

Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Wallwiener

**Direkt toxische Wirkung
von Chemotherapeutika auf Erythrozyten
als mögliche Ursache
chemotherapieinduzierter Anämie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

Vorgelegt von
Nicole Schweizer, geb. Richter
aus
Schlema
2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wallwiener

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schwarz

Für Jochen

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
1.1 Fragestellung.....	7
1.2 Anatomie und Physiologie der Erythrozyten	9
1.1.2 Die Zellgeometrie.....	9
1.2.2 Die zytoplasmatische Viskosität.....	10
1.2.3 Das Zytoskelett	10
1.3 Prinzipien der zytostatischen Chemotherapie.....	12
2. MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Das Laserdiffraktoskop.....	15
2.1.1 Aufbau des Laserdiffraktoskops.....	15
2.1.2 Prinzip der Datenanalyse.....	17
2.1.3 Herstellung der Proben	18
2.2 Studiendesign.....	19
2.2.1 Chemotherapie regime	19
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.2.3 Datenauswertung.....	22
2.3 Wirkungsmechanismus und Pharmakologie der Zytostatika.....	23
2.3.1 Epirubicin	23
2.3.2 Cyclophosphamid	24
2.3.3 Paclitaxel	25
2.3.4 Docetaxel.....	26
2.3.5 Gemcitabin.....	26
2.2.6 5-Fluorouracil.....	27
2.3.7 Carboplatin	28
2.4 Wirkungsmechanismus und Pharmakologie von Erythropoietin	29
2.5 Unerwünschte Ereignisse.....	30
2.6 Statistik	30
2.6.1 Datenanalyse.....	30
2.6.2 STUDENT-t-Test	30
2.6.3 Problematik.....	31
3. ERGEBNISSE	32
CHEMOTHERAPIE BEI OVARIAL – CA	32

3.1 Chemotherapie nach dem Carbomono-Schema.....	32
3.1.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf.....	32
3.1.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika .	35
3.1.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit	36
3.2 Chemotherapie nach dem TCP-Schema.....	37
3.2.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf.....	37
3.2.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika .	40
3.2.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit	41
3.3 Chemotherapie nach dem Ovar-Schema.....	42
3.3.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf.....	43
3.3.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika .	47
3.3.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit	49
CHEMOTHERAPIE BEI MAMMA – CA	50
3.4 Chemotherapie nach dem EC-Schema.....	50
3.4.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf.....	51
3.4.1.1 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über drei Zyklen	51
3.4.1.2 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über vier Zyklen	53
3.4.1.3 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über sechs Zyklen.....	56
3.4.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika .	58
3.4.2.1 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über drei Zyklen.....	58
3.4.2.2 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über vier Zyklen	59
3.4.2.3 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über sechs Zyklen.....	60
3.4.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit	61
3.4.3.1 Korrelation bei EC über drei Zyklen.....	62
3.4.3.2 Korrelation bei EC über vier Zyklen.....	62
3.4.3.3 Korrelation bei EC über sechs Zyklen	63
3.5 Chemotherapie nach dem FEC-Schema.....	64
3.5.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf.....	65
3.5.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika .	68
3.5.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit	69
3.6 Chemotherapie nach dem GeDoc-Schema	71
3.6.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf.....	71
3.6.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika .	75
3.6.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit	77
3.7 Einfluss von Erythropoietin auf die Erythrozytenverform-barkeit	78
3.8 Vorhersage der Gesamtreduktion des Hb.....	83
4. DISKUSSION	85

4.1 Reduktion des Hämoglobins über die Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit	85
CHEMOTHERAPIE BEI OVARIAL-CA	85
4.1.1 Chemotherapie nach dem Carbomono-Schema.....	85
4.1.2 Chemotherapie nach dem TCP-Schema	86
4.1.3 Chemotherapie nach dem Ovar-Schema.....	88
CHEMOTHERAPIE BEI MAMMA-CA	91
4.1.4 Chemotherapie nach dem EC-Schema	91
4.1.5 Chemotherapie nach dem FEC-Schema	92
4.1.6 Chemotherapie nach dem Gedoc-Schema.....	94
4.2 Einfluss von Erythropoietin auf die Erythrozyten-verformbarkeit	97
4.3 Vorhersage der Gesamtreduktion des Hb.....	98
5. SCHLUSSFOLGERUNG	99
6. ZUSAMMENFASSUNG	101
7. ANHANG	104
7.1 Wertetabellen.....	104
7.2 Literaturverzeichnis	114
7.3 Abbildungsverzeichnis	120
DANKSAGUNG	121
LEBENS LAUF	122

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Die Durchführung einer Chemotherapie ist für den Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Eine dieser Nebenwirkung ist die Anämie. Sie führt nicht nur zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit, Mattheit und Abgeschlagenheit des Patienten, sondern kann auch die therapeutischen Möglichkeiten limitieren und so die Prognose negativ beeinflussen ^[Gro 99].

Als Ursache der chemotherapieinduzierten Anämie gilt bislang die Suppression des Knochenmarks. Wegen seiner hohen Zellteilungsrate ist es gegenüber Chemotherapeutika besonders sensibel. Es zeigt sich jedoch, dass eine nennenswerte Reduktion des Hb bereits eine Woche nach Therapiebeginn eintritt. Legt man eine mittlere Erythrozytenlebensdauer von 120 Tagen zugrunde, so kann diese frühe Reduktion des Hb nicht ausreichend durch eine Knochenmarkssuppression erklärt werden. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass bereits zu Beginn einer Chemotherapie vorhandene Erythrozyten zugrunde gehen ^[Ped 98].

Um in die Kapillaren der Endstrombahn zu gelangen, die einen kleineren Durchmesser haben als sie selbst, müssen die Erythrozyten sich verformen. Überalterte Erythrozyten sind durch Oxidationsprozesse in ihrer Verformbarkeit so stark herabgesetzt, dass sie dazu nicht mehr in der Lage sind ^[Bar 91, Shi 90]. Im Kapillarnetz der Milz bleiben sie hängen und werden schließlich phagozytiert ^[Gro 87]. Eine direkt toxische Wirkung von Chemotherapeutika auf die Erythrozyten könnte eine Reduktion der Verformbarkeit induzieren, und somit der chemotherapieinduzierten Anämie zu Grunde liegen.

Das Ausmaß der Hb-Reduktion ist zwischen einzelnen Probandinnen sehr unterschiedlich. Bisher ist es nicht möglich vorherzusagen, welche Patientin von einer Anämie betroffen sein wird und welche nicht. Somit ist es bislang nicht möglich, gegebenenfalls frühzeitig einer Anämie z.B. durch Gabe von Wachstumsfaktoren, wie Erythropoietin gezielt entgegen zu wirken.

Ziel dieser Studie ist es daher, eine direkt toxische Wirkung der Chemotherapeutika auf die Erythrozyten zu belegen und zu untersuchen, ob über eine Analyse der Erythrozytenverformbarkeit ein prognostischer Faktor zur Unterscheidung des individuellen Anämierisikos einer Patientin gefunden werden kann.

1.2 Anatomie und Physiologie der Erythrozyten

1.1.2 Die Zellgeometrie

Der Erythrozyt hat eine bikonkave, discoide Form mit einem Längendurchmesser von $7,8 \mu\text{m}$ und einem Volumen von 90 fl . Um dieses Volumen zu umschließen, würde einer Zelle dieser Größe eine Oberfläche von $97 \mu\text{m}^2$ genügen. Die tatsächliche Oberfläche eines Erythrozyten in Ruhebedingungen beträgt hingegen $140 \mu\text{m}^2$ [Chi 87, Pet 98]. Dieses Verhältnis von kleinem Volumen und großer Oberfläche ist nicht nur für den Gasaustausch von entscheidender Bedeutung, sondern erlaubt es dem Erythrozyten auch Verformungen durch einwirkende Scherkräfte unbeschadet zu tolerieren. [Chi 87, Chi 77, Usa 75]

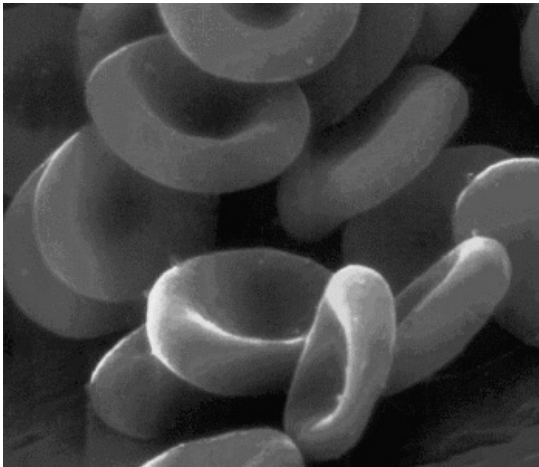


Abb. 1: Form der Erythrozyten

So ist zum Beispiel bei der Hereditären Sphärozytose die Membranstabilität derart herabgesetzt, dass der Erythrozyt kontinuierlich Membranfragmente verliert, wenn er den Scherkräften im Blutstrom ausgesetzt ist. Diese Reduktion der Membransubstanz führt bei gegebenem Volumen zu einer Verkleinerung der Oberfläche und damit zu einer Minderung des Oberflächen/Volumen Verhältnisses. Der Erythrozyt nimmt immer mehr eine Kugelform an, die es ihm nicht mehr erlaubt sich zu verformen. Seine Flexibilität ist schließlich so stark

herabgesetzt, dass es ihm unmöglich wird, durch das Endothel in die Milzsinusoide zu gelangen und er phagozytiert wird [Kum, Nak 02, Til 86, Yas 96]. Eine Anämie ist bei diesen Patienten häufig die Folge.

1.2.2 Die zytoplasmatische Viskosität

Auch die Viskosität der intrazellulären Flüssigkeit ist für die Verformbarkeit der Erythrozyten von Bedeutung [Fis 78, Sto 83]. Sie ist vor allem von der intrazellulären Hämoglobinkonzentration abhängig. Bei einer mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC) von 30 bis 34 g/dl, was den Normwerten entspricht, ist ihr Einfluss auf die zelluläre Verformbarkeit zwar vernachlässigbar, bei MCHC Werten > 37 g/dl steigt die zytoplasmatische Viskosität jedoch exponentiell an und die Verformbarkeit nimmt ab [Moh 93].

1.2.3 Das Zytoskelett

Der Erythrozyt besitzt ein besonderes Zytoskelett, welches ihn zu großer Flexibilität befähigt. Die Erythrozytenmembran besteht aus einer Phospholipid - Doppelschicht, die der Zelle eine hydrophile Oberfläche verleiht und eine Barriere zwischen Intra- und Extrazellulärraum darstellt. Auf der intrazellulären Seite dieser Lipiddoppelschicht befindet sich ein Netzwerk von Strukturproteinen, welches für die Flexibilität und Verformbarkeit des Erythrozyten verantwortlich ist [Cha 86, Chi 87, Chi 77, Han 96, Hei 88, Moh 93, Tuv 92].

Wesentlicher Bestandteil dieses Netzwerkes ist das Spektrin. Es setzt sich aus einer α - und einer β - Kette zusammen, die umeinander geschlungen sind. Die Spektrinheterodimere lagern sich zu Tetrameren zusammen. Während beim ruhenden Erythrozyten die Spektrintetramere gefaltet vorliegen, führen von außen einwirkende Scherkräfte zu einer linearen Ausdehnung. Damit ändert sich die Form des Erythrozyten mit steigender Scherkraft von rund zu oval.

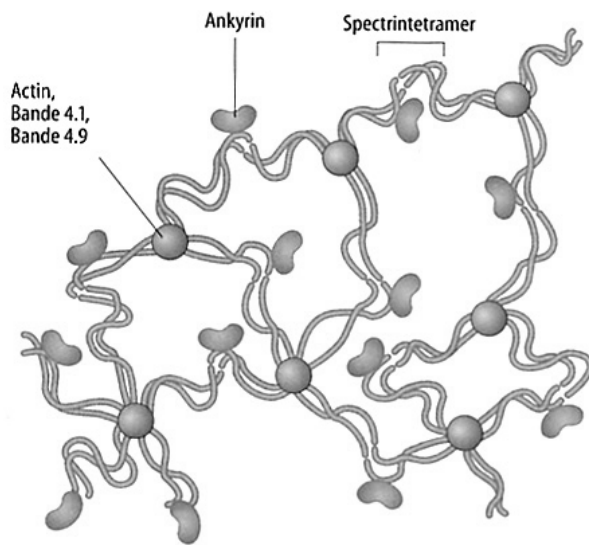


Abb. 2: Schematische Darstellung des zytoskeletalen Netzwerkes

Die Spectrintetramere werden durch das kontraktile Filament Aktin verknüpft. Aktinfilamente sind Polymere eines der beiden globulären Komponenten β - und γ – Aktin. In Gegenwart von Magnesium- und Kaliumionen assoziieren die Aktinmonomere. Für diese Polymerisation wird ATP benötigt, welches vom Aktin gebunden wird. Das ATP wird in der Glykolyse gebildet und dient nicht nur der Aufrechterhaltung der Form der Erythrozyten, sondern auch dem aktiven Ionentransport, über den der Erythrozyt Natrium und Kalzium eliminiert und Kalium akkumuliert. Eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration initiiert eine Depolymerisation der Aktin-Microfilamente. Eine Verbesserung der elastischen Eigenschaften der Zellmembran kann demnach durch den Anstieg des intrazellulären ATP sowie durch Reduktion der intrazellulären Calciumkonzentration erreicht werden.

Die Aktinfilamente sind mit den Proteinen Bande 4.1 und Bande 4.9 assoziiert ist. Diese Netzkonstruktion wird über Ankyrin an der Lipiddoppelschicht befestigt. Ankyrin verknüpft die β - Kette des Spectrins mit dem zytoskeletalen Ende des Transmembranproteins Band 3 [How ,Pet 98].

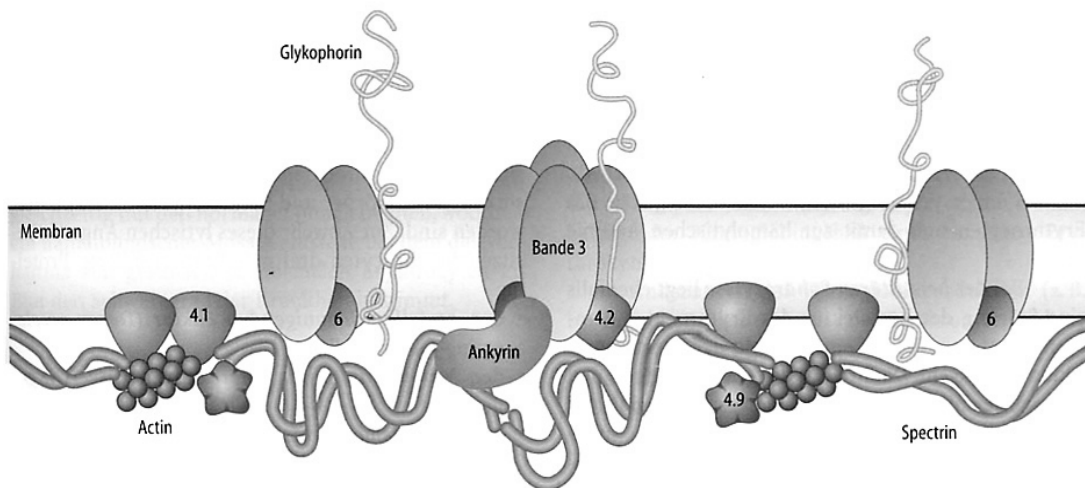


Abb. 3: Schematische Darstellung des Zytoskeletts des Erythrozyten

Auch der Verformbarkeit der Erythrozytenmembran sind Grenzen gesetzt. Bei höheren Scherkräften tritt ihre dominierende Bedeutung für die Erythrozytenverformbarkeit zurück und das Zytosol gewinnt an flexibilitätsbestimmendem Charakter ^[Chi 87].

1.3 Prinzipien der zytostatischen Chemotherapie

Die maligne entartete Zelle unterscheidet sich von einer normalen Zelle durch folgende Wachstumsregulationsstörungen:

- Aktivierung von Protoonkogenen und in der Folge erhöhter Aktivität positiver Wachstumssignale
- Verlust von Suppressorgenen und darauf folgendem Wegfall negativer Wachstumssignale
- Veränderter Weg zur Apoptose

Zytostatika greifen in den Zellzyklus ein und führen zur Apoptose der Zelle. Der Zellzyklus gliedert sich in folgende Phasen:

- G1: RNA-Synthese → Protein- und Nukleotidsynthese
- S: DNA-Synthese → Verdopplung der DNA-Helix
- G2: Intervall zwischen Verdopplung und Mitose → Synthese der Zellstrukturen
- M: Ausbildung der Mitosespindel → Zellteilung
- G0: (inkonstant) Ruhephase

Nur Zellen, die sich in einer aktiven Replikationsphase befinden (G1 bis M), sind einer Chemotherapie gegenüber empfindlich. Die Wirksamkeit einer Zytostatikatherapie ist unter pharmakologischen Gesichtspunkten direkt proportional dem Produkt aus Konzentration und Verweildauer. Neben der Konzentration des Zytostatikums in der Tumorzelle sind weitere Faktoren von Bedeutung, welche die Grundlage der modernen Zytostatikatherapie darstellen. Hierzu gehören vor allem die Dosisintensität, d. h. die applizierte Dosis pro Zeiteinheit, die Applikationsform, Absorption, Metabolisierung und Exkretion, die Kombination einzelwirksamer Zytostatika mit additiven und synergistischen Effekten auf das Tumorzellwachstum, aber nicht additiven Nebenwirkungen und die Sequenz der Chemotherapiekombinationen ^[Höf 02].

Die in der Chemotherapie eingesetzten Zytostatika unterscheiden sich durch ihren Wirkmechanismus ^[Ber 97].

- Alkylantien: setzen alkylierende Radikale frei, die die DNA innerhalb der Doppelhelix vernetzen und zu einem Kettenabbruch führen
- Antimetabolite: verdrängen kompetitiv eine natürliche Base
- Mitosehemmstoffe: hemmen die Funktion der Microtubuli
- Antibiotika: interkalierende Substanzen, Anlagerung an die DNA führt zur Konformitätsänderung und Hemmung der DNA- und RNA-Synthese
- Enzyme: Hemmung von Enzymen des DNA-Stoffwechsels

Substanzklasse	Gruppe	Verbindungen
Alkylantien	N-Loz-Derivate Nitroseharnstoffderivate Oxazaphosphorine Platinderivate Tetrazine Aziridine Andere	Busulfan Nimustin Cyclophosphamid Cisplatin, Carboplatin,Dacarbacin Thiotepa Treoosulfan
Antibiotika	Anthrazykline Anthracendione Andere	Epirubicin,Doxorubicin Mitoxantron Actinomycin-D, Bleomycin
Antimetaboliten	Antifolate Purinantagonisten Pyrimidinantagonisten Ribonukleotidreduktase- Hemmer	Methotrexat 6-Mercaptopurin 5-Fluoruracil Hydroxyharnstoff
Alkaloide	Podophyllotoxinderivate Vincaalkaloide Taxane Camptothecinderivate	Etoposid Vinblastin Paclitaxel Topotecan, Irinotecan
Enzyme		L-Asparaginase

Tab.1: Zytostatisch Substanzgruppen (modifiziert nach Berger et al.,1997).

2. Material und Methoden

2.1 Das Laserdiffraktoskop

2.1.1 Aufbau des Laserdiffraktoskops

Die Methode zur Messung der Erythrozytenverformbarkeit mittels Laserdiffraktoskopie wurde 1992 von B. Schauf beschrieben [Sch 92, Bay 92, 93, 94, Baye 94].

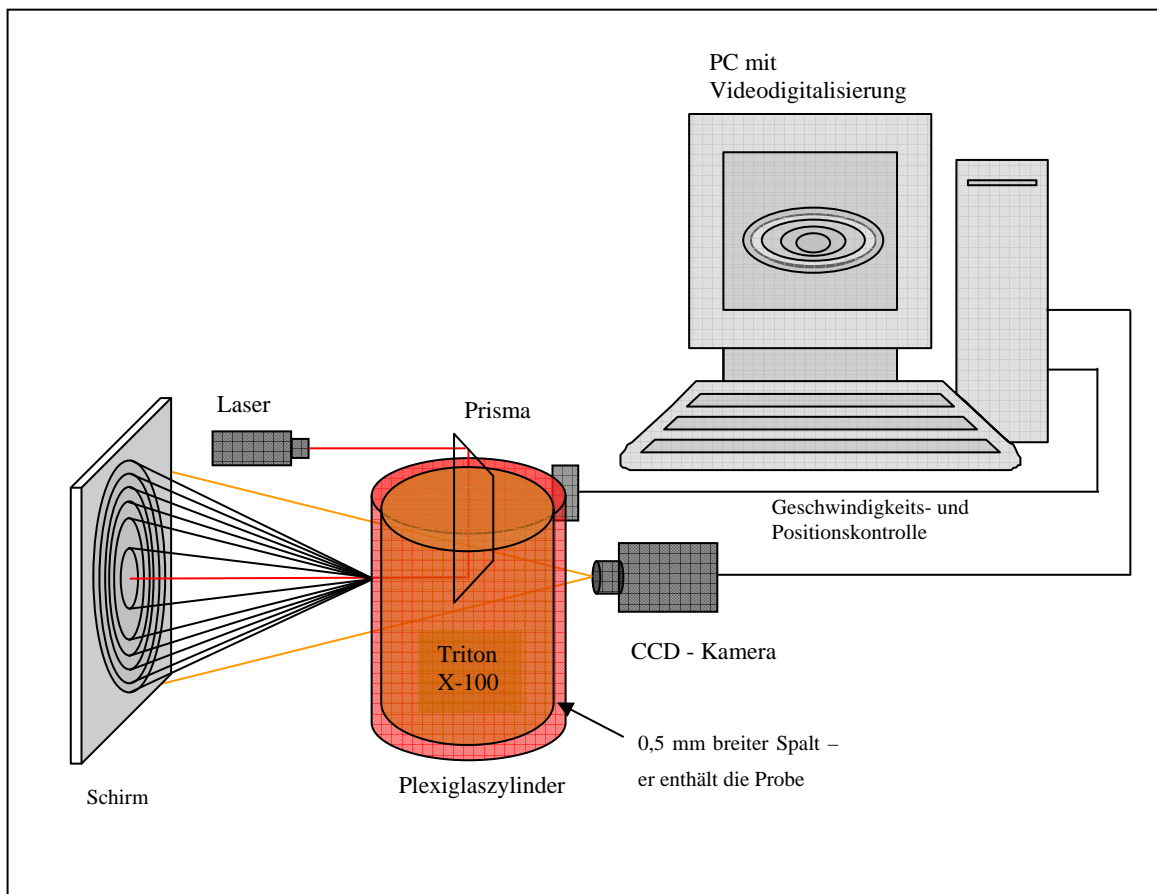


Abb. 4 Schematische Darstellung des Laserdiffraktoskops

Die Messkammer des Laserdiffraktoskops besteht aus zwei ineinander liegenden Zylindern, die aus optisch reinem Plexiglas gefertigt wurden. Der

innere Zylinder ($R_i = 24,5$ mm) ist drehbar, der äußere Zylinder ($R_a = 25$ mm) statisch. Zwischen beiden Zylindern befindet sich ein 0,5 mm breiter Spalt, in welchen die Probe appliziert wird.

Der innere Zylinder wird über einen Motor angetrieben, der Geschwindigkeiten von 0 bis 500 Umdrehungen pro Minute erreichen kann. In Abhängigkeit von der Umdrehungsgeschwindigkeit werden im Probenspalt definierte Scherkräfte erzeugt, was zu einer Verformung der in der Probe befindlichen Erythrozyten führt. Die Scherrate lässt sich nach der Formel 1 berechnen [Sch 92].

$$\text{Scherrate}[\text{s}^{-1}] = \frac{2\pi * R * \text{RPM}}{60 * h} \quad (\text{Formel 1})$$

mit R = Radius des inneren Zylinders (2,5 cm)

h = Spaltenbreite zwischen innerem und äußerem Zylinder (0,05 cm)

RPM = Umdrehung des Zylinders pro Minute

Vereinfacht ergibt sich daraus: Scherrate [s^{-1}] = $5,2 * \text{RPM}$

Die applizierte Scherkraft entspricht dem Produkt aus Scherrate und Viskosität der verwendeten Lösung. Mit der hier verwendeten Lösung (0,225 poise) ergibt sich:

$$\text{Scherkraft} [\text{dyn}/\text{cm}^2] = 1,17 * \text{RPM}$$

In dieser Studie wurde die Erythrozytenverformbarkeit bei einer Scherkraft von 1.85Pa gemessen. Position und Geschwindigkeit des inneren Zylinders werden von einem Photodetektor kontrolliert. Um die Verformbarkeit der Erythrozyten bei verschiedenen Scherkräften sichtbar zu machen, wird das Licht eines Helium-Neon Lasers durch die Messkammer auf einen Schirm geleitet. Dazu ist der innere Zylinder mit Triton X-100 gefüllt, dessen Brechungsindex in etwa dem des Plexiglasses entspricht. In das Triton X-100 taucht ein Doppelprisma ein, welches das Laserlicht so umlenkt, dass es durch die Messlösung hindurch

tritt und auf den Schirm fällt. Der äußere Zylinder ist an der Austrittsstelle des Laserstrahles plan geschliffen, um Linseneffekte zu vermeiden.

Verformen sich die Erythrozyten unter Einwirkung der Scherkraft, so wird der Laserstrahl gebeugt und auf dem Schirm entsteht ein Beugungsbild, dessen Form mit der äußeren Form der Erythrozyten korreliert.

Eine CCD-Kamera (8 bit, real-time, maximum resolution 736 x 560 pixels) zeichnet die Bilder auf und sendet sie an einen Computer weiter, der nicht nur die Messung steuert, sondern auch die gewonnenen Daten weiterverarbeiten kann ^[Bay 94].

2.1.2 Prinzip der Datenanalyse

Die Bestimmung der Erythrozytenverformbarkeit basiert auf der Analyse von Lichtintensitäten. Nach der Analog/Digital – Wandlung des Beugungsbildes wird von jedem Pixel der Helligkeitswert bestimmt, der über einen Bereich von 256 Intensitätsstufen abgetragen wird. So werden Informationen über die Helligkeit von mehr als $4 \cdot 10^6$ Punkten ausgewertet. Anschließend werden Punkte mit gleicher Helligkeit (isointense Punkte) herausgesucht, die Ellipsen bilden. Diese Ellipsen entsprechen der geometrischen Form des Erythrozyten, da diese das einfallende Laserlicht in Abhängigkeit von ihrer Form unterschiedlich stark beugen. Daraus folgt, dass runde Erythrozyten auch ein rundes Beugungsbild erzeugen, während elliptische Zellen ein elliptisches Muster mit derselben Ausdehnung, jedoch um 90° gedreht erzeugen.

Anhand des Durchmessers der Ellipsen kann der Elongationswert E berechnet werden^[Bay 94].

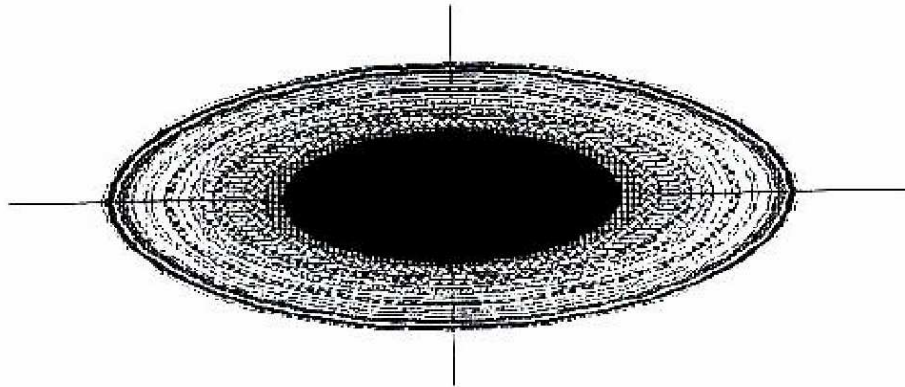


Abb.5: Diffractionsbild eines Erythrozyten

$$E = \frac{\text{Durchmesser lange Achse} - \text{Durchmesser kurze Achse}}{\text{Durchmesser lange Achse} + \text{Durchmesser kurze Achse}}$$

Ein Elongationswert von $E = 0$ bedeutet keine Verformung, die Erythrozyten sind rund. Ein zunehmender Elongationswert bedeutete eine zunehmende Verformung der Erythrozyten.

2.1.3 Herstellung der Proben

Zur vergleichenden Messung der Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika wurden den Patientinnen vor Beginn und nach Beendigung der Chemotherapeutikagabe durch Venenpunktion je 5 ml Vollblut entnommen. Zur Antikoagulation wurde eine mit Lithium-Heparinat versetzte Monovette der Firma Kabe verwendet.

Die Messung am Laserdiffraktoskop erfolgte innerhalb von 4 Stunden nach Blutentnahme. Dazu wurden 200 μl des heparinisierten Vollblutes in 4,5 ml einer MOPS - gepufferten Dextranlösung gegeben. Zur Herstellung dieser

Dextranlösung wurden 8,5g NaCl, 0,3g KCl, 1g Glukose und 0,63g Morpholinopropansulfonsäure (MOPS) der Firma Serva in 1000 ml destilliertem Wasser gelöst. Durch Titration mit NaOH wurde der pH der Saline auf 7,4 eingestellt. Anschließend wurden 210 g Dextran 60 (22,5 cpoise, 300 mosm) der Firma Serva hinzugefügt und mit NaOH nachtitriert. Die fertige Dextranlösung wurde steril filtriert und in sterilen Reagenzröhrchen bis zu Verwendung bei 4°Celsius aufbewahrt.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Chemotherapieregime

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 51 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen untersucht, bei denen ein gesichertes Mamma- oder Ovarial-Carcinom vorlag und die sich aus diesem Grund einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie unterziehen mussten. Grundvoraussetzung war, dass die Patientinnen bislang keine Chemotherapie oder Bestrahlung erhalten hatten.

Mamma - Ca Patientinnen:

Alle in die Studie aufgenommenen Patientinnen, die aufgrund eines Mamma-Carcinoms chemotherapeutisch behandelt wurden, erhielten Epirubicin in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika, meist Cyclophosphamid. Eingeschlossen werden konnten Patientinnen mit folgenden Behandlungsschemata:

Name	n	Indikation	Chemotherapeutikum	Regime
EC	7	Mamma-Ca Adjuvant	Epirubicin 90 mg/qm Cyclophosphamid 600 mg/qm	3 Zyklen im Abstand von je 21 Tagen

EC	18	Mamma-Ca Adjuvant	Epirubicin 90 mg/qm Cyclophosphamid 600 mg/qm	4 Zyklen im Abstand von je 21 Tagen
EC	3	Mamma-Ca Adjuvant	Epirubicin 90 mg/qm Cyclophosphamid 600 mg/qm	6 Zyklen im Abstand von je 21 Tagen
GeDoc-Studie	4	Mamma-Ca Neoadjuvant	Epirubicin 75 mg/qm Docetaxel 75 mg/qm Gemcitabin 800 mg/qm	6 Zyklen im Abstand von je 22 Tagen Tag 1: Epirubicin/ Docetaxel /Gemcitabin Tag 8: Gemcitabin
FEC	6	Mamma-Ca Adjuvant	Epirubicin 100 mg/qm Cyclophosphamid 500 mg/qm 5-Fluorouracil 500 mg/qm	6 Zyklen im Abstand von je 22 Tagen Nach 3 Zyklen erfolgt eine dreimonatige Pause, in welcher die Patientin eine Radiatio erhält, an die sich 3 weitere Zyklen anschließen.

Tab. 2: Therapieregime bei Mamma-Ca

Ovarial - Ca Patientinnen:

Alle in die Studie aufgenommenen Patientinnen, die aufgrund eines Ovarial-Carcinoms chemotherapeutisch behandelt wurden, erhielten Carboplatin z. T. in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika, meist Paclitaxel. Eingeschlossen werden konnten Patientinnen mit folgenden Behandlungsschemata:

Name	n	Indikation	Chemotherapeutikum	Regime
TCP	6	Ovarial-Ca Adjuvant	Carboplatin AUC 5 Paclitaxel 175 mg/qm	6 Zyklen im Abstand von je 21 Tagen
Carbomono	4	Ovarial-Ca Adjuvant	Carboplatin AUC 5	6 Zyklen im Abstand von je 21 Tagen

Ovar-Studie	3	Ovarial-Ca Adjuvant	Carboplatin AUC5 Paclitaxel 175 mg/qm Gemcitabin 800 mg/qm	6 Zyklen im Abstand von je 22 Tagen Tag 1: Carboplatin/ Paclitaxel /Gemcitabin Tag 8: Gemcitabin
-------------	---	---------------------	--	--

Tab. 3: Therapieregime bei Ovarial-Ca

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Da mehrere zytostatische Vortherapien zu verminderter Knochenmarkreserve und vermehrten Anämien führen, wurden in diese Studie nur Patientinnen aufgenommen, die noch nie chemotherapeutisch behandelt wurden.

Einschlusskriterien:

- Keine Chemotherapie bisher
- Gesichertes Karzinom des Ovars oder der Mamma
- Behandlung nach einem der oben genannten Schemata
- Einwilligung der Patientin

Ausschlusskriterien:

- Bereits erfolgte Chemotherapie
- Hämoglobinwert vor der ersten Chemotherapie < 9 g/dl

Abbruchkriterien:

- Die Teilnahme an der Studie konnte auf Wunsch der Patientin jederzeit beendet werden.

2.2.3 Datenauswertung

Bei der Analyse der Daten wurde immer nach demselben Schema vorgegangen, um einen systematischen Vergleich zwischen den verschiedenen Chemotherapieregimen zu ermöglichen.

Zunächst wurde untersucht, ob es im Verlauf einer Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion des Hb, der Thrombozytenzahl und der Erythrozytenverformbarkeit kommt. Zum Vergleich zwischen verschiedenen Chemotherapieregimen wurden immer die Werte zur Auswertung herangezogen, die direkt **vor** Gabe der Zytostatika und damit **vor** Beginn eines neuen Zyklus gemessen werden konnten. Der Messwert vor Beginn des ersten Zyklus diente als Ausgangswert und wurde als 100 % definiert. Alle weiteren im Verlauf der Therapie gemessenen Werte wurden prozentual zu diesem Ausgangswert in Beziehung gesetzt. Die Daten wurden in Diagramme eingetragen, um ihren Verlauf über die Zeit zu zeigen.

Zusätzlich wurden Messungen der Erythrozytenverformbarkeit direkt **nach** Zytostatikagabe durchgeführt, um eine eventuelle Reduktion der Verformbarkeit bereits direkt im Anschluss an die Applikation der Chemotherapeutika zu belegen. Auch diese Messwerte beziehen sich auf den Ausgangswert vor Beginn des ersten Zyklus und sind in Prozent angegeben.

Bei der Auswertung der Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass sowohl das GeDoc-Schema als auch das Ovar-Schema eine Zytostatikaapplikation am 1. und am 8. Tag eines Zyklus vorsehen. Alle anderen in die Studie eingeschlossenen Therapieregime beinhalten lediglich eine Zytostatikagabe am 1. Tag eines Zyklus.

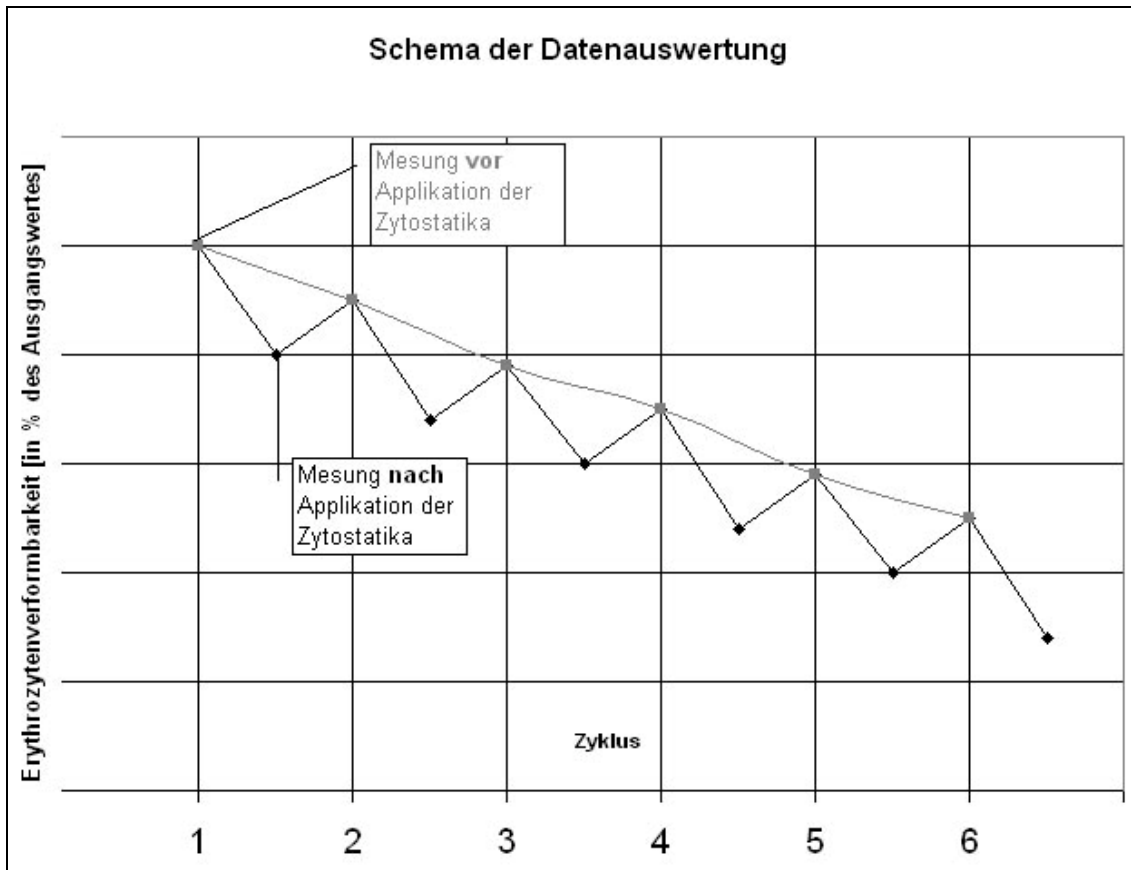


Abb. 6: Schema der Datenauswertung

2.3 Wirkungsmechanismus und Pharmakologie der Zytostatika

2.3.1 Epirubicin

Wirkungsmechanismus: Epirubicin, welches unter dem Handelsnamen Farmorubicin ® vertrieben wird, gehört zur Gruppe der zytostatischen Antibiotika und hier zur Untergruppe der Anthrazykline. Es entfaltet seine Wirkung während der S - und G₂ - Phase des Zellzyklus durch Interkalation in die Doppelhelix der DNA und durch Hemmung der Topoisomerasen I und II. Von Medikamenten dieser Untergruppe ist bekannt, dass sie die Bildung freier Radikale induzieren ^[Kei 90, Sin 90].

Pharmakologie: Epirubicin wird i.v. appliziert. Nach Glucuronisierung wird es sowohl biliär als auch renal eliminiert. Der Abbau verläuft triphasisch, die Halbwertszeiten sind nach 4,8 min, 2,6 h bzw. 30-40 h erreicht ^[Pre 02].

Nebenwirkungen: Myelosuppression, Kardiotoxizität, ANE-Syndrom (Anorexie, Nausea, Emesis) mit Schwäche, Unwohlsein, Hitzewallungen, Kopfschmerzen und Schwindel. Des weiteren Alopecia, Mucositis, Ösophagitis, Hyperpigmentierung der Haut, Nägel u. Mundschleimhaut, Lichtempfindlichkeit, Überempfindlichkeit auf Bestrahlung („Recall“-Phänomen), Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, Konjunktivitis u. Keratitis, Hyperurikämie infolge schneller Lyse von neoplastischen Zellen, Rotfärbung des Urins, Phlebitis, Thrombophlebitis und thromboembolische Ereignisse einschließlich Lungenembolie, Azoospermie, Amenorrhoe, vorzeitiger Eintritt der Menopause bei prämenopausalen Frauen, Phlebosklerose ^[Häß 03].

2.3.2 Cyclophosphamid

Wirkungsmechanismus: Cyclophosphamid, wird unter dem Handelsnamen Endoxan ® angeboten. Als Stickstofflostderivat gehört es zur Gruppe der Alkylanzien. Substanzen dieser Gruppe sind dazu in der Lage, DNA – Stränge miteinander zu verknüpfen (cross-linking), was zu Doppel- und Einzelstrangbrüchen führt. Cyclophosphamid alkyliert zellphasenunspezifisch die SH-Gruppen von Cystein, Methionin, Histidin und Aminogruppen endständiger Aminosäuren ^[Bas 94].

Pharmakologie: Die Applikation kann oral oder i.v. erfolgen. Patientinnen dieser Studie erhielten alle eine i.v. – Gabe. Cyclophosphamid wird erst in der Leber zum aktiven Metabolit umgewandelt. Die Elimination erfolgt renal, die Halbwertszeit beträgt 4–8 h ^[Pre 02].

Nebenwirkungen: Myelosuppression, Leberfunktionsstörungen mit Anstieg der Transaminasen, ANE – Syndrom und Alopezie. Außerdem ist Cyclophosphamid kardiotoxisch und kann bei einer Kombinationstherapie die Kardiotoxizität der Alkylanzien verstärken. Eine schwerwiegende Nebenwirkung ist die hämorrhagische Zystitis ^[HäB 03].

2.3.3 Paclitaxel

Wirkungsmechanismus: Paclitaxel, ein Pflanzenalkaloid, zählt zur Gruppe der Taxane und wird unter dem Handelsnamen Taxol ® vertrieben. Seine zytostatische Wirkung beruht auf der pathologischen Bindung und Stabilisierung von Mikrotubuli, was zu einer Störung der Mitose führt. Die Stabilisierung der Microtubuli in ihrem aktuellen Zustand kann das Einströmen von Calcium in die Zelle stoppen und so der Depolymerisierung der Aktinfilamente entgegenwirken. Allerdings sind nicht alle Rezeptoren und Mechanismen der Calciumfreigabe von der Wirkung des Paclitaxels betroffen ^[Fur 95].

Pharmakologie: Paclitaxel wird i.v. appliziert. Das in der Leber entstehende 6-Hydroxy-Paclitaxel ist ebenfalls aktiv. Die Elimination erfolgt biliär, nur ein geringer Prozentsatz wird renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung zwischen 2 – 53 h ^[Pre 02].

Nebenwirkungen: Myelosuppression (v. a. schwere Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie), Alopezie, periphere Neuropathie, Grand-mal-Anfälle, Sehstörungen, Ototoxizität, Enzephalopathie, Neuropathie, orthostatische Hypotonie; Arthralgie, Myalgie, ANE – Syndrom mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation und Mukositis, Kardiotoxizität sowie schwere Überempfindlichkeitsstörungen bis hin zur Anaphylaxie sowie Leberfunktionsstörung mit Erhöhung der Transaminasen ^[HäB 03].

2.3.4 Docetaxel

Wirkungsmechanismus: Das unter dem Handelsnamen Taxotere ® erhältliche Docetaxel gehört ebenfalls zur Gruppe der Taxane. Seine Wirkweise entspricht der des Paclitaxels.

Pharmakologie: Auch Docetaxel wird i.v. verabreicht. Seine Metabolisierung erfolgt über Cytochrom P 450, die Elimination geschieht zum größten Teil biliär. Die Halbwertszeit ist triphasisch und nach 4 min, 30 min bzw. 11 h erreicht [Pre 02].

Nebenwirkungen: Myelotoxizität mit reversibler Neutropenie, Thrombozytopenie, Blutungen, Anämie, Infektionen einschließlich Sepsis und Pneumonie, Überempfindlichkeitsreaktionen, gastrointestinale Störungen; neurosensorische Symptome (Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Schmerzen), neuromotorische Störungen (vor allem allg. Erschöpfung); selten Krämpfe, vorübergehende Bewusstlosigkeit; Hypotonie; Hypertonie, Rhythmusstörungen, paroxysmale Vorhofftachykardie, Vorhofflimmern, Herzversagen (kausaler Zusammenhang noch ungeklärt), selten Hepatitis, Anstieg von Transaminasen, Alopezie, Schwächeerscheinungen; Mukositis; Gelenk- und Muskelschmerzen. In höheren Dosen kann es zur schmerzhaft Fuß- und Fingernageldystrophie kommen [HäB 03].

2.3.5 Gemcitabin

Wirkungsmechanismus: Gemcitabin ist unter dem Handelsnamen Gemzar ® bekannt. Als Antimetabolit aus der Gruppe der Pyrimidin – Analoga wird es als falsches Nukleotid in die DNA eingebaut. Dies führt während der S – Phase des Zellzyklus zu einem Kettenabbruch und damit zur Hemmung der DNA – Synthese.

Pharmakologie: Gemcitabin wird i.v. appliziert und nach Metabolisierung renal eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 11 – 26 min. Die intrazelluläre Halbwertszeit des aktiven Gemcitabintriphosphates hingegen beträgt einige Stunden ^[Pre 02].

Nebenwirkungen: Häufig: Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Dyspnoe, Husten, Schnupfen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, allergischer Hautausschlag, Ulzeration der Mundschleimhaut, Schwitzen, Juckreiz, Alopezie, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Hämaturie, Fieber, Schüttelfrost, Schwäche, Ödem, Erhöhung von Lebertransaminasen, Gelegentlich: Lungenödem, Bronchospasmus, interstitielle Pneumonitis. Selten: Anaphylaktoide Reaktion, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, akutes Atemnotsyndrom beim Erwachsenen, Hautabschuppung, Blasen- u. Geschwürbildung an der Haut, Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom ^[HäB 03].

2.2.6 5-Fluorouracil

Wirkungsmechanismus: Auch 5-Fluorouracil (5-FU) gehört zur Gruppe der Pyrimidin – Analoga und wird als falsches Substrat in DNA und RNA eingebaut. Außerdem hemmt es die Thymidilat-Synthetase.

Pharmakologie: 5-FU kann sowohl i.v. als auch intraarteriell oder topisch (Aszites) verabreicht werden. In dieser Studie erhielten alle Patientinnen eine i.v. – Gabe. Nach Metabolisierung wird 5-FU überwiegend renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 8 – 30 min ^[Pre 02].

Nebenwirkungen: Man unterscheidet bei 5-FU akute und chronische Toxizität. Akut können psychotische Reaktionen, amnestische Störungen, Somnolenz und Erhöhung der Alkoholtoxizität auftreten. Die chronische Toxizität zeichnet sich durch Myelosuppression, Alopezie, Mukositis, Diarrhoe und

Photodermatismus aus. In höheren Dosen kann es auch zur Kleinhirnsymptomatik mit Ataxie, Schwindel und verwaschener Sprache oder Koronarspasmen mit Angina pectoris Beschwerden kommen. Bei Langzeittherapie tritt das „Hand-Fuß-Syndrom“ auf, welches durch schmerzhafte Ablösung der Haut an Hand- und Fußinnenflächen gekennzeichnet ist ^[HäB 03].

2.3.7 Carboplatin

Wirkungsmechanismus: Der Handelsname von Carboplatin ist Carboplat ®. Als Platinderivat kann es DNA – Einzel- und Doppelstränge über Guanidin-Bindungen quervernetzen. Dabei wirkt es zykluspezifisch in der G1- und S – Phase des Zellzyklus.

Außerdem ist Carboplatin in der Lage, die Bildung freier Radikale zu induzieren, und die Zelle durch oxidativen Stress zu schädigen ^[Bla 02, Hus 01, Lin 99]. Dabei werden zytotoxische Stoffe und radikale Sauerstoffspezies aus aktivierten Makrophagen freigesetzt ^[Pal 94].

Pharmakologie: Die Gabe erfolgt i.v., es ist aber auch eine intraperitoneale Applikation möglich. Die Metabolisierung ist gering, die Ausscheidung erfolgt renal. Die Halbwertszeit ist biphasisch und endet nach 90 min bzw. 6 h ^[Pre 02].

Nebenwirkungen: Myelotoxizität mit Thrombozytopenie, ANE-Syndrom mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Unwohlsein, Geschmacksveränderungen; allergische Reaktionen, Mukositis, Asthenie, Nierenschädigung mit Hyperurikämie; in Einzelfällen Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen einschließlich Erblindung ^[HäB 03,Pre 02].

2.4 Wirkungsmechanismus und Pharmakologie von Erythropoietin

Wirkungsmechanismus: Erythropoietin ist ein Hormon der Niere, das bei Hypoxie z. B. aufgrund von Hämoglobinmangel ausgeschüttet wird. Es regt die Bildung der roten Blutkörperchen im Knochenmark an. Erythropoietin wird gentechnisch aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt und unter dem Handelsnamen Erypo® vertrieben.

Pharmakologie: Die Verabreichung kann sowohl i.v. als auch s.c. erfolgen. Um ein optimales Ansprechen auf Erypo® zu erzielen, müssen ausreichende Eisenspeicher gewährleistet sein. Bei Tumorpatienten unter Chemotherapie: für die Beurteilung der Therapieeffizienz von Erypo® ist eine 2-3wöchige Verzögerung zwischen Erypo-Gabe und der Erythrozyten-Antwort zu berücksichtigen.

Nebenwirkungen: Allgemein: Unspezifische Hautausschläge, grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Schwächegefühl, Benommenheit u. Müdigkeit. Selten: Thrombozytose. Anämische Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten: Bluthochdruck. Daher sorgfältige Überwachung von Blutdruck und Hämoglobinwert ^[HäB 03].

2.5 Unerwünschte Ereignisse

Da es sich bei dieser Studie um eine Beobachtungsstudie eines Parameter handelt, der unter Standard-Therapie bzw. Studien-Protokoll-Therapie (Gedoc, Ovar-Studie) erstellt wurde, wird eine gesonderte Auflistung der unerwünschten Ereignisse hier nicht vorgenommen.

2.6 Statistik

2.6.1 Datenanalyse

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Klaus Dietz, Leiter des Instituts für Medizinische Informatik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Die Darstellung der Ergebnisse wurde mit dem Tabellenkalkulationsprogramm „Excel“ der Firma Microsoft realisiert.

2.6.2 STUDENT-t-Test

Das 99-% Konfidenzintervall für den Erwartungswert μ errechnet sich aus dem Mittelwert \bar{x} , dem Quantil der STUDENTschen T-Verteilung $t_{f,\alpha}$, sowie dem

Standardfehler $\sigma_{\bar{x}}$:

Für μ gilt: $\mu = \bar{x} \pm t_{f,\alpha} \cdot \sigma_{\bar{x}}$

Für den Standardfehler $\sigma_{\bar{x}}$ gilt: $\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$.

Die Standardabweichung σ errechnet sich aus der Quadratwurzel der Varianz:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{m}}$$

m entspricht den Freiheitsgraden, wobei gilt: $m = n - 1$ (n ... Anzahl der Messungen).

Das Quantil der STUDENTschen T-Verteilung wird der Tabelle aus einschlägiger Literatur entnommen ^[Bro 99].

Um eine statistische Signifikanz der Messungen nachzuweisen, sollte der p -Wert (der ein entscheidender Einflussfaktor auf das Quantil der STUDENTschen T-Verteilung ist) bei 1 % liegen. Bei $p = 0,01$ besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen dem in der Stichprobe beobachteten Zusammenhang zwischen Variablen. Liegt der p -Wert unter 0,01, so wurde ein signifikanter Zusammenhang gefunden. Der p -Wert ist gleich der Wahrscheinlichkeit sich zu irren, wenn man das beobachtete Ergebnis für repräsentativ erklärt. Der p -Wert 1 % besagt, dass der gefundene Zusammenhang zwischen Variablen lediglich zu einem Prozent Zufall ist ^[Har 98].

Die gemessenen Werte wurden auf „statistische Signifikanz“ getestet. Das Signifikanzniveau wurde bei allen erhobenen Ergebnissen auf $p = 0,01$ festgelegt. Im Anhang befindet sich eine vollständige Auflistung aller Berechnungen.

2.6.3 Problematik

Liegt eine hohe Standardabweichung durch eine große Streubreite der Messwerte vor, so führt das zur Berechnung eines großen Wertebereiches des 99%-Konfidenzintervalles. Diesem Mangel an einer objektiven Festlegung der Streubreite kann man nur durch eine Erhöhung der Messwerte entgegenwirken.

3. Ergebnisse

Chemotherapie bei Ovarial – Ca

3.1 Chemotherapie nach dem Carbomono-Schema

Vier Probandinnen erhielten Carboplatin als Monotherapie über sechs Zyklen im Abstand von je 21 Tagen. Eine Patientin brach die Behandlung nach vier Zyklen aus persönlichen Gründen ab. Insgesamt wurden 86 Beobachtungen für die Auswertung herangezogen.

3.1.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf

Diagramm 1 zeigt, wie sich Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter einer Chemotherapie nach dem Carbomono-Schema verhalten. Vor Beginn des ersten Zyklus wurden Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit jeder Patientin bestimmt. Dieser Wert diente als Ausgangswert und wurde als 100 % definiert. Alle weiteren im Verlauf der Therapie gemessenen Werte wurden prozentual zu diesem Ausgangswert in Beziehung gesetzt. Sämtliche Messungen wurden **vor** Beginn einer neuen Chemotherapieapplikation durchgeführt. Anschließend wurde für jeden Zyklus der Durchschnitt über alle Patientinnen ermittelt.

Betrachtet man zunächst die Hb – Werte, so lässt sich im Verlauf der Carboplatin Monotherapie nur eine geringe Schwankung feststellen. Unter dem Einfluss der ersten Chemotherapiegabe sinkt der Hb bis zum Beginn des 2. Zyklus auf 97,02% des Ausgangswertes. Dies entspricht einer Reduktion um 2,98%. Die zweite Zytostatikaapplikation kann den Hb jedoch nicht weiter senken. Vor Beginn des 3. Zyklus wurde eine Erholung des Hb und damit ein Anstieg auf 99,51% registriert. Und auch im weiteren Verlauf bleibt der Hb konstant hoch. Vor Beginn der Zyklen 4, 5 und 6 wird der Ausgangswert

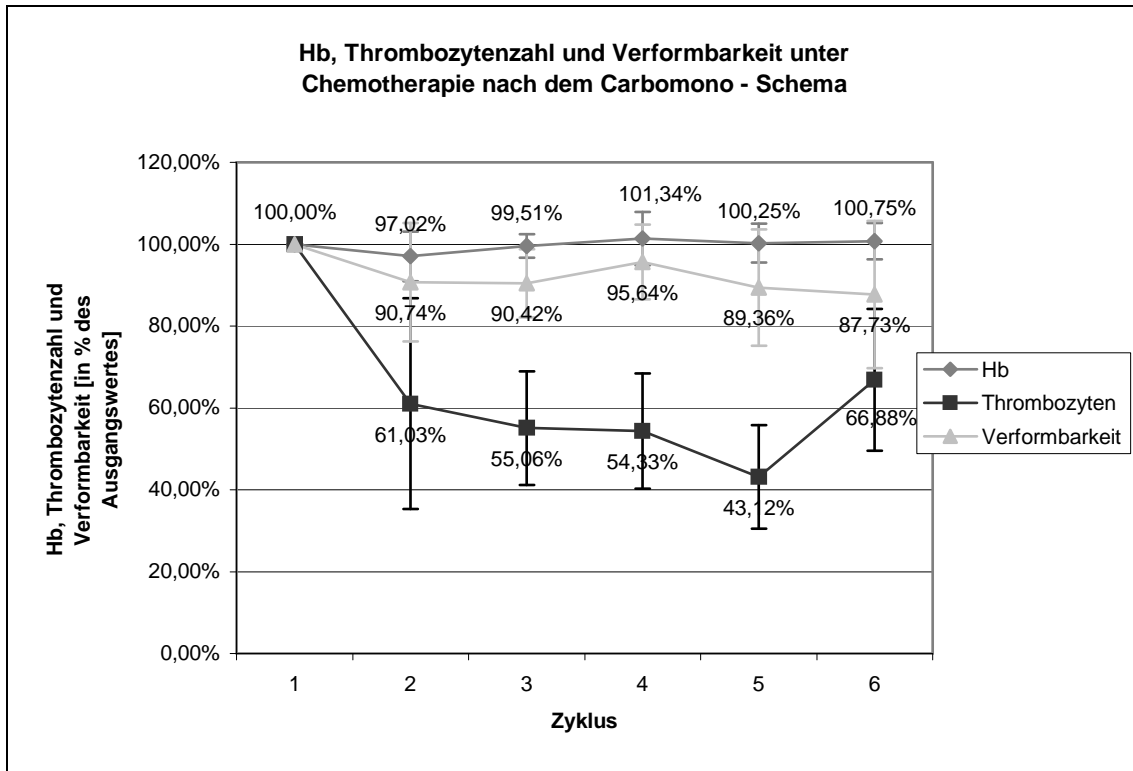
näherungsweise wieder erreicht. Der durchschnittliche Hb – Wert lag bei 101,34%, 100,25% bzw. 100,75%. Insgesamt wurden 22 Hb – Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Betrachtet man die Erythrozytenverformbarkeit, so ist im Verlauf der Carboplatintherapie eine Reduktion zu erkennen. Bereits die erste Zytostatikaapplikation senkt die Verformbarkeit bis zum Beginn des 2. Zyklus um 9,26% auf 90,74 % des Ausgangswertes. Zu Beginn des 3. Zyklus, also nach zwei erfolgten Zytostatikagaben, zeigt sich keine wesentliche Veränderung. Die Erythrozytenverformbarkeit bleibt nahezu konstant auf 90,42%. Vor Beginn des 4. Zyklus zeigte sich sogar eine Erholung auf 95,64%. Mit weiterem Fortführen der Chemotherapie kommt es jedoch zu einer deutlichen Reduktion der Verformbarkeit: Vor der fünften Applikation liegt der Durchschnitt nur noch bei 89,36%, vor der sechsten Zytostatikagabe sogar nur noch bei 87,73%. Damit ist die Erythrozytenverformbarkeit unter Carboplatin um 12,27% gegenüber dem Ausgangswert gefallen. Man muss allerdings berücksichtigen, dass aufgrund des Studienabbruchs einer Patientin für den 5. und 6. Zyklus nur noch Messungen von drei Probandinnen ausgewertet werden konnten. Insgesamt wurden 21 Messwerte erhoben. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Im Folgenden wird nun die Thrombozytenzahl betrachtet. Sie sinkt nach dem ersten Chemotherapiezyklus im Durchschnitt um 38,97% auf 61,03% des Ausgangswertes. Im weiteren Therapieverlauf ist der Thrombozytenverlust nicht mehr ganz so ausgeprägt. Nach zwei Zytostatikaapplikationen betrug die Thrombozytenzahl vor dem 3. Zyklus noch 55,06%; nach drei Applikationen vor dem 4. Zyklus noch 54,33%. Vor Beginn des 5. Zyklus erreicht die Thrombozytenzahl mit nur noch 43,12% den tiefsten Wert. Vor Beginn des 6. Zyklus wurde eine Erholung um 23,76% auf 66,88% registriert. Insgesamt wurden 22 Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische

Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind in der Wertetabelle zusammengefasst.

Diagramm 1: Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter Monotherapie mit Carboplatin über sechs Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]

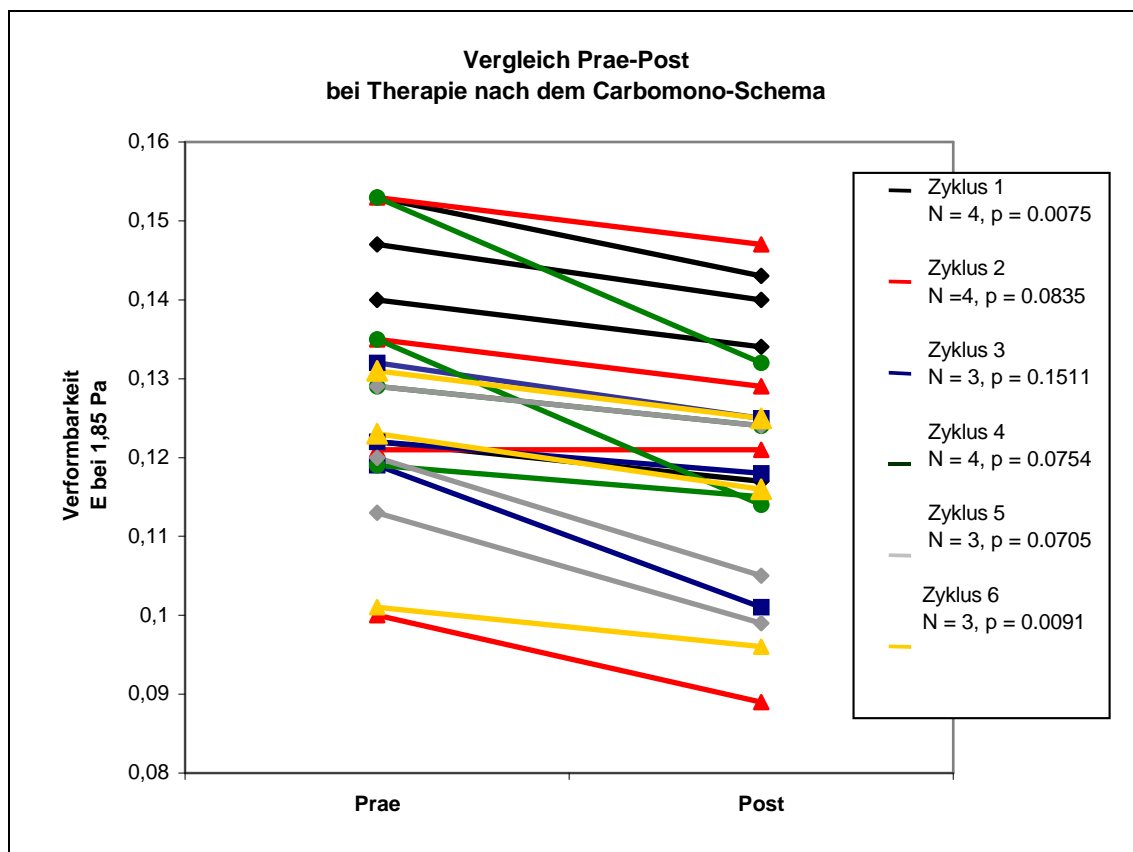


		Durchschnitt		
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos	
1	100,00%	100,00%	100,00%	
2	90,74%	97,02%	61,03%	
3	90,42%	99,51%	55,06%	
4	95,64%	101,34%	54,33%	
5	89,36%	100,25%	43,12%	
6	87,73%	100,75%	66,88%	
Standardabweichung				
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos	
1	0,00%	0,00%	0,00%	
2	14,47%	6,01%	25,74%	
3	8,32%	2,88%	13,87%	
4	9,11%	6,55%	14,08%	
5	14,19%	4,76%	12,59%	
6	17,97%	4,45%	17,31%	

3.1.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika

Es stellt sich nun die Frage, ob ein vermuteter negativer Effekt von Carboplatin auf die Erythrozytenverformbarkeit bereits nach dessen Applikation nachgewiesen werden kann. Dazu ist in Diagramm 2 die Erythrozytenverformbarkeit vor und direkt nach Gabe von Carboplatin dargestellt. Die Legende gibt Auskunft über Anzahl der Messungen und deren statistische Relevanz, die durch den T-Test für gepaarte Stichproben überprüft wurde.

Diagramm 2: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem Carbomono-Schema



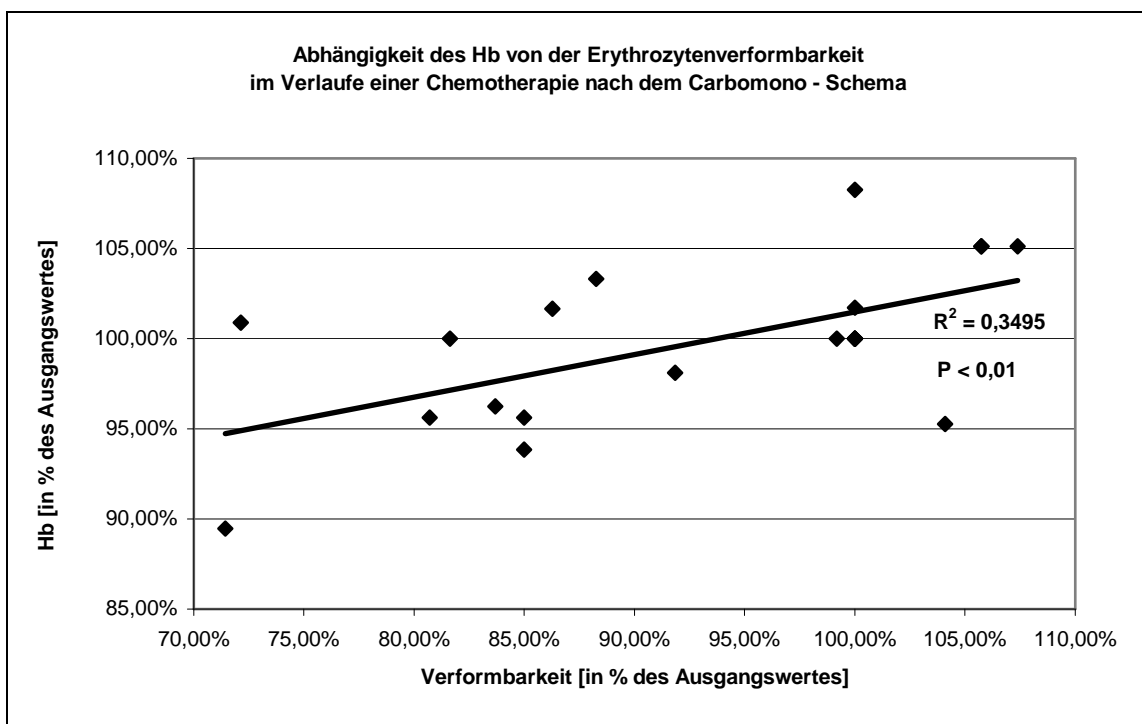
Wie aus Diagramm 2 hervorgeht, sinkt die Erythrozytenverformbarkeit ausnahmslos in allen 21 Messungen und damit in allen sechs Zyklen direkt nach Applikation des Zytostatikums ($N = 21, p = 0,065$). Im Schnitt beträgt die

Reduktion 6,14 %. In einigen Zyklen ist die Erythrozytenverformbarkeit direkt im Anschluss an die Gabe des Chemotherapeutikums deutlich schlechter als zum Beginn des nächsten Zyklus 21 Tage später.

3.1.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob eine Reduktion des Hb mit einer Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit einhergeht, werden in Diagramm 3 beide Werte miteinander korreliert. Dazu werden die einzelnen Messwerte nach Patientinnen getrennt betrachtet. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der vor Beginn des ersten Zyklus gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes.

Diagramm 3: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem Carbomono – Schema, getrennt nach Patientinnen



Aus Diagramm 3 lässt sich eine Tendenz ableiten: je niedriger die Verformbarkeit, desto geringer ist auch der Hb. Das Bestimmtheitsmaß R^2 , das die Abhängigkeit des Hb von der Verformbarkeit angibt liegt bei 0,3495 ($p < 0,01$).

3.2 Chemotherapie nach dem TCP-Schema

Bei Therapie nach dem TCP – Schema erhielten die Patientinnen Carboplatin und Paclitaxel in sechs Zyklen im Abstand von je 21 Tagen. Sechs Probandinnen wurden beobachtet, insgesamt wurden 134 Messergebnisse für die Auswertung herangezogen.

3.2.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf

Diagramm 4 zeigt den Effekt der Therapie nach dem TCP-Schema auf den Hb und die Thrombozytenzahl sowie auf die Erythrozytenverformbarkeit. Dazu wurde der Durchschnitt aus allen gemessenen Werten ermittelt. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der **vor** Beginn des ersten Zyklus gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes.

Auch wenn neben Carboplatin noch Paclitaxel verabreicht wird, so sind die im Diagramm 4 dargestellten Auswirkungen auf den Hb eher gering. Zu Beginn des zweiten Zyklus sinkt der Hb-Wert auf 97,13% und bis zum Beginn des dritten Zyklus auf 92,92% des Ausgangswertes. Anschließend steigt er wieder und erreicht vor Beginn des vierten Zyklus 98,06% und vor Beginn des fünften Zyklus sogar 101,03% des Ausgangswertes. Am Ende der Therapie liegt der Hb bei 96,57%. Insgesamt wurden 35 Hb – Messungen durchgeführt. Bei der Patientin Nr. 20 konnte beim 2. und 3. Zyklus keine statistische Signifikanz

nachgewiesen werden, da die Werte des zweiten und dritten Messzyklus nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Für alle anderen Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Die Erythrozytenverformbarkeit sinkt bis zum Beginn des zweiten Zyklus auf 85,10% und bis zum Beginn des dritten Zyklus auf 81,38% des Ausgangswertes. Vor Beginn des vierten Zyklus wurde jedoch eine Erholung der Erythrozytenverformbarkeit auf 96,23 % des Ausgangswertes festgestellt. Anschließend nimmt die Verformbarkeit wieder ab, so dass vor Beginn des fünften Zyklus nur noch 82,33% und vor Beginn des sechsten Zyklus nur noch 81,34% der ursprünglichen Verformbarkeit gemessen werden können. Vergleicht man die beiden Diagramme 1 (Therapie nur mit Carboplatin) und 4 (Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel), so fällt auf, dass bei zusätzlicher Verabreichung von Paclitaxel eine stärkere Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit eintritt (87,73 % bei Monotherapie verglichen mit 81,34 % bei Kombinationstherapie nach sechs Zyklen), was sich auch in der Reduktion des Hb widerspiegelt (100,75 % bei Monotherapie verglichen mit 96,57 % bei Kombinationstherapie nach sechs Zyklen).

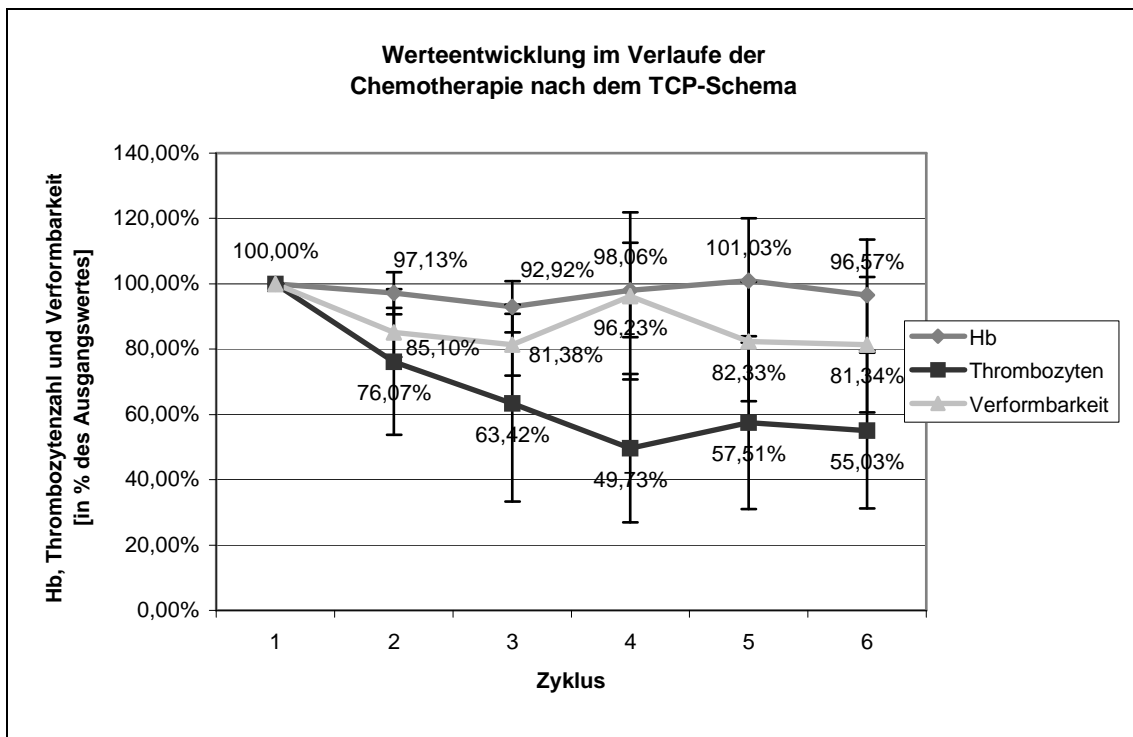
Insgesamt wurden 33 Messwerte erhoben. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Der Verlust an Thrombozyten während der Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel ist erheblich. Schon nach der ersten Zytostatikaapplikation sinkt die Thrombozytenzahl auf 76,07%. Im weiteren Verlauf fällt sie auf 63,42% und erreicht vor Beginn des vierten Zyklus mit 49,73 % ihren Tiefstwert. Die anschließend einsetzende Erholung bis zum Beginn des fünften Zyklus ist eher gering. Die Thrombozytenzahl erreicht hier 57,51% des Ausgangswertes. Am Ende der Therapie betrug die Thrombozytenzahl 55,03%.

Ein Vergleich zwischen beiden Diagrammen 1 (Therapie nur mit Carboplatin) und 4 (Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel) zeigt zwar nach sechs Zyklen eine niedrigere Thrombozytenzahl unter Kombinationstherapie (66,88 % bei Monotherapie verglichen mit 55,03 % bei Kombinationstherapie), der niedrigste Wert insgesamt (43,12 % bei Monotherapie verglichen mit 49,73 % bei Kombinationstherapie) wird jedoch bei Monotherapie gemessen.

Insgesamt wurden 35 Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind in der Wertetabelle zusammengefasst.

Diagramm 4: Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter Therapie nach dem TCP-Schema über sechs Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]



		Durchschnitt	
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	100,00%	100,00%	100,00%
2	85,10%	97,13%	76,07%
3	81,38%	92,92%	63,42%

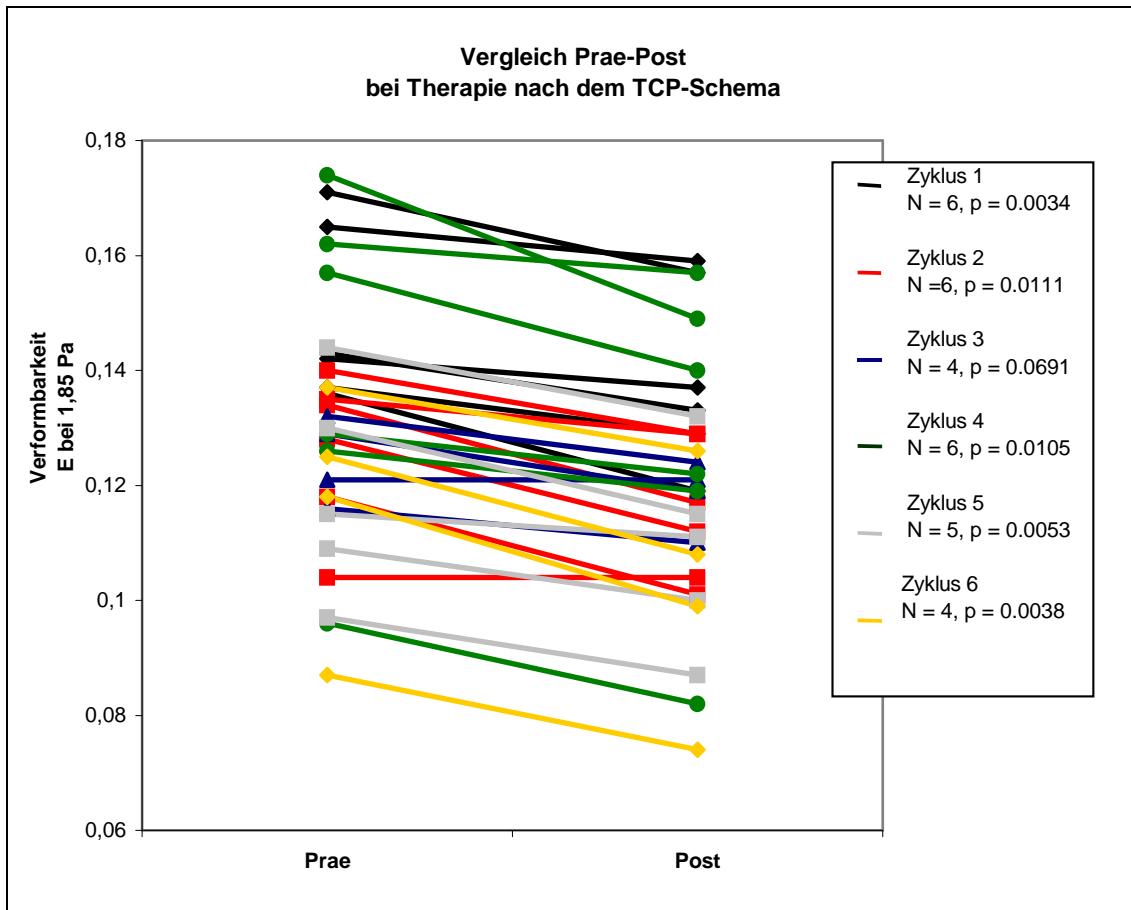
4	96,23%	98,06%	49,73%
5	82,33%	101,03%	57,51%
6	81,34%	96,57%	55,03%
Standardabweichung			
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	0,00%	0,00%	0,00%
2	7,51%	6,47%	22,31%
3	9,49%	7,86%	30,17%
4	25,56%	14,42%	22,70%
5	18,26%	19,01%	26,43%
6	20,69%	16,97%	23,81%

3.2.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika

Auch bei diesem Therapieschema soll untersucht werden, ob eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit direkt nach der Applikation der Zytostatika eintritt. Diagramm 5 vergleicht die Verformbarkeit vor und nach Applikation von Carboplatin und Paclitaxel. Die Legende gibt Auskunft über Anzahl der Messungen und deren statistische Relevanz, die durch den T-Test für gepaarte Stichproben überprüft wurde.

Diagramm 5 macht deutlich, dass die Erythrozytenverformbarkeit in fast allen der 31 Messungen und damit in allen sechs Zyklen direkt nach Applikation von Carboplatin und Paclitaxel sinkt ($N = 31$; $p = 0,0151$). Lediglich in zwei Fällen sind die Werte vor und nach Verabreichung der Zytostatika identisch. Im Schnitt beträgt die Reduktion 8,6 %. Sie ist damit größer als bei alleiniger Gabe von Carboplatin (vgl. Diagramm 2). Auch bei der Kombinationstherapie konnten Zyklen beobachtet werden, in denen die Erythrozytenverformbarkeit direkt im Anschluss an die Zytostatikagabe schlechter war als zu Beginn des nächsten Zyklus 21 Tage später.

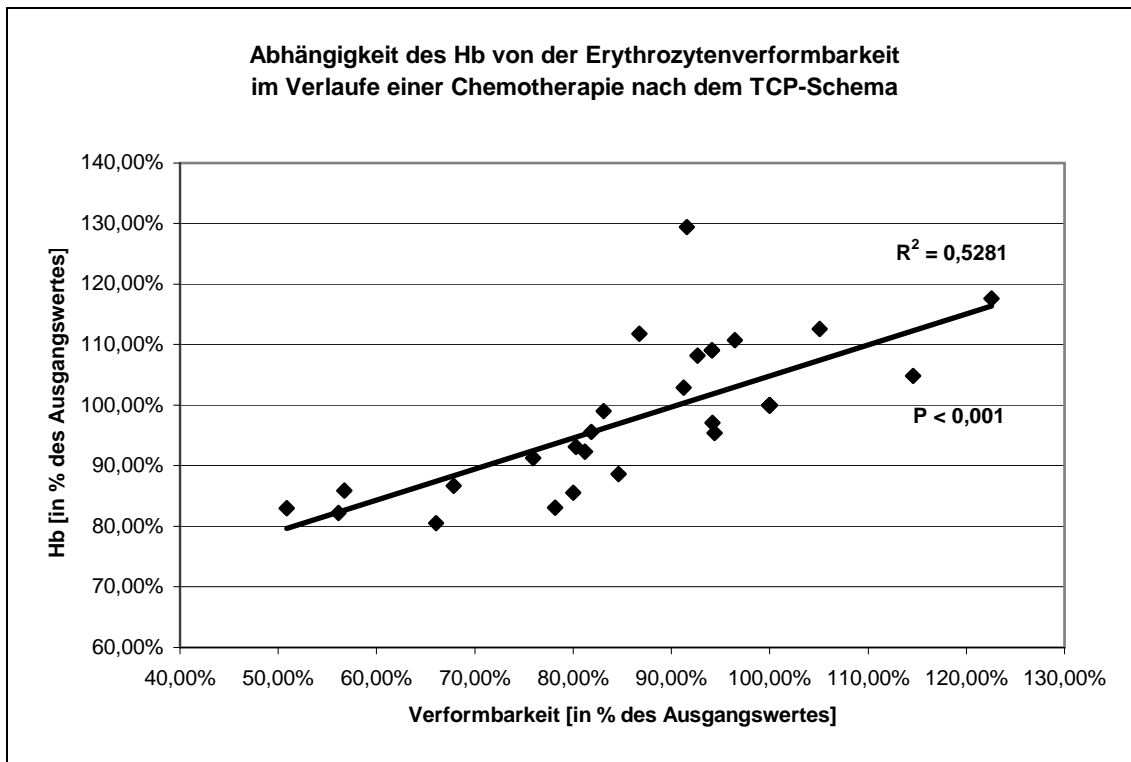
Diagramm 5: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem TCP-Schema



3.2.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit

Diagramm 6 gibt Aufschluss über die Abhängigkeit des Hb von der Verformbarkeit, wenn zusätzlich zu Carboplatin noch Paclitaxel verabreicht wurde. Die Messwerte wurden nach Patientinnen getrennt dargestellt. Die Angaben verstehen sich in Prozent des Ausgangswertes.

Diagramm 6: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem TCP – Schema, getrennt nach Patientinnen



Hier lässt sich ein deutlicher Trend ableiten, der mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,5281$ eine Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit wahrscheinlich macht ($p < 0,001$).

3.3 Chemotherapie nach dem Ovar-Schema

Bei Therapie nach dem Ovar – Schema erhielten die Patientinnen Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin an Tag 1 sowie ausschließlich Gemcitabin an Tag 8. Ein Zyklus dauerte 22 Tage, insgesamt wurden sechs Zyklen verabreicht. Von drei Probandinnen konnten 137 Messwerte in die Auswertung aufgenommen werden.

3.3.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf

Das Diagramm 7 zeigt der besseren Übersicht wegen, zunächst nur den Effekt der Chemotherapeutika auf Hb und Erythrozytenverformbarkeit. Die Werte geben den Durchschnitt wieder. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der vor Beginn des ersten Zyklus gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes.

Dem Diagramm 7 ist eine Reduktion des Hb-Wertes im Verlauf der Chemotherapie zu entnehmen. Nachdem der Hb vor Beginn des Tag 8 des ersten Zyklus zunächst auf 107,24% angestiegen war, sank er vor Beginn des zweiten Zyklus auf 97,50%. Auch an Tag 8 des zweiten Zyklus konnte eine Zunahme des Hb-Wertes auf 101,56% registriert werden. Jedoch vor Beginn des dritten Zyklus lag der Hb durchschnittlich nur noch bei 92,43% des Ausgangswertes. Zum Tag 8 des dritten Zyklus konnte eine weitere Reduktion auf 89,02% festgestellt werden. Vor Beginn des vierten Zyklus lag der Hb bei 85,64%, stieg jedoch bis zum Tag 8 des vierten Zyklus wieder auf 90,03% an. Zu Beginn des fünften Zyklus wurde eine Hb-Reduktion auf 81,91% gemessen, die sich bis zum Tag 8 des fünften Zyklus wieder auf 87,98% erholen konnte. Vor Beginn des sechsten Zyklus lag der Hb lediglich bei 82,10% des Ausgangswertes. An Tag 8 konnte wieder eine Erholung auf 89,93% registriert werden.

Betrachtet man den Verlauf des Hb-Wertes über die gesamte Chemotherapie hinweg, so stellt man fest, dass der Hb nach Verabreichung der Zytostatika an Tag 1 (Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin) zunächst um durchschnittlich 3,86 % ansteigt. Wird nun an Tag 8 ausschließlich Gemcitabin verabreicht, so sinkt der Hb in der Folge wieder um durchschnittlich 6,65 % ab. Da der Anstieg an Tag 1 nicht so groß ausfällt wie der Reduktion an Tag 8, ist insgesamt eine Reduktion des Hb zu beobachten.

Anhand der Daten lässt sich zeigen, dass bei Chemotherapie nach dem Ovar-Schema der Reduktion des Hb am deutlichsten ausgeprägt ist (89,93 % verglichen mit 100,75 % bei Monotherapie mit Carboplatin, und 96,57 % bei

Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach sechs Zyklen). Eine Patientin musste wegen der starken Hb-Reduktion mit Erythropoietin substituiert werden (Zyklus 6 Tag 1).

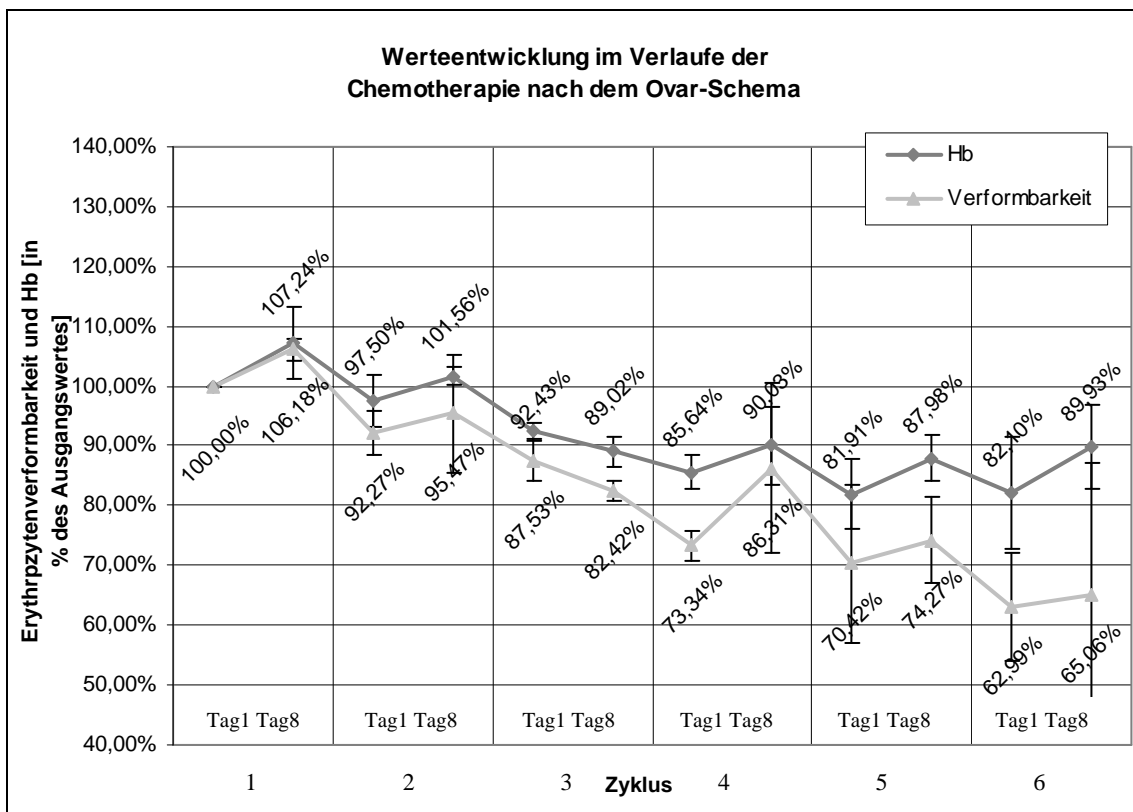
Insgesamt wurden 36 Hb – Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Auch die Erythrozytenverformbarkeit nimmt insgesamt im Verlauf der Chemotherapie deutlich ab. Auch hier lässt sich ein Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 8 eines Zyklus feststellen. Während an Tag 1 ein leichter Anstieg um 3,86 % zu beobachten ist, sinkt die Erythrozytenverformbarkeit an Tag 8 um durchschnittlich 11,62 % ab. Damit folgt der Verlauf der Erythrozytenverformbarkeit im Wesentlichen dem Verlauf des Hb-Wertes. An Tag 8 des ersten Zyklus konnte eine Zunahme der Erythrozytenverformbarkeit auf 106,18% gemessen werden. Zu Beginn des zweiten Zyklus zeigte sich eine Reduktion auf 92,27% des Ausgangswertes. An Tag 8 des zweiten Zyklus konnte eine Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit auf 95,47% des Ausgangswertes festgestellt werden. Im weiteren Verlauf nahm die Verformbarkeit weiter ab. Zu Beginn des dritten Zyklus lag sie bei 87,53% und an Tag 8 desselben Zyklus bei 82,42%. Zu Beginn des vierten Zyklus wurden nur noch 73,34% gemessen, jedoch stieg die Erythrozytenverformbarkeit bis zum Tag 8 des vierten Zyklus wieder auf 86,31% an. Zu Beginn des fünften Zyklus war die Erythrozytenverformbarkeit mit 70,42% wieder deutlich geringer und an Tag 8 des fünften Zyklus zeigte sich die schon erwähnte Erholung auf 74,27%. Im sechsten Zyklus erreicht die Erythrozytenverformbarkeit ihren tiefsten Wert. An Tag 1 wurde eine Reduktion auf 62,99% des Ausgangswertes und an Tag 8 wieder eine Erholung auf 65,06% registriert.

Verglichen mit Therapieregimen, die ohne Gemcitabin arbeiten, ist die Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit wesentlich höher (65,06 % verglichen mit 87,73 % bei Monotherapie mit Carboplatin, und 81,34 % bei Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach sechs Zyklen).

Insgesamt wurden 33 Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Diagramm 7: Hb und Erythrozytenverformbarkeit unter Chemotherapie nach dem Ovar - Schema über sechs Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]

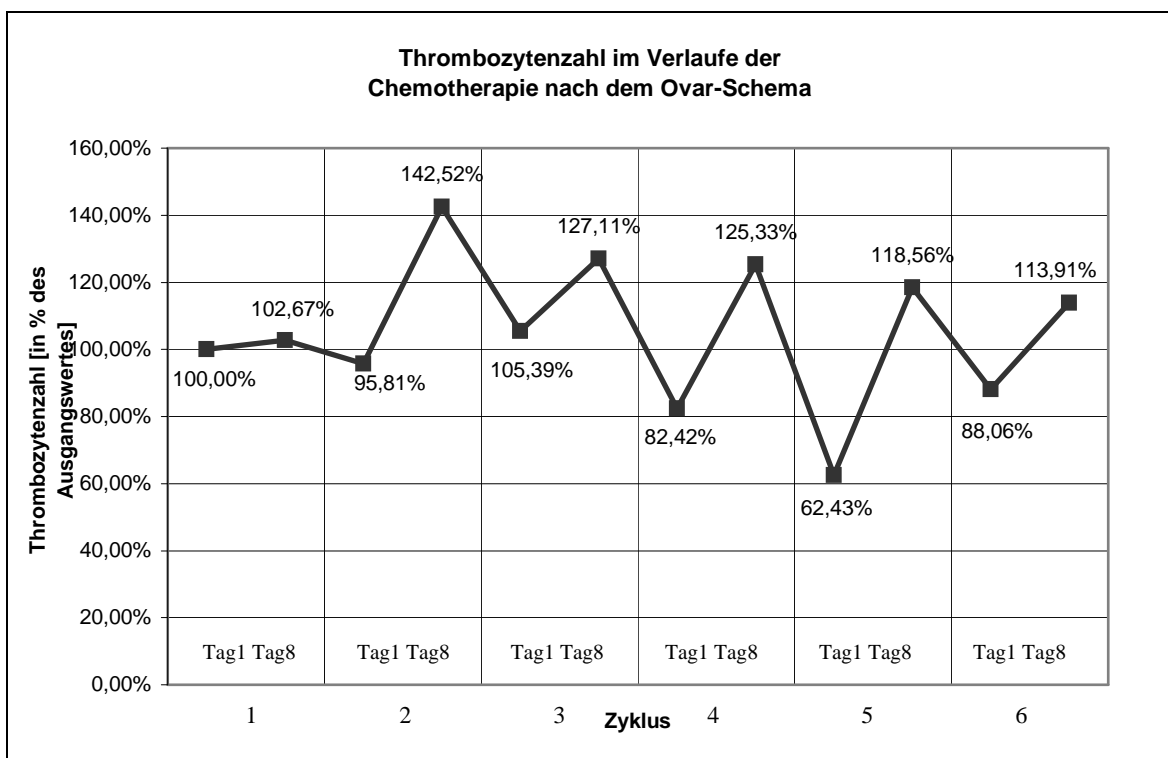


Zyklus	Verformbarkeit	Durchschnitt	
		Hb	Thrombos
1 (Tag 1)	100,00%	100,00%	100,00%
1 (Tag 8)	106,18%	107,24%	102,67%
2 (Tag 1)	92,27%	97,50%	95,81%
2 (Tag 8)	95,47%	101,56%	142,52%
3 (Tag 1)	87,53%	92,43%	105,39%
3 (Tag 8)	82,42%	89,02%	127,11%
4 (Tag 1)	73,34%	85,64%	82,42%
4 (Tag 8)	86,31%	90,03%	125,33%
5 (Tag 1)	70,42%	81,91%	62,43%
5 (Tag 8)	74,27%	87,98%	118,56%
6 (Tag 1)	62,99%	82,10%	88,06%
6 (Tag 8)	65,06%	89,93%	113,91%

Zyklus	Standardabweichung		
	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1 (Tag 1)	0,00%	0,00%	0,00%
1 (Tag8)	1,87%	6,08%	37,80%
2 (Tag 1)	3,73%	4,26%	48,83%
2 (Tag8)	9,83%	1,52%	57,99%
3 (Tag 1)	3,51%	1,48%	19,86%
3 (Tag8)	1,58%	2,58%	63,31%
4 (Tag 1)	2,53%	2,93%	25,43%
4 (Tag8)	14,22%	6,40%	1,65%
5 (Tag 1)	13,22%	5,76%	41,64%
5 (Tag8)	7,20%	3,88%	6,14%
6 (Tag 1)	9,00%	9,42%	17,46%
6 (Tag8)	22,03%	7,06%	22,20%

Das Diagramm 8 zeigt den Effekt der Chemotherapie nach dem Ovar-Schema auf die Thrombozytenzahl. Die Werte geben den Durchschnitt wieder, und sind als Prozent des Ausgangswertes zu verstehen.

Diagramm 8: Entwicklung der Thrombozytenzahl im Verlaufe der Chemotherapie nach dem Ovar – Schema



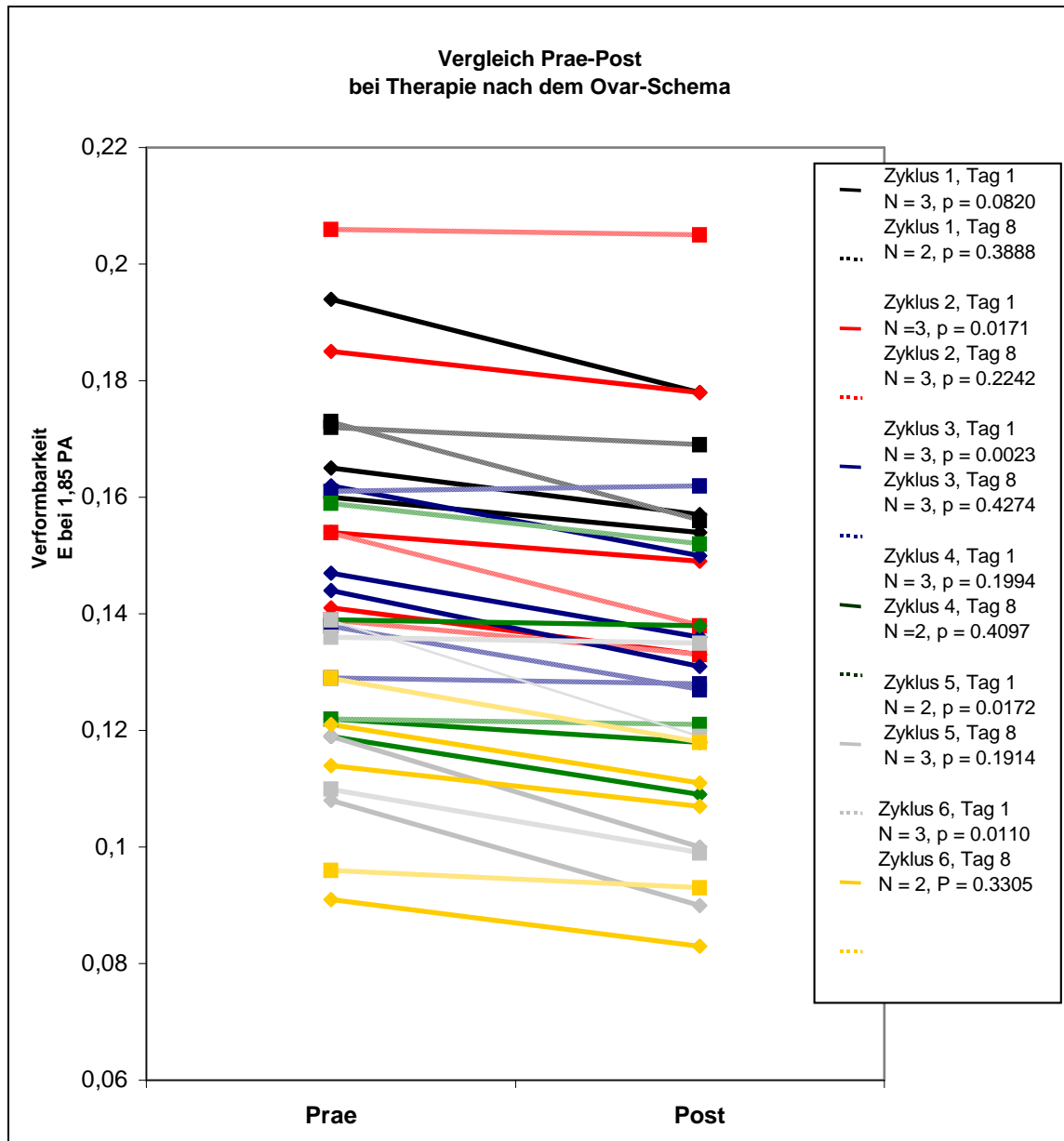
Auch bei der Thrombozytenzahl lassen sich deutliche Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 8 eines Zyklus erkennen. Um 32,67 % steigt die Thrombozytenzahl durchschnittlich nach Gabe von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin an Tag 1. Nach Verabreichung von Gemcitabin an Tag 8 sinkt die Thrombozytenzahl um durchschnittlich 36,42 % des Ausgangswertes ab. Zum Tag 8 des ersten Zyklus steigt die Thrombozytenzahl im Durchschnitt auf 102,67% an und sinkt bis zum Tag 1 des zweiten Zyklus auf 95,81% ab. An Tag 8 des zweiten Zyklus ist eine Zunahme auf 142,52% des Ausgangswertes registriert worden. Zu Beginn des dritten Zyklus lag die Thrombozytenzahl durchschnittlich bei 105,39% und an Tag 8 des dritten Zyklus bei 127,11%. Zu Beginn des vierten Zyklus konnte eine Reduktion auf 82,42% gemessen werden. Bis zum Tag 8 desselben Zyklus erholten sich die Thrombozyten und der Durchschnittswert lag bei 125,33%. Zu Beginn des fünften Zyklus erreicht die Thrombozytenzahl mit 62,42% ihren niedrigsten Wert. Sie kann sich bei Tag 8 des fünften Zyklus jedoch wieder auf 118,56% erholen. Zu Beginn des sechsten Zyklus fällt sie wieder auf 88,06%, um an Tag 8 dieses Zyklus wieder auf 113,91% anzusteigen.

Insgesamt wurden 36 Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Allerdings sind die Schwankungen der Thrombozytenzahlen sehr groß und auch die individuelle Bandbreite ist enorm, so dass sich sehr große Standardabweichungen ergeben. Die Standardabweichungen sind in der Wertetabelle zusammengefasst.

3.3.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika

Diagramm 9 veranschaulicht die Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin an Tag 1 bzw. Gemcitabin an Tag 8. Die Legende gibt Auskunft über Anzahl der Messungen und deren statistische Relevanz, die durch den T-Test für gepaarte Stichproben überprüft wurde.

Diagramm 9: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem OVAR-Schema



Aus Diagramm 9 wird ersichtlich, dass sowohl die Applikation von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin zusammen (Tag 1), als auch die Applikation von Gemcitabin allein (Tag 8) direkt zu einer Minderung der Erythrozytenverformbarkeit führt. 31 von 32 Messungen zeigen einen Reduktion, lediglich in einem Fall konnte eine leichte Verbesserung der Erythrozytenflexibilität beobachtet werden (Tag 1: N = 17, p = 0,057; Tag 8: N =

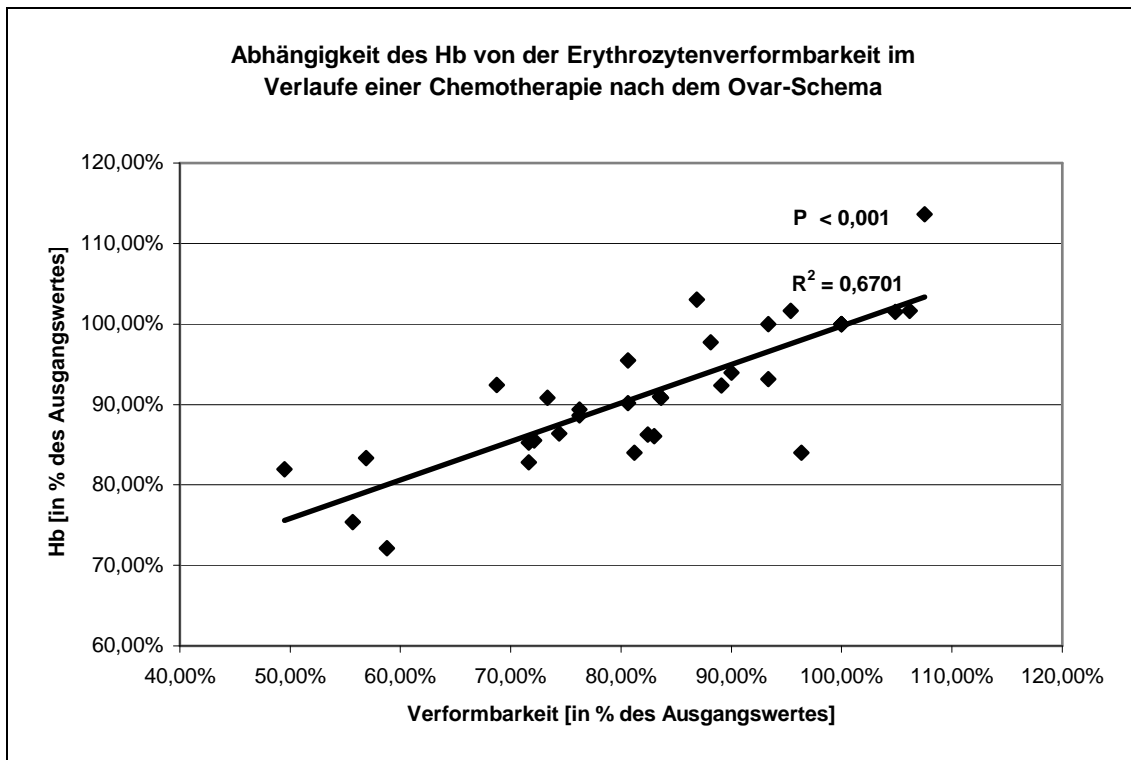
15, $p = 0,319$) . Im Durchschnitt senkte die Kombination Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin die Erythrozytenverformbarkeit um 7,42 %, während die alleinige Gabe von Gemcitabin eine geringere Reduktion von 5,18 % bewirkte. Damit liegt die Reduktion der Erythrozytenflexibilität im Schnitt unter der Verformbarkeit, die bei der Therapie nach dem TCP-Schema (vgl. Diagramm 5) beobachtet werden konnte, welches keine Gabe von Gemcitabin vorsieht. Bei einem Vergleich der Messungen viel außerdem auf, dass die Verformbarkeit zwar direkt nach Zytostatikagabe an Tag 1 sinkt, sich aber bis zum Tag 8 wieder erholt; während der Rückgang der Verformbarkeit nach Applikation an Tag 8 sich bis zum darauf folgenden Tag 1 nicht erholt, sondern weiter fortschreitet. Das volle Ausmaß der Erythrozytenschädigung ist bei alleiniger Gabe von Gemcitabin also nicht schon direkt im Anschluss an die Applikation sondern erst Tage später erreicht.

3.3.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit

Diagramm 10 erläutert die Abhängigkeit des Hb von der Verformbarkeit bei Therapie nach dem Ovar-Schema. Dazu werden die einzelnen Messwerte nach Patientinnen getrennt betrachtet. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert. Einzelheiten zur statistischen Auswertung befinden sich im Anhang.

Das Diagramm 10 spiegelt mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,6701$ eine hohe Korrelation der Hb – Reduktion mit dem Rückgang der Erythrozytenverformbarkeit wieder ($p < 0,001$).

Diagramm 10: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem Ovar – Schema, getrennt nach Patientinnen



Chemotherapie bei Mamma – Ca

3.4 Chemotherapie nach dem EC-Schema

Patientinnen dieser Gruppe erhielten Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid über drei bis sechs Zyklen im Abstand von 21 Tagen. Um genaue Aussagen über die statistische Relevanz zu treffen, werden Patientinnen nach der Anzahl der Zyklen getrennt untersucht. Insgesamt wurden 28 Patientinnen in die Studie aufgenommen, von denen 436 Messungen bei der Auswertung berücksichtigt werden konnten.

3.4.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf

Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der vor Beginn des ersten Zyklus gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes.

3.4.1.1 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über drei Zyklen

Das Diagramm 11 zeigt Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe der Therapie nach dem EC-Schema über drei Zyklen. Beobachtet wurden sieben Patientinnen, 84 Messwerte gingen in die Auswertung ein.

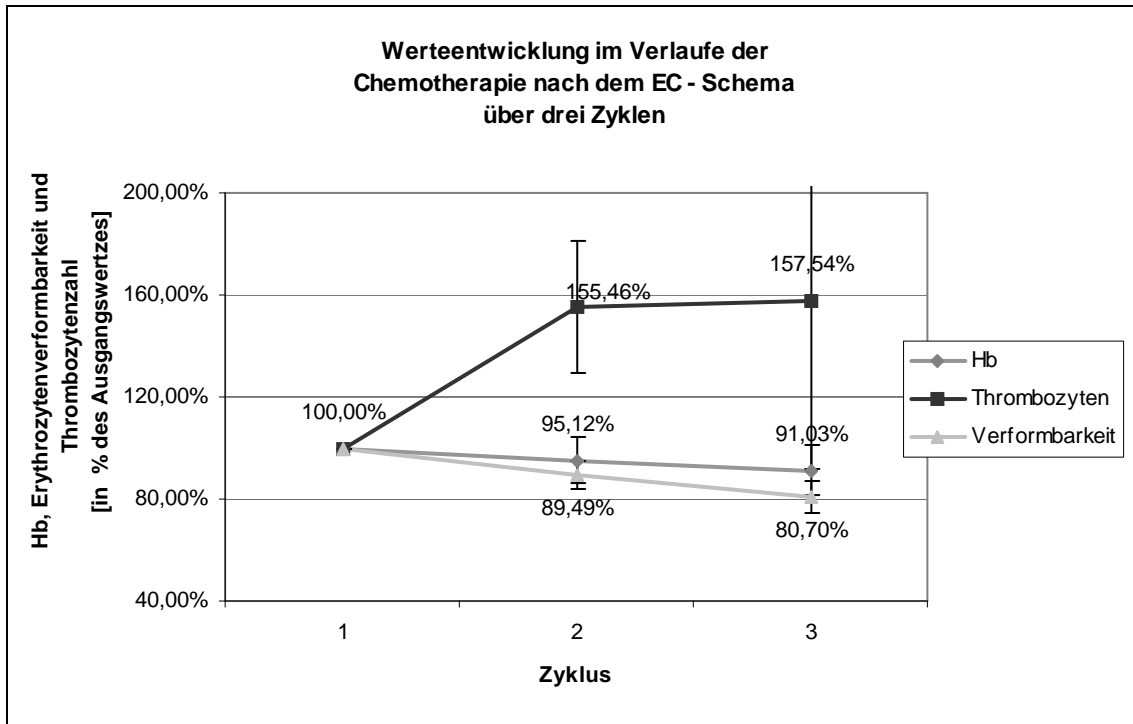
Wie im Diagramm 11 gezeigt, sinkt der Hb kontinuierlich von 100 % auf 95,12% und schließlich auf 91,03 % des Ausgangswertes. Im Schnitt sank der Hb um 4,5 % pro Zyklus. Insgesamt wurden 21 Hb – Messungen durchgeführt. Bei der Patientin Nr. 44 konnte im 3. Zyklus keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Werte des dritten Messzyklus nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Ebenso konnte für Patientin Nr. 51 in den Zyklen 2 und 3 keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da auch hier die Messwerte nicht im 99%-Konfidenzintervall lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Für alle anderen Messwerte ist mit $p < 0,01$ für jeden Zyklus eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Die Erythrozytenverformbarkeit sinkt analog zum Hb. Zu Beginn des zweiten Zyklus beträgt sie 89,49%, am Ende der Behandlung liegt die Erythrozytenverformbarkeit nur noch bei 80,70 %. Es konnte ein durchschnittlicher Rückgang von 9,65 % pro Zyklus verzeichnet werden. Die Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit ist damit deutlich größer als der Rückgang des Hbs. Insgesamt wurden 21 Messungen durchgeführt. Bei der Patientin Nr. 18 konnte im 2. Zyklus keine statistische Signifikanz

nachgewiesen werden, da die Werte dieses Messzyklus nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Ebenso konnte für Patientin Nr. 51 im 3. Zyklus keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da auch hier die Messwerte nicht im 99%-Konfidenzintervall lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Für alle anderen Messwerte ist mit $p < 0,01$ für jeden Zyklus eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Im Gegensatz zum Hb und der Verformbarkeit, steigt die Thrombozytenzahl während der gesamten Behandlungsphase an. Zu Beginn des zweiten Zyklus liegt sie bei 155,46%. Gegen Ende der Behandlung liegt sie bei 157,54 % des Ausgangswertes. Insgesamt wurden 21 Messungen durchgeführt. Dabei konnte für Patientin Nr. 51 im 3. Zyklus keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Werte des 3. Messzyklus nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Da für Patientin Nr. 51 in allen Messreihen Abweichungen vom 99%-Konfidenzintervall festgestellt wurden, ist davon auszugehen, dass bei dieser Patientin unbekannte individuelle Faktoren die Ergebnisse beeinflussen. Für alle anderen Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sämtlicher Messungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Diagramm 11: Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid über drei Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]



		Durchschnitt	
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	100,00%	100,00%	100,00%
2	89,49%	95,12%	155,46%
3	80,70%	91,03%	157,54%
Standardabweichung			
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	0,00%	0,00%	0,00%
2	5,18%	9,22%	25,69%
3	6,29%	9,76%	65,70%

3.4.1.2 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über vier Zyklen

Das Diagramm 12 veranschaulicht Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe der Therapie nach dem EC-Schema über vier Zyklen. Von 18 Patientinnen konnten 282 Messwerte gewonnen werden.

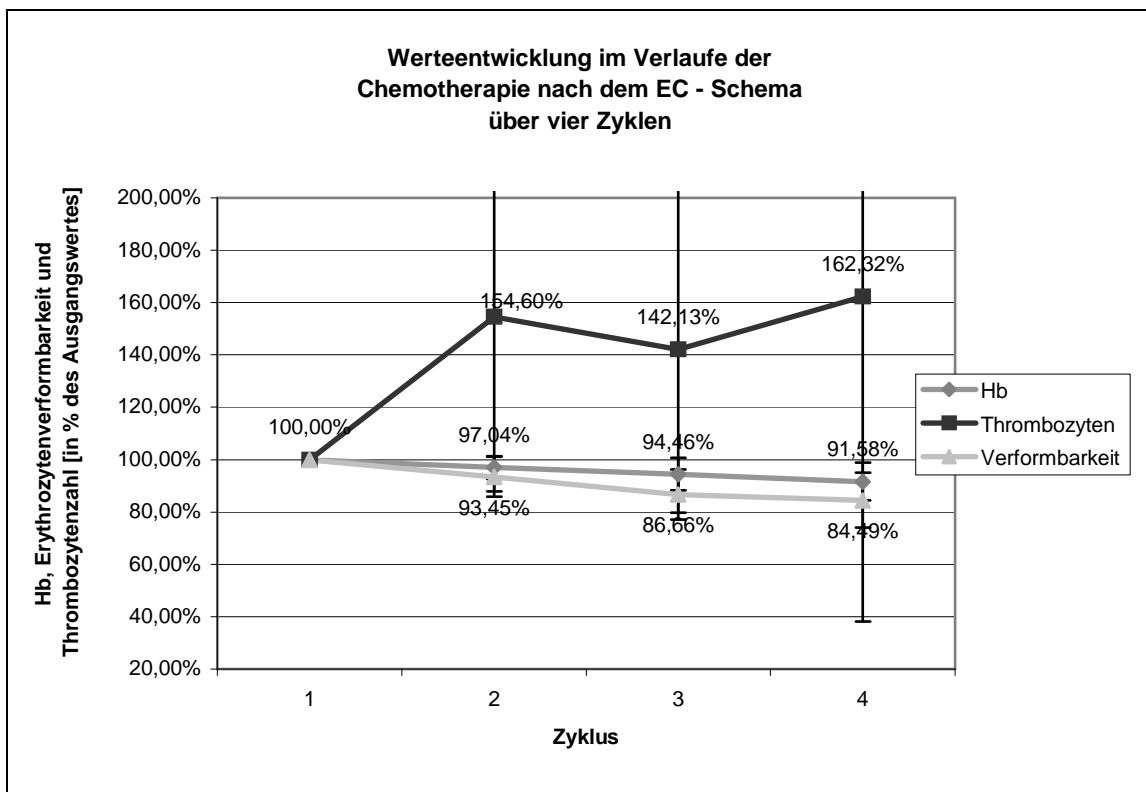
Auch bei einer Behandlung über vier Zyklen erkennt man in Diagramm 12 die kontinuierliche Reduktion des Hbs. Zu Beginn des zweiten Zyklus lag er bei 97,04%, zu Beginn des dritten Zyklus bei 94,46%. Am Ende der Therapie betrug der Hb nur noch 91,58 % des Ausgangswertes. Dies bedeutet einen durchschnittlichen Rückgang um 2,8 % pro Zyklus. Insgesamt wurden 72 Hb – Messungen durchgeführt. Für insgesamt 21 Messungen konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Werte nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Für 51 Messwerte ist mit $p < 0,01$ für jeden Zyklus eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Auch bei der Erythrozytenverformbarkeit konnte ein Rückgang beobachtet werden. Zu Beginn des zweiten Zyklus lag die Verformbarkeit bei 93,45%, zu Beginn des dritten Zyklus bei 86,66%. Nach vier Zyklen mit Epirubicin und Cyclophosphamid lag die Verformbarkeit nur noch bei 84,49 %. Dies entspricht einer Reduktion von 5,17 % pro Zyklus. Die Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit ist damit deutlich größer als der Rückgang des Hbs. Insgesamt wurden 70 Messwerte erhoben. Mit $p < 0,01$ ist für 43 Messwerte eine statistische Signifikanz gegeben. Für insgesamt 27 Messungen konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Werte nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Das Diagramm 12 zeigt auch den Verlauf der Thrombozytenzahl. Bis zum Beginn des zweiten Zyklus stieg sie auf durchschnittlich 154,60% an. Zu Beginn des dritten Zyklus konnte eine Reduktion auf 142,13% registriert werden. Gegen Ende der Chemotherapie steigt die Thrombozytenzahl auf 162,32 % des Ausgangswertes. Insgesamt wurden 72 Messungen durchgeführt. Mit $p < 0,01$ ist für 59 Messwerte eine statistische Signifikanz gegeben. Allerdings konnte für 13 Messwerte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die

Werte nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Die Standardabweichungen sämtlicher Messungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Diagramm 12: Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid über vier Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]



		Durchschnitt	
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	100,00%	100,00%	100,00%
2	93,45%	97,04%	154,60%
3	86,66%	94,46%	142,13%
4	84,49%	91,58%	162,32%
Standardabweichung			
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	0,00%	0,00%	0,00%
2	7,64%	4,39%	66,68%
3	9,61%	6,25%	62,42%
4	10,52%	7,22%	124,21%

3.4.1.3 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über sechs Zyklen

Drei Patientinnen erhielten die Kombinationstherapie aus Epirubicin und Cyclophosphamid über sechs Zyklen. In Diagramm 13 sind Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe der Therapie dargestellt. 53 Messwerte gingen in die Auswertung ein.

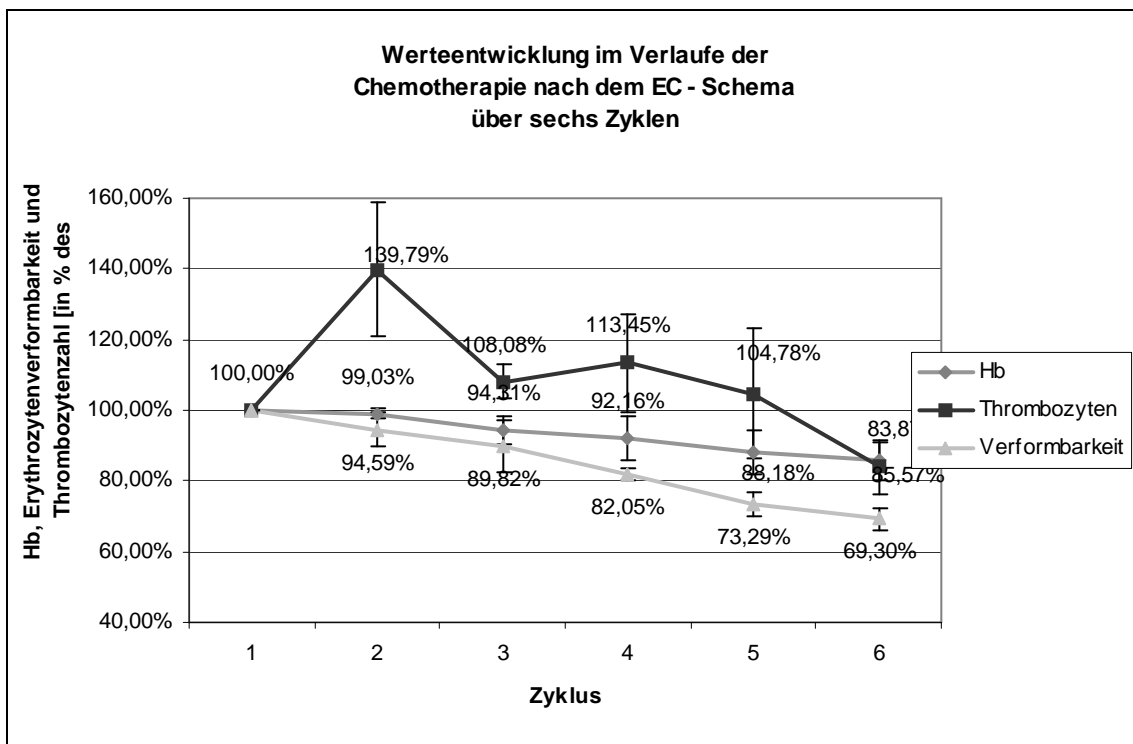
Diagramm 13 zeigt die kontinuierliche Reduktion des Hbs. So lag der Hb zu Beginn des zweiten Zyklus durchschnittlich bei 99,03%, zu Beginn des dritten Zyklus bei 94,31%, zu Beginn des vierten Zyklus bei 92,16% und zu Beginn des fünften Zyklus bei 88,18%. Gegen Ende der Chemotherapie war der Hb auf 85,57 % des Ausgangswertes reduziert. Dies bedeutet einen durchschnittlichen Rückgang um 2,89 % pro Zyklus. Insgesamt wurden 18 Hb – Messungen durchgeführt. Mit $p < 0,01$ ist für alle Messzyklen eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Auch die Erythrozytenverformbarkeit sinkt unter Therapie nach dem EC-Schema in allen sechs Zyklen im Durchschnitt um 6,14 %. Zu Beginn des zweiten Zyklus lag sie bei 94,59%, zu Beginn des dritten Zyklus bei 89,82%, zu Beginn des vierten Zyklus bei 82,05% und zu Beginn des fünften Zyklus bei 73,29%. Gegen Ende der Chemotherapie nach sechs Zyklen war die Erythrozytenverformbarkeit auf 69,30% reduziert. Damit fällt die Reduktion der Verformbarkeit deutlich stärker aus als der Rückgang des Hbs. Insgesamt wurden 17 Messwerte erhoben. Mit $p < 0,01$ ist für alle Zyklen eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Wie Diagramm 13 zeigt, sinkt ab einer bestimmten Dauer der Chemotherapie auch die Thrombozytenzahl, die ja bei allen bisherigen Betrachtungen des EC-Schemas immer gestiegen ist. Zunächst ist auch hier zu Beginn des zweiten Zyklus ein Anstieg auf 139,79 % des Ausgangswertes zu verzeichnen. Zu Beginn des dritten Zyklus lag die Thrombozytenzahl bei 108,08%, zu Beginn

des vierten Zyklus bei 113,45% und zu Beginn des fünften Zyklus bei 104,78% des Ausgangswertes. Zu Beginn des sechsten Zyklus ist die Thrombozytenzahl auf nur noch 83,87 % reduziert. Insgesamt wurden 18 Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Die Standardabweichungen sind in der Wertetabelle zusammengefasst.

Diagramm 13: Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid über sechs Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]



		Durchschnitt		
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos	
1	100,00%	100,00%	100,00%	
2	94,59%	99,03%	139,79%	
3	89,82%	94,31%	108,08%	
4	82,05%	92,16%	113,45%	
5	73,29%	88,18%	104,78%	
6	69,30%	85,57%	83,87%	
Standardabweichung				
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos	
1	0,00%	0,00%	0,00%	
2	4,60%	1,47%	18,90%	

3	7,29%	4,19%	4,68%
4	1,72%	6,37%	13,87%
5	3,45%	6,06%	18,41%
6	3,23%	5,33%	7,72%

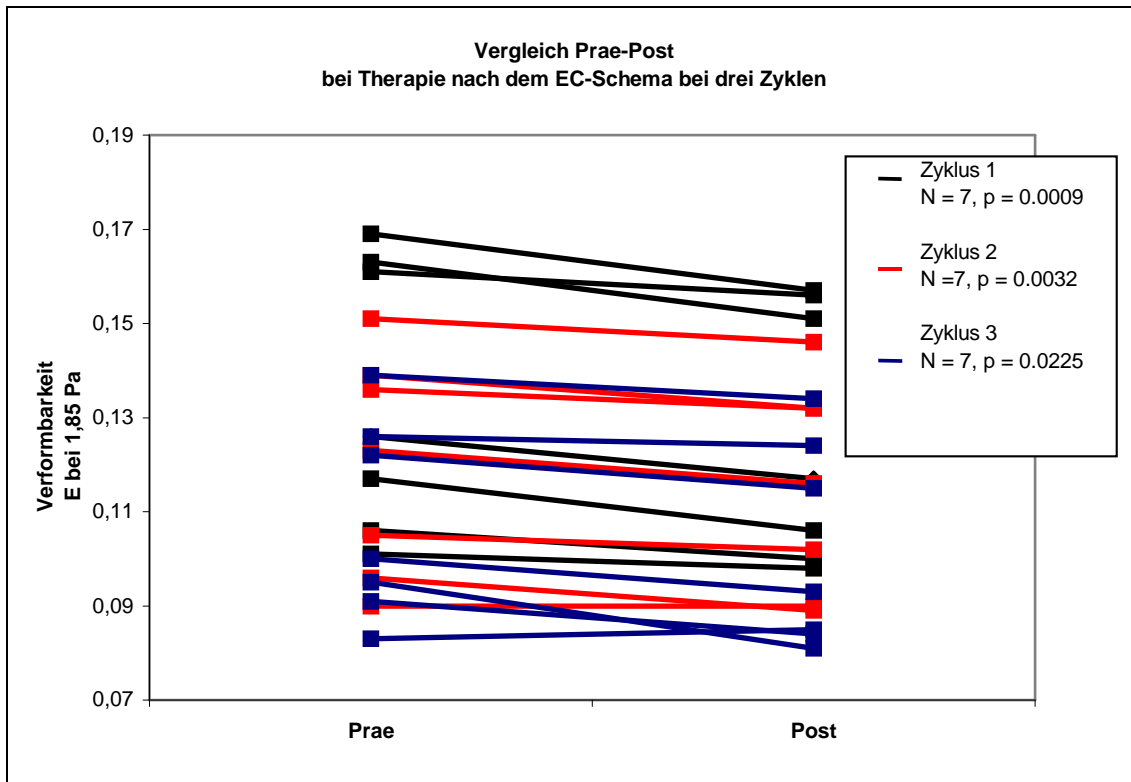
3.4.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika

Es stellt sich nun die Frage, ob ein negativer Effekt von Epirubicin und Cyclophosphamid auf die Erythrozytenverformbarkeit bereits direkt nach der Applikation gemessen werden kann. Dazu sind in den folgenden Diagrammen die jeweiligen Erythrozytenverformbarkeiten vor und direkt nach Gabe der Zytostatika dargestellt. Die Legenden geben Auskunft über Anzahl der Messungen und deren statistische Relevanz, die durch den T-Test für gepaarte Stichproben überprüft wurde.

3.4.2.1 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über drei Zyklen

Aus Diagramm 14 geht hervor, dass Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid in 19 von 21 Messungen eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit direkt nach der Applikation der Zytostatika in allen drei Zyklen bewirkt ($N = 21$, $p = 0,008$). Im Schnitt beträgt die Reduktion 4,74 %. Es ist daher ersichtlich, dass eine Therapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid direkt zu einer Erythrozytenschädigung führt. Die beiden Fälle, in denen keine Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit beobachtet werden konnte, stammen von unterschiedlichen Zyklen derselben Patientin. Mit zunehmender Dauer der Chemotherapie sank die Erythrozytenverformbarkeit. Eine Erholung der Erythrozyten konnte mit Ausnahme einer Messung nicht beobachtet werden. Die Verformbarkeit hatte sich bis zu Beginn des nächsten Zyklus weiter verschlechtert.

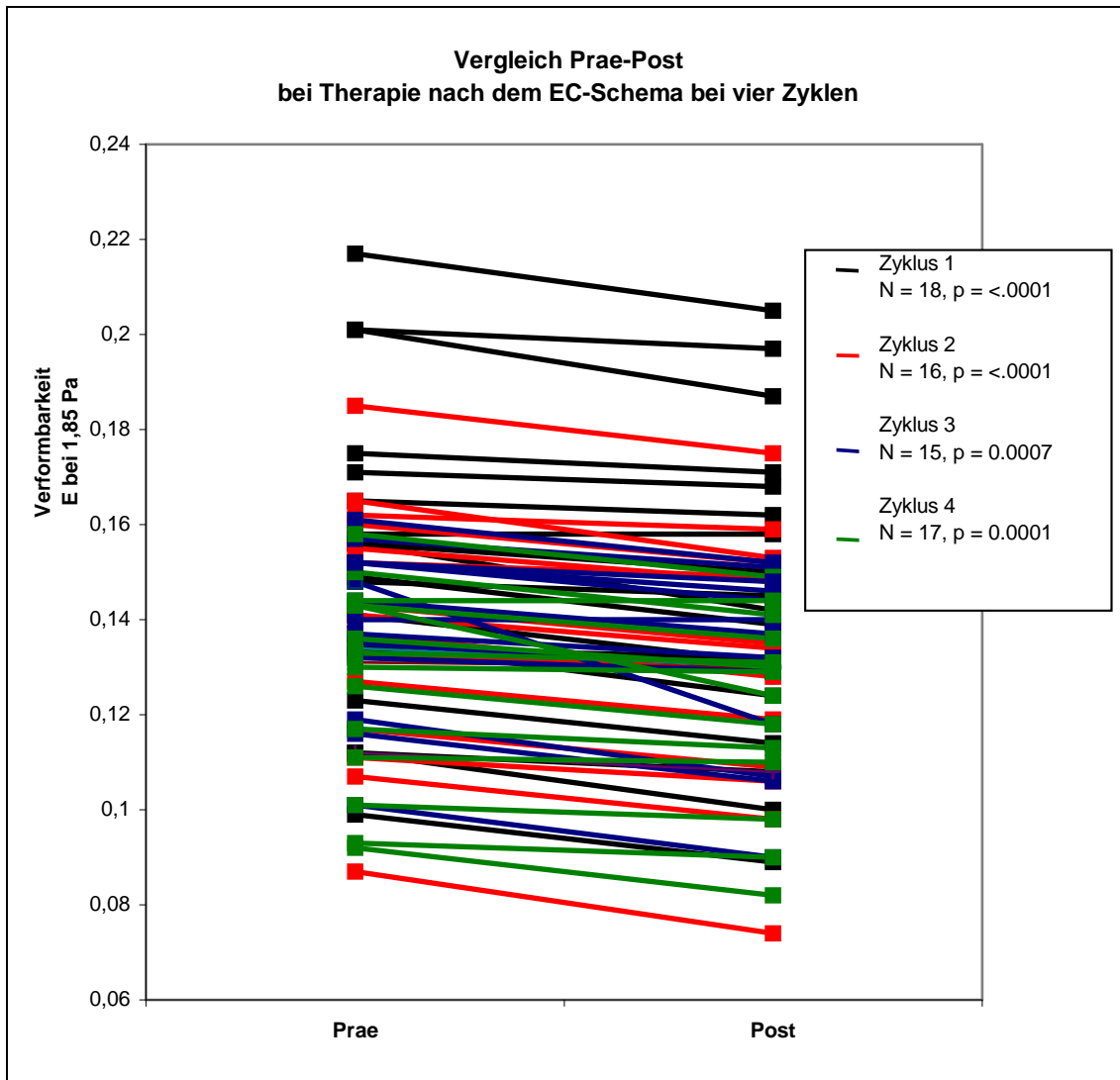
Diagramm 14: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem EC-Schema über drei Zyklen



3.4.2.2 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über vier Zyklen

Wie das Diagramm 15 zeigt, führt die Kombination von Epirubicin und Cyclophosphamid direkt nach der Applikation zu einer Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit in allen vier Zyklen. In 63 von 66 Messungen konnte ein Rückgang der Flexibilität beobachtet werden ($N = 66$, $p = 0,0002$). Die Reduktion beträgt im Schnitt 7,55 %. In drei Fällen blieb die Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Verabreichung der Chemotherapeutika unverändert. Wie dem Diagramm zu entnehmen ist, ist die statistische Relevanz außerordentlich hoch.

Diagramm 15: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem EC-Schema über vier Zyklen

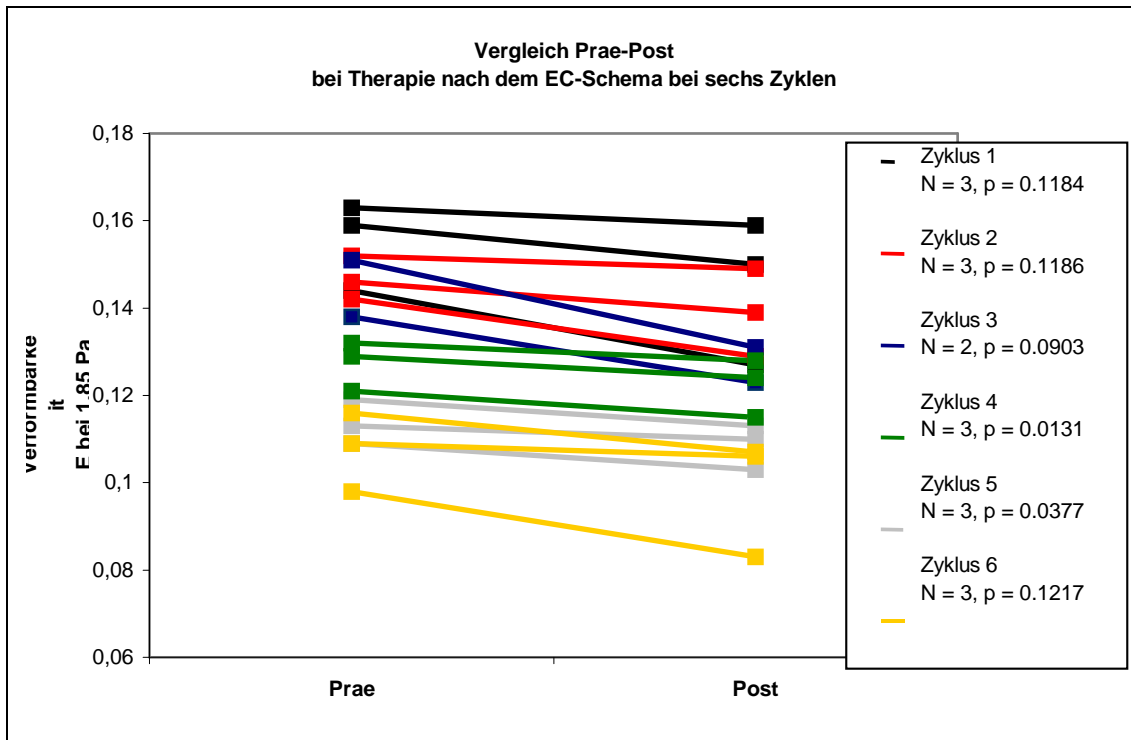


3.4.2.3 Erythrozytenverformbarkeit bei EC über sechs Zyklen

Wie aus Diagramm 16 hervorgeht, sinkt die Erythrozytenverformbarkeit ausnahmslos in allen 17 Messungen und damit in allen sechs Zyklen direkt nach Applikation der Zytostatika ($N = 17$, $p = 0,08$). Im Schnitt beträgt die Reduktion 4,95 %. Betrachtet man die einzelnen Zyklen genauer, so fällt auf, dass mit zunehmender Dauer der Chemotherapie auch die Erythrozytenverformbarkeit vor Gabe der Chemotherapeutika sinkt. Eine

Erholung der Erythrozyten bis zum folgenden Zyklus konnte nicht beobachtet werden.

Diagramm 16: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem EC-Schema über sechs Zyklen

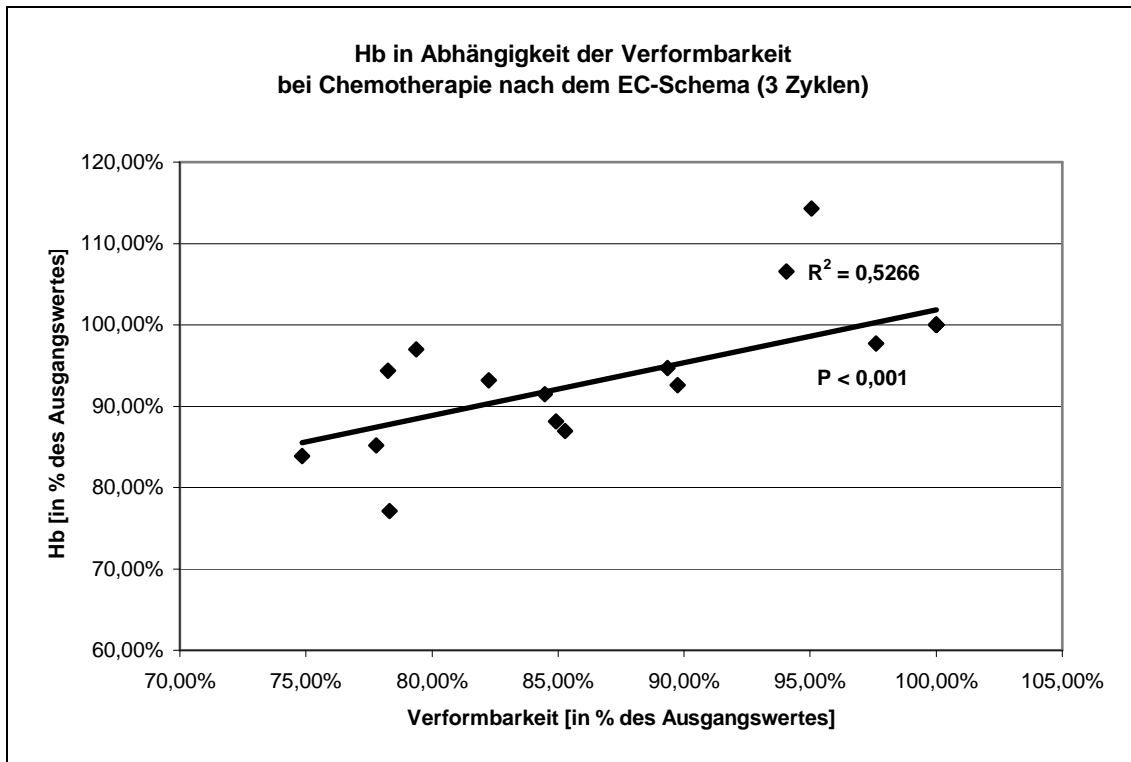


3.4.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit

Die folgenden Diagramme beschäftigen sich mit der Korrelation von Hb und Erythrozytenverformbarkeit bei Therapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid. Die Patientinnen werden nach der Anzahl der Zyklen getrennt untersucht. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der vor Beginn des ersten Zyklus gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes.

3.4.3.1 Korrelation bei EC über drei Zyklen

Diagramm 17: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem EC – Schema über drei Zyklen, getrennt nach Patientinnen

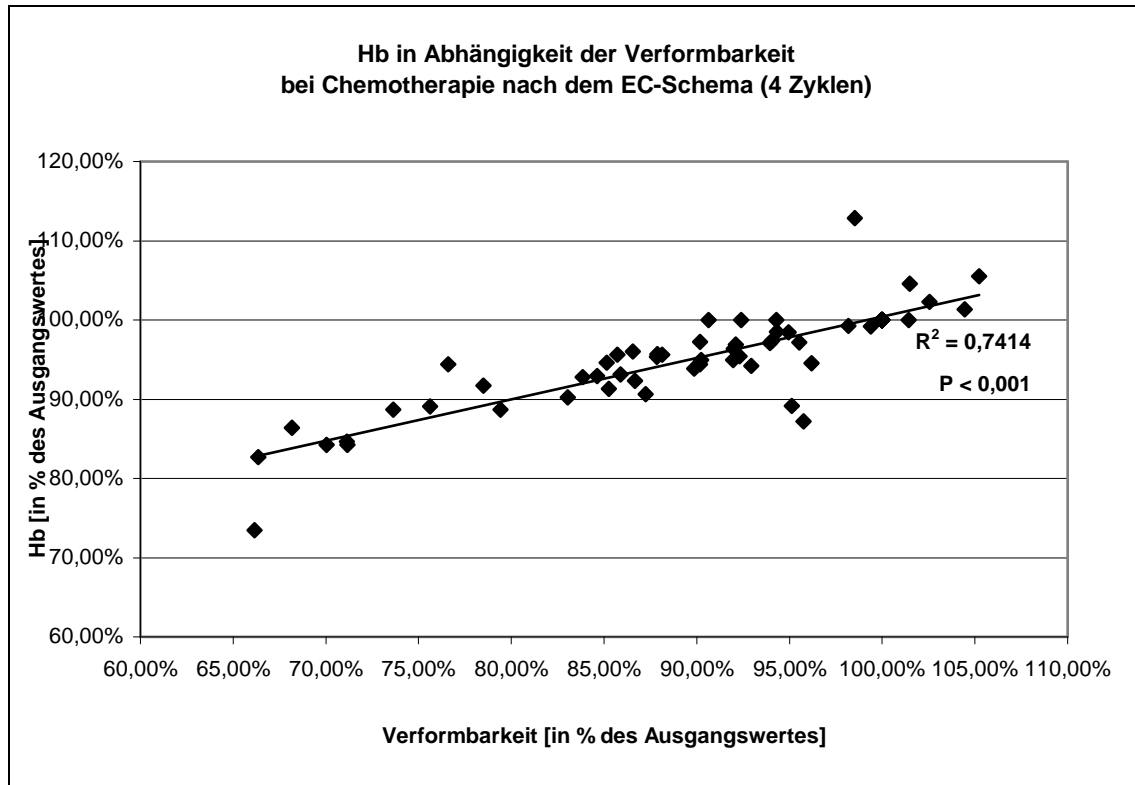


Das Diagramm 17 zeigt, dass Hb und Erythrozytenverformbarkeit in direktem Zusammenhang stehen. Das Bestimmtheitsmaß liegt für dieses Therapieschema bei $R^2 = 0,5266$ ($p < 0,001$).

3.4.3.2 Korrelation bei EC über vier Zyklen

Das Diagramm 18 spiegelt mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,7414$ eine sehr hohe Korrelation der Hb – Reduktion mit dem Rückgang der Erythrozytenverformbarkeit wider ($p < 0,001$).

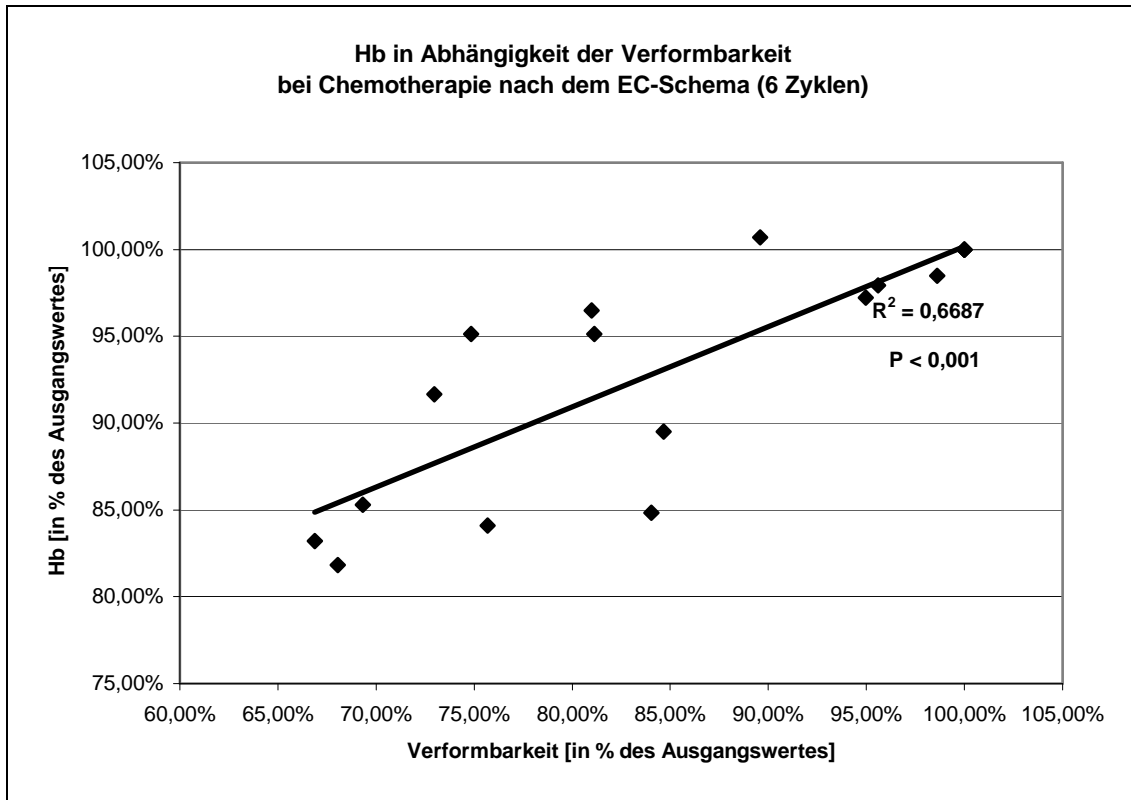
Diagramm 18: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem EC – Schema über vier Zyklen, getrennt nach Patientinnen



3.4.3.3 Korrelation bei EC über sechs Zyklen

Auch in Diagramm 19 konnte der Zusammenhang zwischen Hb und Erythrozytenverformbarkeit deutlich gemacht werden. Das Bestimmtheitsmaß für diese Korrelation lag bei $R^2 = 0,6687$ ($p < 0,001$).

Diagramm 19: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem EC – Schema über sechs Zyklen, getrennt nach Patientinnen



3.5 Chemotherapie nach dem FEC-Schema

Bei Behandlung nach dem FEC-Schema erhielten die Patientinnen eine Kombination aus 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid über sechs Zyklen im Abstand von je 22 Tagen. Nach drei Zyklen wurde die Chemotherapie für eine Bestrahlung unterbrochen. Insgesamt konnten 131 Messungen an sechs Patientinnen vorgenommen werden.

3.5.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf

Das Diagramm 20 soll die Entwicklung von Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter dieser Therapie verdeutlichen. Die Werte geben den Durchschnitt wieder. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der vor Beginn des ersten Zyklus gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes. Einzelheiten zur statistischen Auswertung finden sich im Anhang.

Auch bei dieser Therapie wird die Reduktion des Hb deutlich. Zu Beginn des zweiten Zyklus liegt der Hb nur noch bei 95,42% des Ausgangswertes und zu Beginn des dritten Zyklus bei 89,42%. In der anschließenden dreimonatigen Pause, während der die Patientinnen eine Radiatio erhielten, konnte sich der Hb wie erholen. Mit 99,83 % lag er wieder in der Nähe des Ausgangswertes. Im Verlauf der weiteren Behandlung fiel der Hb jedoch wieder. Zu Beginn des fünften Zyklus lag er bei 93,24% und zu Beginn des sechsten Zyklus nur noch bei 87,11%. Die erneute Hb-Reduktion in der zweiten Therapiephase ist stärker (durchschnittlich 6,36 % in Zyklus 4-6) als in den ersten drei Zyklen (durchschnittlich 5,29 % in Zyklus 1-3).

Vergleicht man die durchschnittliche Reduktion des Hb bei Therapie nach dem FEC-Schema (5,8 % pro Zyklus), bei dem zusätzlich zu Epirubicin und Cyclophosphamid auch 5-Fluorouracil verabreicht wurde, mit der Hb-Reduktion bei Therapie nach dem EC-Schema, welches ohne 5-Fluorouracil arbeitet (4,5 % pro Zyklus bei EC über drei Zyklen, 2,8 % pro Zyklus bei EC über vier Zyklen und 2,89 % bei EC über sechs Zyklen), so stellt man fest, dass die zusätzliche Gabe von 5-Fluorouracil den Hb-Reduktion weiter verstärkt.

Insgesamt wurden 33 Hb – Messungen durchgeführt. Bei der Patientin Nr. 10 konnte beim 3. Zyklus keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Werte des dritten Messzyklus nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Gleiches gilt für den zweiten Zyklus der Patientin Nr. 19. Auch hier lag

der Messwert nicht im 99%-Konfidenzintervall. Für alle anderen Messwerte ist mit $p < 0,01$ für jeden Zyklus eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Die Erythrozytenverformbarkeit wird unter Chemotherapie nach dem FEC-Schema ebenfalls deutlich reduziert. Vor Beginn des zweiten Zyklus betrug sie 87,83%, vor Beginn des dritten Zyklus noch 81,85% des Ausgangswertes. In der anschließenden, dreimonatigen Behandlungspause erhielten die Patientinnen eine Radiatio. Im Gegensatz zum Hb tritt bei der Erythrozytenverformbarkeit während der Strahlenbehandlung keine Erholung ein. Sie bleibt auch nach dreimonatiger Behandlungspause nahezu unverändert niedrig bei 84,84 %. Zu Beginn des fünften Zyklus wurde eine Reduktion auf 72,84% gemessen und zu Beginn des sechsten Zyklus beträgt die Erythrozytenverformbarkeit nur noch 71,38 % des Ausgangswertes.

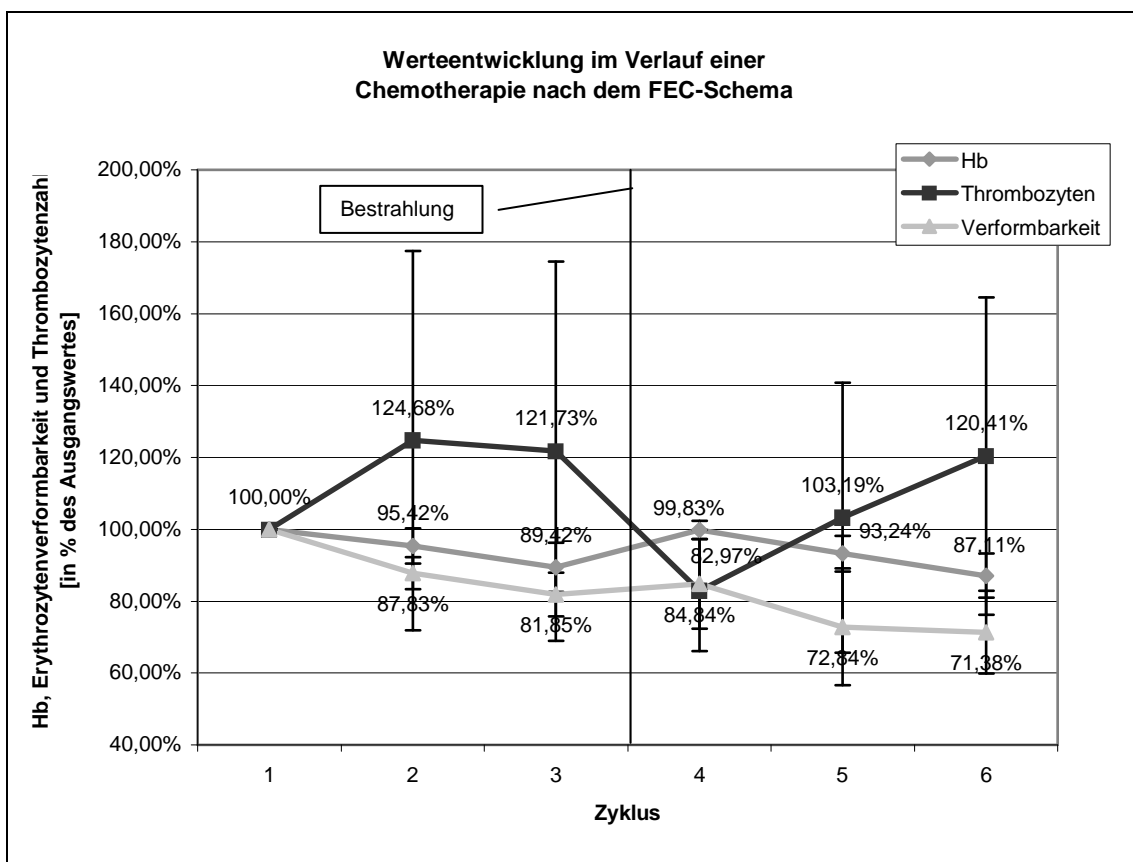
Vergleicht man die durchschnittliche Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit bei Therapie nach dem FEC-Schema (7,79 % pro Zyklus), bei dem zusätzlich zu Epirubicin und Cyclophosphamid auch 5-Fluorouracil verabreicht wurde, mit der Reduktion der Verformbarkeit bei Therapie nach dem EC-Schema, welches ohne 5-Fluorouracil arbeitet (9,65 % pro Zyklus bei EC über drei Zyklen, 5,17 % pro Zyklus bei EC über vier Zyklen und 6,14 % bei EC über sechs Zyklen), so stellt man fest, dass die zusätzliche Gabe von 5-Fluorouracil die Reduktion der Verformbarkeit verstärkt.

Insgesamt wurden 31 Messwerte erhoben. Bei der Patientin Nr. 7 konnte beim 2. und 3. Zyklus keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Werte des zweiten und dritten Messzyklus nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Für alle anderen Messwerte ist mit $p < 0,01$ für jeden Zyklus eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Die Thrombozytenzahl steigt im Verlauf der Therapie kontinuierlich an. Zu Beginn des zweiten Zyklus konnte ein Anstieg auf 124,68% und zu Beginn des

dritten Zyklus auf 121,73% registriert werden. Während der dreimonatigen Behandlungspause fiel die Thrombozytenzahl auf 82,97 %. Mit Fortführung der Chemotherapie, ist jedoch ein erneuter Anstieg auf 103,19% zu Beginn des fünften Zyklus und 120,41 % zu Beginn des sechsten Zyklus zu messen. Insgesamt wurden 33 Messungen durchgeführt. Bei der Patientin Nr. 7 konnte beim 3. Zyklus keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden, da die Werte des dritten Messzyklus nicht im 99%-Konfidenzintervall des STUDENTschen T-Tests mit einem $p = 0,01$ lagen (Siehe Wertetabelle im Anhang). Für alle anderen Messwerte ist mit $p < 0,01$ für jeden Zyklus eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Diagramm 20: Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit unter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid über sechs Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]



		Durchschnitt	
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	100,00%	100,00%	100,00%
2	87,83%	95,42%	124,68%
3	81,85%	89,42%	121,73%
4	84,84%	99,83%	82,97%
5	72,84%	93,24%	103,19%
6	71,38%	87,11%	120,41%
Standardabweichung			
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos
1	0,00%	0,00%	0,00%
2	4,44%	4,88%	52,74%
3	6,07%	6,83%	52,78%
4	12,41%	2,47%	16,87%
5	16,22%	4,95%	37,58%
6	11,45%	6,21%	44,19%

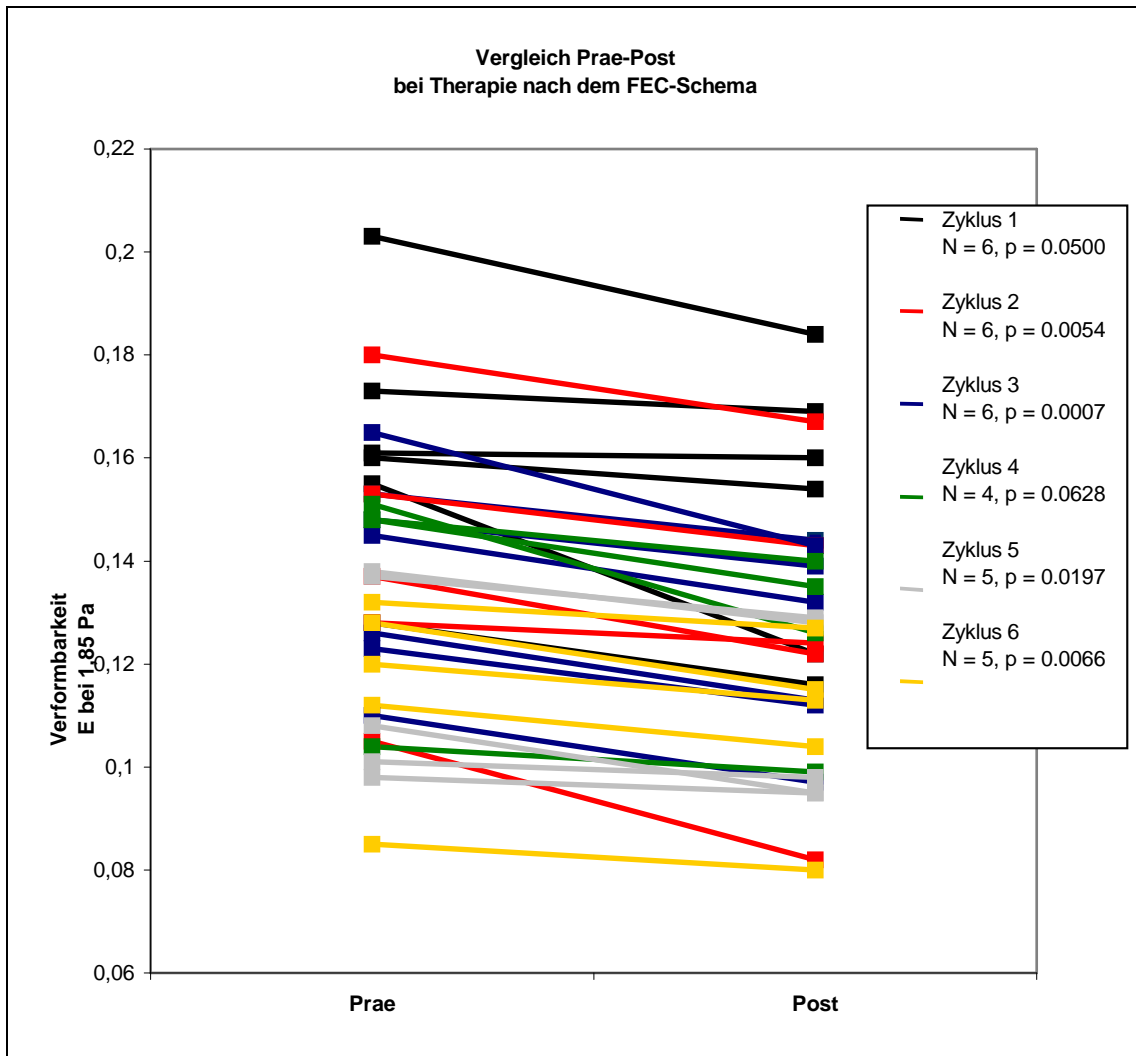
3.5.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine Behandlung nach dem FEC-Schema ebenfalls zu einer direkten Schädigung der Erythrozyten führt, vergleicht Diagramm 21 die Erythrozytenverformbarkeit vor und direkt nach Gabe von Epirubicin, Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil. Die Legende gibt Auskunft über Anzahl der Messungen und deren statistische Relevanz, die durch den T-Test für gepaarte Stichproben überprüft wurde.

In ausnahmslos allen Beobachtungen über alle sechs Zyklen wurde eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit registriert (N = 32, p = 0,022). Der Rückgang betrug im Schnitt 6,56 %. Mit zunehmender Dauer der Chemotherapie sinkt die Erythrozytenverformbarkeit weiter ab. Die Erythrozytenverformbarkeit zu Beginn eines neuen Zyklus ist meist geringer als die, die direkt im Anschluss an die Zytostatikagabe gemessen wird.

Vor Beginn des vierten Zyklus erfolgte eine dreimonatige Behandlungspause, in der sich die Patientinnen einer Strahlentherapie unterzogen. Die Erythrozytenverformbarkeit nach Radiatio liegt unter den Werten, die zu Beginn der Chemotherapie gemessen wurden. Eine Erholung ist nicht zu verzeichnen.

Diagramm 21: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem FEC-Schema



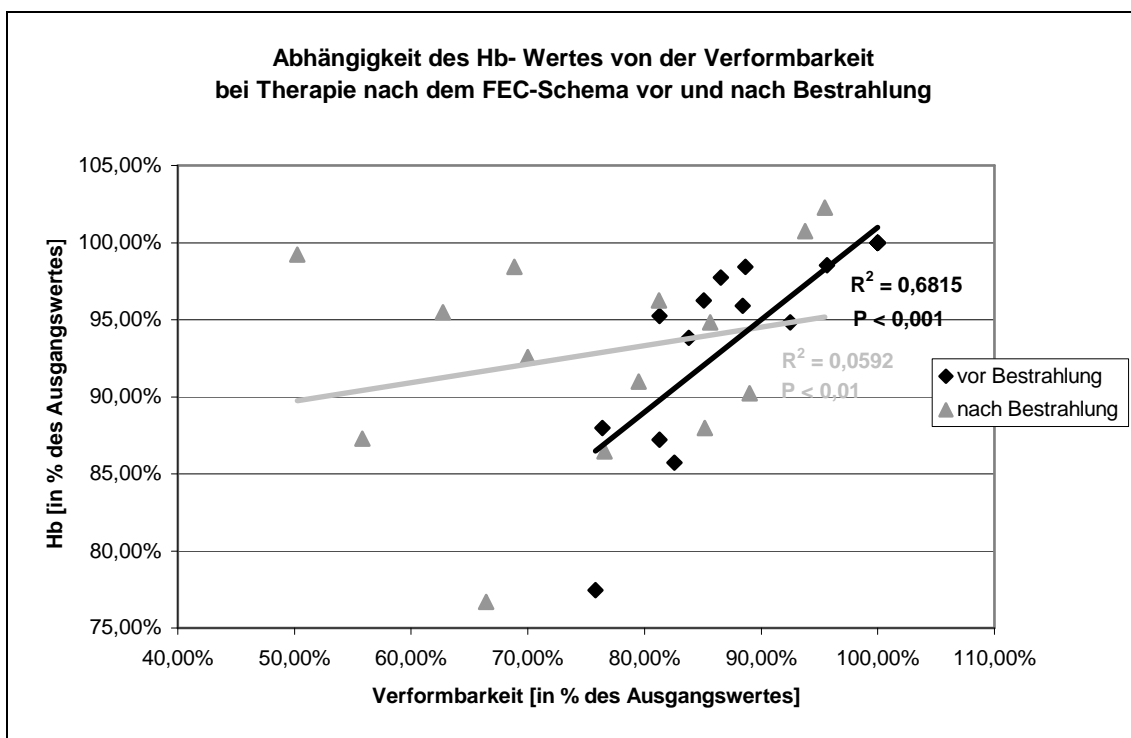
3.5.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob eine Reduktion des Hbs mit einer Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit einhergeht, werden in Diagramm 22 beide Werte miteinander korreliert. Dazu werden die einzelnen Messwerte nach Patientinnen getrennt betrachtet und es wurde unterschieden, ob eine Messung vor bzw. nach der Bestrahlung erfolgte. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der vor Beginn des ersten Zyklus

gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes.

Die gemessenen Werte vor der Strahlentherapie lassen sich eindeutig miteinander in Verbindung bringen. Das Bestimmtheitsmaß lag bei $R^2 = 0,6815$ ($p < 0,001$). Je besser die Verformbarkeit, umso besser war auch der Hb. Nach der Bestrahlung ist dieser Zusammenhang aufgehoben. Das Bestimmtheitsmaß lag bei $R^2 = 0,0592$ ($p < 0,01$).

Diagramm 22: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem FEC – Schema, getrennt nach Patientinnen vor und nach Bestrahlung



3.6 Chemotherapie nach dem GeDoc-Schema

Bei Therapie nach dem GeDoc – Schema erhielten die Patientinnen Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin an Tag 1 sowie ausschließlich Gemcitabin an Tag 8. Ein Zyklus dauerte 22 Tage, insgesamt wurden sechs Zyklen verabreicht. Vier Probandinnen wurden beobachtet, insgesamt wurden 180 Messergebnisse für die Auswertung herangezogen.

3.6.1 Hb, Thrombozytenzahl und Erythrozytenverformbarkeit im Verlauf

Das Diagramm 23 zeigt der besseren Übersicht wegen, zunächst nur den Effekt der Chemotherapeutika auf Hb und Erythrozytenverformbarkeit. Die Werte geben den Durchschnitt wieder. Die Angaben beziehen sich auf den Ausgangswert, der vor Beginn des ersten Zyklus gemessen wurde. Alle folgenden Werte verstehen sich als Prozent des Ausgangswertes. Einzelheiten zur statistischen Auswertung finden sich im Anhang.

Wie aus dem Diagramm 23 hervorgeht, sinkt der Hb deutlich ab. Schon an Tag 8 des ersten Zyklus liegt er bei 92,81%. Im zweiten Zyklus fällt er auf 85,54% (Tag 1) bzw. 81,67% (Tag 8). Im dritten Zyklus erreicht der Hb mit 80,12% (Tag 1) bzw. 78,24% (Tag 8) den niedrigsten Durchschnittswert, der in dieser Studie unter allen Chemotherapieregimen gemessen werden konnte. So mussten drei der vier nach diesem Regime behandelten Patientinnen mit Erythropoietin substituiert werden (4. Zyklus Tag 8; 3. Zyklus Tag 8 bzw. 4. Zyklus Tag 1), wodurch die Auswertung des Diagramms erschwert wird (zur Wirkung von Erythropoietins vergleiche Kapitel 3.7). Außerdem musste aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes bei zwei Patientinnen jeweils eine Gabe von Gemcitabin ausgelassen werden (3. Zyklus Tag 8 bzw. 2. Zyklus Tag 8). Mit Fortgang der Chemotherapie bleibt unter Substitution mit Erythropoietin der Hb auf stabilem Niveau: 80, 74% (Tag 1) bzw. 80,16% (Tag 8) im vierten Zyklus,

80,31% (Tag 1) bzw. 82,53% (Tag 8) im fünften Zyklus und 81,58% (Tag 1) bzw. 84,58% (Tag 8) im sechsten Zyklus.

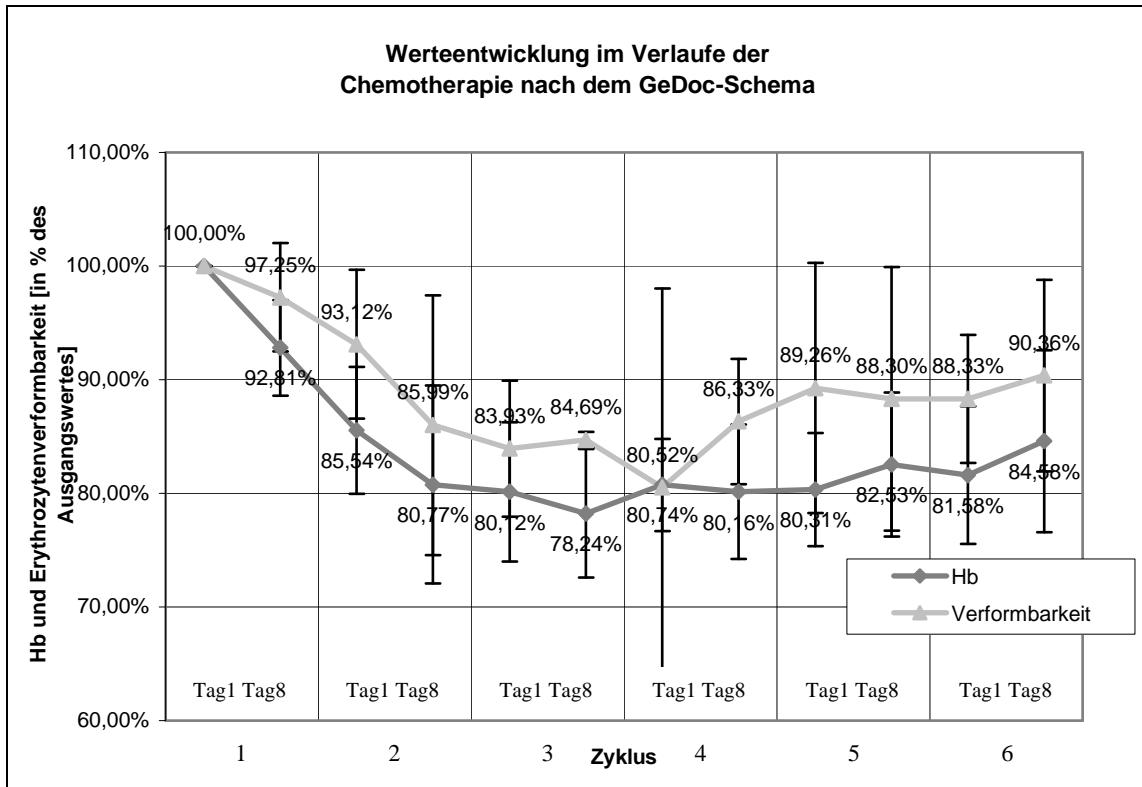
Therapieschemen, die mit Epirubicin und Cyclophosphamid nicht aber mit Gemcitabin arbeiten, können keinen so starken Hb-Reduktion bewirken (vergleiche Kapitel 3.4.1). Zwischen Tag 1 (Kombination von Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin) und Tag 8 (nur Gemcitabin) konnten keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden.

Insgesamt wurden 46 Hb – Messungen durchgeführt. Mit $p < 0,01$ ist für alle Messzyklen eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Auch die Erythrozytenverformbarkeit sinkt unter der Therapie nach dem Gedoc-Schema deutlich ab. So lag sie an Tag 8 des ersten Zyklus bei 97,25%. Bis zu Beginn des zweiten Zyklus zeigte sich eine Reduktion auf 93,12% und bis zum Tag 8 desselben Zyklus eine Reduktion auf 84,42% des Ausgangswertes. Im dritten Zyklus lag die Erythrozytenverformbarkeit bei durchschnittlich 83,93% (Tag 1) bzw. 84,69% (Tag 8), zu Beginn des vierten Zyklus bei 80,52%. Anschließend konnte eine Erholung der Erythrozytenverformbarkeit gemessen werden. So lag an Tag 8 des vierten Zyklus die Erythrozytenverformbarkeit bei 86,33% und stieg im weiteren Verlauf auf 89,26% bzw. 88,30% im fünften Zyklus und 88,33% und 90,36% im sechsten Zyklus. Da wie bereits erwähnt drei der vier Patientinnen eine Substitution mit Erythropoietin erhielten (4.Zyklus Tag 8; 3. Zyklus Tag 8 bzw. 4. Zyklus Tag 1), scheint der Anstieg der Erythrozytenverformbarkeit trotz Fortführung der Chemotherapie möglicherweise durch die Erythropoietingabe bedingt zu sein.

Insgesamt wurden 42 Messungen durchgeführt. Mit $p < 0,01$ ist für alle Zyklen eine statistische Signifikanz gegeben. Die Standardabweichungen sind der Wertetabelle zu entnehmen.

Diagramm 23: Hb und Erythrozytenverformbarkeit unter Chemotherapie nach dem Gedoc-Schema über sechs Zyklen [Wertetabelle mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen]



		Durchschnitt		
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos	
1 (Tag 1)	100,00%	100,00%	100,00%	
1 (Tag 8)	97,25%	92,81%	70,31%	
2 (Tag 1)	93,12%	85,54%	122,31%	
2 (Tag 8)	85,99%	80,77%	86,87%	
3 (Tag 1)	83,93%	80,12%	179,61%	
3 (Tag 8)	84,69%	78,24%	141,44%	
4 (Tag 1)	80,52%	80,74%	234,23%	
4 (Tag 8)	86,33%	80,16%	104,67%	
5 (Tag 1)	89,26%	80,31%	129,79%	
5 (Tag 8)	88,30%	82,53%	106,09%	
6 (Tag 1)	88,33%	81,58%	168,75%	
6 (Tag 8)	90,36%	84,58%	105,30%	
Standardabweichung				
Zyklus	Verformbarkeit	Hb	Thrombos	
1 (Tag 1)	0,00%	0,00%	0,00%	
1 (Tag 8)	4,75%	4,21%	49,48%	
2 (Tag 1)	6,55%	5,60%	35,25%	
2 (Tag 8)	11,43%	8,69%	57,42%	
3 (Tag 1)	6,00%	6,13%	89,68%	

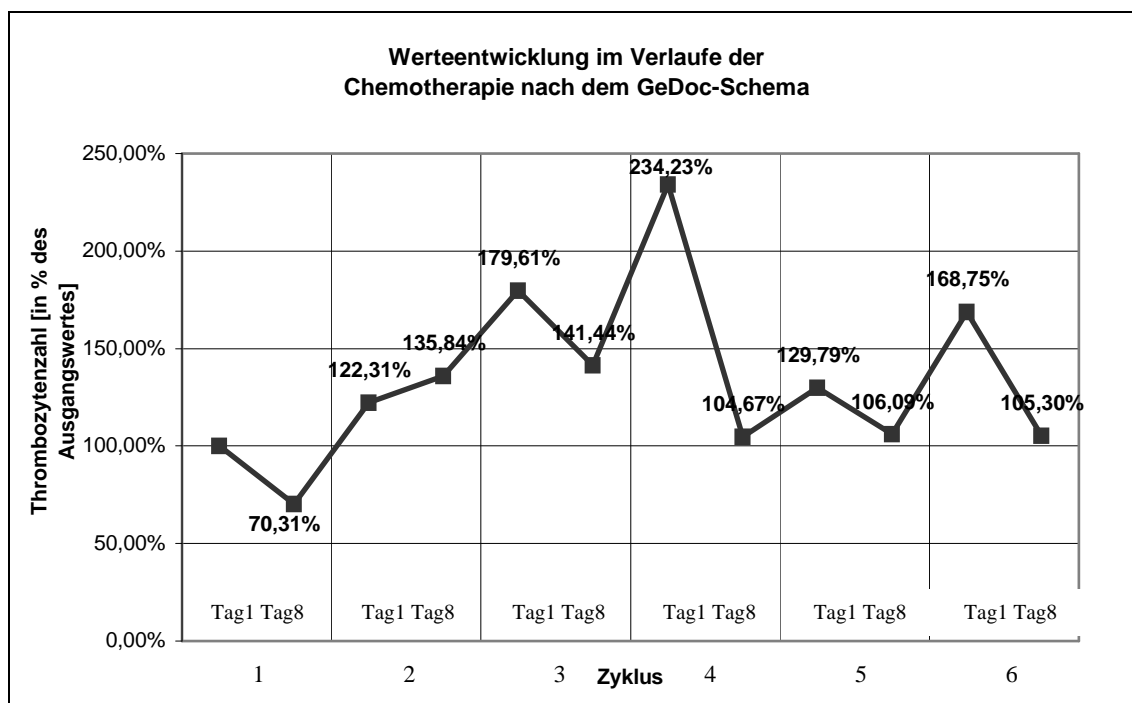
3 (Tag8)	0,69%	5,66%	61,92%
4 (Tag 1)	17,53%	4,07%	102,04%
4 (Tag8)	5,52%	5,91%	64,28%
5 (Tag 1)	11,01%	4,97%	50,01%
5 (Tag8)	11,59%	6,34%	54,68%
6 (Tag 1)	5,63%	6,06%	28,95%
6 (Tag8)	8,43%	8,02%	32,04%

Die Thrombozytenzahl schwankt sehr deutlich. Zunächst sinkt sie auf 70,31% ab, um im zweiten Zyklus auf 122,31% (Tag 1) bzw. 135,84% (Tag 8) anzusteigen. Zu Beginn des dritten Zyklus steigt die Thrombozytenzahl auf 179,61% an, fällt jedoch an Tag 8 desselben Zyklus wieder auf 141,44%. Zu Beginn des vierten Zyklus lässt sich eine Steigerung der Thrombozytenzahl auf 234,23% registrieren, die dann bis zum Tag 8 desselben Zyklus auf 104,67% abfällt. Im fünften Zyklus liegt die Thrombozytenzahl bei 129,79% (Tag 1) bzw. 106,09% (Tag 8) und im sechsten Zyklus werden Werte mit 168,75% (Tag 1) bzw. 105,30% (Tag 8) gemessen.

Es ist zu beobachten, dass mit Ausnahme des zweiten Zyklus, die Thrombozytenzahl nach Gabe der Kombination aus Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin an Tag 1 deutlich um durchschnittlich 45 % sinkt, während die alleinige Gabe von Gemcitabin an Tag 8 zu einer Zunahme der Thrombozytenzahl um durchschnittlich 55 % führt.

Insgesamt wurden 46 Messungen durchgeführt. Für alle Messzyklen ist eine statistische Signifikanz mit $p < 0,01$ gegeben. Allerdings sind die Schwankungen der Thrombozytenzahlen sehr groß und auch die individuelle Bandbreite ist enorm, so dass sich sehr große Standardabweichungen ergeben. Die Standardabweichungen sind in der Wertetabelle zusammengefasst.

Diagramm 24: Thrombozytenzahl im Verlaufe der Chemotherapie nach dem GeDoc – Schema



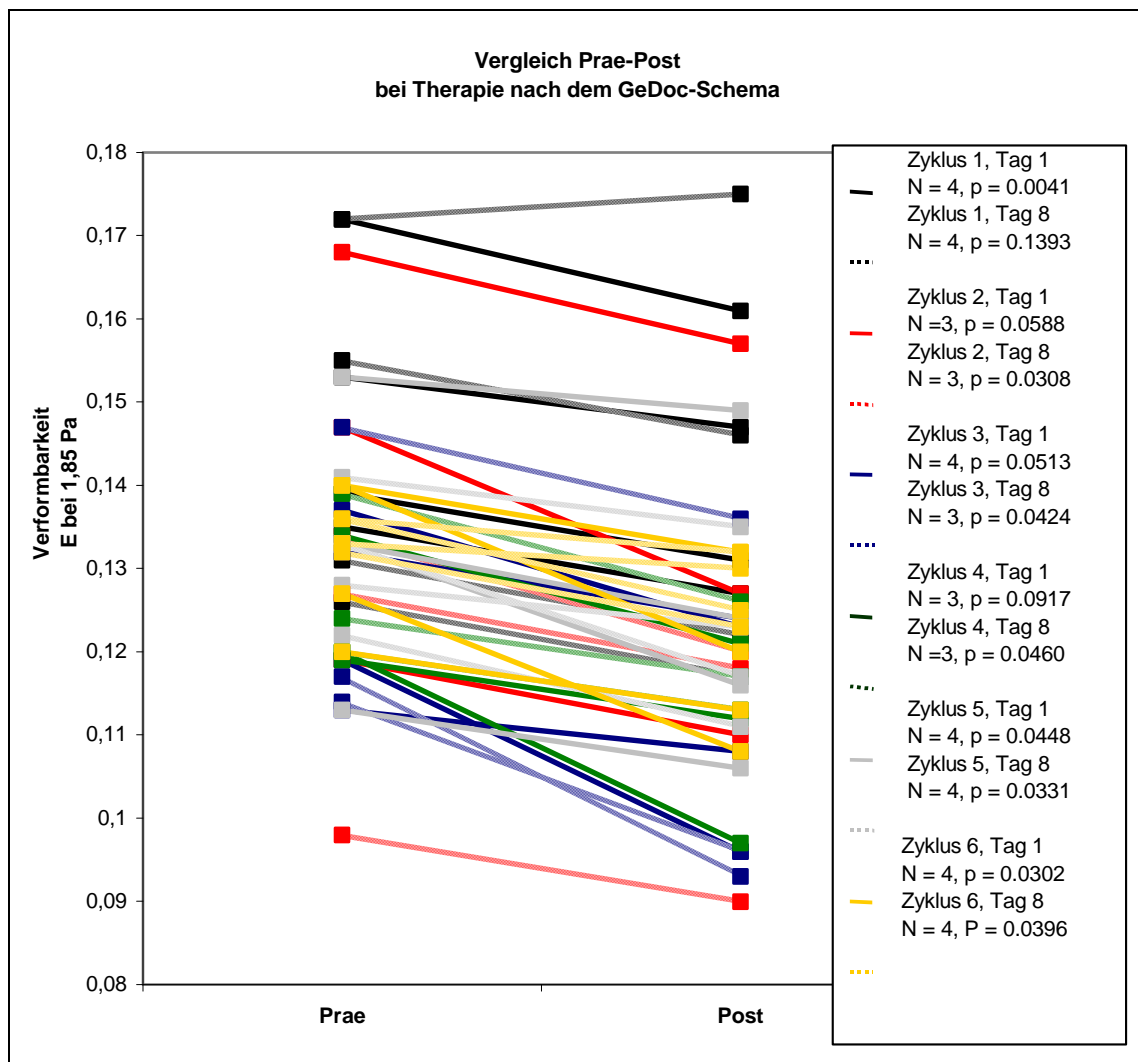
3.6.2 Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika

Diagramm 25 veranschaulicht die Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation von Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin an Tag 1 bzw. Gemcitabin an Tag 8. Die Legende gibt Auskunft über Anzahl der Messungen und deren statistische Relevanz, die durch den T-Test für gepaarte Stichproben überprüft wurde.

Auch hier lässt sich nach der Applikation der Zytostatika ein Rückgang der Erythrozytenverformbarkeit in allen Zyklen messen. Im Schnitt betrug dieser 8,13 %. Es wurden 43 Messungen vorgenommen, lediglich bei einer Messung konnte eine Verbesserung der Verformbarkeit festgestellt werden (Tag 1: N = 22, $p = 0,044$; Tag 8: N = 21, $p = 0,057$). Wie das Diagramm 25 zeigt, führt sowohl die Applikation von Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin zusammen (Tag 1), als auch die Applikation von Gemcitabin allein (Tag 8) direkt zu einer

Minderung der Erythrozytenverformbarkeit. Die Kombination der Präparate senkt die Erythrozytenverformbarkeit um durchschnittlich 8,67 %, während die alleinige Gabe von Gemcitabin eine etwas geringere Reduktion von 7,6 % im Durchschnitt bewirkt. Außerdem fällt auf, dass sich die Erythrozyten sowohl an Tag 1 als auch an Tag 8 bis zur nächsten Zytostatikaapplikation erholen können.

Diagramm 25: Verformbarkeit vor und nach Applikation der Chemotherapeutika bei Behandlung nach dem GeDoc-Schema

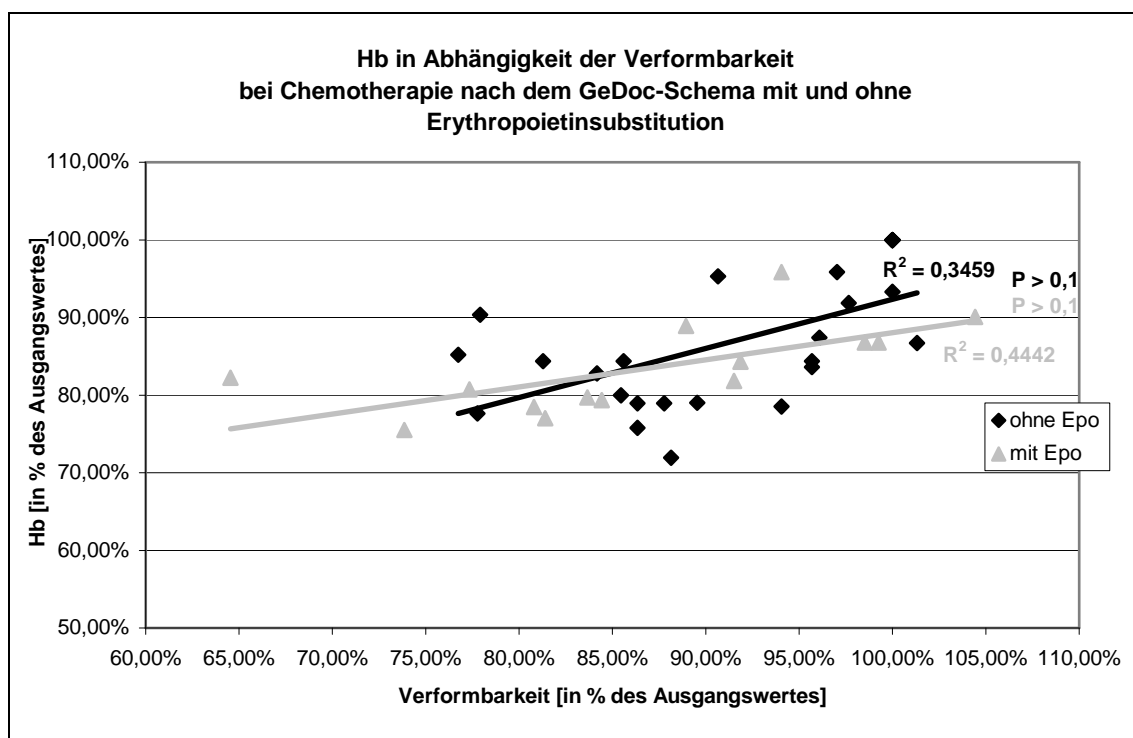


3.6.3 Korrelation von Hb-Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit

In Diagramm 26 wurde der Zusammenhang zwischen Hb und Erythrozytenverformbarkeit bei Therapie nach dem GeDoc-Schema dargestellt. Dazu werden die einzelnen Messwerte nach Patientinnen getrennt betrachtet und Messungen vor bzw. nach Gabe von Erythropoietin getrennt analysiert.

Auch hier lässt sich ein Trend erkennen, der einen kausalen Zusammenhang vermuten lässt. Das Bestimmtheitsmaß liegt für die Therapie ohne Erythropoietinsubstitution bei $R^2 = 0,3459$ und bei $R^2 = 0,4442$, wenn zusätzlich Erythropoietin gegeben wurde.

Diagramm 26: Abhängigkeit des Hb von der Erythrozytenverformbarkeit im Verlaufe einer Chemotherapie nach dem GeDoc-Schema, getrennt nach Patientinnen mit und ohne Erythropoietinsubstitution



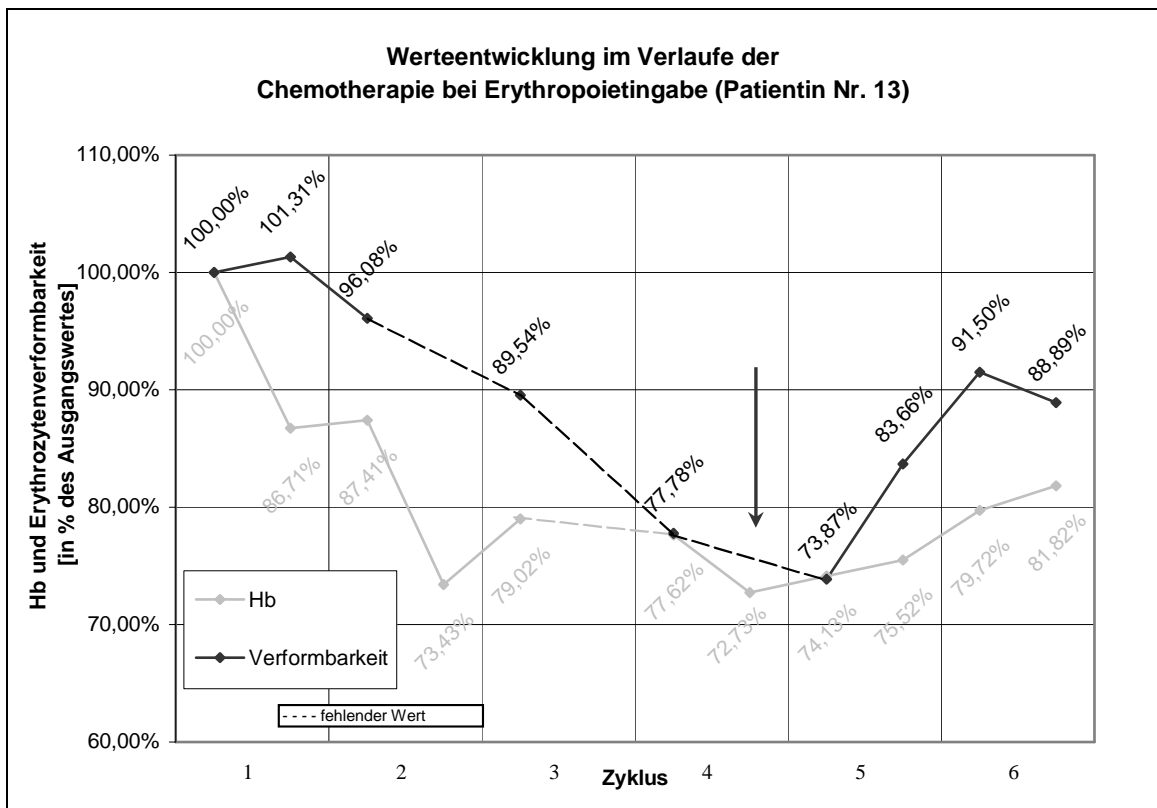
3.7 Einfluss von Erythropoietin auf die Erythrozytenverformbarkeit

Einige der Probandinnen zeigten unter der Chemotherapie eine so ausgeprägte Anämie, dass sie mit Erythropoietin substituiert werden mussten. Dazu gehören drei der vier Patientinnen, die nach dem GeDoc-Schema behandelt wurden (Patientin Nr. 13: 4.Zyklus Tag 8; Patientin Nr. 14: 3. Zyklus Tag 8 und Patientin Nr. 43: 4. Zyklus Tag 1), sowie eine Patientin, die nach dem Ovar-Schema therapiert wurde (Patientin 8: Zyklus 6 Tag 1). Beide Therapieschemen beinhalten eine Unterteilung der Zyklen in Tag 1, an welchem eine Kombination von Zytostatika darunter auch Gemcitabin verabreicht wird, und einen Tag 8, an welchem nur Gemcitabin appliziert wird. Unter allen in dieser Studie untersuchten Zytostatika zeigt also Gemcitabin den größten Hb-mindernden Effekt. Im Folgenden soll der Einfluss der Erythropoietinsubstitution bei diesen vier Patientinnen erläutert werden.

Wie in Diagramm 27 zu sehen ist, sankt der Hb der Patientin Nr. 13 unter der Chemotherapie (hier Gedoc-Studie) deutlich ab und lag am Tag 8 des vierten Zyklus nur noch 72,73% des Ausgangswertes. Dies bedeutet eine Reduktion des Hb von 27,27%. Der Hb war von 14,3 mg/gl zu Beginn der Chemotherapie zu diesem Zeitpunkt auf 10,4 mg/dl gesunken. Um einer weiteren Progression der Anämie entgegen zu wirken, begann man eine Substitution mit Erythropoietin an Tag 8 des vierten Zyklus (siehe Pfeil). Bereits am darauf folgenden Zyklus 21 Tage später zeigt sich eine Besserung des Blutbildes. Unter Fortführung der Behandlung konnte sich der Hb wieder auf 81,82% des Ausgangswertes erholen, was einem Absolutwert von 11,7 mg/dl entsprach.

Ebenfalls aus Diagramm 27 ersichtlich ist die analoge Veränderung der Erythrozytenverformbarkeit. Auch sie sank kontinuierlich und betrug zu Beginn des vierten Zyklus nur noch 77,78 % des Ausgangswertes. Mit Beginn der Erythropoietinsubstitution steigt sie jedoch an und erreicht unter Fortführung der Therapie im sechsten Zyklus 88,89% des Ausgangswertes.

Diagramm 27: Verlauf bei Gabe von Erythropoietin (Patientin Nr. 13)

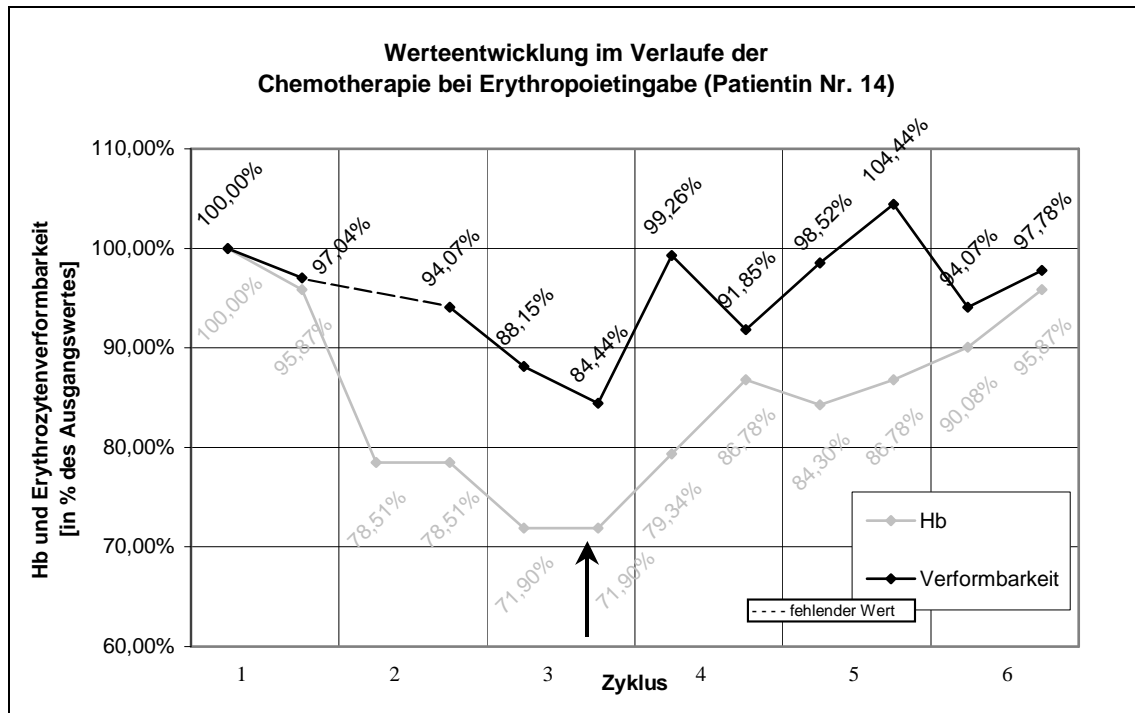


In Diagramm 28 ist der Verlauf der Chemotherapie (hier Gedoc-Studie) unter Erythropoietinsubstitution bei Patientin Nr. 14 dargestellt. Bis zum Tag 8 des dritten Zyklus hatte sich ihr Hb auf 71,90% des Ausgangswertes reduziert. Dies bedeutet eine Reduktion des Hb von 28,10%. Der Hb war von 12,1 mg/dl zu Beginn der Chemotherapie zu diesem Zeitpunkt auf 8,7 mg/dl gesunken. Um einer weiteren Progression der Anämie entgegen zu wirken, wurde auch hier eine Substitution mit Erythropoietin an Tag 8 des dritten Zyklus (siehe Pfeil) begonnen. Bereits am darauf folgenden Zyklus 21 Tage später zeigt sich eine deutliche Besserung des Blutbildes. Unter Fortführung der Behandlung konnte sich der Hb mit 95,87% dem Ausgangswert annähern, und erreichte einem Absolutwert von 11,6 mg/dl.

Analog zum Verlauf des Hb ist die Veränderung der Erythrozytenverformbarkeit. Unter der Chemotherapie konnte eine deutliche Reduktion beobachtet werden. Vor Beginn der Erythropoietinsubstitution betrug die Verformbarkeit nur noch

84,44% des Ausgangswertes. Mit Beginn der Erythropoietinsubstitution an Tag 8 des dritten Zyklus steigt sie jedoch an und erreicht unter Fortführung der Therapie im sechsten Zyklus mit 97,78% wieder nahezu den Ausgangswert.

Diagramm 28: Verlauf bei Gabe von Erythropoietin (Patientin Nr. 14)

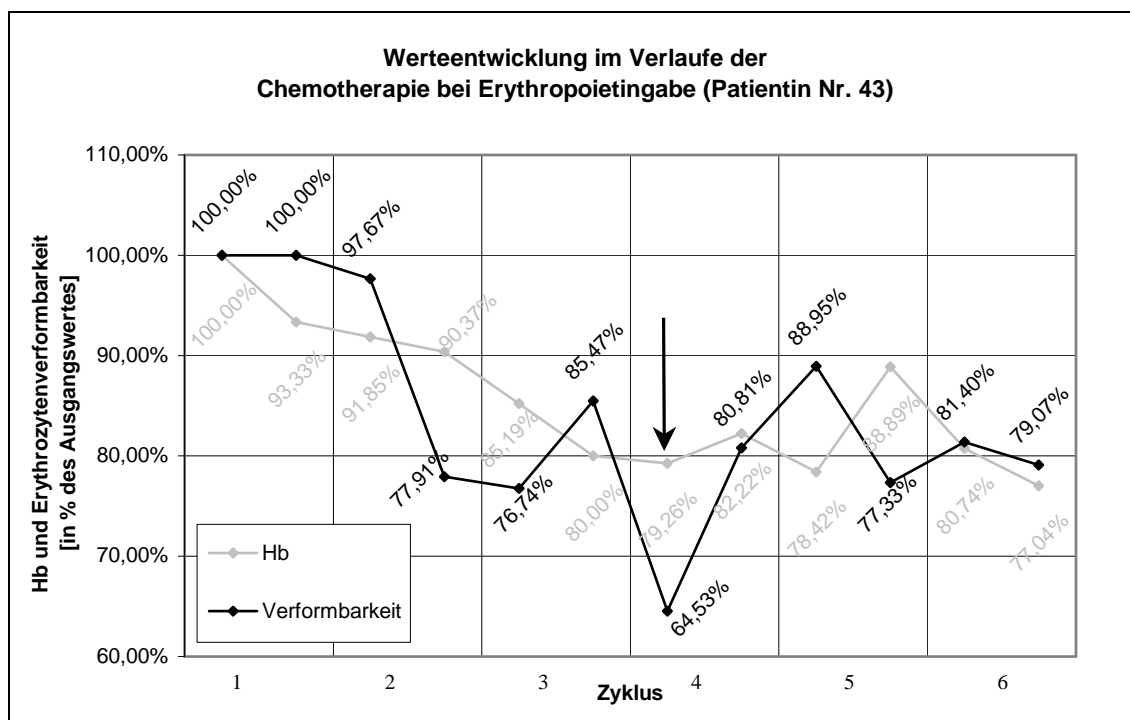


Auch in Diagramm 29 ist die positive Wirkung von Erythropoietin auf den Hb und die Erythrozytenverformbarkeit zu erkennen. Der Hb der Patientin Nr. 43 sank unter der Chemotherapie (hier Gedoc-Studie) deutlich ab und lag am Tag 1 des vierten Zyklus nur noch 79,26% des Ausgangswertes. Dies bedeutet eine Reduktion des Hb von 20,74%. Der Hb war von 13,5 mg/dl zu Beginn der Chemotherapie zu diesem Zeitpunkt auf 10,7 mg/dl gesunken. Es wurde eine Substitution mit Erythropoietin an Tag 1 des vierten Zyklus (siehe Pfeil) begonnen. Zwar zeigte sich am darauf folgenden Zyklus 21 Tage später eine Steigerung des Hbs auf 82,22%, die Erholung des Hb insgesamt war jedoch nicht so ausgeprägt, wie bei den Patientinnen Nr. 13 und 14. Nachdem der Hb zeitweilig bis auf 88,89% des Ausgangswertes gesteigert werden konnte, lag er

gegen Ende der Chemotherapie nur noch bei 77,04%, was einem Absolutwert von 10,4 mg/dl entsprach.

Ebenfalls aus Diagramm 29 ersichtlich ist die Veränderung der Erythrozytenverformbarkeit. Sie nahm im Verlauf der Behandlung deutlich ab und lag an Tag 1 des vierten Zyklus nur noch bei 64,53% des Ausgangswertes. Dies bedeutet eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit um 35,47%. Mit Beginn der Erythropoietinsubstitution zeigte sich bereits am darauf folgenden Zyklus 21 Tage später eine deutliche Erholung der Erythrozytenverformbarkeit um 16,28% auf 80,81% des Ausgangswertes. Unter Fortführung der Behandlung konnte sich die Erythrozytenverformbarkeit sogar kurzzeitig bis auf 88,95% erholen, sank jedoch anschließend wieder und lag gegen Ende der Behandlung bei 79,07%.

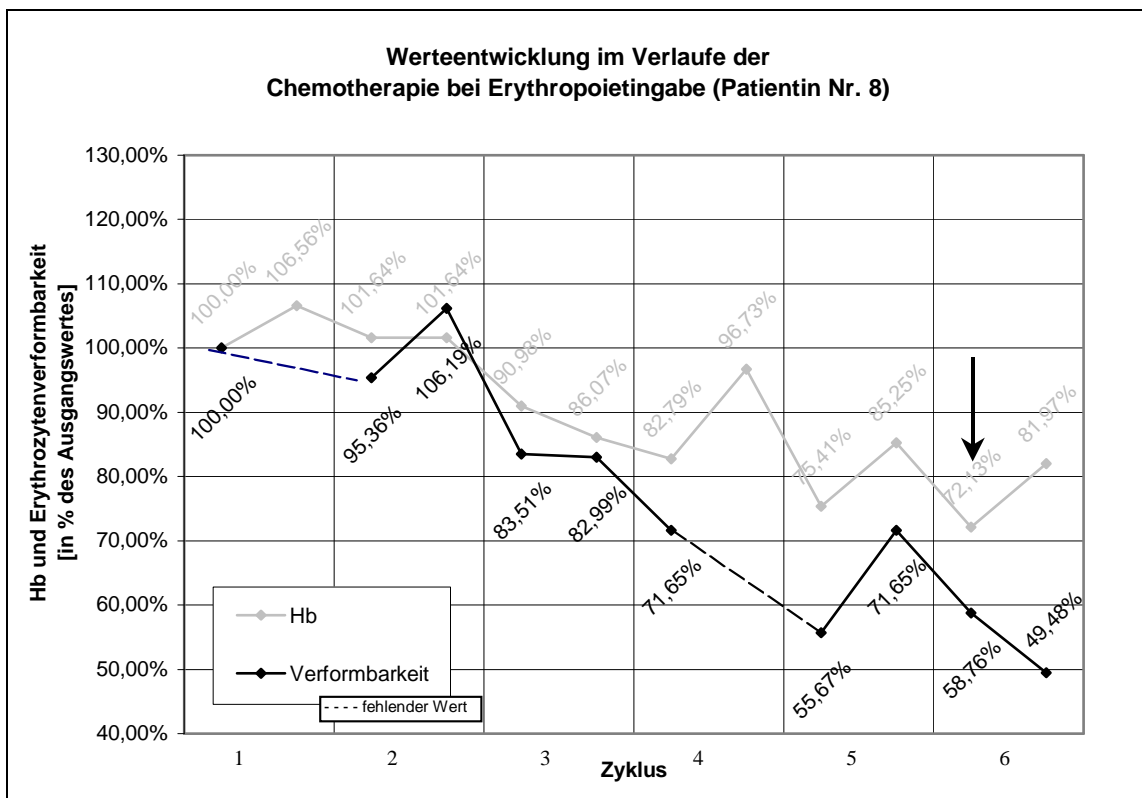
Diagramm 29: Verlauf bei Gabe von Erythropoietin (Patientin Nr. 43)



Wie in Diagramm 30 zu sehen ist, sankt der Hb der Patientin Nr. 8 unter der Chemotherapie (hier Ovar-Studie) ab und lag am Tag 1 des sechsten Zyklus

nur noch 72,13% des Ausgangswertes. Dies bedeutet eine Reduktion des Hb von 27,87%. Der Hb war von 12,2 mg/dl zu Beginn der Chemotherapie zu diesem Zeitpunkt auf 8,8 mg/dl gesunken. Es wurde eine Substitution mit Erythropoietin an Tag 1 des sechsten Zyklus (siehe Pfeil) begonnen. Bereits am darauf folgenden Messtag (Tag 8 des sechsten Zyklus), also nur 8 Tage später zeigt sich eine Besserung des Blutbildes und der Hb stieg auf 81,97% des Ausgangswertes an, was einem Absolutwert von 10 mg/dl entsprach.

Diagramm 30: Verlauf bei Gabe von Erythropoietin (Patientin Nr. 8)



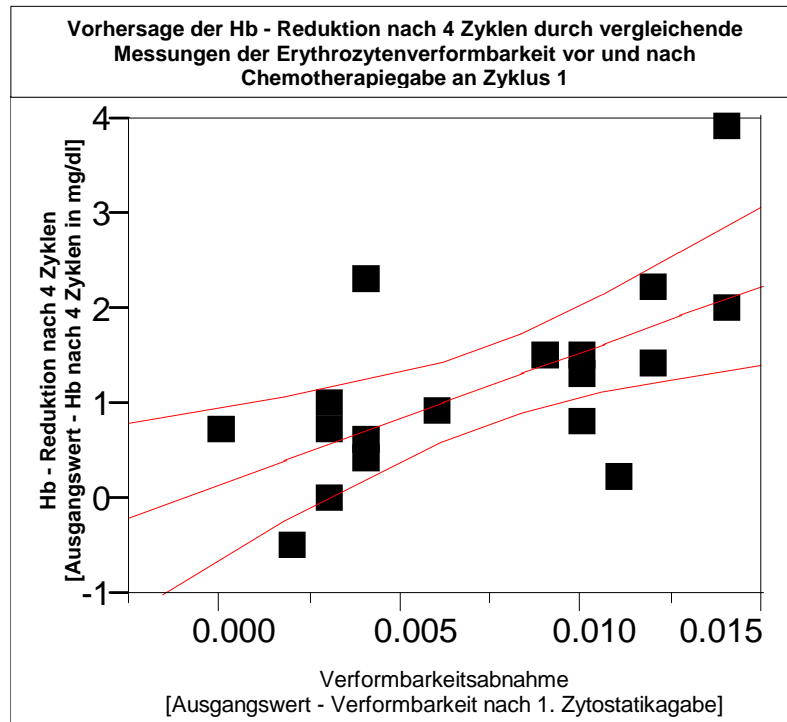
In Diagramm 30 ist auch die Veränderung der Erythrozytenverformbarkeit dargestellt. Auch sie sank unter der Therapie stark ab und betrug zu Beginn des sechsten Zyklus nur noch 58,76% des Ausgangswertes. Am darauf folgenden Messtag (Tag 8 des sechsten Zyklus), also nur 8 Tage später zeigte sich noch keine Erholung der Erythrozytenverformbarkeit. Sie sank weiter auf 49,48%.

3.8 Vorhersage der Gesamtreduktion des Hb

Das Ausmaß der Hb-Reduktion unter einer Chemotherapie ist zwischen einzelnen Probanden sehr unterschiedlich und bisher ist es nicht möglich vorherzusagen, welche Patientin davon stärker und welche weniger stark betroffen sein wird. Es soll daher untersucht werden, ob die Bestimmung der Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit am ersten Zyklus als Vorhersagewert für die Gesamtreduktion des Hb in allen Zyklen dienen kann. Dazu werden die Daten der Patientinnen genutzt, die mit einer Chemotherapie nach dem EC-Schema über vier Zyklen behandelt wurden, da hier die Anzahl an Probanden mit 18 unter allen untersuchten Gruppen am größten ist, was die statistische Aussagekraft erhöht.

In Diagramm 31 sind Reduktion des Hb nach vier Zyklen (Differenz aus Hb an Zyklus 1 und Hb an Zyklus 4) und Reduktion der Verformbarkeit nach dem ersten Zyklus (Differenz aus Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Applikation der Zytostatika) miteinander korreliert. Das Diagramm zeigt, dass eine starke Reduktion der Verformbarkeit nach Applikation der Zytostatika im ersten Zyklus mit einem größeren Rückgang des Hb bis zum vierten Zyklus einhergeht. Die Analyse ergab mit $p = 0,006$ eine hohe statistische Relevanz. Man kann also bereits aus der Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit am ersten Zyklus abschätzen, ob für eine Patientin ein erhöhtes Anämierisiko besteht.

Diagramm 31: Vorhersage der Hb - Reduktion nach 4 Zyklen durch vergleichende Messungen der Erythrozytenverformbarkeit vor und nach Chemotherapiegabe an Zyklus 1 bei Therapie nach dem EC – Schema über 4 Zyklen



4. Diskussion

4.1 Reduktion des Hämoglobins über die Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit

Die Durchführung einer Chemotherapie hat je nach Therapieregime unterschiedlich starke Auswirkungen auf Hb, Erythrozytenverformbarkeit und Thrombozytenzahl. In dieser Studie soll belegt werden, dass Zytostatika eine direkt toxische Wirkung auf Erythrozyten besitzen und deren Verformbarkeit reduzieren. Außerdem soll untersucht werden, ob die Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit eine Reduktion des Hb verursacht und ob auch die Thrombozyten von einer toxischen Wirkung betroffen sind.

Chemotherapie bei Ovarial-Ca

4.1.1 Chemotherapie nach dem Carbomono-Schema

Obwohl für Carboplatin die Myelotoxizität in Studien belegt worden ist, konnte in dieser Arbeit bei Monotherapie mit Carboplatin keine signifikante Hb-Reduktion gefunden werden. Bei allen sechs beobachteten Patientinnen blieb der Hb auch nach sechs Zyklen stabil. Man kann also davon ausgehen, dass bei diesem Therapieregime therapieinduzierte Anämien eher die Ausnahme bilden.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Carboplatin dazu in der Lage ist, die Erythrozytenverformbarkeit zu reduzieren. Nach sechs Zyklen lag die Erythrozytenverformbarkeit deutlich unter dem Ausgangswert. Dieser Effekt tritt sofort nach der Applikation von Carboplatin ein, was die vergleichenden Messungen vor und nach Zytostatikagabe signifikant belegen. Damit ist eine direkt toxische Wirkung auf Erythrozyten bewiesen. Allerdings fiel auf, dass die Erythrozyten dazu in der Lage sind, sich bis zum folgenden Zyklus wieder zu

erholen, wobei diese Erholung unvollständig verläuft und der Ausgangswert nicht wieder erreicht wird.

Es ist bekannt, dass Carboplatin die Bildung freier Sauerstoffradikale induziert [Bla 02, Hus 01, Lin 99] und durch Aktivierung von Makrophagen die Ausschüttung zytotoxischer Stoffe bewirkt [Pal 94]. Möglicherweise wird durch diesen Mechanismus auch das Membranskelett der Erythrozyten geschädigt, was die Reduktion der Verformbarkeit verursacht. Da die Zellen jedoch dazu in der Lage sind, sich z.T. wieder zu erholen, muss davon ausgegangen werden, dass Reparaturmechanismen existieren, die als Antioxidantien die schädlichen Wirkungen der Sauerstoffradikale wieder neutralisieren.

In dieser Studie war bei Monotherapie mit Carboplatin keine signifikante Hb-Reduktion beobachtet worden. Jedoch konnten die Einzelwerte der Patientinnen aus Hb und Erythrozytenverformbarkeit miteinander korreliert werden. Je stärker die Reduktion der Verformbarkeit war, desto stärker auch der Rückgang des Hb.

Die bekannte Nebenwirkung von Carboplatin im Sinne einer Thrombozytopenie konnte auch hier beobachtet werden. Die Thrombozytenzahl nahm unter der Therapie deutlich ab.

4.1.2 Chemotherapie nach dem TCP-Schema

Wird zusätzlich zu Carboplatin noch Paclitaxel appliziert wird, sind die Effekte auf den Hb deutlicher. Der Hb lag nach sechs Zyklen Kombinationstherapie niedriger als bei der Monotherapie mit Carboplatin (100,75% bei Monotherapie im Vergleich zu 96,57% bei Kombinationstherapie). Carboplatin und Paclitaxel verstärken sich gegenseitig in ihren Wirkungen [Hen 01].

Auch die Erythrozytenverformbarkeit sinkt bei zusätzlicher Behandlung mit Paclitaxel stärker (87,73 % bei Monotherapie verglichen mit 81,34 % bei Kombinationstherapie nach sechs Zyklen). Dieser Effekt ist ebenfalls direkt im Anschluss an die Zytostatikagabe zu beobachten, wie die vergleichenden

Messungen der Erythrozytenverformbarkeit vor und direkt nach der Applikation von Carboplatin und Paclitaxel belegen. Dabei ist die Reduktion wesentlich stärker als bei alleiniger Gabe von Carboplatin (6,41% bei Monotherapie verglichen mit 8,6% bei Kombinationstherapie). Man muss daher annehmen, dass sich beide Substanzen in ihrer Wirkung addieren. Auch bei der Kombinationstherapie konnten Zyklen beobachtet werden, in denen die Erythrozytenverformbarkeit direkt im Anschluss an die Zytostatikagabe schlechter war als zu Beginn des nächsten Zyklus 21 Tage später. Eine Regeneration der Erythrozyten ist also auch bei kombiniertem Therapieregime möglich, jedoch nicht vollständig, da die Ausgangswerte nicht mehr erreicht wurden.

Die Ursache für die verstärkte Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit liegt vermutlich in der Wirkweise von Paclitaxel begründet. Seine zytostatische Wirkung beruht auf der pathologischen Bindung und Stabilisierung von Mikrotubuli. Studien belegen, dass die Stabilisierung der Mikrotubuli die Rigidität der Zelle erhöht [Mic 95, Nik 99]. Die Verformbarkeit nimmt ab. Außerdem wurden unspezifische Interaktionen zwischen Paclitaxel und der Phospholipid-doppelschicht der Zellmembran nachgewiesen [Zha 04]. Man kann annehmen, dass sich die membranschädigende Wirkung von Carboplatin und die Erhöhung der Rigidität durch Paclitaxel addieren, was die Erythrozytenverformbarkeit insgesamt deutlicher reduziert.

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die gefundene Abnahme des Hb über eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit erfolgt, wurden beide Werte miteinander korreliert. Es zeigte sich, dass die Reduktion des Hb um so stärker war, je stärker die Erythrozytenverformbarkeit abnahm. Es scheint daher wahrscheinlich, dass die Reduktion des Hb über die Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit bewirkt wird.

Die Thrombozytenzahl wird unter Therapie nach dem TCP-Schema ebenfalls deutlich reduziert. Sowohl bei Carboplatin, als auch bei Paclitaxel gehört die Thrombozytopenie zum klassischen Nebenwirkungsspektrum. Ein Vergleich zwischen beiden Therapieschemen zeigt nach sechs Zyklen eine niedrigere

Thrombozytenzahl unter Kombinationstherapie (66,88 % bei Monotherapie verglichen mit 55,03 % bei Kombinationstherapie), so dass von einer additiven Wirkung ausgegangen werden muss. Außerdem ist von Paclitaxel bekannt, dass es sich im Blut vor allem in den Thrombozyten anreichert ^[Wil 95]. Da die Akkumulation vermutlich auch mit der verstärkten Bindung an Mikrotubuli der Thrombozyten korreliert, ist die starke Abnahme der Thrombozytenzahl unter Paclitaxel durch dessen Wirkmechanismus erklärt.

4.1.3 Chemotherapie nach dem Ovar-Schema

Bei Chemotherapie nach dem Ovar-Schema, welches eine Kombinationsbehandlung aus Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin vorsieht, ist die Reduktion des Hb unter allen Therapieregimen bei Ovarial-Ca am deutlichsten ausgeprägt (89,93 % verglichen mit 100,75 % bei Monotherapie mit Carboplatin, und 96,57 % bei Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach sechs Zyklen). Eine Patientin musste wegen der starken Hb-Reduktion mit Erythropoietin substituiert werden (Zyklus 6 Tag 1). Man kann also belegen, dass sich die negativen Wirkungen auf den Hb bei Kombination der Zytostatika addieren.

Der Hb wurde jeweils an Tag 1 (Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin) bzw. Tag 8 (alleinige Gabe von Gemcitabin) eines Zyklus vor Applikation der Chemotherapeutika gemessen. Dabei fiel eine scheinbare Erholung des Hb von Tag 1 auf Tag 8 auf, während der Hb von Tag 8 auf den Tag 1 des nächsten Zyklus deutlich absank. Die Ursache dafür könnte in den unterschiedlichen Messzeitpunkten begründet liegen. Zwischen Tag 8 eines Zyklus und Tag 1 eines neuen Zyklus lagen 14 Tage.

Man muss jedoch bedenken, dass der Hb nach Applikation von Gemcitabin erst 14 Tage später gemessen wurde (zu Beginn des neuen Zyklus), während der Einfluss der Kombination aus Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin auf den Hb bereits 8 Tage später (vor Beginn der Gemcitabingabe an Tag 8 desselben Zyklus) gemessen wurde. Möglicherweise tritt die Reduktion des Hb nicht sofort ein. Ursache könnte die lange Halbwertszeit von Paclitaxel sein, das

aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung eine Halbwertszeit bis zu 53 Stunden hat. Die Halbwertszeiten von Carboplatin (90 min – 6 h) und Gemcitabin (11 - 26 min) sind deutlich geringer. Bei allen anderen hier betrachteten Chemotherapieregimen ohne Gemcitabin (Carboplatin-Monotherapie und Carboplatin – Paclitaxel – Kombinationstherapie) wurde der Hb an Tag 8 nach Applikation nie bestimmt. Da der Anstieg an Tag 1 jedoch nicht so groß ausfällt wie der Reduktion an Tag 8, ist insgesamt eine deutliche Reduktion des Hb zu beobachten.

Verglichen mit Therapieregimen, die ohne Gemcitabin arbeiten, ist auch der Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit wesentlich höher (65,06% bei Ovar-Schema verglichen mit 87,73% bei Carboplatin und 81,34% bei Kombination von Carboplatin und Paclitaxel), was für eine Addition der Wirkungen spricht. Auch bei der Kombination von Carboplatin und Paclitaxel mit Gemcitabin tritt dieser Effekt bereits direkt im Anschluss an die Zytostatikaapplikation auf, was vergleichende Messungen vor und direkt nach Zytostatikainfusion belegen. Eine relative Erholung der Erythrozyten konnte bei Kombination der Präparate beobachtet werden. Bis zum Tag 8 desselben Zyklus stieg die Erythrozytenverformbarkeit wieder an, wobei die Ausgangswerte nicht wieder erreicht wurden. Die Erholung der Erythrozyten ist also nur unvollständig. Bei alleiniger Gabe von Gemcitabin konnte keine Regeneration festgestellt wurde. Bis zur nächsten Messung 14 Tage später zu Beginn des neuen Zyklus sank die Erythrozytenverformbarkeit weiter ab.

Aufgrund welcher Mechanismen Gemcitabin die Verformbarkeit der Erythrozyten herabzusetzen vermag ist bisher nicht bekannt und wurde bisher auch noch nie untersucht. Auch die Freisetzung von Radikalen durch Gemcitabin oder die Interaktion mit dem Membranskelett der Erythrozyten ist bisher nicht beschrieben worden.

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die eindeutig belegte Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit mit einer Abnahme des Hb einhergeht, wurden beide Werte miteinander korreliert. Dabei konnte ein

Zusammenhang zwischen beiden Werten gefunden werden. Je stärker die Reduktion der Verformbarkeit, desto stärker auch der Rückgang des Hb ($R^2=0,6701$). Die beobachtete Korrelation führt zu der Annahme, dass die Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit die Ursache der Hb-Abnahme ist.

Die Thrombozytenzahl ist während dieser Chemotherapie starken Schwankungen unterworfen und zeigt gegen Ende der Behandlung an Tag 1 einen deutlichen Rückgang, an Tag 8 jedoch sogar einen Zuwachs (88,06% an Tag 1 bzw. 113,91% an Tag 8 des sechsten Zyklus). Vor allem die alleinige Gabe von Gemcitabin (Tag 8) bewirkte eine deutliche Reduktion der Thrombozytenzahl, während bei Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin (Tag 1) ein Anstieg der Thrombozytenzahl verzeichnet werden konnte. Auch hier wurden die Messung nach Applikation von Gemcitabin 14 Tage später durchgeführt (zu Beginn des neuen Zyklus), während der Einfluss der Kombination aus Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin auf die Thrombozytenzahl bereits 8 Tage später (vor Beginn der Gemcitabingabe an Tag 8 desselben Zyklus) gemessen wurde. Möglicherweise tritt auch die Reduktion der Thrombozytenzahl nicht sofort ein. Ursache ist möglicherweise die bereits erwähnte sehr lange Halbwertszeit von Paclitaxel (53 Stunden) im Vergleich zu Gemcitabin (11 - 26 min). Bei allen anderen hier betrachteten Chemotherapieregimen ohne Gemcitabin (Carboplatin-Monotherapie und Carboplatin – Paclitaxel – Kombinationstherapie) wurde die Thrombozytenzahl an Tag 8 nach Applikation nicht bestimmt.

Wie bereits erwähnt ist die Thrombozytopenie eine der häufigsten Nebenwirkungen unter Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Und auch unter Gemcitabin ist die Thrombozytopenie sehr häufig.

Chemotherapie bei Mamma-Ca

4.1.4 Chemotherapie nach dem EC-Schema

Auch eine Therapie nach dem EC-Schema - einer Kombination aus Epirubicin und Cyclophosphamid - führt zu einer Abnahme des Hb-Wertes, wobei gezeigt werden konnte, dass die Stärke des Rückgangs mit der Anzahl der Zyklen korreliert. Patientinnen, die nur drei Zyklen EC erhielten, zeigten nach Beendigung der Therapie eine Hb-Reduktion auf 91,03% und Patientinnen, die vier Zyklen EC erhielten auf 91,58% des Ausgangswertes. Erhielten die Patientinnen allerdings sechs Zyklen EC, so sank ihr Hb nach Beendigung der Therapie auf 85,57% des Ausgangswertes.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Epirubicin und Cyclophosphamid dazu in der Lage ist, die Erythrozytenverformbarkeit zu reduzieren. Dabei ist die Reduktion besonders stark ausgeprägt, wenn die Therapie sechs Zyklen umfasst (80,70% bei Patientinnen, die drei Zyklen erhielten, 84,49% bei Patientinnen, die vier Zyklen erhielten und 69,30% bei Patientinnen, die sechs Zyklen erhielten). Der erythrotoxische Effekt dieser Zytostatika konnte sofort nach Applikation beobachtet werden, was die vergleichenden Messungen vor und direkt nach Gabe der Chemotherapeutika signifikant belegen. Es fiel außerdem auf, dass eine Erholung der Erythrozyten bis zum nächsten Zyklus nicht beobachtet werden konnte. Offenbar werden die Erythrozyten durch Epirubicin und Cyclophosphamid in einer Art geschädigt, dass keine Reparaturmechanismen mehr greifen.

Von Epirubicin ist bekannt, dass es die Bildung freier Radikale induziert [Kei 90, Oli 97, Sin 90, Si 90]. Möglicherweise wird durch diesen Mechanismus auch das Membranskelett der Erythrozyten geschädigt, was eine Reduktion der Verformbarkeit verursacht [Mos 92]. In wieweit Cyclophosphamid an diesem Mechanismus beteiligt ist, kann aufgrund fehlender Studien nicht beurteilt werden. Die Bildung freier Radikal wurde nicht beschrieben.

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die gefundene Abnahme des Hb über eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit erfolgt, wurden beide Werte miteinander korreliert. Dabei konnte eindeutig belegt werden, dass die Reduktion des Hb umso stärker ist, je stärker die Erythrozytenverformbarkeit abnimmt ($R^2 = 0,5266$ bei Patientinnen mit drei Zyklen bzw. $R^2 = 0,7414$ bei Patientinnen mit vier Zyklen bzw. $R^2 = 0,6687$ bei Patientinnen mit sechs Zyklen). Damit ist die Änderung der Erythrozytenverformbarkeit als Ursache der chemotherapieinduzierten Anämie wahrscheinlich.

Auf die Thrombozytenzahl hat die Chemotherapie nach dem EC-Schema zunächst einen positiven Effekt. Erst nach längerer Behandlung über sechs Zyklen beginnt auch die Thrombozytenzahl zu sinken. Zu den Nebenwirkungen von Epirubicin gehören die Thrombophlebitis und thromboembolische Komplikationen, wie die Lungenembolie. Ursache hierfür könnte der gefundene Anstieg der Thrombozytenzahl sein, der bei einigen Patientinnen weit über den Normbereich hinausging. Die Abnahme der Thrombozytenzahlen unter den Ausgangswert, die nach sechs Zyklen gefunden wurde, könnte ein Hinweis für die zunehmende Myelosuppression sein, die sowohl bei Epirubicin, als auch bei Cyclophosphamid beobachtet wird.

4.1.5 Chemotherapie nach dem FEC-Schema

Wird zusätzlich zu Epirubicin und Cyclophosphamid auch 5-Fluorouracil verabreicht, so ist die Hb-Reduktion noch stärker ausgeprägt (91,03% nach drei Zyklen EC verglichen mit 89,42% bei zusätzlicher Gabe von 5-FU). Die Patientinnen, die nach diesem Schema behandelt wurden, bekamen zusätzlich zur Chemotherapie eine Radiatio. Die Bestrahlung fand während einer dreimonatigen Behandlungspause statt, in der sich der Hb deutlich erholen konnte und annähernd seinen Ausgangswertes wieder erreichte. Unter Fortführung der Behandlung war die Hb-Reduktion jedoch ausgeprägter (durchschnittlich 6,36 % in Zyklus 4-6) als in den ersten drei Zyklen (durchschnittlich 5,29 % in Zyklus 1-3). Es muss also angenommen werden,

dass trotz des wieder normalisierten Hb eine Schädigung der Erythrozyten unter der Strahlentherapie stattgefunden hat, die dazu führt, dass eine erneute Applikation von Zytostatika den Hb stärker reduziert.

Auch bei der Therapie nach dem FEC-Schema ließ sich die Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit belegen. Vergleicht man die durchschnittliche Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit bei Therapie nach dem FEC-Schema (7,79 % pro Zyklus), mit der Reduktion der Verformbarkeit bei Therapie nach dem EC-Schema, welches ohne 5-Fluorouracil arbeitet (9,65 % pro Zyklus bei EC über drei Zyklen, 5,17 % pro Zyklus bei EC über vier Zyklen und 6,14 % bei EC über sechs Zyklen), so stellt man fest, dass die zusätzliche Gabe von 5-Fluorouracil die Reduktion der Verformbarkeit verstärkt. Es muss also davon ausgegangen werden, dass sich auch hier die negativen Effekte auf die Erythrozyten durch die Kombination verschiedener Zytostatika summieren.

Diese Effekte treten sofort nach der Applikation der Chemotherapeutika ein, was die vergleichenden Messungen vor und direkt nach Zytostatikagabe signifikant belegen. Damit ist eine direkt toxische Wirkung auf Erythrozyten bewiesen. Es fiel außerdem auf, dass eine Erholung der Erythrozyten bis zum nächsten Zyklus nicht beobachtet werden konnte. Offenbar werden die Erythrozyten durch Epirubicin, Cyclophosphamid und 5-FU in einer Art geschädigt, dass keine Reparaturmechanismen mehr greifen.

Bisher ist der Einfluss von 5-FU auf die Erythrozytenmembran oder die Verformbarkeit nicht untersucht worden. Auch die Freisetzung freier Radikale oder eine Interaktion mit Bestandteilen der Zellmembran sind nicht nachgewiesen worden.

In der dreimonatigen Behandlungspause, während der die Patientinnen eine Radiatio erhielten, trat im Gegensatz zum Hb bei der Erythrozytenverformbarkeit keine Erholung ein. Sie blieb trotz dreimonatiger Therapieunterbrechung nahezu unverändert niedrig. Nach drei Monaten muss davon ausgegangen werden, dass die Lebensdauer der vorhandenen Erythrozyten überschritten ist und sie durch neue Zellen aus dem Knochenmark ersetzt wurden. Bedenkt man, dass junge Erythrozyten eine höhere

Verformbarkeit haben als ältere, die bereits oxidativem Stress ausgesetzt waren, so muss man annehmen, dass die Strahlentherapie ebenfalls die Verformbarkeit der Erythrozyten eingeschränkt.

Hb - Reduktion und Erythrozytenverformbarkeit wurden miteinander korreliert. Die gemessenen Werte vor der Strahlentherapie lassen sich eindeutig miteinander in Verbindung bringen ($R^2 = 0,6815$). Je besser die Verformbarkeit, umso besser war auch der Hb. Nach der Bestrahlung scheint dieser Zusammenhang aufgehoben ($R^2 = 0,0592$), was vermutlich darin begründet liegt, dass Hb und Erythrozytenverformbarkeit von der Strahlentherapie in unterschiedlich starkem Maße beeinflusst werden.

Die Thrombozytenzahl steigt unter dem FEC - Therapieschema an. Dieser Anstieg ist allerdings weniger stark ausgeprägt als bei dem EC-Schema, welches ohne 5-Fluorouracil arbeitet (121,73% nach drei Zyklen FEC verglichen mit 157,54% bei drei Zyklen EC bzw. 162,32% bei vier Zyklen EC). Es muss also angenommen werden, dass die gleichzeitige Gabe von 5-Fluorouracil den positiven Effekt auf die Thrombozyten bremst. Durch die Strahlentherapie fällt die Thrombozytenzahl wieder auf ihren Ausgangswert zurück.

4.1.6 Chemotherapie nach dem Gedoc-Schema

Bei Chemotherapie nach dem Gedoc-Schema, welches eine Kombinationsbehandlung aus Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin vorsieht, ist die Reduktion des Hb unter allen Therapieregimen bei Mamma-Ca am deutlichsten ausgeprägt (84,58 % verglichen mit 87,11% bei FEC-Schema und 91,03% nach drei bzw. 91,48% nach vier sowie 85,57% bei sechs Zyklen Epirubicin und Cyclophosphamid). Man kann also belegen, dass sich die negativen Wirkungen auf den Hb bei Kombination der Zytostatika addieren. Zwischen Tag 1 (Kombination von Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin) und Tag 8 (nur Gemcitabin) konnten keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden. Allerdings musste aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes bei

zwei Patientinnen jeweils eine Gabe von Gemcitabin ausgelassen werden (3. Zyklus Tag 8 bzw. 2. Zyklus Tag 8).

Es konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin dazu in der Lage ist, die Erythrozytenverformbarkeit zu reduzieren. Da drei der vier nach diesem Regime behandelten Patientinnen mit Erythropoietin substituiert werden mussten (4. Zyklus Tag 8; 3. Zyklus Tag 8 bzw. 4. Zyklus Tag 1), ist die Auswertung der Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit und des Hb jedoch erschwert. Durch vergleichende Messungen vor und direkt nach Applikation der Zytostatika konnte jedoch belegt werden, dass die Kombination von Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin direkt toxisch auf Erythrozyten wirkt und ihre Verformbarkeit verringert. Sowohl die Applikation von Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin zusammen (Tag 1), als auch die Applikation von Gemcitabin allein (Tag 8) führt direkt zu einer Minderung der Erythrozytenverformbarkeit. Die Kombination der Präparate vermag dabei die Erythrozytenverformbarkeit stärker zu senken, was belegt, dass sich die Wirkungen der Zytostatika addieren (8,67 % bei Kombination verglichen mit 7,6 % Monoapplikation von Gemcitabin). Außerdem fällt auf, dass sich die Erythrozyten sowohl an Tag 1 als auch an Tag 8 bis zur nächsten Zytostatikaapplikation erholen können, wobei diese Erholung unvollständig verläuft und der Ausgangswert nicht wieder erreicht wird.

Die Ursache für die verstärkte Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit liegt vermutlich in der Wirkweise von Docetaxel begründet, die der von Paclitaxel entspricht. Seine zytostatische Wirkung beruht auf der pathologischen Bindung und Stabilisierung von Mikrotubuli. Studien belegen, dass die Stabilisierung der Mikrotubuli die Rigidität der Zelle erhöht ^[Mic 95, Nik 99]. Die Verformbarkeit nimmt ab. Man kann annehmen, dass sich die membranschädigende Wirkung von Epirubicin - welches wie bereits erwähnt dazu in der Lage ist freie Radikale zu bilden - und die Erhöhung der Rigidität durch Docetaxel addieren, was die Erythrozytenverformbarkeit insgesamt deutlicher reduziert. Wie schon erläutert wurde Gemcitabin bisher nicht auf seinen membranschädigenden Wirkungen untersucht.

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die eindeutig belegte Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit mit einer Abnahme des Hb einhergeht, wurden beide Werte miteinander korreliert. Auch hier lässt sich ein Trend erkennen, der vermuten lässt, dass die Reduktion des Hb über die Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit geschieht. ($R^2 = 0,3459$, bei Erythropoietinsubstitution $R^2 = 0,4442$).

Die Thrombozytenzahl ist während dieser Chemotherapie starken Schwankungen unterworfen und zeigt gegen Ende einen Zuwachs (105,03%). Die alleinige Gabe von Gemcitabin (Tag 8) bewirkte einen deutlichen Anstieg der Thrombozytenzahl, während bei Kombination von Epirubicin, Docetaxel und Gemcitabin (Tag 1) eine Reduktion der Thrombozytenzahl verzeichnet werden konnte. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Messungen bei der Ovar-Studie, die ebenfalls eine Monoapplikation von Gemcitabin an Tag 8 vorsieht. Dort bewirkte vor allem die alleinige Gabe von Gemcitabin (Tag 8) bewirkte eine deutliche Reduktion der Thrombozytenzahl, während bei Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin (Tag 1) ein Anstieg der Thrombozytenzahl verzeichnet werden konnte. Es wurde auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die Reduktion der Thrombozytenzahl nach Applikation der Kombination von Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin nicht sofort eintritt. Ursache könnte die bereits erwähnte sehr lange Halbwertszeit von Paclitaxel (53 Stunden) im Vergleich zu Gemcitabin (11 - 26 min) sein. Bei dem Gedoc – Schema wird jedoch nicht Paclitaxel sondern Docetaxel eingesetzt, welches zwar ebenfalls ein Taxan ist, jedoch eine deutlich kürzere Halbwertszeit besitzt. Diese ist triphasisch und wird nach 4 min, 30 min bzw. 11 h erreicht.

Die Thrombozytopenie zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Therapie mit Docetaxel. Und auch unter Gemcitabin ist die Thrombozytopenie sehr häufig. Zu den Nebenwirkungen von Epirubicin gehören jedoch die Thrombophlebitis und thromboembolische Komplikationen, wie die Lungenembolie. Und auch in dieser Studie wurde ein Anstieg der Thrombozytenzahl bei Therapie mit Epirubicin gefunden, der bei einigen

Patientinnen weit über den Normbereich hinausging. Möglicherweise erklärt dies die starken Schwankungen der Thrombozytenzahl, da im Gedoc-Schema Präparate kombiniert werden, die einerseits zu einer Abnahme, andererseits jedoch zu einer Zunahme der Thrombozytenzahl führen.

4.2 Einfluss von Erythropoietin auf die Erythrozytenverformbarkeit

Frühere Studien führten zu der Annahme, das Erythropoietin einen positiven Effekt auf die Erythrozytenverformbarkeit hat [Sch 91] [Szi 03]. Diese Annahme konnte in dieser Studie belegt werden. Alle vier hier beobachteten Patientinnen, die eine Substitution mit Erythropoietin erhielten profitierten deutlich davon. Bereits zum jeweilig nächsten Zyklus konnte eine Zunahme der Erythrozytenverformbarkeit gemessen werden, die mit einer Erhöhung des Hb einherging. Damit erscheint ein positiver Zusammenhang zwischen Hb und Erythrozytenverformbarkeit wahrscheinlich. Eine gute Verformbarkeit lässt auf einen hohen Hb schließen. Umgekehrt ist die Ursache der Hb - Reduktion unter Chemotherapie in der reduzierten Erythrozytenverformbarkeit zu finden ist.

Da es sich bei Erythropoietin um ein Hormon handelt, welches im Knochenmark die Teilung erythropoietischer Vorläuferzellen anregt, wird angenommen, dass der positive Effekt auf die Erythrozytenverformbarkeit durch die Ausschüttung junger Erythrozyten aus dem Knochenmark bedingt ist, deren Verformbarkeit gegenüber alten Erythrozyten deutlich erhöht ist [Bro 01].

Es gilt zu bedenken, dass die Erythrozytenverformbarkeit in hohem Maße die Mikrozirkulation beeinflusst [Mch 98]. Eine verminderte Verformbarkeit hat auch eine schlechte Sauerstoffversorgung des Gewebes und nicht zuletzt des Tumors zur Folge [Zin 01]. Hypoxie und Anämie, die zur Hypoxie des Tumorgewebes beiträgt, reduzieren die Sensibilität des Tumors gegenüber Zytostatika und Strahlentherapie. In Studien konnte in hypoxischem Tumorgewebe eine gesteigerte Invasivität, ein erhöhtes Metastasierungs-

potential, der Verlust der Apoptosefähigkeit sowie chaotisches Gefäßwachstum belegt werden. Hypoxie wird in Verbindung gebracht mit erhöhter Mortalität und höheren Rezidivraten [Har 04]. Neuere Studien belegen, dass Erythropoietin die Effektivität von Radio- und Chemotherapien erhöhen kann, indem es den Hb anhebt [Har 02, Lud 04, Vau 01, Bla 04, Vaup 01, Kum 00, Pof 00]. Durch die in dieser Arbeit belegte Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit durch Erythropoietin, muss auch eine Verbesserung der Mikrozirkulation angenommen werden. Jedoch sind noch weitere Forschungen über den Zusammenhang zwischen Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit durch Erythropoietin und besseres Ansprechen auf Zytostatika nötig.

4.3 Vorhersage der Gesamtreduktion des Hb

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich das individuelle Risiko für die Ausbildung einer chemotherapieinduzierten Anämie nach vier Zyklen mit Epirubicin und Cyclophosphamid anhand der Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit im ersten Zyklus abschätzen lässt. Man muss annehmen, dass Erythrozyten individuell unterschiedlich stark auf zytotoxische Substanzen reagieren. Möglicherweise ist die Ausstattung mit Reparaturenzymen individuell unterschiedlich, da sie genetisch festgelegt ist. Aber auch die Erythrozytenverformbarkeit ist sehr uneinheitlich, da sie von vielen Faktoren beeinflusst wird, die zum Teil noch unbekannt sind. Möchte man eine Aussage über das Anämierisiko einer Patientin unter einer bestimmten Chemotherapie treffen, so muss man ihre Erythrozytenverformbarkeit vor Beginn der Behandlung kennen. Erst aus dem Vergleich zwischen Verformbarkeit vor und direkt nach Applikation der Zytostatika lässt sich die individuelle Anämiegefährdung abschätzen.

Daraus ergibt sich folgende Überlegung: Kann man das individuelle Risiko einer Patientin bereits nach der ersten Applikation der Zytostatika beurteilen und geht

man davon aus, dass Erythropoietin die Erythrozytenverformbarkeit positiv beeinflusst, so könnte man Patientinnen mit einem höheren Anämierisiko bereits ab der ersten Zytostatikagabe mit Erythropoietin substituieren. Dadurch würde sich die Erythrozytenverformbarkeit verbessern und der vorzeitige Abbau der Erythrozyten wäre verlangsamt.

5. Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte statistisch signifikant belegt werden, dass verschiedene Chemotherapeutika nicht nur dazu in der Lage sind den Hb zu reduzieren, sondern auch die Verformbarkeit der Erythrozyten herabzusetzen.

Die Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit geschieht über verschiedene Mechanismen. Wie bereits erwähnt wurde verdankt der Erythrozyt seine enorme Verformbarkeit seinem besonderen Membranskelett [Chi 87, Moh 93]. Deshalb muss die Möglichkeit einer Reduktion der erythrozytären Verformbarkeit durch Interaktion mit den Membranproteinen in Betracht gezogen werden [Cha 86, Nas 93]. Wie sich statistisch signifikant belegen lässt, tritt eine deutliche Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit bereits unmittelbar nach Applikation der Zytostatika ein. Daher müssen etwaige ablaufende Reaktionen an der Zellmembran außerordentlich schnell vonstatten gehen. Dies spricht für einen radikalischen Prozess. Studien belegen, dass die Freisetzung von Radikalen die Verformbarkeit der Erythrozyten in kurzer Zeit herabsetzt [Mos 92]. Es ist bekannt dass freie Radikale zu einem Verlust an Spektrin und Bande-3-Protein führen [Cel 01, Sos 98]. Ursache ist die Ausbildung von Schwefelbrücken [Szw 03], die zur Aggregation der Membranproteine führt. Ein weiterer erythrotoxischer Effekt der freien Radikale ist die Oxidation der Doppellipidschicht der Membran [Szw 03]. Auch über diesen Mechanismus kann die Verformbarkeit der Erythrozyten herabgesetzt werden.

Für Carboplatin konnte in verschiedenen Studien belegt werden, dass es die Bildung freier Sauerstoffradikale induziert [Bla 02, Hus 01, Lin 99] und durch

Aktivierung von Makrophagen die Ausschüttung zytotoxischer Stoffe bewirkt [Pal 94]. Möglicherweise wird durch diesen Mechanismus auch die Membran der Erythrozyten geschädigt, was die Reduktion der Verformbarkeit verursacht. Da die Zellen jedoch dazu in der Lage sind, sich z.T. wieder zu erholen, muss davon ausgegangen werden, dass Reparaturmechanismen existieren, die als Antioxidantien die schädlichen Wirkungen der Sauerstoffradikale wieder neutralisieren. Jedoch müssen weitere Mechanismen existieren, die zur Abnahme der Erythrozytenverformbarkeit führen. So ist auch von Epirubicin bekannt, dass es die Bildung freier Radikale induziert [Kei 90, Oli 97, Sin 90, Si 90]. Die Membranschädigende Wirkung dieser Radikale ist in Studien belegt worden [Cot 98]. Unter Therapie mit Epirubicin wurde keine Erholung der Erythrozyten registriert. Die Freisetzung freier Radikale durch Epirubicin ist an das Vorhandensein zweiwertigen Eisens gebunden [Gra 87, Gra 89].

Die zytostatische Wirkung von Paclitaxel und von Docetaxel beruht auf der pathologischen Bindung und Stabilisierung von Mikrotubuli. Studien belegen, dass die Stabilisierung der Mikrotubuli die Rigidität der Zelle erhöht [Mic 95, Nik 99], wodurch die Verformbarkeit abnimmt. Außerdem wurden unspezifische Interaktionen zwischen Paclitaxel und der Phospholipiddoppelschicht der Zellmembran nachgewiesen [Zha 04].

Für Oxaliplatin konnte belegt werden, dass es mit Molekülen auf der Erythrozytenmembran interagiert und so zur hämolytischen Anämie führen kann [Che 04]. Ob dies auch für Carboplatin gilt ist allerdings nicht bekannt.

Wie in dieser Studie gezeigt, können sich die erythrotoxischen Wirkungen der Zytostatika bei Kombination addieren und damit die Erythrozytenverformbarkeit deutlicher mindern.

Bisher sind keine Mechanismen bekannt, über die Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil oder Gemcitabin eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit bewirken. Da jedoch gerade für Gemcitabin eine hohe erythrotoxische Potenz nachgewiesen werden konnte, müssen weiter Studien unternommen werden, um die Wirkweise von Gemcitabin zu erklären. Möglicherweise können in vitro Testungen die gefundene Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit verifizieren.

6. Zusammenfassung

Als Ursache der chemotherapieinduzierten Anämie galt bisher die Suppression des Knochenmarks, da es wegen seiner hohen Zellteilungsrate gegenüber Chemotherapeutika besonders sensibel ist. Legt man eine mittlere Erythrozytenlebensdauer von 120 Tagen zugrunde, so kann eine Anämie jedoch nicht ausreichend durch eine Knochenmarkssuppression erklärt werden. Es muss davon ausgegangen werden, dass im Verlauf einer Chemotherapie vorhandene Erythrozyten zugrunde gehen.

Für die bei der Behandlung des Ovarial-Ca verwendeten Chemotherapeutika Carboplatin, Paclitaxel und Gemcitabin konnte statistisch signifikant belegt werden, dass sie zu einer Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit führen. Es konnte experimentell nachgewiesen werden, dass diese signifikante Reduktion der Verformbarkeit bereits direkt nach Applikation der Chemotherapeutika einsetzt. Als Ursache kommt eine direkt erythrotoxische Wirkung der Zytostatika in Frage, die über radikalische Prozesse die Erythrozytenmembran schädigt oder über die Stabilisierung der Mikrotubuli die Rigidität der Erythrozyten erhöht. Weiterführende Studien zur Klärung des Wirkmechanismus sind jedoch von Nöten. Für die in der Ovar-Studie verwendete Kombination aller drei Medikamente konnte eine signifikante Reduktion des Hbs nachgewiesen werden, der in hohem Maße mit der Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit korreliert. Bei Carboplatin in Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel konnte dieser Trend ebenfalls beobachtet werden, auch wenn die Korrelation geringer ausfällt. Man muss daher annehmen, dass die postulierte Schädigung der Erythrozyten im Sinne einer Verschlechterung ihrer Verformbarkeit durch die Zytostatika als Ursache einer chemotherapieinduzierten Anämie in Frage kommt. Alle drei verwendeten Medikamente sind in der Lage die Thrombozytenzahl signifikant senken.

Für die bei der Behandlung des Mamma-Ca verwendeten Substanzen Epirubicin, Cyclophosphamid, 5-FU, Gemcitabin und Docetaxel konnte ebenfalls statistisch signifikant eine Reduktion der Verformbarkeit nachgewiesen werden. Die experimentellen Beobachtungen belegen eine signifikante Reduktion bereits direkt im Anschluss an die Chemotherapeutikagabe. Ursache könnte auch hier eine direkt toxische Wirkung der Zytostatika auf die Erythrozyten sein. Radikalische Prozesse könnten die Erythrozytenmembran schädigen und die Stabilisierung der Mikrotubuli die Rigidität der Erythrozyten erhöhen. Weiterführende Studien sind jedoch nötig, um den ursächlichen Mechanismus zu klären. Alle verabreichten Zytostatika waren in der Lage, den Hb signifikant zu senken. Bei den Kombinationen Epirubicin und Cyclophosphamid sowie Epirubicin, Cyclophosphamid und 5-FU zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen Hb-Reduktion und Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit. Bei Therapie nach dem GeDoc-Schema fällt die Korrelation etwas geringer aus. Man kann annehmen, dass eine direkt toxische Wirkung der Zytostatika eine Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit bewirkt und so zur Reduktion des Hb führt. Der Einfluss der Chemotherapeutika auf die Thrombozytenzahl ist statistisch nicht signifikant. Desweiteren konnte beobachtet werden, dass auch eine Radiatio die Erythrozytenverformbarkeit negativ beeinflusst.

Wie durch diese Studie statistisch signifikant belegt wurde, kann das individuelle Risiko einer Patientin im Verlaufe einer Chemotherapie eine Anämie zu entwickeln, bereits aus der Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit am ersten Zyklus abgeschätzt werden. Es lässt sich also anhand einer vergleichenden Messung vorhersagen, ob eine Patientin von einer Hb-Reduktion betroffen sein wird oder nicht. Es wurde jedoch kein Proportionalitätsfaktor gefunden, der es erlaubt vorherzusagen, wie hoch diese Hb-Reduktion ausfallen wird. Es lässt sich also nicht sagen, wie viel Prozent Reduktion der Erythrozytenverformbarkeit zu einer Hb – Reduktion von z.B. 1 mg/dl führen.

In dieser Studie konnten Einzelfälle beobachtet werden, bei denen eine Substitutionstherapie mit Erythropoietin nötig war. Dabei konnte ein positiver Einfluss von Erythropoietin auf die Erythrozytenverformbarkeit nachgewiesen werden, der auf der Ausschüttung junger Erythrozyten aus dem Knochenmark beruht. Diese waren noch keinem oxidativen Stress ausgesetzt und haben daher eine erhöhte Verformbarkeit. Kennt man das Risiko einer Patientin eine chemotherapieinduzierte Anämie zu entwickeln, so könnte man diese durch eine begleitende frühzeitige Erythropoietinsubstitution verhindern oder abschwächen. Weiterführende Studien sind jedoch nötig, um diese Beobachtungen zu verifizieren.

7. Anhang

7.1 Wertetabellen

Wertetabelle für das Cmono-Schema												
Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE				Prozent des Ausgangswertes							
	Erythrozytenverformbar Prae	Erythrozytenverformbar Post	Hb mg/dl	Thrombos 10 ³ /µl	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant	Differenz Hb - Prae
16	0,153	0,143	12,1	303	100,00%	1	93,46%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,135	0,129	12,5	224	88,26%	1	84,31%	103,31%	1	73,93%	1	0,1505
	0,132	0,125	12,3	213	86,27%	1	81,70%	101,65%	1	70,30%	1	0,1538
	0,153	0,152	13,1	227	100,00%	1	86,27%	108,26%	1	74,92%	1	0,0826
22	0,14	0,134	11,4	434	100,00%	1	95,71%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,1	0,089	10,2	391	71,43%	1	63,57%	89,47%	1	90,09%	1	0,1804
	0,119	0,101	10,9	226	83,00%	1	72,14%	95,61%	1	52,07%	1	0,1061
	0,119	0,115	10,7	188	83,00%	1	82,14%	93,86%	1	43,32%	1	0,0886
	0,113	0,099	10,9	143	80,71%	1	70,71%	95,61%	1	32,95%	1	0,149
	0,101	0,096	11,5	374	72,14%	1	69,29%	100,88%	1	86,18%	1	0,2874
24	0,147	0,14	10,6	459	100,00%	1	95,24%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,153	0,147	10,1	152	104,08%	1	100,00%	95,28%	1	33,12%	1	-0,088
	x	x	10,5	277	x	x	x	99,06%	1	60,35%	1	x
	0,135	0,114	10,4	234	91,83%	1	77,55%	98,11%	1	50,98%	1	0,0628
	0,12	0,105	10,6	180	81,63%	1	71,43%	100,00%	1	39,22%	1	0,1837
	0,123	0,116	10,2	242	83,67%	1	78,91%	96,23%	1	52,72%	1	0,1256
27	0,122	0,117	11,7	264	100,00%	1	95,90%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,121	0,121	11,7	124	99,18%	1	99,18%	100,00%	1	46,97%	1	0,0082
	0,122	0,118	11,9	99	100,00%	1	96,72%	101,71%	1	37,50%	1	0,0171
	0,129	0,124	12,3	127	105,74%	1	101,64%	105,13%	1	48,11%	1	-0,0061
	0,129	0,124	12,3	151	105,74%	1	101,64%	105,13%	1	57,20%	1	-0,0061
	0,131	0,125	12,3	163	107,38%	1	102,46%	105,13%	1	61,74%	1	-0,0225
Durchschnitt					100,00%		95,08%	100,00%		100,00%		0,08665294
nicht signifikant					90,74%		86,77%	97,02%		61,03%		
x = fehlender Wert					90,42%		83,52%	99,51%		55,06%		
					95,64%		86,90%	101,34%		54,33%		
					89,36%		81,26%	100,25%		43,12%		
					87,73%		83,55%	100,75%		66,88%		
Standardabweichung					0,00%		1,11%	0,00%		0,00%		
					14,47%		17,06%	6,01%		25,74%		
$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$					8,32%		12,39%	2,88%		13,87%		
					9,11%		10,45%	6,55%		14,08%		
					14,19%		17,65%	4,76%		12,59%		
					17,97%		17,07%	4,45%		17,31%		
(-) 99%-Konfidenzintervall					100,00%			100,00%		100,00%		4 Werte bei p = 0.01
					48,48%			79,46%		-14,13%		5,84
					42,78%			91,11%		14,54%		3 Werte bei p = 0.01
					69,05%			82,22%		13,21%		9,92
					8,07%			72,96%		-28,97%		
					-15,17%			73,25%		-32,27%		
(+) 99% Konfidenzintervall					100,00%			100,00%		100,00%		0,009005
					132,99%			114,57%		136,19%		Varianz
					138,06%			107,91%		95,57%		0,0230153
					122,23%			120,46%		95,46%		Mittlerer Fehler
					170,65%			127,54%		115,22%		3,7650172
					190,63%			126,24%		166,03%		Testgröße
												P < 0.01

Wertetabelle für das TCP-Schema

Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE			Prozent des Ausgangswertes								Differenz Hb - Prae
	Erythrozytenverformbarkeit Prae	Erythrozytenverformbarkeit Post	Hb mg/dl	Thrombos 10 ³ /µl	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant	
3	0,137	0,129	10,3	751	100,00%	1	94,16%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,104	0,104	9,4	431	75,91%	1	75,91%	91,26%	1	57,39%	1	0,1535
	0,129	0,119	10	256	94,16%	1	86,86%	97,09%	1	34,09%	1	0,0293
	0,157	0,14	10,8	174	114,60%	1	102,19%	104,85%	1	23,17%	1	-0,0975
	0,144	0,132	11,6	249	105,11%	1	96,33%	112,62%	1	33,16%	1	0,0751
	0,125	0,108	10,6	169	91,24%	1	78,83%	102,91%	1	22,50%	1	0,1167
4	0,171	0,157	13,5	343	100,00%	1	91,81%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,14	0,129	12,9	336	81,87%	1	75,44%	95,56%	1	97,96%	1	0,1369
	0,116	0,11	11,7	289	67,83%	1	64,33%	86,67%	1	84,26%	1	0,1834
	0,096	0,082	11,1	264	56,14%	1	47,95%	82,22%	1	76,97%	1	0,2608
	0,097	0,087	11,6	257	56,73%	1	50,88%	85,93%	1	74,93%	1	0,282
	0,087	0,074	11,2	254	50,88%	1	43,27%	82,96%	1	74,05%	1	0,3208
5	0,165	0,159	11,8	387	100,00%	1	96,36%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,134	0,117	10,9	210	81,21%	1	70,91%	92,37%	1	54,26%	1	0,1116
	0,132	0,124	10,1	407	80,00%	1	75,15%	85,59%	1	105,17%	1	0,0539
	0,129	0,122	9,8	279	78,18%	1	73,94%	83,05%	1	72,09%	1	0,0487
	0,109	0,1	9,5	207	66,06%	1	60,61%	80,51%	1	53,49%	1	0,1445
	x	x	8,9	255	x	x	x	74,38%	1	65,89%	1	x
20	0,136	0,119	11	183	100,00%	1	87,50%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,128	0,112	12	177	94,12%	1	82,33%	109,09%	0	96,72%	1	0,1497
	x	x	11,7	141	x	x	x	106,36%	0	77,05%	1	x
	0,126	0,119	11,9	106	92,65%	1	87,50%	108,18%	1	57,92%	1	0,1553
	0,128	x	12	177	94,12%	1	x	109,09%	1	96,72%	1	0,1497
	0,118	0,099	12,3	138	86,76%	1	71,22%	111,82%	1	75,41%	1	0,2506
21	0,142	0,137	10,2	464	100,00%	1	88,39%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,118	0,101	10,1	258	83,10%	1	65,16%	99,02%	1	55,60%	1	0,1592
	0,114	x	9,5	136	80,28%	1	x	93,14%	1	29,31%	1	0,1286
	0,174	0,149	12	130	122,54%	1	104,93%	117,65%	1	28,02%	1	-0,0489
	0,13	0,115	13,2	118	91,55%	1	74,19%	129,41%	1	25,43%	1	0,3786
	0,137	0,126	11,3	173	96,48%	1	81,29%	110,78%	1	37,28%	1	0,143
46	0,143	0,133	13,2	326	100,00%	1	93,01%	100,00%	1	100,00%	1	
	0,135	0,129	12,6	308	94,41%	1	90,21%	95,43%	1	94,48%	1	0,0104
	0,121	0,121	11,7	165	84,62%	1	84,62%	88,64%	1	50,61%	1	0,0402
	0,162	0,157	12,2	131	113,29%	1	109,79%	92,42%	1	40,18%	1	-0,2087
	0,115	0,111	11,7	200	80,42%	1	77,62%	88,64%	1	61,35%	1	0,0822
	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Durchschnitt				100,00%		91,87%	100,00%		100,00%		0,119503704	
nicht signifikant				85,10%		76,66%	97,13%		76,07%			
x = fehlender Wert				81,38%		77,74%	92,92%		63,42%			
				96,23%		87,72%	98,06%		49,73%			
				82,33%		71,93%	101,03%		57,51%			
				81,34%		68,65%	96,57%		55,03%			
Standardabweichung				0,00%		3,40%	0,00%		0,00%			
				7,51%		8,76%	6,47%		22,31%			
				9,49%		10,28%	7,86%		30,17%			
				25,56%		23,51%	14,42%		22,70%			
				18,26%		17,36%	19,01%		26,43%			
				20,69%		17,46%	16,97%		23,81%			
(-) 99%-Konfidenzintervall				100,00%			100,00%		100,00%			
				72,75%			86,49%		39,37%			
				61,85%			79,98%		13,78%			
				54,18%			74,33%		12,37%			
				52,29%			69,73%		14,02%			
				20,92%			61,63%		6,04%			
(+) 99%-Konfidenzintervall				100,00%			100,00%		100,00%			
				97,46%			107,76%		112,77%			
				98,49%			105,85%		113,05%			
				138,29%			121,79%		87,08%			
				112,57%			132,31%		101,00%			
				141,76%			131,49%		104,01%			
											0,01571893	Varianz
											0,02412646	Mittlerer Fehler
											4,95281133	Testgröße
											P = 0,001	

Wertetabelle für das Ovar-Schema

Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE				Prozent des Ausgangswertes							Differenz Hb - Prae		
	Erythrozytenverformbar Prae	Erythrozytenverformbar Post	Hb mg/dl	Thrombos 10 ³ µl	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant			
8	0,194	0,178	12,2	404	100,00%		1	91,75%	100,00%	1	100,00%	1		
	x	x	13	306	x	x	x	106,56%	1	75,74%	1	x		
	0,185	0,178	12,4	570	95,36%		1	91,75%	101,64%	1	141,09%	1	0,0628	
	0,206	0,205	12,4	445	106,19%		1	105,67%	101,64%	1	110,15%	1	-0,0455	
	0,162	0,15	11,1	380	83,51%		1	77,52%	90,98%	1	94,06%	1	0,0747	
	0,161	0,162	10,5	265	82,99%		1	83,51%	86,07%	1	65,59%	1	0,0308	
	0,139	0,138	10,1	215	71,65%		1	71,13%	82,79%	1	53,22%	1	0,1114	
	x	x	11,8	512	x	x	x	96,73%	1	126,73%	1	x		
	0,108	0,09	9,2	149	55,67%		1	46,39%	75,41%	1	36,88%	1	0,1974	
	0,139	0,119	10,4	452	71,65%		1	61,34%	85,25%	1	111,88%	1	0,136	
	Erypogabe	0,114	0,107	8,8	279	58,76%		1	55,15%	72,13%	1	69,06%	1	0,1337
		0,096	0,093	10	432	49,48%		1	47,94%	81,97%	1	106,93%	1	0,3249
12	0,165	0,157	13,1	338	100,00%		1	95,15%	100,00%	1	100,00%	1		
	0,173	0,156	13,3	292	104,85%		1	94,55%	101,53%	1	86,39%	1	-0,0332	
	0,154	0,149	12,2	149	93,33%		1	90,30%	93,13%	1	44,08%	1	-0,002	
	0,154	0,138	13,1	708	93,33%		1	83,64%	100,00%	1	209,47%	1	0,0667	
	0,147	0,136	12,1	317	89,09%		1	82,42%	92,37%	1	93,79%	1	0,0328	
	0,138	0,127	11,9	418	83,64%		1	76,97%	90,84%	1	123,67%	1	0,072	
	0,119	0,109	11,2	337	72,12%		1	66,06%	85,50%	1	99,70%	1	0,1338	
	0,139	0,152	11	425	96,36%		1	92,12%	83,97%	1	125,74%	1	-0,1239	
	0,134	x	11	135	81,21%		1	x	83,97%	1	39,94%	1	0,0276	
	0,136	0,135	11,3	419	82,42%		1	81,82%	86,26%	1	123,96%	1	0,0384	
	0,121	0,111	11,9	310	73,33%		1	67,27%	90,84%	1	91,72%	1	0,1751	
	x	x	12,1	469	x	x	x	92,37%	1	138,76%	1	x		
	37	0,16	0,154	13,2	353	100,00%		1	93,33%	100,00%	1	100,00%	1	
		0,172	0,169	15	515	107,50%		1	102,42%	113,64%	1	145,89%	1	0,0614
		0,141	0,133	12,9	361	88,13%		1	80,61%	97,73%	1	102,27%	1	0,056
0,139		0,133	13,6	381	86,88%		1	80,61%	103,03%	1	107,93%	1	0,1615	
0,144		0,131	12,4	453	90,00%		1	80,00%	93,94%	1	128,33%	1	0,0394	
0,129		0,128	11,9	678	80,63%		1	77,58%	90,15%	1	192,07%	1	0,0952	
0,122		0,118	11,7	333	76,25%		1	71,52%	88,64%	1	94,33%	1	0,1239	
0,122		0,121	11,8	436	76,25%		1	73,33%	89,39%	1	123,51%	1	0,1314	
0,119		0,1	11,4	390	74,38%		1	60,61%	86,36%	1	110,48%	1	0,1198	
0,11		0,099	12,2	423	68,75%		1	61,88%	92,42%	1	119,83%	1	0,2367	
0,091		0,083	11	365	56,88%		1	51,88%	83,33%	1	103,40%	1	0,2645	
0,129		0,118	12,6	339	80,63%		1	71,52%	95,45%	1	96,03%	1	0,1482	
Durchschnitt					100,00%			93,41%	100,00%		100,00%		0,096393333	
					106,18%			98,49%	107,24%		102,67%			
nicht signifikant					92,27%			87,55%	97,50%		95,81%			
x = fehlender Wert					95,47%			89,97%	101,56%		142,52%			
					87,53%			79,91%	92,43%		105,39%			
					82,42%			79,35%	89,02%		127,11%			
					73,34%			69,57%	85,64%		82,42%			
					86,31%			82,73%	90,03%		125,33%			
					70,42%			53,50%	81,91%		62,49%			
					74,27%			68,35%	87,96%		118,56%			
					62,99%			58,10%	82,10%		88,06%			
					65,06%			59,73%	89,93%		113,91%			
Standardabweichung					0,00%			1,70%	0,00%		0,00%			
					1,87%			5,56%	6,08%		37,80%			
					3,73%			6,06%	4,26%		48,83%			
					9,83%			13,68%	1,52%		57,99%			
					3,51%			2,55%	1,48%		19,86%			
					1,58%			3,61%	2,38%		63,31%			
					2,53%			3,05%	2,93%		25,43%			
					14,22%			13,29%	6,40%		1,65%			
					13,22%			10,06%	5,76%		41,64%			
					7,20%			11,67%	3,88%		6,14%			
					9,00%			8,11%	9,42%		17,46%			
					22,03%			16,67%	7,06%		22,20%			
(-)99%-Konfidenzintervall					100,00%				100,00%		100,00%			
					21,77%				72,40%		-113,84%			
					70,92%				73,10%		-183,83%		3 Werte bei p = 0.01	
					39,16%				92,87%		-189,63%		9,92	
					67,41%				83,95%		-8,38%		2 Werte bei p = 0.01	
					73,35%				74,26%		-235,49%		63,7	
					58,84%				68,88%		-63,21%			
					-554,20%				53,35%		115,88%			
					-5,31%				48,94%		-176,04%			
					33,02%				65,75%		83,39%			
					11,42%				28,17%		-11,94%			
					-927,07%				49,48%		-13,26%			
(+)99%-Konfidenzintervall					100,00%				100,00%		100,00%			
					190,58%				142,09%		319,19%			
					113,63%				121,90%		375,46%		0,00861128 Varianz	
					151,77%				110,24%		474,67%		0,01894233 Mittlerer Fehler	
					107,66%				100,91%		219,16%		5,888907 Testgröße	
					91,49%				103,78%		489,71%		P < 0,001	
					87,84%				102,41%		228,05%			
					726,81%				126,71%		134,77%			
					146,15%				114,89%		300,91%			
					115,53%				110,20%		153,72%			
					114,56%				136,03%		188,06%			
					1057,18%				130,38%		241,07%			

Wertetabelle für das Ec-Schema (3 Zyklen)

Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE			Prozent des Ausgangswertes								Differenz Hb - Prae
	Erythrozytenverformbarkei Prae	Hb Post	Thrombos 10 ³ µl	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant		
18	0,126	0,117	13,2	246	100,00%		92,86%	100,00%		100,00%		
	0,123	0,116	12,9	327	97,62%	0	92,06%	97,73%	1	132,93%	1	0,0011
	0,1	0,093	12,8	335	79,37%	1	73,81%	96,97%	1	136,18%	1	0,176
28	0,117	0,106	13,5	318	100,00%		90,60%	100,00%		100,00%		
	0,105	0,102	12,5	406	89,74%	1	87,18%	92,59%	1	127,67%	1	0,0283
	0,091	0,084	11,5	274	77,78%	1	71,79%	85,19%	1	86,16%	1	0,0741
34	0,163	0,151	13	162	100,00%		92,64%	100,00%		100,00%		
	0,139	0,132	11,3	284	85,28%	1	80,98%	86,92%	1	175,31%	1	0,0164
	0,122	0,115	10,9	251	74,83%	1	70,53%	83,83%	1	154,93%	1	0,09
44	0,106	0,1	11,8	237	100,00%		94,34%	100,00%		100,00%		
	0,09	0,09	10,4	400	84,91%	1	84,91%	88,14%	1	168,78%	1	0,0323
	0,083	0,085	9,1	334	78,31%	1	80,19%	77,12%	0	140,93%	1	-0,0119
48	0,169	0,157	13,2	396	100,00%		92,90%	100,00%		100,00%		
	0,151	0,146	12,5	502	89,35%	1	86,39%	94,70%	1	126,77%	1	0,0535
	0,139	0,134	12,3	457	82,25%	1	79,29%	93,18%	1	115,40%	1	0,1093
49	0,161	0,156	14,1	213	100,00%		96,89%	100,00%		100,00%		
	0,136	0,132	12,9	403	84,47%	1	81,99%	91,49%	1	189,20%	1	0,0702
	0,126	0,124	13,3	379	78,26%	1	77,02%	94,33%	1	177,93%	1	0,1607
51	0,101	0,098	9,1	228	100,00%		97,03%	100,00%		100,00%		
	0,096	0,089	10,4	382	95,05%	1	88,12%	114,29%	0	167,54%	1	0,1924
	0,095	0,081	9,7	664	94,06%	0	80,20%	106,59%	0	291,23%	0	0,1253
Durchschnitt					100,00%		93,89%	100,00%		100,00%		0,07985
nicht signifikant					89,49%		85,95%	95,12%		155,46%		
x = fehlender Wert					80,70%		76,12%	91,03%		157,54%		
Standardabweichung					0,00%		2,36%	0,00%		0,00%		
					5,18%		3,77%	9,22%		25,69%		7 Werte bei p = 0.01
					6,29%		4,07%	9,76%		63,70%		3,71
(-)-99%-Konfidenzintervall					100,00%		90,58%	100,00%		100,00%		
					82,22%		80,66%	82,19%		119,44%		0,00429607 Varianz
					71,88%		70,42%	77,34%		65,41%		0,01751748 Mittlerer Fehler
(+)-99%-Konfidenzintervall					100,00%		97,21%	100,00%		100,00%		P < 0,001
					96,75%		91,23%	108,05%		191,48%		
					89,51%		81,82%	104,72%		249,67%		

Wertetabelle für das Ec-Schema (4 Zyklen)

Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE				Prozent des Ausgangswertes							Differenz Hb - Prae
	Erythrozytenverformbarkeit Prae	Erythrozytenverformbarkeit Post	Hb mg/dl	Thrombos 10 ³ /µl	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant	
1	0,201	0,197	15	244	100,00%		98,01%	100,00%		100,00%		
	x	x	13,4	353		x	89,33%		0	144,67%	1	x
	0,148	0,118	13,3	393	73,63%		58,71%	88,67%	0	161,07%	1	0,1504
	0,143	0,124	12,7	283	71,14%		61,69%	84,67%	0	115,98%	1	0,1353
2	0,217	0,203	12,7	596	100,00%		94,47%	100,00%		100,00%		
	0,185	0,175	11,6	696	85,25%	0	80,65%	91,34%	0	116,78%	1	0,0609
	0,152	0,146	10,7	308	70,05%	0	67,28%	84,25%	0	51,68%	0	0,142
	0,144	0,144	10,5	755	66,36%	0	66,36%	82,68%	0	126,68%	1	0,1632
6	0,141	0,131	13,3	252	100,00%		92,91%	100,00%		100,00%		
	0,143	0,135	13,3	268	101,42%	0	95,74%	100,00%	1	106,35%	0	-0,0142
	0,135	0,13	11,6	409	95,75%	0	92,20%	87,22%	0	162,30%	1	-0,0853
	0,112	0,108	11,8	382	79,43%	1	76,60%	88,72%	1	151,59%	1	0,0929
11	0,175	0,171	13,7	216	100,00%		97,71%	100,00%		100,00%		
	0,165	0,153	13,7	329	94,29%	1	87,43%	100,00%	1	152,31%	1	0,0571
	0,161	0,152	13,2	316	92,00%	1	86,86%	96,35%	1	146,30%	1	0,0435
	0,15	0,141	13,1	313	85,71%	1	80,57%	95,62%	1	144,91%	1	0,0991
15	0,171	0,168	12,5	303	100,00%		98,25%	100,00%		100,00%		
	0,155	0,148	12,5	316	90,64%	1	86,55%	100,00%	1	104,29%	0	0,0936
	0,131	0,13	11,8	292	76,61%	0	76,02%	94,40%	1	96,37%	0	0,1779
	0,158	0,149	12,5	328	92,40%	0	87,13%	100,00%	0	108,25%	1	0,076
17	0,156	0,142	12,7	335	100,00%		91,03%	100,00%		100,00%		
	0,135	0,128	12,2	500	86,54%	0	82,05%	96,06%	1	149,25%	1	0,0952
	0,132	x	11,8	468	84,62%	1	x	92,91%	1	139,70%	1	0,0829
	0,111	0,11	10,7	403	71,15%	0	70,51%	84,25%	0	120,30%	1	0,131
23	0,158	0,158	12,9	196	100,00%		100,00%	100,00%		100,00%		
	0,15	0,143	12,7	317	94,94%	1	90,51%	98,45%	1	161,73%	1	0,0351
	0,157	0,151	12,8	260	99,37%	0	95,57%	99,22%	0	132,63%	1	-0,0015
	0,152	0,148	12,2	381	96,20%	0	93,67%	94,57%	1	194,39%	1	-0,0163
25	0,148	0,145	13	293	100,00%		97,97%	100,00%		100,00%		
	0,133	0,129	12,2	383	89,86%	1	87,16%	93,85%	0	130,72%	1	0,0399
	0,13	x	12,4	329	87,84%	1	x	95,38%	1	112,29%	1	0,0754
	0,126	0,118	12,3	381	85,14%	1	79,73%	94,62%	1	130,03%	1	0,0948
26	0,123	0,114	13,8	46	100,00%		92,68%	100,00%		100,00%		
	0,111	0,106	13,1	177	90,24%	1	86,19%	94,93%	1	384,78%	0	0,0469
	0,116	0,106	13,6	158	94,31%	0	86,19%	98,55%	1	343,48%	0	0,0424
	0,117	0,113	12,3	299	95,12%	0	91,97%	89,13%	1	650,00%	0	-0,0599
29	0,165	0,162	13	332	100,00%		98,18%	100,00%		100,00%		
	0,162	0,159	12,9	304	98,18%	1	96,36%	99,23%	1	91,57%	0	0,0105
	0,152	0,144	12,6	331	92,12%	1	87,27%	96,92%	1	99,70%	1	0,048
	0,143	0,136	12	317	86,67%	1	82,42%	92,31%	1	95,48%	1	0,0564

30	0,135	0,124	11,5	349	100,00%		91,85%	100,00%		100,00%		
	0,127	0,119	11,2	547	94,07%	1	88,15%	97,39%	1	156,73%	1	0,0332
	0,119	0,107	11	324	88,15%	1	79,26%	95,65%	1	92,84%	0	0,075
	x	x	11,3	455	x	x	x	98,26%	0	130,37%	1	x
32	0,112	0,108	14,5	221	100,00%		96,43%	100,00%		100,00%		
	0,117	0,109	14,7	249	104,46%	0	97,32%	101,38%	0	112,67%	1	-0,0308
	0,088	0,081	13,3	207	78,51%	0	72,32%	91,72%	1	93,67%	0	0,1321
	0,101	0,098	14,1	216	90,18%	1	87,50%	97,24%	0	97,74%	1	0,0706
33	0,112	0,1	14,3	214	100,00%		89,29%	100,00%		100,00%		
	0,107	0,098	13,9	257	95,54%	1	87,50%	97,20%	1	120,09%	1	0,0166
	0,101	0,09	13,5	317	90,18%	1	80,36%	94,41%	1	148,13%	1	0,0423
	0,093	0,09	12,9	261	83,04%	1	80,36%	90,21%	1	121,96%	1	0,0717
36	0,156	0,15	13,1	280	100,00%		96,15%	100,00%		100,00%		
	0,16	0,152	13,4	435	102,56%	0	97,44%	102,29%	0	155,36%	1	-0,0027
	0,144	0,137	12,5	476	92,31%	1	87,82%	95,42%	1	170,00%	1	0,0311
	0,134	0,13	12,2	475	85,90%	1	83,33%	93,13%	1	169,64%	1	0,0723
39	0,201	0,187	14,7	177	100,00%		93,03%	100,00%		100,00%		
	0,152	0,149	13,1	418	75,62%	0	74,13%	89,12%	0	236,16%	0	0,135
	0,137	0,132	12,7	360	68,16%	0	65,67%	86,39%	0	203,39%	0	0,1823
	0,133	0,131	10,8	269	66,17%	0	65,17%	73,47%	0	151,98%	1	0,073
40	0,149	0,139	13,9	189	100,00%		93,28%	100,00%		100,00%		
	0,137	0,128	13,2	338	91,95%	1	85,91%	94,96%	1	189,42%	1	0,0301
	0,14	0,14	13,5	313	93,96%	0	93,96%	97,12%	1	165,61%	1	0,0316
	0,13	0,129	12,6	269	87,25%	1	86,58%	90,65%	1	142,33%	1	0,034
42	0,099	0,089	13,9	187	100,00%		89,90%	100,00%		100,00%		
	0,087	0,074	13,3	249	87,88%	0	74,75%	95,68%	1	133,16%	1	0,078
	0,083	0,079	12,9	264	83,84%	1	79,80%	92,81%	1	141,18%	1	0,0897
	0,092	0,082	13,1	283	92,93%	0	82,83%	94,24%	1	151,34%	1	0,0131
45	0,134	0,132	10,9	345	100,00%		98,51%	100,00%		100,00%		
	0,141	0,134	11,5	472	105,22%	0	100,00%	105,50%	0	136,81%	1	0,0028
	0,132	0,129	12,3	338	98,51%	0	96,27%	112,84%	0	97,97%	0	0,1433
	0,136	0,13	11,4	410	101,49%	0	97,01%	104,59%	0	118,84%	1	0,031
				Durchschnitt	100,00%		94,98%	100,00%		100,00%		0,06208654
				nicht signifikant	93,45%		88,11%	97,04%		154,60%		
				x = fehlender Wert	86,66%		81,60%	94,46%		142,13%		
					84,49%		80,79%	91,58%		162,32%		
				Standardabweichung	0,00%		3,32%	0,00%		0,00%		
					7,64%		7,60%	4,39%		66,68%		18 Werte bei p = 0.01
					9,61%		11,27%	6,25%		62,42%		2.9
					10,52%		10,09%	7,22%		124,21%		17 Werte bei p = 0.01
												2.92
												16 Werte bei p = 0.01
												2.95
				(-99%-Konfidenzintervall	100,00%		92,71%	100,00%		100,00%		
					88,04%		82,73%	94,04%		109,02%		
					80,09%		73,29%	90,18%		99,46%		
					77,04%		73,65%	86,64%		77,42%		
				(+99%-Konfidenzintervall	100,00%		97,25%	100,00%		100,00%		
					98,86%		93,49%	100,04%		200,18%		
					93,23%		89,91%	98,73%		184,79%		
					91,94%		87,93%	96,51%		247,23%		
												0,0033621 Varianz
												0,0080409 Mittlerer Fehler
												7,7213722 Testgröße
												P < 0,001

Wertetabelle für das Ec-Schema (6 Zyklen)

Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE			Prozent des Ausgangswertes								Differenz Hb - Prae
	Erythrozytenverformbarkeit Prae	Erythrozytenverformbarkeit Post	Hb mg/dl	Thrombos 10 ³ µl	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant	
31	0,144	0,127	13,2	405	100,00%		93,38%	100,00%		100,00%		
	0,142	0,129	13	580	98,61%	1	94,85%	98,48%	1	143,21%	1	-0,0013
	x	x	12,7	453	x	x	x	96,21%	1	111,85%	1	x
	0,121	0,115	11,2	440	84,03%	1	79,86%	84,85%	1	108,64%	1	0,0082
	0,109	0,103	11,1	385	75,69%	1	71,53%	84,09%	1	92,06%	1	0,084
	0,098	0,083	10,8	323	68,06%	1	57,34%	81,82%	1	75,75%	1	0,1376
35	0,163	0,159	14,3	304	100,00%		97,55%	100,00%		100,00%		
	0,146	0,139	14,4	363	89,57%	1	85,28%	100,70%	1	119,41%	1	0,1113
	0,138	0,123	12,8	333	84,66%	1	75,46%	89,51%	1	109,54%	1	0,0485
	0,132	0,128	13,8	312	80,98%	1	78,53%	96,50%	1	102,63%	1	0,1552
	0,113	0,11	12,2	293	69,33%	1	67,48%	85,31%	1	96,38%	1	0,1598
	0,109	0,106	11,9	277	66,87%	1	65,03%	83,22%	1	91,12%	1	0,1635
38	0,159	0,15	14,4	282	100,00%		94,34%	100,00%		100,00%		
	0,152	0,149	14,1	442	95,60%	1	93,71%	97,92%	1	156,74%	1	0,0232
	0,151	0,131	14	290	94,97%	1	82,39%	97,22%	1	102,84%	1	0,0225
	0,129	0,124	13,7	364	81,13%	1	77,99%	95,14%	1	129,08%	1	0,1401
	0,119	0,113	13,7	355	74,84%	1	71,07%	95,14%	1	125,89%	1	0,203
	0,116	0,107	13,2	239	72,96%	1	67,30%	91,67%	1	84,75%	1	0,1871
Durchschnitt					100,00%		95,09%	100,00%		100,00%		0,10305
nicht signifikant					94,59%		91,28%	99,03%		139,79%		
x = fehlender Wert					89,82%		78,93%	94,31%		108,08%		
					82,05%		78,79%	92,16%		113,45%		
					73,29%		70,03%	88,18%		104,78%		
					69,30%		63,22%	85,57%		83,87%		
Standardabweichung					0,00%		2,18%	0,00%		0,00%		
					4,60%		5,23%	1,47%		18,90%		
$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{m}}$					7,29%		4,90%	4,19%		4,68%		
					1,72%		0,96%	6,37%		13,87%		
					3,45%		2,22%	6,06%		18,41%		
					3,23%		5,22%	5,33%		7,72%		
(-99%-Konfidenzintervall					100,00%		82,58%	100,00%		100,00%		2 Werte bei p = 0.01
					68,23%		61,34%	90,61%		31,55%		63,7
					-238,56%		-141,80%	70,31%		81,27%		3 Werte bei p = 0.01
					72,20%		73,28%	55,68%		34,04%		9,92
					53,51%		57,33%	53,48%		-0,67%		
					50,81%		33,33%	55,05%		39,64%		
(+99%-Konfidenzintervall					100,00%		107,60%	100,00%		100,00%		
					120,96%		121,22%	107,45%		248,03%		0,00502859 Varianz
					418,19%		299,65%	118,31%		134,88%		0,01895217 Mittlerer Fehler
					91,89%		84,31%	128,65%		192,86%		5,43737163 Testgröße
					93,06%		82,73%	122,88%		210,23%		
					87,78%		93,12%	116,09%		128,10%		P < 0,001

Wertetabelle für das FEC-Schema

Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE				Prozent des Ausgangswertes							Differenz Hb - Prae
	Erythrozytenverformbar Prae	verformbar Post	Hb mg/dl	Thrombos 10 ³ µl	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant	
7	0,16	0,154	13,5	258	100,00%		96,25%	100,00%		100,00%		
	0,153	0,144	13,3	300	95,63%	0	90,00%	98,52%	1	193,80%	1	0,0289
	0,148	0,139	12,8	543	92,50%	0	86,88%	94,81%	1	210,47%	0	0,0231
	x	0,129	13,7	276			80,63%	101,48%	1	106,98%	1	1,0148
	0,137	0,129	12,8	332	85,63%	1	80,63%	94,81%	1	128,68%	1	0,0918
	0,112	0,104	12,5	430	70,00%	1	65,00%	92,59%	1	166,67%	1	0,2259
9	0,203	0,184	12,6	483	100,00%		90,64%	100,00%		100,00%		
	0,18	0,167	12,4	425	88,67%	1	82,27%	98,41%	1	87,99%	1	0,0974
	0,165	0,143	12	364	81,28%	1	66,51%	95,24%	1	75,36%	1	0,1396
	0,148	0,14	12,6	331	68,84%	1	65,12%	98,41%	1	68,53%	1	0,2957
	0,108	0,095	12,5	302	50,23%	1	44,19%	99,21%	1	62,53%	1	0,4898
	0,12	0,113	11	329	55,81%	1	52,56%	87,30%	1	68,12%	1	0,3149
10	0,128	0,116	13,3	214	100,00%		90,63%	100,00%		100,00%		
	0,105	0,082	13	255	86,55%	1	64,06%	97,74%	1	119,16%	1	0,1119
	0,11	0,097	10,3	301	75,78%	1	75,78%	77,44%	0	140,65%	1	0,0166
	0,104	0,099	12,8	171	81,25%	1	77,34%	96,24%	1	79,91%	1	0,1499
	0,098	0,095	11,5	202	76,56%	1	74,22%	86,47%	1	94,39%	1	0,0991
	0,085	0,08	10,2	341	66,41%	1	62,50%	76,69%	1	159,35%	1	0,1028
19	0,155	0,122	13,3	277	100,00%		78,71%	100,00%		100,00%		
	0,128	0,124	11,4	410	82,58%	1	83,78%	85,71%	0	148,01%	1	0,0313
	0,126	0,113	11,6	343	81,29%	1	72,90%	87,22%	1	123,83%	1	0,0593
	0,148	0,135	13,6	256	95,48%	1	87,10%	102,26%	1	92,42%	1	0,0678
	0,138	0,128	12	426	89,03%	1	82,58%	90,23%	1	153,79%	1	0,012
	0,132	0,127	11,7	346	85,16%	1	81,94%	87,97%	1	124,91%	1	0,0281
41	0,161	0,16	13,3	418	100,00%		99,38%	100,00%		100,00%		
	0,137	0,122	12,8	644	85,09%	1	75,78%	96,24%	1	154,07%	1	0,1115
	0,123	0,112	11,7	492	76,40%	1	69,57%	87,97%	1	117,70%	1	0,1157
	0,151	0,126	13,4	280	93,79%	1	77,64%	100,75%	1	66,99%	1	0,0696
	0,101	0,098	12,7	320	62,73%	1	60,87%	95,49%	1	76,56%	1	0,3276
	0,128	0,115	12,1	347	79,50%	1	71,43%	90,98%	1	83,01%	1	0,1148
50	0,173	0,169	14,6	382	100,00%		97,69%	100,00%		100,00%		
	0,153	0,143	14	172	88,44%	1	82,66%	95,89%	1	45,03%	1	0,0745
	0,145	0,132	13,7	242	83,82%	1	76,30%	93,84%	1	62,35%	1	0,1002
	x	x	x	x								x
	x	x	x	x								x
	x	x	x	x								x
Durchschnitt					100,00%		92,22%	100,00%		100,00%		vor Radiatio 0,075833333
					87,83%		79,76%	95,42%		124,68%		nach Radiatio 0,226973333
<i>nicht signifikant</i>					81,85%		74,66%	89,42%		121,73%		
x = fehlender Wert					84,84%		77,57%	99,83%		82,97%		
					72,84%		68,50%	93,24%		103,19%		
					71,38%		66,69%	87,11%		120,41%		
Standardabweichung					0,00%		7,55%	0,00%		0,00%		
					4,44%		8,92%	4,88%		52,74%		6 Werte bei p = 0.01
					6,07%		7,05%	6,83%		52,78%		4,03
					12,41%		7,99%	2,47%		16,87%		5 Werte bei p = 0.01
					16,22%		16,03%	4,95%		37,58%		4,6
					11,45%		10,90%	6,21%		44,19%		4 Werte bei p = 0.01
												5,84
(-99%-Konfidenzintervall					100,00%		79,80%	100,00%		100,00%		
					80,52%		65,08%	87,39%		37,91%		vor Radiatio
					71,85%		63,05%	78,19%		34,89%		0,0018216 Varianz
					48,60%		61,13%	94,75%		48,25%		0,0123208 Mittlerer Fehler
					39,46%		35,53%	83,06%		25,87%		6,1549175 Testgröße
					47,81%		44,27%	74,33%		29,51%		P < 0,001
(+99%-Konfidenzintervall					100,00%		104,64%	100,00%		100,00%		
					95,13%		94,44%	103,45%		211,44%		nach Radiatio
					91,84%		86,26%	100,65%		208,57%		0,0660722 Varianz
					121,08%		94,00%	104,91%		117,68%		0,0660722 Mittlerer Fehler
					106,21%		101,47%	103,43%		180,51%		3,4362323 Testgröße
					94,94%		89,11%	99,89%		211,31%		P < 0,01

Wertetabelle für das Gedoc-Schema

Patientin Nummer	ABSOLUTWERTE				Prozent des Ausgangswertes							Differenz Hb - Prae	
	Erythrozytenverformbarkeit		Hb	Thrombos	Prae	Signifikant	Post	Hb-Abfall	Signifikant	Thrombos	Signifikant		
	Prae	Post	mg/dl	10 ³ µl									
13	0,153	0,147	14,3	315	100,00%		93,46%	100,00%		100,00%			
	0,155	0,146	12,4	154	101,31%	1	95,42%	86,71%	1	48,89%	1	-14,60%	
	0,147	0,127	12,5	267	96,08%	1	83,01%	87,41%	1	84,76%	1	-0,0867	
	x	x	10,5	172		1		73,43%	1	54,60%	1	0,7343	
	0,137	0,123	11,3	203	89,54%	1	80,39%	79,02%	1	64,44%	1	-0,1052	
	entfällt	x	x	x	x							x	
	0,119	0,112	11,1	638	77,78%	1	73,20%	77,62%	1	208,89%	1	-0,0016	
	Erypogabe	x	x	10,4	266			72,73%	1	84,44%	1	0,7273	
	0,113	0,106	10,6	532	73,87%	1	69,28%	74,13%	1	168,89%	1	0,0026	
	0,128	0,123	10,8	225	83,66%	1	80,39%	75,52%	1	71,43%	1	-0,0814	
0,14	0,132	11,4	611	91,50%	1	86,27%	79,72%	1	193,97%	1	-0,1178		
0,136	0,125	11,7	238	88,89%	1	81,70%	81,82%	1	75,56%	1	-0,0707		
14	0,135	0,127	12,1	316	100,00%		94,07%	100,00%		100,00%			
	0,131	0,122	11,6	123	97,04%	1	90,37%	95,87%	1	38,92%	1	-0,0117	
	x	0,081	9,5	398			60,00%	78,51%	1	125,95%	1	0,7851	
	0,127	0,118	9,5	484	94,07%	1	87,41%	78,51%	1	153,16%	1	-0,1556	
	0,119	0,096	8,7	559	88,15%	1	71,11%	71,90%	1	176,90%	1	-0,1625	
	Erypogabe	0,114	0,096	8,7	661	84,44%	1	71,11%	71,90%	1	209,18%	1	-0,1254
	0,134	0,121	9,6	1069	99,26%	1	89,63%	79,34%	1	338,29%	1	-0,1992	
	0,124	0,117	10,5	619	91,85%	1	86,67%	86,78%	1	195,89%	1	-0,0507	
	0,133	0,124	10,2	478	98,52%	1	91,85%	84,30%	1	151,27%	1	-0,1422	
	0,141	0,135	10,5	592	104,44%	1	100,00%	86,78%	1	187,34%	1	-0,1766	
0,127	0,108	10,9	436	94,07%	1	80,00%	90,08%	1	137,97%	1	-0,0399		
0,132	0,123	11,6	434	97,78%	1	91,11%	95,87%	1	137,34%	1	-0,0191		
43	0,172	0,161	13,5	335	100,00%		93,60%	100,00%		100,00%			
	0,172	0,175	12,6	483	100,00%	1	101,74%	93,33%	1	144,18%	1	-0,0667	
	0,168	0,157	12,4	565	97,67%	1	86,74%	91,83%	1	168,66%	1	-0,0582	
	0,134	0,12	12,2	177	77,91%	1	64,53%	90,37%	1	52,84%	1	0,1246	
	0,132	0,124	11,5	651	76,74%	1	68,51%	85,19%	1	194,33%	1	0,0845	
	0,147	0,136	10,8	294	85,47%	1	75,14%	80,00%	1	87,76%	1	-0,0547	
	Erypogabe	0,12	0,097	10,7	347	64,53%	1	53,04%	79,26%	1	103,58%	1	0,1473
	0,139	0,126	11,1	312	80,81%	1	69,61%	82,22%	1	93,13%	1	0,0141	
	0,153	0,149	10,6	477	88,95%	1	82,32%	78,42%	1	142,39%	1	-0,1053	
	0,133	0,117	12	256	77,33%	1	64,64%	88,89%	1	76,42%	1	0,1156	
0,14	0,12	10,9	503	81,40%	1	66,30%	80,74%	1	150,15%	1	-0,0066		
0,136	0,132	10,4	268	79,07%	1	72,93%	77,04%	1	80,00%	1	-0,0203		
47	0,139	0,131	12,8	325	100,00%		94,24%	100,00%		100,00%			
	0,126	0,117	12,2	160	90,65%	1	84,17%	95,31%	1	49,23%	1	0,0466	
	0,119	0,11	10,8	357	85,61%	1	79,14%	84,38%	1	109,85%	1	-0,0123	
	entfällt	x	x	x	x							x	
	0,113	0,108	10,8	919	81,29%	1	77,70%	84,38%	1	282,77%	1	0,0309	
	0,117	0,093	10,6	414	84,17%	1	66,91%	82,81%	1	127,38%	1	-0,0136	
	x	x	11,1	930		1		86,72%	1	286,15%	1	0,8672	
	0,12	0,113	10,1	147	86,33%	1	81,29%	78,91%	1	45,23%	1	-0,0742	
	0,133	0,116	10,8	184	95,68%	1	83,45%	84,38%	1	56,62%	1	-0,113	
	0,122	0,111	10,1	319	87,77%	1	79,86%	78,91%	1	89,15%	1	-0,0886	
0,12	0,113	9,7	627	86,33%	1	81,29%	75,78%	1	192,92%	1	-0,1055		
0,133	0,13	10,7	417	95,68%	1	93,53%	83,59%	1	128,31%	1	-0,1209		

7.2 Literaturverzeichnis

[Bla 02] Blakley, B.W., Cohen, J.I., Doolittle, N.D., Muldoon, L.L., Campbell, K.C., Dickey, D.T., Neuwelt, E.A.: Strategies for prevention of toxicity caused by platinum-based chemotherapy: review and summary of the annual meeting of the Blood-Brain Barrier Disruption Program, Gleneden Beach, Oregon, March 10, 2001. *Laryngoscope*, 112(11): 1997-2001, 2002.

[Bla 04] Blackwell, K., Gascon, P., Sigounas, G., Jolliffe, L.: rHuEPO and Improved Treatment Outcomes: Potential Modes of Action. *Oncologist*.9 Suppl 5 :41-7, 2004.

[Bar 91] Bartosz, G.: Erythrocyte aging: physical and chemical membrane changes. *Gerontology* 37 (1-3): 33-67, 1991.

[Bas 94] Bastert, G., Costa S. D.: Chemotherapie in der Gynäkologie. In: Dudenhausen, J. W., Schneider, H. P. G. (Hrsg): *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Walter de Gruyter, Berlin – New York 1994.

[Bay 92] Bayer R, Schauf B, Günther B.: Erythrocyte shape analysis by means of laser diffraction. *SPIE* 1641: 246-255, 1992.

[Bay 93] Bayer R, Caglayan S, Moser J.: Analysis by means of laser diffraction: effects of mechanical stress, photosensitization and ozone. *SPIE* 4884: 291-302, 1993.

[Bay 94] Bayer R., Çaglayan, S., Hofmann, R., Ostuni D.: Laser diffraction of RBC: the method and its pitfalls. *SPIE*: 2100: 248-255, 1994.

[Baye 94] Bayer R, Çaglayan S, Günther B.: Discrimination between orientation and elongation of RBC in laminar flow by means of laser diffraction. *SPIE* 2136: 105-113, 1994.

[Ber 97] Berger, D., Engelhardt, R., Mertelsmann, R.: *Das rote Buch 1997/ 1998 - Hämatologie und internistische Onkologie*. Landsberg/ Lech: ecomed, 1997

[Bro 99] Bronstein, I.N., Semendjajew, K.A., Musiol, G., Mühlig, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, 4. überarbeitete und erweiterte Auflage, 1999.

[Bro 01] Brown, C.D., Zhao, Z.H., Thomas, L.L., deGroof, R., Friedman, E.A.: Effects of erythropoietin and aminoguanidine on red blood cell deformability in diabetic azotemic and uremic patients. *Am J Kidney Dis*.Dec;38(6): 1414-20, 2001.

[Cel 01] Celedon G, Gonzales G, Lissi EA, Hidalgo G: Free radical-induced protein degeneration of erythrocyte membrane is influenced by the localisation of radical generation. *IUBMB Life*. 2001 Jun; 51 (6): 377-80.

[Cha 86] Chasis, J.A., Mohandas, N.: Erythrocyte membrane deformability and stability: Two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations. *J Cell Biology*: 103: 343-350, 1986.

[Che 04] Chen, V.M., Thrift, K.M., Morel-Kopp, M.C., Jackson, D., Ward, C.M., Flower, R.L.: An immediate hemolytic reaction induced by repeated administration of oxaliplatin. *Transfusion*. Jun;44(6):838-43, 2004.

[Chi 77] Chien, S.: Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability. *Blood cells*: 3: 71-99, 1977.

[Chi 87] Chien S: Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Ann. Rev. Physiol.*: 49: 177-192, 1987.

[Cot 98] Cottin, Y., Touzery, C., Dalloz, F., Coudert, B., Toubreau, M., Riedinger, A., Louis, P., Wolf, J.E., Brunotte, F.: Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography. *Clin Cardiol*. Sep;21(9):665-70, 1998.

[Gra 87] Grankvist, K., Henriksson, R.: Doxorubicin and epirubicin iron-induced generation of free radicals in vitro. A comparative study. *Biosci Rep*. Aug;7(8):653-8, 1987.

[Gra 89] Grankvist, K., Stendahl, U., Henriksson, R.: Comparative study of demethoxydaunorubicin with other anthracyclines on generation of oxygen radicals and clonogenic survival of fibroblasts. *Pharmacol Toxicol*. Jul;65(1):40-4, 1989.

[Fis 78] Fisher, T.M., Heast, C.W.M., Stöhr, M., Hamp, D., Deuticke, B.: Selective alteration of erythrocyte deformability by S-H agents. *Biochem Biophys Acta*: 510: 270, 1978.

[Fur 95] Furukawa, K., Mattson, M. P.: Taxol stabilizes $[Ca^{2+}]_i$ and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *Brain Research* 689: 141-146, 1995.

[Groo 87] Groom C.: Microcirculation of the spleen: new concepts, new challenges. *Microvasc. Res*. 34: 269-289, 1987.

[Gro 99] Groopman, J.E., Itri, L.M.: Chemotherapy-induced anaemia in adults: Incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*: 91(19): 1616-1634, 1999.

[Han 96] Hansen, J.C., Skalak, R., Chien, S., Hoger, A. : An elastic network model based on the structure of red Blood cell membrane skeleton. *Biophysical J*: 70: 146-166, 1996.

[Har 98] Harms, V.: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. 7. überarbeitete Auflage. Harms Verlag, 1998.

[Har 02] Harrison, L.B., Chadha, M., Hill, R.J., Hu, K., Shasha, D.: Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist*. 7(6):492-508, 2002.

[Har 04] Harrison, L., Blackwell, K.: Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? *Oncologist*. 9 Suppl 5:31-40, 2004.

[Häß 03] Häßner, K. (Hrsg.): *Rote Liste® Online*, Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Aulendorf, 2003.

[Hei 88] Heilmann, L., Miller, B.: Hämorheologische Befunde bei Betablockade. *Perfusion*: 1: 30-33, 1988.

[Hen 01] Hensley, M.L., Lebeau, D., Leon, L.F., Venkatraman, E., Waltzman, R., Sabbatini, P., Almadrones, L., Chi, D., Spriggs, D.: Identification of risk factors for requiring transfusion during front-line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Jun;81(3):485-9, 2001.

[Höf 02] Höffken, K.; *Interdisziplinäre Leitlinien 2002*, 3. Auflage; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft, 2002.

[How] Howard, M. R., Hamilton, P. J.: *Haematology. An illustrated colour text*, Churchill Livingstone.

[Hus 01] Husain, K., Whitworth, C., Somani, S.M., Rybak, L.P.: Carboplatin-induced oxidative stress in rat cochlea. *Hear Res*. Sep;159(1-2):14-22, 2001.

[Ish 87] Ishiko, O., Sugawa, T., Tatsuta, I., Shimura, K., Naka, K., Deguchi, M., Umesaki, N.: Anemia-inducing substance (AIS) in advanced cancer: inhibitory effect of AIS on the function of erythrocytes and immunocompetent cells. *Jpn J Cancer Res*. Jun;78(6): 596-606, 1987.

[Kei 90] Keizer, H. G., Pinedo, H. M., Schuurhuis, G. J., Joenje, H.: Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacology & Therapeutics*. 47 (2): 219-31, 1990.

[Kum] Kumar, V., Cotran, R. S., Robbins, S. L.: Basic Pathology, Sixth Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo.

[Kum 00] Kumar, P.: Impact of Anemia in Patients With Head and Neck Cancer. *Oncologist*. Jun;5 Suppl 2:13-18, 2000.

[Lin 99] Links, M., Lewis, C.: Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*. Mar;57(3): 293-308, 1999.

[Lud 04] Ludwig, H.: rHuEPO and Treatment Outcomes: The Preclinical Experience. *Oncologist*. 9 Suppl 5:48-54, 2004.

[Mch 98] Mchedlishvili G.: Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. Dec 19 (4): 315-25, 1998.

[Mic 95] Mickey, B., Howard, J.: Rigidity of microtubules is increased by stabilizing agents. *J Cell Biol*. Aug;130(4): 909-17, 1995.

[Moh 93] Mohandas, N., Chasis, J.A.: Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol*: 30: 171-192, 1993.

[Mos 92] Moser J G, Hoof D, Doehrmann S, Bayer R, Wolf G, Schauf B: Erythrocytes: An extremely sensitive indicator cell for PDT-effects. *International Conference for Photodynamic. Therapy and medical laser application*. Mailand 4 1992.

[Nas 93] Nash GB, Gratzler WB: (1993) Structural determinants of the rigidity of the red cell membrane. *Biorheology Sep-Dec 30 (5-6): 397-407*.

[Nak 02] Nakao M.: New insights into regulation of erythrocyte shape. *Curr Opin Hematol Mar 9 (2): 127-32, 2002*.

[Nik 99] Nikolai, G., Niggemann, B., Werner, M., Zanker, K.S.: Colcemid but not taxol modulates the migratory behavior of human T lymphocytes within 3-D collagen lattices. *Immunobiology*. Sep;201(1):107-19, 1999.

[Oli 97] Olinski, R., Jaruga, P., Foksinski, M., Bialkowski, K., Tujakowski, J.: Epirubicin-induced oxidative DNA damage and evidence for its repair in lymphocytes of cancer patients who are undergoing chemotherapy. *Mol Pharmacol*. Nov;52(5): 882-5, 1997.

[Pal 94] Palma, J.P., Aggarwal, S.K.: Cisplatin and carboplatin mediated release of cytolytic factors in murine peritoneal macrophages in vitro. *Anticancer Drugs*. Dec;5(6): 615-22, 1994.

[Ped 98] Pedain, C., Herrero, J., Schauf, B., Künzel, W.: Flexibilitätsänderung der Erythrozyten unter Chemotherapie. Arch. Gynecol. Obstet. Vol. 261 (1): 118, 1998.

[Pet 98] Petrides, P. E. Blut. In: Löffler, G., Petrides, P. E. : Biochemie und Pathobiochemie, 6. Auflage, Springer, 1998.

[Pre 02] Preiß, J., Dornoff, W., Hagmann, F. G., Schmieder, A. (Hrsg): Onkologie2002/03 Empfehlungen zur Therapie, 11. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München – Bern – Wien – New York 2002.

[Pof 00] Rofstad, E.K., Sundfor, K., Lyng, H., Trope, C.G.: Hypoxia-induced treatment failure in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix is primarily due to hypoxia-induced radiation resistance rather than hypoxia-induced metastasis. Br J Cancer. Aug;83(3):354-9, 2000.

[Sch 91] Schmidt, R., Lerche, D., Dorp, E., Winkler, R., Klinkmann, H.: Changes in rheology and red blood cell function under recombinant human erythropoietin therapy. Pol Arch Med Wewn. Jun;85(6): 384-90, 1991.

[Sch 92] Schauf, B: Erythrozytenflexibilität: Entwicklung eines neuen Messverfahrens und dessen Anwendung bei der Analyse der in vitro Alterung humaner Erythrozyten. Inauguraldissertation. Universität Düsseldorf 1992.

[Shi 90] Shiga T, Maeda N, Kon K.: Erythrocyte rheology. Crit Rev Oncol Hematol. 10 (1): 9-48, 1990.

[Si 90] Sinha, B.K., Politi, P.M.: Anthracyclines. Cancer Chemother Biol Response Modif.11:45-57, 1990.

[Sin 90] Sinha, B. K., Mimnaugh, E. G.: Free radicals and anticancer drug resistance: oxygen free radicals in the mechanisms of drug cytotoxicity and resistance by certain tumors. Free Radical Biology & Medicine. 8 (6): 567-81, 1990.

[Sos 98] Soszynski M, Schuessler H: Effect of ethanol and formate radicals on erythrocyte membrane proteins. Int J Radiat Biol. 1998 Feb; 73 (2): 211-8.

[Sto 83] Stoltz JF.: Red blood cell mikrorheology (clinical and pharmacological applications). Ric Cin Lab. 13 Suppl 3: 53-70, 1983.

[Szi 03] Szikszai, Z., Ujhelyi, L., Imre, S.G.: Effect of hemodialysis on the deformability and lipid peroxidation of erythrocytes in chronic renal failure. Clin Hemorheol Microcirc.28(4):201-7, 2003.

[Szw 03] Szweda-Lanwandowska Z, Krokosz A, Gonciarz M, Zajczkowska W, Puchala M: Damage to human erythrocytes by radiation-generated HO*

radicals: molecular changes in erythrocyte membranes. *Free Radic Res.* 2003 Oct; 37 (10): 1137-43.

[Til 86] Tillmann W.: Reduced deformability of erythrocytes as common denominator of hemolytic anaemias. *Wien Med Wochenschr.* 136:14-6, 1986.

[Tuv 92] Tuvia, S., Levin, S., Korenstein, R. : Oxygenation - desoxygenation cycle of erythrocytes modulates submicron cell membrane fluctuations. *Bioph Soc:* 63: 599-602, 1992.

[Usa 75] Usami, S., Chien, S., Bertels, J.F.: Deformability of sickle cells as studied by microsieving. *J Clin Med* 86: 274-279, 1975.

[Vau 01] Vaupel, P., Thews, O., Hoekel, M.: Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol.*18(4): 243-59, 2001.

[Vaup 01] Vaupel, P., Kelleher, D.K., Hockel, M.: Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol.* Apr;28 (2 Suppl 8): 29-35, 2001.

[Wil 95] Wild, M.D., Walle, U.K., Walle, T.: Extensive and saturable accumulation of paclitaxel by the human platelet. *Cancer Chemother Pharmacol.* 36(1): 41-4, 1995.

[Yas 96] Yasunaga M, Fujiyama Y.: Mechanisms of enhanced erythrocyte destructions in patients with erythrocyte membrane disorders. *Nippon Rinsho.* Sep 54 (9): 2390-6, 1996.

[Zha 04] Zhao, L., Feng, S.S.: Effects of lipid chain length on molecular interactions between paclitaxel and phospholipid within model biomembranes. *J Colloid Interface Sci.* Jun 1;274(1): 55-68, 2004.

[Zin 01] Zinchuk VV.: Erythrocyte deformability: physiological aspects. *Usp Fiziol Nauk* Jul-Sep 32 (3): 66-78, 2001.

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Form der Erythrozyten; Strengers, P. F. W., van Aken, W. G.: Blut. Von der Magie zur Wissenschaft, Spektrum Akademischer Verlag

Abb. 2: Schematische Darstellung des zytoplasmatischen Netzwerkes; Pertides, P. E. : Blut. In: Löffler, G., Petrides, P. E. : Biochemie und Pathobiochemie, 6. Auflage, Springer

Abb. 3: Schematische Darstellung des Zytoskeletts des Erythrozyten; Pertides, P. E. : Blut. In: Löffler, G., Petrides, P. E. : Biochemie und Pathobiochemie, 6. Auflage, Springer

Abb. 4 Schematische Darstellung des Laserdiffraktoskops; modifiziert nach Schauf, B: Erythrozytenflexibilität: Entwicklung eines neuen Meßverfahrens und dessen Anwendung bei der Analyse der in vitro Alterung humaner Erythrozyten. Inauguraldissertation. Universität Düsseldorf 1992.

Abb.5: Diffraktionsbild eines Erythrozyten; Schauf, B: Erythrozytenflexibilität: Entwicklung eines neuen Meßverfahrens und dessen Anwendung bei der Analyse der in vitro Alterung humaner Erythrozyten. Inauguraldissertation. Universität Düsseldorf 1992.

Tab.1: Zytostatisch Substanzgruppen; modifiziert nach Berger et al.; Berger D, Engelhardt R, Mertelsmann R: Das rote Buch 1997/ 1998 - Hämatologie und internistische Onkologie. Landsberg/ Lech: ecomed, 1997

Danksagung

Ich danke Herrn Dr. B. Schauf für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und Hilfe während aller Phasen dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt allen Patientinnen, die trotz ihrer schweren Erkrankung immer zur Mitarbeit bereit waren. Herzlich bedanken möchte ich mich auch beim Personal der onkologischen Tagesklinik der Frauenklinik, die mich bei der Gewinnung von Probenmaterial tatkräftig unterstützt haben. Herrn Prof. Dr. J. Huober danke ich für die Unterstützung.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. W. Zwirner sowie den Mitarbeitern des Kliniklabors für ihre technische Hilfe.

Herrn Prof. Dr. K. Dietz danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Mann bedanken, ohne dessen Mithilfe, Rat und Unterstützung diese Arbeit nie möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Nicole Schweizer geb. Richter
Geboren am 3. März 1979, in Schlema/ Sachsen
Verheiratet seit dem 9. September 1999
Deutsche Staatsbürgerin

Schulbildung

08/85 – 08/86 F.-Keller Oberschule Chemnitz
08/86 – 08/90 J.-R.-Becher Oberschule Chemnitz
08/90 – 08/91 Elly-Heuss-Knapp Realschule Ludwigsburg
08/91 – 08/98 Goethe-Gymnasium Ludwigsburg

Studium

04/99 – 10/00 Medizinstudium an der Philipps Universität in Marburg
10/00 – 05/06 Medizinstudium an der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen

PJ

04/05 – 08/05 Chirurgie, Universitätsklinikum Tübingen
08/05 – 12/05 Innere Medizin, Universitätsklinikum Tübingen
12/05 – 03/06 Neonatologie, Universitätsklinikum Tübingen

Staatsexamen

11.09.2001 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
29.08.2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
22.03.2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
03.05.2006 Ärztliche Prüfung (3. Staatsexamen)

Veröffentlichungen

Peer-reviewed Poster Direkte Schädigung der Erythrozyten durch Chemotherapie.
DGKG-Kongress, Hamburg (2004)
ASCO, New Orleans (2004)