 DEWYS WD, BEGG C, LAVIN PT, BAND PR, BENNETT JM, BERTINO JR, COHEN MH, DOUGLASS HO jr, ENGSTROM PF, EZDINLI EZ et al:  
Prognostic Effect of Weight Loss Prior to Chemotherapy in Cancer Patients; *The American Journal of Medicine* (1980) 69:491-497
- 80 DEWYS WD, BEGG C, BAND P, TORMEY D:  
The Impact of Malnutrition on Treatment Results in Breast Cancer; *Cancer Treatment Reports* (1981) 65 (suppl 5):87-91
- 81 SWENERTON KD, LEGHA SS, SMITH T, HORTOBAGYI GN, GEHAN EA, YAP H-Y, GUTTERMAN JU, BLUMENSCHHEIN GR:  
Prognostic Factors in Metastatic Breast Cancer Treated with Combination Chemotherapy; *Cancer Research* (1979) 39:1552-1562
- 82 CARO JJ, SALAS M, WARD A, GOSS G:  
Anemia As an Independent Prognostic Factor for Survival in Patients with Cancer. A Systematic, Quantitative Review. *Cancer* (2001) 91:2214-2221
- 83 TOSO S, PICCOLI A, GUSELLA M, MENON D, BONONI A, CREPALDI G, FERRAZZI E:  
Altered Tissue Electric Properties in Lung Cancer Patients as Detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis; *Nutrition* (2000) 16:120-124
- 84 MANSON JE, WILLET WC, STAMPFER MJ et al.:  
Body weight and mortality among women; *New Engl J Med* (1995) 333:677-685
- 85 HEBEBRAND J, HESEKER H, HIMMELMANN W, SCHÄFER H, REMSCHMIDT H:  
Altersperzentilen für den Body-Mass-Index aus den Daten der Nationalen Verzehrstudie einschließlich einer Übersicht zu relevanten Einflussfaktoren. *Akt. Ernähr.-Med.* (1994) 19:259-265
- 86 BEHRENDT W:  
Klinisch relevante Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes; *Akt. Ernähr.-Med.* (1999) 24:14-19
- 87 ROUBENOFF R:  
Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies; *Am J Clin Nutr* (1996) 64 (suppl):459S-462S
- 88 KYLE UG, PIRLICH M, SCHUETZ T, LUEBKE HJ, LOCHS H, PICHARD C:  
Prevalence of malnutrition in 1760 patients at hospital admission: a controlled population study of body composition; *Clinical Nutrition* (2003) 22 (5):473-481
- 89 SANTOSO JT, CANADA T, LATSON B, ALLADI K, LUCCI JA, COLEMAN RL:  
Prognostic Nutritional Index in Relation to Hospital Stay in Women With Gynecologic Cancer; *Obstet Gynecol* (2000) 95:844-846
- 90 KOTLER DP, BURASTERO S, WANG J, PIERSON PN Jr:  
Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex and disease; *Am J Clin Nutr* (1996) 64 (suppl):489S-497S
- 91 KOTLER DP, TIERNEY AR, WANG J, PIERSON RN Jr:  
Magnitude of body-cell-mass depletion and timing of death from wasting in AIDS; *Am J Clin Nutr* (1989) 50:444-447
- 92 GEORGIADIS MS, STEINBERG SM, HANKINS LA, IHDE DC, JOHNSON BE:  
Obesity and Therapy-Related Toxicity in Patients Treated for Small-Cell Lung Cancer; *J Natl Cancer Inst* (1995) 87 (5):361-366
- 93 POIKONEN P, BLOMQUIST C, JOENSUU H:  
Effect of Obesity on the Leukocyte Nadir in Women Treated with Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Dosed According to Body Surface Area; *Acta Oncologica* (2001) 40 (1):67-71

- 94 ALEXANDRE J, BLEUZEN P, BONNETERRE J, SUTHERLAND W, MISSET JL, GUASTALLA J-P, VIENS P, FAIVRE S, CHAHINE A, SPIELMAN M, BENSMAIINE A, MARTY M, MAHJOUBI M, CVITKOVIC E:  
Factors Predicting for Efficacy and Safety of Docetaxel in Compassionate-Use Cohort of 825 Heavily Pretreated Advanced Breast Cancer Patients; *J Clin Oncol* (2000) 18:562-573
- 95 ASLANI A, SMITH RC, ALLEN BJ, PAVLAKIS N, LEVI JA:  
The Predictive Value of Body Protein for Chemotherapy-Induced Toxicity; *Cancer* (2000) 88:796-803
- 96 RATAIN MJ, SCHILSKY RL, CONLEY BA, EGORIN MJ:  
Pharmacodynamics in Cancer Therapy; *J Clin Oncol* (1990) 8 (10):1739-1753
- 97 GURNEY H:  
Dose Calculation of Anticancer Drugs: A Review of the Current Practice and Introduction of an Alternative; *J Clin Oncol* (1996) 14 (9):2590-2611
- 98 GROCHOW LB, BARALDI C, NOE D:  
Is Dose Normalization to Weight or Body Surface Area Useful in Adults?; *Journal of National Cancer Institute* (1990) 82 (4):323-325
- 99 RATAIN MJ:  
Body-Surface Area as a Basis for Dosing of Anticancer Agents: Science, Myth, or Habit?; *Journal of Clinical Oncology* (1998) 16 (7):2297-2298
- 100 CHENEY CL, MAHLOCH J, FREENY P:  
Computerized tomography assessment of woman with weight changes associated with adjuvant treatment for breast cancer; *Am J Clin Nutr* (1997) 66:141-146
- 101 ASLANI A, SMITH RC, ALLEN BJ, LEVI JA:  
Changes in Body Composition During Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer; *Appl. Radiat. Isot* (1998) 49 (5/6):637-638
- 102 STAAL-VAN DEN BREKEL AJ, SCHOLS AMWJ, DENTENER MA, TEN VELDE GPM, BUURMAN WA, WOUTERS EFM:  
The effects of treatment with chemotherapy on energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma; *British Journal of Cancer* (1997) 76(12):1630-1635
- 103 DEMARK-WAHNEFRIED W, HARS V, CONAWAY MR, HAVLIN K, RIMER BK, MC ELVEEN G, WINER EP:  
Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy; *Am J Clin Nutr* (1997) 65:1495-1501



## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Altersverteilung der Patientinnen .....	40
Tabelle 2:	Veränderung des Körpergewichts der Patientinnen in den letzten sechs Monaten .....	41
Tabelle 3:	BMI der Patientinnen .....	42
Tabelle 4:	TNM-Klassifikation der Patientinnen bei Diagnosestellung .....	43
Tabelle 5:	FIGO- Stadien der Patientinnen bei Diagnosestellung .....	43
Tabelle 6:	Grading bei Diagnosestellung .....	44
Tabelle 7:	Chemotherapien der Patientinnen .....	45
Tabelle 8:	Metastasen der Patientinnen bei Beginn der Studie .....	47
Tabelle 9:	Körperzusammensetzung der Patientinnen bei Studienbeginn .....	48
Tabelle 10:	Körperzusammensetzung (in %) der Patientinnen bei Studienbeginn .....	49
Tabelle 11:	Körperzusammensetzung der Patientinnen mit Mammakarzinom bzw. Ovarialkarzinom zu Beginn der Studie .....	49
Tabelle 12:	Körperzusammensetzung der Patientinnen innerhalb der verschiedenen Altersklassen zu Beginn der Studie .....	50
Tabelle 13:	Körperzusammensetzung der Patientinnen mit Erstmanifestation bzw. Rezidiv der Erkrankung zu Beginn der Studie. ....	51
Tabelle 14:	Körperzusammensetzung der Patientinnen im Verlauf der Studie: Differenz aus der Körperzusammensetzung bei Beginn und bei Beendigung der Studie. ....	52
Tabelle 15:	Ansprechraten der Chemotherapie .....	55
Tabelle 16:	Einzelfalldarstellung .....	55
Tabelle 17:	Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn. Messergebnisse des Phasenwinkels, ECM/BCM-Ratio und Zellanteil.....	57
Tabelle 18:	Veränderung des Körpergewichts vor Beginn der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn. ....	58
Tabelle 19:	Verteilung der verschiedenen Chemotherapien. Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn. ....	58
Tabelle 20:	Körperzusammensetzung der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des Phasenwinkels bei Studienbeginn. ....	59
Tabelle 21:	Hypothese 1: prognostische Aussagekraft der ersten Messung in Bezug auf hämatologische Komplikationen im Verlauf der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des ersten Phasenwinkels bei Studienbeginn. ....	62
Tabelle 22:	Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie.....	63
Tabelle 23:	Darstellung des Kollektivs in Bezug auf Tumor, Rezidiv, Metastasen und Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie .....	63
Tabelle 24:	Körperzusammensetzung bei Studienbeginn. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. ....	64

Tabelle 25:	Veränderung der Körperzusammensetzung. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. ....	65
Tabelle 26:	Hypothese 2: Phasenwinkel im Verlauf in Bezug auf hämatologische Komplikationen. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. ....	68
Tabelle 27:	Gründe für ein unerwünschtes Ereignis bei einem Phasenwinkel $\geq 5^\circ$ . ....	70
Tabelle 28:	Hypothese 3: hämatologischen Komplikationen nach einem Phasenwinkel $<5^\circ$ bzw. $\geq 5^\circ$ . Aufteilung anhand der Messungen nach einem Phasenwinkel von $\geq 5$ bzw. $< 5^\circ$ . ....	70
Tabelle 29:	Alter, Körpergröße, Körpergewicht und BMI der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn. ....	71
Tabelle 30:	Darstellung des Kollektivs in Bezug auf Tumor, Rezidiv, Metastasen und Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn. ....	72
Tabelle 31:	Körperzusammensetzung bei Studienbeginn. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn. ....	72
Tabelle 32:	Phasenwinkel $<5^\circ$ bzw. $\geq 5^\circ$ bei Studienbeginn. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn. ....	73
Tabelle 33:	Phasenwinkel $<5^\circ$ bzw. $\geq 5$ bei allen Messungen. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn. ....	73

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Modellvorstellung zur Körperzusammensetzung des Menschen .....	3
Abbildung 2:	BIA-Messgerät und Elektrodenposition an der Hand .....	35
Abbildung 3:	Elektrodenposition am Fuß.....	36
Abbildung 4:	Anzahl der Messungen je Patientin.....	48
Abbildung 5:	Hypothese1: prognostische Aussagekraft der ersten Messung in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Verschiebungen der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand des ersten Phasenwinkels bei Studienbeginn.....	60
Abbildung 6:	Hypothese1: prognostische Aussagekraft der ersten Messung in Bezug auf subjektive Verträglichkeit, Therapieabbruch und Ansprechrate. ....	61
Abbildung 7:	Hypothese 2: Phasenwinkel im Verlauf in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und Verschiebungen der Chemotherapie. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. ....	66
Abbildung 8:	Hypothese 2: Phasenwinkel im Verlauf in Bezug auf subjektive Verträglichkeit, Therapieabbruch und Ansprechrate. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie. ....	67
Abbildung 9:	Hypothese 3: unerwünschte Ereignissen nach einem Phasenwinkel $<5^\circ$ bzw. $\geq 5^\circ$ . ....	69
Abbildung 10:	Hypothese 4: unerwünschte Ereignissen nach einem Phasenwinkel $<5^\circ$ bzw. $\geq 5^\circ$ . Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn. ....	74
Abbildung 11:	Hypothese 5: Überlebenszeit der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des ersten Phasenwinkels bei Studienbeginn. ....	75
Abbildung 12:	Hypothese 5: Überlebenszeit der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand der Veränderung des Phasenwinkels im Verlauf der Chemotherapie.....	76
Abbildung 13:	Hypothese 5: Überlebenszeit der Patientinnen. Aufteilung der Patientinnen anhand des BMI bei Studienbeginn .....	77

## Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei:

Prof. Dr. W. Lichtenegger, Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, für die Überlassung des Themas.

meiner Betreuerin Dr. Christiane Wolf für die Betreuung und Korrektur meiner Dissertation, insbesondere für ihre hervorragende Unterstützung, freundschaftliche Hilfe und ihre vielfältigen Anregungen.

Dr. J. Körber für die "samstäglige Betreuung" meiner Doktorarbeit.

den Patientinnen, ohne deren Mithilfe die vorliegende Studie nicht möglich gewesen wäre.

Mareike Perro, die durch ihre Unterstützung in unserer Arbeitsgruppe sehr viel zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat. Die Einladung zum "Würstchenessen" in der Cafeteria erfolgt hiermit.

dem Pflegepersonal, Ärztinnen und Ärzten der Station 35 der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Charité Berlin am Campus Virchow-Klinikum für Ihre Kooperation und Hilfsbereitschaft.

Frau Dr. I. Küchler, Institut für Medizinische Biometrie der Charité Berlin für die geduldige statistische Beratung.

meiner Familie für Ihre stetige Unterstützung dieser Dissertation.

...und Nathan für die innere Ruhe.

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne Hilfe Dritter verfasst wurde, keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben ist.

Berlin, den 22. November 2003

Ulrike I.L. Spaniol