

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus  
Virchow-Klinikum, Arbeitsgruppe für Angewandte Kachexieforschung,  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zur Körperzusammensetzung und  
kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei  
Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Paland

aus Salzkotten

- Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. med. Stefan D. Anker  
2. Priv.-Doz. Dr. med. Q. T. Dinh  
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Stawowy

**Datum der Promotion: 03.06.2012**

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1.	Bronchialkarzinom .....	7
1.1.1.	Definition .....	7
1.1.2.	Symptome des Bronchialkarzinoms .....	8
1.1.3.	Ätiologie und Pathogenese .....	8
1.1.4.	Epidemiologie des Bronchialkarzinoms.....	9
1.1.5.	Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms .....	9
1.1.6.	Therapie und Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ...	12
1.2.	Einflussgrößen der kardiopulmonalen Belastbarkeit beim NSCLC .....	14
1.2.1.	Körperzusammensetzung .....	15
1.2.2.	Anämie.....	16
1.2.3.	Kardiovaskuläres System.....	18
1.2.4.	Respiratorisches System .....	18
<b>2.</b>	<b>Ziele der Studie .....</b>	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>Studiendesign und Methoden.....</b>	<b>21</b>
3.1.	Studienpopulation .....	21
3.1.1.	NSCLC-Patienten .....	21
3.1.2.	Kontrollpersonen.....	21
3.2.	Vergleichende Betrachtung der Studienpopulation .....	21
3.3.	Stadieneinteilung und histologische Entität der NSCLC-Patienten .....	22
3.4.	Chirurgische und medikamentöse Therapie der NSCLC-Patienten .....	23
3.5.	Laborchemische Untersuchungen .....	25
3.6.	Definition der Anämie.....	25
3.7.	Echokardiographische Untersuchung .....	26
3.8.	Venenverschlussplethysmographie .....	27
3.9.	Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) .....	29
3.10.	Spiroergometrie und Spirometrie .....	31
3.11.	Datenverarbeitung und Statistik .....	34
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
4.1.	Laborchemische Untersuchung .....	35

4.1.1.	Hämoglobinkonzentration .....	35
4.1.2.	Albuminkonzentration im Serum .....	37
4.2.	Körperzusammensetzung .....	39
4.3.	Venenverschlussplethysmographie .....	40
4.4.	Echokardiographie .....	42
4.5.	Spirometrie.....	43
4.6.	NYHA Einteilung der NSCLC-Patienten.....	45
4.7.	Spiroergometrie .....	46
4.8.	Korrelationen spirometrischer Messwerte mit weiteren Parametern ....	50
4.8.1.	Gesamtsauerstoffaufnahme [ml/kg] und Muskelmasse [kg].....	50
4.8.2.	VO <sub>2</sub> max und FEV1 .....	52
4.8.3.	VO <sub>2</sub> max und Hämoglobinkonzentration im Serum .....	53
4.8.4.	VO <sub>2</sub> max und Echokardiographie sowie Venenverschlussplethysmographie .....	54
4.8.5.	Multivariate Analyse .....	54
4.9.	Kachektische und nichtkachektische NSCLC-Patienten .....	55
4.9.1.	Körperzusammensetzung der kachektischen und der nichtkachektischen NSCLC-Patienten .....	55
4.9.2.	Spirometrie, Spiroergometrie und Venenverschluss-Plethysmographie der kachektischen und der nichtkachektischen NSCLC-Patienten .....	56
4.9.3.	Laborchemische Untersuchungen der kachektischen und der nichtkachektischen NSCLC-Patienten .....	59
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
5.1.	Körperzusammensetzung .....	64
5.1.1.	Muskelmasse .....	65
5.1.2.	Fettmasse .....	68
5.1.3.	Knochenmineralgehalt .....	68
5.1.4.	Kachexie .....	69
5.2.	Kardiopulmonale Belastbarkeit .....	71
5.2.1.	Anämie.....	73
5.2.2.	Spirometrie.....	74
5.2.3.	Blutflüsse .....	78
5.2.4.	Körperzusammensetzung .....	78
5.2.5.	Kachexie .....	79

5.3.	Multiorgan-Multisystem-Betrachtung.....	80
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>82</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>100</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>102</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>103</b>
<b>11.</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>104</b>
<b>12.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>105</b>

# 1. Einleitung

Das Bronchialkarzinom ist mit einer Inzidenz von 50/100.000 eine der häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen in Deutschland [1] mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 55. - 65. Lebensjahr [2]. Unter den soliden Tumoren hat das Bronchialkarzinom die höchste Mortalitätsrate [3, 4]. Die mittlere Lebenserwartung bei fortgeschrittener Erkrankung ist deutlich reduziert (Tabelle 3, Seite 13). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen bereits bis zu 40 % der Bronchialkarzinompatienten Fernmetastasen auf [5].

Häufig leiden die Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung unter Dyspnoe, einem Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie und einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit [6, 7, 8]. Die genannten Symptome führen zu einem starken Verlust an Lebensqualität, welche besonders in Anbetracht der erheblich verkürzten Lebenserwartung einen hohen Stellenwert für die Patienten hat.

Dahingegen sind die ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen, die den Symptomen der fortgeschrittenen Erkrankung zu Grunde liegen, bisher weitgehend unverstanden. Diese Symptome sind dem klinischen Erscheinungsbild der chronischen Herzinsuffizienz (CHI) ähnlich. Das Verständnis der Pathophysiologie letzterer Erkrankung hat sich in den letzten 10-15 Jahren bedeutend weiterentwickelt. Die anfängliche Interpretation der Herzinsuffizienz als Folge eines alleinigen „Pumpversagens“ des Herzens hat sich in der klinischen Einschätzung hin zu einem komplexen Multiorgan-Multisystem-Geschehen entwickelt, an dem, neben dem kardiovaskulären System, zahlreiche weitere Regelsysteme und Organe beteiligt sind. Hier sind das neuroendokrine System, das Immunsystem und funktionelle Stoffwechseleränderungen der Skelettmuskulatur, der Nieren und des Darms zu nennen. Dieses Modell und die Behandlung der komplexen pathophysiologischen Mechanismen hat zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitssymptome und einer Verlängerung der Lebenserwartung der fortgeschrittenen herzinsuffizienten Patienten geführt [9, 10].

In Anbetracht der zahlreichen Übereinstimmungen von Symptomen, die Patienten im Stadium der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz mit an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten aufweisen, sind folgende Fragen von Interesse:

1. Lässt sich die Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Bronchialkarzinompatienten unter Berücksichtigung laborchemischer, spirometrischer, spiroergometrischer und echokardiographischer Parameter objektivieren?
2. Gibt es charakteristische Veränderungen bei Bronchialkarzinompatienten hinsichtlich der Körperzusammensetzung, und welchen Einfluss hat dies auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit?
3. Welche pathophysiologischen Mechanismen liegen den Veränderungen der untersuchten Parameter und den bestehenden Symptomen zu Grunde, und gibt es Hinweise für ein Multiorgan-Geschehen bzw. Parallelen zur chronischen Herzinsuffizienz?

Respiratorisches und kardiovaskuläres System haben bezüglich der kardiopulmonalen Belastbarkeit einen hohen Stellenwert und beeinflussen sich gegenseitig, doch steht beim Bronchialkarzinom möglicherweise ein durch den Tumor verursachtes „Multiorganversagen“ im Zentrum. Es ist anzunehmen, dass ein durch den Tumor verursachter komplexer Pathomechanismus auf Organe wie Herz, Lunge, Darm und auf die Systeme Muskulatur, Fett, Knochenmark, Gefäß- und Immunsystem einwirkt und letztendlich zu einer eingeschränkten kardiopulmonalen Belastbarkeit führt.

## **1.1. Bronchialkarzinom**

### **1.1.1. Definition**

Unter einem Bronchialkarzinom versteht man eine bösartige Neubildung entarteter Zellen der Bronchien oder Bronchiolen. Unter den malignen Tumoren ist das Bronchialkarzinom eine der häufigsten malignen Erkrankungen des Menschen [4, 11, 12]. Das Bronchialkarzinom wird in kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) unterteilt. Die Anteil des SCLC beträgt 25 %, der des NSCLC ca. 75 %. Das häufigere NSCLC wird in Plattenepithelkarzinome (40 %), Adenokarzinome (25 %) und großzellige Bronchialkarzinome (10 %) untergliedert [13].

### **1.1.2. Symptome des Bronchialkarzinoms**

Bei ca. 46 % der Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom wird Dyspnoe als ein Leitsymptom beschrieben [14]. Diese kann in Analogie zur klinisch gebräuchlichen NYHA-Klassifikation in die Stadien Ruhedyspnoe, Dyspnoe bei leichter Belastung, Dyspnoe bei schwerer Belastung sowie Fehlen von Dyspnoe unterteilt werden [15]. In 90 % der Fälle tritt bei Bronchialkarzinompatienten eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf [16]. Des Weiteren stellt ein ungewollter Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie ein Problem für Patienten mit einem fortgeschrittenen Bronchialkarzinom dar [16]. Die genannten Symptome führen zu einem starken Verlust an Lebensqualität [16].

### **1.1.3. Ätiologie und Pathogenese**

Das Zigarettenrauchen ist die Hauptursache des Bronchialkarzinoms [17]. Aus der Literatur ist bekannt, dass inhalatives Zigarettenrauchen in etwa 90 % der Fälle ursächlich für das Entstehen des Bronchialkarzinoms ist [18]. Im Vergleich zu einem Nichtraucher ist die Lebenserwartung eines Rauchers um durchschnittlich 10 Jahre reduziert [19]. Dies gilt gleichfalls für das Passivrauchen [20]. Demgegenüber ist die Assoziation des Bronchialkarzinoms mit einer berufsbedingten Karzinogenexposition wie Asbest und Uran mit maximal 5 % der Fälle als relativ gering einzuschätzen. Weiterhin gilt ein Zusammenhang zwischen pulmonalen Narben (z.B. nach einer Tuberkulose) bzw. therapeutischer Bestrahlung beim Mammakarzinom und der Inzidenz des Bronchialkarzinom als gesichert [21, 22].

Die Eindringtiefe und Schädigungslokalisation ist abhängig von der Molekülgröße der schädigenden Substanz und der Tiefe der Inhalation. Durch die chronische Entzündung kommt es zu Zelldysplasien, später zu Metaplasien des Bronchialepithels bzw. der Alveolen, die zur Entwicklung eines invasiven Bronchialkarzinoms führen können [22, 23]. Ein Bronchialkarzinom ist per Definition invasiv, wenn atypische Zellverbände die Basalmembran überschreiten [22]. Die chronische Bronchitis mit verminderter Clearancefunktion stellt einen weiteren Kofaktor dar, wenngleich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Beginn der chronischen Bronchitis und dem Auftreten eines Karzinoms nicht nachweisbar ist [22].



#### **1.1.4. Epidemiologie des Bronchialkarzinoms**

Die Inzidenz des Bronchialkarzinoms liegt in Europa bei 500 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner. Weltweit werden fast 1 Million neuer Fälle pro Jahr registriert [5]. In den westlichen Industrienationen zählt es zu den häufigsten Krebserkrankungen und stellt den größten Teil der krebsbedingten Todesfälle dar [4,5]. Das Bronchialkarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes; bei der Frau ist das Bronchialkarzinom der zweithäufigste Tumor nach dem Mammakarzinom, und seine Inzidenz nimmt seit den 60er Jahren stetig zu. Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen wird in Europa mit etwa 4:1 angegeben, während sich das Verhältnis in Amerika schon auf 2,5:1 verschoben hat. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr [2]. Ein enger Zusammenhang besteht zwischen den Rauchgewohnheiten und der jährlichen Neuerkrankungsrate. Insbesondere bei Jugendlichen und Frauen ist eine Zunahme der Raucherquote zu verzeichnen. Dies erklärt den wachsenden Anteil des Bronchialkarzinoms bei der Frau, sodass in diesem Jahrhundert damit zu rechnen ist, dass das Bronchialkarzinom zum zahlenmäßig bedeutendsten Tumor wird [24].

#### **1.1.5. Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Die Stadien des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms werden nach dem internationalen Staging-System (TNM) eingeteilt [25,26] anhand dessen

- 1) die Festlegung der lokalen Tumorausdehnung (T-Deskriptor),
- 2) der mediastinale bzw. peribronchiale Lymphknotenstatus (N-Deskriptor) sowie
- 3) das Bestehen von Fernmetastasen (M-Status)

erfasst und einem Tumorstadium zugeordnet werden.

<b>T-Deskriptor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei) <sup>a</sup>
<b>T2</b>	Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung: – Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung – Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Karina – Tumor infiltriert viszerale Pleura – Assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
<b>T3</b>	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich der Sulkus-superior-Tumoren), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard <i>oder</i> Tumor im Hauptbronchus weniger 2 cm distal der Karina <i>a</i> , aber Karina selbst nicht befallen <i>oder</i> Tumor mit Atelektasen <i>oder</i> obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina Vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen <i>Oder</i> Tumor mit malignem Pleuraerguss <sup>b</sup>
<b>N-Deskriptor: Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
<b>N2</b>	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastase(n) in kontralateralen, mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
<b>M-Deskriptor (Fernmetastasen)</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem anderen Lungenlappen (ipsilateral oder kontralateral)

**Tabelle 1: Staging System (TNM) [25]**

<sup>a</sup> Ein sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit nur auf die Bronchialwand begrenzter Infiltration wird stets als T1 klassifiziert.

<sup>b</sup> Selten finden sich Patienten mit Lungenkarzinom, bei denen die mehrfache zytologische Untersuchung des Pleuraergusses negativ und der Erguss weder hämorrhagisch noch exsudativ ist. Wo diese Befunde und die klinische Beurteilung einen tumorbedingten Erguss ausschließen, sollte der Erguss nicht als Kriterium der Klassifikation berücksichtigt werden.

Die sich daraus ergebende Stadieneinteilung wird in der Tabelle 2 dargestellt.

Stadium		TNM
I	Ia	T1 N0 M0
	Ib	T2 N0 M0
II	IIa	T1 N1 M0
	IIb	T2 N1 M0 T3 N0 M0
III	IIIa	T3 N1 M0 T1–3 N2 M0
	IIIb	T4 N0–2 M0 T1–4 N3 M0
IV		M1

**Tabelle 2: Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (UICC 2002) [26]**

Die in der Primärdiagnostik eingesetzten Untersuchungsverfahren zur Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms sind Grundlage zur Festlegung des individuellen Therapiekonzepts für den jeweiligen Patienten. Der Umfang dieser Untersuchungen orientiert sich an den für einen Patienten in Frage kommenden Therapieoptionen und an den Erfordernissen für eine exakte Stadienzuordnung. Sobald eine Fernmetastasierung nachgewiesen ist, sollte deshalb für jede weitere diagnostische Maßnahme eine denkbare therapeutische Konsequenz gegeben sein.

Wesentliche primäre diagnostische Verfahren sind die Computertomographie der Thoraxorgane, die Bronchoskopie, die abdominelle Sonographie, die Skelettszintigraphie, ggf. die Mediastinoskopie und die Pleuradiagnostik bis hin zur Thorakoskopie. Die Positronenemissionstomographie ist in Deutschland speziellen Indikationen vorbehalten.

### **1.1.6. Therapie und Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**

Die Therapie des Bronchialkarzinoms ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Bei ca. 30 % der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom liegt zum Diagnosezeitpunkt noch ein lokal begrenztes Tumorstadium I oder II vor. Basis für eine kurative Behandlung ist hier die Resektion des Primärtumors mit umfassender mediastinaler Lymphadenektomie. Während im Stadium II zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie empfohlen wird, ist im Stadium I die Datenlage diesbezüglich noch nicht eindeutig. Für das Stadium I werden unter derzeitigem Therapieregime 5-Jahres-Überlebensraten von 60–70 %, für das Stadium II von 40–60 % erreicht [1]. Im Falle der Inoperabilität ist die kurativ intendierte Strahlentherapie etablierter Behandlungsstandard [27].

Im Stadium IIIA hängt die Prognose vor allem vom Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung ins ipsilaterale Mediastinum (N2) ab. Die Prognose variiert erheblich in Abhängigkeit davon, ob ein nur histologisch erkennbarer, singulärer Lymphknotenbefall vorliegt oder bereits multiple Etagen radiologisch erkennbar befallen sind. Deshalb gilt die „Bulkydisease-Situation“ in der Regel als inoperabel. Umgekehrt können T4-Tumoren ohne mediastinalen Lymphknotenbefall nach R0-Resektion eine günstige Prognose haben. Falls die Indikation zur Operation gestellt wird, ist eine adjuvante Chemotherapie zu empfehlen.

Für inoperable Patienten in gutem Allgemeinzustand im Stadium III zeigt die Kombination aus Chemotherapie und Radiotherapie bessere Überlebensraten als die alleinige Radiotherapie [28] und ist deshalb Standard [29]. In jüngerer Zeit wurde zudem deutlich, dass die simultane Radio-Chemotherapie im Vergleich zum sequentiellen Therapieansatz zu einer weiteren Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate führt [30]. Allerdings ist hier mit einem deutlich höheren Maß an Hämatotoxizität wie auch andere Nebenwirkungen zu rechnen. Rund 40 % der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt bereits Fernmetastasen auf (Stadium IV). In Metaanalysen von 1995 [28] konnte gezeigt werden, dass eine cisplatinhaltige zytostatische Kombinationstherapie in diesem Tumorstadium zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 6 auf 8 Monate führt. Solche Patienten, die auf eine Chemotherapie mit einer partiellen Remission ansprechen (20–30 %), profitieren mit medianen Überlebenszeiten von 12–14 Monaten. Insgesamt geben

60 % der Behandelten eine Besserung subjektiver Beschwerden wie Schmerzen, Reizhusten oder Hämoptysen an.

Faktoren, die für einen zytostatischen Behandlungsversuch sprechen, sind [1]:

- das Vorliegen tumorassoziierter Beschwerden,
- ein Erkrankungsprogress in einem eng definierten Zeitraum (3 Monate),
- ein guter Allgemeinzustand (Karnofsky  $\geq 70$  %),
- ein Alter unter 70 Jahren.

Für die 1st line Therapie wird eine platinhaltige Zweierkombinationstherapie empfohlen, wobei die zweite Substanz ein Taxan, Gemcitabin oder Vinorelbin sein sollte. Bei älteren Patienten oder Patienten im schlechteren Allgemeinzustand kommt auch eine Monotherapie in Frage [1].

Für die Rezidivtherapie wird eine Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed empfohlen. Docetaxel weist im randomisierten Vergleich gegenüber der best-möglichen supportiven Behandlung einen signifikanten Überlebensvorteil auf. Pemetrexed zeigt im randomisierten Vergleich zu Docetaxel in etwa gleiche Wirksamkeit und ein günstigeres Toxizitätsprofil. Des Weiteren ist eine orale Therapie mit einem Inhibitor der Tyrosinkinase des EGF-Rezeptors (Erlotinib) möglich [1].

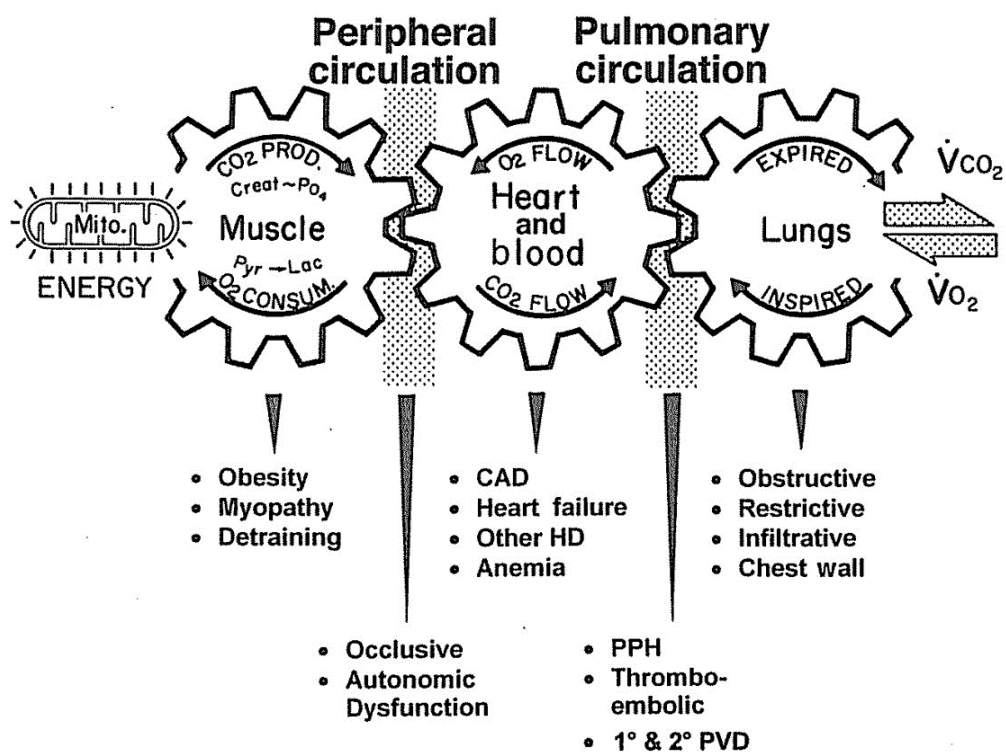
Stadium	TNM	Klinisches Stadium	Chirurgisches Stadium
		5-Jahres Überlebensraten [%]	
IA	T1 N0 M0	61	67
IB	T2 N0 M0	38	57
IIA	T1 N1 M0	34	55
IIB	T2 N1 M0	24	39
	T3 N0 M0	22	38
IIIA	T3 N1 M0	9	25
	T1-3 N2 M0	13	23

**Tabelle 3: Prognose in Abhängigkeit von der Tumorausbreitung und der Genauigkeit des Stadiums [25].**

## 1.2. Einflussgrößen der kardiopulmonalen Belastbarkeit beim NSCLC

Eine fundamentale Voraussetzung für die Aktivitäten des täglichen Lebens ist die Fähigkeit, Energie unter Verbrauch von Sauerstoff freizusetzen. Solche Aktivitäten erfordern das Zusammenspiel der Systeme Herz, Lunge und Gefäße, um den Motor „Muskel“ als metabolisch aktiven Abnehmer von Sauerstoff zu versorgen [131, 32, 33].

In den folgenden Abschnitten 1.2.1. bis 1.2.4. werden die in dieser Studie untersuchten möglichen Einflussgrößen, wie zum Beispiel Atmung und Kreislauf, dargestellt. Die **Abbildung 1** verdeutlicht das komplexe Zusammenspiel der in dieser Studie untersuchten Einflussgrößen der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Aus der Abbildung wird deutlich, dass keines der Systeme unabhängig von den anderen ist, sondern dass die kardiopulmonale Belastbarkeit auf ein Zusammenspiel aller dargestellten Größen zurückzuführen ist.



**Abbildung 1:** Einflussgrößen der kardiopulmonalen Belastbarkeit. Aus Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation, 3rd ed.-Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkin, 1999.

### 1.2.1. Körperzusammensetzung

Insbesondere dem Muskelgewebe als zentralem Ort der Sauerstoffverwertung kommt eine besondere Rolle bei der kardiopulmonalen Belastung zu (Abb.1). Substanzieller unbeabsichtigter Gewichtsverlust, der im weiteren Verlauf zur Kachexie führen kann, ist eine häufig beobachtete Komplikation bei Krebserkrankungen. Ungefähr 50 % der Tumorpatienten verlieren krankheitsbedingt an Gewicht [6]. Die Kachexieinzidenz bei verschiedenen Krebserkrankungen ist sehr unterschiedlich. Von den Bronchialkarzinompatienten verlieren 48-61 % an Gewicht [7]. Es hat sich gezeigt, dass der Verlust von Muskelprotein zu einer reduzierten Leistungsfähigkeit der Tumorpatienten beiträgt. Des Weiteren ist der Gewichtsverlust mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert [7].

Viele Studien haben gezeigt, dass ein erhöhter Ruheenergieumsatz (REE, Resting Energy expenditure) und eine herabgesetzte Energieaufnahme signifikante Einflussgrößen für die Veränderung der Körperzusammensetzung bei Tumorpatienten darstellen [34]. Der genaue Mechanismus, der zu dem Gewichtsverlust bei Krebserkrankungen führt, ist noch nicht genau verstanden und bleibt trotz vieler Untersuchungen unklar. Als mitursächlich werden verschiedene Zytokine vorgeschlagen, die zum einen vom Tumor selbst, zum anderen vom Gewebe unter Einfluss eines Tumors gebildet werden und eine Rolle beim Gewebeverlust und bei der Ausbildung einer Tumorkachexie spielen. Faktoren wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-  $\alpha$ ), Interleukin-1, Interleukin-6 und Interferon- $\alpha$ , [35], Lipolysefaktor zinc  $\alpha$ 2-glycoprotein (ZAG) und tumorspezifische Faktoren wie proteolysis-inducing factor (PIF) sind hier zu nennen.

Verschiedene Studien an Tumorpatienten zeigen einen Rückgang der Proteinsynthese im Skelettmuskel [36] wie auch einen gesteigerten Proteinabbau [37]. Eine Reihe von Untersuchungen hat einen Anstieg der Aktivität und der Expression des Ubiquitin-Proteasom proteolytic pathway im Skelettmuskel von Gewicht verlierenden Tumorpatienten gezeigt [38, 39, 40]. Der proteolytische Ubiquitin-Proteasom Stoffwechselweg reguliert je nach Art und Anzahl der Ubiquitin-Bindungen die Halbwertszeit, Funktion oder Verteilung von Proteinen innerhalb der Zelle. Zusätzlich stimulieren Zytokine die Freisetzung von Cortisol und Katecholaminen [41, 42]. Darüber hinaus fördert Cortisol die Aktivität des Ubiquitin-Proteasom Systems, und Katecholamine führen zu einem Anstieg des

Ruheenergieumsatzes. Diese Prozesse führen zu einer negativen Energiebilanz und einem zum Teil erheblichen Gewichtsverlust [35].

Verschiedene Studien kommen zu unterschiedlichen Schlüssen hinsichtlich der für den Gewichtsverlust entscheidenden Körpersubstanz. Einige Studien beschreiben bei Patienten einen Verlust an Muskelmasse [43, 44] oder Körperfett [45], andere beschreiben einen Verlust an Qualität von Muskel wie Fettgewebe ohne Veränderungen der Verhältnisse [44, 46]. Unabhängig von diesen Differenzen beobachten Maturo et al. sowie Heymsfield et al. einen Körperfettverlust, wenn Patienten an einer fortschreitenden Krebserkrankung leiden, wohingegen Veränderungen der fettfreien Masse bzw. der Magermasse (Muskelmasse) sich nicht eindeutig verhalten [44, 47]. Eine weit verbreitete und akzeptierte Meinung ist, dass die Magermasse, im besonderen die Muskelmasse, frühzeitig abnimmt. Es wird vermutet, dass der Körperfettverlust eine verminderte Energiezufuhr und Anorexie widerspiegelt, wohingegen der Verlust von Muskelmasse Ausdruck eines erhöhten katabolen Stoffwechsels ist [38]. Alle diese Überlegungen legen nahe, dass Tumoren Faktoren produzieren, die Fettgewebe- wie Muskelgewebeabbau beeinflussen und somit eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit hervorrufen. Hierbei lässt sich jedoch keine einfache Proportionalität zwischen Tumorgröße bzw. Metastasen und dem Gewichtsverlust darstellen [48].

### **1.2.2. Anämie**

Eine Anämie reduziert den arteriellen Sauerstoffgehalt und die maximale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Aus diesem Grund muss der Körper, um eine bestimmte Sauerstoffaufnahme zur Verfügung stellen zu können, ein höheres Herzminutenvolumen aufbringen als ohne eine Anämie [31]. Patienten mit Bronchialkarzinomen unter Therapie haben mit 50 - 60 % die höchste Anämieinzidenz von Patienten mit soliden Tumoren [49, 50, 51]. Zu den Hauptursachen zählen dabei die myelosuppressiven und nephrotoxischen Effekte der Platin-basierten Chemotherapeutika. Zum anderen induziert der Tumor selbst eine Anämie [52]. Tumorbedingte Anämien werden mit den chronischen Anämien bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen zur Gruppe der Anämien bei chronischen Erkrankungen zusammengefasst [53, 54]. Diese sekundären Anämien haben gemeinsame Merkmale wie überwiegend normochrome, normozytäre Erythrozyten, Retikulozytopenie, Hypoferrämie, erhöhtes Ferritin, niedriges



Serumtransferrin und verminderte Transferrinsättigung, ausreichende retikuloendotheliale Eisenspeicher, aber verminderte Sideroblasten im Knochenmark und erhöhtes, freies Protoporphyrin [53]. Es bestehen eine verminderte Eisenutilisation, eine reduzierte Empfindlichkeit der erythropoetischen Knochenmarkszellen gegenüber körpereigenem Erythropoetin (EPO), ein relativer Mangel an EPO und eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Verglichen mit der Situation bei der Blutungsanämie oder Hämolyse, bei der die Erythropoetinproduktion in einem festen inversen Verhältnis zur Anämie steht, ist die EPO-Produktion bei der Anämie chronischer Erkrankungen und der Tumoranämie relativ vermindert, d.h. nicht adäquat angestiegen [55, 56]. Tumoranämie und Anämie chronischer Erkrankungen haben vielfältige Ursachen, deren wichtigste Gemeinsamkeit die Aktivierung der Monozyten, Makrophagen und lymphatischen Zellen ist, die durch Zytokinfreisetzung die Erythropoetinbildung und Erythropoese hemmen [57, 53]. Normalerweise wird beim Gesunden das Eisen der im retikuloendothelialen System (RES) abgebauten Erythrozyten wiederverwertet und der Hämoglobinsynthese zur Verfügung gestellt. Dieser Mechanismus ist bei der Tumoranämie und anderen Formen der Anämie chronischer Erkrankungen eingeschränkt. Eisen wird bei Makrophagenaktivierung in das RES verschoben. Die Eisenaufnahme ist in aktivierten Makrophagen wesentlich höher als ohne Aktivierung. Die Eisenfreisetzung aus dem RES wird durch Interleukin-1 vermindert, indem die intrazelluläre Apoferritinbildung erhöht wird. Interleukin-1 ist oft bei Infektionen, Entzündungen und Tumorleiden erhöht. Dadurch entsteht ein funktioneller Eisenmangel [58]. Die Anämie bei malignen Erkrankungen kann außer durch Knochenmarkinsuffizienz oder Infiltration maligner Zellen in das Knochenmark durch eine verminderte Empfindlichkeit der erythropoetischen Vorstufen bei einem relativen Mangel an EPO verstärkt werden. Eine zytostatische Chemotherapie kann zusätzlich die Menge der Progenitorzellen vermindern [59] und substanzabhängig (Cisplatin) auch die Bildung von Erythropoetin in der Niere reduzieren [60].

Bei Tumorpatienten kann sich dieser Effekt mit den anderen Mechanismen zur Tumoranämie addieren. Weiterhin stellen die Platin-basierten Therapien die Eckpfeiler der antineoplastischen Therapien des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms dar. Auch in der Monotherapie mit neueren Substanzen wie Taxanen, Gemcitabine, Vinorelbine und Topoisomerase I-Inhibitoren zeigen sich relativ hohe Inzidenzen milder bis moderater Anämien [52]. Eine Bestrahlung in

Kombination mit einer Chemotherapie verstärkt das Problem noch weiter. Mögliche klinische Konsequenzen der Anämie sind Müdigkeit, Schwäche und eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Bei Tumorpatienten konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration, der Lebensqualität sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden [61, 62].

### **1.2.3. Kardiovaskuläres System**

Maßgeblich für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist neben anderen Größen das kardiovaskuläre System verantwortlich [31].

Der Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid ist eine Hauptaufgabe des kardiovaskulären Systems. So ist unter körperlicher Belastung eine Steigerung des Herzminutenvolumens durch Anpassung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft erforderlich, um den erhöhten Sauerstoffbedarf zu gewährleisten. Dies führt, gemeinsam mit der Erhöhung des peripheren Widerstandes, zum Anstieg des Blutdrucks. Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ ) wie die maximale  $CO_2$ -Abgabe ( $VCO_2$ ) sind Funktionen dieser Größen ( $VO_2\text{ max}$ , höchste Sauerstoffaufnahme und  $VCO_2$  höchste Kohlendioxidabgabe während ansteigender körperlicher Belastung). Kardiale Dysfunktion verschiedener Ursachen gehen mit Veränderungen des  $VO_2\text{max}$  und des  $VCO_2$  einher. Die  $VO_2\text{max}$  stellt die Fähigkeit des Körpers dar, mit Sauerstoff Energie zu generieren, d.h. diesen durch die Lunge aufzunehmen, von dort in das Blut und dort in die Muskulatur zu transportieren, wo er schließlich in "Bewegungsenergie" umgewandelt wird. Bei Bronchialkarzinompatienten spielt der häufig bestehende Nikotinkonsum nicht nur eine wichtige Rolle hinsichtlich der Karzinomentstehung [63], sondern auch hinsichtlich der reduzierten kardiovaskulären Anpassungsfähigkeit [64].

### **1.2.4. Respiratorisches System**

Der Lunge kommt als zentralem Organ der Sauerstoffaufnahme und der Kohlendioxidabgabe, neben den bereits genannten Einflussgrößen der kardiopulmonalen Belastbarkeit, eine zentrale Rolle zu. Auf eine körperliche Belastung wie sie eine spiroergometrische Untersuchung darstellt, reagiert der Körper mit einer Steigerung der Atemfrequenz und einer Zunahme des Atemzugvolumens, woraus ein Anstieg des Atemminutenvolumens resultiert. Der

Zusammenhang zwischen eingeschränkter Lungenfunktion und reduzierter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit ist ausführlich beschrieben [31].

Bronchialkarzinompatienten, bei denen eine Lungenteilresektion vorgenommen wurde, zeigen Einschränkungen bei spirometrischen Atemtests, jedoch wird der Einfluss einer Lappenresektion auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit als gering eingeschätzt [65], wohingegen eine Pneumektomie zu einem Rückgang der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von ungefähr 20 % führt [66]. Da Zigarettenkonsum nicht nur das kardiovaskuläre System schädigt, sondern auch mit einer Schädigung der Atemwege und Lunge als primäre Kontaktorgane des Rauches einhergeht, ist die Einbeziehung funktioneller Lungentests in die Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Bronchialkarzinompatienten von besonderer Bedeutung. Ein Zusammenhang zwischen dem Bronchialkarzinom und Erkrankungen, die mit einer Obstruktion der Atemwege einhergehen, wie zum Beispiel bei der COPD (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung), ist bekannt und wurde vielfach beschrieben [67, 68, 69, 70].

Nikotinabusus führt zu einem Rückgang an Lungenfunktionsfähigkeit, der sich auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit auswirkt [71]. Die jährliche Abnahme der forcierten expiratorischen Volumens innerhalb der ersten Sekunde (FEV1) ist bei Rauchern ungefähr doppelt so groß wie bei Nichtrauchern.

## **2. Ziele der Studie**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Körperzusammensetzung von Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC-Patienten) einer möglichst gleich großen Gruppe gesunder Kontrollpersonen gegenüberzustellen.

Dazu liegen dieser Arbeit die folgenden Hypothesen zugrunde:

1. NSCLC-Patienten haben gegenüber Kontrollpersonen eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration, und diese hat Einfluss auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der NSCLC-Patienten.
2. NSCLC-Patienten haben eine geringere Muskelmasse als Kontrollpersonen, und diese hat Einfluss auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit.
3. Als pathophysiologischer Mechanismus ist ein Multiorgangeschehen ursächlich für eine verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus gibt es Hinweise bzw. Parallelen zur chronischen Herzinsuffizienz.

In welchem Maß die eingeschränkte kardiopulmonale Belastbarkeit von Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom von einzelnen Faktoren beeinflusst wird oder ein Multiorgan-Geschehen darstellt ist bisher wenig bekannt.

Zu diesem Zweck wurden die Körperzusammensetzung und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit einer Patientengruppe mit NSCLC der einer gleich großen Gruppe von gesunden Kontrollpersonen gegenübergestellt. Zur Untersuchung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit wurde eine spiroergometrische Belastungsuntersuchung auf dem Laufband durchgeführt. Zur Bewertung des Einflusses pulmonaler, kardiovaskulärer und rheologischer Faktoren und von Einflüssen der Körperzusammensetzung auf die kardiopulmonale Belastbarkeit wurden eine Spirometrie, eine Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) - Untersuchung, eine Venenverschlussplethysmographie, eine laborchemische Untersuchung sowie eine Untersuchung der Herzfunktion mittels Echokardiographie durchgeführt.

## **3. Studiendesign und Methoden**

### **3.1. Studienpopulation**

#### **3.1.1. NSCLC-Patienten**

Für die vorliegende Untersuchung wurden 40 NSCLC-Patienten der „Bronchial-Carzinom-Ambulanz“ (BC-Ambulanz) der Medizinischen Klinik für Pneumologie und Infektiologie der Charité, Campus Virchow Klinikum, und 40 Kontrollpersonen rekrutiert. Als Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung wurden definiert:

- 1.) histologisch gesichertes NSCLC
- 2.) Alter  $\geq$  18 Jahre
- 3.) Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
- 4.) Gehfähigkeit bzw. Fähigkeit, am Laufbandtest teilzunehmen
- 5.) keine klinischen Zeichen einer akuten Infektion (z.B. Schluckbeschwerden, Durchfall, Fieber)

#### **3.1.2. Kontrollpersonen**

Voraussetzungen für die Studienteilnahme gesunder Kontrollpersonen waren:

- 1.) keine regelmäßige Medikamenteneinnahme
- 2.) fehlende klinischen Zeichen einer akuten Infektion oder Erkrankung

### **3.2. Vergleichende Betrachtung der Studienpopulation**

Von den biometrischen Größen wurden Geburtsdatum und Größe erfragt und das Gewicht gemessen. Anhand dieser Werte wurden das Alter des NSCLC-Patienten und der Kontrollpersonen zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Body Mass Index (BMI).

### 3.3. Stadieneinteilung und histologische Entität der NSCLC-Patienten

Die Stadienzuordnung erfolgte gemäß der UICC (Union internationale contre le cancer) 2002 [26] (siehe Kapitel 1.1.5), die auch im klinischen Alltag Verwendung findet. Die Stadieneinteilung der untersuchten Patienten ist Abbildung 2 zu entnehmen.

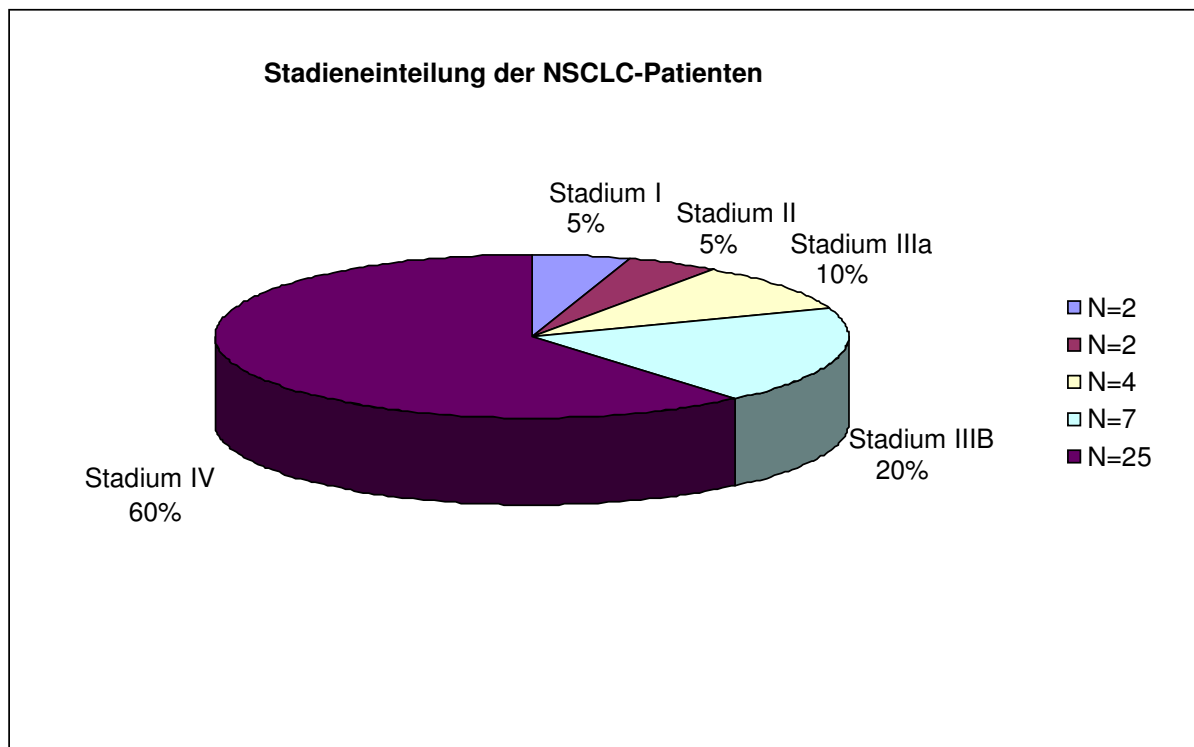


Abbildung 2: Stadium der Tumorerkrankung der NSCLC-Patienten dieser Studie.

90 % der untersuchten NSCLC-Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium (siehe Abbildung 2), also in Stadium IIIa-IV.

Die Verteilung der histologischen Entitäten stellte sich wie folgt dar: Der häufigste histologische Typ war in dieser Studie das Adenokarzinom. Die detaillierte Verteilung ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Histologie	Anzahl	%
Adenokarzinom	28	70
Plattenepithelkarzinom	12	30

**Tabelle 4: Histologischer Typ des Bronchialkarzinoms bei den in dieser Studie untersuchten NSCLC-Patienten.**

### **3.4. Chirurgische und medikamentöse Therapie der NSCLC-Patienten**

Bei 15 NSCLC-Patienten wurde vor Studienteilnahme eine Lungenteilresektion durchgeführt. Eine Lungenlappenresektion hatte bei 11 NSCLC-Patienten stattgefunden. Bei 4 NSCLC-Patienten wurde eine totale einseitige Pneumektomie durchgeführt. Eine perthorakale Radiotherapie fand bei 9 NSCLC-Patienten statt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 21 (52 %) der NSCLC-Patienten in einem Behandlungszyklus Chemotherapie; die letzte Gabe lag jeweils über eine Woche zurück. 3 NSCLC-Patienten erhielten den Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>). Zwei NSCLC-Patienten wurden mit einer Monotherapie Pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>) behandelt. Bei den übrigen 19 (48 %) NSCLC-Patienten war die Chemotherapie vorläufig abgeschlossen. Die Kombinationen der Chemotherapeutika der übrigen aktuell unter Chemotherapie stehenden NSCLC-Patienten ist in Tabelle 5 aufgelistet. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, bekamen die NSCLC-Patienten verschiedene chemotherapeutische Substanzen, so dass in der statistischen Analyse nur untersucht wurde, ob ein NSCLC-Patient aktuell Chemotherapie bekam oder nicht. Bei 18 NSCLC-Patienten, die aktuell nicht unter Chemotherapie waren, hatten bereits ein oder mehrere Zyklen Chemotherapie stattgefunden. Einer der NSCLC-Patienten hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine Behandlung bekommen.

	Vinorelbin	Gemcitabin	Pemetrexed
Cisplatin	3	2	0
Carboplatin	4	2	1
Vinorelbin	0	1	2

**Tabelle 5: Kombinationen der Chemotherapeutika der NSCLC-Patienten. Angaben als absolute Anzahl von behandelten Patienten.**

In Tabelle 6 sind die Medikamente aufgeführt, die von den NSCLC-Patienten regelmäßig eingenommen wurden.

<b>Medikament (Gruppe)</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>%</b>
Betablocker	12	29,3
ASS	8	19,5
Statin	10	24,4
Nitrate	1	2,4
ACE-Hemmer	11	26,8
HCT	9	22,0
Ca-Antagonist	2	4,9
AT1-Rezeptor Antagonist	6	14,6
Schleifendiuretikum	4	9,8
Cortison	4	9,8
Theophyllin	3	7,3

**Tabelle 6: Begleitmedikation der NSCLC-Patienten.**

In Abbildung 3 ist der Ablauf der Untersuchung der Kontrollpersonen und der NSCLC-Patienten dargestellt. Begonnen wurde die Studie mit der klinischen Untersuchung. Sieben NSCLC-Patienten wurden in die weitere Betrachtung der Studie nicht einbezogen, da sie aufgrund ihrer stark eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit nicht in der Lage waren, alle Untersuchungen zu absolvieren. Bei vierzig NSCLC-Patienten und 40 Kontrollpersonen konnten die geplanten Untersuchungen stattfinden. Auf den abweichenden Pfeilen ist die Zahl der NSCLC-Patienten dargestellt, welche auffällig reduzierte Parameter aufwiesen. Diesen NSCLC-Patienten wurden in Anbetracht der gezogenen Schlussfolgerungen besondere Aufmerksamkeit zuteil.



# Studienablauf

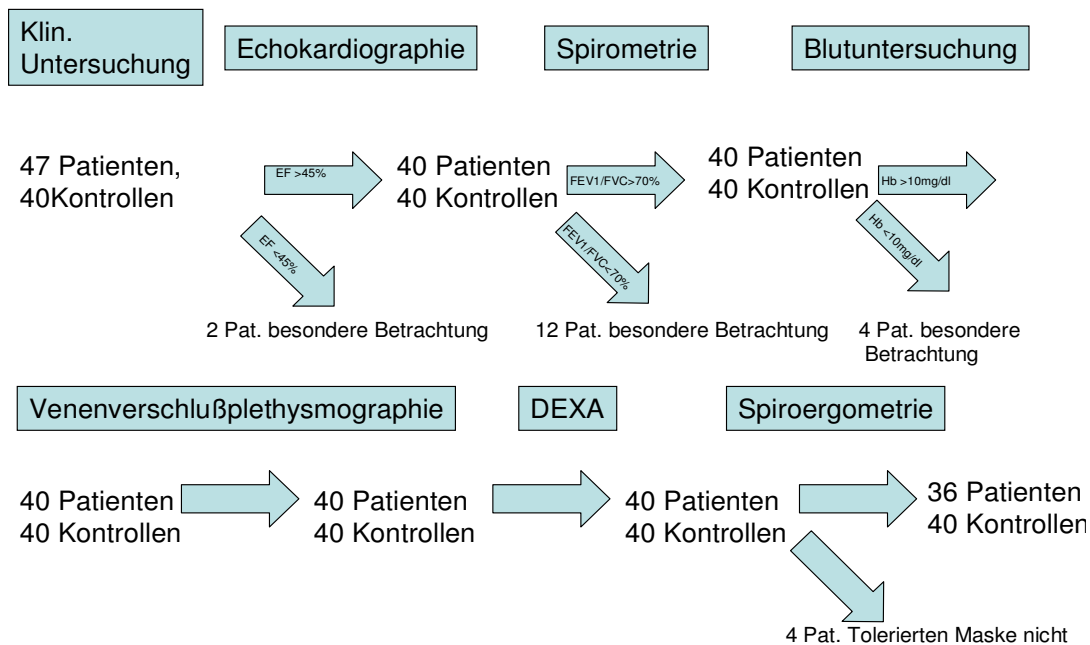


Abbildung 3: Flussdiagramm des Untersuchungsablaufs für die NSCLC-Patienten und die Kontrollpersonen

## 3.5. Laborchemische Untersuchungen

Die laborchemische Untersuchung der Blutproben wurde nach Standardmethoden (Labor 28, Berlin) durchgeführt, um mögliche Abweichungen von der Norm zu erfassen und in die Betrachtung der Körperzusammensetzung und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit einzubeziehen. Zu diesem Zweck wurden ein Differentialblutbild, Elektrolyte (Natrium, Kalium), Kreatinin, Harnsäure, Blutfette (LDL, HDL, TG), Albumin i.S., Gesamteiweiß, Leberwerte (AST, ALT, GGT), Harnstoff und Harnsäure bestimmt (Referenzwerte siehe Tabelle 8 Seite 37). Die venöse Blutentnahme erfolgte am Morgen zwischen neun und elf Uhr nach 10 Minuten Ruhe im Liegen. Ein leichtes Frühstück war erlaubt.

## 3.6. Definition der Anämie

Als Anämie wurde gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Hämoglobin unter 13 g/dl für Männer und unter 12 g/dl für Frauen definiert [72]. Das National Cancer Institute (NCI) definiert eine milde Anämie als Hb zwischen 10 - 12

mg/dl, eine moderate Anämie unterhalb einer Hämoglobinkonzentration von 10 mg/dl und eine schwere Anämie als Hb zwischen 6,5 - 7,9 g/dl [52].

### 3.7. Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung diente zum Ausschluss bzw. Nachweis einer strukturellen Herzerkrankung bei den NSCLC-Patienten und den Kontrollpersonen. Für die echokardiographische Untersuchung wurde ein Echokardiographie-Gerät („Vivid i“, General Electric Inc., USA) verwendet, ein hochauflösendes Gerät neuerer Generation, welches neben Bild (B), kontinuierlichem (CW) und gepulstem (PW) Doppler auch über einen anatomischen M-Mode und Betriebsarten zum Tissue Doppler Imaging und Tissue Tracking Imaging verfügt [73]. Die NSCLC-Patienten wurden in der klassischen Lagerung in Linksseitenlage mit 30° erhöhtem Oberkörper und mit hinter dem Kopf platziertem linkem Arm in körperlicher Ruhe echokardiographiert. Am linken und rechten Arm sowie am linken Fuß wurden Elektroden für die Triggerung des Echokardiographie-Gerätes platziert. Das EKG wurde während der gesamten Untersuchung kontinuierlich abgeleitet.

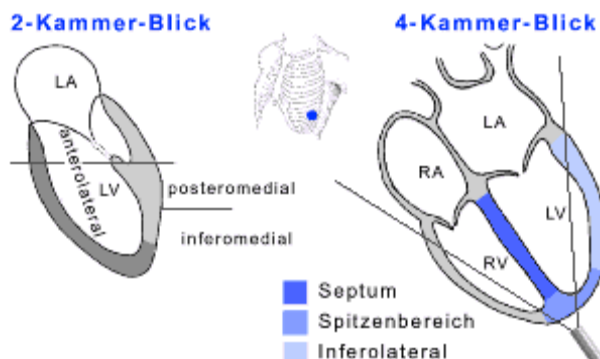
#### Parasternal:

Schallkopfposition: 3.-5. ICR li parasternal



#### Apikal:

Schallkopfposition: Herzspitze, meist 7.-9. ICR vordere Axillarlinie



**Abbildung 4: Schematische Darstellung der echokardiographischen Schnitte durch das Herz. Aus Dorrman / Braun „Klinikleitfaden Innere Medizin“ [74]**

Zunächst erfolgte eine echokardiographische Standarduntersuchung. Dabei wurden zunächst in der parasternalen langen Achse im M-Mode die Vorhofgröße, der

Durchmesser der Aorta ascendens sowie die maximale Öffnung der Aortenklappe bestimmt. Anschließend wurden im M-Mode jeweils systolisch und diastolisch die linksventrikulären Wanddicken, der Durchmesser des linken Ventrikels und sowohl das Fractional Shortening (FS) als auch die Ejektionsfraktion nach Simpson biplan ermittelt [75, 76]. Weiterhin wurden die gemittelten Werte aus den Messungen von 4- und 2-Kammerblick für das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDV und LVESV) bestimmt. Danach erfolgten in der parasternalen kurzen Achse die Beurteilung regionaler Kinetikstörungen und die morphologische Begutachtung der Aorten- und der Pulmonalklappe. Die Mitral- und Trikuspidalklappe wurden im apikalen Vier-Kammer-Blick (siehe Abbildung 4) und die Aortenklappe im Fünf-Kammer-Blick morphologisch beurteilt. Im apikalen Vier-Kammer-Blick wurde das transmitrale Einstromprofil abgeleitet. Dazu wurde das Sample Volume des PW-Dopplers entsprechend der Empfehlung von Köhler und Tataru [77] zwischen die geöffneten Mitralsegel platziert und die Flusskurve abgeleitet. Es wurde die maximale Flussgeschwindigkeit der frühdiastolischen Relaxation (E-Welle) und der durch die Vorhofkontraktion bedingten A-Welle ermittelt. Im Anschluss wurde das Verhältnis aus E-Welle und A-Welle gebildet. [78]. Eine normale linksventrikuläre Funktion wurde definiert durch eine erhaltene systolische Funktion ( $EF > 55\%$ ) [79], das Fehlen signifikanter Wandbewegungsstörungen bzw. den fehlenden Hinweis auf veränderte linksventrikuläre Füllungsdrücke  $E/E' < 15$  [80]. Aufgrund von Veränderungen der Herzlage nach Lungenteilresektion konnte bei drei Patienten keine Echokardiographie in den Standardanlotungen vorgenommen werden [81].

### **3.8. Venenverschlussplethysmographie**

Durch die Venenverschlussplethysmographie wird die Leistungsfähigkeit des Gefäßsystems unter Ruhebedingungen sowie unter Belastung bestimmt. Ziel war es, einen umfassenden Gesamteindruck hinsichtlich der physiologischen Leistungsfähigkeit der NSCLC-Patienten und Kontrollpersonen nicht nur durch die Aussagen der Spiroergometrie zu erhalten, sondern auch durch die Messergebnisse der Funktionsfähigkeit des peripheren Gefäßsystems. Veränderte periphere Blutflüsse gelten seit langem als einer der Hauptindikatoren für eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei der chronischen Herzinsuffizienz [82,83]. Trotz vieler Einschränkungen bleibt die Venenverschlussplethysmographie ein häufig angewandtes Verfahren, um Blutflüsse an Armen und Beinen zu messen [84, 85,

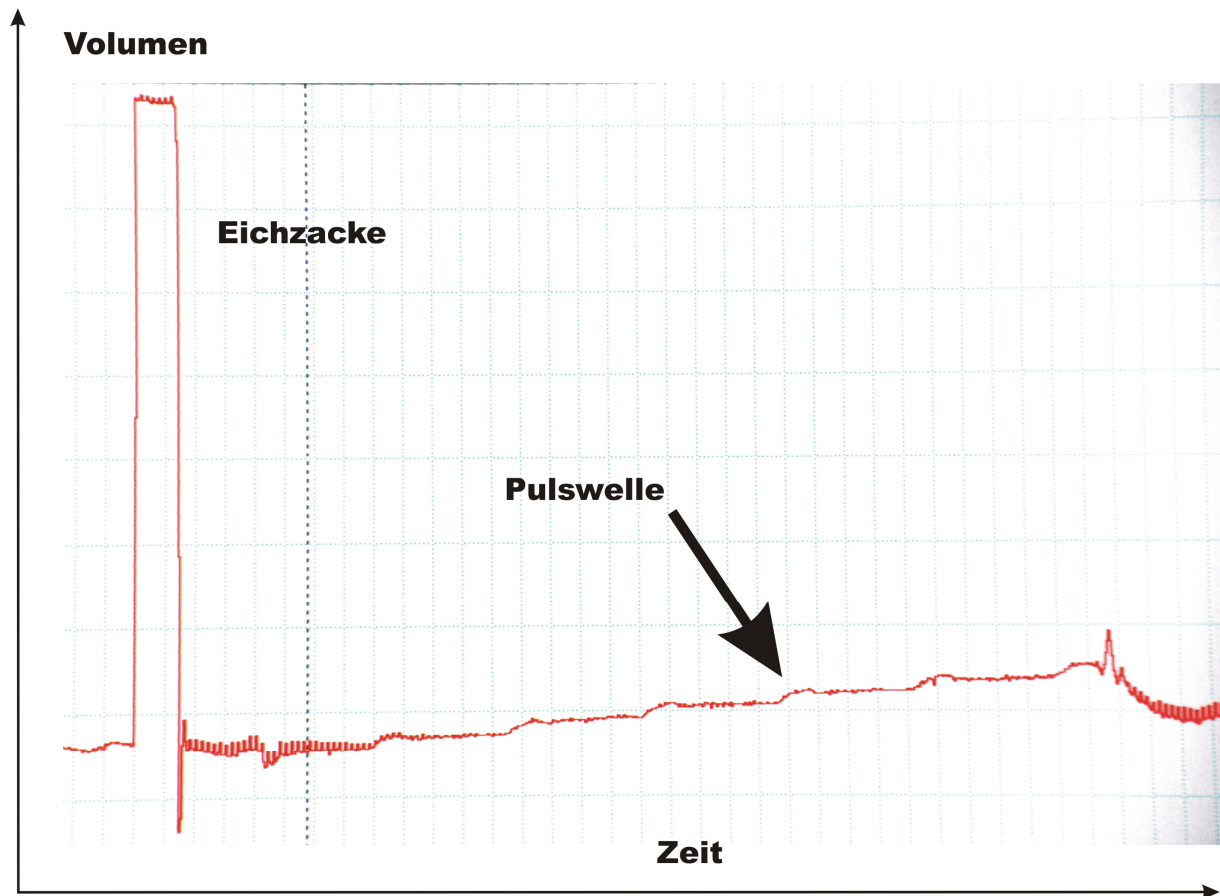
86]. Diese Methode wird als „Goldstandard“ angesehen [87]. Bei diesem Venenverschlussverfahren werden Volumenänderungen an den Armen und Beinen gemessen und in Prozent angegeben. Das in dieser Studie verwendete Gerät war das Modell Hokanson EC6 Plethysmograph der Firma Hokanson Inc., Bellevue, USA. Das Prinzip bei diesem Gerät beruht auf einer Dehnungsmessung mittels einer Quecksilberelektrode. Vor der Untersuchung ruht sich der Proband 10 Minuten in liegender Position aus. Nach Anlegen einer Manschette an Armen und / oder Beinen werden Volumenänderungen in Ruhe nach Aufblasen der Manschette bis zu einem Druck von 40 mmHg gemessen. Nach einer Umrechnung entspricht dieser Wert dem Ruheblutfluss in ml Blut / 100 ml Gewebe / min.



**Abbildung 5: Versuchsaufbau für die Venenverschlussplethysmographie nach Anlage der Druckmanschette am Oberarm und der Quecksilberelektrode am Unterarm.**

Der maximale Blutfluss entsprechend dem postischämischen Blutfluss wird nach einer dreiminütigen Ischämiephase der entsprechenden Extremität gemessen. Hierzu wurde der Manschettendruck drei Minuten lang mit 30 mmHg über dem systolischen Blutdruck gehalten. Nach dem Ablassen des Drucks wird die Manschette erneut auf den Druck von 40 mmHg ( $>ZVD$  (zentraler Venendruck) und  $<$ diastolischer Blutdruck) aufgepumpt und die Messung analog zur Ruhemessung durchgeführt, bis der Blutfluss wieder dem Ruheblutfluss entspricht. Der höchste

gemessene Wert wird als maximaler Blutfluss gewertet. Das gemessene Signal des Plethysmographen wurde auf einen Computer mit der Software Chart for Windows (Chart v 3.4, AD Instruments) aufgezeichnet.



**Abbildung 6: Computerdarstellung einer Ruheblutflussmessung. Zu sehen sind die einzelnen Pulswellen sowie der kontinuierliche Anstieg der Kurve (Volumenzunahme).**

Das System wurde vor jeder Messung mittels eines internen Kalibrierungssignals geeicht. Die Einheit des Signals war vorgegeben als 200 mV (entsprechend 1 %). Die Messung wurde automatisch angegeben in Prozent oder ml / 100 ml / min. Die Steigung (d.h. Veränderung über die Zeit) des Signals wurde mittels der gleichen Software analysiert.

### **3.9. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)**

Die Messung der Körperzusammensetzung war ein wichtiger Teil dieser Arbeit, da die Körperzusammensetzung großen Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit und auf metabolische Veränderungen des Körpers hat. Dieses Messverfahren diente ebenso wie die Spiroergometrie und die Venenverschußplethysmographie der Erfassung der Körperzusammensetzung und der körperlichen Leistungsfähigkeit der

NSCLC-Patienten sowie der Kontrollpersonen. In den letzten Jahren wurde die DEXA-Untersuchung in vielen großen epidemiologischen Studien eingesetzt [88, 89, 90]. Unter anderem findet die DEXA-Untersuchung zunehmend Einsatz in onkologischen Studien [91, 92].

DEXA steht für Dual-energy-X-ray-Absorptiometry. Dieses Verfahren ist das etablierteste Verfahren zur Messung der Knochendichte [93]. Daher wird diese Methode bisher meist im Sinne einer Osteodensitometrie bei Osteoporosepatienten bzw. Osteoporosekandidaten angewandt. Die technischen Details der DEXA-Untersuchung und deren Ausführung sind von Mazess et. al. ausführlich beschrieben und validiert [94, 95, 96]. Das Prinzip des DEXA-Scan beruht auf der Verwendung von Photonen zweier unterschiedlicher Energien von 38 keV und 70 keV. Aus den erhaltenen Absorptionsmustern des untersuchten Körpers wird mittels einer Extinktionsanalyse die genaue Gewebezusammensetzung errechnet. Somit ist eine Differenzierung von Fettgewebe, Muskelmasse und Knochenmasse möglich. Neben der Durchführung eines Ganzkörperscans ist es möglich, Teilbereiche wie Oberkörper oder Extremitäten isoliert zu erfassen [92]. Die DEXA-Technik hat sich nicht nur aufgrund ihrer Reproduzierbarkeit und Einfachheit als Goldstandard der Messung der Körperzusammensetzung gegenüber anderen Methoden durchgesetzt [97], sondern hauptsächlich wegen ihrer realistischen Darstellung der Körperkomponenten.

Vorteile dieser Methode sind ein hohes Maß an Validität, eine niedrige Strahlenbelastung, kurze Scan-Zeiten sowie eine hohe Messgenauigkeit. Die Scan-Zeiten liegen bei ca. 6-10 Minuten pro Proband, wobei die Strahlenbelastung pro Messung und Messort zwischen 10-75  $\mu\text{Sv}$  liegen (Im Durchschnitt ist jeder Mensch auf der Erde einer ionisierenden Strahlung aus natürlichen Quellen in Höhe von 2400  $\mu\text{Sv}/\text{Jahr}$  ausgesetzt. Die Dosis für einmaliges Röntgen beträgt ca. 20  $\mu\text{Sv}$ ). Die Messung besitzt eine Fehlerwahrscheinlichkeit von 1-1,5 % [98]. Zur Anwendung kam in dieser Studie das Gerät „Lunar Prodigy“ der Firma Lunar Radiation Company, Madison, Wisconsin, USA. Während der Messung musste der Proband in einer möglichst ruhigen Rückenlage in einem markierten Bereich liegen, der von den Strahlen erfasst wird

Die DEXA-Technik misst den Körpermineralgehalt, die Magermasse und Körperfett als unabhängige Variablen basierend auf einer Abschwächung der Röntgenstrahlung

durch Körpergewebe. Während Fett- und Knochengewebe gut definierte Kompartimente sind und mittels der DEXA-Untersuchung exakt erfasst werden können, ist die genaue Bestimmung der Magermasse durch die Tatsache erschwert, dass neben der Muskulatur auch der variable Anteil des Körperwassers in die Messung eingeht [99]. In dieser Studie wurde keine weitere Differenzierung der Anteile der Magermasse vorgenommen. Der Einfachheit halber wurde die Magermasse mit der Muskelmasse gleichgesetzt.



Abbildung 7: Untersuchungsaufbau der DEXA-Untersuchung sowie erzeugtes Bildergebniss.

### 3.10. Spiroergometrie und Spirometrie

Zur Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und der Adaptationsfähigkeit des Körpers an eine Belastungssituation mit erhöhtem  $O_2$ -Bedarf und gesteigerter  $CO_2$ -Bildung wurde bei den Studienteilnehmern ein symptombegrenzter Belastungstest in aufrechter Position auf dem Laufband (h/p/cosmos sports & medical GmbH, Nussdorf-Traunstein, Germany) in Form einer Spiroergometrie durchgeführt. Die Belastung erfolgte nach dem modifizierten Naughton-Protokoll [100, 101]. Dabei handelt es sich um einen stufenweise ansteigenden Belastungsplan mit Zunahme von Steigungswinkel und Laufgeschwindigkeit des Bandes im Abstand von 2 Minuten, welcher häufig in der Kardiologie zur Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit herzinsuffizienter Patienten verwendet wird. Der Pneumotachograph wurde täglich auf die

Umgebungsbedingungen (Luftdruck, Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit) eingestellt und auf Fluss und Volumen geeicht (2 % Toleranz bei Abweichung des Messvolumens vom realen Volumen). Die Eichung der O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Analysatoren erfolgte automatisch mit einem Eichgas (12 % O<sub>2</sub>, 5 % CO<sub>2</sub>, 83 % Stickstoff N<sub>2</sub>) und Raumluft als Bezugsgas und wurde bei Nichterreichen der vom Hersteller angegebenen Grenzwerte manuell vorgenommen.

Vor der Belastung wurden FEV<sub>1</sub> und FVC bzw. FEV<sub>1</sub>/FVC entsprechend den Bestimmungen der European Community for Steel and Coal (ECSC) [102] spirometrisch bestimmt und das maximale Minutenvolumen errechnet ( $MVV = 41 \times FEV_1$ ) [103]. Die Messungen erfolgten am ausgeruhten, bequem in aufrechter Position stehenden Patienten, der bei mittels einer Klammer verschlossenen Nase mit den Lippen und Schneidezähnen das Mundstück des Pneumotachographen fest umschlossen hielt. Da die Untersuchungen stark mitarbeitersabhängig sind, wurden stets drei, bei Nichterreichen des Referenzwertes oder stark schwankenden Ergebnissen auch mehr Versuche durchgeführt. Außerdem sollte die Expirationszeit beim FEV<sub>1</sub>-Manöver nicht weniger als 6 Sekunden betragen, und es sollte sich ein expiratorisches Plateau erkennen lassen [104]. Das jeweils beste Ergebnis wurde für das Protokoll ausgewählt. Um den Einfluss von sehr großen oder kleinen Körpervolumina auszugleichen, wurden das Gewicht und die Körpergröße des Patienten und der Kontrollperson in den Voreinstellungen berücksichtigt [105]. Als Normalbereich für VC und FEV<sub>1</sub> wurden Werte zwischen 85 % und 120 % der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der European Community for Steel and Coal betrachtet. Als grenzwertig eingeschränkt galt 80-84 %, als leichtgradig eingeschränkt 65-79 %, als mittelgradig 50-64 % und als hochgradig eingeschränkt <49 % [102, 106]. Unter EKG-Kontrolle (12-Kanal-EKG: Welch Allyn, Skaneateles, NY, USA) wurden während der Untersuchung über eine luftdicht am Kopf fixierte Maske kontinuierlich die O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Konzentrationen in der Ein- und Ausatemluft sowie das Atemzugvolumen berechnet (Cardiopulmonary Exercise System CPX/ P, Medical Graphics, St. Paul/ MN, USA). Vor, während und bis 5 Minuten nach der Belastung wurden Blutdruckkontrollen durchgeführt. Direkt nach Abbruch der Belastung wurde die Abbruchsursache erfragt und im Protokoll festgehalten. Die Untersuchung sollte bis zur maximalen Belastbarkeit (z.B. Erschöpfung oder Dyspnoe, Schwindel, Herzschmerzen, Waden- oder Gelenkschmerzen, Krämpfe) durchgeführt werden, wenn nicht objektive Abbruchkriterien zur Beendigung der



Belastung bewegten [105]. Dazu gehörten ST-Senkung, ST-Hebung, Angina pectoris, zunehmende oder schwerwiegende Rhythmusstörung, Auftreten eines Schenkelblocks, AV- oder SA Blocks  $> 1^\circ$ , Blutdruckabfall oder fehlender systolischer Blutdruckanstieg, Blutdruckanstieg  $\geq 240$  mmHg systolisch /  $\geq 120$  mmHg diastolisch, fehlender Frequenzanstieg, muskuläre Erschöpfung und das Erreichen der maximalen Herzfrequenz ( $220 - \text{Lebensalter}$ ) [2, 31]. So wurden Graphen erstellt, in denen der belastungsabhängige Verlauf der Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ), der  $\text{CO}_2$ -Abgabe ( $\text{VCO}_2$ ), des Atemminutenvolumens (VE) und der Herzfrequenz dargestellt wurden. Die maximale  $\text{O}_2$ -Aufnahme ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) ist die  $\text{O}_2$ -Aufnahme, die trotz weiteren Belastungsanstiegs nicht mehr gesteigert werden kann. Sie liegt immer über der anaeroben Schwelle und wird im Plot von  $\text{VO}_2$  zur Belastungsdauer als ein Plateau von  $\text{VO}_2$  erkennbar, während  $\text{VCO}_2$  weiter ansteigt. Wurde die Untersuchung wegen subjektiver oder objektiver Beschränkung der Belastbarkeit oder fehlender Motivation vor Erreichen dieses Plateaus abgebrochen, so wurde zur Beurteilung der Belastbarkeit die höchste erreichte Sauerstoffaufnahme verwendet, die zwar niedriger als  $\text{VO}_{2\text{max}}$  ist, bei stetig ansteigender Belastung dieser aber sehr nahe kommt [31].

Ein im Gegensatz zu  $\text{VO}_{2\text{max}}$  nicht willkürlich beeinflussbarer Faktor zur Bestimmung der Belastbarkeit ist die anaerobe Schwelle. Sie ist definiert als die Sauerstoffaufnahme, oberhalb der die aerobe Energiegewinnung durch anaerobe Mechanismen unterstützt werden muss und der Laktatspiegel im Blut ansteigt. Da bei vermehrtem Laktatanfall im Rahmen der respiratorischen Kompensation die  $\text{CO}_2$ -Abgabe ( $\text{VCO}_2$ ) stärker ansteigt als die Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ), kann man in einer graphischen Darstellung der beiden Größen gegeneinander („plot“) anhand der Steigungsänderung in der sonst linearen Beziehung die anaerobe Schwelle bestimmen (V-Slope-Methode) [31, 107].  $\text{VO}_{2\text{AT}}$  entspricht der  $\text{O}_2$ -Aufnahme an der anaeroben Schwelle, ermittelt anhand der V-Slope-Methode unter Mitberücksichtigung der endexpiratorischen Gaskonzentrationen. Die Atemeffizienz beschreibt den Zusammenhang zwischen Ventilation und  $\text{CO}_2$ -Abgabe. Zu Beginn der Belastung steht die  $\text{CO}_2$ -Abgabe in einem linearen Verhältnis zur Ventilation. Bei anhaltender Belastung kommt es durch die Stimulation des Atemzentrums zur stärkeren Zunahme der Ventilation, und das Verhältnis wird nicht-linear [100]. Die Atemeffizienz ermittelt sich aus der Steigung (engl.: slope) der Regressionsgrade für den Plot der Ventilation gegen die  $\text{CO}_2$ -Abgabe (Steigung  $\text{VE}/\text{VCO}_2 =$

respiratorischer Quotient) im linearen Teil der Belastungsuntersuchung [108]. Eine große Steigung  $VE/VCO_2$  zeigt den Bedarf einer vermehrten Ventilation um die gleiche Menge  $CO_2$  aus dem Kreislauf zu entfernen, beziehungsweise zeigt, dass bei konstanter Ventilation nur eine geringere Menge  $CO_2$  abgeatmet werden kann und somit eine niedrigere Atemeffizienz vorliegt. Daneben wurden maximale Ventilation ( $VE_{max}$ ), errechnetes maximales Minutenvolumen (MVV), relative breathing reserve ( $VE/MVV$ ), maximales Atemzugvolumen ( $VT_{max}$ ),  $VT_{max}/VC$ , maximale Atemfrequenz, maximale Herzfrequenz, Belastungsdauer und Abbruchgrund dokumentiert und für die statistische Auswertung verwendet.  $VO_{2max}$ ,  $VO_{2AT}$  und Steigung  $VE/VCO_2$  wurden in absoluten Werten sowie in Prozent von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten [100] ausgedrückt. Für  $VO_{2max}$  und  $VO_{2AT}$  wurden Werte kleiner 80% der Referenzwerte, für  $VE/VCO_2$  Werte größer 120 % der Referenzwerte als pathologisch betrachtet [109].

### **3.11. Datenverarbeitung und Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms StatView 4.5<sup>®</sup> für PC des SAS Institute, Cary, NC, USA. Bei Merkmalen wie z. B. der NYHA Klasse oder bestimmten Erkrankungen, die als kategoriale oder dichotome Variable beschrieben werden, wurden Häufigkeitsverteilungen mit Hilfe des  $\chi^2$  Tests untersucht (Beispiel: NYHA Klasse, Geschlecht, COPD, Kachexie).

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde die Normalverteilung kontinuierlicher Variablen untersucht. Kontinuierliche, normal verteilte Merkmale wurden mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben für den Vergleich zwischen zwei Gruppen benutzt.

Soweit nicht anders angegeben sind alle Angaben Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  wurde als statistisches Signifikanzniveau angenommen. Es werden Boxplots mit Angabe des Medians, und der 25. und 75. Perzentile dargestellt. Alle in den Boxplots angegebenen p-Werte sind mit dem t-Test ermittelt worden.

## 4. Ergebnisse

Die Kontrollpersonen und die NSCLC-Patienten hatten eine vergleichbare Altersstruktur und Körpergröße (Tabelle 7).. Die NSCLC-Patienten und Kontrollpersonen wiesen zudem eine vergleichbare Geschlechterverteilung auf ( $\chi^2$ -Test;  $p > 0,5$ ). Hinsichtlich des Rauchverhaltens unterschieden sich die NSCLC-Patienten von der Gruppe der Kontrollpersonen erheblich: Die NSCLC-Patienten hatten im Mittel  $37,7 \pm 3,8$  PY und die Kontrollpersonen im Mittel  $2,4 \pm 1,0$  PY ( $p < 0,0001$ ), wobei unter den NSCLC-Patienten vier lebenslange Nichtraucher und in der Gruppe der Kontrollpersonen 28 lebenslange Nichtraucher waren.

Parameter	Kontrollpersonen (n=40)	NSCLC-Patienten (n=40)	p-Wert
Alter [Jahre]	$60,8 \pm 1,7$	$60 \pm 1,4$	$> 0,5$
weiblich/männlich	15 (37 %) / 25 (63 %)	16 (39 %) / 24 (61 %)	$> 0,5$
Gewicht [kg]	$77,9 \pm 2,3$	$72,6 \pm 2,4$	0,11
Körpergröße [m]	$1,7 \pm 0,01$	$1,7 \pm 0,02$	0,12
Packungsjahre [PY]	$2,4 \pm 1$	$37,7 \pm 3,8$	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>
Lebenslange Nichtraucher	28 (68,3 %)	4 (9,8 %)	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>
Herzfrequenz [1/min]	$66,2 \pm 2,5$	$78,2 \pm 2,5$	<b>0,0011</b>
sys. RR [mmHg]	$125,1 \pm 3,9$	$121,6 \pm 3,1$	0,49
diast. RR [mmHg]	$78,2 \pm 1,7$	$74,8 \pm 1,8$	0,18

Tabelle 7: Beschreibung der Studienpopulation

### 4.1. Laborchemische Untersuchung

#### 4.1.1. Hämoglobinkonzentration

Die NSCLC-Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant niedrigere Hämoglobinwerte (Abb. 8). Die Hämoglobin Werte der NSCLC-Patienten zeigten eine größere Streuung als die der Kontrollpersonen.

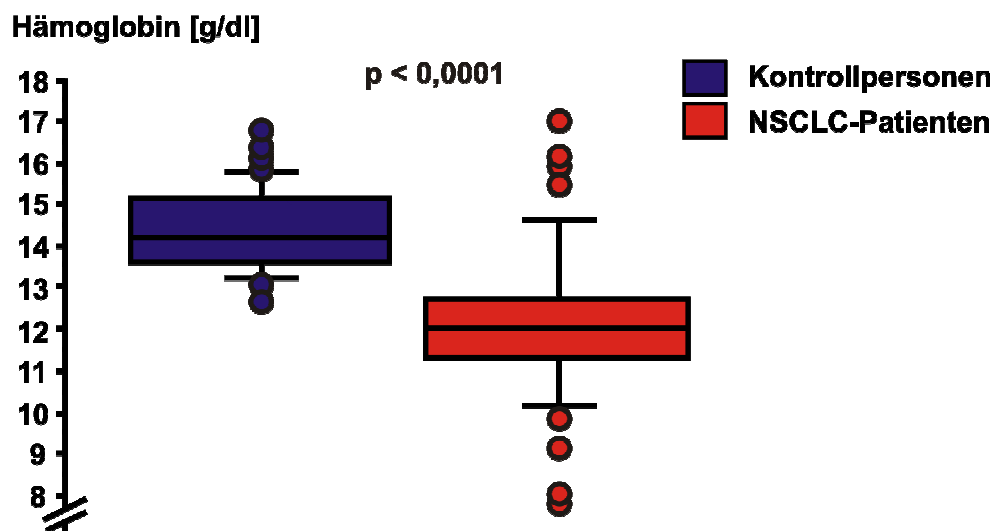


Abbildung 8: Hämoglobinkonzentration bei Kontrollpersonen und NSCLC-Patienten

Unter Anwendung der Anämie-Definition der WHO (Hb < 13,0 g/dl bei Männern und 12,0 mg/dl bei Frauen) fand sich eine Anämie bei insgesamt fünfundzwanzig NSCLC-Patienten (62,5 %), darunter sieben Frauen (43,75 %) und achtzehn Männer (75 %), jedoch bei keiner der Kontrollpersonen. Die mittlere Hämoglobinkonzentration der NSCLC-Patienten lag bei  $12,2 \pm 0,3$  g/dL und damit 2,3 g/dL niedriger als der Mittelwert für die Gruppe der Kontrollpersonen ( $14,4 \pm 0,2$  g/dL;  $p < 0.001$ ). Nach NCI-Definition hatten 15 NSCLC-Patienten eine milde, zwei eine moderate und eine NSCLC-Patientin eine schwere Anämie. Legt man die National Cancer Institute (NCI)-Definition bei der vorliegenden Population zugrunde, so ergab sich ein Anteil von 45 % anämischen NSCLC-Patienten [52].

Die Erythrozyten-Indices waren nicht reduziert. Es lag bei 63 % der anämischen NSCLC-Patienten eine normochrome, normozytäre Anämie vor. Wie erwartet ergaben sich signifikant niedrigere Werte auch für die Erythrozytenzahl, den Hämatokrit und die MCHC ( $p < 0.0001$ ). Die Annahme, dass die aktuell bei einundzwanzig NSCLC-Patienten durchgeführte Chemotherapie alleine verantwortlich für die erniedrigte Hämoglobinkonzentration war, konnte im  $\chi^2$ -Test nicht bestätigt werden ( $p = 0,16$ ). Tabelle 8 stellt weitere laborchemische Erythrozytenparameter dar. Aus Abbildung 9 ist ersichtlich, dass acht NSCLC-Patienten und eine Kontrollperson einen erhöhten Anteil hypochromer Erythrozyten aufwiesen (Referenzwert: < 2,5 %).

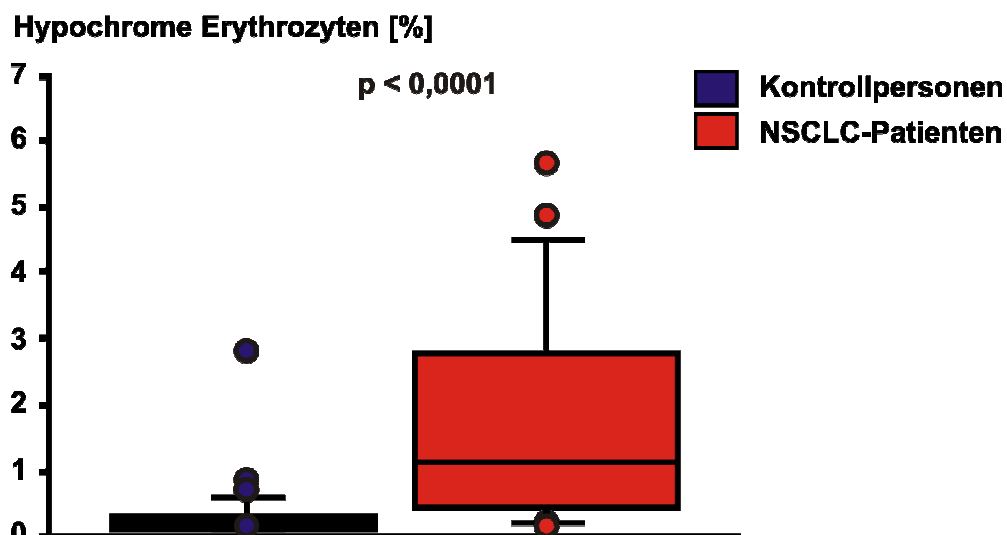


Abbildung 9: Hypochrome Erythrozyten bei Kontrollpersonen und den NSCLC- Patienten in Prozent.

#### 4.1.2. Albuminkonzentration im Serum

Die Albuminkonzentration im Serum (i.S.) der NSCLC-Patienten war signifikant niedriger als die der Kontrollpersonen (Abbildung 10). Die mittlere Albuminkonzentration der NSCLC-Patienten lag am unteren Rand des Normbereichs die der Kontrollen dagegen im Normbereich. Damit betrug die mittlere Konzentrationsdifferenz 3,8 g/l. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ).

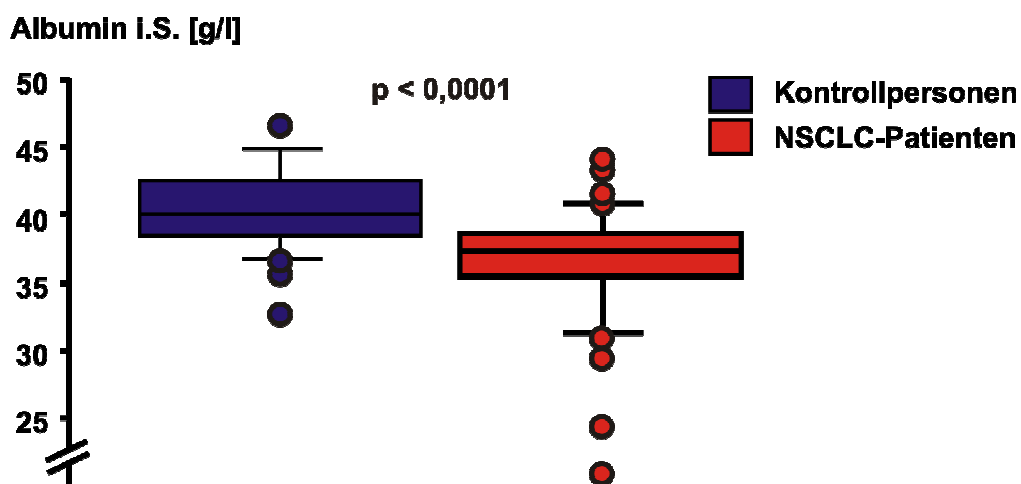


Abbildung 10: Albuminkonzentration im Serum [g/l] der Kontrollpersonen und der NSCLC-Patienten.

Acht NSCLC-Patienten lagen außerhalb des Normbereichs. Von diesen acht NSCLC-Patienten waren fünf kachektisch. Die Albuminkonzentration i.S. der NSCLC-Patienten streute wesentlich stärker um den Mittelwert als die der Kontrollpersonen. Eine Kontrollperson unterschritt mit 32,7 g/l den Normbereich (siehe Tabelle 8).

<b>Merkmal</b>	<b>Referenzbereich</b>	<b>Kontrollpersonen (n = 40)</b>	<b>NSCLC-Patienten (n = 40)</b>	<b>p-Wert</b>
Gesamteiweiß [g/dl]	6,6-8,7	7,01 ± 0,1	6,9 ± 0,1	0,15
Albumin i.S. [g/dl]	35-52	40,3 ± 0,5	36,6 ± 0,7	<b>&lt; 0,0001</b>
γ GT [U/l]	< 66	28,8 ± 3,5	75,0 ± 16,0	<b>0,016</b>
AST [U/l]	< 50	26,5 ± 0,9	28,2 ± 2,4	0,49
ALT [U/l]	< 50	26,3 ± 2,2	29,3 ± 3,4	0,47
Gesamtcholesterin [mg/dl]	< 200	207,6 ± 5,5	206 ± 8,5	0,87
LDL [mg/dl]	< 160	120,6 ± 4,7	117,12 ± 7,2	0,69
HDL [mg/dl]	< 54	59,7 ± 2,3	58,8 ± 3,0	0,82
LDL/HDL-Quotient	>1,04	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2	0,64
Triglyceride [mg/dl]	< 200	142,1 ± 13,0	150,5 ± 12,6	0,64
Harnsäure [mg/dl]	3,4-7,0	5,2 ± 0,2	4,7 ± 0,2	0,15
Harnstoff [mg/dl]	10-50	38,3 ± 4,5	34,9 ± 2,3	0,5
Kreatinin [mg/dl]	< 1,16	0,9 ± 0,02	0,8 ± 0,04	0,06
Natrium [mmol/l]	133-145	141,5 ± 0,3	138,1 ± 0,6	<b>&lt; 0,0001</b>
Kalium [mmol/l]	3,5-5,1	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	0,38
Leukozyten [G/l]	♂ 4,0-10,0; ♀ 3,6-10,2	6,5 ± 0,3	6,1 ± 0,5	0,56
Erythrozytenzahl [T/l]	♂ 4,3-6; ♀ 3; 3,9-5,2	4,7 ± 0,1	4,03 ± 0,1	<b>&lt; 0,0001</b>
Hämoglobinwert [g/dl]	♂ 14-18; ♀ 12,0-15,4	14,4 ± 0,2	12,2 ± 0,3	<b>&lt; 0,0001</b>
MCH [pg]	♂ 28-34; ♀ 27,0-33,5	30,92 ± 0,3	30,3 ± 0,4	0,18
MCHC [g/dl]	♂ 32-36; ♀ 31,5-36	34,3 ± 0,2	33,4 ± 0,2	<b>0,002</b>
Hämatokrit [%]	♂ 43-55; ♀ 35,5-45	42,0 ± 0,4	36,4 ± 0,9	<b>&lt; 0,0001</b>
MCV [fl]	♂ 83-103; ♀ 80-99	90,2 ± 0,8	89,2 ± 2,0	0,61
Thrombozyten [G/l]	♂ 150-420; ♀ 150-370	224,3 ± 8,2	248,4 ± 13,7	0,13
hypochrome Erythrozyten [%]	< 2,5	0,3 ± 0,1	2,1 ± 0,5	<b>0,002</b>

**Tabelle 8: Laborchemische Parameter der Kontrollpersonen und der NSCLC-Patienten.**

## 4.2. Körperzusammensetzung

Das Gesamtkörpergewicht der NSCLC-Patienten war im Mittel um 5,3 kg niedriger als das der Kontrollpersonen, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (Tabelle 9). Der Body Mass Index (BMI) [kg/m<sup>2</sup>] war bei NSCLC-Patienten im Vergleich mit dem der Kontrollpersonen nicht signifikant niedriger.

<b>Merkmal</b>	<b>Kontrollpersonen (n = 40)</b>	<b>NSCLC-Patienten (n = 40)</b>	<b>p-Wert</b>
Körpergewicht [kg]	77,9 ± 2,3	72,6 ± 2,4	0,11
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,4 ± 0,5	24,8 ± 0,7	0,52
Magermasse [kg]	53,3 ± 1,8	47,5 ± 1,4	<b>0,013</b>
Magermasse [%]	68,5 ± 1,5	66,6 ± 1,7	0,4
Magermasse Rumpf [kg]	25,3 ± 0,8	24,1 ± 0,8	0,26
Magermasse Extremitäten [kg]	24,2 ± 0,9	19,8 ± 0,6	<b>0,0002</b>
Fett [kg]	21,7 ± 1,3	22,6 ± 1,8	0,69
Fett Extremitäten[kg]	8,3 ± 0,5	8,9 ± 0,7	0,52
Körperfett [%]	28,9 ± 1,6	31,0 ± 1,8	0,37
Fett Rumpf [kg]	12,5 ± 0,9	12,9 ± 1,1	0,8
BMC [kg]	2,9 ± 0,1	2,6 ± 0,1	<b>0,042</b>

**Tabelle 9: Körperzusammensetzung der Kontrollpersonen und der NSCLC-Patienten.**

Die NSCLC-Patienten hatten im Mittel 5,8 kg weniger Muskelmasse als die Kontrollpersonen (Abbildung 11). Auffällig war, dass zwei NSCLC-Patienten über mehr Muskelmasse verfügten als der Durchschnitt der Kontrollpersonen. Die Muskelmasse an den Extremitäten der NSCLC-Patienten war deutlicher als die Gesamtmuskelmasse vermindert, im Durchschnitt um 4,4 kg. Hier fällt besonders ein NSCLC-Patient mit einer gegenüber den Kontrollpersonen überdurchschnittlich hohen Muskelmasse an den Extremitäten auf. Weiterhin ist die starke Streuung der Muskelmasse der Kontrollpersonen auffällig.

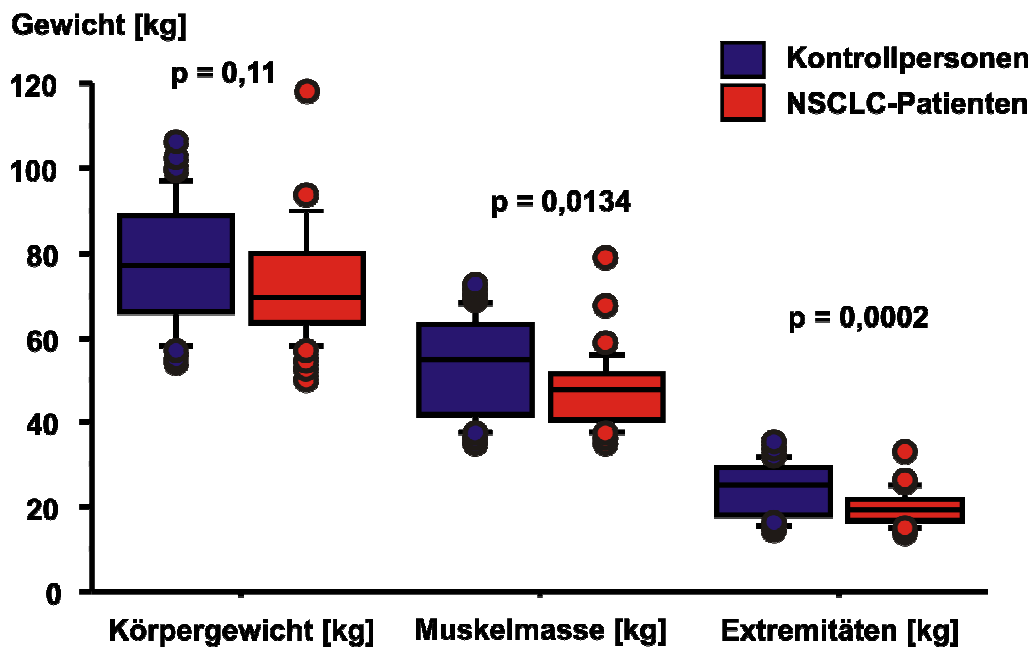


Abbildung 11: Körperzusammensetzung [kg] der Kontrollpersonen und der NSCLC- Patienten. Der mittlere Knochenmineralgehalt der NSCLC-Patienten war signifikant um durchschnittlich 0,213 kg vermindert (Abbildung 12). Hier zeigte sich eine homogene Verteilung um den Mittelwert bei den Kontrollpersonen und den NSCLC-Patienten.

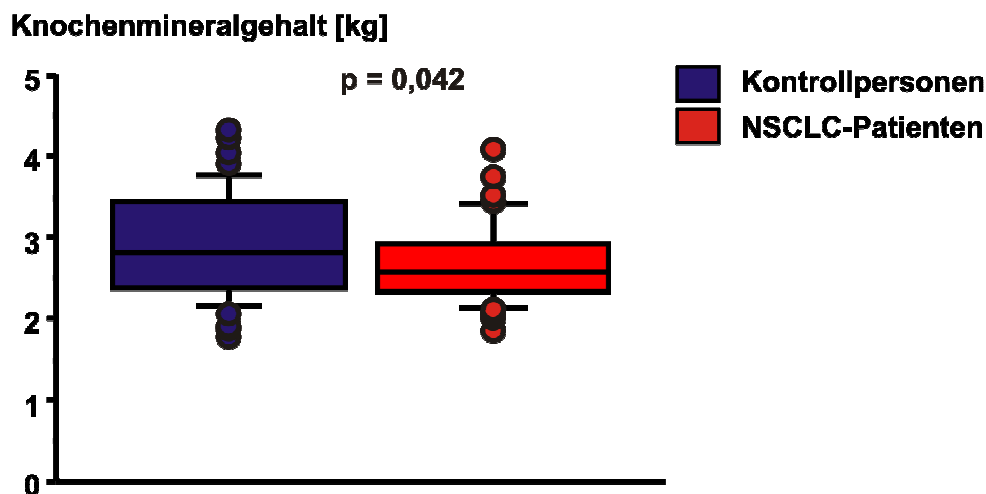


Abbildung 12: Knochenmineralgehalt [kg] der Kontrollpersonen und NSCLC-Patienten.

### 4.3. Venenverschlussplethysmographie

Die Blutflüsse der NSCLC-Patienten waren verglichen mit denen der Kontrollpersonen deutlich reduziert (Abbildung 13). Auffällig ist hier, dass einige der NSCLC-Patienten Ruheblutflüsse weit oberhalb derer der gesunden Kontrollpersonen aufwiesen.



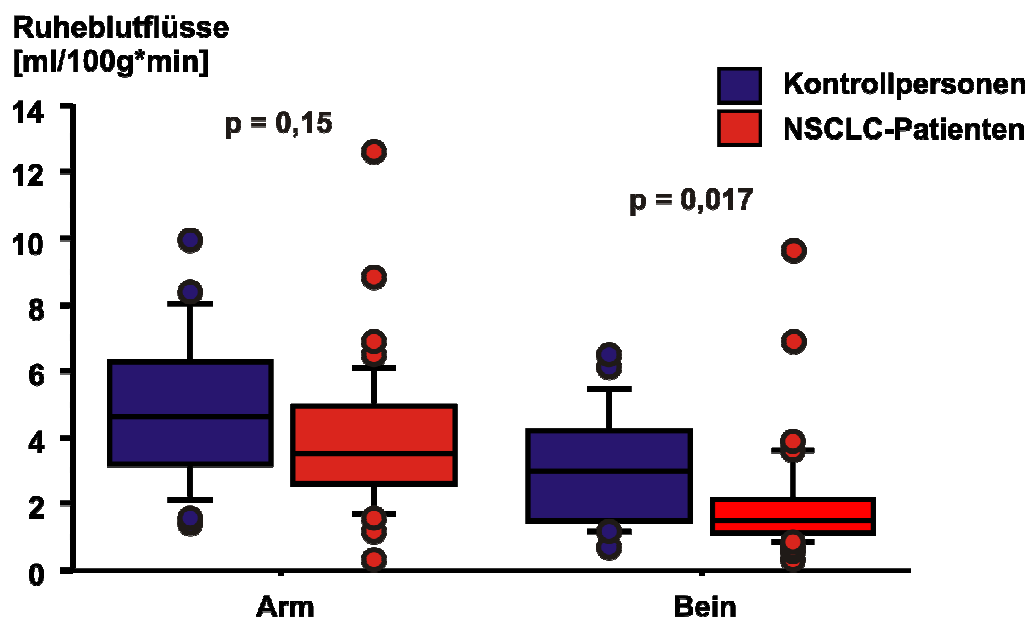


Abbildung 13: Ruheblutflüsse bei Kontrollpersonen und NSCLC-Patienten [ml/100g\*min].

Die gemessenen Werte für die Ruheblutflüsse am Arm der NSCLC-Patienten hingegen waren nicht signifikant vermindert gegenüber denen der Kontrollpersonen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich für die postischämischen Blutflüsse am Bein (Abbildung 14). Auffällig war, dass einige der NSCLC-Patienten postischämische Blutflüsse oberhalb des Mittelwertes der Kontrollpersonen hatten.

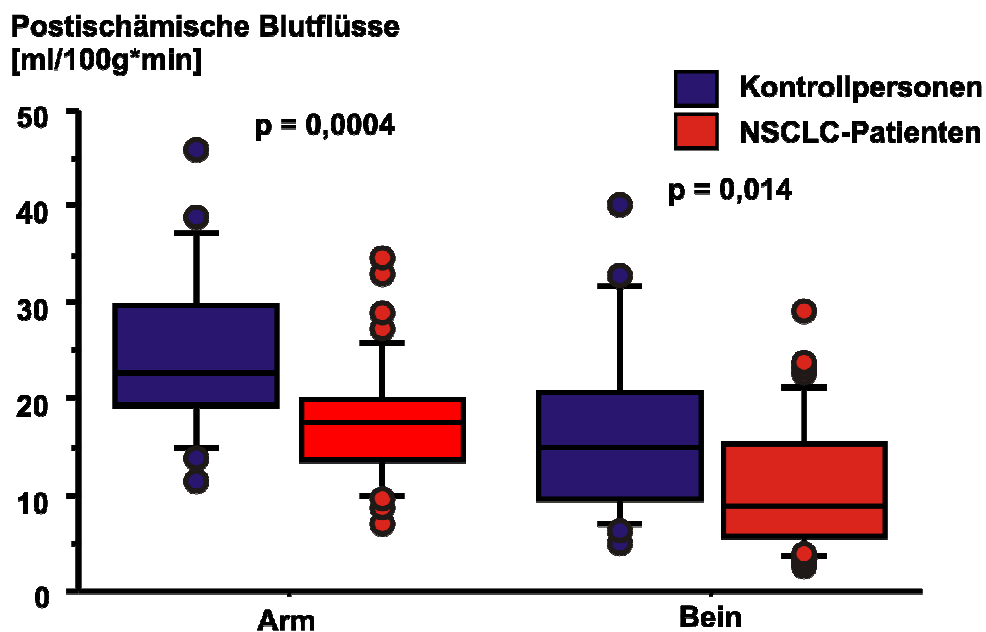


Abbildung 14: Postischämischer Blutfluss [ml/100g\*min] bei NSCLC-Patienten und Kontrollpersonen.

#### 4.4. Echokardiographie

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Kontrollpersonen und NSCLC-Patienten unterschied sich nicht signifikant; hier wurde jedoch ein Trend hinsichtlich erniedrigter LVEF bei den NSCLC-Patienten sichtbar (Abbildung 15). Bei drei NSCLC-Patienten fand sich eine leichtgradig eingeschränkte LVEF. Zwei NSCLC-Patienten wiesen eine mittelgradige Reduktion ihrer LVEF < 45 % auf.

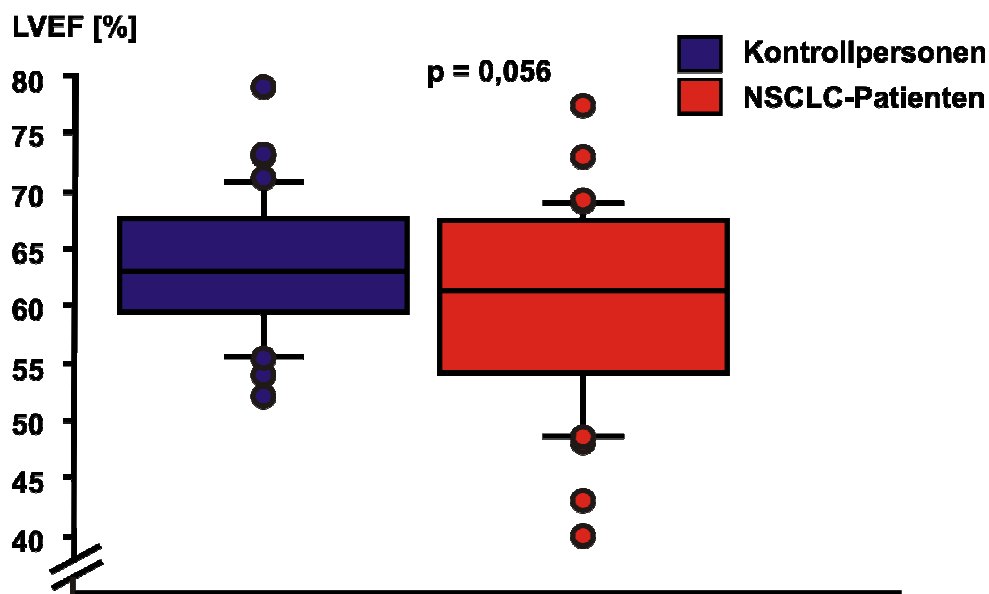


Abbildung 15: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%] bei NSCLC-Patienten und Kontrollpersonen.

Unter den vierzig untersuchten NSCLC-Patienten fanden sich bei 35 NSCLC-Patienten lediglich Klappenveränderungen ersten Grades. Drei NSCLC-Patienten hatten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz zweiten Grades. Jeweils ein NSCLC-Patient hatte eine Mitralklappen- bzw. eine Aortenklappeninsuffizienz zweiten Grades. Bei fünf NSCLC-Patienten ließ sich die Trikuspidalklappenfunktion wegen unzureichender Schallbarkeit nicht bestimmen. Unter den Herzdimensionsparametern war bei den NSCLC-Patienten lediglich der linksatriale Durchmesser (LAD) im Mittel um 1,9 mm vergrößert, was jedoch noch innerhalb des Normbereichs von < 40 mm lag. Alle weiteren Echoparameter zeigten keinen signifikanten Unterschied gegenüber denen der Kontrollpersonen. Es ergab sich kein Anhalt für ein gehäuftes Auftreten einer systolischen Dysfunktion in der Gruppe der NSCLC-Patienten. Weiterhin ergaben sich zwischen den NSCLC-Patienten und Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter des linksventrikulären Einstroms E, A, E/A, IVRT. Es war kein Unterschied bezüglich der

linksventrikulären Füllungsdrücke, ersichtlich aus dem errechneten Verhältnis  $E/E'$ , im Vergleich beider Gruppen festzustellen. Die gemessenen echokardiographischen Parameter sind in Tabelle 10 aufgeführt [110].

Merkmal	Kontrollpersonen (n = 40)	NSCLC-Patienten (n = 40)	Normwerte	p-Wert
Aortenwurzel [mm]	31,7 ± 0,8	31,3 ± 0,8	< 40	0,76
LAD [mm]	37,7 ± 0,9	34,6 ± 0,8	< 40	<b>0,013</b>
LVEDD [mm]	48,6 ± 1,0	46,1 ± 1,6	40-55	0,18
LVESD [mm]	32,1 ± 1,2	32,3 ± 1,7	Variabel	0,93

Tabelle 10: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung bei NSCLC-Patienten und Kontrollpersonen.

#### 4.5. Spirometrie

Die spirometrisch ermittelten Werte der NSCLC-Patienten verglichen mit denen der Kontrollpersonen waren im Mittel signifikant reduziert (Abbildung 16). Bei den NSCLC-Patienten war die forcierte Vitalkapazität (FVC) mit im Mittel 81,7 % des Normwertes noch im grenzwertigen Normbereich (80-84 %). Drei NSCLC-Patienten zeigten eine hochgradig eingeschränkte FVC, zehn eine mittel- bis leichtgradig reduzierte FVC und fünf NSCLC-Patienten eine grenzwertig eingeschränkte FVC.

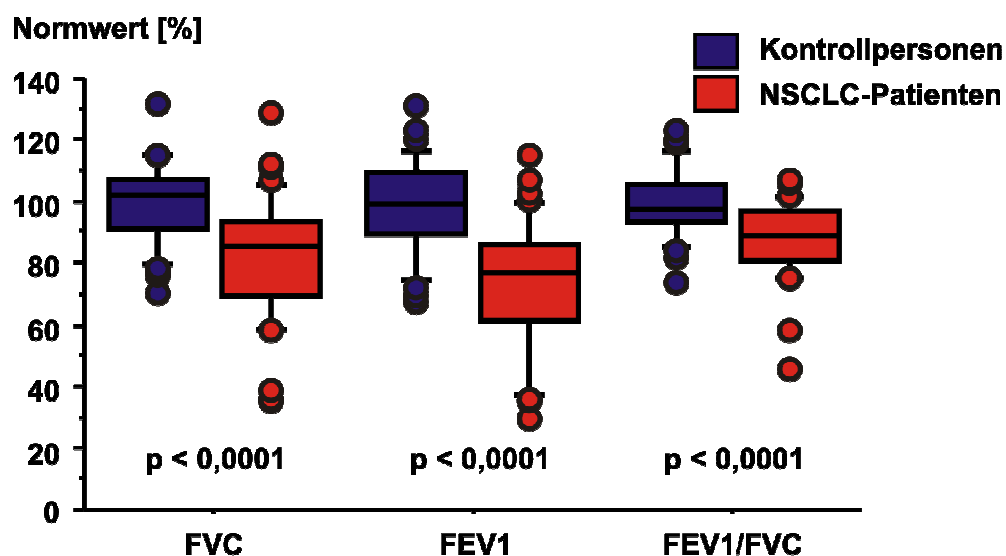


Abbildung 16: FVC, FEV1 und FEV1/FVC der Kontrollpersonen und der NSCLC-Patienten in Prozent des zu erwartenden Normwertes.

Die forcierte FEV1 der NSCLC-Patienten unterschritt mit im Mittel 73,4 % den Normwert für Gesunde (> 85 %). Zwei NSCLC-Patienten waren diesbezüglich grenzwertig eingeschränkt (80 - 84 %), dreizehn NSCLC-Patienten leicht- (65 - 79 %) bis mittelgradig (50 - 64 %) und sechs NSCLC-Patienten hochgradig eingeschränkt (< 49 %). Weiterhin ist zu erwähnen, dass fünf Kontrollpersonen den Normwert unterschritten [106]. Der Tiffenau-Index (FEV1/FVC) lag im Mittel mit 77,2 % des Sollwertes signifikant unterhalb dessen, was die Kontrollpersonen erreichten. Aufgrund der spirometrischen Konstellation wurde bei zwölf NSCLC-Patienten (29,2 %) eine Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einem Verhältnis von FEV1/FVC

< 70 % bestätigt. Die Einteilung nach GOLD ergab für zwei NSCLC-Patienten ein COPD Stadium I, weitere sieben NSCLC-Patienten wurden dem GOLD Stadium II zugeteilt, und drei NSCLC-Patienten hatten eine schwere COPD im GOLD Stadium III [111]. Diese zwölf COPD NSCLC-Patienten zeigten bezüglich ihres Rauchverhaltens, ausgedrückt in Packungsjahren (PY), einen signifikanten Unterschied verglichen mit den nicht an einer COPD erkrankten NSCLC-Patienten. Eine Lappenresektion sowie eine Pneumektomie hatten keinen signifikanten Einfluss auf die spirometrischen Parameter.

Für die NSCLC-Patienten mit einer COPD zeigte sich im  $\chi^2$ -Test kein gehäuftes Vorkommen einer Kachexie oder einer Lungenteilresektion. Allerdings konnte hinsichtlich des Rauchverhaltens ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,047$ ) zwischen den zusätzlich an einer COPD erkrankten NSCLC-Patienten und den NSCLC-Patienten ohne COPD festgestellt werden (Abbildung 17). Die NSCLC-Patienten mit einer COPD gaben  $49,3 \pm 5,5$  Packungsjahre (PY) in der Anamnese an, die ohne eine COPD 32,9 PY. In der Patientengruppe ohne COPD befand sich der stärkste Raucher. Weitere zwei NSCLC-Patienten mit deutlich stärkerem Tabakkonsum als der Durchschnitt der NSCLC-Patienten mit einer COPD waren ebenfalls in dieser Gruppe.

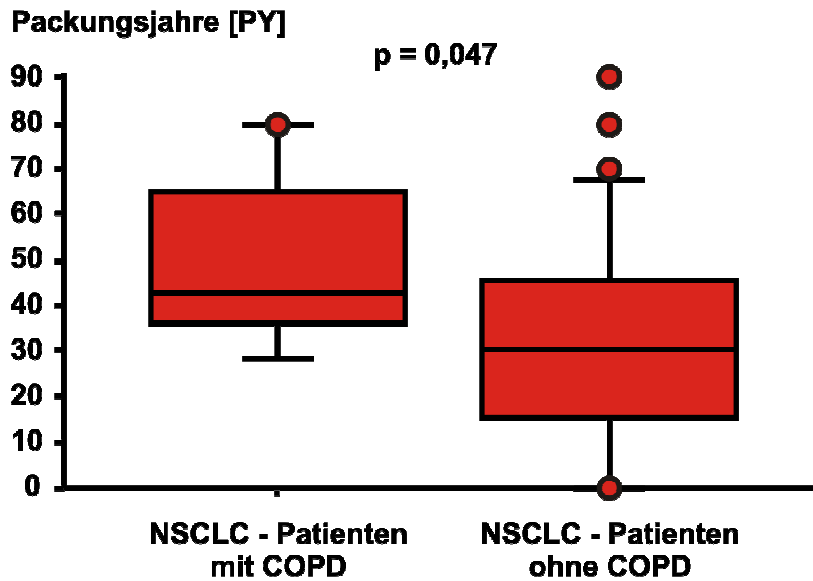


Abbildung 17: Packungsjahre der NSCLC-Patienten mit COPD und ohne COPD.

#### 4.6. NYHA Einteilung der NSCLC-Patienten

Die individuell erfragte Leistungsfähigkeit der NSCLC-Patienten und daraufhin erfolgte Einteilung auf die Klassen der New York Heart Association (NYHA) functional class zeigte eine hohe Übereinstimmung zur individuell erreichten  $VO_2\max$  (Abbildung 18). Hier ist zu sehen, dass NSCLC-Patienten, die sich anamnestisch in eine hohe NYHA Klasse einteilen ließen, eine meist geringere  $VO_2\max$  hatten (NYHA I-IV,  $n = 13, 18, 9, 0$ ).

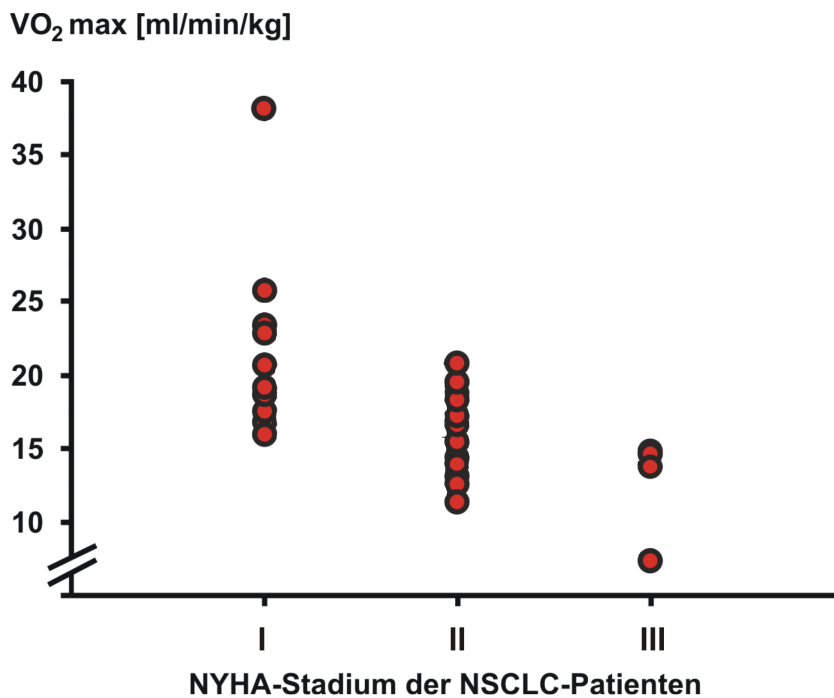


Abbildung 18:  $VO_2\max$  in Abhängigkeit der NYHA-Klassifikation jedes einzelnen NSCLC-Patienten. NYHA I-IV  $n = 13, 18, 9, 0$ .

## 4.7. Spiroergometrie

Von den 40 in die Studie eingeschlossenen NSCLC-Patienten konnte bei 36 eine spiroergometrische Untersuchung durchgeführt werden. Vier NSCLC-Patienten tolerierten aufgrund ihrer vermutlich schweren Leistungseinschränkung die Gesichtsmaske, die zur Sauerstoff- und Kohlendioxid- Messung der Ein- und Ausatemluft notwendig ist, nicht. Wegen vorzeitiger Erschöpfung brachen zwei NSCLC-Patienten die Untersuchung vor erreichter Ausbelastung ( $RQ > 1,1$ ), aber nach Erreichen der anaeroben Schwelle ab ( $RQ = 0,9$ ). Bei keinem der untersuchten NSCLC-Patienten und keiner der Kontrollpersonen traten während oder nach der Belastung signifikante ST- Streckensenkungen oder höhergradige Herzrhythmusstörungen auf. Von den 36 NSCLC-Patienten waren 15 NSCLC-Patienten über 100 Watt belastbar, 19 NSCLC-Patienten waren unter 100 Watt belastbar, und zwei NSCLC-Patienten unter 50 Watt.

Bei allen 36 NSCLC-Patienten wie auch bei allen 40 Kontrollpersonen zeigten sich unter Belastung ein regelrechter Herzfrequenzanstieg sowie ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Lediglich zwei NSCLC-Patienten zeigten einen maximalen Herzfrequenzanstieg kleiner 60 % der errechneten maximalen Herzfrequenz ( $220 - \text{Lebensalter}$ ). Zehn NSCLC-Patienten erreichten eine Herzfrequenz zwischen 60 - 80 % der maximalen Herzfrequenz und 24 NSCLC-Patienten erreichten eine maximale Herzfrequenz von  $> 80$  % der errechneten maximalen Herzfrequenz (siehe Tabelle 11). Die Sauerstoffaufnahme der NSCLC-Patienten an der anaeroben Schwelle  $VO_{2AT}$  zeigte eine signifikante Verminderung verglichen mit der der Kontrollpersonen.

Die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) unter Belastung war mit im Mittel  $17,8 \pm 0,9$  ml/kg/min bei den NSCLC-Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen mit  $28,3 \pm 1,1$  ml/kg/min (Abbildung 19). Ein NSCLC-Patient hatte eine höhere  $VO_{2max}$  als der Durchschnitt der Kontrollpersonen.

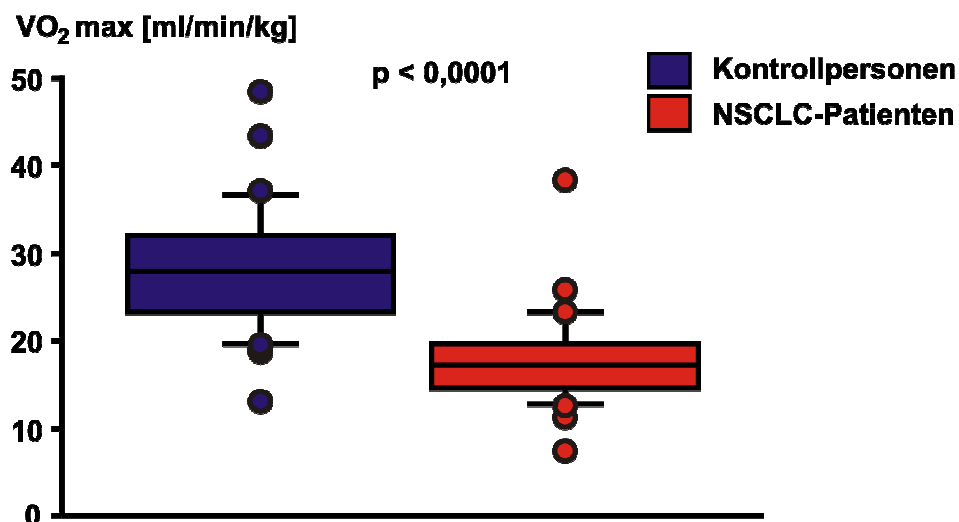


Abbildung 19:  $VO_2 \text{ max}$  von Kontrollpersonen und NSCLC-Patienten [ml/min/kg].

Die Atemeffizienz wurde ermittelt durch die Steigung der  $VE/VCO_2$  Kurve (Abbildung 20). Eine Steigung über 35 % wurde als Grenzwert für eine höhergradige Einschränkung angesehen [112]. Eine höhergradige Einschränkung fand sich bei zehn NSCLC-Patienten (24,4 %). Demnach war bei mehr als einem Viertel der NSCLC-Patienten die Atemeffizienz stark reduziert. Es wiesen drei Kontrollpersonen eine Atemeffizienz von über 35 auf. Im Vergleich mit den Kontrollpersonen war die Atemeffizienz bei den NSCLC-Patienten signifikant erniedrigt. Im Durchschnitt war die Steigung 33,05 bei den NSCLC-Patienten (113 % des vorhergesagten Wertes), bei den Kontrollpersonen dagegen 28,85 (98 % des vorhergesagten Wertes). Somit benötigten die NSCLC-Patienten signifikant mehr Luft, um einen Liter  $CO_2$  abzuatmen. Sie benötigten ein höheres Atemminutenvolumen um ihren Gashaushalt auszugleichen.

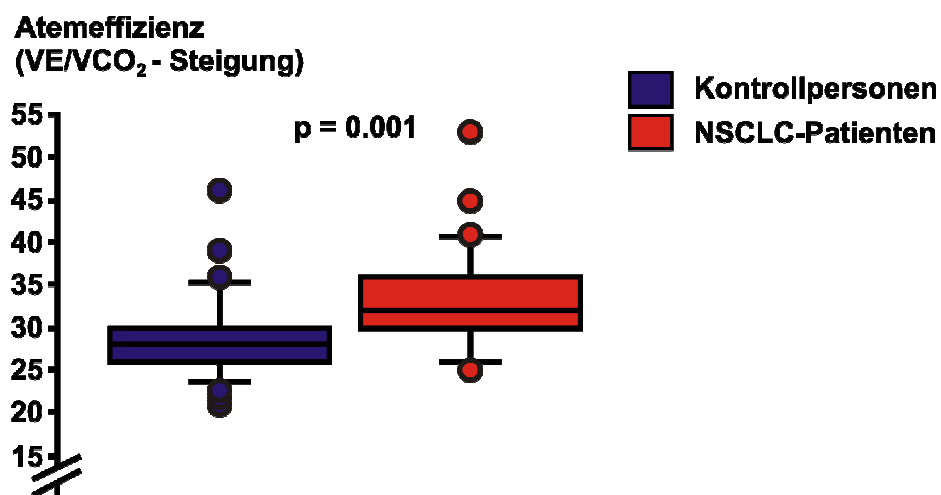


Abbildung 20: Atemeffizienz der Kontrollpersonen und NSCLC-Patienten.

Das Atemzugvolumen bei maximaler Sauerstoffaufnahme war bei den NSCLC-Patienten gegenüber dem der Kontrollpersonen signifikant erniedrigt (Abbildung 21). Die Streuung der Werte um den Mittelwert war in beiden Gruppen vergleichbar.

Das maximale zur willkürlichen Ventilation zur Verfügung stehende Volumen (MVV) wurde bei keiner der Kontrollpersonen ausgeschöpft, jedoch kamen drei der NSCLC-Patienten mit  $> 75\%$  VE/MVV (l/min) nah an ihren Atemgrenzwert heran. Nach Einteilung der NSCLC-Patienten bezüglich ihres Breath Reserve Index (BRI) an der anaeroben Schwelle ergab sich für dreizehn NSCLC-Patienten ein Wert von  $\geq 0,42$ , was in diesen Fällen eine pulmonale Limitierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nahe legte [113].

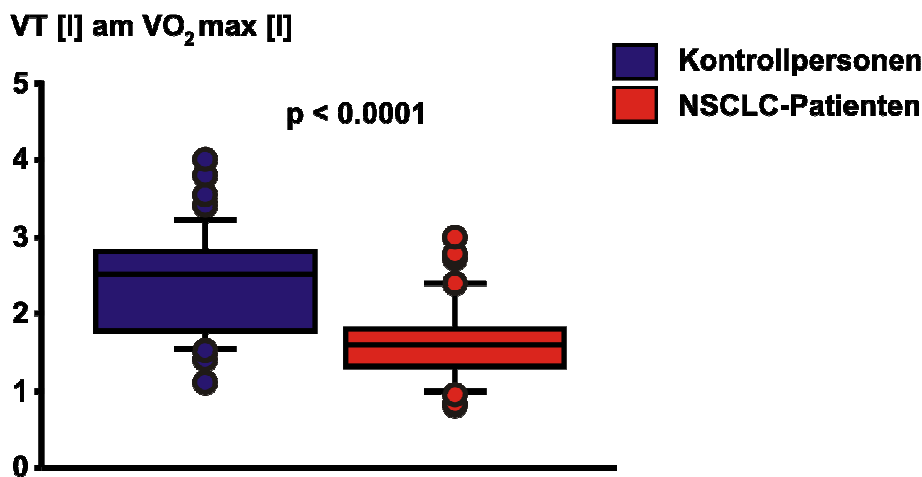


Abbildung 21: Atemzugvolumen VT [l] am VO<sub>2</sub>max der Kontrollpersonen und der NSCLC-Patienten.



<b>Merkmal</b>	<b>NSCLC-Patienten (n = 36)</b>	<b>Kontrollpersonen (n = 40)</b>	<b>p-Wert</b>
VO <sub>2</sub> max [ml/kg/min]	17,8 ± 0,9	28,3 ± 1,1	< 0,0001
VO <sub>2</sub> max % des erwarteten	64,6 ± 3,3	103,9 ± 3,4	< 0,0001
VO <sub>2</sub> max/ Magermasse	27,5 ± 1,2	41,7 ± 1,3	< 0,0001
Anaerobe Schwelle [ml/kg/min]	12 ± 0,54	15,6 ± 0,6	< 0,0001
Atemeffizienz (VE/VCO <sub>2</sub> - Steigung)	33,1 ± 0,9	28,9 ± 0,8	0,001
Atemeffizienz% des erwarteten Sollwertes	113,3 ± 3,6	97,9 ± 3,1	0,0016
VE am AT	31,3 ± 1,3	nA.	
VE am VO <sub>2</sub> max	44,3 ± 1,7	73,2 ± 3,4	< 0,0001
Atemfrequenz am VO <sub>2</sub> max	28,7 ± 1,1	31,2 ± 0,8	0,07
VT am VO <sub>2</sub> max(l/min)	1,6 ± 0,1	2,4 ± 0,1	< 0,0001
MVV (l)	85,7 ± 4,7	123,1 ± 5,8	< 0,0001
BRI	0,4 ± 0,02	nA	
Max. erreichter Puls	138,6 ± 4,1	147 ± 3,0	0,10
Max. erreichter Puls, % des zu erwartenden Sollwertes	83,7 ± 2,8	90,3 ± 2,8	0,13
Maximaler systolischer Blutdruck	156,4 ± 3,9	178,8 ± 2,8	< 0,0001
Maximaler diastolischer Blutdruck	76,7 ± 1,6	79,4 ± 1,5	0,21
Maximale erreichte Leistung in Watt	104,4 ± 7,3	nA.	
Respiratorischer Quotient (RQ)	1,1 ± 0,01	1,15 ± 0,01	0,0327

**Tabelle 11: Spiroergometrieparameter der NSCLC-Patienten und der Kontrollpersonen.**

Nur fünf der zwölf NSCLC-Patienten mit bekannter COPD hatten einen BRI  $\geq$  0,42. Weiterhin war die Atemfrequenz bei den NSCLC-Patienten im Mittel um 2,5 Atemzüge pro Minute niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Die VO<sub>2</sub>max/Muskelmasse/min [ml/kg/min] war bei den NSCLC-Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen (Abbildung 22). Die Streuung war in beiden Gruppen vergleichbar, wobei ein NSCLC-Patient oberhalb des Mittelwertes der Kontrollpersonen lag.

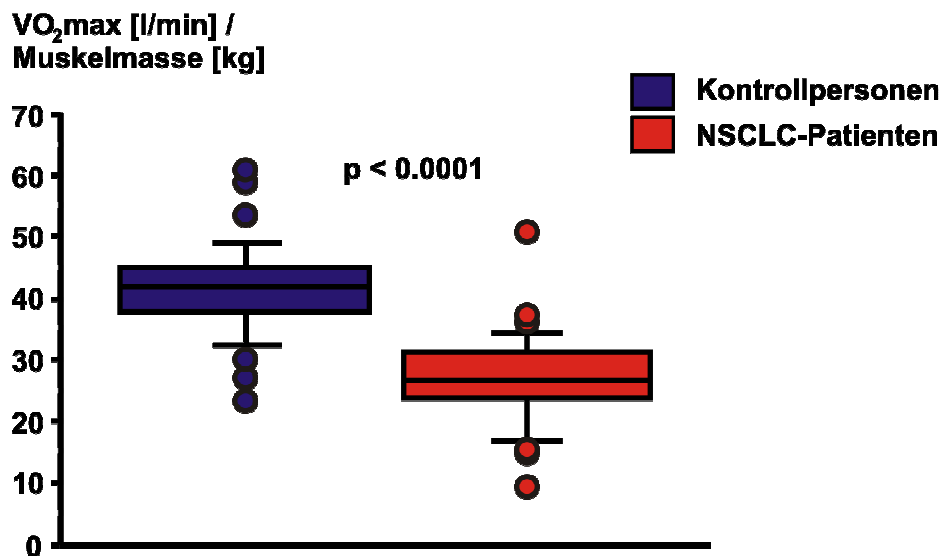


Abbildung 22: VO<sub>2</sub>max [ml/min/kg] bezogen auf die Muskelmasse bei Kontrollpersonen und NSCLC-Patienten.

## 4.8. Korrelationen spirometrischer Messwerte mit weiteren Parametern

### 4.8.1. Gesamtsauerstoffaufnahme [ml/kg] und Muskelmasse [kg]

Die maximale Sauerstoffaufnahme der NSCLC-Patienten und der Kontrollpersonen korrelierte positiv mit der Gesamtmuskelmasse (Abbildung 23). Demnach erreichten die NSCLC-Patienten und die Kontrollpersonen eine umso höhere maximale Sauerstoffaufnahme, umso mehr Muskelmasse sie hatten. Diese signifikante Korrelation bei den NSCLC-Patienten ( $r = 0,364$ ;  $p = 0,03$ ) wie auch bei den Kontrollpersonen ( $r = 0,863$ ;  $p < 0,0001$ ) zeigt, dass pro Kilogramm Muskelmasse die maximale Sauerstoffaufnahme anstieg. Die Korrelation war in der Gruppe der Kontrollpersonen stärker ausgeprägt als in der Gruppe der NSCLC-Patienten.

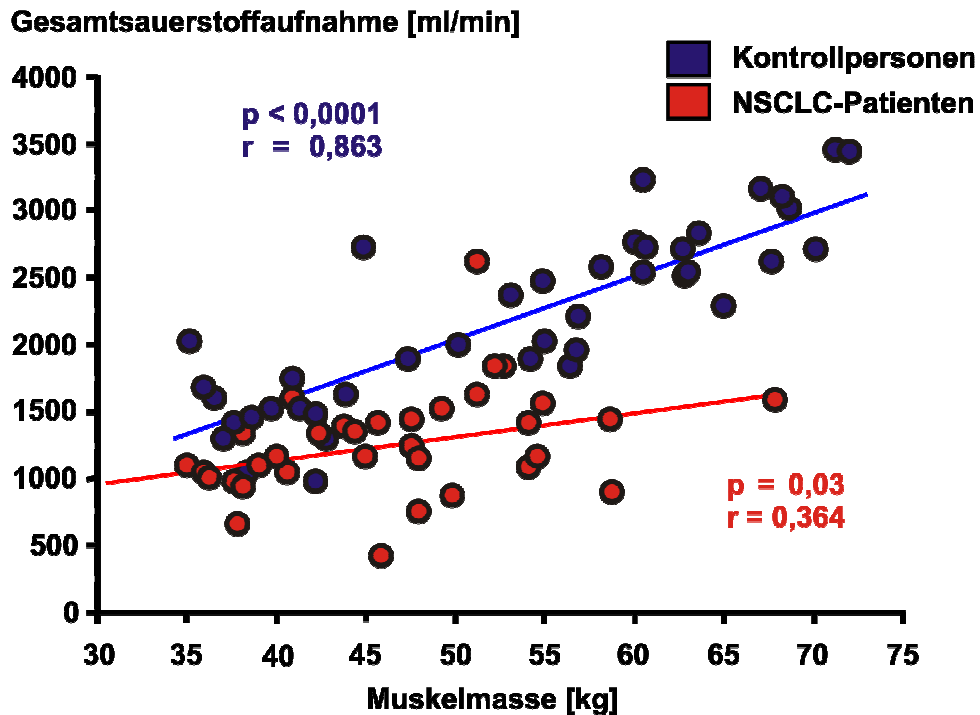


Abbildung 23: Positive Korrelation von maximaler Sauerstoffaufnahme und Muskelmasse.

Die maximale Sauerstoffaufnahme der NSCLC-Patienten korreliert ebenfalls positiv mit der Gesamtmuskelmasse der Extremitäten (Abbildung 24).

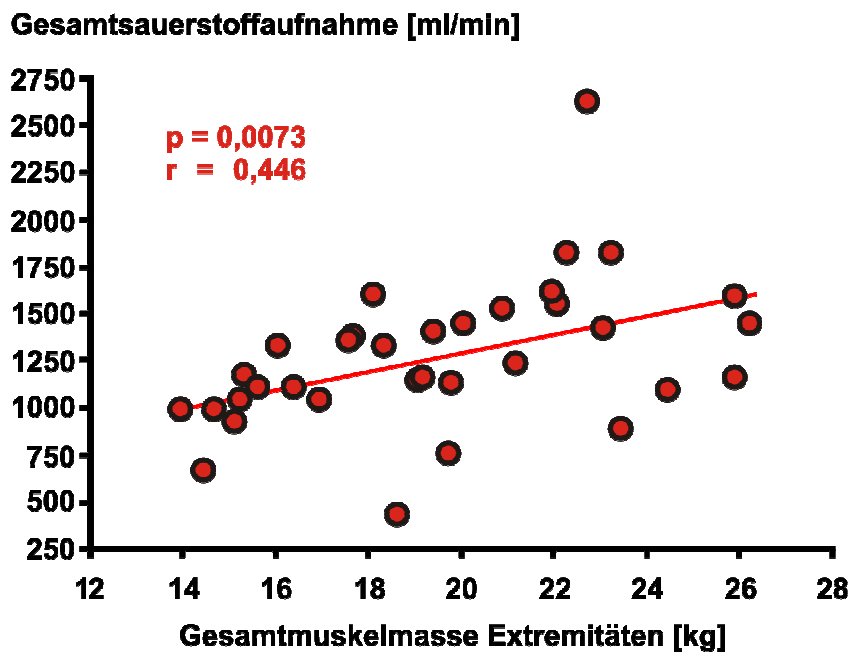


Abbildung 24: Positive Korrelation von maximaler Sauerstoffaufnahme und Muskelmasse der Extremitäten der NSCLC-Patienten.

#### 4.8.2. VO<sub>2</sub>max und FEV1

Die FEV1 [l] Korreliert positiv mit der maximalen Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht (VO<sub>2</sub>max [ml/min/kg]) bei den NSCLC-Patienten ( $r = 0,508$ ;  $p = 0,0018$ ) und bei den Kontrollpersonen ( $r = 0,676$ ;  $p < 0,0001$ ) (Abbildung 25). NSCLC-Patienten sowie Kontrollpersonen mit einer höheren FEV1 erreichten eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht. Die positive Korrelation bei den Kontrollpersonen war stärker ausgeprägt.

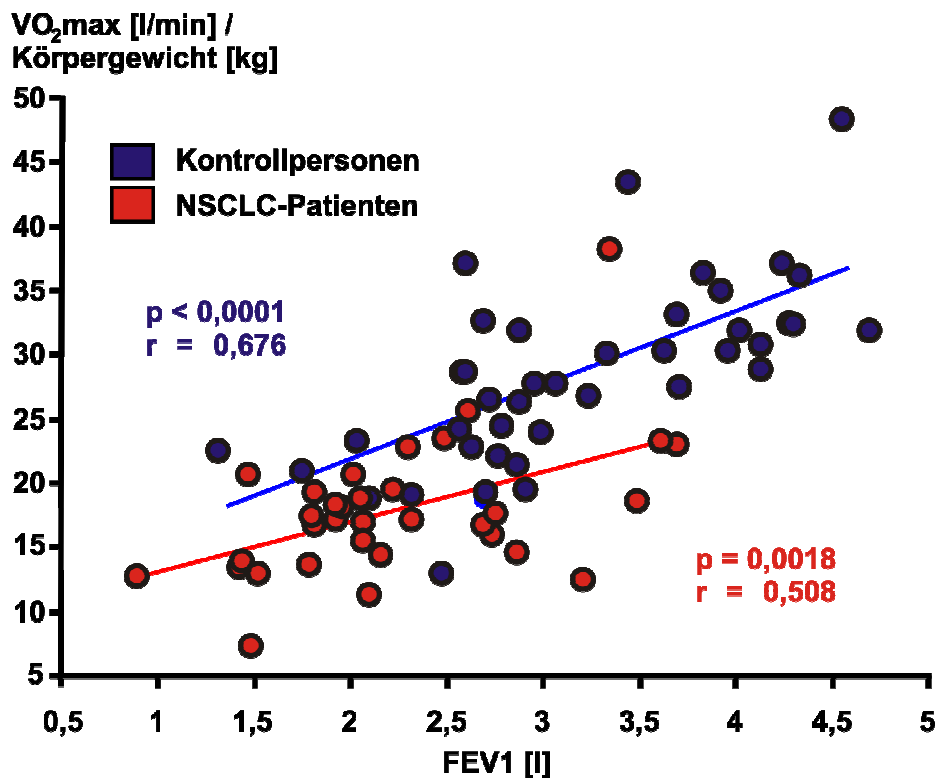


Abbildung 25: Positive Korrelation von maximaler Sauerstoffaufnahme mit FEV1.

### 4.8.3. VO<sub>2</sub>max und Hämoglobinkonzentration im Serum

Die maximale Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht (VO<sub>2</sub>max) korrelierte positiv mit der Hämoglobinkonzentration bei den NSCLC-Patienten. NSCLC-Patienten mit einer höheren Hämoglobinkonzentration erreichten eine signifikant höhere VO<sub>2</sub>max ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,002$ ) (Abbildung 26). Bei den Kontrollpersonen war keine signifikante Korrelation nachweisbar ( $r = 0,005$ ;  $p = 0,98$ ).

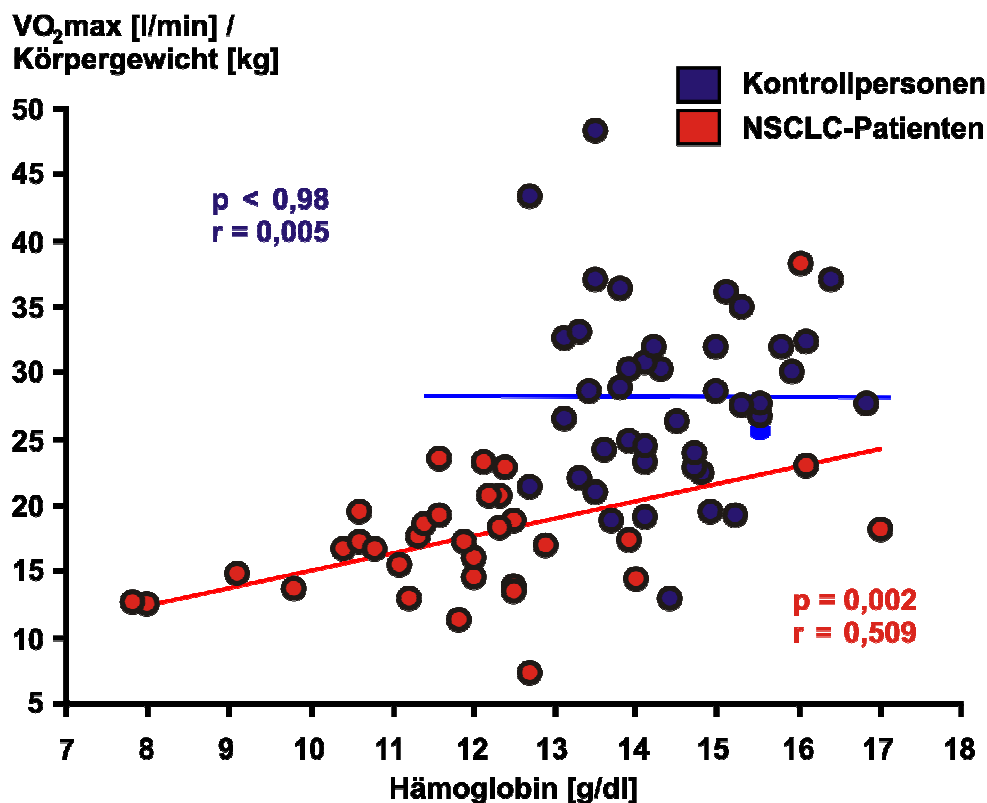


Abbildung 26: Korrelation von maximaler Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht und Hämoglobinkonzentration bei NSCLC-Patienten ( $r = 0,509$ ;  $p = 0,002$ ) und bei Kontrollpersonen ( $r = 0,005$ ;  $p = 0,98$ ).

Bei der Untersuchung der Korrelation von Hämoglobinkonzentration mit der VO<sub>2</sub>max/Muskelmasse konnte nachgewiesen werden, dass die VO<sub>2</sub>max/Muskelmasse signifikant ansteigt bei steigender Hämoglobinkonzentration ( $p = 0,017$ ). Diese nachweislich positive Korrelation war noch deutlicher ausgeprägt als die Korrelation mit der VO<sub>2</sub>max/Körpergewicht ( $r = 0,511$  vs  $r = 0,509$ ) (Abbildung 27).

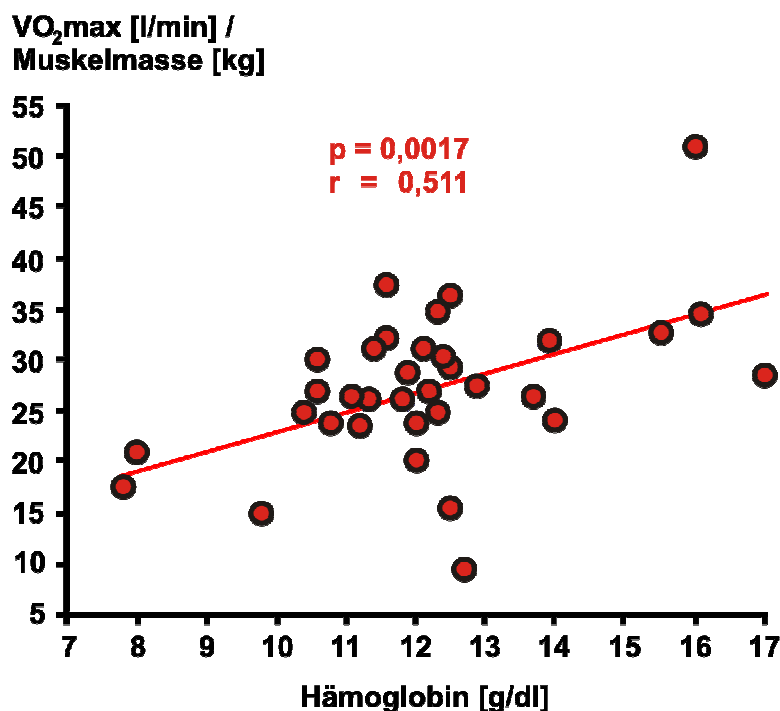


Abbildung 27: Korrelation von Hämoglobinkonzentration mit VO<sub>2</sub>max/Muskelmasse bei NSCLC-Patienten.

#### 4.8.4. VO<sub>2</sub>max und Echokardiographie sowie Venenverschlussplethysmographie

Es waren keine signifikanten Korrelationen von spiroergometrisch erhobenen Parametern mit Parametern der Echokardiographie und der Venenverschlussplethysmographie nachweisbar.

#### 4.8.5. Multivariate Analyse

In einer multivariaten Analyse der Ergebnisse bestätigte sich der Einfluss der respiratorischen Parameter wie FEV<sub>1</sub> und FVC sowie der Einfluss der Muskelmasse und der Hämoglobinkonzentration auf die VO<sub>2</sub>max, d.h. je besser die Werte der FEV<sub>1</sub> und der FVC, je größer die Muskelmasse und je höher die Hämoglobinkonzentration desto größer die VO<sub>2</sub>max. Eine multivariate Analyse mit allen drei vermuteten Einflussgrößen, d.h. FVC, Hämoglobinkonzentration und Muskelmasse in einem gemeinsamen Modell, scheiterte aufgrund der Korrelation der Muskelmasse mit der FEV<sub>1</sub> und FVC zum einen und der VO<sub>2</sub>max zum anderen. In diesem Modell schien die Muskelmasse hierdurch Ihren Einfluss auf die VO<sub>2</sub>max zu verlieren.

## 4.9. Kachektische und nichtkachektische NSCLC-Patienten

Kachexie ist definiert als ein ungewollter Gewichtsverlust  $\geq 5$  % des Körpergewichts in den letzten zwölf Monaten oder als ein BMI  $< 20$  kg/m<sup>2</sup> plus drei von fünf der folgenden Kriterien: verminderte Muskelkraft, Fatigue, Anorexie, erniedrigte Magermasse und veränderte biochemische Marker (erhöhtes CRP, IL-6, Anämie mit einem Hb  $< 12$ g/dl, niedriges Serum Albumin  $< 3,2$  g/dl) [114]. Diese Kriterien trafen auf 30 % der NSCLC Patienten zu, wobei vier NSCLC-Patienten sowohl einen Gewichtsverlust als auch einen niedrigeren BMI zeigten. Drei von fünf der genannten Kriterien erfüllten alle kachektischen NSCLC-Patienten. Im  $\chi^2$ -Test ergab sich kein Unterschied in der Geschlechterverteilung der kachektischen NSCLC-Patienten und der nicht kachektischen Patienten. Weiterhin zeigte sich, dass es in der Gruppe der kachektischen und nicht kachektischen NSCLC-Patienten keine signifikante Häufung bezüglich der Durchführung einer Chemotherapie zum Zeitpunkt der Untersuchung, einer Lungenteilresektion oder der Einnahme eines Betablockers gab.

### 4.9.1. Körperzusammensetzung der kachektischen und der nichtkachektischen NSCLC-Patienten

Das Körpergewicht der kachektischen NSCLC-Patienten war um 2,3 kg und der Body Mass Index (BMI [kg/m<sup>2</sup>]) um 2,6 Punkte niedriger als bei den nicht kachektischen NSCLC-Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tabelle 12).

Im Vergleich der Ergebnisse der DEXA-Untersuchung der beiden NSCLC-Patientengruppen ergab sich ein um 4 kg reduziertes Gesamtkörperfett bei den kachektischen NSCLC-Patienten, entsprechend einem um 7,2 % geringeren Körperfettanteil bei den kachektischen NSCLC-Patienten. Dieser Unterschied war nicht signifikant, es wurde jedoch ein Trend erkennbar ( $p = 0,31$ ;  $p = 0,066$ ) (Abbildung 28). Die Gesamtmuskelmasse der kachektischen NSCLC-Patienten war vergrößert gegenüber der Gesamtmuskelmasse der nicht kachektischen NSCLC-Patienten. Dies galt auch für den prozentualen Anteil der Muskelmasse bezogen auf das Gesamtkörpergewicht (Tabelle 12, Seite 60). Der Körperfettanteil der kachektischen NSCLC-Patienten streute breiter um den Mittelwert als bei den nicht kachektischen NSCLC-Patienten.

Merkmal	nichtkachektische NSCLC-Patienten (n = 28)	kachektische NSCLC-Patienten (n = 12)	p-Wert
Körpergewicht [kg]	73,1 ± 2,3	70,8 ± 0,8	0,66
BMI	25,6 ± 0,7	23,0 ± 1,6	0,094
Muskelmasse [kg]	46,9 ± 1,4	48,8 ± 3,1	0,53
Muskelmasse [%]	64,6 ± 1,5	71,9 ± 4,7	0,061
Muskelmasse Rumpf [kg]	23,7 ± 0,9	24,8 ± 1,5	0,51
Muskelmasse-Extremitäten[kg]	19,6 ± 0,6	20,1 ± 1,4	0,7
Fett [kg]	23,9 ± 1,6	19,9 ± 4,4	0,31
Fett Extremitäten[kg]	9,3 ± 0,6	8,3 ± 1,8	
Körperfett [%]	33,3 ± 1,6	26,1 ± 4,5	0,066
Fett Rumpf [kg]	13,8 ± 1,1	10,9 ± 2,6	0,23

Tabelle 12: Körperzusammensetzung der NSCLC-Patienten.

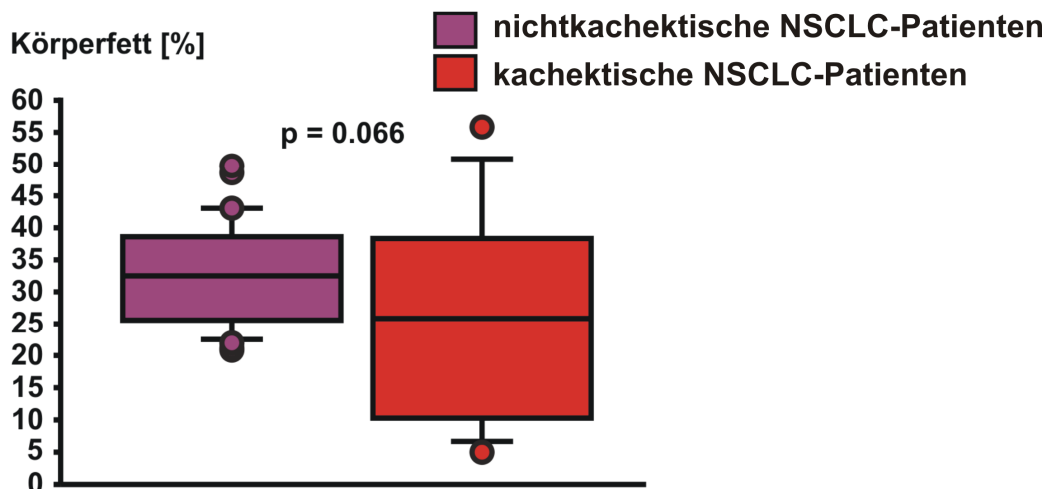


Abbildung 28: Körperfettanteil der kachektischen und der nicht kachektischen NSCLC-Patienten.

#### 4.9.2. Spirometrie, Spiroergometrie und Venenverschluss-Plethysmographie der kachektischen und der nichtkachektischen NSCLC-Patienten

Die spiroergometrischen Untersuchungen zeigten für die kachektischen NSCLC-Patienten eine signifikant reduzierte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit verglichen mit den nichtkachektischen NSCLC-Patienten (Abbildung 29). Dies wurde deutlich durch eine signifikant niedrigere  $VO_2\text{max}$ , eine niedrigere anaerobe Schwelle, eine niedrigere  $VO_2\text{max}/\text{Muskelmasse}$  und eine verminderte Atemeffizienz (Tabelle 13).



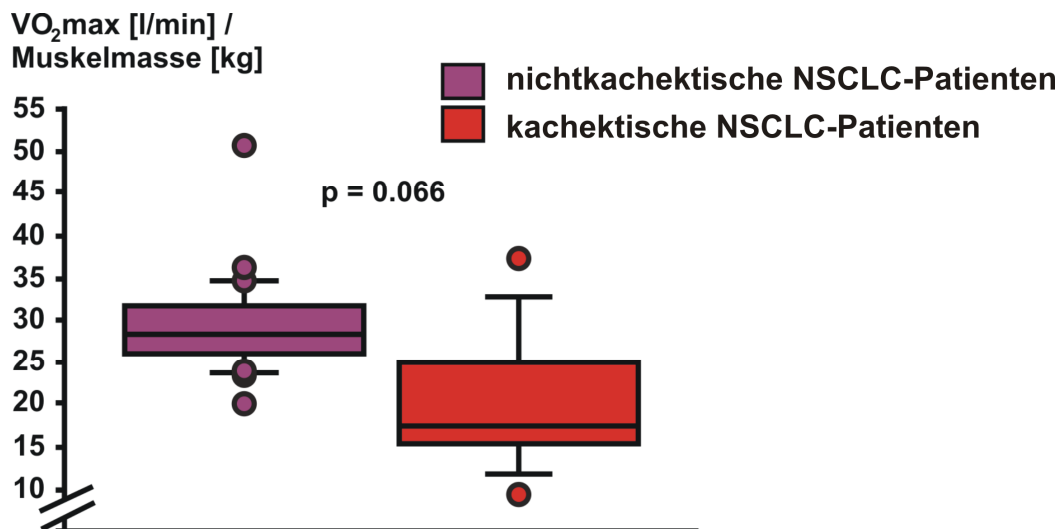


Abbildung 29: VO<sub>2</sub>max [ml/min] bezogen auf die Muskelmasse [kg] der nicht kachektischen NSCLC-Patienten gegenüber der kachektischen NSCLC-Patienten.

Die maximale erreichte Leistung lag bei den kachektischen NSCLC-Patienten im Durchschnitt bei  $81,6 \pm 13,1$  Watt und bei den nicht kachektischen NSCLC-Patienten im Durchschnitt  $112,0 \pm 8,0$  Watt. Der Unterschied war nicht signifikant.

Merkmal	nichtkachektische NSCLC-Patienten (n = 28)	kachektische NSCLC-Patienten (n = 12)	p-Wert
VO <sub>2</sub> max [ml/kg/min]	$19,0 \pm 1,0$	$12,2 \pm 1,5$	<b>0,016</b>
VO <sub>2</sub> max % des Sollwertes	$69,3 \pm 3,5$	$51,0 \pm 5,8$	<b>0,012</b>
VO <sub>2</sub> max [ml/kg Magermasse/min]	$29,3 \pm 1,2$	$21,1 \pm 3,0$	<b>0,005</b>
Anaerobe Schwelle [ml/kg/min]	$19,0 \pm 1,0$	$14,24 \pm 1,51$	<b>0,016</b>
Atemeffizienz (VE/VCO <sub>2</sub> -Steigung)	$31,3 \pm 0,9$	$37,8 \pm 2,3$	<b>0,0025</b>
VE am AT (l)	$33,9 \pm 1,1$	$24,0 \pm 2,5$	<b>0,0002</b>
Atemfrequenz am VO <sub>2</sub> max	$27,5 \pm 1,3$	$32,3 \pm 2,0$	0,069
VT (l/min)	$1,8 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	<b>0,019</b>
Max. erreichter Puls, % des zu erwartenden Sollwertes	$84,6 \pm 2,8$	$81,2 \pm 10,0$	0,65
Maximale erreichte Leistung in Watt	$112,0 \pm 8,0$	$81,6 \pm 13,1$	0,07
Respiratorischer Quotient (RER)	$1,1 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,02$	0,85

Tabelle 13: Ergebnisse der Spiroergometrie der kachektischen NSCLC-Patienten und nicht kachektischen NSCLC-Patienten.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich des Atemminutenvolumens VE bei maximaler Belastung (Tabelle 14). Bei maximaler Belastung am  $VO_2\text{max}$  lag das Atemzugvolumen VT [l] der kachektischen NSCLC-Patienten signifikant niedriger als das der nichtkachektischen NSCLC-Patienten. Dies bedeutet, dass die kachektischen NSCLC-Patienten weniger Luft pro Atemzug ventilerten (Abbildung 30).

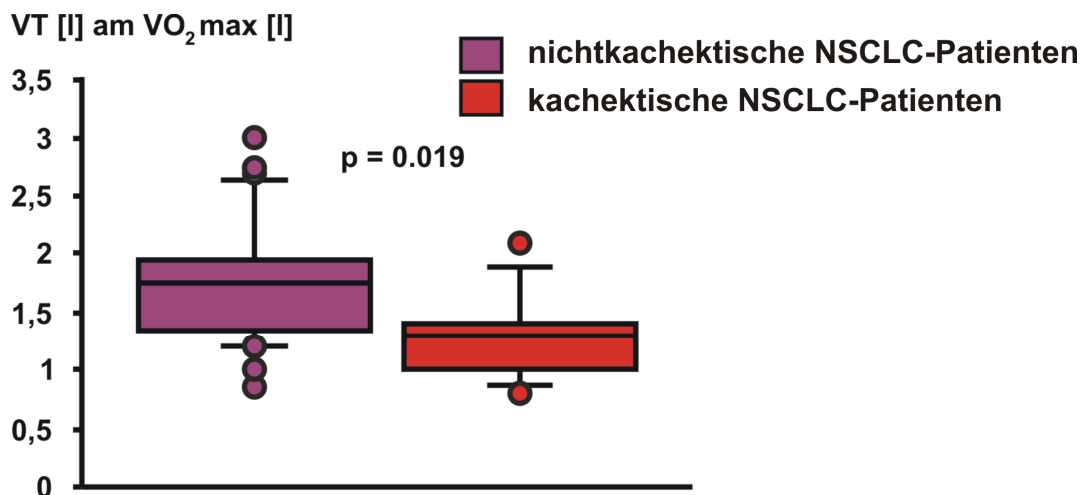


Abbildung 30: Darstellung des Atemzugvolumens am  $VO_2\text{max}$ .

Die Atemfrequenz der kachektischen NSCLC-Patienten bei Ausbelastung lag im Mittel höher als die der nichtkachektischen NSCLC-Patienten. Hier wurde ein Trend sichtbar, jedoch ohne Erreichen des signifikanten Niveaus (Abbildung 31).

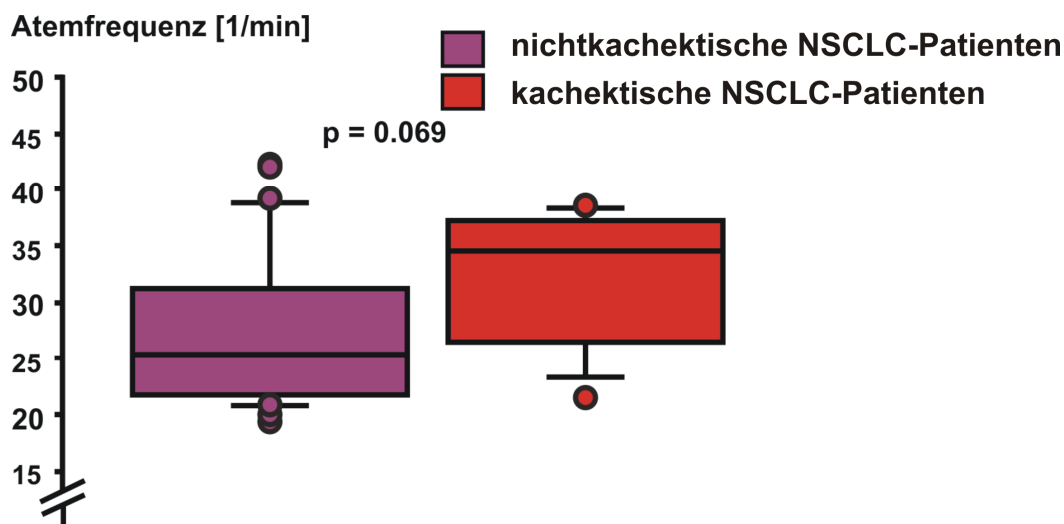


Abbildung 31: Atemfrequenz [min] der kachektischen NSCLC-Patienten gegenüber den nichtkachektischen NSCLC-Patienten am  $VO_2\text{max}$ .

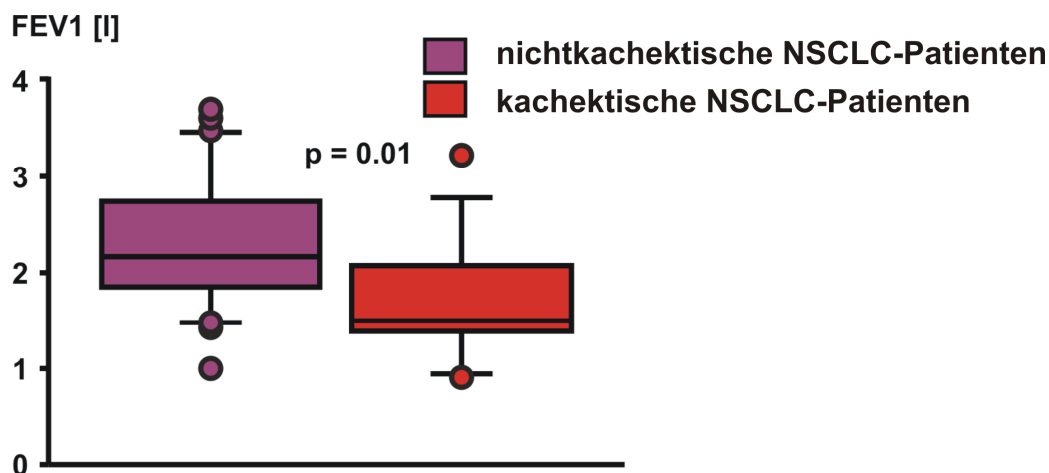
Die untersuchten Blutflüsse an Armen oder Beinen der kachektischen NSCLC-Patienten unterschieden sich von denen der nicht kachektischen NSCLC-Patienten nicht signifikant.

Bei der Spirometrie zeigten sich – analog zur Spiroergometrie bei der FEV1 und FVC – signifikant niedrigere Werte bei den kachektischen NSCLC-Patienten als bei den nicht kachektischen NSCLC-Patienten (Tabelle 14).

Merkmal	nichtkachektische NSCLC-Patienten (n = 28)	kachektische NSCLC-Patienten (n = 12)	p-Wert
FVC [l]	3,2 ± 0,2	2,4 ± 0,2	<b>0,023</b>
FVC Pred. [%]	78,5 ± 6,3	46,2 ± 10,2	<b>0,0095</b>
FEV 1[l]	2,4 ± 0,1	1,7 ± 0,2	<b>0,01</b>
FEV1 Pred. [%]	81,8 ± 3,2	58,0 ± 6,6	<b>0,0008</b>
FEV1/FVC [%]	74,4 ± 1,5	70,5 ± 3,5	0,23
FEV1/FVC Pred. [%]	90,4 ± 1,9	85,6 ± 3,9	0,22

**Tabelle 14: Ergebnisse der Spirometrie der kachektischen NSCLC-Patienten und nicht kachektischen NSCLC-Patienten.**

Die FEV1 der kachektischen NSCLC-Patienten war gegenüber der FEV1 der nichtkachektischen NSCLC-Patienten signifikant reduziert (Abbildung 32).



**Abbildung 32: Graphische Darstellung der FEV1 der kachektischen NSCLC-Patienten und der nicht kachektischen NSCLC-Patienten.**

#### **4.9.3. Laborchemische Untersuchungen der kachektischen und der nichtkachektischen NSCLC-Patienten**

Bei den erhobenen Laborparametern gab es signifikante Unterschiede bei der Hämoglobin-, Triglycerid- und Albuminkonzentration, der Anzahl der Thrombozyten und der hypochromen Erythrozyten (siehe Tabelle 15). Alle vier NSCLC-Patienten mit moderater Anämie waren in der Gruppe der kachektischen NSCLC-Patienten zu finden.

Die Mittelwerte der Hämoglobinkonzentration der kachektischen NSCLC-Patienten und nichtkachektischen NSCLC-Patienten lagen auffällig nah beieinander, in der Gruppe der kachektischen NSCLC-Patienten gab es zwei Personen mit einer unterdurchschnittlichen niedrigen Hämoglobinkonzentration (Abbildung 31). In der Gruppe der nicht kachektischen NSCLC-Patienten gab es drei, die einen überdurchschnittlich hohen Hämoglobinwert aufwiesen (Abbildung 33).

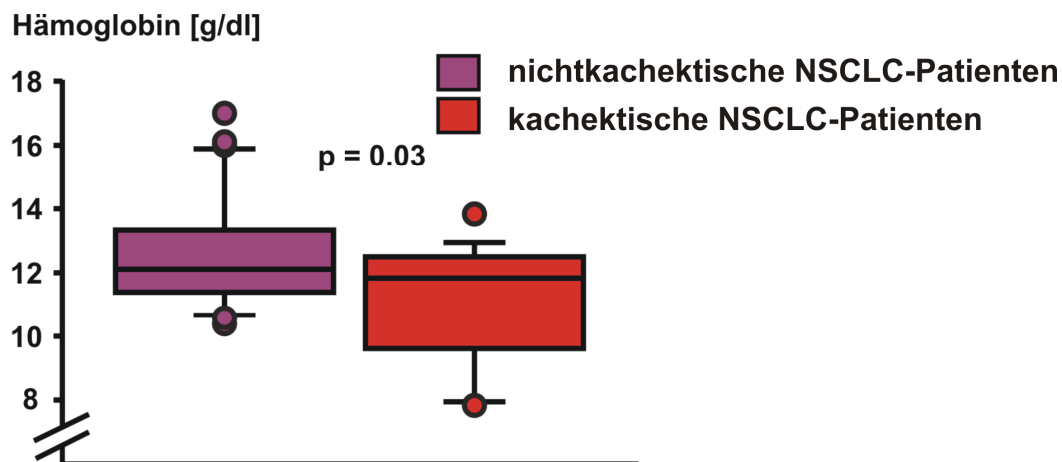


Abbildung 33: Hämoglobinkonzentration der kachektischen NSCLC-Patienten und der nicht kachektischen NSCLC-Patienten.

Die Serumalbuminkonzentration der kachektischen NSCLC-Patienten war signifikant niedriger als die der nichtkachektischen NSCLC-Patienten (Abbildung 34).

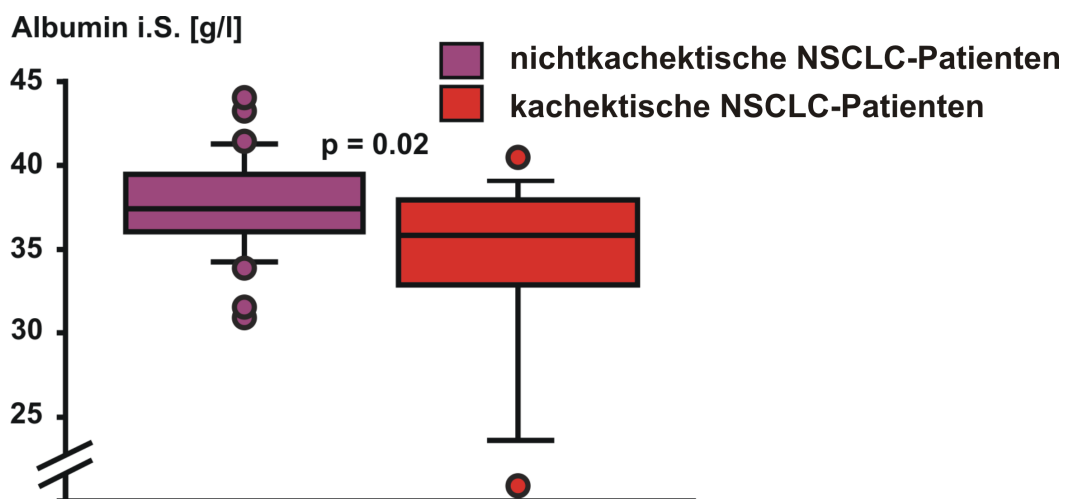


Abbildung 34: Albuminkonzentration im Serum [g/l] der kachektischen NSCLC- Patienten und der nicht kachektischen NSCLC-Patienten.

Eine Korrelation mit der  $VO_2max$  war weder bei kachektischen noch bei den nichtkachektischen NSCLC-Patienten nachweisbar.

<b>Merkmal</b>	<b>nichtkachektische NSCLC-Patienten (n=12)</b>	<b>kachektische NSCLC-Patienten (n=28)</b>	<b>p-Wert</b>
Ges. Eiweiß [g/dl]	6,9 ± 0,1	6,8 ± 0,2	0,44
Albumin i.S. [g/dl]	37,6 ± 0,6	34,3 ± 1,6	<b>0,02</b>
γ GT [U/l]	54,1 ± 6,9	76,5 ± 19,7	0,18
GOT [U/l]	25,1 ± 1,8	35,0 ± 6,2	0,05
GPT[U/l]	27,6 ± 2,9	32,8 ± 8,9	0,49
Cholesterin gesamt [mg/dl]	209,8 ± 9,1	197,9 ± 18,4	0,52
LDL [mg/dl]	119,3 ± 7,9	112,5 ± 15,6	0,67
HDL [mg/dl]	56,8 ± 3,6	63,1 ± 5,6	0,34
LDL/HDL-Quotient	2,4 ± 0,3	2,0 ± 0,4	0,48
Triglyceride [mg/dl]	168,3 ± 15,0	112,2 ± 19,7	<b>0,036</b>
Harnsäure [mg/dl]	4,7 ± 0,2	4,9 ± 0,6	0,66
Harnstoff [mg/dl]	36,1 ± 3,2	32,4 ± 2,8	0,47
Kreatinin [mg/dl]	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,54
Natrium [mmol/l]	138,8 ± 0,7	136,6 ± 1,1	0,11
Kalium [mmol/l]	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,52
Leukozyten [G/l]	6,2 ± 0,7	6,1 ± 0,8	0,93
Erythrozytenzahl [T/l]	4,1 ± 0,1	3,8 ± 0,2	0,19
Hämoglobinwert [g/dl]	12,6 ± 0,3	11,2 ± 0,5	<b>0,026</b>
MCH [pg]	30,6 ± 0,2	29,8 ± 1,0	0,29
MCHC [g/dl]	33,8 ± 0,2	32,8 ± 0,4	<b>0,007</b>
Hämatokrit [%]	37,4 ± 1,0	34,2 ± 1,7	0,1
MCV [fl]	90,7 ± 0,8	85,9 ± 6,1	0,26
Thrombozyten [G/l]	228,2 ± 11,6	292 ± 33,3	<b>0,029</b>
hypochrome Erys [%]	1,4 ± 0,3	3,5 ± 1,2	<b>0,039</b>

**Tabelle 15: Vergleich klinischer und paraklinischer Parameter zwischen den kachektischen und nichtkachektischen NSCLC-Patienten.**

## 5. Diskussion

Die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen zeigten zusammenfassend:

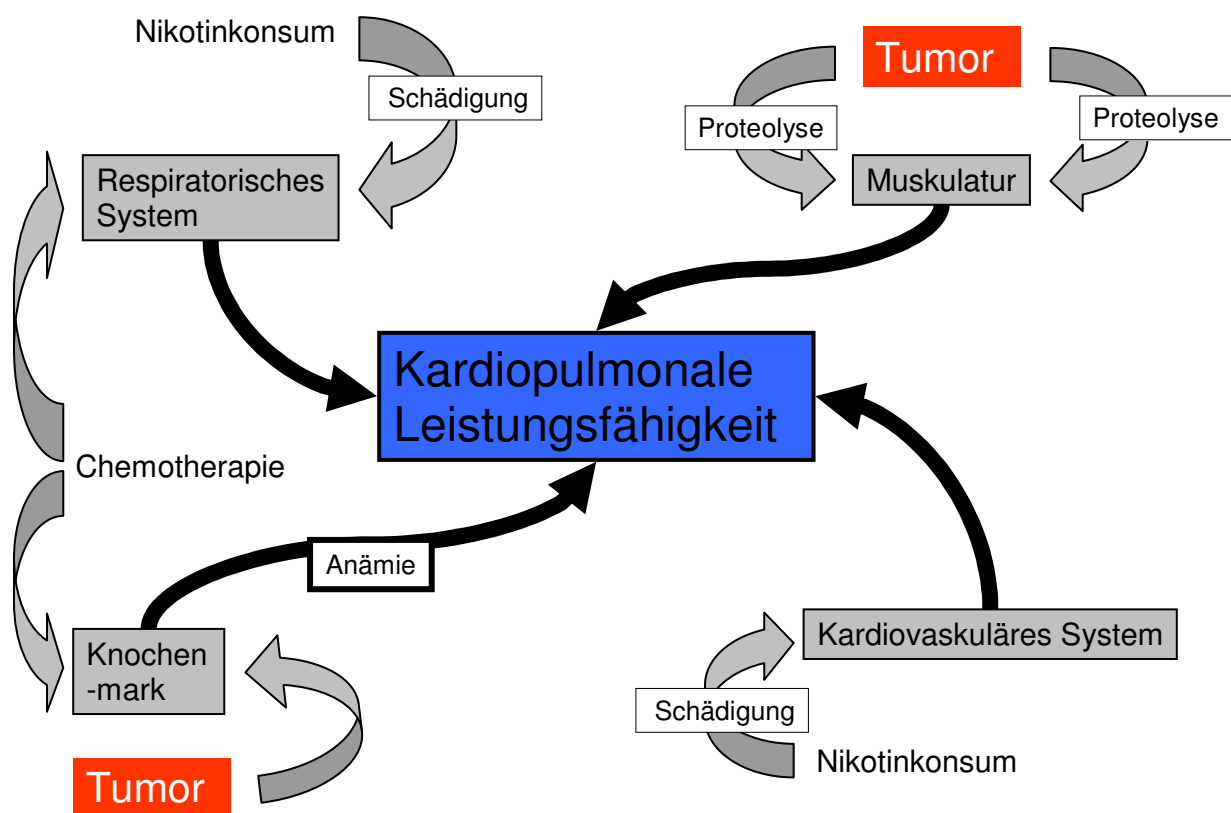
- eine in der Gruppe der NSCLC-Patienten deutlich reduzierte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit im Vergleich zu den Kontrollpersonen.
- dass besonders die kachektischen NSCLC-Patienten stark kardiopulmonal kompromittiert sind.
- eine leichte bis moderate Anämie bei den NSCLC-Patienten.
- leicht eingeschränkte spirometrische Atemparameter mit einer Häufung obstruktiver Atemwegsstörungen sowie in Einzelfällen eine hochgradige Obstruktion bei den NSCLC-Patienten. Einhergehend mit den veränderten spirometrischen Messwerten konnten Veränderungen der kardiopulmonale Belastbarkeit nachgewiesen werden.
- es zeigten sich weiterhin deutlich reduzierte Blutflüsse an den Extremitäten bei den NSCLC-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen.
- eine Kachexie bei 32 % der NSCLC-Patienten.
- einen stark reduzierten Anteil an Muskelmasse bei den NSCLC-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen, die mit einer verminderten Muskelqualität einherging und ebenfalls Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit hatte.
- dass die NSCLC-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen einen reduzierten Knochenmineralgehalt aufwiesen.
- eine Übereinstimmung der Einteilung auf die Klassen der NYHA der NSCLC-Patienten mit den gemessenen Ergebnissen der Spiroergometrie.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom in Abwesenheit echokardiographisch nachweisbarer Ursachen eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen deutlich verminderte kardiopulmonale Belastbarkeit aufweisen. Diese eingeschränkte kardiopulmonale Belastbarkeit lässt sich zum Teil durch das signifikant häufigere bestehen einer Anämie sowie durch die eingeschränkte Lungenfunktion der NSCLC-Patienten erklären. Weiterhin waren signifikante Änderungen der Körperzusammensetzung bei den NSCLC-Patienten nachweisbar mit einer signifikant niedrigeren und qualitativ minderwertigen Muskelmasse, welche als zentraler Ort der Sauerstoffumsatzes für

die körperliche Leistungsfähigkeit von entscheidender Bedeutung ist. Als weitere Ursache der körperlichen Leistungsfähigkeit konnte zu den genannten eine mindere Qualität der verbliebenen Muskelmasse ausgemacht werden.

Vergleichbar dem Modell bei chronisch herzinsuffizienten Patienten scheint ein durch die Tumorerkrankung verursachtes Geschehen mit komplexen pathophysiologischen Veränderungen plausibel, welches letztlich zu einem Multiorganversagen führen könnte. Einhergehend mit Ausbildung einer Anämie, dem Abbau von Muskulatur und Fettgewebe bis hin zur Kachexie sowie qualitativen Veränderung der Muskulatur. Somit ist ein Kreislauf von sich gegenseitig beeinflussenden Prozessen anzunehmen, der in einer, wie in dieser Studie gezeigt, stark reduzierten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit mündet.

Die folgenden Abbildungen verdeutlichen die komplexen Einflüsse, die zu einer Beeinträchtigung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit führen können. Abb. 35 rückt die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit in den Fokus der Betrachtung.



**Abbildung 35: Zusammenhang von verschiedenen Einflussgrößen mit der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von Tumorpatienten.**

Abbildung 36 fokussiert die Auswirkungen der im Rahmen einer Tumorerkrankung veränderten Parameter und Einflüsse.

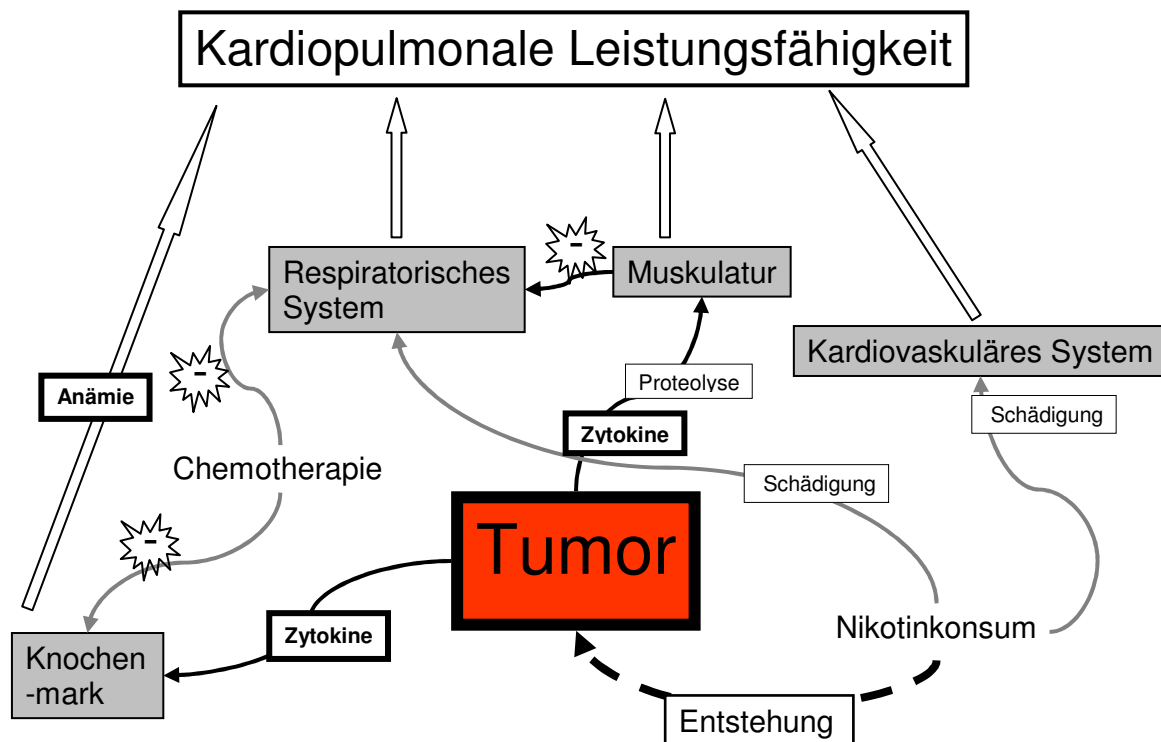


Abbildung 36: Einfluss des Tumors auf die kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit.

## 5.1. Körperzusammensetzung

Ein substanzieller, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, der im weiteren Verlauf zur Kachexie führen kann, ist eine häufig beobachtete Komplikation bei Tumorerkrankungen. Dewys et al. zeigten in einer großen Studie mit 590 NSCLC-Patienten einen Gewichtsverlust bei 48-61 % des Patientenkollektives [7]. Ein Gewichtsverlust von bis zu 5 % des Ausgangskörpergewichts war in Studien mit einer Reduktion der noch verbleibenden Lebenszeit um 3 - 5 Monate assoziiert [115]. Von den in der vorliegenden Studie untersuchten 40 Bronchialkarzinompatienten haben 20 Patienten (50 %) an Gewicht verloren. Somit stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit den bisher in der Literatur veröffentlichten Resultaten überein. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde in dieser Studie besonderen Wert auf die Untersuchung nur einer Tumorentität gelegt.

Am Gewichtsverlust können unterschiedliche Körperkompartimente beteiligt sein. Verschiedene Studien an Tumorpatienten in fortgeschrittenen Stadien kommen zu



unterschiedlichen Schlüssen darüber, ob Muskelmasse, Fettmasse, Knochenmasse oder alle genannten Körperkompartimente zu dem Gewichtsverlust beitragen.

### **5.1.1. Muskelmasse**

In der Literatur wird ein Verlust an Muskelmasse von Simons et al. bei 20 männlichen Bronchialkarzinompatienten (NSCLC und SCLC) sowie von McMillan et al. bei 18 männlichen Lungen- und Magen-Darmkrebspatienten gezeigt [91, 116]. Mauro et al. [43] beschreiben bei 12 Patienten mit malignen Prostatatumoren, Segal et al. [44] bei 155 an malignen Prostatatumoren leidenden Patienten einen Verlust an Muskelmasse. Eine weit verbreitete und akzeptierte Meinung in Lehrbüchern und Konsensdiskussionen ist, dass Muskelmasse frühzeitig, also zu Beginn der Erkrankung, abnimmt [97].

In Übereinstimmung mit der zu diesem Thema bislang veröffentlichten Literatur konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls ein signifikanter Verlust an Muskelmasse bei den NSCLC-Patienten im Vergleich mit den Kontrollpersonen festgestellt werden. Die Muskelmasse war bei den NSCLC-Patienten besonders an den Extremitäten reduziert, jedoch hatten die NSCLC-Patienten auch am Rumpf an Muskelmasse verloren. Dieses Ungleichgewicht des Muskelmassenverlusts mit Betonung der Extremitätenmuskulatur wurde bereits von Moller et al. bei Patienten mit malignen gastrointestinalen Tumoren gezeigt sowie von Fouladiun bei 311 unselektierten Tumorpatienten beschrieben [97, 117]. Fearon et al. dokumentierten bei 6 NSCLC-Patienten einen Körpergewichtsverlust von 29 %, wovon 75 % die quergestreifte Muskulatur der Extremitäten betrafen [118]. Die regionalen Unterschiede der Muskelmassenveränderung mit einem „Bewahren“ der Rumpfmuskulatur und einem Verlust der Muskelmasse an den Extremitäten wurde auch Lundholm et al. bei Tumorpatienten sowie bei Mäusen gezeigt [119]. Fouladiun et al. postulieren, dass nicht ein verstärkter Abbau von Muskelproteinen, sondern eine verminderte Synthese von Muskelproteinen in der Summe zu einer verminderten Muskelmasse bei Tumorpatienten führt [97].

Es konnte gezeigt werden, dass ein Gewichtsverlust bei Tumorpatienten mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist [91, 115] und dass der Verlust von Muskelmasse durch Einschränkung der Atemmuskulatur zu einer verkürzten Überlebenszeit von kachektischen Tumorpatienten beiträgt [120]. Dies wird in Verbindung gebracht mit der hohen Anzahl hypostatischer Pneumonien als häufige

Komplikation bei kachektischen Tumorpatienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien [121].

Im Gegensatz zur quantitativen Bestimmung des Fett- und Knochengewebes ist die Interpretation der DEXA Ergebnisse in Bezug auf die Muskelmasse schwierig. Hinweise darauf ergeben sich aus Abbildung 24 und 25 (Seite 49, 50). Bei den Extremitäten ist die Muskelmasse mit der Magermasse nahezu identisch, wohingegen bei der Gesamtmuskelmasse auch Faktoren wie der Anteil des Körperwassers und der abdominellen Gewebe berücksichtigt werden müssen. Die schwächere Korrelation von der Gesamtmuskelmasse mit der  $VO_2\text{max}$  im Gegensatz zu der deutlicheren Korrelation der Extremitätenmuskelmasse mit der  $VO_2\text{max}$  könnte möglicherweise hierauf zurückzuführen sein, da die bei der Gesamtmuskelmasse mitberücksichtigte Körperflüssigkeit nicht am Energiestoffwechsel teilnimmt. In dieser Studie wurde allerdings keine Methode angewandt, mittels derer der intra- und extrazelluläre Anteil des Körperwasser bestimmt wurde. Idealerweise würde jede Messung der Körperzusammensetzung mit der DEXA Technik eine unabhängige variable Messung zur Bestimmung des intrazellulären und extrazellulären Wassers beinhalten, um eine korrekte Bestimmung der Magermasse zu ermöglichen [99]. Obwohl entsprechende Methoden grundsätzlich vorhanden sind, sind sie bei schwer kranken Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung aufgrund der hierfür zusätzlich erforderlichen Belastung nicht durchführbar [91]. Vorausgegangene Studien haben eine normale Verteilung von intrazellulärem und extrazellulärem Wasser gezeigt [99]. Aus diesem Grund könnte die hier gemessene Magermasse durch freie Flüssigkeit fälschlicherweise zu hoch gemessen worden sein, wobei zu erwähnen ist, dass keiner der in dieser Studie untersuchten NSCLC-Patienten und keine der Kontrollpersonen Zeichen einer Wasserretention zeigten. Die Qualität und Quantität der Muskelmasse bei Patienten mit malignen Erkrankungen wird beeinflusst von einer Reihe interagierender Faktoren wie Alterungsprozessen, Medikamenten und körperlicher Inaktivität. Aufgrund des vergleichbaren Alters von Tumorpatienten und Kontrollpersonen sind in dieser Studie altersabhängige Veränderungen vermutlich von untergeordneter Bedeutung. Zu vermuten ist, dass die NSCLC-Patienten weniger aktiv sind als die Kontrollpersonen und hieraus ein Muskelabbau resultiert. Zur Prüfung dieser Annahme hätten beide Gruppen mit einem Bewegungssensor ausgestattet werden müssen.

Der zu Grunde liegende pathophysiologische Mechanismus hinsichtlich des Muskelmassenverlustes bei malignen Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Diskussion. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass der Gewichtsverlust von einer systemischen Inflammation begleitet wird [122], die zu einem Anstieg des Ruhe-Grundumsatzes führt (REE) [123]. Es werden verschiedene Zytokine vorgeschlagen, die zum einen vom Tumor selbst, zum anderen von Gewebszellen unter Einfluss des Tumors gebildet werden und eine Rolle beim Gewebeverlust und der Tumorkachexie spielen. Faktoren wie TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 und -6 und Interferon- $\alpha$  [35] wie auch Lipolysefactor zinc  $\alpha$ 2-Glycoprotein (ZAG) und tumorspezifische Faktoren wie Proteolysis-inducing factor (PIF) sind hier zu nennen.

Die meisten Studien mit Tumorpatienten zeigen einen Rückgang der Proteinsynthese im Skelettmuskel [124] sowie einen gesteigerten Proteinabbau [37]. Eine Reihe von Untersuchungen haben einen Anstieg der Aktivität und der Expression des proteolytischen Ubiquitin-Proteasom Stoffwechselweges im Skelettmuskel von Tumorpatienten gezeigt, die von einem Gewichtsverlust betroffen sind [38, 39, 40]. Der proteolytische Ubiquitin-Proteasom Stoffwechselwege moduliert indirekt die Proteinsynthese durch seinen Einfluss auf die NF $\kappa$ B-Genregulation. Zusätzlich stimulieren Zytokine die Freisetzung von Cortisol und Katecholaminen [125, 126], welche die Aktivität des Ubiquitin-proteasome Systems steigern und zu einem Anstieg des Ruhegrundumsatzes führen. Die genannten Prozesse führen zu einer negativen Energiebilanz und einem Gewichtsverlust [35]. Insbesondere die Identifizierung des Myostatingens hat zu einem besseren Verständnis eines Muskelmassenverlustes geführt. Myostatin ist ein Schlüsselenzym, welches in das Muskelwachstum involviert ist. Direkt oder indirekt scheint es eine Rolle bei wohl jeder Form von Muskelmassenverlust zu spielen [127]. Als Wachstumsfaktor fungiert es als negativer Regulator für den Muskelmassenaufbau. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass eine genetische Myostatin-Deletion zu einer Verdopplung der Muskelmasse führt [128, 129]. Vor wenigen Jahren wurde eine doppelte Myostatingen-Deletion bei einem einjährigen Jungen mit extremer Muskelhypertrophie nachgewiesen [130]. Möglicherweise ist mit Anti-Myostatin-Antikörpern, mit welchen im Tiermodell die Muskelmasse bei Mäusen vermehrt werden konnte [131], ein zukünftiger Ansatz gefunden worden, um den dramatischen Muskelmassenverlust bei Tumorpatienten aufzuhalten.

### **5.1.2. Fettmasse**

Der Körperfettverlust bei den in der vorliegenden Studie untersuchten NSCLC-Patienten war nicht signifikant. In der Literatur finden sich kontroverse Angaben hinsichtlich des Verlustes von Fettgewebe bei Tumorpatienten. Fouladiun et al. beschreiben bei 311 Tumorpatienten (meist Tumoren des Gastrointestinaltrakts sowie Lymphome) mit weit fortgeschrittenen Tumorstadien einen Verlust von Körperfett [97, 45]. Mac Fie et al. hingegen zeigten bei 49 Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes keine quantitative Abnahme des Fettgewebes, jedoch einen Verlust an Qualität von Muskel- wie Fettmasse ohne Veränderungen der Verhältnisse der beiden Kompartimente zueinander [46].

### **5.1.3. Knochenmineralgehalt**

Bei NSCLC-Patienten fand sich in dieser Studie eine signifikante Verminderung des Knochenmineralgehaltes gegenüber dem der Kontrollpersonen. Diesbezüglich lagen in der Literatur bislang keine veröffentlichten Daten vor. Die Abnahme des Knochenmineralgehaltes ist vermutlich unter anderem auf die verminderte körperliche Aktivität der NSCLC-Patienten zurückzuführen, wobei diese These in der vorliegenden Studie nicht mittels entsprechender Methoden, z.B. unter Anwendung eines Bewegungsmelders, geprüft wurde. Als weiterer ursächlicher Faktor des verminderten Knochenmineralgehaltes der NSCLC-Patienten ist der im Vergleich zu den Kontrollpersonen ausgeprägtere Nikotinkonsum dieses Patientenkollektives anzunehmen [132]. Auch die chronisch obstruktive Lungenerkrankung scheint Studien zufolge mit der Entwicklung einer Osteoporose einherzugehen, welche nicht allein durch die therapeutische Gabe von Steroiden erklärt werden kann. 68 % der in einer Studie von Jorgensen et al. untersuchten COPD-Patienten wiesen in der DEXA-Untersuchung eine Osteoporose auf [133]. Somit sind vermutlich eine verminderte körperliche Aktivität, der ausgeprägte Nikotinkonsum sowie die Ausbildung einer COPD für den nachweislich verminderten Knochenmineralgehalt der in der vorliegenden Studie untersuchten Bronchialkarzinompatienten verantwortlich. Als weiterer Faktor ist eine ossäre Metastasierung bei einigen NSCLC-Patienten als mitursächlich für den verminderten Knochenmineralgehalt anzunehmen.

#### 5.1.4. Kachexie

Bei den 40 untersuchten NSCLC-Patienten konnte bei 32 % eine Kachexie diagnostiziert werden. Der prozentuale Anteil kachektischer Patienten einer Tumorentität variiert in der Literatur stark in Abhängigkeit von der angewandten Definition. Kathleen et al. zeigten in einer großen Studie mit 8541 Tumorpatienten, davon 1291 mit Bronchialkarzinomen, unter Nutzung vier verschiedener Definitionen eine erhebliche Varianz der Kachexieinzidenz von 6,4 -15,2 % [134]. Der in der vorliegenden Studie höhere Anteil kachektischer NSCLC-Patienten mag zum einen mit der Wahl der Definition, zum anderen mit dem Einschluss von NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium zusammenhängen. Des Weiteren könnte der bewusste Verzicht auf den Einschluss von SCLC-Patienten eine Rolle gespielt haben - Dewys et al. fanden Hinweise darauf, dass bei Erkrankung an einem SCLC der Gewichtsverlust der Patienten geringer ist [7].

Die signifikant geringere Albuminkonzentration im Serum der nicht kachektischen NSCLC- Patienten gegenüber den Kontrollpersonen und die nochmals verminderte Albuminkonzentration im Serum der kachektischen NSCLC-Patienten in dieser Studie ist Ausdruck eines parallel mit der systemischen Inflammation einhergehenden katabolen Prozesses, der zum Abbau von Körperprotein führt [116, 135]. Aufgrund der Indikatorfunktion des Serumalbumins wird dieses auch von einigen Autoren als „negatives“ Akute Phase Protein bezeichnet [91].

Verblüffend in der vorliegenden Untersuchung ist der Umstand, dass bezüglich der Muskelmasse kein signifikanter Unterschied zwischen den kachektischen NSCLC-Patienten und den nichtkachektischen NSCLC-Patienten gesehen wurde, der prozentuale Anteil der Muskelmasse bei den kachektischen Patienten sogar erhöht war. Auch das Gesamtkörpergewicht der kachektischen Patienten unterschied sich nicht signifikant, wobei das absolute Körpergewicht für die Beurteilung einer Kachexie nur von untergeordneter Bedeutung ist. Neben dem BMI werden für die Definition einer Kachexie der Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten und bestimmte Indikatoren der Stoffwechsellage herangezogen [114].

Der ermittelte Trend für den Verlust an Fettmasse und den reduzierten BMI der kachektischen NSCLC-Patienten im Vergleich mit den nichtkachektischen NSCLC-Patienten in dieser Studie ist wahrscheinlich durch die geringe Anzahl an kachektischen NSCLC-Patienten erklärt. Der Verlust an Fettmasse erklärt hier den

prozentual erhöhten Anteil an Muskelmasse bei den kachektischen NSCLC-Patienten, da der prozentuale Anteil sich auf die Gesamtkörpermasse bezieht.

Die reduzierte Fettmasse der kachektischen NSCLC-Patienten gegenüber den nicht kachektischen NSCLC-Patienten fällt im Vergleich zum geringen Unterschied bezüglich der Fettmasse des gesamten Patientenkollektives verglichen mit den Kontrollpersonen auf. Die reduzierte Fettmasse bei kachektischen NSCLC-Patienten könnte eine „Reihenfolge“ bezüglich der Körperzusammensetzungsveränderungen im Verlauf der Erkrankung nahelegen. Wahrscheinlich kommt es zuerst zu einem Verlust an Muskelmasse und später zu einem zusätzlichen Verlust an Fettgewebe bis hin zur Kachexie, passend zu einer Annahme von Fouladiun et al., dass der Erhalt der Muskulatur zwar wichtig für die Lebensqualität, die Fettmasse jedoch wichtig fürs Überleben ist [97].

Von einem ungewolltem Gewichtsverlust sind nicht nur Tumorpatienten betroffen, sondern auch Patienten mit chronischen Krankheiten wie beispielsweise COPD, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Aids [136,137,138,139,140,141]. Eine gehäufte Koinzidenz von COPD, NSCLC und einer Kachexie fand sich in der vorliegenden Studie nicht, obwohl sowohl eine COPD mit einer erhöhten Kachexieinzidenz [142] einhergeht, als auch das Bronchialkarzinom für die Ausbildung einer Kachexie prädisponiert [7]. Unterschiede in Bezug auf den histologischen Tumortyp, die Dauer der Erkrankung und die Art der Chemotherapie sind für einen Teil der Veränderungen der Körperzusammensetzung ebenfalls in Betracht zu ziehen. Diese Einflüsse waren in der vorliegenden Studie aufgrund der zu geringen Patientenzahl jedoch nicht evaluierbar.

Ein wesentlicher Bestandteil jeder Untersuchung in der Beurteilung von Körperzusammensetzungsveränderungen ist die konstante Kalorienaufnahme der beiden Gruppen. Anorexie, definiert als Verlust von Appetit und Auftreten eines verfrühten Sättigungsgefühl, begleitet oft eine Tumorerkrankung und spielt eine wichtige Rolle bei einem Gewichtsverlustes [143]. Einschränkend ist bezüglich der Kalorienzufuhr der Teilnehmer dieser Studie anzumerken, dass kein geeignetes Instrument zur Messung der Kalorienzufuhr, zum Beispiel in Form eines Fragebogens, zur Anwendung kam. Es wurde lediglich der Appetit der Teilnehmer anhand einer Skala von 1 bis 10 erfragt. Der Appetit der NSCLC-Patienten, die zum Zeitpunkt der Abfrage chemotherapeutisch behandelt wurden, war leicht aber nicht

signifikant vermindert. In einer Studie von Bosaeus et al. mit 297 Tumorpatienten, die Gewicht verloren hatten, konnte gezeigt werden, dass eine reduzierte Kalorienzufuhr alleine keine ausreichende Erklärung für den Gewichtsverlust von Tumorpatienten bietet. Die Kalorienzufuhr von den nicht an Gewicht verlierenden Tumorpatienten und den an Gewicht verlierenden Tumorpatienten in der Studie von Bosaeus et al. unterschied sich nicht signifikant [143]. Bei Tumorerkrankungen konnte gezeigt werden, dass Zytokinproduktion, induziert durch den Tumor, zu einer erhöhten Freisetzung von Corticotropin releasing factor, einer potenten anorexigenen körpereigenen Substanz führt. Im Zusammenspiel mit Prostaglandinen unterdrücken diese Zytokine die Produktion des orexigenen Stoffes Neuropeptid Y, welcher den Appetit fördert [144,145]. In der vorliegenden Studie könnte dieser Mechanismus bezüglich des Verlusts an Muskelmasse bei den NSCLC-Patienten eine Rolle gespielt haben.

Eine mögliche Diskrepanz der Ergebnisse dieser Studie zu bisher veröffentlichten Studien, in denen die Körperzusammensetzung von Tumorpatienten untersucht wurde, hängt möglicherweise mit den unterschiedlichen untersuchten Tumorentitäten der Studien zusammen. So scheinen gastrointestinale Tumoren besonders zu einem Verlust an Fettmasse zu führen [97]. Ein weiterer Grund für die diskrepanten Ergebnisse könnten verschiedene zur Anwendung kommende Messtechniken sein [97]. Möglicherweise unterscheiden sich die Messergebnisse hinsichtlich der Körperzusammensetzung auch daher, weil die Messungen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung durchgeführt wurden.

## **5.2. Kardiopulmonale Belastbarkeit**

Die kardiopulmonale Belastbarkeit gilt als ein wichtiger Indikator für die Lebensqualität. Dies gilt sowohl für Gesunde wie auch für Patienten mit einer chronischen Erkrankung [146,147,148,149]. Ein erheblicher Teil des Leidensdrucks von NSCLC-Patienten ist auf die eingeschränkte Leistungsfähigkeit zurückzuführen [150].

Die kardiopulmonale Belastbarkeit wurde in dieser Studie anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme, der anaeroben Schwelle sowie der Atemeffizienz unter Belastung gemessen. In Abwesenheit echokardiographisch nachweisbarer Ursachen war die  $VO_2$ max bei NSCLC-Patienten signifikant vermindert. Sie lag bei 76 % der NSCLC-Patienten im pathologischen Bereich. 86 % der NSCLC-Patienten wiesen

eine mittelgradig bis schwere Einschränkung der kardiopulmonalen Belastbarkeit auf [106]. Die bei zwei der untersuchten NSCLC-Patienten mittel- bis leichtgradig reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion war in der kardiopulmonalen Belastung mit einer, verglichen mit den anderen NSCLC-Patienten, durchschnittlichen  $VO_2\text{max}$  assoziiert. Somit konnte bei keinem der hier untersuchten NSCLC-Patienten die kardiale Einschränkung alleine für die verminderte kardiopulmonale Belastbarkeit verantwortlich gemacht werden.

Die hier untersuchten NSCLC-Patienten stellten insofern eine besondere Patientengruppe dar, als es sich zu 90 % um Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumorstadium handelte. In der Literatur findet sich lediglich eine Studie, in der ein vergleichbares Patientenkollektiv auf seine kardiopulmonale Belastbarkeit hin untersucht wurde [137]. Die erreichte  $VO_2\text{max}$  von den hier untersuchten NSCLC-Patienten ist mit im Durchschnitt 17,3 ml/kg/min mit den von Jones et al. an 85 NSCLC-Patienten in inoperablen Tumorstadien gefundenen 17,8 ml/kg/min vergleichbar [151].

In zahlreichen bisher veröffentlichten Arbeiten wurde die kardiopulmonale Belastbarkeit von NSCLC-Patienten untersucht, um deren peri- und postoperatives Risikos zu beurteilen, nicht jedoch um physiologische Hintergründe zu ergründen [152]. Somit sind diese Studienergebnisse mit der vorliegenden Studie nur eingeschränkt vergleichbar.

Unterschiede in der Motivation und Mitarbeit der NSCLC-Patienten oder der Kontrollpersonen können die Ergebnisse der Spirometrie und Spiroergometrie grundsätzlich verfälschen. Dies gilt nicht für die anaerobe Schwelle  $VO_2\text{AT}$ , so dass eine eingeschränkte Motivation der NSCLC-Patienten nicht für die signifikant verminderte kardiopulmonale Belastbarkeit verantwortlich zu sein scheint. Die bei den NSCLC-Patienten niedrigere anaerobe Schwelle scheint Ausdruck eines vorzeitigen einsetzenden anaeroben Stoffwechsels, zumindest bei einem Teil der NSCLC-Patienten mit eingeschränkter kardiopulmonaler Belastbarkeit, zu sein. Die Adaptationsmechanismen, welche beim Gesunden bei zunehmender Belastung zu einer erhöhten Ventilation, einem erhöhten Herzminutenvolumen und einer Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten der Skelettmuskulatur führen, scheinen bei diesen NSCLC-Patienten unzureichend zur Verfügung zu stehen, so dass vorzeitig ein anaerober Stoffwechsel mit einem vermehrtem Anfall von Laktat und einem Abfall



des Blut-pH-Wertes und einer Stimulation des Atemzentrums mit konsekutiver Zunahme der Ventilation eintritt. Wenn die Adaptationsmechanismen erschöpft sind, kommt es zum vorzeitigen Belastungsabbruch [31].

Limitierend bezüglich der in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen ist zu erwähnen, dass die NSCLC-Patienten, die in einem besonders schlechten körperlichen Zustand waren, eher dazu neigten, die Teilnahme an der Studie abzulehnen. Somit wurde möglicherweise eine Selektion von weniger eingeschränkten NSCLC-Patienten vorgenommen. Die Reduktion der Patientenzahl in dieser Studie von initial 47 auf zuletzt 40 ergab sich aus der Tatsache, dass sieben NSCLC-Patienten die angestrebten Untersuchungen aufgrund des erheblichen eingeschränkten Allgemeinzustandes nicht tolerierten und somit in abschließende Auswertung nicht eingeschlossen werden konnte.

### **5.2.1. Anämie**

Die NSCLC-Patienten in dieser Studie wiesen eine signifikant niedrigere Hämoglobinkonzentration im Vergleich zu den Kontrollpersonen auf. Von Bronchialkarzinompatienten ist bekannt, dass sie zum einen durch den Tumor [153], zum anderen durch die myelosuppressive Chemotherapie bzw. Radiotherapie eine mäßig bis deutlich erniedrigte Hämoglobinkonzentration aufweisen [52]. Die erhebliche Streubreite der Hämoglobinkonzentration der NSCLC-Patienten kann verschiedene Ursachen haben. Hier sind Unterschiede bezüglich der Chemotherapeutika und ihrer anämischen Potenz erwähnenswert [52]. Weiterhin befanden sich die untersuchten NSCLC-Patienten in unterschiedlichen Therapiestadien. Die in dieser Studie beobachtete Anämie der NSCLC-Patienten war normochrom, normozytär und war somit mit einer Tumoranämie vereinbar [54]. Aufgrund der vermehrten Anzahl von hypochromen Erythrozyten bei einigen NSCLC-Patienten war neben einer Tumoranämie möglicherweise in Einzelfällen eine Eisenmangel vorhanden. Dieser Möglichkeit ist in dieser Untersuchung nicht weiter nachgegangen worden, da Transferrin, Ferritin und Transferrin-Rezeptor-Sättigung nicht bestimmt wurden.

Von Lindholm et al. konnte gezeigt werden, dass bei Tumorpatienten geringe Veränderungen der Hämoglobinkonzentration einen limitierenden Faktor bezüglich ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, ihrer Lebensqualität (HRQL) und ihres Gesundheitszustandes (SF-36) darstellen [61]. In dieser Untersuchung wird deutlich,

dass die Hämoglobinkonzentration bei NSCLC-Patienten unterhalb einer Konzentration von 12 g/dl wie auch oberhalb dieser Grenze prädiktiv war für die  $VO_2\text{max}$  (siehe Abb.22, Seite 48). Bei männlichen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz zeigte sich, dass eine Verminderung des Hämoglobins unterhalb einer physiologischen Grenze von 13 g/dl prädiktiv war für die  $VO_2\text{max}$ , unabhängig von Alter, Kreatinin, Harnsäure und LVEF [154]. Oberhalb dieser Grenze war der Zusammenhang nicht nachweisbar.

### **5.2.2. Spirometrie**

Die spirometrischen Parameter der NSCLC-Patienten zeigten signifikante Abweichungen im Vergleich zu denen der Kontrollpersonen und bezüglich der altersentsprechenden Normwerte. Jones et al. zeigten an 85 inoperablen NSCLC-Patienten nahezu identische Messwerte für die Spirometrie [151]. Ein Zusammenhang von spirometrisch erhobenen Parametern und der  $VO_2\text{max}$  ließ sich bei den NSCLC-Patienten wie auch bei den Kontrollpersonen herstellen (siehe Abb. 21). Eine Reduktion der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, die bei den in dieser Studie untersuchten NSCLC-Patienten gefunden wurde, ist offensichtlich mit Veränderungen der Ventilation verbunden, wie aus der Darstellung der Atemeffizienz der Patienten ersichtlich ist (siehe Abb. 16).

Der Einfluss einer Lappenresektion auf die funktionelle Kapazität der Lunge wird in der Literatur als gering eingeschätzt [66], wohingegen eine Pneumektomie, wie sie bei fünf NSCLC-Patienten dieser Studie vorgenommen wurde, mit einer Veränderung der spirometrischen Parameter einhergeht [66]. Die fünf pneumektomierten NSCLC-Patienten gehörten jedoch nicht zu den am stärksten spirometrisch eingeschränkten NSCLC-Patienten in dieser Studie, was auf den ersten Blick zu vermuten gewesen wäre. Von einem Einfluss einer Lappenteilresektion auf die kardiopulmonale Belastbarkeit ist grundsätzlich auszugehen, jedoch ist die hierdurch bedingte Verminderung der  $VO_2\text{max}$  vermutlich zu gering, um im Lungenfunktionstest erfasst werden zu können [66], wohingegen eine Pneumektomie in Studien mit einer Reduktion der kardiopulmonalen Belastbarkeit von 20 % einhergeht [66]. In der vorliegenden Studie haben die NSCLC-Patienten nach stattgehabter Pneumektomie allerdings keine signifikant schlechteren Ergebnisse in der Spiroergometrie erzielt als die nicht pneumektomierten NSCLC-Patienten.

Als weitere mögliche Erklärung für die signifikant schlechteren spirometrischen Parameter der NSCLC Patienten könnte unter anderem der starke Nikotinkonsum dieses Patientenkollektives von im Mittel 37,7 Packungsjahren (PY) in Betracht gezogen werden. Dieser Zusammenhang wird in der Darstellung der PY der NSCLC-Patienten mit COPD und derer ohne COPD deutlich (Abb. 24). Weiterhin ist Rauchen ein wichtiger Risikofaktor für eine chronische Bronchitis, COPD und die damit assoziierte Mortalität [19]. Der Zusammenhang des Rauchens mit verminderten Volumina in der Spirometrie wird besonders dadurch deutlich, dass eine direkte Korrelation zwischen Abnahme der FEV<sub>1</sub>, FVC und FEV<sub>1</sub>/FVC proportional zur Menge der gerauchten Zigaretten hergestellt werden kann [71]. In der hier untersuchten Studienpopulation traf das Diagnosekriterium für eine COPD (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 %) auf zwölf (29,2 %) NSCLC-Patienten zu.

Der enge Zusammenhang zwischen der Inzidenz eines Bronchialkarzinoms und Erkrankungen, die mit einer Obstruktion der Atemwege, z.B. einer COPD einhergehen, ist bekannt [155, 156, 157, 158]. In der Literatur ist die Koinzidenz einer COPD und einem Bronchialkarzinom äußerst unterschiedlich angegeben. Sie reicht von 7,5 % bis fast 100 % [14], wobei diese starken Variationen mit den unterschiedlichen Diagnosekriterien für eine COPD in den Studien zu erklären sind, sowie auch, um nur ein weiteres Beispiel zu nennen, durch den Umstand, dass in den Studien vor 1990 ausschließlich Männer eingeschlossen worden waren. Dies hat mit dem bis vor wenigen Jahren sehr viel geringeren Nikotinkonsum der weiblichen Bevölkerung zu tun [159]. Auch die in dieser Studie an einer COPD erkrankten NSCLC-Patienten wiesen keinen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer kardiopulmonalen Belastbarkeit gegenüber den nicht an einer COPD erkrankten NSCLC-Patienten auf. Die Koinzidenz von COPD und einem Bronchialkarzinom ist assoziiert mit einer Erhöhung der Mortalität wie auch mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen während einer Lungenteilresektion [160]. Ein Zusammenhang zwischen der FEV<sub>1</sub> und FVC und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit konnte an gesunden Dreißigjährigen nicht gezeigt werden [161]. Eine Reduktion der VO<sub>2</sub>max ist unter anderem bei chronischer Herzinsuffizienz mit der ventilatorischen Kapazität verbunden [162]. Somit ist ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen schwer eingeschränkter Lungenfunktion, wie er bei diesen zwölf COPD-NSCLC Patienten vorliegt, bezüglich der kardiopulmonalen Belastbarkeit nicht zu beobachten.

Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie konnte in einer Studie von Metin et al. an 36 COPD Patienten kein direkter Zusammenhang zwischen FEV1 und VO<sub>2</sub>max hergestellt werden, aber zwischen Belastungszeit und FEV1 [163].

Bei den in dieser Studie untersuchten NSCLC-Patienten lagen neben dem Bestehen einer COPD mehrere mögliche Ursachen für eine eingeschränkte Lungenfunktion vor. Die Lungenfunktion kann durch die lokale Tumorausdehnung zusätzlich zur COPD kompromittiert sein. Weiterhin können Nebenwirkungen der Chemotherapie und Radiotherapie [164] zu Veränderungen der Lungenfunktion führen. Systemische Chemotherapeutika, wie sie auch bei NSCLC-Patienten in dieser Studie zum Einsatz kamen, führen zu Veränderungen der Lungenfunktion. Für Cisplatin und Gemcitabine konnte bei 44 NSCLC-Patienten im Stadium III ein signifikanter Rückgang der CO-Diffusionskapazität (DLCO) gezeigt werden, wohingegen eine Verbesserung der FVC, FEV1 und FEV1/FVC zu verzeichnen war [165]. Für Paclitaxel/Carboplatin wird ähnliches beschrieben [166]. Die pathophysiologischen Mechanismen von Lungenfunktionsveränderungen durch Chemotherapie sind bislang ungeklärt, doch werden einige Hypothesen vorgeschlagen. Todd et al. zeigten an 59 Brustkrebs-Patienten, die mit hochdosierter Kombinationschemotherapie und autologer Knochenmarkstransplantation behandelt wurden, eine alveolar-septale Verdickung mit fibrotischen Veränderungen, atypischen Pneumozyten Typ II und pulmonalen Endothelverletzungen [167].

Thorakale Radiotherapie ist mit signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion, die mit funktionellen Tests gemessen werden, verbunden [168]. Nach Radiotherapie wird ein Rückgang der Diffusionskapazität von 10 bis 34 % beschrieben [169]. Eine noch größere Abnahme der Leistung in Lungenfunktionstests wird bei einer simultanen Radio- und Chemotherapie, verglichen mit Radiotherapie alleine, berichtet. Die stärksten Veränderungen der Lungenfunktion in Bezug auf die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid treten nach Radiotherapie auf [169,170,171]. In dieser Studie wurden lediglich drei NSCLC-Patienten perthorakal bestrahlt, daher ist die Auswirkung auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit des gesamten Patientenkollektives als gering zu bewerten.

Es ist möglich, dass bei Bronchialkarzinompatienten der Rückgang der DLCO ausgeprägter ist als Veränderungen der spirometrischen Parameter, weil die spirometrischen Parameter sich bei der Tumorremission unter Therapie verbessern

[164]. Veränderungen der Diffusionskapazität durch die Bestrahlung und Chemotherapie könnten somit von Bedeutung sein. Der Einfluss der Diffusionsparameter auf die kardiopulmonale Belastbarkeit ist sicherlich größer als auf die spirometrischen Parameter. Veränderungen dürften sich am stärksten auf die kardiopulmonale Belastbarkeit ausgewirkt haben. Aufgrund der nicht durchgeführten CO-Diffusionskapazitätsmessung in dieser Studie ist diese Annahme nicht eindeutig zu beantworten, doch sicherlich von Interesse. Ihre Überprüfung sollte in weiteren Untersuchungen nicht fehlen. Alle diese Veränderungen weisen darauf hin, dass die pulmonale Leistungsfähigkeit von Bedeutung ist für die  $VO_2\max$ , jedoch bei NSCLC-Patienten andere Faktoren eine größere Rolle spielen.

Eine relevante pulmonale Einschränkung wird in der Spiroergometrie deutlich bei sichtbarer Annäherung des maximalen ventilierten Volumens ( $VE\ max$ ) an das maximale zur Verfügung stehende Volumen (MVV). Dies war in dieser Studie bei lediglich drei NSCLC-Patienten der Fall. Eine weitere Methode zur Einschätzung des Einflusses der Lungenfunktion auf die Ergebnisse der Spiroergometrie ist die Bestimmung des Breath Reserve Index (BRI) an der anaeroben Schwelle (AT) [172]. In dieser Studie war anhand dieser Messmethode bei dreizehn NSCLC-Patienten eine pulmonale Limitierung bei Auswertung der Spiroergometrie sichtbar [173]. Einschränkung ist anzumerken, dass die Ermittlung des BRI zur Bestimmung des Einflusses pulmonaler Einschränkungen auf die Ergebnisse der Spiroergometrie nur bedingt aussagekräftig ist - in dieser Studie konnte bei nur fünf von zwölf NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener COPD ein  $BRI \geq 0,42$  bestimmt und somit der zunehmende Einfluss auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden. Weiterhin ist der Umstand zu diskutieren, dass in der Spirometrie lediglich zwei forcierte Atemtests angewandt wurden, die zum einen von einem Verlust wie auch einer Schwäche der Atemmuskulatur beeinflusst sein können, zum anderen durch die Motivation des Studienteilnehmers, was insbesondere bei fortgeschrittener Tumorerkrankung eine besondere Schwierigkeit darstellt. Obwohl der Muskelmassenverlust an den Extremitäten deutlicher war (siehe Abb. 8, Seite 35), so ist am Rumpf eine mittlere Muskelmassenreduktion von 2,5 kg verglichen mit den Kontrollpersonen ersichtlich. Das betrifft auch die Atemmuskulatur. Von Arora et al. wird beschrieben, dass Veränderungen des Körpergewichts und der Muskelmasse Einfluss haben auf die diaphragmale Muskelmasse [174]. Einen Anhaltspunkt für die

Schwäche der Atemmuskulatur kann das deutlich geringere Atemzugvolumen der NSCLC-Patienten unter Belastung im Vergleich mit den Kontrollpersonen liefern.

### **5.2.3. Blutflüsse**

Verminderte periphere Blutflüsse und reduzierte vasodilatatorische Kapazität werden sehr häufig bei chronischer Herzinsuffizienz gefunden. Verminderte periphere Blutflüsse sind mit entscheidenden Größen wie der kardiopulmonalen Belastbarkeit und verfrühter muskulärer Ermüdung verbunden [175, 176]. Es konnte gezeigt werden, dass Endothelfunktion und vasodilatatorische Reaktivität im Rahmen körperlicher Belastung bei chronischer Herzinsuffizienz signifikant reduziert sind [177, 178]. Ein wichtiger Faktor, verantwortlich für die gestörte Regulation des vaskulären Tonus, ist das erhöhte Niveau an oxidativem Streß, was zu einem frühzeitigen und vermehrten Verbrauch von aus dem Endothel freigesetzten vasoaktivem NO führt.

Studien zu peripheren Blutflüssen bei NSCLC-Patienten finden sich in der Literatur bisher nicht. In dieser Studie gab es aufgrund der signifikant verminderten Blutflüsse an den Extremitäten Hinweise, dass ähnliche Mechanismen wie bei der chronischer Herzinsuffizienz bezüglich des oxidativen Stresses auch bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom bestehen könnten. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei wahrscheinlich der jahrelange Nikotinkonsum der NSCLC-Patienten, welcher mit einer erheblichen Schädigung der Endothelfunktion einhergeht [179]. Weiterhin ist der erhebliche Einfluss der antineoplastischen und antiangiogenetischen Chemotherapeutika zu vermuten. Aussagekräftige Studien zu dieser Frage finden sich in der bislang veröffentlichten Literatur nicht.

### **5.2.4. Körperzusammensetzung**

Muskuläre Faktoren spielen bei der Beurteilung der kardiopulmonalen Belastbarkeit eine wichtige Rolle (siehe Abb. 1, Seite 14). In einer Studie mit 20 Bronchialkarzinompatienten zeigten Simons et al., dass besonders die verminderte Muskelmasse assoziiert ist mit einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit [91]. Dewys et al. haben gezeigt, dass ein Verlust von Muskelprotein bei Tumorpatienten für die reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit mitverantwortlich ist [7]. Die positive Korrelation der Muskelmasse mit der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Minute bei den in der vorliegenden Studie untersuchten

NSCLC-Patienten und den Kontrollpersonen macht deutlich, wie ausschlaggebend Muskelmasse für die  $VO_2\text{max}$  und somit für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist [31]. Die in der DEXA-Untersuchung gemessenen, besonders an den Extremitäten reduzierte Muskelmasse der NSCLC-Patienten war mitverantwortlich für die eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Weiterhin war aus der geringeren Steigung der Korrelationsgeraden bei den untersuchten NSCLC-Patienten verglichen mit der der Kontrollpersonen (siehe Abb. 21) eine verminderte Qualität bezüglich der Stoffwechsellage von Sauerstoff ersichtlich. Die hier angedeutete qualitative Einschränkung der Muskulatur hätte zur definitiven Bestätigung nur durch eine Muskelbiopsie beantwortet werden können. Nur so wäre es möglich gewesen, strukturelle Veränderungen wie Vaskularisation, Myozytenaufbau und -funktion zu beurteilen. Anhaltspunkte über den Myozytenstoffwechsel könnten beispielsweise mit Hilfe der Mikrodialyse gewonnen werden, indem man Laktat, Glukose, Insulin und freie Fettsäuren im Interstitium der Muskelzelle misst.

#### **5.2.5. Kachexie**

Von den 40 untersuchten NSCLC-Patienten wurde bei zwölf (30 %) eine Kachexie diagnostiziert. Diese Gruppe wies eine signifikant reduzierte kardiopulmonale Belastbarkeit gegenüber den nicht kachektischen NSCLC-Patienten auf. Bei NSCLC-Patienten mit einer Kachexie scheinen neben den leistungsmindernden Faktoren wie Chemotherapie und Dekonditionierung noch weitere Prozesse auf die kardiopulmonale Belastbarkeit Einfluss zu haben. Hier ist die inflammatorische Reaktion, die zu Veränderungen der Körperzusammensetzung bis zur Kachexie führt, in starkem Maße für die besonders niedrige kardiopulmonale Belastbarkeit verantwortlich [180].

Die kachektischen NSCLC-Patienten zeigten unter Belastung eine höhere Atemfrequenz und ein kleineres Atemzugvolumen. Das unter Belastung erreichte maximale Minutenvolumen war ebenfalls geringer. Da bei einer derartig veränderten Anpassungsreaktion vermehrt Totraum ventiliert wird, steht entsprechend weniger Volumen für den Gasaustausch zu Verfügung, und es kommt zu einer verminderten Atemeffizienz [181]. Das heißt, dass diese kachektischen NSCLC-Patienten im Vergleich zu den NSCLC-Patienten mit normaler Atmung bei gleicher Ventilation nur eine kleinere Menge  $CO_2$  über die Lunge abatmen können (Steigung  $VE/VCO_2\uparrow$ ). Dadurch ist die ventilatorische Kompensation bei anaerobem Stoffwechsel bei diesen

NSCLC-Patienten beeinträchtigt. Diese veränderte Anpassungsreaktion war insbesondere bei den kachektischen NSCLC Patienten zu beobachten. Auch ist der Umstand zu bemerken, dass die kachektischen gegenüber den nicht kachektischen NSCLC-Patienten eine weitere Reduktion der Hämoglobinkonzentration zeigten. Dieser Umstand erklärt die noch stärker eingeschränkte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit.

Die durch den Arzt beurteilte Wahrnehmung der individuellen Leistungsfähigkeit der NSCLC-Patienten in dieser Studie, eingeteilt anhand der NYHA Klassifikation, deckte sich mit der in der Spiroergometrie objektiv gemessenen Leistungsfähigkeit (siehe Abb. 18, Seite 44). Somit hat sich die subjektive Einschätzung der persönlichen Leistungsfähigkeit der NSCLC-Patienten in dieser Studie als zuverlässig erwiesen. Dies steht im Gegensatz zu einer Untersuchung an Tumorpatienten nach Chemotherapie und mit Vorliegen einer Anämie, wo eine geringe Assoziation zwischen subjektiv empfundener und tatsächlicher physiologischer Belastbarkeit bestand [61]. Thorsen et al. zeigten in einer weiteren Studie an 90 Tumorpatienten nach Chemotherapiebehandlung, welche die subjektive Einschätzung der physikalischen Belastbarkeit und die objektive kardiopulmonalen Belastbarkeit untersucht keine Assoziation zwischen Selbsteinschätzung und gemessener kardiopulmonaler Belastbarkeit [182]. Dies ist möglicherweise durch die bei den NSCLC-Patienten erreichte Leistung um die 100 Watt zu erklären. Von Lindholm et al. wird diskutiert, dass eine maximale Leistung unter 100 Watt bei Tumorpatienten als deutliche Einschränkung wahrgenommen wird, da vermutlich ab diesem kritischen Wert der normale Alltag schwer zu bewältigen ist [61].

### **5.3. Multiorgan-Multisystem-Betrachtung**

Störungen der respiratorischen Funktion infolge anhaltender und funktioneller Veränderungen, zum Beispiel durch lokale Tumorausdehnung, Z.n. Lungenteilresektion, Nikotinkonsum, begleitende COPD und Diffusionskapazitätsveränderungen haben bei Bronchialkarzinompatienten Einfluss auf die kardiopulmonale Belastbarkeit. Ebenso spielen die Hämoglobinkonzentration, periphere Blutflüsse sowie qualitative und quantitative Veränderungen der Muskulatur eine entscheidende Rolle, wie in dieser Arbeit gezeigt.

Die isolierte Betrachtung der genannten Einflussgrößen scheint die signifikante Verminderung der kardiopulmonalen Belastbarkeit bei NSCLC-Patienten nicht



ausreichend zu erklären. Es liegt nahe, dass zusätzliche Faktoren zu den bisher genannten einen maßgeblichen Einfluss auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit haben. Vergleichbar dem Modell bei chronisch herzinsuffizienten Patienten [183] scheint ein durch die Tumorerkrankung verursachtes Geschehen mit komplexen pathophysiologischen Veränderungen unter Beteiligung von Zytokinen plausibel, welches letztlich zu einem Multiorganversagen führen könnte [184]. Dieses Multiorganversagen könnte seinerseits wiederum zur Ausbildung einer Anämie, dem Abbau von Muskulatur und Fettgewebe bis hin zur Kachexie sowie der qualitativen Veränderung der Muskulatur beitragen und letztlich in einer stark reduzierten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, wie im Fall der in dieser Studie untersuchten Bronchialkarzinompatienten münden.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich der Hinweis auf das Vorliegen eines Multiorganversagens insbesondere aus der deutlich schwächeren Korrelation der Muskelmasse mit der  $VO_2$ max verglichen mit den Kontrollpersonen. Die niedrigere Hämoglobinkonzentration, die Einschränkung der spirometrischen Parameter und die reduzierte Muskelmasse könnten Ausdruck und Folge eines solchen zytokinbedingten Multiorganversagens sein.

Eine Gewichtung des Zusammenspiels der verschiedenen Einflussgrößen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in einem multivariaten Modell gelang aufgrund der gegenseitigen Abhängigkeiten der einzelnen vermuteten Einflussgrößen leider nicht, da die Parameter der Spirometrie neben der Peak  $VO_2$  auch mit der FEV1 oder FVC korrelierten und somit in einem gemeinsamen multivariaten Modell scheinbar an Einfluss zu verlieren schienen.

Als denkbarer Therapieansatz könnten die postulierten Multiorgan-Multisystem-Veränderungen in Analogie zur chronischen Herzinsuffizienz möglicherweise mit Medikamenten wie Betablockern, ACE-Hemmern, AT1-Antagonisten und Statinen günstig beeinflusst werden. Hierbei wären besonders die pleiotropen Effekte der Statine von Interesse [185].

Eine medikamentöse Therapie zur Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit könnte bei Bronchialkarzinompatienten vor dem Hintergrund einer hierdurch möglicherweise verbesserten Lebensqualität von erheblicher Bedeutung sein [146], zumal in dieser Studie eine Korrelation von subjektiver Wahrnehmung und gemessenen physiologischen Parametern deutlich wird.

## 6. Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist mit einer Inzidenz von 50/100.000 eine der häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen in Deutschland. Unter den soliden Tumoren hat das Bronchialkarzinom die höchste Mortalitätsrate.

Bei an einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten Patienten werden eine eingeschränkte kardiopulmonale Belastbarkeit eine Anämie, eine eingeschränkte reduzierte Lungenfunktion sowie Veränderungen der Körperzusammensetzung bis hin zur Kachexie sehr häufig beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom in Abwesenheit echokardiographisch nachweisbarer Ursachen z.B. einer relevanten strukturellen Herzerkrankung eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen deutlich verminderte kardiopulmonale Belastbarkeit aufweisen. Diese eingeschränkte kardiopulmonale Belastbarkeit lässt sich zum Teil durch das signifikant häufigere bestehen einer Anämie sowie durch die eingeschränkte Lungenfunktion der NSCLC-Patienten erklären. Weiterhin waren signifikante Änderungen der Körperzusammensetzung bei den NSCLC Patienten nachweisbar mit einer signifikant niedrigeren und qualitativ minderwertigen Muskelmasse, welche als zentraler Ort der Sauerstoffumsatzes für die körperliche Leistungsfähigkeit von entscheidender Bedeutung ist. Als weitere Ursache der körperlichen Leistungsfähigkeit konnte zu den genannten eine mindere Qualität der verbliebenen Muskelmasse ausgemacht werden.

Vergleichbar dem Modell bei chronisch herzinsuffizienten Patienten scheint ein durch die Tumorerkrankung verursachtes Geschehen mit komplexen pathophysiologischen Veränderungen plausibel, welches letztlich zu einem Multiorganversagen führen könnte. Einhergehend mit Ausbildung einer Anämie, dem Abbau von Muskulatur und Fettgewebe bis hin zur Kachexie sowie qualitativen Veränderung der Muskulatur. Somit ist ein Kreislauf von sich gegenseitig beeinflussenden Prozessen anzunehmen, der in einer, wie in dieser Studie gezeigt, stark reduzierten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit mündet.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Huber RM. Lungenkarzinom. *Der Internist* 2006;47:611–622.
2. *Harrisons Innere Medizin Bd. 2* In: Minna JD, Schiller JH. Lungentumoren 17th ed. Berlin, Germany: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2008:686-698.
3. Parker SL, Tang T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer* 1997; 47:5-27.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world wide incidence of eighteen major cancer in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43.
6. Tishelman C, Petersson LM, Degner LF, Spranger MAG. Symptom Prevalence, Intensity, and Distress in Patients with inoperable Lung Cancer in Relation to Time of Death. *J Clin Oncology* 2007; 34:5381-5389.
7. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69:491-497.
8. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Hornby L, Lucar E et al. Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1:177–185.
9. Rauchhaus M. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. *Med Welt* 2004;11-12:380-385.
10. Döhner W, von. Haehling S, Anker SD. Chronische Herzinsuffizienz. *Kardiologie up to date* 2005; 1:45-56.
11. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung cancer incidence trends. *Cancer* 1996; 77:2464.
12. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55:891.

13. The World Health Organization. Histological typing of lung tumors. Am. J. Clin. Pathol 1982; 77:123-136.
14. Raymond V, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson RJ, Wong KS. Supportive Care The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. Supp C Cancer 2008; 16:329-337.
15. Einteilung der Schwere der Herzinsuffizienz nach klinischen Kriterien (modifiziert nach: Alexander et al.) Thiemes Innere Medizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999, S.1070.
16. Vainio A, Auvinen A. Symptom Prevalence Group: Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. J Pain Symptom Manage 1996; 12:3-10.
17. Boyle P, Maisonneuve P. Lung cancer and tobacco smoking. Lung cancer 1995; 12:167-181.
18. Samet JM. The epidemiology of lung cancer. Chest 1993; 103:20 -29.
19. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. Br Med J 2004; 328:1519.
20. Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. Brit Med Bulletin 1996; 52:22-34.
21. Delbrück H. Lungenkrebs: Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige. Kohlhammer 1993 Stuttgart, S. 276.
22. Rüdiger HW, Nowack D. Bronchialkarzinom. Rolle von Anlage und Umwelt. Der Internist 1994; 35:700-709.
23. Meißner G. Untersuchungen zur Qualität von Diagnostik und Therapieentscheidung bei Patienten mit operablem Nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Dissertation , Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2005.
24. Weber AH. Bronchialkarzinom- Screening mittels Niedrigdosis- CT: eine Perspektive für die Zukunft? Prävalenz- und Inzidenzergebnisse einer

Machbarkeitsstudie an 817 asymptomatischen starken Rauchern. Dissertation, Universitätsklinikum Münster 2006.

25. Mountain CF Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.
26. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. (Hrsg) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York 2002.
27. Thomas M, Baumann M, Deppermann M. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2002; 56:113-131.
28. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual v patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 31:899-909.
29. American College of Chest Physicians, Lung Cancer Guidelines. *Chest* 2003; 123 Supplement 1S-2S.
30. Huber RM (Hrsg) Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Zuckschwerdt, 2006 München.<http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/bc/homepage.html> (aufgerufen am 12.01.2011).
31. Fleg JL, Pina IL, Balady JG, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:1591-7.
32. Wasserman K, Hansen JE. Principles of Exercise Testing & Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, Lippincott 1999: 3rd Edition.
33. Jones NL. Clinical exercise testing. 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997.
34. Hyltander A, Drott C, Unsgaard B, et al. The effect on body composition and exercise performance of home parenteral nutrition when given as adjunct to chemotherapy of testicular carcinoma. *Eur. J Clin Invest* 1991 ;21:413-420.

35. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133:622-34.
36. Emery PW, Edwards RH, Rennie MJ, Souhami RL, and Halliday D. Protein synthesis in muscle measured in vivo in cachectic patients with cancer. *Br Med J* 1984; 289:584-586.
37. Lundholm K, Bylund AC, Holm J, Schersten T. Skeletal muscle metabolism in patients with malignant tumour. *Eur J Cancer* 1976; 12:465–473.
38. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting, The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335:1897-905.
39. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, et al. Increased muscle proteasome activity correlates with disease severity in gastric cancer patients. *Ann Surg* 2003; 237:384-389.
40. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Pitakoudis M, Bounovas A, Simppoulos K. Serum levels of tumour necrosis factor and nutritional status in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 2001; 21:1355-1358.
41. Shintani F, Nakaki T, Kanba S, Kato R, Asai M. Role of interleukin-1 in stress responses. A putative neurotransmitter. *Mol Neurobiol* 1995; 10:47-71.
42. Pende A, Musso NR, Vergassola C, et al. Neuroendocrine effects of interferon alpha 2-a in healthy human subjects. *J Biol Regul Homeost Agents* 1990; 4:67-72.
43. Maturo G, Vespasiani G, Mohamed EI, et al. Evaluating body composition of Italian prostate cancer patients without metastases. *Acta Diabetol* 2003; 40:168-170.
44. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1653-1659.
45. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994; 54:5602-5606.
46. MacFie J, Burkinshaw L. Body composition in malignant disease. *Metabolism* 1987; 36:290-294.

47. Heymsfield SB, Mc Manus C, Stevens V, Smith J. Muscle Mass reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1192-1199.
48. Tisdale M. Molecular Pathways Leading to Cancer Cachexia *Physiology* 2005; 20:340-348.
49. Dalton JD, Bailey NP, Barrett-Lee PJ, et al. Multicenter UK audit of Anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:418.
50. Langer C, Barsevick A, Bruner D, et al. Correlation of quality of life (QOL) with survival, treatment response, and anemia in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with carboplatin and paclitaxel. *Lung Cancer* 1997; 18:23.
51. Thatcher N. Management of chemotherapy-induced anemia in solid tumors. *Semin Oncol* 1998; 3:23-26.
52. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1616-1634.
53. Means RT, Jr., Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80:1639-1647.
54. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-11023.
55. Cazzola M, Beguin Y. New tools for clinical evaluation of erythron function in man. *Brit J of Haematol* 1992; 80:278-284.
56. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak R. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:1689-1692.
57. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79:1987-1994.

58. Denz H, Huber P, Landmann R, Orth B, Wachter H, Fuchs D. Association between the activation of macrophages, changes of iron metabolism and the degree of anaemia in patients with malignant disorders. *Eur J Haematol* 1992; 48:244-248.
59. de Campos E, Radford J, Steward W, et al. Clinical and in vitro effects of recombinant human erythropoietin in patients receiving intensive chemotherapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncology* 1995; 3:1623-1631.
60. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95:1650-1659.
61. Lindholm E, Daneryd P, Körner U, Hyltander A., Fouladium M., Lundholm K. Effects of Erythropoietin in Palliative Treatment of Unselected Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6855-6864.
62. Link H, Bokemeyer C, Feyer P. Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen: Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen, Deutscher Ärzte-Verlag 2006.
63. Parrott S, Godfrey C, Raw M et al. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 1998; 53:1-38.
64. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association: American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 96:3243-3247.
65. Nugent AM, Steele IC, Carragher AM, et al. Effect of thoracotomy and lung resection on exercise capacity in patients with lung cancer. *Thorax* 1999; 54:334-338.
66. Bolliger CT, Jordan P, Solèr M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J.* 1996; 9:415-421.
67. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2000; 117:1627-1632.
68. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest* 2006; 129:1305-12.



69. Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, et al. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:8-13.
70. Sekine Y, Behnia M, Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 2002; 37:95-101.
71. Xu X, Dockery DW, Ware JH, et al. Effects of cigarette smoking on rate loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1345-348.
72. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
73. GE Health Care: Vivid i - A legacy of innovation. GE Health Care Website - Products of cardiovascular Ultrasound 2003 Verfügbar unter: [http://www.Gehealthcare.com/inen/rad/us/products/vivid\\_5/msuvivid5.html](http://www.Gehealthcare.com/inen/rad/us/products/vivid_5/msuvivid5.html).
74. Dormmann A, Braun J: *Klinikleitfaden Innere Medizin*. 6 Aufl. Urban & Fischer bei Elsevier, München, Jena, 2003.
75. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996; 77:843-850.
76. van 't Hof AW, Schipper CW, Gerritsen JG, Reiffers S, Hoorntje JC. Comparison of radionuclide angiography with three echocardiographic parameters of left ventricular function in patients after myocardial infarction. *Int J Card Imaging* 1998; 14:413-418.
77. Köhler E, Tataru M-C: *Klinische Echokardiographie*. Enke im Georg- Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2001.
78. Tanabe M, Onishi K, Dohi K, et al. Change in filling pattern with preload reduction reflects left ventricular relaxation. *Int J Cardiol* 2005; 98:67-72.

79. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001; 104:779-782.
80. Paulus WJ, Carsten Tschöpe C, Sanderson JE, et al.. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Chocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-2550.
81. Hettwer S. Die isolierte diastolische Dysfunktion – Diagnostische Wertigkeit von Tissue Doppler Imaging und Color M-Mode sowie N-terminalem B-Typ natriuretischem Peptid (NT-proBNP) und linksventrikulärem enddiastolischen Druck. Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2007.
82. Landowne M, Katz LN. A critique of the plethysmographic method of measuring blood flow in the extremities of man. *Am J Cardiol* 1942; 23:644-675.
83. Greenfield ADM, Whitney RJ, Mowbray JF. Methods for the investigation of peripheral blood flow. *Br Med Bull* 1963; 19:101-109.
84. Corbally MT, Brennan MF. Non-invasive measurement of regional blood flow in man. *Am J Surg* 1990; 160:313-321.
85. LeJemtel TH, Katz S, Jondeau G, Solomon S. Critical analysis of methods for assessing regional blood flow and their reliability in clinical medicine. *Chest* 1992; 101:219-222.
86. LeJemtel TH, Testa M, Jondeau G. Direct and indirect assessment of skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28:2249-2254.
87. Ludman PF, Volterani M, Clark AL, Poole-Wilson PA, Rees S, Coats AJS. Skeletal muscle blood flow in heart failure measured by ultrafast computed tomography: validation by comparison with plethysmography. *Cardiovasc Res* 1993; 27:1109-1115.
88. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievenan H, Wahner HW, Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:2297-2304.

89. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, et al. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray Absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:984-993.
90. Tylavsky FA, Fuerst T, Nevitt M, et al. Measurement of changes in soft tissue mass and fat mass with weight change: pencil vs fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry. Health ABC Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904:94-97.
91. Simons JP, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute-phase response, resting energy expenditure, and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci* 1999; 97:215-223.
92. Daneryd P, Svanberg E, Körner U, et al. Protection of metabolic and exercise capacity in unselected weight-losing cancer patients following treatment with recombinant erythropoietin: a randomized prospective study. *Cancer Res* 1998; 58:5374-5379.
93. Johnston Jr CC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324:1105-1109.
94. Peppler WW, Mazess RB. Total body mineral and lean body mass by dual-photon absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1981; 33:353-359.
95. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurements of body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:605-608.
96. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy X-ray Absorptiometry for total-body and regional bone mineral and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1106-1112.
97. Fouladiun M, Körner U, Bosaeus I, Daneryd P, Hyltander A, Lundholm K. Body Composition and Time Course Changes in Regional Distribution of Fat and Lean Tissue in Unselected Cancer Patients on Palliative Care-Correlations with Food Intake, Metabolism, Exercise Capacity, and Hormones. *Cancer* 2005; 103:2189-2198.
98. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:950-954.

99. Watson WS, Sammon AM. Body composition in cachexia resulting from malignant and non-malignant diseases. *Cancer* 1980; 46:2041-2046.
100. Habedank D, Reindl I, Vietzke G, et al. Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers, *Eur J Appl Physiol* 1998; 77:421-426.
101. Weber KT, Kinasewitz GT, Joseph K, et al.: Oxygen utilisation and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure, *Circulation* 1982; 65:1213-1223.
102. European Community for Steel and Coal. Standardized lung function testing, *Eur Respir. J* 1993; 6:1-100.
103. American Thoracic Society Standardization of spirometry 1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285–1298.
104. Gardner NW. The CO<sub>2</sub> Response: usefulness and uncertainties. *Eur Respir J* 1993; 6:611-613.
105. Schmidt W. Angewandte Lungenfunktionsprüfung, Einführung in Theorie und Praxis, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle München-Deisenhofen 1983.
106. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie, Interpretation und Befunderstellung. Springer-Verlag, Wien New York 2004, ISBN-3-211-00747-4.
107. Beaver W, Lamarra N, Wasserman et al. Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange, *J Appl Physiol* 1981; 51:1662-1675.
108. Murray JF. The Normal Lung, The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease, W. B. Saunders Company. Philadelphia 1986.
109. Walldorf K. Untersuchungen zu Störungen von Lungenfunktion, Gasaustausch und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit bei Langzeitüberlebenden nach Lebertransplantation. Dissertation, Humboldt-Universität Berlin 2004.
110. Frank A. Flachskamp, Frank A. Flachskamp (Hrsg.): Kursbuch Echokardiographie. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart, New York 2004, ISBN 3-13-125672-9, S. 233 ([www.thieme.de](http://www.thieme.de)). Aktuelle Einteilung nach den neuen Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE), 2005.

111. GOLD (2003) Global Initiative for chronic Obstructive Lung disease, [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com) (aufgerufen am: 07.10.2010).
112. Metra M, Dei Gas L, Panina G, et al. Exercise Hyperventilation Chronic Congestive Heart Failure, and Its Relation to Functional Capacity and Hemodynamics., *Am J Cardiol* 1992; 70:622-628.
113. Medoff BD, Oelberg DA, Kanarek DF, Systrom DM. Breathing Reserve at the Lactate Threshold to Differentiate a Pulmonary Mechanical From Cardiovascular Limit to Exercise. *Chest* 1998; 113:913-918.
114. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition *Clin Nutr.* 2008; 27:793-799.
115. Milstein D, Saphir D, Cohen Y, et al. Prognostic factors in patients with lung cancer. *Isr J Med Sci* 1988; 24:588-592.
116. McMillan DC, Scott HR, Watson WS, Preston T, Milroy R, McArdle CS Longitudinal study of body cell mass depletion and the inflammatory response in cancer patients. *Nutr Cancer* 1998; 31:101-105.
117. Moller-Loswick AC, Bennegard K, Lundholm K. The forearm and leg perfusion techniques in man do not give the same metabolic information. *Clin Physiol* 1991; 11:385-395.
118. Fearon KC, Preston T. Body composition in cancer cachexia. *Infusionstherapie* 1990; 7:63-64.
119. Lundholm K, Edstrom S, Ekman L, Karlberg I, Bylund AC, Schersten T. A comparative study of the influence of malignant tumor on host metabolism in mice and man: evaluation of an experimental mode. *Cancer* 1978; 42:453-461.
120. Windsor JA, Hill GL. Risk factors for postoperative pneumonia. The importance of protein depletion. *Ann Surg* 1988; 208:209-217.
121. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of deaths in Cancer patients. *Cancer* 1974; 33:568-571.

122. Lundholm K, Daneryd P, Körner U, Hyltander A, Bosaeus I. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. *Int J Oncol*. 2004; 24:505-512.
123. Fredrix EN, Soeters PB, Wouters EF, Durenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991;51: 6138-6141.
124. Emery PW, Edwards RH, Rennie MJ, Souhami RL, Halliday D. Protein synthesis in muscle measured in vivo in cachectic patients with cancer. *Br Med J* 1984; 289: 584-586.
125. Shintani F, Nakaki T, Kanba S, Kato R, Asai M. Role of interleukin-1 in stress responses. A putative neurotransmitter. *Mol Neurobiol* 1995;10:47-71.
126. Pende A, Musso NR, Vergassola C, et al. Neuroendocrine effects of interferon alpha 2-a in healthy human subjects. *J Biol Regul Homeost Agents* 1990; 4:67-72.
127. Gonzalez-Cadavid NF, Bhasin S. Role of myostatin in metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:451-457.
128. McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:12457-12461.
129. Lin J, Arnold HB, Della-Fera MA, et al. Myostatin knockout in mice increases myogenesis and decreases adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:701-706.
130. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, et al. Brief report—myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004; 250:2682- 2688.
131. Whittmore LA, Song K, Li X, et al. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:965-971.
132. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clinical Science (London)* 2007; 113:233-241.

133. Jørgensen NR, Schwarza P, Holmeb I, Henriksenc BM, Petersend LJ, Backerb V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respiratory Medicine* 2007; 101:177.
134. Kathleen MF, Brooks JM, Gandra SR, Markus R, Chiou CF. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *Journal of Oncology* 2009; 693458.
135. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001; 39:210-213.
136. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia and nutrition 1997; 315:1219-1222.
137. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer’s covert killer. *Support Care Cancer* 2000; 8:180–187.
138. Del Fabbro E, Dalal S, Bruera E. Symptom control in palliative care – Part II: cachexia/anorexia and fatigue. *J Palliat Med* 2006; 9:409-421.
139. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1345-1350.
140. Giordano KF, Jatoi A. The cancer anorexia/weight loss syndrome: therapeutic challenges. *Curr Oncol Rep* 2005; 7:271-276.
141. MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC et al. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003; 197:143-161.
142. Koehler F, Doehner W, Anker SD, John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease — Association to cachexia and hormonal derangement. *International Journal of Cardiology* 2007; 119:83-89.
143. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 93:380-383.

144. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.
145. Behan DP, Grigoriadis DE, Lovenberg T, et al. Neurobiology of corticotrophin releasing factor (CRF) receptors and CRF-binding protein: implications for the treatment of CNS disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1:265-77.
146. Courneya K, Friedenreich C. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: A literature review. *Ann Behav Med* 1999; 21:171-179.
147. Courneya K. Exercise interventions during cancer treatment: Biopsychosocial outcomes. *Exerc Sports Sci Rev* 2001; 29:60-64.
148. Friedenreich C, Courneya K. Exercise as rehabilitation for cancer patients. *Clin J Sport Med* 1996; 6:237-244.
149. Fairey A, Courneya K, Field CJ, et al: Physical exercise and immune system function in cancer survivors: A comprehensive review and future directions. *Cancer* 2002; 94:539-551.
150. Tishelman C, Petersson LM, Degner LF, Sprangers MAG. Symptom prevalence, Intensity and association with distress in patients with inoperable Lung cancer in Relation to Time of death. *Journal of Clinical Oncology* 2007 25; 34:5381-5389.
151. Jones LW, Eves ND, Mackey JR, et al. Safety and feasibility of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced cancer. *Lung cancer* 2007; 55:225-232.
152. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003 ; 123:2096-2103.
153. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:1011-1023.
154. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP et al. Effect of Anemia on Exercise Tolerance in Chronic Heart Failure in Men. *The American Journal of Cardiology* 2003; 91:888-891.



155. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in COPD: a prospective randomized matched controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105:503-507.
156. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-518.
157. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, et al. Relation of forced expiratory volume (FEV-1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132:265-274.
158. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:307-311.
159. Raupach T, Nowak D, Hering T, Batra A, Andreas S. Rauchen und pneumologische Erkrankungen, positive Effekte der Tabakentwöhnung. *Pneumologie* 2007; 61:11-14.
160. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, MD, Keenan R, Bolliger CT, Physiologic evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest* 2007; 132:161-177.
161. Clark AL, Skypala I, Coats AJS. Ventilatory efficiency is unchanged after physical training in healthy persons despite an increase in exercise tolerance. *Journal of Cardiovascular Risk* 1994; 1:347-351.
162. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, Brunsvold N, Bank AJ. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:641-648.
163. Metin G, Öztürk L, Duman ES, Demir T. Exercise Duration rather than Peak Oxygen Uptake Better Correlates with Fev1 and Inspiratory Capacity in COPD, *Arch Med Res* 2007; 38:876-881.
164. Gopal RS, Starkschall G, Tucker SL, et al. Effects of Radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 56:114-120.
165. Maas KW, van der Lee I, Bolt K, Zanen P, Lammers JWJ, Schramel FMNH. Lung function changes and pulmonary complications in patients treated with gemcitabine/cisplatin as part of combined modality treatment; *Lung Cancer* 2003; 41: 345-351.

166. Dimopoulou I, Galani H, Dafni U, et al. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 2002; 94:452-458.
167. Todd NW, Peters WP, Ost AH, et al. Pulmonary drug toxicity in patients with primary breast cancer treated with highdose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1264-1270.
168. Choi NC, Kanarek DJ, Kazemi H. Physiologic changes in pulmonary function after thoracic radiotherapy for patients with lung cancer and role of regional pulmonary function studies in predicting postradiotherapy pulmonary function before radiotherapy. *Cancer Treat Symp* 1985; 85:119-130.
169. Marks LB. The pulmonary effects of thoracic irradiation. *Oncology* 1994; 8:89-106.
170. Theuws JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J Clin Oncol* 1999; 17:3091-3100.
171. Robert F, Childs HA, Spencer SA, et al. Phase I/IIa study of concurrent paclitaxel, and cisplatin with radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Analysis of early and late pulmonary morbidity. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 136-147.
172. Medoff BD, Oelberg DA, Kanarek DF, Systrom DM. Breathing Reserve at the Lactate Threshold to Differentiate a Pulmonary Mechanical From Cardiovascular Limit to Exercise. *Chest* 1998; 113:913-918.
173. Medoff BD, Oelberg DA, Kanarek DF, Systrom DM. Breathing Reserve at the Lactate Threshold to Differentiate a Pulmonary Mechanical From Cardiovascular Limit to Exercise. *Chest* 1998; 113:913-918.
174. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol*. 1982; 52:64-70.
175. Zelis R, Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 24:437-459.

176. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, et al. The influence of muscle mass, strength, fatiguability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:259-269.
177. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69:1596-1601.
178. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, et al. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989; 80:769-781.
179. Dilyara G, Yanbaeva, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic Effects of Smoking. *Chest* 2007; 131:1557-1566.
180. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: Pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:735-743.
181. Clark AL, Chua TP, Coats AJS. Anatomical dead space, ventilatory pattern, and exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J* 1995; 74:377-380.
182. Thorsen L, Nystad W, Stigum H, et al. Cardiorespiratory fitness in relation to self-reported physical function in cancer patients after chemotherapy. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46:122-127.
183. Coats AJ. The pathophysiology of chronic heart failure. *Perfusion* 2000; 15:281-286.
184. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89:381-410.
185. Von Haehling S, Anker SD. Statins. In Hofbauer KG, Anker SD, Inui A, Nicholson JR. *Pharmacotherapy of cachexia*. Taylor & Francis, Boca Raton, FL, USA 2006; 425-450.

## 8. Abkürzungsverzeichnis:

ACE-Hemmer	Angiotensin conversionsenzym (Hemmer)
Aids	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1-Antagonist	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
BC-Ambulanz	Bronchial-Carzinom-Ambulanz
BMI	Body mass index
BRI	Breath Reserve Index
CAD	Coronary artery disease
CHI	chronische Herzinsuffizienz
CO	Kohlenmonoxid
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CrP	C-reaktives Protein
CVK	Campus Virchow-Klinikum
CW-Doppler	kontinuierlichem Doppler
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiomerty
DLCO	CO-Diffusionskapazität
ECSC	European Community for Steel and Coal
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoeitin
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen innerhalb der ersten Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb-(Wert)	Hämoglobinkonzentration
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz (1/min)
Hkt	Hämatokrit
ICD-9	international classification of disease (version) 9
keV	kiloelectron Volt = $1.60217646 \times 10^{-16}$ joules
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEDD	linksventrikuläre enddiastolischer Diameter

LVEDV	linksventrikuläre enddiastolische Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikuläre endsystolischer Diameter
LVESV	linksventrikuläre endisystolische Volumen
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration
MCV	mean cell volume
M-Mode	M- oder TM-Mode (englisch für (time) motion)
MVV	Maximal Voluntary Ventilation
NCI	National Cancer Institute
NFκB	nuklärer Faktor κB
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
NYHA	New York Heart association (class)
peak VO <sub>2</sub>	maximale Sauerstoffaufnahme
PVD	Peripheral Vascular Disease
PW-Doppler	gepulster Doppler
PY	Packungsjahre
REE	Resting Energy expenditure
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Riva Rocci (systolische und/oder diastolische Blutdruckwerte)
SCLC	Kleinzelliges-Bronchialkarzinom
TG	Triglyzeride
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours. T = Tumor, N = Nodes=Lymphknoten, M = Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
VCO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> -Abgabe
VE	Atemminutenvolumen
VE/V CO <sub>2</sub>	ventilatorischer Äquivalent für CO <sub>2</sub> , die Steigung des Atemeffizienz VE/VCO <sub>2</sub>
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
VO <sub>2</sub> AT	Bezeichnet die an der ventilatorischen anaeroben Schwelle gemessene VO <sub>2</sub> -Aufnahme
VT	Atemzugvolumen
WHO	World Health Organization
ZAG	Lipolysefaktor zinc α 2-glycoprotein
ZVD	Zentraler Venendruck

## 9. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. med. Stefan D. Anker für die Vergabe des interessanten Themas und für die Unterstützung bei dieser Arbeit.

Meinem Betreuer Herrn Dr. Dr. med. Stephan von Haehling danke ich herzlich für die technischen Tipps sowie seinen Beistand bei der Verfassung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Tim Karhausen danke ich für die Einarbeitung an den technischen Geräten sowie jede Menge Ratschläge für die Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich auch Carola Misgeld, Yuriko Mori, Dr. med. Tibor Szabo und Dr. med. Dorothee Felger dankend erwähnen, die mir mit vielen technischen, moralischen und menschlichen Tipps sowie Anregungen zur Seite standen. Weiterhin danke ich Dr. Dr. med. Mathias Rauchhaus für die Unterstützung bei dieser Arbeit.

Meinen Eltern Rolf und Ingrid Paland danke ich für unzählige Wochenenden, an denen sie meine Kinder betreut haben.

Meiner Frau Dipl. psych. Katja Hesse-Paland sowie meinen beiden Kindern Paulina und Milo Paland danke ich von ganzem Herzen für die tolle Unterstützung in allen Lebensbereichen.

Für ihre Beratung, Anregung und Hilfe besonders bei der Fertigstellung gilt mein besonderer Dank meiner Kollegin Dr. med. Johanna Bokemeyer.

Auch meinen Freunden Jens Dietrich, Alexander Becker danke ich für ihre treue Begleitung und für viele erfüllende Momente privat und beruflich.

Zuletzt möchte ich meiner im Mai 2000 verstorbenen Zwillingsschwester Judith Paland Danke sagen, der es leider nicht gelang, ihre Doktorarbeit fertig zu stellen.

## **10. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11. Publikationen

Poster:

Matthias Paland, Tim Karhausen, Yuriko Mori, Carola Misgeld, Tibor Szabo, Antje Koch, Antje Kuhnke, Norbert Suttorp, Rainer Dietz, Mathias Rauchhaus, Stefan D. Anker. Exercise capacity, Body composition, long term ECG and Blood Flow in Non-small cell lung cancer Patients. 4 th Cachexia Conference, Tampa , Florida USA 2007



## **12. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Matthias Paland, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Untersuchungen zur Körperzusammensetzung und kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den

Matthias Paland