

Aus dem Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
(Leiterin Abteilung Humanernährung: Prof. Dr. Dr. A. Bosy-Westphal)
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Bedeutung von Unterschieden in der
Körperzusammensetzung durch Alter, Geschlecht
und Ernährungszustand für die Dosierung von
Pharmaka**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Sören Harms
aus Hildesheim
Kiel 2021

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Dr. Anja Bosy-Westphal

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Marcus Both

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 29.11.2022

gez.: Prof. Dr. Matthias Laudes
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung und Fragestellungen	1
1.1 Bedeutung der Körperzusammensetzung für die Pharmakokinetik	2
1.2 Aktuelle Dosierung von Arzneimitteln	5
1.3 Fragestellungen der Arbeit	11
2 Methoden	12
2.1 Studiendesign und Probandenauswahl	12
2.2 Messung der Körperzusammensetzung	12
2.2.1 Anthropometrie	12
2.2.2 Air-Displacement Plethysmographie	13
2.2.3 Magnetresonanztomographie	15
2.3 Statistik	17
3 Ergebnisse	19
3.1 Studienpopulation	19
3.2 Varianz der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Ernährungszustand	20
3.3 Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche	28
3.4 Dosissimulation am Beispiel von Fluorouracil	39
4 Diskussion	41
5 Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	53
A Anhang	63

Abkürzungsverzeichnis

ABW	Adjusted body weight
ADP	Air-Displacement Plethysmographie
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Body surface area
CAU	Christian-Albrechts-Universität
FFM	Fettfreie Masse
FFMI	Fettfreie Masse-Index
FM	Fettmasse
FMI	Fettmasse-Index
IBW	Ideal body weight
INR	International Normalized Ratio
KOF	Körperoberfläche
LBW	Lean body weight
LM	Lebermasse
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NM	Nierenmasse
SD	Standard deviation
SDS	Standard Deviation Score
TBW	Total body weight
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring

Abkürzungsverzeichnis

TPMT Thiopurin-Methyltransferase

UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung

VK Variationskoeffizient

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung des 2-C-Modells	2
1.2	Schematische Darstellung der unterschiedlichen Verteilungsvolumina in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung	3
1.3	Beispiel für verschiedene Medikamentenexpositionen in Abhängigkeit von verschiedenen Dosierungsarten	6
2.1	Schematische Darstellung des BOD-POD TM -Gerätes der Firma Cosmed [®] (Milano, Italien) und des Untersuchungsablaufes	15
2.2	Transversale T1 gewichtete Schicht einer Magnetresonanztomographie auf Höhe der Leber, Nieren und Milz	17
3.1	Hattori Chart. Darstellung der Beziehung zwischen FFMI und FMI der verschiedenen Altersgruppen der männlichen Studienpopulation	27
3.2	Hattori Chart. Darstellung der Beziehung zwischen FFMI und FMI der verschiedenen Altersgruppen der weiblichen Studienpopulation	28
3.3	Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA in Abhängigkeit vom Alter und Körpergewicht	30
3.4	Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA in den jeweiligen Altersgruppen der Männer und der Frauen	31
3.5	Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA in den jeweiligen BMI-Gruppen der Männer und der Frauen	32
3.6	Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und Gewicht der verschiedenen Altersgruppen der Männer und der Frauen	33
3.7	Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und FFM bzw. BSA der verschiedenen Altersgruppen differenziert nach Geschlecht	34
3.8	Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und Gewicht der verschiedenen Gewichtsbereiche Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas differenziert nach Geschlecht	35
3.9	Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und FFM und BSA der verschiedenen Gewichtsbereiche Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas differenziert nach Geschlecht	36
3.10	Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA der sarkopenen und nicht sarkopenen Probanden	39

Abbildungsverzeichnis

3.11 Berechnete Fluorouracildosis pro kg FFM der gesamten Studienpopulation differenziert nach Geschlecht	40
A.1 Darstellung der Beziehung zwischen Lebermasse und Gewicht bzw. FFM der verschiedenen Altersgruppen differenziert nach Geschlecht	64
A.2 Darstellung der Beziehung zwischen Lebermasse und BSA der verschiedenen Altersgruppen differenziert nach Geschlecht	65
A.3 Darstellung der Beziehung zwischen Lebermassen und Gewicht, FFM und BSA der verschiedenen Gewichtsbereiche Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas differenziert nach Geschlecht	66

Tabellenverzeichnis

1.1	Die vier am häufigsten genutzten Ansätze zur Beschreibung des Verteilungsvolumens	7
1.2	Studienübersicht verschiedener Formeln zur Berechnung der Körperoberfläche	8
1.3	KOF-Berechnung mit verschiedenen Formeln und prozentuale Abweichungen von der DuBois & DuBois Formel bei einem normalgewichtigen Patienten und einem adipösen Patienten	8
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation differenziert nach Geschlecht und Alter	19
3.2	Vergleich der Altersgruppen in der Studienpopulation der Kinder und Jugendlichen	21
3.3	Studienpopulation der Erwachsenen in Abhängigkeit des Alters	23
3.4	Charakterisierung der Studienpopulation der Kinder und Jugendlichen in Abhängigkeit vom BMI	25
3.5	Charakterisierung der Studienpopulation der Erwachsenen in Abhängigkeit vom BMI	26
3.6	Schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse mit den abhängigen Variablen Fettfreie Masse, Nierenmasse und Lebermasse	29
3.7	Vergleich zwischen Probanden ohne und mit Sarkopenie	38

1 Einleitung und Fragestellungen

Die Behandlung von Krankheiten umfasst häufig eine Arzneimitteltherapie. So resultiert aus über 75 % aller Arztbesuche die Verschreibung von Arzneimitteln [37]. Die korrekte Dosis ist dabei wichtig für die Wirkung. Während zu niedrige Konzentrationen keine ausreichende Wirkung entfalten, führen zu hohe Konzentrationen zu toxischen Effekten. Insbesondere bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite wie Chemotherapeutika, Immunsuppressiva, Antibiotika und Antikoagulantien ist daher die exakte Dosierung von zentraler Bedeutung. Die aktuelle Dosierung von Arzneimitteln erfolgt überwiegend anhand von Standarddosen oder mithilfe von Körpergewicht und -größe [76]. Bei einer eingeschränkten Organfunktion wird darüber hinaus eine Anpassung bspw. unter Anwendung von Nierenfunktionsparametern durchgeführt [73, 76]. Sowohl bei der Dosierung mit Standarddosen als auch nach dem Körpergewicht bleibt die unterschiedliche Körperzusammensetzung unberücksichtigt. Diese ist jedoch entscheidend für die Verteilung eines Arzneistoffes und somit für die Sättigungsdosis.

Der Einfluss des Alters ist bislang unklar, da sowohl für Kinder als auch für sehr alte Menschen wenig pharmakologische Daten zur exakten Dosierung vorliegen [87, 91, 34]. Die Dosierung bei Kindern wird häufig gewichtsbasiert ausgehend von Erwachsenen empirisch extrapoliert [91]. Die physiologischen Unterschiede finden dabei keine Berücksichtigung. Viele Medikamente werden bei Kindern als »Off-Label-Use« eingesetzt [17]. Auf der anderen Seite betrifft die Verordnung von Arzneimitteln aufgrund der soziodemografischen Entwicklung immer häufiger alte Patienten. Auch im Alter kommt es im Vergleich zum Durchschnittsalter zu teilweise erheblichen Abweichungen der Körperzusammensetzung [30].

In der klinischen Praxis sind Ärzte neben dem unterschiedlichen Alter der Patienten immer häufiger mit der Frage nach der Dosierung bei Übergewicht ($BMI = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Körpergröße}^2} \left[\frac{kg}{m^2} \right] \geq 25$) oder Adipositas ($BMI \geq 30$) konfrontiert. So nimmt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas weltweit stetig zu. Im Jahr 2014 waren 39 % der über 18-Jährigen übergewichtig und 13 % adipös [90]. Zudem kommt es zunehmend zu einer Ausweitung der Adipositas auf Personen jüngerer Lebensjahre [47, 61]. Als Sonderform ist die sogenannte »sarkopene Adipositas« zu beachten, bei welcher trotz Adipositas eine sehr geringe Fettfreie Masse (FFM) vorliegt [19, 26]. Die »sarkopene Adipositas« kommt bei bettlägerigen Patienten und Tumorpatienten vor [13]. Neben dem Alter und Gewicht ist das Geschlecht hinsichtlich des Verteilungsvolumens und damit der Dosierung von Pharmaka von Bedeutung, da im

Durchschnitt der Anteil der Fettmasse (FM) am Gesamtkörpergewicht bei Frauen höher ist als bei Männern [43].

Die individuelle Anpassung der Dosis wird in der klinischen Praxis zwar bereits für einige Medikamente durchgeführt, orientiert sich dabei jedoch meist an Körpergewicht, Körpergröße sowie einer abnehmenden Organleistung. Weitere individuelle Einflussfaktoren wie bspw. veränderte Verteilungsvolumina, finden hingegen kaum Berücksichtigung [63].

1.1 Bedeutung der Körperzusammensetzung für die Pharmakokinetik

Körperzusammensetzung. Es existieren verschiedene Modelle zur Körperzusammensetzung. In der vorliegenden Arbeit wird die Körperzusammensetzung anhand eines 2-Kompartiment-Modells (»2-C-Modell«) betrachtet (Abb. 1.1). Das »2-C-Modell« unterteilt die Körpermasse in FM und FFM [58]. Zur FFM werden alle Bestandteile des Körpers mit Ausnahme des Körperfetts gezählt. Die Abgrenzung zwischen Körperfett und Fettgewebe ist wichtig, da das Fettgewebe neben Fett auch Wasser, Proteine und Mineralien enthält, welche ebenfalls zur FFM gerechnet werden.



Abb. 1.1: Schematische Darstellung des »2-C-Modells«.

Verteilung von Arzneistoffen und die Sättigungsdosis. Die unterschiedlichen Anteile von FM und FFM sind entscheidend für das Verteilungsvolumen eines Arzneistoffes. Das Verteilungsvolumen lässt sich als sogenanntes scheinbares (apparentes) Verteilungsvolumen (V_{app}) berechnen. Diese theoretische Größe gibt an wie groß das Volumen rechnerisch sein müsste, damit nach einer bestimmten Dosis eine bestimmte Plasmakonzentration erreicht wird [53]. Es wird dabei die Annahme getroffen, dass im Plasmaraum die gleiche Konzentration herrscht wie im gesamten Verteilungsraum. Das apparte Verteilungsvolumen kann mittels der Plasmakonzentration (c_0) und der verabreichten Dosis (D) nach

Gleichung 1.1 berechnet werden. Die Angabe des Verteilungsvolumens erfolgt in der Regel relativ zum Körpergewicht in L/kg.

$$c_0 = \frac{D}{V_{app}} \rightarrow V_{app} = \frac{D}{c_0} \quad (1.1)$$

Das Verteilungsvolumen ist dabei nicht nur vom Gesamtkörpergewicht, sondern insbesondere von der Körperzusammensetzung abhängig. Mit zunehmender FM steigt das Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen. Gleichermaßen gilt für die FFM. Nimmt die FFM zu, so steigt das Verteilungsvolumen für hydrophile Arzneistoffe und es kommt zu einer geringeren Konzentration und umgekehrt. Da die Körperzusammensetzung von Alter, Gewicht und Geschlecht abhängig ist, beeinflussen diese Größen die Verteilungsvolumina. Die Abbildung 1.2 stellt schematisch die unterschiedlichen Verteilungsvolumina bei einem adipösen Probanden und einer Person mit sarkopener Adipositas dar. Beide Personen weisen die gleiche Körpergröße und die gleiche Körperoberfläche auf. Erhalten beide Personen nun eine gewichts- oder auch körperoberflächenbasierte Dosis, so ist die Dosis für beide exakt gleich. Am Beispiel von Fluorouracil berechnet sich bei einer Standarddosis von 425 mg/m² Körperoberfläche für beide Personen eine Gesamtdosis von 850 mg. Bei der Person mit sarkopener Adipositas resultiert aufgrund der niedrigeren FFM und des damit verminderten Verteilungsvolumens für hydrophile Substanzen eine höhere Konzentration im Vergleich zu einem adipösen Probanden. Das Rechenbeispiel mit Fluorouracil zeigt, dass bei gleicher Körpergröße und gleicher Körperoberfläche, je nach Körperzusammensetzung sehr unterschiedliche Konzentrationen erreicht werden können.

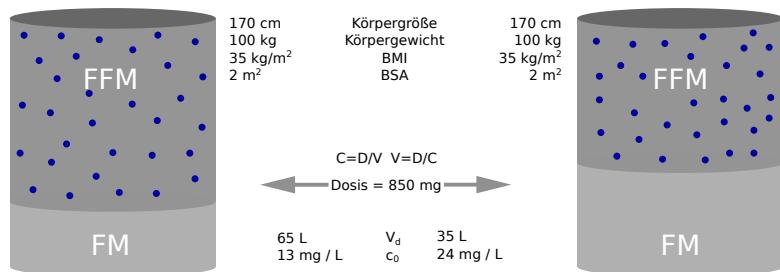


Abb. 1.2: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Verteilungsvolumina in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung. Die Verteilung des Arzneistoffes findet beispielhaft nur in ein Kompartiment statt. Die linke Seite zeigt schematisch die Verteilungsvolumina bei einem Probanden mit Adipositas, die rechte Seite der Abbildung zeigt die Verteilungsvolumina bei einer Person mit sarkopener Adipositas.

Das Verteilungsvolumen ist v.a. für die Sättigungsdosis von Bedeutung. Die Sättigungsdosis ist definiert als die notwendige Dosis zum Erzielen einer bestimmten Plasmakonzentration. Mit einem zunehmenden Verteilungsvolumen steigt somit auch die notwendige Sättigungsdosis. Je größer das Volumen ist, in welches sich eine definierte Menge einer Substanz verteilt, desto niedriger ist die Konzentration.

Es ist zu beachten, dass die Verteilung insgesamt sehr komplex ist und neben den verschiedenen Kompartimenten von weiteren Faktoren beeinflusst wird. So sind die physikochemischen Eigenschaften der Substanz von Bedeutung. Die Verteilung ist abhängig von der Molekülgröße, der Liphophilie und dem Ionisationsgrad einer Substanz [1]. Darüber hinaus spielen spezifische biologische Vorgänge wie die Bindungsaffinität des Pharmakons zum Rezeptor als auch aktive Transportvorgänge eine wichtige Rolle [1].

Nieren-, Lebermasse, Clearance und die Erhaltungsdosis. Die Nieren- und Lebermasse sind Bestandteile der FFM und stellen die wichtigsten Organe in Bezug auf die Elimination von Arzneistoffen dar. Die Clearance gibt an, welches Blutplasmavolumen pro Zeiteinheit von einer Substanz befreit wird und wird in $1/h$ bzw. ml/min angegeben [37]. Die Clearance ist insbesondere für die Erhaltungsdosis entscheidend. Die Erhaltungsdosis gibt die notwendige Dosis an, um eine bestimmte Plasmakonzentration aufrechtzuerhalten. Die Erhaltungsdosis muss so groß sein, wie die Elimination der Substanz pro Zeiteinheit, um eine konstante Plasmakonzentration zu erreichen [1, 88]. Die Clearance von Medikamenten ist individuell sehr unterschiedlich und nur schwer vorherzusagen. Es gibt verschiedene Ansätze, die Clearance aus anthropometrischen Daten abzuschätzen [79, 55, 38]. In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen FFM und dem Nierenvolumen gezeigt werden. Für einige Medikamente besteht ein Zusammenhang zwischen Nierenvolumen und Clearance. Grundlage ist die mit dem Nierenvolumen zunehmende Anzahl an Nephronen und somit der glomerulären Filtrationsrate [51].

Auch für die Leber konnte für einige Medikamente ein Zusammenhang zwischen Lebermasse und Clearance gezeigt werden [72, 64, 84, 4]. Insbesondere wenn eine Elimination über die Leber stattfindet, zeigt sich eine Korrelation zwischen Lebervolumen und Clearance [55]. Hier scheint jedoch die FFM kein Surrogatparameter für das Lebervolumen zu sein [60]. Sowohl mit zunehmendem Alter als auch mit zunehmendem Gewicht kommt es zu einer Zunahme der Lebermasse. Die Lebermasse in Relation zum Körpergewicht (ml/kg) hingegen zeigt eine Abnahme mit steigendem Alter bis ca. 15 Jahre [85]. Es zeigt sich

jedoch keine altersabhängige Veränderung der Lebergröße, wenn das Lebervolumen auf die BSA (body surface area) bezogen wird (ml/m²)[32, 59]. Das aufs Körpergewicht bezogen relativ größere Lebervolumen bei Kindern ist mit einer erhöhten Clearance und einer erhöhten notwendigen Dosierung für viele Medikamente assoziiert, die vorwiegend hepatisch metabolisiert werden [31, 27].

Das Verteilungsvolumen und die Clearance wiederum haben Einfluss auf die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Die Halbwertszeit wird als hybrider pharmakokinetischer Parameter bezeichnet, da sie vom Verteilungsvolumen und von der Clearance abhängig ist [1]. Die Halbwertszeit beschreibt die Zeit, in der die Konzentration einer Substanz auf die Hälfte des Ausgangswertes abgenommen hat. Liegt eine sehr lange Halbwertszeit vor, so kann diese entweder durch eine niedrige Clearance oder durch ein großes Verteilungsvolumen bedingt sein.

1.2 Aktuelle Dosierung von Arzneimitteln

Die möglichst exakte Dosierung von Arzneimitteln hat zum Ziel, eine optimale Wirkkonzentration der Substanz zu erreichen, ohne dass es zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) kommt. Aktuell existieren je nach Medikament verschiedene Strategien der Dosierung. In der klinischen Praxis wird die Dosis meist als Standarddosis verabreicht oder es erfolgt die Anpassung mittels Körpergröße und -gewicht sowie Organfunktionen. So erfolgt bspw. eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion [76]. Darüber hinaus werden bei einigen Medikamenten die Plasmakonzentrationen oder Effektparameter wie z.B. die INR (»International Normalized Ratio«) bei der Marcumar[®] Therapie gemessen. Zudem findet die Berücksichtigung der genetischen Variabilität zunehmend an Bedeutung, so z.B. die Messung der Enzymaktivität bei der Elimination von Arzneimitteln [71]. Auf die verschiedenen Strategien wird im Folgenden genauer eingegangen. Da aufgrund der geringen therapeutischen Breite eine individualisierte Dosierung bei Chemotherapeutika von zentraler Bedeutung ist, wird darauf gesondert eingegangen. Die Abb. 1.3 zeigt eine Übersicht der am häufigsten angewendeten Dosierungsarten.

Arzneimitteldosierung anhand von Standarddosen. Die Dosierung eines Arzneimittels mit einer Standarddosis ist die am häufigsten angewandte Methode in der klinischen Praxis [76]. Dabei wird jedem Patienten die gleiche Dosis eines Medikaments verabreicht. Bei dieser »empirischen Art der Dosierung« kommt es häufig zu Unter- oder Überdosie-

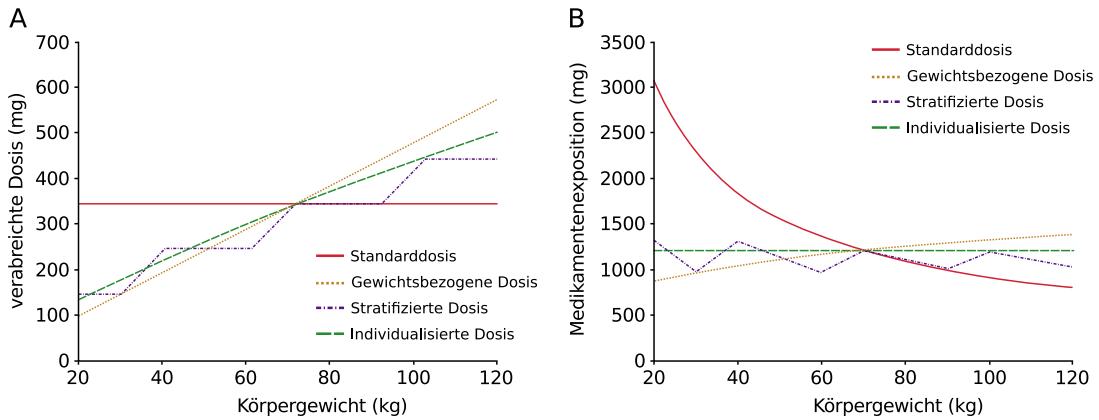


Abb. 1.3: Beispiel für verschiedene Medikamentenexpositionen in Abhängigkeit von verschiedenen Dosierungsarten, Clearance-Modell: $CL = 0,29 \cdot (\text{weight}/70)^{0,75}$. A: Darstellung der verabreichten Dosis in Relation zum Körpergewicht, B: Darstellung der Medikamentenwirkung in Relation zum Körpergewicht. Stratifizierte Dosis: Standarddosis, welche bestimmte Gewichtsbereiche berücksichtigt. Individualisierte Dosis: Dosisanpassung basierend auf individuell messbaren Effekten (z.B. Dosierung von Erythropoetin in Abhängigkeit vom Hämoglobinwert). mod. n. [57]

rungen [44]. Grund dafür ist, dass die Standarddosis in klinischen Studien auf Grundlage eines Durchschnittspatienten festgelegt wird [46].

Unter der Annahme einer Beziehung zwischen Körpergewicht und Clearance führt die Dosierung bei Patienten mit geringerem Gewicht, wie z.B. bei Kindern, häufig zu einer Überdosierung. Bei Patienten mit höherem Gewicht kommt es hingegen nicht selten zu einer Unterdosierung (Abb. 1.3, B). Für einige Medikamente existieren Anpassungen für Kinder. So erfolgt eine Anpassung der Standarddosis von Penicillin G in Abhängigkeit vom Alter [68].

Gewichtsbezogene Arzneimitteldosierung. Die Gewichtsbezogene Arzneimitteldosierung berücksichtigt das Körpergewicht eines Patienten und wird in $\text{mg}/\text{kg}\cdot\text{KG}$ angegeben. Bei Patienten mit niedrigem Gewicht, insbesondere bei Kindern, kommt es häufig zu subtherapeutischen Konzentrationen (Abb. 1.3, B, gelb gepunktete Linie) [3]. Die Ursache ist eine fehlende Korrelation zwischen Körpergewicht und Clearance oder ein nicht linearer Zusammenhang zwischen beiden Parametern [42]. Durch eine Dosierung anhand von Gewichtsbereichen (»Stratifizierte Dosierung«) können die Über- und Unterdosierung reduziert werden (Abb. 1.3, B, lila gepunktete Linie). Neben dem Gesamtkörpergewicht (TBW, Total body weight) existieren verschiedene Ansätze, welche das Verteilungsvolumen

eines Patienten beschreiben (Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1: Die vier am häufigsten genutzten Ansätze zur Beschreibung des Verteilungsvolumens.

Total body weight (TBW)	The actual weight of the patient
Ideal body weight (IBW)*	$IBW \text{ [kg]} = 50 \text{ kg} + 0,91 \frac{\text{kg}}{\text{cm}} (\text{Größe [cm]} - 152 \text{ cm})$ (Männer) $IBW \text{ [kg]} = 45,5 \text{ kg} + 0,91 \frac{\text{kg}}{\text{cm}} (\text{Größe [cm]} - 152 \text{ cm})$ (Frauen)
Lean body weight (LBW)**	$LBW \text{ [kg]} = \frac{9270 \cdot TBW \text{ [kg]}}{6680 + (216 \cdot BMI \text{ [kg} \cdot m^{-2}])}$ (Männer) $LBW \text{ [kg]} = \frac{9270 \cdot TBW \text{ [kg]}}{8780 + (244 \cdot BMI \text{ [kg} \cdot m^{-2}])}$ (Frauen)
Adjusted body weight (ABW)***	$ABW \text{ [kg]} = IBW \text{ [kg]} + 0.4 \cdot (TBW \text{ [kg]} - IBW \text{ [kg]})$

Formeln basierend auf: *Devine et al. 1974 [21], **Janmahasatian et al. 2005 [41], ***Bauer et al. 1983 [7]

Bei Übergewichtigen und Adipösen wird die Dosierung für einige Medikamente anhand des Idealkörpergewichts (»Ideal body weight, IBW«), der Magermasse (»Lean body weight, LBW«) oder des adjustierten Körpergewichts (»Adjusted body weight, ABW«) durchgeführt. Als Beispiele für eine Dosierung anhand von »IBW«, »LBW« und »ABW« sind insbesondere Anästhetika und Chemotherapeutika zu nennen [63, 62, 77].

Das Idealkörpergewicht findet Anwendung, wenn das Körpergewicht großen Einfluss auf die Verteilung oder Elimination eines Arzneistoffes hat. Es gibt Auskunft darüber, was eine Person bei einem normalen Verhältnis von FFM zu FM wiegen sollte und lässt somit bei der Berechnung den überschüssigen Fettanteil bei Adipösen unberücksichtigt. In der klinischen Praxis wird es z.B. bei der Anfangsdosierung von Chemotherapeutika oder in der palliativen Chemotherapie [77] sowie bei der Berechnung von Muskelrelaxantien [63] eingesetzt.

Das »LBW« beschreibt das Gewicht des Patienten ohne das Fettgewebe. Es existieren viele verschiedene Formeln zur Berechnung des »LBW«, wobei die Formel nach Janmahasatian et al. am weitesten verbreitet ist [62]. Da das Verteilungsvolumen für hydrophile Substanzen gut mit dem »LBW« korreliert, eignet sich das »LBW« zur Festlegung der Startdosis, um eine bestimmte Ziel-Plasmakonzentration zu erreichen. Das Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen korreliert hingegen besser mit dem »TBW« [55]. Anwendung findet die Dosierung nach dem »LBW« v.a. bei der Berechnung der Initialdosis von Anästhetika bei Übergewichtigen und Adipösen [62].

Die Dosierung nach dem »ABW« berücksichtigt den erhöhten Anteil der FFM und des

erhöhten Verteilungsvolumen für Medikamente bei Adipösen. Bei der Berechnung werden daher 40 % des überschüssigen Gewichts zum »IBW« addiert.

Körperoberflächenbezogene Arzneimitteldosierung. Die Dosierung von Arzneimitteln anhand der Körperoberfläche findet insbesondere bei der Zytostatikatherapie und bei Kindern Anwendung [1, 40]. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt meist mit der im Jahre 1916 entwickelten Formel nach Du Bois & Du Bois [22]. Die Tabelle 1.2 stellt neben der Formel nach DuBois & DuBois weitere häufig verwendete Formeln zur Berechnung der Körperoberfläche in chronologischer Reihenfolge dar. Die Tabelle 1.3 veranschaulicht die prozentualen Abweichungen von der DuBois & DuBois-Formel bei Normal- und bei Übergewichtigen Patienten. mod. n. [6]

Tabelle 1.2: Studienübersicht verschiedener Formeln zur Berechnung der Körperoberfläche

Studie	Formel KOF [m^2]	n	Veröffentlichung
DuBois & DuBois [22]	$0,007184 \cdot (L[\text{cm}])^{0,725} \cdot (M[\text{kg}])^{0,425}$	9	1916
Boyd [10]	$0,0332965 \cdot L[\text{cm}]^{0,3} \cdot M[\text{kg}]^{0,6157-0,00816474 \ln(M)}$	197	1935
Gehan & George [28]	$0,01545 \cdot L[\text{cm}]^{0,54468} \cdot M[\text{kg}]^{0,46336}$	401	1970
Haycock et al. [36]	$0,024265 \cdot L[\text{cm}]^{0,3964} \cdot M[\text{kg}]^{0,5378}$	81	1978
Mosteller [56]	$0,01666667 \cdot L[\text{cm}]^{0,5} \cdot M[\text{kg}]^{0,5}$	na*	1987

KOF, Körperoberfläche; n, Stichprobengröße; L, Körpergröße; M, Körpermasse; *Modifikation der Formel n. Gehan & George

Tabelle 1.3: KOF-Berechnung mit verschiedenen Formeln und prozentuale Abweichungen von der DuBois & DuBois Formel bei einem normalgewichtigen Patienten (170 cm, 70 kg)* und einem adipösen Patienten (170 cm, 180 kg)**.

	berechnete KOF [m^2]*	Abweichungen [%] Bezug DuBois & DuBois*	berechnete KOF [m^2]**	Abweichungen [%] Bezug DuBois & DuBois**
DuBois & DuBois	1,80970780	0	2,70353880	0
Boyd	1,83467029	1,379365666	3,05128898	12,862777760
Gehan & George	1,83128931	1,192541229	2,97725706	10,124443683
Haycock et al.	1,82567712	0,882425495	3,03400157	12,223341275
Mosteller	1,81811869	0,464764754	2,91547595	7,839249443

KOF, Körperoberfläche

Für die Berechnung der Körperoberfläche bei Kindern werden häufig abweichende Formeln angegeben, da Kinder eine relativ größere Körperoberfläche aufweisen als Erwachsene. Die theoretische Grundlage der Dosierung von Medikamenten anhand der Körperoberfläche

stützt sich auf einen angenommenen Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und Parametern wie der FFM, Organgröße und -leistung, v.a. der Clearance. Ein Zusammenhang zwischen KOF und Clearance wurde jedoch für viele Arzneistoffe nicht nachgewiesen [40]. Zudem wird in Studien auch auf einen nur geringen Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und FFM hingewiesen [83]. Unabhängig von der Genauigkeit der Messung der Körperoberfläche, wird eine veränderte Körperzusammensetzung nicht berücksichtigt. Die Dosierung eines Medikamentes anhand der Körperoberfläche kann so zu einer Über- oder Unterdosierung führen. Insbesondere bei Frauen kommt es aufgrund des geringeren Anteils der FFM unter Chemotherapie häufiger zu schwereren Nebenwirkungen als bei Männern [14, 82]. Aber auch die veränderte Körperzusammensetzung bei Adipositas, Kachexie oder in Abhängigkeit vom Alter wird bei der Körperoberflächenbezogenen Arzneimitteldosierung nicht berücksichtigt. Die Körperzusammensetzung, insbesondere die FFM, ist für die Berechnung der Arzneimitteldosierung jedoch von zentraler Bedeutung [18, 33, 54].

Dosierung von Chemotherapeutika.

Dosierung nach Körperoberfläche: Die Dosierung von Chemotherapeutika wird aktuell meist nach der Körperoberfläche durchgeführt [39]. Dabei wird die Dosis in mg/m^2 angegeben. Die KOF wird meist nach der Formel von DuBois & DuBois [22] berechnet. In der klinischen Praxis werden zur Abschätzung der Körperoberfläche häufig Normogramme als »Schieber« auf Basis der Formel nach DuBois & DuBois verwendet, um die Körperoberfläche zu ermitteln. Da die Unterschiede in den Plasmakonzentrationen nach Körperoberflächen-basierter Dosierung ähnlich wie nach einer fixen Dosierung sind, zeigt, dass die Elimination der meisten Chemotherapeutika nicht von der Körperoberfläche abhängt [39]. Ausnahmen stellen Docetaxel und Gemcitabin dar, für die Korrelationen zwischen pharmakokinetischen Parametern und der Körperoberfläche gezeigt werden konnten [33].

Dosisanpassung bei eingeschränkter Organfunktion: Nach dem Ermitteln der Startdosis wird eine Dosisanpassung an eine eingeschränkte Organfunktion durchgeführt. In der klinischen Praxis sind v.a. die Nieren- und Leberfunktion von zentraler Bedeutung. Eine Anpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt durch die Kreatinin-Clearance, welche durch Formeln, wie z.B. nach Cockcroft & Gault [15] auf Grundlage der Serumkreatininkonzentration abgeschätzt wird. Die Leberfunktion von Tumorpatienten ist

häufig aufgrund von Metastasen eingeschränkt. Bei bestimmten Zytostatika erfolgt die Dosisanpassung mithilfe des Serumbilirubin und der Aspartat-Aminotransferase (AST).[39]

Dosierung nach Ziel-AUC: Die Dosierung nach Ziel-AUC betrachtet die Plasmakonzentration des Arzneimittels über einen bestimmten Zeitraum. Dabei gibt die AUC die Exposition gegenüber einem Arzneistoff an und korreliert mit der Wirkung bzw. den toxischen Effekten des Medikaments. Eine Dosierung nach Ziel-AUC ist vor allem für Carboplatin untersucht worden [39]. In die Berechnung nach der Calvert-Formel gehen die Nierenfunktion, die Vorbehandlung und der Faktor 25 ein, welcher den nicht renal eliminierten Anteil berücksichtigt [12].

$$\text{Dosis [mg]} = \text{Ziel-AUC} \cdot (\text{Nierenfunktion} + 25) \quad (1.2)$$

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Das therapeutische Drug Monitoring beruht auf dem »Feedback-Prinzip«. Nachdem ein Arzneimittel appliziert wurde, werden die Plasmakonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und eine Anpassung der Dosierung vorgenommen. Ein Beispiel für therapeutisches Drug Monitoring stellt die Gabe von hochdosiertem Methotrexat dar [11].

Pharmakodynamische Dosisanpassung: Das Ziel bei der pharmakodynamischen Dosisanpassung ist die Messung des Effekts. Als Beispiel wird bei einer Therapie mit Antikoagulantien der »International Normalized Ratio« (INR)-Wert gemessen und die Dosis ggf. angepasst. Bei der Gabe von Zytostatika versucht man, so genannte Surrogat-Parameter zu identifizieren. Wichtig ist, dass sie wiederholt messbar sind und mit dem Tumoransprechen korrelieren. So lassen sich beispielsweise bei einer Therapie mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum Platin-DNA-Addukte messen [45].

Pharmakogenetische Dosisanpassung: Bei der pharmakogenetischen Dosisanpassung wird die Dosis auf Grundlage von genetischen Unterschieden angepasst. So gibt es interindividuell unterschiedliche Enzymaktivitäten oder Transportkapazitäten. Ein Beispiel für eine pharmakogenetische Anpassung der Dosis ist Mercaptopurin. Da Mercaptopurin über das Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) abgebaut wird, ist die unterschiedliche Aktivität des Enzyms entscheidend. [39] So kann eine mittlere bis keine TPMT-Aktivität zur lebensbedrohlichen Myelosuppression führen. Die Messung der TPMT-Aktivität kann somit zur individualisierten Dosisfindung genutzt werden [50].

1.3 Fragestellungen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit geht der Fragestellung nach, welchen Einfluss das Alter, der Ernährungszustand und das Geschlecht auf die Körperzusammensetzung haben und was dies für die Dosierung von Arzneimitteln bedeutet.

Insbesondere sollen Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen Kindern und Erwachsenen sowie bei Personen mit Normal- im Vergleich zu Übergewicht bzw. Adipositas untersucht werden. Es wird betrachtet, wie sich die FFM als entscheidende Größe für das Verteilungsvolumen durch direkt messbare bzw. berechnete Größen wie der Körperoberfläche abschätzen lässt und ob Unterschiede in der Genauigkeit der Vorhersage in Abhängigkeit vom Alter, Körergewicht oder Geschlecht bestehen. Des Weiteren werden die Nieren- bzw. Lebermasse betrachtet, welche die wichtigsten Organe der Elimination von Medikamenten darstellen. Auch hier wird der Fragestellung nachgegangen, durch welche Größen sich die Organmassen am besten beschreiben lassen und ob Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen oder BMI-Bereichen bestehen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Probandenauswahl

Die Körperzusammensetzung wurde bei einer Studienpopulation von insgesamt 946 gesunden Probanden betrachtet. Die Studienpopulation besteht aus 412 Kindern im Alter von 6 bis 20 Jahren (191 Jungen, 221 Mädchen) und 534 Erwachsenen im Alter von 20 bis 82 Jahren (247 Männer, 287 Frauen). Die Analyse der Körperzusammensetzung wurde am »Referenzzentrum für Körperzusammensetzung« am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität (CAU) zu Kiel durchgeführt. Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme waren Schwangerschaft, Stillzeit, metallische Implantate, Schilddrüsenfunktionsstörungen, regelmäßige Einnahme von Medikamenten, Rauchen, Erkrankungen wie Diabetes, Atopien, Herz-Kreislauf Erkrankungen und Infektionen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel genehmigt. Jeder Studienteilnehmer wurde vor der Durchführung mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und musste eine Einverständniserklärung unterschreiben.

2.2 Messung der Körperzusammensetzung

Als anthropometrische Parameter wurden zunächst Körpergröße und -gewicht gemessen und aus den jeweiligen Werten der Body Mass Index (BMI), bzw. bei Kindern der »Body Mass Index-Standard Deviation Score« (BMI-SDS), und die Körperoberfläche (BSA, Body surface area) berechnet. Zur Messung der Fettmasse (FM) und der Fettfreien Masse (FFM) wurde die Air-Displacement Plethysmographie verwendet. Die Bestimmung der Leber- und der Nierenmassen erfolgte mittels Magnetresonanztomographie.

2.2.1 Anthropometrie

Die Messung der Körpergröße erfolgte ohne Schuhe mit einem Stadiometer (Seca, Vogel & Halke, Hamburg, Deutschland) mit einer Genauigkeit von ± 2 mm. Das Körpergewicht wurde mittels elektronischer Waage (TANITA, Tokyo, Japan) bestimmt, welche an das BOD-PODTM-Gerät der Firma Cosmed[®] (Milano, Italien) angeschlossen war. Die Genauigkeit der Messung lag bei ± 50 g. Die Wägung erfolgte in Unterwäsche. Der Body Mass

Index wurde nach folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2} \quad (2.1)$$

Der BMI für Kinder ist als »Body Mass Index-Standard Deviation Score« (BMI-SDS) angegeben. Der BMI-SDS beschreibt, um wieviel ein individueller BMI-Wert über oder unter der alters- und geschlechtsspezifischen 50. BMI-Perzentile liegt [78]. Der Wert erlaubt somit eine Einordnung des individuellen BMI-Wertes innerhalb der Referenzgruppe. Der BMI-SDS wurde nach folgender Formel berechnet:

$$SDS_{LMS} = \frac{\frac{BMI}{M(t)} \cdot L(t) - 1}{L(t) \cdot S(t)} \quad (2.2)$$

SDS_{LMS} steht für den »Standard Deviation Score«, welcher nach der LMS-Methode ermittelt wurde. Die Parameter M (Median), L (Schiefe) und S (Standardabweichung) sind für das Geschlecht und das Alter (t) eines Kindes angegeben [16]. Der BMI berechnet sich aus den individuellen Werten für Körpergröße und -gewicht eines Kindes.

Die Körperoberfläche (BSA, Body surface area) wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [22] berechnet:

$$BSA [m^2] = 0,007184 \cdot \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \cdot \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \quad (2.3)$$

2.2.2 Air-Displacement Plethysmographie

Die Air-Displacement Plethysmographie (ADP) ist eine wissenschaftlich validierte Methode zur Messung der Körperzusammensetzung [25]. Die Berechnung der Körperzusammensetzung erfolgt aus der Dichte (ρ) nach der Formel:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (2.4)$$

Die Körpermasse (m) wird durch Wägung und das Körpervolumen (V) mittels des Body-Plethysmographen ermittelt. Das Volumen einer Testperson wird indirekt durch die Luftverdrängung innerhalb der Testkammer gemessen. Die Luftverdrängung ist proportional zum Körpervolumen. Das Körpervolumen wird aus der Differenz des Gasvolumens bei leerer Kammer und dem verbleibenden Gasvolumen der Kammer mit Testperson berechnet.

Die Messung des Gases innerhalb der Kammer beruht auf dem Poissonschen Gasgesetz, welches das Verhältnis von Druck (P) und Volumen (V) unter adiabatischen Bedingungen beschreibt.

$$\frac{P1}{P2} = \left(\frac{V2}{V1} \right)^y \quad (2.5)$$

Da das Poissonsche Gasgesetz nur für adiabatische Bedingungen gültig ist, wird eine Korrektur für die warmen Luftsichten im Bereich des Respirationstraktes und der äußeren Körperoberfläche durchgeführt [20]. Aufgrund dieser Tatsache ist es notwendig die Körperoberfläche und das thorakale Gasvolumen zu ermitteln [9, 8]. Um mittels der Densitometrie FM und FFM bestimmen zu können, muss die Annahme einer konstanten mittleren Dichte von FM und FFM getroffen werden. Nach der Siri-Formel [81] wird eine mittlere Dichte der FM von $0,9007 \text{ g/cm}^3$ und der FFM von $1,100 \text{ g/cm}^3$ angenommen:

$$\text{Fettmasse (\%)} = \frac{495}{\text{Körperdichte} - 450} \quad (\text{Siri - Formel}) \quad (2.6)$$

Zu beachten ist, dass bei Kindern Korrekturen für die Dichte der FFM vorgenommen werden müssen, da die FFM bei Kindern einen höheren Wassergehalt aufweist. Für die Berechnung der Fettfreien Masse bei Kindern können daher z.B. die Lohman-Formeln herangezogen werden [52]. Aufgrund der kurzen Dauer, der Nicht-Invasivität der Untersuchung und der Möglichkeit, Probanden bis zu einem Körpergewicht von 250 kg untersuchen zu können, ist die ADP für ein breites Probandenspektrum wie u.a. Kinder, ältere Menschen und Übergewichtige anwendbar.

Durchführung. Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde für die Air-Displacement Plethysmographie das BOD-POD™-Gerät der Firma Cosmed® (Milano, Italien) verwendet. Der Ablauf der Messung war standardisiert. So wurde vor jeder Messung zunächst eine Zwei-Punkt-Kalibrierung des Gerätes vorgenommen. Dabei wurde zuerst das Leervolumen der Messkammer (450 L) und anschließend das Volumen eines Kalibrationszylinders (50,005 L) gemessen. Das Gewicht der Studienteilnehmer wurde mithilfe einer Waage ermittelt, welche an das Gerät angeschlossen war. Während der Messung trugen die Probanden Unterwäsche und eine Badekappe, um die isothermalen Luftsichten gering zu halten. An die erste Messung schloss sich immer eine zweite Messung an, wobei bei einer Abweichung der Ergebnisse für das Körpervolumen von über 150 ml eine dritte Messung

erfolgte. Für die beiden Messergebnisse mit einer Differenz kleiner als 150 ml wurde mittels der BOD-POD™-Software (Version 1.69) das arithmetische Mittel gebildet und eine Korrektur für das thorakale Gasvolumen und die Körperoberfläche durchgeführt. Um das thorakale Gasvolumen zu bestimmen, atmeten die Probanden durch einen Atemschlauch, wobei die Nase durch eine Nasenklammer verschlossen war. Die Abbildung 2.1 zeigt den schematischen Aufbau des Gerätes und des beschriebenen Untersuchungsablaufes.

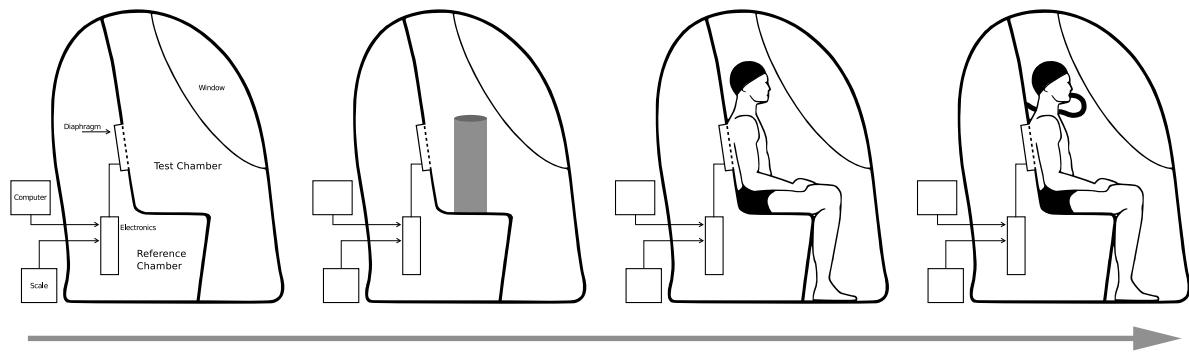


Abb. 2.1: Schematische Darstellung des BOD-POD™-Gerätes der Firma Cosmed® (Milano, Italien) und des Untersuchungsablaufes. mod. n. Herstellerinformation

Die ermittelte Fettmasse (FM) und die Fettfreie Masse (FFM) wurden jeweils auf die Körpergröße bezogen als FMI (Fettmasse-Index) und FFMI (Fettfreie Masse-Index) angegeben.

$$FMI = \frac{FM \text{ [kg]}}{\text{Größe} \text{ [m}^2\text{]}} \quad (2.7)$$

$$FFMI = \frac{FFM \text{ [kg]}}{\text{Größe} \text{ [m}^2\text{]}} \quad (2.8)$$

2.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Verfahren der Bildgebung, mit dem Schnittbilder des menschlichen Körpers angefertigt werden können. Grundlage der Technik bilden ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse. Da das häufigste Molekül des menschlichen Körpers Wasser ist, sind für die Messung die Wasserstoffprotonen (H^+) entscheidend.

[70, 89] Die Wasserstoffprotonen besitzen einen Eigendrehimpuls, den so genannten Kernspin. Durch die so erzeugten bewegten elektrischen Ladungen wird ein magnetischer Dipol erzeugt. Wird nun ein starkes externes Magnetfeld angelegt, richten sich die Dipole parallel und antiparallel aus. Die Protonen bewegen sich dabei wie ein torkelnder Kreisel um die Längsachse des Magnetfeldes, was als Präzession bezeichnet wird. Die Frequenz dieser Bewegung wird als Präzessions- oder Lamorfrequenz bezeichnet und ist proportional zur Magnetfeldstärke. Nach Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses mit der gleichen Frequenz wie der Lamorfrequenz findet eine Energieübertragung auf die Protonen statt, so dass die Präzessionsfrequenzen synchronisiert werden. Sobald der Impuls abgeschaltet wurde, gehen die Protonen wieder in ihren Grundzustand über, was als Relaxation bezeichnet wird. Die aufgenommene Energie wird als magnetischer Impuls wieder abgegeben und gemessen. Dabei sind die Längsrelaxation (Zeitkonstante T1) und die Querrelaxation (Zeitkonstante T2) gewebeabhängig. Da magnetische Impulse sehr gering sind, wird mehrmals angeregt und die Werte gemittelt. Die Time to repetition (TR) beschreibt dabei die Zeit zwischen zwei Anregungen und die Time to echo (TE) die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme. [70, 89] Mit Hilfe der MRT ist es so möglich, verschiedene Gewebe genau zu differenzieren und zu quantifizieren, so dass Organvolumina ermittelt werden können.

Durchführung. Die MRT-Aufnahmen erfolgten durch den 1,5 T Magnetom Vision Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit der Software Numaris (Version VB 33 G). Zur Messung wurden die Probanden in Rückenlage auf einer verschiebbaren Tischplattform gelagert. Die Probanden trugen leichte Kleidung und es war darauf zu achten, dass sie keine magnetisierbaren Gegenstände am Körper trugen. Um Bildartefakte zu vermeiden, wurden die Probanden gebeten während der Messung die Luft anzuhalten.

Protokoll zur Bestimmung der Organmassen. Die MRT erfolgte in transversaler Schichtführung. Die Volumenbestimmung von Leber und Nieren wurden mit einer »array-Spule« über dem Abdomen durchgeführt. Die Schichtdicke betrug 8 mm und wurde mit einer T1-gewichteten FLASH-Sequenz (TR = 80 ms, TE = 4,10 ms) gemessen. Die Segmentierung der MRT-Schichtaufnahmen wurde mittels der semiautomatischen Segmentierungs-Software (SliceOmatic, Version 4.3 und 5.0, TomoVision Inc. Montreal, Kanada) durchgeführt. Die Bestimmung der Organmassen erfolgte durch die »Edit-Technik«. Eine automatische Segmentierung der Organmassen war nicht möglich, da diese nicht durch

einen eindeutigen Graustufenunterschied vom umliegenden Gewebe abgegrenzt werden können. Bei der »Edit-Methode« werden manuell mit verschiedenen Pinselgrößen zunächst die Kontur des Organs vom umliegenden Gewebe abgegrenzt und anschließend die Flächen eingefärbt. Die in der Leber vorkommenden größeren Blutgefäße wurden ausgespart und somit nicht in die Berechnung einbezogen. Der intra-observer Variationskoeffizient (VK) lag für die Lebermasse bei 0,07 % und für die Nierenmasse bei 10,0 %.

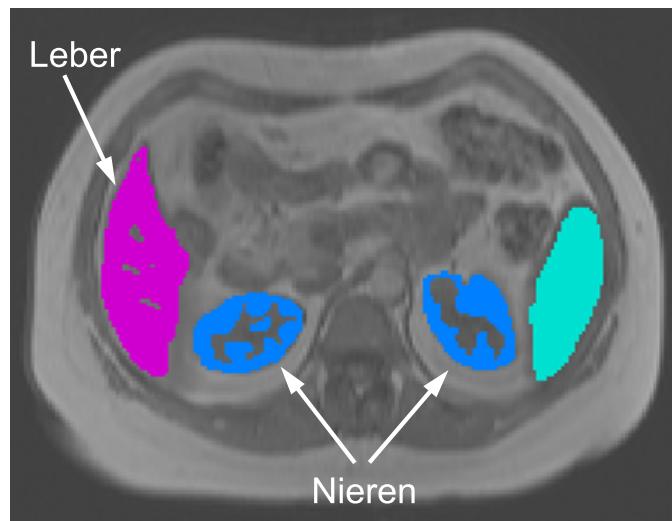


Abb. 2.2: Transversale T1 gewichtete Schicht einer Magnetresonanztomographie auf Höhe der Leber, Nieren und Milz. Dargestellt ist eine transversale Schichtaufnahme nach manueller Segmentierung.

Auswertung der Aufnahmen. Zur Auswertung der MRT-Aufnahmen wurden die Bildpixel (cm^2) der segmentierten Gewebeoberflächen addiert und durch Multiplikation mit der jeweiligen Schichtdicke Volumenwerte (cm^3) errechnet. Zur Errechnung der Organmassen wurden die Daten mit organspezifischen Dichten multipliziert (Leber: 1,06 g/cm^3 , Nieren: 1,05 g/cm^3) [23].

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Statistiksoftware »IBM SPSS Statistics« durchgeführt (SPSS 25.0, Inc., Chicago, USA). Alle Daten sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Zum Vergleich unabhängiger Stichproben (z.B. Männer vs. Frauen) wurde ein t-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischer Test verwendet. Um Unterschiede zwischen den Altersgruppen bzw. den BMI-Gruppen auf Signifikanz zu prüfen, wurde der Kruskal-Wallis-Test mit einer Korrektur nach Bonferroni angewendet. Der Kruskal-Wallis-Test kam als nichtparametrischer Test aufgrund nicht normalverteilter Daten zur Anwendung. Paarweise Gruppenvergleiche wurden mittels eines gepaarten *t*-Testes durchgeführt. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Hattori Charts für Männer und Frauen aller Altersgruppen. Beim Hattori Chart ist auf der x-Achse der FFMI und auch der y-Achse der FMI aufgetragen. Für beide Indizes wurden die Quartilgrenzen bestimmt und die Mittelwerte der entstandenen Gruppen berechnet. Die diagonalen Linien stellen den BMI dar und wurden wie von Hattori beschrieben eingezeichnet [35].

Zur Untersuchung des Einflusses von Prädiktorvariablen auf eine Kriteriumvariable wurde eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Lineare Zusammenhänge zwischen zwei metrisch skalierten Variablen wurden mittels linearer Regressionsmodelle untersucht. Zusätzlich zu den Regressionsgleichungen wurden die standardisierten Regressionskoeffizienten (β_j) und die Determinationskoeffizienten (R^2) angegeben. Der standardisierte Regressionskoeffizient ermöglicht den Vergleich des Einflusses verschiedener unabhängiger Variablen auf die Zielvariable. Der Determinationskoeffizient ist ein Maß für die Modellanpassung.

Die Erstellung der Diagramme erfolgte mit der Statistiksoftware »R« (R, Version 3.5.1). Zur Nachbearbeitung einiger Grafiken wurde das Vektorgrafikprogramm »Inkscape« verwendet (Inkscape, Version 2, Inc., USA). Bei allen angewendeten Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von $< 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden wird zunächst eine Charakterisierung der Studienpopulation differenziert nach Geschlecht und Alter dargestellt. Um Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter darzustellen, wurde das gesamte Kollektiv getrennt nach Geschlecht in jeweils sechs Altersgruppen eingeteilt. Zur Darstellung von Unterschieden in Abhängigkeit vom Ernährungszustand, wurde die Population anhand des BMI bei Erwachsenen, bzw. des BMI-SDS bei Kindern, stratifiziert. Des weiteren wird die Beziehung zwischen pharmakokinetisch relevanten Größen der Körperzusammensetzung wie z.B. der Nierenmasse mit in der klinischen Praxis zur Dosierung von Pharmaka verwendeten Größen wie des Körpergewichtes und der Körperoberfläche untersucht. Abschließend wird eine Dosissimulation mit Fluorouracil am gesamten Studienkollektiv durchgeführt.

3.1 Studienpopulation

Tabelle 3.1: Charakterisierung der Studienpopulation ($n_{ges} = 946$) differenziert nach Geschlecht und Alter.

	Kinder/Jugendliche ($\geq 6 < 20$ Jahre)	
	Jungen $n = 191$	Mädchen $n = 221$
Alter (Jahre)	$13,2 \pm 3,2$ (6,1-18,0)	$13,6 \pm 3,2$ (6,2-19,0)
Größe (m)	$1,62 \pm 0,18$ (1,13-2,03)	$1,58 \pm 0,15$ (1,17-1,81)**
Gewicht (kg)	$62,1 \pm 28,5$ (17,8-147,0)	$60,4 \pm 24,8$ (18,7-137,7)
BMI (kg/m^2)	$22,3 \pm 6,8$ (12,3-45,5)	$23,3 \pm 7,1$ (13,0-52,5)
BMI-SDS	$0,6 \pm 1,4$	$0,8 \pm 1,5$
Prävalenz		
Übergewicht (%)	13,1	19,0
Adipositas (%)	16,2	18,1
Erwachsene (≥ 20 Jahre)		
	Männer $n = 247$	Frauen $n = 287$
Alter (Jahre)	$44,6 \pm 17,4$ (20,0-81,0)	$42,9 \pm 16,8$ (20,6-82,0)
Größe (m)	$1,79 \pm 0,06$ (1,61-1,95)	$1,67 \pm 0,07$ (1,48-1,86)**
Gewicht (kg)	$85,3 \pm 15,3$ (56,4-163,4)	$80,4 \pm 21,7$ (44,0-152,2)**
BMI (kg/m^2)	$26,7 \pm 4,5$ (18,3-44,5)	$28,7 \pm 7,3$ (16,8-58,7)**
Prävalenz		
Übergewicht (%)	41,3	30,7
Adipositas (%)	17,0	33,5

Die Werte sind dargestellt als MW \pm SD, Wertebereich in Klammern. BMI, Body Mass Index. ** $p < 0,01$, signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney-U-Test).

Die **Tabelle 3.1** zeigt eine Charakterisierung der gesamten Studienpopulation im Hinblick

auf Alter, Größe, Gewicht, BMI sowie die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas. Der Vergleich von Jungen und Mädchen im Alter von 6 bis 20 Jahren zeigt keine signifikanten Unterschiede im Alter, Gewicht und BMI, wobei die Jungen signifikant größer sind als die Mädchen. Die männlichen Probanden im Alter von über 20 Jahren sind signifikant größer und schwerer als die Frauen, wobei die Frauen einen signifikant höheren BMI aufweisen.

3.2 Varianz der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und Ernährungszustand

Zur Untersuchung von Unterschieden in der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit vom Alter wurden getrennt nach Geschlecht je sechs Altersgruppen gebildet und miteinander verglichen (Tabelle 3.2 und 3.3).

Die **Tabelle 3.2** zeigt den Verleich der Altersgruppen von 6 bis 20 Jahren. Sowohl Größe, Gewicht, BMI, BMI-SDS und BSA nehmen bei den Jungen und Mädchen von der Altersgruppe der 6- bis 11-Jährigen bis zu den 16- bis 20-Jährigen signifikant zu.

Die für die Körpergröße kontrollierte FM (FMI) ist bei den Jungen im Alter von 11 bis 16 Jahren am größten. Die für die Körpergröße kontrollierte FFM (FFMI) hingegen ist bei den Jungen im Alter von 16 bis 20 Jahren am größten. Bei den Mädchen sind sowohl der höchste FMI als auch der höchste FFMI im Alter von 16 bis 20 Jahren zu sehen. Jungen haben insgesamt eine signifikant geringere FM und einen niedrigeren FMI als die Mädchen. FFM und FFMI hingegen sind bei den Jungen größer.

Die Betrachtung der Leber- und Nierenmassen zeigt eine Zunahme der absoluten Leber- und Nierenmassen bei Jungen und Mädchen mit steigendem Alter. Die Leber- und Nierenmassen bezogen auf die FFM zeigen hingegen bei beiden Geschlechtern die höchsten Werte im Alter von 6 bis 11 Jahren und eine Abnahme bis zur Altersgruppe der 16- bis 20-jährigen Jungen, bzw. der 11- bis 16-jährigen Mädchen. Die absolute Lebermasse ist bei Jungen signifikant größer als bei den Mädchen. Die Lebermasse bezogen auf die FFM ist bei den Jungen hingegen signifikant kleiner. Auch die Nierenmasse bezogen auf die FFM ist bei den Jungen signifikant kleiner.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.2: Vergleich der Altersgruppen in der Studienpopulation der Kinder und Jugendlichen (n = 412).

	Jungen			
	Gesamt (n = 191)	≥ 6 < 11 Jahre (n = 50)	≥ 11 < 16 Jahre (n = 97)	≥ 16 < 20 Jahre (n = 44)
Größe (m)	1,62 ± 0,19*	1,37 ± 0,11 ^{b,c}	1,67 ± 0,10 ^{a,c}	1,80 ± 0,07 ^{a,b}
Gewicht (kg)	62,1 ± 28,5	31,7 ± 9,6 ^{b,c}	67,8 ± 24,3 ^{a,c}	83,9 ± 22,8 ^{a,b}
BMI (kg/m ²)	22,3 ± 6,8	16,4 ± 2,9 ^{b,c}	23,8 ± 6,5 ^a	25,8 ± 6,4 ^a
BMI-SDS	0,6 ± 1,5	-0,3 ± 1,3 ^{b,c}	0,9 ± 1,4 ^a	0,99 ± 1,4 ^a
BSA (m ²)	1,64 ± 0,44	1,10 ± 0,19 ^{b,c}	1,75 ± 0,32 ^{a,c}	2,02 ± 0,26 ^{a,b}
FM _{ADP} (kg)	15,7 ± 15,5*	5,7 ± 4,7 ^{b,c}	19,1 ± 15,6 ^a	19,5 ± 18,4 ^a
FMI _{ADP} (kg/m ²)	5,5 ± 4,9*	2,9 ± 2,0 ^{b,c}	6,6 ± 5,1 ^a	5,9 ± 5,5 ^a
FFM _{ADP} (kg)	46,4 ± 17,0*	25,9 ± 5,9 ^{b,c}	48,7 ± 12,5 ^{a,c}	64,4 ± 8,1 ^{a,b}
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	16,8 ± 3,2*	13,6 ± 1,5 ^{b,c}	17,1 ± 2,6 ^{a,c}	19,9 ± 2,1 ^{a,b}
Lebermasse _{MRT} (kg)	1,265 ± 0,448*	0,779 ± 0,199 ^{b,c}	1,361 ± 0,395 ^{a,c}	1,605 ± 0,283 ^{a,b}
Lebermasse/FFM (%)	2,80 ± 0,49*	3,03 ± 0,49 ^c	2,83 ± 0,48 ^c	2,49 ± 0,30 ^{a,b}
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,198 ± 0,072	0,121 ± 0,032 ^{b,c}	0,211 ± 0,059 ^{a,c}	0,254 ± 0,059 ^{a,b}
Nierenmasse/FFM (%)	0,44 ± 0,08*	0,47 ± 0,08 ^c	0,44 ± 0,07 ^c	0,39 ± 0,07 ^{a,b}
Mädchen				
	Gesamt (n = 221)	≥ 6 < 11 Jahre (n = 56)	≥ 11 < 16 Jahre (n = 105)	≥ 16 < 20 Jahre (n = 60)
Größe (m)	1,58 ± 0,15	1,36 ± 0,09 ^{b,c}	1,64 ± 0,08 ^{a,c}	1,68 ± 0,06 ^{a,b}
Gewicht (kg)	60,4 ± 24,8	32,9 ± 10,0 ^{b,c}	68,2 ± 22,7 ^a	72,4 ± 17,9 ^a
BMI (kg/m ²)	23,3 ± 7,1	17,4 ± 3,4 ^{b,c}	25,1 ± 7,2 ^a	25,7 ± 6,4 ^a
BMI-SDS	0,8 ± 1,5	0,1 ± 1,1 ^{b,c}	1,1 ± 1,5 ^a	1,0 ± 1,5 ^a
BSA (m ²)	1,59 ± 0,37	1,11 ± 0,19 ^{b,c}	1,72 ± 0,29 ^a	1,81 ± 0,19 ^a
FM _{ADP} (kg)	20,1 ± 15,3	7,9 ± 5,4 ^{b,c}	23,6 ± 16,3 ^a	25,2 ± 13,6 ^a
FMI _{ADP} (kg/m ²)	7,6 ± 5,2	4,1 ± 2,4 ^{b,c}	8,6 ± 5,6 ^a	8,9 ± 4,9 ^a
FFM _{ADP} (kg)	40,4 ± 11,4	24,9 ± 5,5 ^{b,c}	44,7 ± 8,2 ^a	47,3 ± 5,8 ^a
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	15,8 ± 2,4	13,3 ± 1,4 ^{b,c}	16,6 ± 2,2 ^a	16,8 ± 1,9 ^a
Lebermasse _{MRT} (kg)	1,163 ± 0,375	0,744 ± 0,212 ^{b,c}	1,262 ± 0,317 ^a	1,379 ± 0,272 ^a
Lebermasse/FFM (%)	2,89 ± 0,47	2,99 ± 0,51 ^b	2,82 ± 0,44 ^a	2,93 ± 0,48
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,186 ± 0,061	0,121 ± 0,029 ^{b,c}	0,203 ± 0,055 ^a	0,216 ± 0,048 ^a
Nierenmasse/FFM (%)	0,46 ± 0,08	0,49 ± 0,08 ^{b,c}	0,45 ± 0,08 ^a	0,46 ± 0,08 ^a

Die Werte sind dargestellt als MW ± SD. BMI, Body Mass Index; BSA, Body Surface Area; FM, Fettmasse; FMI, Fettmasse-Index; FFM, Fettfreie Masse; FFMI, Fettfreie-Masse-Index; ADP, Air-Displacement-Plethysmographie. *signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Mädchen, $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test). Signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen, a: $\geq 6 < 11$ Jahre vs andere Altersgruppe, b: $\geq 11 < 16$ Jahre vs andere Altersgruppe, c: $\geq 16 < 20$ Jahre vs andere Altersgruppe, $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Test).

Die **Tabelle 3.3** stellt die Körperzusammensetzung von Männern und Frauen der übrigen drei Altersgruppen dar. Bei den Männern kommt es im Alter über 60 Jahren zu einer signifikaten Abnahme der Körpergröße. Das Körpergewicht und die BSA nehmen im Vergleich zur Altersgruppe der 20- bis 40-jährigen Männer ab. wobei der BMI zunimmt. Die Frauen zeigen im Alter über 60 Jahren eine Abnahme von Körpergröße, -gewicht, BMI und BSA. Die Abnahme des BMI ist nur im Vergleich zur Altersgruppe der 40- bis 60-jährigen Frauen signifikant. Im Vergleich zu den Frauen sind Männer signifikant größer, schwerer, haben eine größere Körperoberfläche, jedoch einen niedrigeren BMI als Frauen. Der FMI ist bei den über 60-jährigen Männern im Vergleich zu den 20- bis 40-jährigen männlichen Probanden signifikant größer. Der FFMI der über 60-jährigen Männer hingegen ist signifikant kleiner als bei den 40- bis 60-jährigen männlichen Probanden. Bei den über 60-jährigen Frauen zeigt sich ein signifikant niedrigerer FFMI im Vergleich zu den 20- bis 40- und den 40- bis 60-jährigen Frauen. Der FMI hingegen zeigt keine signifikanten Unterschiede in den Altersgruppen. Männer haben signifikant weniger FM und einen niedrigeren FMI als Frauen. Die FFM und der FFMI liegen bei den Männern hingegen signifikant höher.

Sowohl Leber- und Nierenmassen nehmen bei den Männern bis zur Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen zu, bevor es bei den über 60-jährigen Männern zu einer signifikanten Abnahme kommt. Die relativen Organmassen der männlichen Probanden nehmen bis zur Altersgruppe der 16- bis 20-Jährigen ab, bevor sie bis zur Altergruppe der 40- bis 60-jährigen wieder zunehmen. Bei den über 60-jährigen Männern kommt es zu einer erneuten signifikanten Abnahme. Bei den Frauen nehmen die absoluten Organgrößen nur bis zur Altersgruppe der 20- bis 40-Jährigen zu, im Alter über 60 Jahren kommt es zu einer signifikanten Abnahme. Die relative Nierenmasse nimmt bei den über 60-jährigen Frauen wieder ab.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.3: Studienpopulation der Erwachsenen (n = 534) in Abhängigkeit des Alters.

	Männer			
	Gesamt (n = 247)	≥ 20 < 40 Jahre (n = 116)	≥ 40 < 60 Jahre (n = 59)	≥ 60 Jahre (n = 72)
Größe (m)	1,79 ± 0,06*	1,80 ± 0,06 ^c	1,80 ± 0,05 ^c	1,75 ± 0,06 ^{a,b}
Gewicht (kg)	85,3 ± 15,3*	84,2 ± 16,7 ^b	90,5 ± 14,8 ^{a,c}	82,7 ± 12,3 ^b
BMI (kg/m ²)	26,7 ± 4,5*	25,8 ± 4,7 ^{b,c}	28,1 ± 4,8 ^a	26,9 ± 3,5 ^a
BSA (m ²)	2,04 ± 0,18*	2,04 ± 0,19 ^b	2,09 ± 0,16 ^{a,c}	1,98 ± 0,16 ^b
FM _{ADP} (kg)	21,0 ± 10,8*	18,4 ± 11,5 ^{b,c}	23,9 ± 11,3 ^a	23 ± 8 ^a
FMI _{ADP} (kg/m ²)	6,6 ± 3,3*	5,6 ± 3,4 ^{b,c}	7,4 ± 3,6 ^a	7,5 ± 2,5 ^a
FFM _{ADP} (kg)	64,3 ± 8*	65,9 ± 7,9 ^c	66,6 ± 6,8 ^c	59,8 ± 7,3 ^{a,b}
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	20,1 ± 2,1*	20,2 ± 2,1	20,6 ± 2 ^c	19,5 ± 1,9 ^b
Lebermasse _{MRT} (kg)	1,716 ± 0,362*	1,731 ± 0,357 ^{b,c}	1,886 ± 0,319 ^{a,c}	1,553 ± 0,334 ^{a,b}
Lebermasse/FFM (%)	2,67 ± 0,41*	2,62 ± 0,36 ^b	2,83 ± 0,41 ^{a,c}	2,59 ± 0,44 ^b
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,285 ± 0,067*	0,275 ± 0,057 ^b	0,329 ± 0,062 ^{a,c}	0,265 ± 0,071 ^b
Nierenmasse/FFM (%)	0,45 ± 0,09*	0,42 ± 0,08 ^b	0,45 ± 0,09 ^{a,c}	0,44 ± 0,11 ^b
Frauen				
	Gesamt (n = 287)	≥ 20 < 40 Jahre (n = 149)	≥ 40 < 60 Jahre (n = 68)	≥ 60 Jahre (n = 70)
Größe (m)	1,67 ± 0,07	1,69 ± 0,07 ^{b,c}	1,66 ± 0,06 ^{a,c}	1,63 ± 0,05 ^{a,b}
Gewicht (kg)	80,4 ± 21,7	83,4 ± 22,7 ^c	83,1 ± 21,7 ^c	71,2 ± 16,7 ^{a,b}
BMI (kg/m ²)	28,7 ± 7,3	29,1 ± 7,5	30,1 ± 7,9 ^c	26,6 ± 5,6 ^b
BSA (m ²)	1,88 ± 0,23	1,93 ± 0,24 ^c	1,93 ± 0,21 ^c	1,76 ± 0,19 ^{a,b}
FM _{ADP} (kg)	32,7 ± 16,9	33,4 ± 17,7	34,9 ± 18,0	28,9 ± 13,1
FMI _{ADP} (kg/m ²)	11,7 ± 5,9	11,7 ± 6,0	12,7 ± 6,7	10,8 ± 4,7
FFM _{ADP} (kg)	47,7 ± 7,3	50,1 ± 7,1 ^c	48,1 ± 6,4 ^c	47,7 ± 7,3 ^{a,b}
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	17,0 ± 1,9	17,5 ± 1,9 ^c	17,4 ± 1,9 ^c	15,8 ± 1,6 ^{a,b}
Lebermasse _{MRT} (kg)	1,497 ± 0,386	1,581 ± 0,396 ^c	1,544 ± 0,366 ^c	1,275 ± 0,317 ^{a,b}
Lebermasse/FFM (%)	3,13 ± 0,53	3,15 ± 0,53	3,2 ± 0,55	3,08 ± 0,49
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,252 ± 0,074	0,274 ± 0,078 ^c	0,257 ± 0,061 ^c	0,201 ± 0,052 ^{a,b}
Nierenmasse/FFM (%)	0,53 ± 0,13	0,55 ± 0,13 ^c	0,54 ± 0,12 ^c	0,48 ± 0,12 ^{a,b}

Die Werte sind dargestellt als MW ± SD. BMI, Body Mass Index; BSA, Body Surface Area; FM, Fettmasse; FMI, Fettmasse-Index; FFM, Fettfreie Masse; FFMI, Fettfreie-Masse-Index; ADP, Air-Displacement-Plethysmographie. *signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen, $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test). Signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen, a: $\geq 20 < 40$ Jahre vs andere Altersgruppe, b: $\geq 40 < 60$ Jahre vs andere Altersgruppe, c: ≥ 60 Jahre vs andere Altersgruppe, $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Test).

Um Unterschiede in der Körperzusammensetzung in Abhängigkeit vom Ernährungszustand zu untersuchen, wurde das Studienkollektiv nach BMI-SDS (bei Kindern) bzw. BMI (bei Erwachsenen) in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas eingeteilt. Die **Tabelle 3.4** zeigt den Vergleich der Kinder. Die adipösen Jungen sind im Vergleich zu den untergewichtigen und normalgewichtigen Jungen älter, größer, schwerer und weisen eine größere Körperoberfläche auf. Die adipösen Mädchen sind im Vergleich zu den untergewichtigen und normalgewichtigen Mädchen signifikant größer, schwerer und weisen eine größere Körperoberfläche auf.

In Bezug auf die Körperzusammensetzung weisen die adipösen Jungen die höchsten Werte für FM, FMI, FFM und den FFMI im Vergleich zu den untergewichtigen und normalgewichtigen Jungen auf. Die adipösen Mädchen zeigen die höchsten Werte für FM, FMI, FFM und FFMI im Vergleich zu den unter- und normalgewichtigen Mädchen. Der FFMI der adipösen Mädchen ist auch signifikant höher im Vergleich zu den übergewichtigen Mädchen.

Die absoluten Leber- und Nierenmassen sind bei den adipösen Jungen im Vergleich zu den untergewichtigen und normalgewichtigen Jungen am größten, wohingegen die relativen Organmassen im Vergleich zu den normalgewichtigen Jungen am größten sind. Bei den Mädchen zeigen sich die größten absoluten Organmassen ebenfalls bei den Adipösen. Die relative Nierenmasse der Mädchen ist bei den Adipösen größer als bei den Normalgewichtigen.

Bei den erwachsenen Probanden (**Tabelle 3.5**) zeigen die adipösen Männer und Frauen die höchsten Werte für Gewicht, BMI und BSA im Vergleich zu den Normal- und Übergewichtigen. Fettmasse, Fettmasse-Index, Fettfreie Masse und Fettfreie Masse-Index sind bei den adipösen Männern und Frauen ebenfalls im Vergleich zu den Normal- und Übergewichtigen am größten. Die absoluten Organmassen sind bei den adipösen Männern im Vergleich zu den normal- und übergewichtigen Männern am größten, die relativen Organmassen sind nur im Vergleich zu den Normalgewichtigen am größten. Bei den adipösen Frauen sind die absoluten und relativen Organmassen im Vergleich zu den normalgewichtigen und übergewichtigen Frauen am größten.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.4: Charakterisierung der Studienpopulation der Kinder und Jugendlichen (n = 412) in Abhängigkeit vom BMI.

	Jungen			
	Untergewicht (n = 15)	Normalgewicht (n = 112)	Übergewicht (n = 19)	Adipositas (n = 45)
Alter (Jahre)	9,4 ± 3,1 ^{b,c,d}	13,0 ± 3,3 ^{a,d}	13,7 ± 2,2 ^a	14,7 ± 2,1 ^{a,b}
Größe (m)	1,41 ± 0,18 ^{b,c,d}	1,60 ± 0,18 ^{a,d}	1,67 ± 0,12 ^a	1,74 ± 0,13 ^{a,b}
Gewicht (kg)	28,6 ± 9,9 ^{b,c,d}	49,9 ± 16,5 ^{a,c,d}	71,9 ± 13,7 ^{a,b}	99,2 ± 22,4 ^{a,b}
BMI (kg/m ²)	13,9 ± 1,2 ^{b,c,d}	18,9 ± 2,7 ^{a,c,d}	25,5 ± 2,0 ^{a,b}	32,3 ± 4,3 ^{a,b}
BMI-SDS	-2,0 ± 0,5 ^{b,c,d}	-0,1 ± 0,7 ^{a,c,d}	1,7 ± 0,2 ^{a,b}	2,5 ± 0,6 ^{a,b}
BSA (m ²)	1,08 ± 0,25 ^{b,c,d}	1,49 ± 0,33 ^{a,c,d}	1,80 ± 0,24 ^{a,b}	2,13 ± 0,31 ^{a,b}
FM _{ADP} (kg)	3,4 ± 2,4 ^{b,c,d}	6,8 ± 3,6 ^{a,c,d}	21,6 ± 6,3 ^{a,b}	39,6 ± 11,7 ^{a,b}
FMI _{ADP} (kg/m ²)	1,6 ± 0,8 ^{c,d}	2,7 ± 1,4 ^{c,d}	7,7 ± 1,9 ^{a,b}	12,9 ± 3,3 ^{a,b}
FFM _{ADP} (kg)	25,1 ± 0,3 ^{b,c,d}	43,2 ± 15,4 ^{a,d}	50,5 ± 11,9 ^a	59,7 ± 14,4 ^{a,b}
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	12,3 ± 1,2 ^{b,c,d}	16,3 ± 2,7 ^{a,d}	17,8 ± 2,7 ^a	19,3 ± 2,6 ^{a,b}
Lebermasse _{MRT} (kg)	0,730 ± 0,183 ^{b,c,d}	1,129 ± 0,321 ^{a,d}	1,366 ± 0,276 ^a	1,739 ± 0,433 ^{a,b}
Lebermasse/FFM (%)	3,01 ± 0,57	2,72 ± 0,46 ^d	2,79 ± 0,57	2,95 ± 0,45 ^b
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,113 ± 0,039 ^{b,c,d}	0,173 ± 0,049 ^{a,c,d}	0,220 ± 0,046 ^{a,b}	0,279 ± 0,063 ^{a,b}
Nierenmasse/FFM (%)	0,45 ± 0,06	0,42 ± 0,08 ^d	0,45 ± 0,07	0,48 ± 0,08 ^b
	Mädchen			
	Untergewicht (n = 16)	Normalgewicht (n = 116)	Übergewicht (n = 26)	Adipositas (n = 63)
Alter (Jahre)	12,6 ± 3,6	12,7 ± 3,4 ^d	14,4 ± 2,8	15,0 ± 1,8 ^b
Größe (m)	1,52 ± 0,19 ^d	1,53 ± 0,16 ^{c,d}	1,62 ± 0,13 ^b	1,66 ± 0,07 ^{a,b}
Gewicht (kg)	37,2 ± 12,1 ^{c,d}	45,6 ± 13,8 ^{c,d}	68,8 ± 14,9 ^{a,b,d}	90,0 ± 15,5 ^{a,b,c}
BMI (kg/m ²)	15,6 ± 1,7 ^{b,c,d}	18,9 ± 2,6 ^{a,c,d}	25,7 ± 2,4 ^{a,b,d}	32,6 ± 4,6 ^{a,b,c}
BMI-SDS	-1,5 ± 0,3 ^{b,c,d}	-0,1 ± 0,7 ^{a,c,d}	1,7 ± 0,2 ^{a,b,d}	2,7 ± 0,5 ^{a,b,c}
BSA (m ²)	1,27 ± 0,29 ^{c,d}	1,40 ± 0,28 ^{c,d}	1,73 ± 0,26 ^{a,b,d}	1,97 ± 0,19 ^{a,b,c}
FM _{ADP} (kg)	6,3 ± 2,8 ^{c,d}	10,3 ± 5,1 ^{c,d}	25,0 ± 6,8 ^{a,b}	39,5 ± 11,8 ^{a,b}
FMI _{ADP} (kg/m ²)	2,6 ± 0,8 ^{c,d}	4,2 ± 1,6 ^{c,d}	9,3 ± 1,6 ^{a,b}	14,2 ± 3,9 ^{a,b}
FFM _{ADP} (kg)	31,0 ± 10,1 ^{c,d}	35,3 ± 9,9 ^{c,d}	43,8 ± 9,2 ^{a,b}	50,7 ± 6,1 ^{a,b}
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	13,0 ± 1,5 ^{c,d}	14,6 ± 1,7 ^{c,d}	16,4 ± 1,6 ^{a,b,d}	18,4 ± 1,6 ^{a,b,c}
Lebermasse _{MRT} (kg)	0,891 ± 0,253 ^{c,d}	0,983 ± 0,284 ^{c,d}	1,243 ± 0,281 ^{a,b,d}	1,530 ± 0,290 ^{a,b,c}
Lebermasse/FFM (%)	2,96 ± 0,54	2,82 ± 0,45	2,85 ± 0,41	3,02 ± 0,49
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,141 ± 0,402 ^{c,d}	0,153 ± 0,037 ^{c,d}	0,208 ± 0,051 ^{a,b}	0,248 ± 0,050 ^{a,b}
Nierenmasse/FFM (%)	0,47 ± 0,08	0,45 ± 0,07 ^d	0,48 ± 0,07	0,49 ± 0,09 ^b

Die Werte sind dargestellt als MW ± SD. BMI, Body Mass Index; BSA, Body Surface Area; FM, Fettmasse; FMI, Fettmasse-Index; FFM, Fettfreie Masse; FFMI, Fettfreie-Masse-Index; ADP, Air-Displacement-Plethysmographie. Signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Klassen, a: Untergewicht vs andere BMI-Klasse, b: Normalgewicht vs andere BMI-Klasse, c: Übergewicht vs andere BMI-Klasse, d: Adipositas vs andere BMI-Klasse $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Test).

3 Ergebnisse

Tabelle 3.5: Charakterisierung der Studienpopulation der Erwachsenen (n = 412) in Abhängigkeit vom BMI.

	Männer			
	Untergewicht (n = 1)	Normalgewicht (n = 102)	Übergewicht (n = 102)	Adipositas (n = 42)
Alter (Jahre)	41,0	39,4 ± 17,4 ^{c,d}	48,4 ± 17,4 ^b	48,4 ± 13,9 ^b
Größe (m)	1,94	1,79 ± 0,07	1,79 ± 0,06	1,78 ± 0,06
Gewicht (kg)	68,9	72,9 ± 6,6 ^{c,d}	88,3 ± 7,8 ^d	108,4 ± 14,0 ^{b,c}
BMI (kg/m ²)	18,3	22,8 ± 1,3 ^{c,d}	27,6 ± 1,5 ^d	34,2 ± 3,4 ^{b,c}
BSA (m ²)	1,99	1,91 ± 0,12 ^{c,d}	2,07 ± 0,12 ^d	2,25 ± 0,16 ^{b,c}
FM _{ADP} (kg)	19,5	12,4 ± 4,3 ^{c,d}	22,9 ± 5,8 ^d	37,3 ± 10,4 ^{b,c}
FMI _{ADP} (kg/m ²)	5,2	3,9 ± 1,4 ^{c,d}	7,2 ± 1,7 ^d	11,7 ± 3 ^{b,c}
FFM _{ADP} (kg)	49,5	60,5 ± 6,9 ^{c,d}	65,4 ± 6,7 ^d	71,8 ± 8,1 ^{b,c}
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	13,2	18,9 ± 1,4 ^{c,d}	20,4 ± 1,6 ^d	22,4 ± 2,0 ^{b,c}
Lebermasse _{MRT} (kg)	1,074	1,514 ± 0,280 ^{c,d}	1,763 ± 0,281 ^d	2,101 ± 0,371 ^{b,c}
Lebermasse/FFM (%)	2,17	2,51 ± 0,35 ^{c,d}	2,70 ± 0,38 ^d	2,96 ± 0,42 ^{b,c}
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,234	0,253 ± 0,055 ^{c,d}	0,298 ± 0,065 ^b	0,332 ± 0,060 ^b
Nierenmasse/FFM (%)	0,47	0,42 ± 0,09 ^{c,d}	0,46 ± 0,10 ^b	0,47 ± 0,09 ^b
Frauen				
	Untergewicht (n = 5)	Normalgewicht (n = 98)	Übergewicht (n = 88)	Adipositas (n = 96)
Alter (Jahre)	33,8 ± 16,3	41,7 ± 18,4 ^c	49,6 ± 16,9 ^{b,d}	38,2 ± 12,5 ^c
Größe (m)	1,70 ± 0,06	1,68 ± 0,07	1,66 ± 0,06	1,67 ± 0,07
Gewicht (kg)	50,8 ± 3,9	62,7 ± 6,7 ^{c,d}	75,4 ± 7,0 ^{b,d}	104,4 ± 18,8 ^{b,c}
BMI (kg/m ²)	17,6 ± 0,6	22,4 ± 1,8 ^{c,d}	27,3 ± 1,5 ^{b,d}	37,2 ± 5,6 ^{b,c}
BSA (m ²)	1,58 ± 0,09	1,71 ± 0,12 ^{c,d}	1,84 ± 0,12 ^{b,d}	2,11 ± 0,21 ^{b,c}
FM _{ADP} (kg)	8,9 ± 3,4	18,6 ± 5,1 ^{c,d}	29,2 ± 4,7 ^{b,d}	51,5 ± 14,4 ^{b,c}
FMI _{ADP} (kg/m ²)	3,1 ± 1,3	6,7 ± 1,9 ^{c,d}	10,6 ± 1,8 ^{b,d}	18,3 ± 4,8 ^{b,c}
FFM _{ADP} (kg)	41,9 ± 6,2	44,2 ± 5,3 ^d	46,2 ± 6,4 ^d	52,9 ± 6,7 ^{b,c}
FFMI _{ADP} (kg/m ²)	14,5 ± 1,6	15,7 ± 1,1 ^{c,d}	16,7 ± 1,6 ^d	18,9 ± 1,5 ^{b,c}
Lebermasse _{MRT} (kg)	1,272 ± 0,228	1,305 ± 0,211 ^d	1,386 ± 0,202 ^d	1,807 ± 0,464 ^{b,c}
Lebermasse/FFM (%)	3,03 ± 0,30	2,96 ± 0,38 ^d	3,02 ± 0,38 ^d	3,40 ± 0,66 ^{b,c}
Nierenmasse _{MRT} (kg)	0,241 ± 0,043	0,218 ± 0,049 ^d	0,226 ± 0,052 ^d	0,310 ± 0,081 ^{b,c}
Nierenmasse/FFM (%)	0,58 ± 0,30	0,49 ± 0,10 ^d	0,49 ± 0,11 ^d	0,59 ± 0,15 ^{b,c}

Die Werte sind dargestellt als MW ± SD. BMI, Body Mass Index; BSA, Body Surface Area; FM, Fettmasse; FMI, Fettmasse-Index; FFM, Fettfreie Masse; FFMI, Fettfreie-Masse-Index; ADP, Air-Displacement-Plethysmographie. Signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Gruppen, a: Untergewicht vs andere BMI-Gruppe, b: Normalgewicht vs andere BMI-Gruppe, c: Übergewicht vs andere BMI-Gruppe, d: Adipositas vs andere BMI-Gruppe $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Test).

Zur grafischen Darstellung der Körperzusammensetzung wurden Hattori Charts verwendet [35]. Die Abbildungen stellen die Beziehung zwischen FFMI und FMI für Männer (Abb. 3.1) und Frauen (Abb. 3.2) dar. Die eingezeichneten Linien ermöglichen den Vergleich innerhalb eines BMI-Bereiches.

Bei den männlichen Probanden (**Abb. 3.1**) kommt es im Bereich der oberen Quartile des FMI zu einer Zunahme der Fettfreien Masse bis zur Altersgruppe der 20- bis 40-Jährigen. Mit steigendem Alter zeigt sich eine Abnahme. Im Bereich der unteren Quartile des FMI nimmt die FFM jedoch nur bis zur Altersgruppe der 16- bis 20-Jährigen zu, bevor sie wieder abnimmt. Bei Betrachtung des Verhältnisses von FMI zu FFMI fällt auf, dass dieses zu Gunsten der Fettfreien Masse verschoben ist.

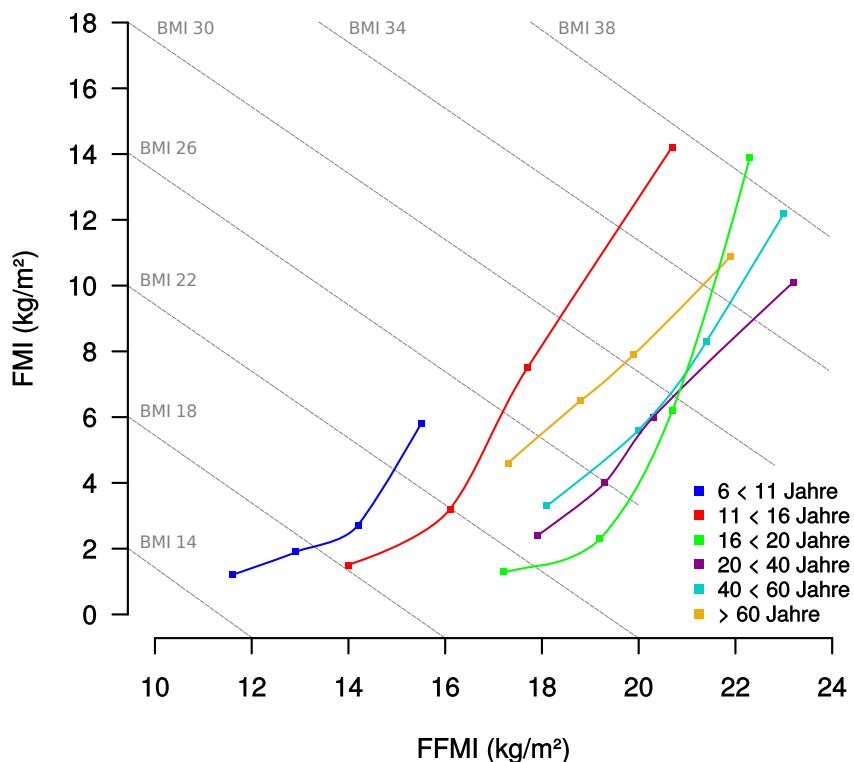


Abb. 3.1: Hattori Chart. Darstellung der Beziehung zwischen FFMI und FMI der verschiedenen Altersgruppen der männlichen Studienpopulation. Die jeweiligen Altersgruppen wurden für den FFMI und den FMI in Quartile stratifiziert. Zusätzlich wurden Linien mit gleichem BMI eingezeichnet.

Der Hattori Chart für die weiblichen Probanden (Abb. 3.2) zeigt eine Zunahme des FFMI pro FMI bis zur Altersgruppe der 11- bis 16-Jährigen. In den Altersgruppen der 16- bis 20- und 20- bis 40-Jährigen bleibt das Verhältnis annähernd konstant.

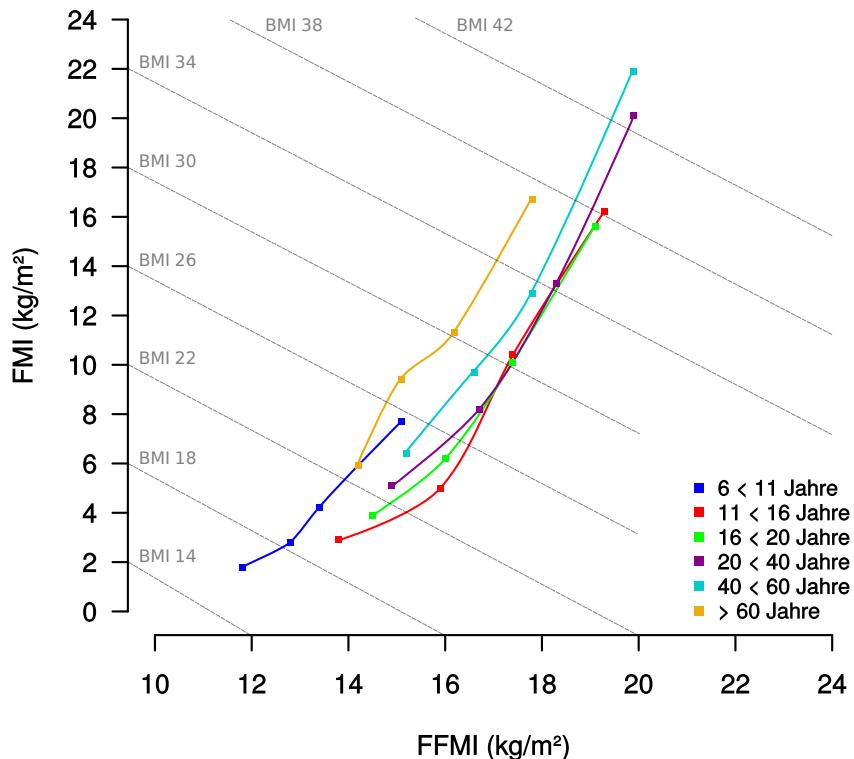


Abb. 3.2: Hattori Chart. Darstellung der Beziehung zwischen FFMI und FMI der verschiedenen Altersgruppen der weiblichen Studienpopulation. Die jeweiligen Altersgruppen wurden für den FFMI und den FMI in Quartile stratifiziert. Zusätzlich wurden Linien mit gleichem BMI eingezeichnet.

3.3 Zusammenhang zwischen Körperzusammensetzung und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche

Da die Fettfreie Masse eine wichtige pharmakokinetische Größe darstellt, wird untersucht, durch welche Parameter sich die FFM am besten abschätzen lässt. Auch mögliche Prädiktoren der Nierenmasse und Lebermasse sollen identifiziert werden. Um die jeweiligen Prädiktoren zu identifizieren und ihre Wichtigkeit zu beurteilen, wurde eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Tab. 3.6). Als unabhängige Variablen wurden in allen Modellen die Körperoberfläche, das Geschlecht, der BMI und das Alter

3 Ergebnisse

aufgenommen.

Die Regressionsanalyse zeigt, dass die FFM und die Organmassen sich gut durch die untersuchten Prädiktoren abschätzen lassen. Zusammen mit dem Geschlecht, BMI und Alter erklärt die BSA 90,4 % der Varianz der FFM bei der gesamten Studienpopulation. Die Betrachtung von männlichen und weiblichen Probanden zeigt, dass das Alter bei den männlichen Probanden keinen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage der Fettfreien Masse hat.

Die Vorhersage der Nieren- und Lebermasse durch Körperoberfläche, Geschlecht und BMI ist weniger gut möglich als die Vorhersage der FFM. Das Alter zeigt bei der Prädiktion der Nierenmasse und Lebermasse keinen signifikanten Einfluss. Lediglich bei den Männern besteht ein Einfluss des Alters auf die Abschätzung der Nierenmasse.

Tabelle 3.6: Schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse mit den abhängigen Variablen Fettfreie Masse, Nierenmasse und Lebermasse.

Alle Altersgruppen					
Gesamt					
Parameter	$\beta_i(\beta_j)$	p	R^2_{adj}	SEE	
Fettfreie Masse (kg)					
BSA (m^2)	-16,180		0,904	4,385	
Geschlecht	43,773 (1,103)	0,000			
BMI (kg/m^2)	6,280 (0,221)	0,000			
Alter (Jahre)	-0,594 (-0,293)	0,000			
	-0,015 (-0,022)	0,048			
Nierenmasse (kg)					
BSA (m^2)	-0,069		0,584	0,051	
Geschlecht	0,145 (0,652)	0,000			
BMI (kg/m^2)	0,010 (0,065)	0,005			
	0,001 (0,124)	0,001			
Lebermasse (kg)					
BSA (m^2)	-0,464		0,739	0,227	
Geschlecht	0,872 (0,700)	0,000			
BMI (kg/m^2)	0,091 (0,102)	0,000			
	0,011 (0,170)	0,000			
Männer					
Parameter	$\beta_i(\beta_j)$	p	R^2_{adj}	SEE	
Fettfreie Masse (kg)					
BSA (m^2)	-16,448		0,899	4,933	
BMI (kg/m^2)	47,957 (1,156)	0,000			
	-0,664 (-0,256)	0,000			
Nierenmasse (kg)					
BSA (m^2)	-0,061		0,623	0,050	
BMI (kg/m^2)	0,133 (0,609)	0,000			
Alter (Jahre)	0,002 (0,134)	0,017			
	0,001 (0,126)	0,000			
Lebermasse (kg)					
BSA (m^2)	0,450		0,757	0,227	
BMI (kg/m^2)	0,855 (0,696)	0,000			
	0,015 (0,198)	0,000			
Frauen					
Parameter	$\beta_i(\beta_j)$	p	R^2_{adj}	SEE	
Fettfreie Masse (kg)					
BSA (m^2)	-7,556				
BMI (kg/m^2)	36,249 (1,212)	0,000			
Alter (Jahre)	-0,383 (-0,295)	0,000			
	-0,048 (-0,093)	0,000			
Nierenmasse (kg)					
BSA (m^2)	-0,058				
BMI (kg/m^2)	0,139 (0,608)	0,000			
	0,001 (0,144)	0,014			
Lebermasse (kg)					
BSA (m^2)	-0,386				
BMI (kg/m^2)	0,834 (0,669)	0,000			
	0,010 (0,192)	0,000			

Regressionsgleichung: $y_i = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots \beta_k x_k$; **α** , Regressionskonstante; $\beta_i, i = 1 \dots k$ partielle Regressionskoeffizienten; β_j = standardisierter Regressionskoeffizient; SEE, standard error of estimate; BSA, Body Surface Area; BMI, Body Mass Index; FFM, Fettfreie Masse.

Da die multiple Regressionsanalyse gezeigt hat, dass der wichtigste Prädiktor der FFM die Körperoberfläche ist, soll zunächst untersucht werden, ob Unterschiede dieser Beziehung in Abhängigkeit vom Alter oder Gewicht bestehen. Es wurde das Verhältnis von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche in Abhängigkeit von Alter bzw. Gewicht dargestellt (**Abb. 3.3.**). Das Verhältnis von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche steigt bei den Mädchen und Jungen bis ca. 20 Jahren stark an. Es fällt auf, dass die Werte eng beieinander liegen. Im Alter über 20 Jahren ist das Verhältnis relativ konstant, wobei die Einzelwerte stärker streuen. Die männlichen Probanden zeigen über das gesamte Alter höhere Werte als die Frauen. Die Beziehung zum Körpergewicht zeigt ebenfalls bei den männlichen Probanden höhere Verhältnisse von FFM zu Körperoberfläche.

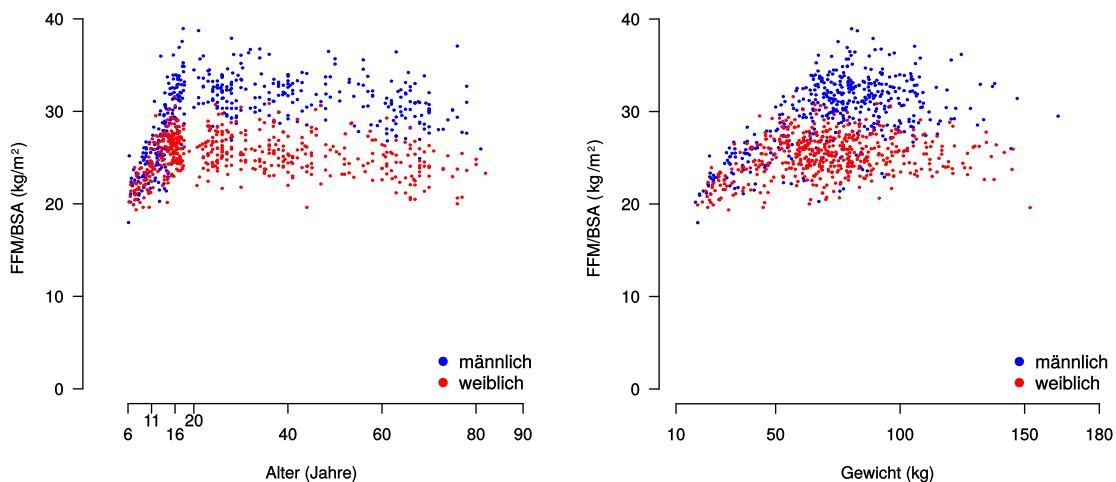


Abb. 3.3: Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA in Abhängigkeit vom Alter (links) und Körpergewicht (rechts). BSA; Body Surface Area; FFM, Fettfreie Masse.

Um die Abschätzung der Fettfreien Masse durch die Körperoberfläche in Abhängigkeit von Alter und Gewicht genauer zu untersuchen, wurden lineare Regressionen zwischen beiden Parametern für alle Altersgruppen und BMI-Gruppen berechnet. Die **Abbildung 3.4** zeigt, dass über die Altersgruppen betrachtet, der Zusammenhang gut durch lineare Modelle abgebildet werden kann. Bei den 6- bis 11-jährigen Jungen ist die Steigung der Regressionsgeraden nahe 1 und die Anpassungsgüte mit 91,77 % sehr hoch. Bei den 11- bis 16- und 16- bis 20-Jährigen kommt es zu einer leichten Abnahme der erklärten Varianz (**Abb. 3.4 A**). Bei den Mädchen (**Abb. 3.4 B**) ist die Anpassung bei den 6- bis 11-Jährigen vergleichbar gut wie bei den Jungen, bei den 11- bis 16- und 16- bis 20-jährigen

Mädchen sogar noch etwas besser. Auch im höheren Alter ist die Beziehung noch gut durch eine lineare Funktion darstellbar. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ist die niedrigste Beziehung in der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen zu finden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich bis zur Altersgruppe der 20- bis 40-Jährigen die Fettfreie Masse sehr gut durch die Körperoberfläche abschätzen lässt. Zwar nehmen die Beziehungen etwas ab, sind bei den 20- bis 40-jährigen Männern ($\beta_j = 0,841$, $R^2 = 70,7\%$) und Frauen ($\beta_j = 0,859$, $R^2 = 73,7\%$) jedoch immer noch sehr gut. Eine Ausnahme bildet die Altersgruppe der 16- bis 20-jährigen Jungen mit einer Anpassung des linearen Regressionsmodells von lediglich 55 %.

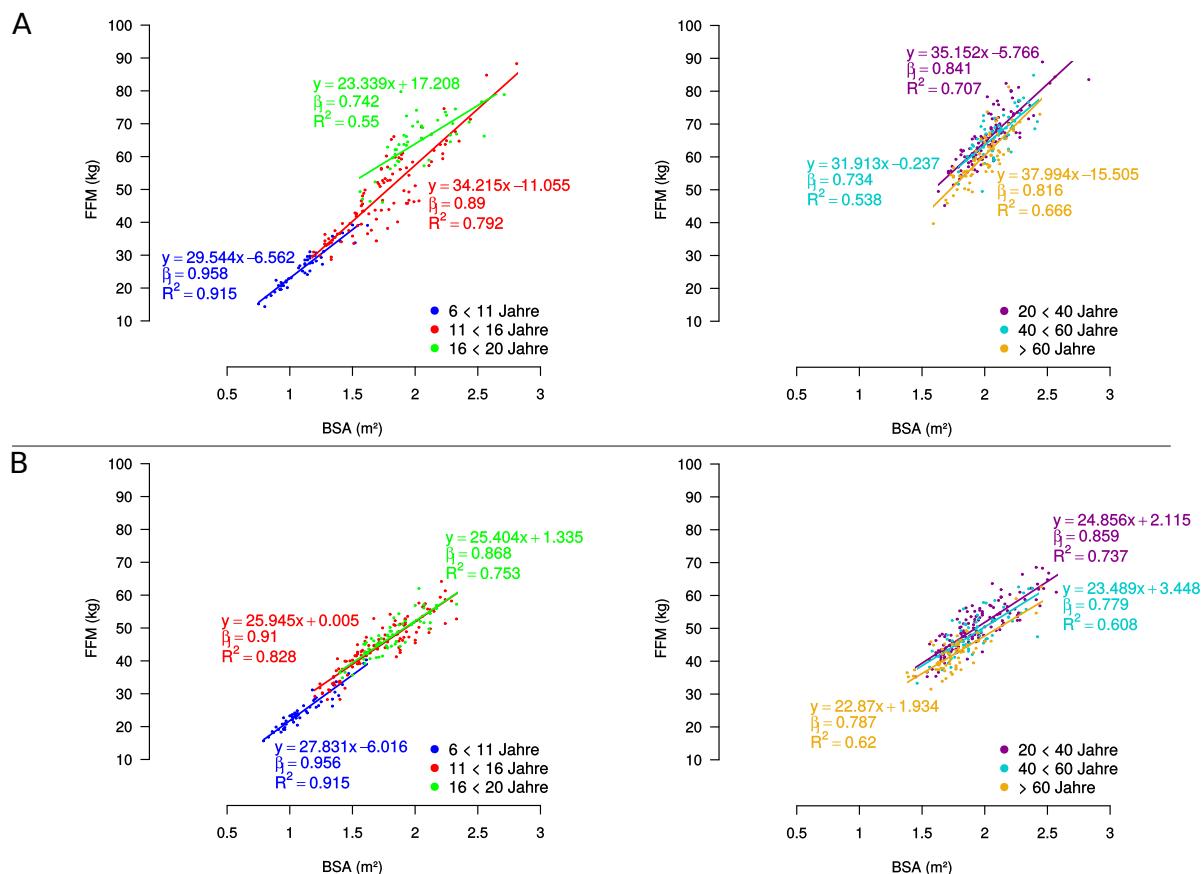


Abb. 3.4: Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA in den jeweiligen Altersgruppen der Männer (A) und der Frauen (B). Angegeben sind die Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten ($\hat{\beta}_j$) und Bestimmtheitsmaß (R^2). BSA; Body Surface Area; FFM, Fettfreie Masse. Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

Die Abbildung 3.5 stellt den Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und Fettfreier Masse in den verschiedenen Gewichtsbereichen dar. Die stärkste Beziehung sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht findet sich bei den Normalgewichtigen. Die Steigungen der Regressionsgeraden liegen bei beiden Geschlechtern nahe 1 und die Anpassungsgüte jeweils über 90 %. Bei Übergewichtigen und Adipösen nimmt dieser Zusammenhang ab. Es ist jedoch festzustellen, dass auch in diesen Gewichtsbereichen noch jeweils signifikante lineare Beziehungen erreicht werden. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind gering.

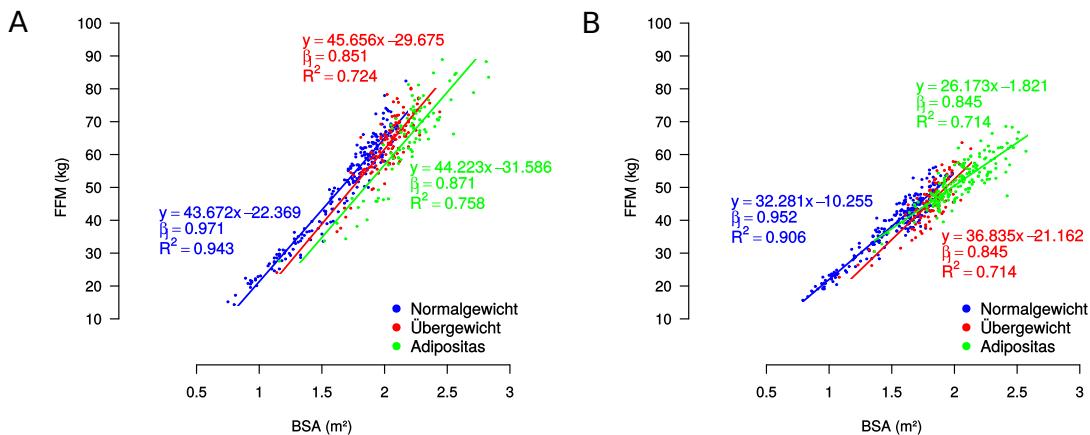


Abb. 3.5: Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA in den jeweiligen BMI-Gruppen der Männer (A) und der Frauen (B). Angegeben sind die Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten (β_j) und Bestimmtheitsmaß (R^2). BSA; Body Surface Area; FFM, Fettfreie Masse. Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

Nachdem die Vorhersage der Fettfreien Masse als entscheidende Größe für das Verteilungsvolumen untersucht wurde, wird im Folgenden die Vorhersage von Nieren- bzw. Lebermassen als wichtige Eliminationsorgane untersucht. Nachdem mithilfe der multiplen Regressionsanalyse als Prädiktorvariable insbesondere die Körperoberfläche identifiziert wurde, werden auch hier Unterschiede in den Altersgruppen und in den verschiedenen BMI-Bereichen untersucht. Zudem wird untersucht, ob Unterschiede in Abhängigkeit von Alter und Gewicht zwischen der Beziehung von Gewicht bzw. FFM und der Nierenmasse bzw. Lebermasse bestehen.

Die Beziehung zwischen Nierenmasse sowie Gewicht, FFM und BSA der verschiedenen Altersgruppen zeigen die Abbildungen 3.6 und 3.7. Beim männlichen Geschlecht (Abb. 3.6 A und 3.7 A) zeigen sich in allen Altersgruppen der 6- bis 20-Jährigen hohe und annähernd gleiche standardisierte Regressionskoeffizienten und hohe Bestimmtheits-

maße für die Beziehung zwischen Nierenmasse und Gewicht. In den Altersgruppen aller über 20-Jährigen nimmt die Beziehung zwischen Nierenmasse und Gewicht stark ab. Neben geringeren Steigungen der Regressionsgeraden wird vor allem die Anpassungsgüte schlechter. Auffallend ist eine schlechte Anpassung in der Gruppe der 40- bis 60-Jährigen. Bei den Frauen (**Abb. 3.6 B und 3.7 B**) ist dieser Zusammenhang zwischen Nierenmasse und Gewicht ähnlich. Während sich in den niedrigeren Altersgruppen der 6- bis 20-Jährigen die Nierenmassen gut durch das Gewicht abschätzen lassen, nimmt diese Beziehung in den höheren Altersgruppen ab und lässt sich kaum noch durch ein lineares Modell beschreiben. So liegt beispielsweise der Determinationskoeffizient der über 60-jährigen Frauen bei nur noch 11,1 %. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind gering.

Die Beziehungen zwischen Nierenmasse und Fettfreier Masse bzw. Körperoberfläche (**Abb. 3.7**) zeigen ähnliche Verläufe. Auch hier kommt es im Alter zu einer Abnahme der Steigung und durch die größere Streuung der Einzelwerte zudem zu einer Abnahme der Anpassungsgüte der linearen Regressionsmodelle.

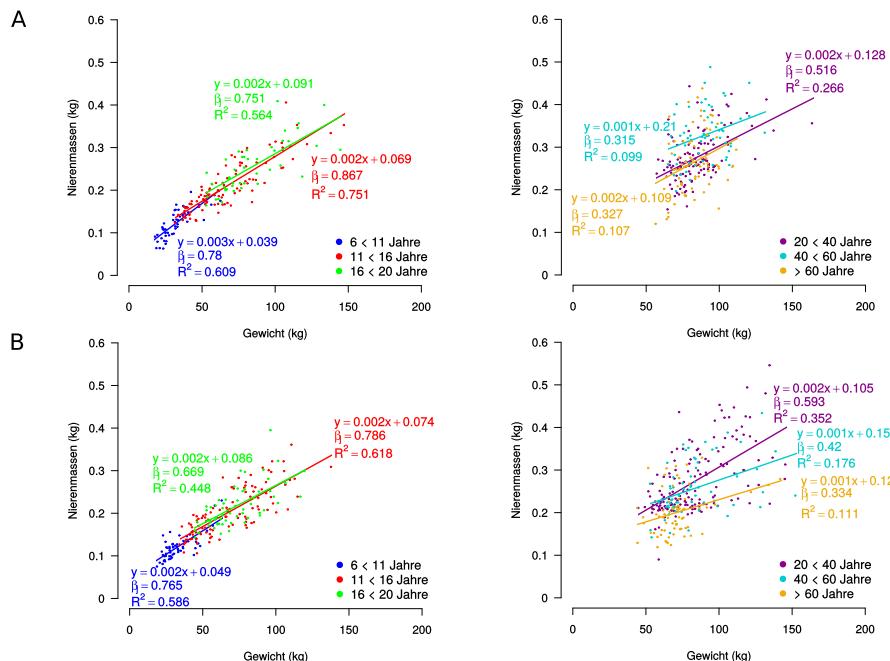


Abb. 3.6: Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und Gewicht der verschiedenen Altersgruppen der Männer (A) und der Frauen (B). Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten ($\hat{\beta}_j$) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

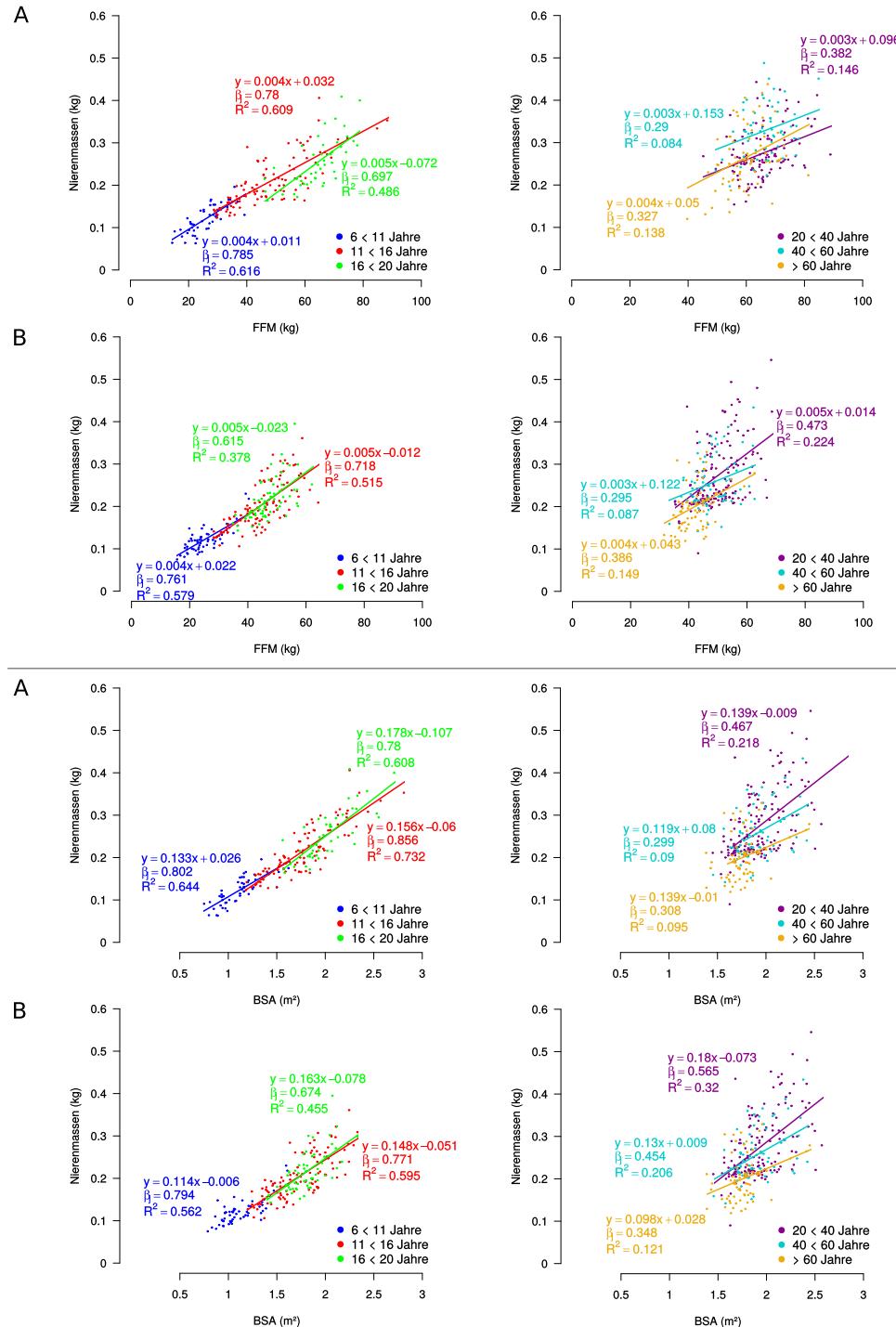


Abb. 3.7: Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und FFM bzw. Gewicht der verschiedenen Altersgruppen differenziert nach Geschlecht (A: Männer, B: Frauen). Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten ($\hat{\beta}_j$) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

Um Unterschiede zwischen den Gewichtsbereichen zu untersuchen, wurde das gesamte Studienkollektiv anhand des BMI, bzw. bei Kindern anhand des BMI-SDS in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas eingeteilt. Personen mit Untergewicht wurden bei den linearen Regressionen nicht berücksichtigt, da die Fallzahl für eine sinnvolle Aussage zu klein ist.

Die Beziehung zwischen Nierenmassen und Gewicht zeigt bei Männern und Frauen den stärksten Zusammenhang beim Normalgewicht (**Abb. 3.8 A**). Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind gering. Beim Übergewicht und bei Adipositas ist die Beziehung geringer und die Anpassung durch das lineare Modell wesentlich schlechter. Insbesondere bei den übergewichtigen und adipösen Frauen streuen die Einzelwerte sehr stark und lassen sich kaum noch durch eine lineare Beziehung beschreiben. So liegt R^2 bei den übergewichtigen Frauen lediglich noch bei 18,4 % und bei den adipösen Frauen bei 17,7 %.

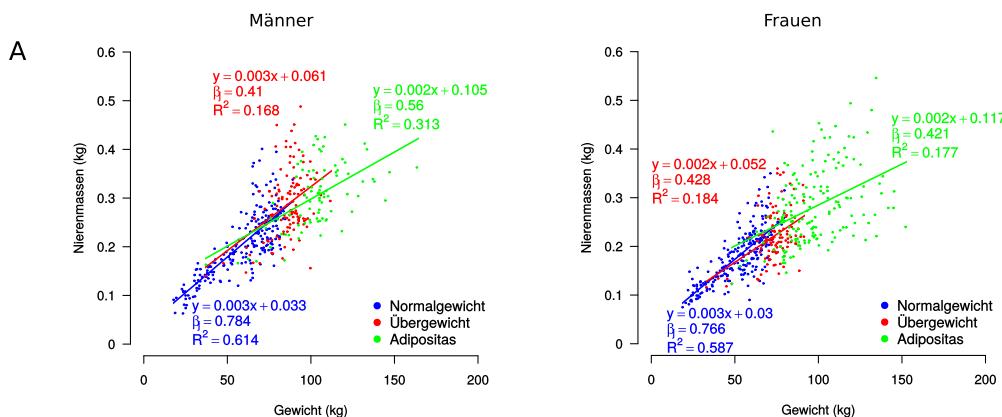


Abb. 3.8: Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und Gewicht (A) der verschiedenen Gewichtsbereiche Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas differenziert nach Geschlecht. Die linke Seite stellt die Männer, die rechte Seite die Frauen dar. Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten (β_j) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

Der Einfluss der FFM auf die Nierenmasse ist ebenfalls bei normalgewichtigen Männern und Frauen am stärksten und lässt sich am besten durch ein lineares Modell abbilden (**Abb. 3.9 B**). Die schlechteste Beziehung der Männer besteht bei den Übergewichtigen, bei den Frauen bei den Adipösen.

Die BSA hat ebenfalls bei Männern und Frauen mit Normalgewicht die größte Beziehung zur Nierenmasse (**Abb. 3.9 C**). Bei den Übergewichtigen und Adipösen nimmt die Vorher-

sage der Nierenmasse durch die BSA für beide Geschlechter ab. Die schlechteste Beziehung für die Männer liegt beim Übergewicht ($R^2=20,6\%$) und für die Frauen bei Adipositas ($R^2=14,8\%$).

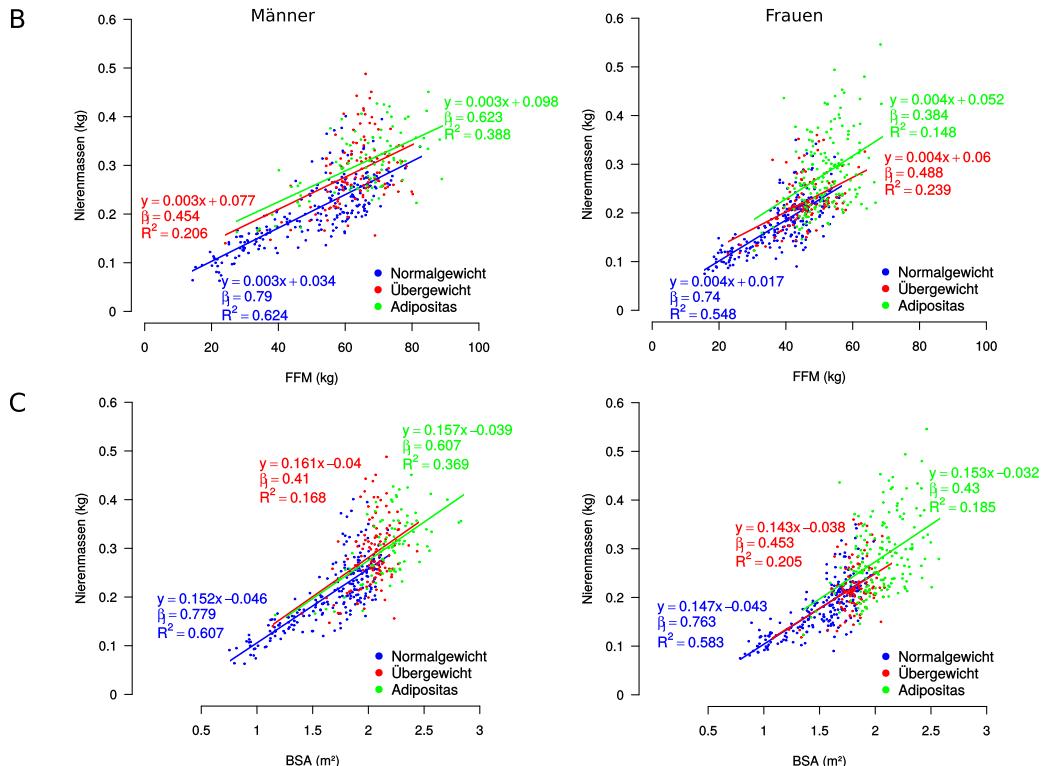


Abb. 3.9: Darstellung der Beziehung zwischen Nierenmasse und FFM (B) und BSA (C) der verschiedenen Gewichtsbereiche Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas differenziert nach Geschlecht. Die linke Seite stellt die Männer, die rechte Seite die Frauen dar. Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten (β_j) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

Die Beziehung zwischen Lebermasse und Gewicht, FFM bzw. BSA in den verschiedenen Altersgruppen zeigen die **Abbildungen A.1 und A.2 (Anhang)**. Bei den männlichen Probanden zeigen sich in allen Altersgruppen der 6- bis 20-Jährigen hohe und annähernd gleiche standardisierte Regressionskoeffizienten und hohe Bestimmtheitsmaße. Die besten linearen Modelle werden in den Altersgruppen der 6- bis 11- und 11- bis 16-Jährigen für das Gewicht erreicht. In der Altersgruppe der 16- bis 20-Jährigen ist die Vorhersage durch die Körperoberfläche minimal besser. Der Vergleich zwischen Gewicht, Fettfreier Masse und

Körperoberfläche zeigt jedoch insgesamt ähnlich gute Vorhersagen. In den Altersgruppen über 20 Jahren wird die Vorhersage durch ein lineares Modell mit zunehmendem Alter schlechter. So nimmt die erklärte Varianz der Vorhersage durch das Gewicht und die Fettfreie Masse ab der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen und die Körperoberfläche als Prädiktor ab der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren ab. In der Altersgruppe der 20- bis 40-jährigen Männer zeigte sich kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Lebermasse und Fettfreier Masse.

Bei den weiblichen Probanden wird die beste Anpassung der linearen Regression in der Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren durch die Fettfreie Masse erreicht. In den Altersgruppen der 11- bis 16- und der 16- bis 20-Jährigen wird die beste Vorhersage der Lebermasse durch das Gewicht erreicht. Im Alter über 20 Jahren ist die Modellanpassung für die Altersgruppen der 20- bis 40-Jährigen und über 60-Jährigen für das Gewicht am besten. Bei den 40- bis 60-Jährigen zeigt sich die Körperoberfläche minimal überlegen, wobei der Unterschied vernachlässigbar ist. Beim weiblichen Geschlecht nimmt die Anpassungsgüte nicht wie bei den Männern ab einem bestimmten Alter ab.

Die Abschätzung der Lebermasse durch die Prädiktorvariablen Gewicht, Fettfreie Masse und Körperoberfläche in Abhängigkeit von den BMI-Klassen ist in **Abbildung A.3 (Anhang)** dargestellt. Bei den normalgewichtigen männlichen Probanden zeigt sich die beste Vorhersagekraft für die Lebermasse durch die Fettfreie Masse, wobei Körperoberfläche und Gewicht ähnlich gute lineare Anpassungen aufweisen. Bei übergewichtigen und adipösen Probanden ist die Vorhersage deutlich schlechter, wobei das Gewicht die beste Vorhersage ermöglicht.

Bei den weiblichen Probanden zeigt sich die stärkste Anpassungsgüte bei den normalgewichtigen mit der Körperoberfläche als Prädiktorvariable, wobei sich Gewicht und Fettfreie Masse ähnlich gut durch ein lineares Modell beschreiben lassen. Die Unterschiede sind marginal. Ähnlich wie bei den männlichen Probanden kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Anpassungsgüte bei übergewichtigen und adipösen Probanden. Die Regressionskoeffizienten sind relativ niedrig, so dass sich die Lebermasse nur schlecht durch Gewicht, Fettfreie Masse oder Körperoberfläche beschreiben lässt.

3 Ergebnisse

Da ein niedriger Anteil an FFM am Gesamtkörpergewicht mit einer schlechteren Prognose sowie einer erhöhten Gefahr des Auftretens von toxischen Nebenwirkungen während einer Chemotherapie einhergeht, erfolgt eine Einteilung in sarkopene und nicht sarkopene Probanden. Es gibt verschiedene Definitionen der Sarkopenie. In dieser Arbeit wurde die Definition von Kyle et al. (2005) verwendet, welche zur Definition der Sarkopenie den FFMI bzw. zur Definition der Adipositas den FMI verwendet. Die genaue Einteilung stellt die **Tabelle 3.7** dar.

Tabelle 3.7: Vergleich zwischen Probanden ohne und mit Sarkopenie.

	männliche Probanden	
	keine Sarkopenie n = 307	Sarkopenie n = 131
Alter (Jahre)	36,9 \pm 19,2 (11,6-78,0)	16,7 \pm 15,7 (6,1-81,0)
Größe (m)	1,79 \pm 0,07 (1,55-2,03)	1,55 \pm 0,18 (1,13-1,94)
Gewicht (kg)	86,7 \pm 17,1 (53,1-163,4)	48,1 \pm 18,3 (17,8-93,7)
BMI (kg/m ²)	27,2 \pm 4,9 (18,5-45,5)	19,2 \pm 4,5 (12,3-34,5)
BSA (m ²)	2,05 \pm 0,20 (1,56-2,83)	1,43 \pm 0,34 (0,75-2,03)
FMI (kg/m ²)	6,9 \pm 4,1 (0,3-24,7)	4,3 \pm 3,6 (0,7-17,2)
FFMI (kg/m ²)	20,3 \pm 1,8 (17,4-26,9)	14,9 \pm 1,7 (10,1-17,4)
Prävalenz sarkopene Adipositas (%)		13,7
weibliche Probanden		
	keine Sarkopenie n = 378	Sarkopenie n = 130
	31,9 \pm 17,8 (9,9-82,0)	25,1 \pm 22,6 (6,2-77,0)
Alter (Jahre)	1,67 \pm 0,07 (1,42-1,86)	1,53 \pm 0,16 (1,17-1,77)
Größe (m)	80,3 \pm 21,6 (38,5-152,2)	46,7 \pm 16,6 (18,7-88,5)
Gewicht (kg)	28,8 \pm 7,1 (17,2-58,7)	19,3 \pm 3,9 (13,0-29,2)
BMI (kg/m ²)	1,88 \pm 0,24 (1,24-2,57)	1,39 \pm 0,31 (0,79-2,05)
BSA (m ²)	11,3 \pm 5,9 (1,2-40,4)	5,7 \pm 3,4 (0,9-14,7)
FMI (kg/m ²)	17,5 \pm 1,7 (15,1-23,3)	13,7 \pm 0,9 (10,5-14,9)
Prävalenz sarkopene Adipositas (%)		6,2

Die Einteilung in Sarkopenie bzw. sarkopene Adipositas erfolgte auf der Definition von Kyle et al. (2005). Sarkopenie: FFMI \leq 17,4 für männliche, FFMI \leq 15,0 für weibliche Probanden; Adipositas: FMI \geq 8,3 für männliche, FMI \geq 11,8 für weibliche Probanden. Die Werte sind dargestellt als MW \pm SD, Wertebereich in (). BMI, Body Mass Index; BSA, Body surface area.

Die linearen Regressionen zwischen FFM und BSA zeigen einen höheren erklärten Varianzanteil der FFM durch die Körperoberfläche bei den sarkopenen Probanden im Vergleich zu den nicht sarkopenen (Abb. 3.10).

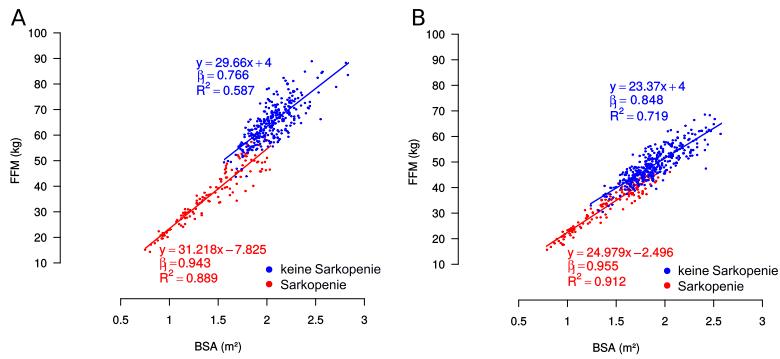


Abb. 3.10: Darstellung der Beziehung zwischen FFM und BSA der sarkopenen und nicht sarkopenen Probanden. Abbildung A stellt die Männer, B die Frauen dar. Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten ($\hat{\beta}_j$) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

3.4 Dosissimulation am Beispiel von Fluorouracil

Um Unterschiede in der resultierenden Konzentration eines Medikamentes darzustellen, wurde eine theoretische Gabe von Fluorouracil durchgeführt. Jeder Proband erhielt die gleiche theoretische Dosis von Fluorouracil bezogen auf die Körperoberfläche. Hierzu wurde für jeden Probanden eine Dosis von 425 mg Fluorouracil pro m^2 BSA berechnet. Die errechnete Gesamtdosis wurde auf die FFM bezogen und in mg/kg FFM angegeben. Anschließend wurden die Probanden von niedrigster zu höchster Konzentration sortiert. Die Abbildung 3.11 zeigt, dass sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht trotz der gleichen Dosis eine große Variation in der resultierenden Konzentration vorliegt. Die Spannweite reicht bei den Männern von 10,97 bis 23,63 mg/kg FFM. Bei den Frauen reicht sie von 13,44 bis 21,95 mg/kg FFM. Der Vergleich von Kindern und Erwachsenen innerhalb eines Geschlechts zeigt, dass beim männlichen Geschlecht die höchsten Konzentrationen bei den Kindern erreicht werden. Beim weiblichen Geschlecht erreichen sowohl Kinder als auch die Erwachsenen sehr hohe Konzentrationen. Die berechnete Fluorouracildosis liegt bei nahezu allen weiblichen Probanden höher als bei den männlichen Probanden, wobei lediglich einige Jungen gleich hohe Konzentrationen wie die Probandinnen zeigen.

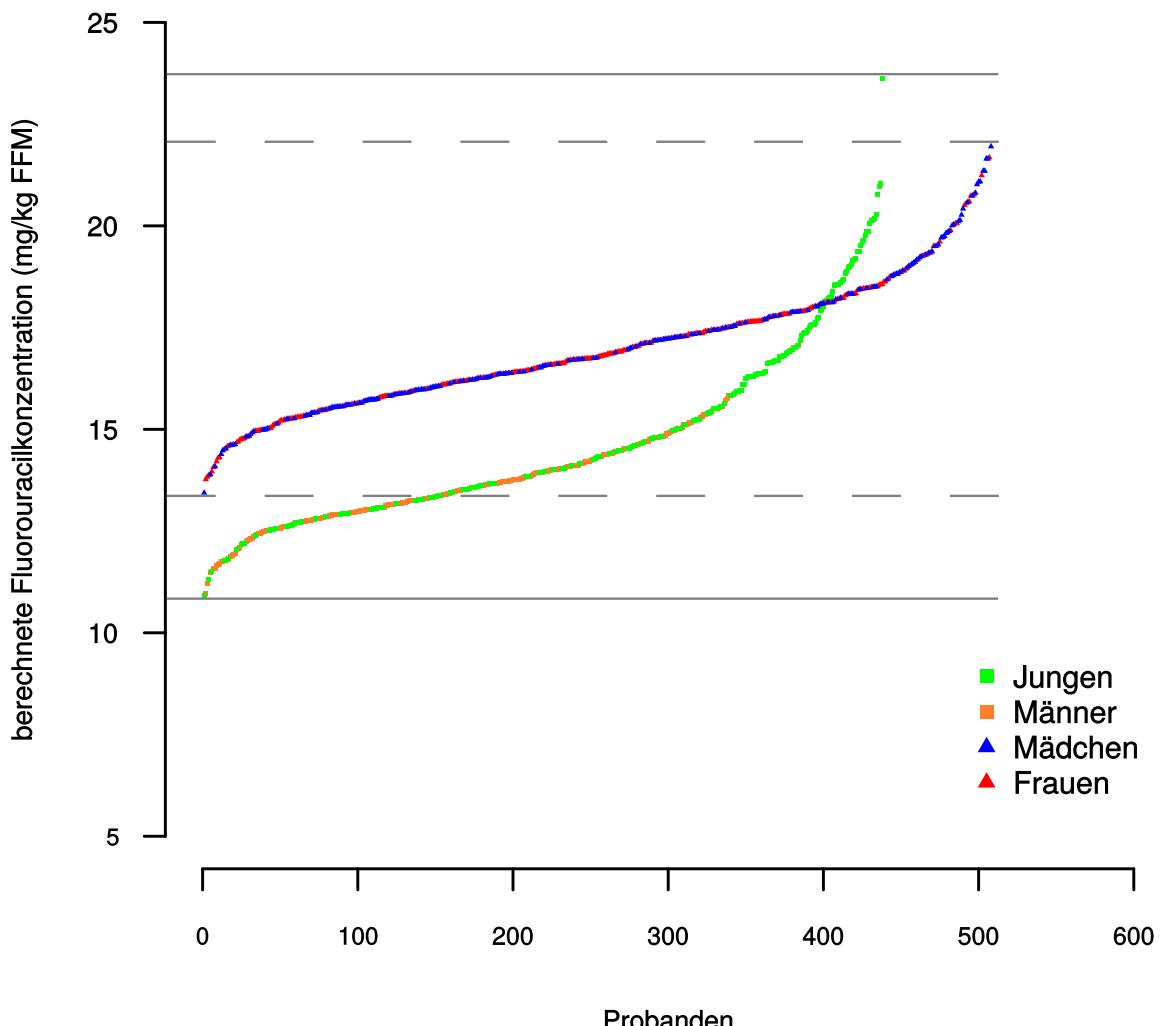


Abb. 3.11: Berechnete Fluorouracildosis pro kg FFM der gesamten Studienpopulation differenziert nach Geschlecht. Die Berechnung erfolgte anhand einer theoretischen Fluorouracildosis von $425 \text{ mg/m}^2 \text{ BSA}$. Alle Probanden wurden von niedrigster zu höchster Fluorouracildosis pro kg FFM sortiert. Die horizontalen Linien zeigen die Spannweite der berechneten Fluorouracilkonzentrationen.

4 Diskussion

Die aktuelle Studie untersucht den Einfluss von Alter, Ernährungszustand und Geschlecht auf die Körperzusammensetzung und was dies für die Dosierung von Arzneimitteln bedeutet. Es soll untersucht werden, welche Prädiktoren sich zur Abschätzung der Fettfreien Masse als Verteilungsraum bzw. der Nieren- und Lebermassen als Eliminationsorgane von Arzneistoffen identifizieren lassen. Des weiteren werden Einflussfaktoren wie Alter, Gewicht und Geschlecht auf die Prädiktion untersucht.

Einfluss von Alter, Körpergewicht und Geschlecht auf die Fettfreie Masse und Fettmasse - Hattori Charts

Zur Untersuchung der Veränderung von Fettfreier Masse in Relation zur Fettmasse in Abhängigkeit vom BMI und Alter wurden getrennt nach Geschlecht Hattori Charts erstellt (**Abb. 3.1 und 3.2, S. 27–28**). Es zeigt sich bei den adipösen Männern (obere Quartile des FMI) eine Zunahme der Fettfreien Masse bis zur Altersgruppe der 20- bis 40-Jährigen, bevor es mit steigendem Alter wieder zu einer Abnahme kommt. Bei den normalgewichtigen bzw. untergewichtigen Probanden (untere Quartile des FMI) nimmt die FFM nur bis zur Altersgruppe der 16- bis 20-Jährigen zu und nimmt danach wieder ab, wobei das Verhältnis deutlich zugunsten der Fettfreien Masse verschoben ist. Bereits frühere Studien beschrieben eine Zunahme der Fettfreien Masse bei Jungen bis ca. 17 Jahre [86] bzw. 20 Jahre [74]. Anhand der Hattori Charts wird jedoch deutlich, dass die Veränderung des FFMI in Relation zum FMI vom BMI abhängt.

Auch bei Mädchen konnten vorherige Studien eine Erhöhung der Fettfreien Masse bis zu einem Alter von 12 Jahren [86] bzw. bis 20 Jahren [74] zeigen. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich im Vergleich zu den männlichen Probanden eine Zunahme der Fettfreien Masse nur bis zur Altersgruppe der 11- bis 16-Jährigen.

Abweichungen zwischen den verschiedenen Studien können durch unterschiedliche Studienkollektive auftreten, wie in der vorliegenden Arbeit mit einem höheren Anteil an adipösen Probanden. Dies wird durch die Betrachtung der verschiedenen BMI-Bereiche durch die Hattori Charts deutlich. Zudem kann es durch die Angabe von Fettfreier Masse bzw. der großenadjustierten Fettfreien Masse zu Abweichungen kommen. Veldhuis et al. [86] verwendeten die absolute FFM, wohingegen Schautz et al. [74] die, wie auch in der vorliegenden Arbeit, für die Körpergröße adjustierte FFM verwendeten.

Der Vergleich der Kurvenverläufe zeigt, dass bei den männlichen Probanden im Alter von

6 bis 20 Jahren in den unteren Quartilen die Kurven zunächst flacher verlaufen und somit eine überproportionale Zunahme von FFM im Vergleich zur FM besteht. Im Alter über 20 Jahren verliert sich dieser Effekt. Bei den weiblichen Probanden ist dieser Zusammenhang im Alter von 6 bis 16 Jahren zu beobachten, wobei die überproportionale Zunahme der FFM geringer ausfällt als bei den Männern. Die im Verhältnis stärkere Zunahme der Fettfreien Masse im Vergleich zur Fettmasse könnte zum einen durch hormonelle Einflüsse, zum anderen durch eine höhere körperliche Betätigung in jüngeren Jahren zu erklären sein [48, 74, 86].

Die Ergebnisse zeigen, dass das Verteilungsvolumen für Arzneimittel die sich in der FFM verteilen, im Kindesalter zunächst deutlich zunimmt, bevor es in höherem Alter relativ konstant bleibt, um dann in höherem Alter wieder abzunehmen. Interessant ist, dass neben geschlechtsspezifischen Unterschieden auch deutliche Unterschiede in den einzelnen BMI-Bereichen auszumachen sind. So ist der FFMI in Relation zum FMI bei normal- und untergewichtigen Probanden zugunsten des FFMI verschoben, was zu einer Unterdosierung für Arzneimittel führen kann, welche sich im Kompartiment der FFM verteilen. Umgekehrt kann es sowohl in höherem Lebensalter als auch bei Adipositas zu einer Überdosierung von Arzneimitteln kommen, welche sich in der FFM verteilen.

Körperoberfläche als Prädiktor der Fettfreien Masse

Um zu untersuchen, wie gut sich die Fettfreie Masse durch die Körperoberfläche abschätzen lässt und welchen Einfluss das Alter, Gewicht und Geschlecht auf die Vorhersage haben, wurde zunächst das Verhältnis von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche mit zunehmendem Alter sowie zunehmendem Gewicht betrachtet (**Abb. 3.3, S. 30**). Die starke Zunahme der Fettfreien Masse in Relation zur Körperoberfläche bis zum Alter von 20 Jahren deutet darauf hin, dass insbesondere in diesem Altersbereich eine Korrektur für das Alter in die körperoberflächenbezogene Dosierung miteinbezogen werden sollte. Im Alter über 20 Jahren bleibt das Verhältnis relativ konstant, wobei die Streuung der Einzelwerte zunimmt. Die stärkere Streuung im Erwachsenenalter könnte an den unterschiedlichen Lifestyle-Gewohnheiten im Erwachsenenalter liegen. So ist die Prävalenz der Adipositas mit verschobenem Verhältnis von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche bei Erwachsenen höher als bei Kindern [90].

Um diese Beobachtung weiter zu untersuchen, wurden lineare Regressionsmodelle zwischen Fettfreier Masse und Körperoberfläche für alle Altersgruppen berechnet (**Abb. 3.4, S. 31**).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Vorhersage der Fettfreien Masse durch die Körperoberfläche im Alter von 6 bis 11 Jahren sehr genau ist (Jungen: $\beta_j = 0,958$, $R^2 = 91,5\%$, Mädchen: $\beta_j = 0,956$, $R^2 = 91,5\%$). In den höheren Altersgruppen zeigt sich eine schlechtere Vorhersagegenauigkeit, wobei bis zum Alter von ca. 40 Jahren sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Probanden noch eine relativ gute Abschätzung der Fettfreien Masse durch die Körperoberfläche möglich scheint. Eine Ausnahme bildet die Altersgruppe der 16- bis 20-jährigen Jungen, wobei die in dieser Gruppe geringe Probandenzahl ($n = 44$) zu berücksichtigen ist. Für die Dosierung von Arzneimitteln anhand der Körperoberfläche bedeutet dies, dass vor allem in jüngeren Jahren sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen eine relativ genaue Vorhersage der Fettfreien Masse anhand der Körperoberfläche möglich ist. Entscheidend ist jedoch, dass es gerade in jüngeren Jahren zu einer starken Veränderung der Relation von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche kommt, so dass das Alter in die Berechnung der Dosis mit einbezogen werden sollte. In höherem Alter ist der Einfluss des Alters zwar deutlich geringer, wobei die Abschätzung ungenauer wird.

Der Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Probanden zeigt zudem, dass die Relation von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche bei den Männern größer ist als bei Frauen. Auch Prado et al. [65] konnten beobachten, dass die Unterschiede in der Toxizität von Chemotherapeutika teilweise durch die relativ niedrigere FFM in Relation zur Körperoberfläche bei Frauen bedingt ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die relativ niedrigere FFM in Relation zur Körperoberfläche bei Frauen über das gesamte in der vorliegenden Arbeit beobachtete Alter besteht. Bei der Körperoberflächenbezogenen Dosierung ist es somit wahrscheinlich, dass es sowohl bei Mädchen als auch Frauen zu einer höheren Arzneimittelkonzentration als beim männlichen Geschlecht kommt.

Die Betrachtung der FFM in Relation zur Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Körpergewicht zeigt mit zunehmendem Gewicht eine Zunahme dieses Verhältnisses (**Abb. 3.3, S. 30**). Interessant ist, dass wie beim Alter die Frauen im Vergleich zu Männern über den gesamten untersuchten Gewichtsbereich eine niedrigere Fettfreie Masse bezogen auf die Körperoberfläche aufweisen. Die linearen Regressionen zwischen Körperoberfläche und Fettfreier Masse für die verschiedenen BMI-Klassen zeigen die stärksten Beziehungen sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Geschlecht für die Normalgewichtigen (**Abb. 3.5, S. 32**: normalgewichtige Männer: $\beta_j = 0,971$, $R^2 = 94,3\%$ vs. adipöse Männer: $\beta_j = 0,871$, $R^2 = 75,8\%$). Für die Dosierung von Arzneimitteln bedeutet dies, dass insbesondere bei Übergewichtigen und Adipösen die Vorhersage des Verteilungsvolumens durch die

Messung der Körperzusammensetzung Unter- bzw. Überdosierungen verringern könnte. Bei der Vorhersage der FFM durch die Körperoberfläche ist zudem zu berücksichtigen, dass die berechnete Körperoberfläche von der tatsächlichen Körperoberfläche abweichen kann [2]. So sind die meisten Formeln, wie auch die in der vorliegenden Arbeit verwendete Formel nach DuBois & DuBois [22], nicht an Kindern ermittelt worden. So konnten Sigurdsson und Lindberg 2020 zeigen, dass die Berechnung der BSA durch die Formel nach DuBois & DuBois zu einer Unterschätzung der Körperoberfläche führt [80].

Veränderung der Nieren- und Lebermassen in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und Geschlecht

Die Abnahme der relativen Organmassen während des Jugendalters ist durch die überproportionale Zunahme der übrigen Fettfreien Masse, insbesondere der Skelettmuskelmasse, in diesem Zeitraum zu erklären. In höherem Alter nimmt der Anteil der Organmasse an der Fettfreien Masse zu.

Ab dem 60. Lebensjahr nehmen die relativen Organmassen bei beiden Geschlechtern wieder ab. Die Beobachtung zeigt, dass es in höherem Lebensalter zu einer überproportionalen Abnahme der Leber- und Nierenmasse in Relation zur übrigen FFM kommt. Ähnliche Ergebnisse konnte bereits in einer früheren Untersuchung von Geisler et al. (2016) gezeigt werden, bei welcher die relative Nieren- und Lebermasse im Alter von 18 bis 59 Jahren zunahm, die relative Nierenmasse der Männer sogar bis zu einem Alter von 69 Jahren. In höherem Alter kam es erneut zu einer Abnahme der Organmassen bezogen auf die Fettfreie Masse. [29]

Adipöse Männer und Frauen weisen sowohl absolut als auch als Anteil der FFM größere Organmassen auf als übergewichtige und normalgewichtige Probanden. Zur Abschätzung der Organmassen anhand der Fettfreien Masse ist dies zu beachten. Durch die bei den adipösen Probanden in Relation zur FFM größeren Organmassen könnte die Clearance möglicherweise unterschätzt werden, unterstellt man einen Zusammenhang zwischen FFM, Organmasse und Clearance.

Abschätzung der Nierenmasse als Eliminationsorgan für Arzneimittel

Bereits Nawaratne et al. [60] konnten im Jahr 1998 bei 25- bis 76-jährigen Probanden eine Prädiktion der Nierenmasse durch die Körperoberfläche mit einem Bestimmtheitsmaß von 49 % zeigen. In der vorliegenden Arbeit konnte weiter gezeigt werden, dass die Abschätzung

der Nierenmasse durch die Körperoberfläche vom Alter beeinflusst wird. So ist bei den männlichen Probanden im Alter von 6 bis 20 Jahren eine relativ genaue Vorhersage möglich, wobei es im Alter über 20 Jahren zu einer deutlichen Abnahme des erklärten Varianzanteils der Nierenmasse durch die Körperoberfläche kommt (**Abb. 3.7, S. 34**: Jungen $\geq 11 < 16$ Jahre: $\beta_j = 0,802$, $R^2 = 73,2\%$ vs. Männer ≥ 60 Jahre: $\beta_j = 0,308$, $R^2 = 9,5\%$).

Eine Studie von Schmidt et al. [75] konnte als stärksten Prädiktor der Nierenmasse die Magermasse (lean body mass, entspricht in etwa der Fettfreien Masse) noch vor der Körperoberfläche ausmachen. Schmidt et al. untersuchten den Zusammenhang jedoch nur an 10-Jährigen. Zudem wurde das Nierenvolumen mittels Ultraschall und die Magermasse mittels »Dual Energy X-ray Absorptiometry« (DXA) bestimmt, wodurch eine Abweichung zu der aktuellen Untersuchung vorliegen kann.

Geisler et al. [29] konnten ebenfalls einen Unterschied in der Prädiktion der Nierenmasse durch die Fettfreie Masse in Abhängigkeit vom Alter zeigen. So ermittelten sie das höchste Bestimmtheitsmaß der linearen Regression zwischen FFM und Nierenmasse in der Altersgruppe der 40- bis 59-Jährigen ($R^2 = 41,6\%$). Bei jüngeren bzw. älteren Probanden war die Vorhersage weniger gut durch eine lineare Regression abzubilden.

Auch bei den weiblichen Probanden ist die Vorhersage der Nierenmasse im Alter von 6 bis 20 Jahren durch die Körperoberfläche möglich, wobei das Gewicht im Alter von 6 bis 16 Jahren als Prädiktor leicht überlegen ist. Im Alter über 20 Jahren ist ähnlich wie bei den männlichen Probanden eine Abnahme der Genauigkeit der Vorhersage zu beobachten. Die Ergebnisse sind passend zu der Beobachtung, dass sich die relativen Organmassen mit zunehmendem Alter verändern und so eine Abschätzung der Organmasse anhand der Fettfreien Masse weniger gut möglich ist als durch die Körperoberfläche. Die FFM zeigt sich selbst bei Berücksichtigung des Alters in der Prädiktion der Nierenmasse leicht der Körperoberfläche unterlegen. Die in dieser Arbeit schlechtere lineare Anpassung im Alter über 20 Jahren verglichen mit den Studien von Schmidt et al. [75] und Geisler et al. [29] kann durch den höheren Anteil an adipösen Probanden in der vorliegenden Arbeit bedingt sein.

In Bezug auf die Gewichtsbereiche zeigen sich bei den normalgewichtigen weiblichen und männlichen Probanden Körpergewicht, Körperoberfläche und Fettfreie Masse annähernd gleich geeignet zur Abschätzung der Nierenmasse (**Abb. 3.8 und 3.9, S. 35–36**). Bei den übergewichtigen und adipösen Probanden wird die Vorhersage der Nierenmasse durch die Prädiktoren deutlich ungenauer.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Abschätzung der Nierenmasse durch die Körperoberfläche durch lineare Beziehungen möglich ist. Beeinflusst wird diese Beziehung jedoch durch das Alter und das Körpergewicht. Eine signifikante lineare Beziehung mit hohen Bestimmtheitsmaßen konnte lediglich im Alter von 6 bis 20 Jahren und für Normalgewichtige gezeigt werden. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen scheint eine genauere Vorhersage der Nierenmasse möglich. Die Frage allerdings bleibt, inwieweit die Nierenmasse die Clearance widerspiegelt. Zwar konnte eine Korrelation zwischen Nierengröße und Kreatinin clearance gezeigt werden, jedoch ist die Clearance für viele Medikamente nicht bekannt [60]. Zudem gilt es zu bedenken, dass durch Krankheiten der Niere die Beziehung von Körperoberfläche und Organgröße bzw. -funktion weiter reduziert sein dürfte. Weitere Studien könnten helfen, den Stellenwert der Vorhersage der Nierenmasse aus anthropometrischen Daten abzuschätzen, insbesondere auch durch die Messung der Clearance selbst.

Abschätzung der Lebermasse als Eliminationsorgan für Arzneimittel

Die Abschätzung der Lebermasse durch das Gewicht, die Fettfreie Masse oder die Körperoberfläche ist ähnlich der Prädiktion der Nierenmasse bis zu einem Alter von 20 Jahren relativ gut möglich. Es ist zu beobachten, dass im Vergleich zur Nierenmasse, die Vorhersage der Lebermasse durch die Prädiktoren in höherem Alter mit größerer Genauigkeit möglich ist.

Bei den weiblichen Probanden zeigt sich ein ähnlicher Zusammenhang, wobei die Anpassungsgüte verglichen mit den männlichen Probanden mit zunehmendem Alter relativ konstant bleibt, so dass auch in höherem Alter noch genauere Vorhersagen der Lebermasse durch Gewicht, FFM und BSA möglich sind als bei den männlichen Probanden.

Bei Betrachtung der Lebermasse in Abhängigkeit von den BMI-Klassen fällt auf, dass sowohl bei weiblichen als auch männlichen Probanden die beste Vorhersage bei den Normalgewichtigen möglich ist. Der Vergleich der Prädiktorvariablen Gewicht, FFM und Körperoberfläche zeigt, dass alle drei Variablen mit vergleichbarer Genauigkeit (R^2 jeweils $> 0,7$) die Lebermasse abschätzen können. Auch Urata et al. [85] und Murry et al. [59] konnten eine lineare Beziehung zwischen Körperoberfläche und Lebervolumen bis zu einem Alter von 15 Jahren (Urata) bzw. 18 Jahren (Murry) zeigen.

Einen Zusammenhang zwischen hepatischer Antipyrinclearance und Fettfreier Masse konnten Nawaratne et al. [60] zwar herstellen, jedoch schien diese nicht durch die FFM als

Surrogatmarker für das Lebervolumen begründet zu sein. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Murry et al. [59], die ebenfalls keine Beziehung zwischen Lebervolumen und Antipyrinclearance herstellen konnten. Die hepatische Clearance scheint anders als die renale Clearance weniger durch das Organvolumen als vielmehr durch die hepatische Enzymaktivität bestimmt zu sein, wobei dies von der jeweiligen Substanz abhängig ist [60]. Als weiterer Einflussfaktor wären auch Lebererkrankungen denkbar. Insbesondere die Fettleber (Steatosis hepatis) und die damit häufig einhergehende Lebervergrößerung (Hepatomegalie) sind weit verbreitet und nehmen weiterhin stark zu [24]. Die Lebervergrößerung durch Fetteinlagerung dürfte kaum mit einer erhöhten Clearance einhergehen. Da in dieser Studie keine Messung der Clearance erfolgte, kann dieser Zusammenhang hier nicht weiter aufgelöst werden und sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt bzw. weiter untersucht werden.

Sarkopenie

Da bereits in früheren Untersuchungen die Sarkopenie als negativer Outcomeparameter bei Tumorpatienten identifiziert wurde [66, 67], erfolgte die Einteilung des Probandenkollektivs in sarkopene und nicht sarkopene Probanden. Die Definitionen der Sarkopenie bzw. der sarkopenen Adipositas sind uneinheitlich [13]. Die Cut-off-Werte zur Definition von niedriger Muskelmasse bzw. hoher Fettmasse variieren je nach Studie und untersuchtem Probandenkollektiv [5]. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Definition der sarkopenen Adipositas basiert auf der Studie von Kyle et al. aus dem Jahr 2005, welche jedoch bei den festgelegten Cut-off-Werten keine Kinder einschlossen [49]. Diese Limitation muss bei der Betrachtung der sarkopenen Adipositas in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Es zeigt sich bei sarkopenen Männern und Frauen eine stärkere Beziehung zwischen Körperoberfläche und Fettfreier Masse. Dies scheint zunächst unerwartet, ist aber vermutlich darauf zurückzuführen, dass in der Gruppe der Sarkopenie v.a. Probanden mit niedrigerem Körpergewicht vorkommen. Zwar sind in dieser Gruppe auch die sarkopenen Adiposen eingeschlossen, diese machen jedoch nur einen geringen Teil aus. Somit ist die bessere lineare Anpassung zwischen Körperoberfläche und Fettfreier Masse wie bereits weiter oben festgestellt am ehesten auf das niedrigere Körpergewicht zurückzuführen.

Interessant wäre der Vergleich zwischen nicht sarkopenen und sarkopenen adipösen Probanden. Aufgrund der geringen Fallzahl der sarkopenen Adipositas im Studienkollektiv wurde dieser Vergleich nicht durchgeführt, wäre aber in weiterführenden Untersuchungen sehr interessant [5].

Dosissimulation am Beispiel von Fluorouracil

Die Ergebnisse der Dosissimulation am Beispiel von Fluorouracil zeigen zunächst eine große Spannweite innerhalb eines Geschlechts (**Abb. 3.11, S. 40**). Der Vergleich der Minimal- und Maximalwerte ergibt bei beiden Geschlechtern eine Variation von ca. 200 %.

Im Vergleich zu den Männern erreichen die meisten Frauen deutlich höhere Fluorouracil-Konzentrationen. Prado et al. [66] konnten aufgrund der niedrigeren Fettfreien Masse in Relation zur BSA bei Frauen ebenfalls höhere Konzentrationen der berechneten Fluorouracil-Konzentrationen bei den weiblichen Probanden zeigen. Prado et al. betrachteten in ihrer Studie jedoch nur adipöse Patienten mit soliden Tumoren. Dies erklärt vermutlich auch die bei Prado et al. noch größere Spannbreite mit einer ca. dreifachen Variation der berechneten Fluorouracil-Konzentrationen. Das Risiko einer Fluorouracil-Überdosierung ist demzufolge bei Mädchen und Frauen größer als bei Jungen und Männern.

Die Konzentrationsunterschiede innerhalb eines Geschlechts lassen sich durch die zunehmende Variation von FFM in Relation zur Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Alter und Körpergewicht erklären (**Abb. 3.3, S. 30**).

Der Schnittpunkt der geplotteten Werte zwischen Männern und Frauen ist durch die niedrigere Anzahl der männlichen Probanden im Studienkollektiv zu erklären.

Zwar ist die Verteilung von Arzneimitteln von weiteren Faktoren abhängig und die hier durchgeführte Dosissimulation eine starke Vereinfachung. Trotzdem lässt sich erkennen, welche Unterschiede in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung bei standardisierten Dosierungen zu erwarten sind.

Fazit und Ausblick

Wie bereits frühere Untersuchungen zeigen konnten, ist die Körperoberfläche zur Abschätzung der Fettfreien Masse als Verteilungsvolumen für Arzneimittel teilweise ungenau [83]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen jedoch, dass die Körperoberfläche unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Gewicht ein guter Prädiktor der Fettfreien Masse ist. So ist die Abschätzung der Fettfreien Masse im Alter zwischen 6 und 11 Jahren bei Jungen und Mädchen sehr gut möglich. Entscheidend ist jedoch, dass gerade in diesem Altersbereich eine sehr starke Veränderung von Fettfreier Masse in Relation zur Körperoberfläche stattfindet. In höherem Alter ist eine Abschätzung der Fettfreien Masse durch die Körperoberfläche deutlich schlechter möglich ist. Zwar verändert sich das

Verhältnis von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche nicht mehr so stark wie in jungen Jahren, allerdings ist die Streuung der Einzelwerte höher und damit eine lineare Anpassung deutlich schlechter möglich. Da die Variation von Fettfreier Masse zu Körperoberfläche gerade im Kindesalter deutlich größer ist, scheint eine Korrektur um das Alter gerade hier von zentraler Bedeutung.

Auch in Abhängigkeit vom Gewicht konnte eine Veränderung von Fettfreier Masse in Relation zur Körperoberfläche gezeigt werden, sodass eine Anpassung der Dosierung für das Gewicht ebenfalls zu weniger stark schwankenden Wirkkonzentrationen führen kann. Zur Abschätzung der Fettfreien Masse durch die Körperoberfläche ist es zudem wichtig, die Körperoberfläche möglichst genau berechnen zu können. Aktuell kommt größtenteils die Formel nach DuBois & DuBois [22] zum Einsatz, welche an einem sehr kleinen Probandenkollektiv ermittelt wurde. Formeln zur genaueren Bestimmung der Körperoberfläche insbesondere bei Kindern existieren bereits [2]. In Zukunft sollten auch adipöse und alte Probanden miteinbezogen werden und die Formel für diese validiert werden.

Um die Clearance von Arzneimitteln abzuschätzen, konnten frühere Studien zeigen, dass die Nieren- und Lebermassen nur teilweise mit der Clearance korrelieren [60]. Für die Niere konnte dies eher nachgewiesen werden als für die Leber, bei welcher v.a. die enzymatische Ausstattung entscheidend zu sein scheint [59, 60]. Es lässt sich schlussfolgern, dass zur Abschätzung der Clearance von Arzneimitteln aus anthropometrischen Daten vor allem die Nierenmasse geeignet ist. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Abschätzung der Nierenmasse bei Normalgewichtigen und bei Kindern bis ca. 20 Jahren relativ gut möglich ist. Die Daten zeigen jedoch auch, dass die Abschätzung mit zunehmenden Alter und Körpergewicht deutlich schlechter wird. Unter Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren scheint sich die Körperoberfläche zur Abschätzung der Nierenmasse zu eignen. Wie jedoch auch frühere Untersuchungen gezeigt haben, steht die Nierenmasse nicht für alle Arzneimittel mit der Clearance in Beziehung [60].

Anhand der Dosissimulation mit Fluorouracil am gesamten Probandenkollektiv konnte gezeigt werden, dass die körperoberflächenbezogene Dosierung zu einer großen Spannbreite der resultierenden Konzentrationen bezogen auf die Fettfreie Masse führt. Die **Abbildung 3.11 (S. 40)** veranschaulicht die extremen Konzentrationsunterschiede, die ohne Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Geschlecht resultieren. Eine wichtige Beobachtung ist, dass es gerade im Kindesalter zu großen Unterschieden der berechneten Konzentrationen kommt, so dass die Berücksichtigung des Alters sehr wichtig bei der

Dosierung von Arzneimitteln ist.

Im Rahmen einer personalisierten Medizin ist es für die Zukunft wichtig, dass bei der Dosierung von Pharmaka individuelle Faktoren Berücksichtigung finden, sodass therapeutische Wirkspiegel erreicht bzw. Toxizitäten durch Überdosierungen vermieden werden. So sollten unter anderem die unterschiedlichen Verteilungsvolumina oder die Nierenmasse Berücksichtigung finden, indem praktikable Prädiktoren dieser Parameter Anwendung finden. Von zentraler Bedeutung dabei ist die Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Geschlecht der Patienten. Die Berechnung der Dosis anhand der Körperoberfläche sollte vor allem bei Kindern um das Alter korrigiert werden. Insbesondere bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite sowie bei Risikopatienten, z.B. einem kachektischen Tumorpatienten, ist dies von großer Bedeutung. Eine Dosisindividualisierung sollte in Zukunft jedoch nicht nur bei bestimmten Erkrankungen bzw. Organeinschränkungen durchgeführt werden, sondern sukzessive bei allen Patienten berücksichtigt werden, um so die Behandlung zu optimieren. Durch eine individuell angepasste Pharmakotherapie können sowohl das klinische »Outcome« für die Patienten verbessert, unerwünschte Arzneimittelwirkungen vermindert, als auch Folgekosten gesenkt werden.

Insbesondere durch die Tatsache einer alternden Bevölkerung sowie einer Zunahme an übergewichtigen Personen ist die Anpassung der Dosis für viele Patienten von großer Bedeutung. Die in bisherigen pharmakologischen Studien unterrepräsentierten Frauen, alte und übergewichtige Menschen sollten daher in Zukunft mehr Berücksichtigung finden [69, 46, 73].

5 Zusammenfassung

Aktuell erfolgt die Dosierung von Pharmaka überwiegend anhand von Standarddosen oder mithilfe von Körpergewicht- und Größe. Die unterschiedliche Körperzusammensetzung bleibt dabei jedoch unberücksichtigt, obwohl diese entscheidend für die Verteilung eines Arzneistoffs sein kann. Insbesondere der Einfluss des Alters und des Gewichts ist bei einer alternden Bevölkerung und zunehmendem Übergewicht von zentraler Bedeutung.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von Alter, Ernährungszustand und Geschlecht auf die Körperzusammensetzung. Es wurde untersucht, welche Prädiktoren sich identifizieren lassen, um die Fettfreie Masse als Verteilungsvolumen bzw. die Größe der Eliminationsorgane für Arzneistoffe abzuschätzen und wie diese durch Alter, Gewicht und Geschlecht beeinflusst werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Fettfreie Masse als Verteilungsvolumen für hydrophile Arzneistoffe bei den normalgewichtigen männlichen Probanden bis zur Altersgruppe der 16- bis 20-Jährigen und bei den Mädchen bis zur Altersgruppe der 11- bis 16-Jährigen zunimmt. Das Körpergewicht zeigt jedoch einen Einfluss auf diesen Verlauf. So erreichen die adipösen männlichen Probanden den größten Anteil an Fettfreier Masse in der Altersgruppe von 20 bis 40 Jahren. Zudem zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei die weiblichen Probanden in den verschiedenen Altersgruppen und den jeweiligen BMI-Bereichen eine niedrigere Fettfreie Masse aufweisen als die männlichen Probanden. Die Körperoberfläche zur Abschätzung der Fettfreien Masse ist sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen v.a. im Alter von 6 bis 11 Jahren sehr genau (Jungen: $\beta_j = 0,958$, $R^2 = 91,5\%$, Mädchen: $\beta_j = 0,956$, $R^2 = 91,5\%$). Aufgrund der starken Zunahme der Fettfreien Masse in Relation zur Körperoberfläche in diesem Alter können jedoch sehr unterschiedliche Konzentrationen resultieren, wenn keine Korrektur um das Alter stattfindet. Die Dosis-simulation am Beispiel von Fluorouracil veranschaulicht die große Spannbreite bei einer körperoberflächenbezogenen Dosierung unabhängig von Alter, Gewicht und Geschlecht. Bei der Gabe von 425 mg/m^2 BSA ergeben sich Fluorouracil-Konzentrationen von 10,9 bis $23,6 \text{ mg/kg FFM}$ bei den Männern und 13,44 bis $21,95 \text{ mg/kg FFM}$ bei den Frauen. Aufgrund des relativ höheren Anteils an Fettfreier Masse bezogen auf die Körperoberfläche weisen nahezu alle Frauen höhere Konzentrationen auf als Männer. Vor allem bei den Kindern resultieren sehr große Konzentrationsunterschiede.

Eine Beziehung zwischen Organmasse und Arzneimittelclearance konnte bisher vor allem für die Niere nachgewiesen werden. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Abschätzung der Nierenmasse durch die Körperoberfläche im Alter von 6 bis 20 Jahren durch einen linearen Zusammenhang möglich ist. Mit steigendem Alter und Gewicht wird die Prädiktion der Nierenmasse durch die Körperoberfläche jedoch ungenauer. Bei der Lebermasse konnte ein ähnlicher Zusammenhang gezeigt werden, wobei dieser auch in höherem Alter noch besser ist als bei der Nierenmasse.

Der Vergleich zwischen sarkopenen und nicht sarkopenen Männern und Frauen zeigt eine stärkere Beziehung zwischen Körperoberfläche und Fettfreier Masse bei den sarkopenen Probanden. Dies scheint jedoch durch das durchschnittlich niedrigere Körpergewicht bei den sarkopenen Probanden begründet zu sein.

Schlussfolgerung: Die Körperoberfläche ist unter Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Geschlecht ein guter Prädiktor der Fettfreien Masse als Verteilungsraum für Arzneistoffe. Es scheint jedoch notwendig, dass aufgrund der starken Veränderung der Körperzusammensetzung insbesondere im Kindesalter eine Korrektur um das Alter stattfindet. Zudem konnte ein starker Einfluss des BMI auf die Prädiktion der Fettfreien Masse durch die Körperoberfläche gezeigt werden, so dass auch hier eine Anpassung wichtig ist. Im Vergleich zur Fettfreien Masse lässt sich die Nierenmasse als Eliminationsorgan für Arzneimittel etwas schlechter durch die Körperoberfläche abschätzen, insbesondere in höherem Alter und hohem BMI.

Literaturverzeichnis

1. Aktories, K; Förstermann, U; Hofmann, F; Starke, K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage. Elsevier, 2013.
2. Amit, LM; Song, YW. Formulae Evaluation for Estimating Body Surface Area of Korean Children. *J UOEH* 2018; 40(1): 19–32.
3. Anderson, BJ; Holford, NH. Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 737–44.
4. Bach, B; Hansen, JM; Kampmann, J; Rasmussen, SN; Skovsted, L. Disposition of antipyrine and phenytoin correlated with age and liver volume in man. *Clinical pharmacokinetics* 1981; 6: 389–396.
5. Baracos, VE; Arribas, L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol*. 2018; 29(2): 1–9.
6. Barth, J. Zytostatikadosierung bei Übergewicht - Diskussion beendet? *Onkologische Pharmazie* 2012; 14: 24–28.
7. Bauer, LA; Edwards, WA; Dellinger, EP; Simonowitz, DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1983; 24(5): 643–7.
8. Bosy-Westphal, A; Mast, M; Eichhorn, C; Becker, C; Kutzner, D; Heller, M; Müller, MJ. Validation of air-displacement plethysmography for estimation of body fat mass in healthy elderly subjects. *European journal of nutrition* 2003; 42(4): 207–216.
9. Bosy-Westphal, A; Danielzik, S; Becker, C; Geisler, C; Onur, S; Korth, O; Bührens, F; Müller, MJ. Need for optimal body composition data analysis using air-displacement plethysmography in children and adolescents. *The Journal of nutrition* 2005; 135(9): 2257–2262.
10. Boyd, E. The growth of the surface area of the human body. Minneapolis: University of Minnesota Press 1935.

11. Burton, ME; Shaw, LM; Schentag, JJ; Evans, WE. Anticancer Agents. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics 2006; 617–634.
12. Calvert, AH; Newell, DR; Gumbrell, LA; O'Reilly, S; Burnell, M; Boxall, FE; Siddik, ZH; Judson, IR; Gore, ME; Wiltshaw, W. Carboplatin dosage: prospective evalutation of a simple formula based on renal function. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1748–1756.
13. Carneiro, IP; Mazurak, VC; Prado, CM. Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(62).
14. Chansky, K; Benedetti, J; Macdonald, JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer* 2005; 103(6): 1165–1171.
15. Cockcroft, DW; Gault, MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.
16. Cole, TJ; Freeman, JV; Preece, MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998; 17: 407–429.
17. Conroy, S; Choonara, I; Impicciatore, P; Mohn, A; Arnell, H; Rane, AR. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320.
18. Cosolo, WC; Morgan, DJ; Seeman, E; Zimet, AS; McKendrick, JJ; Zalcberg, JR. Lean body mass, body surface area and epirubicin kinetics. *Anticancer Drugs* 1994; 5(3): 293–297.
19. Cruz-Jentoft, AJ; Baeyens, JP; Bauer, JM; Boirie, Y; Cederholm, T; Landi, F; Martin, FC; Michel, JP; Rolland, Y; Schneider, SM; Topinková, E; Vandewoude, M; Zamboni, M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing* 2010; 39(4): 412–423.

20. Dempster, P; Aitkens, S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Medicine and science in sports and exercise* 1995; 27(12): 1692–1697.
21. Devine, D. Case study number 25 gentamicin therapy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1974; 8(650): 5.
22. Du Bois, D; Du Bois, EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine* 1916; 5(5): 303–11.
23. Duck, FA. *Physical properties of tissue: A Comprehensive Reference Book*. Academic, 1990.
24. Estes, C; Anstee, QM; Arias-Loste, M; Bantel, H; Belletani, S; Caballeria, J; Colombo, M. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018; 69(4): 896–904.
25. Fields, DA; Goran, MI; McCrory, MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(3): 453–467.
26. Gallagher, D; DeLegge, M. Body composition (sarcopenia) in obese patients: implications for care in the intensive care unit. *Journal of parenteral and enteral nutrition* 2011; 35: 21S–28S.
27. Gardner, MJ; Jusko, WJ. Effect of age and sex on theophylline clearance in young subjects. *Pediatric pharmacology* 1982; 2: 157–169.
28. Gehan, EA; George, SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemotherapy Reports*. 1970; 54: 225.235.
29. Geisler, C; Braun, W; Pourhassan, M; Schweitzer, L; Glüer, C; Bosy-Westphal, A; J, MM. Age-Dependent Changes in Resting Energy Expenditure (REE): Insights from

- Detailed Body Composition Analysis in Normal and Overweight Healthy Caucasians. *Nutrients*. 2016; 8(6).
30. Geisler, C; Braun, W; Pourhassan, M; Schweitzer, L; Glüer, CC; Bosy-Westphal, A; Müller, MJ. Gender-Specific Associations in Age-Related Changes in Resting Energy Expenditure (REE) and MRI Measured Body Composition in Healthy Caucasians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 71(7): 941–6.
 31. Glaubiger, DL; Hoff, DD; Holcenberg, JS; Kamen, B; Pratt, C; Ungerleider, RS. The relative tolerance of children and adults to anticancer drugs. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 1981; 16: 42–49.
 32. Grygiel, H; Ward, M; Ogborne, A; Goldin, A; Birkett, DJ. Relationships between plasma theophylline clearance, liver volume and body weight in children and adults. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 529–532.
 33. Gurney, HP; Ackland, S; Gebski, V; Farrell, G. Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity: evidence against using body-surface area for dose calculation. *J Clin Oncol* 1998; 16(7): 2299–2304.
 34. Hanley, MJ; Abernethy, DR; Greenblatt, DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(2): 71–87.
 35. Hattori, K; Tatsumi, N; Tanaka, S. Assessment of body composition by using a new chart method. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council* 1997; 9: 573–578.
 36. Haycock, GB; Schwartz, GJ; Wisotsky, DH. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children and adults. *Journal of Pediatrics* 1978; 93: 62–66.
 37. Herdegen, T; Böhm, R; Culman, J; Gohlke, P; Luippold, G; Wätzig, V. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 3. Auflage. Thieme, 2014.

38. Holford, NH. A size standard for pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics* 1996; 30: 329–332.
39. Jaehde, U; Kloft, C. Dosis-Individualisierung in der Krebs-Chemotherapie. *Pharm. Unserer Zeit* 2006; 35: 150–156.
40. Jaehde, U; Radziwill, R; Kloft, C. Klinische Pharmazie, Grundlagen und Anwendung. 3., völlig neu bearbeitete Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2010.
41. Janmahasatian, S; Dufful, SB; Ash, S; Ward, LC; Byrne, NM; Green, B. Quantification of lean bodyweight. *Clinical Pharmacokinetics* 2005; 44(10): 1051–65.
42. Johnson, TN; Rostami-Hodjegan, A. Resurgence in the use of physiologically based pharmacokinetic models in pediatric clinical pharmacology: parallel shift in incorporating the knowledge of biological elements and increased applicability to drug development and clinical practice. *Paediatr Anaesth* 2011; 21(3): 291–301.
43. Kirchengast, S. Gender Differences in Body Composition from Childhood to Old Age: An Evolutionary Point of View. *J Life Science* 2010; 2(1): 1–10.
44. Kloft, C. Arzneimittel individuell dosieren. *Pharmazeutische Zeitung* 2005; 22.
45. Kloft, C; Eickhoff, C; Schulze-Forster, K; Maurer, HR; Schunack, W; Jaehde, U. Development and application of a simple assay to quantify cellular adducts of platinum complexes with DNA. *Pharm Res* 1999; 16(3): 470–3.
46. Konrat, C; Boutron, I; Trinquart, L; Auleley, GR; Ricordeau, P; Ravaud, P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One* 2012; 7(3): e33559.
47. Kosti, RI; Panagiotakos, DB. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health* 2006; 14(4): 151–159.

48. Kyle, UG; Genton, L; Gremion, G; Slosman, DO; Pichard, C. Aging, physical activity and height-normalized body composition parameters. *Clin Nutr.* 2004; 23(1): 79–88.
49. Kyle, UG; Pirlisch, M; Lochs, H; Schuetz, T; Pichard, C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clin Nutri* 2005; 24(1): 133–42.
50. Lennard, L; Lilleyman, JS; Van Loon, J; M., WR. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336(8709): 225–9.
51. Levey, AS; Perrone, RD; Madias, NE. Serum creatinine and renal function. Annual review of medicine 1988; 39: 465–490.
52. Lohman, TG. Assessment of body composition in children. *Pediatr Exerc Sci* 1989; 1: 19–30.
53. Lüllmann, H; Mohr, K; Heinz, L. *Pharmakologie und Toxikologie*. 17. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2010.
54. Morales, E; Mucksavage, JJ. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated acute renal failure: case report with rofecoxib and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2002; 22(10): 1317–1321.
55. Morgan, DJ; Bray, K. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications of drug therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 1994; 26(4): 292–307.
56. Mosteller, RD. Simplified calculation of body-surface area. *New England Journal of Medicine* 1987; 317(1098).
57. Mould, DR; Upton, RN; Wojciechowski, J. Dashboard systems: implementing pharmacometrics from bench to bedside. *AAPS J* 2014; 16(5): 925–937.
58. Müller, MJ; Braun, W; Pourhassan, M; Geisler, C; Bosy-Westphal, A. Application of standards and models in body composition analysis. *Proc Nutr Soc* 2016; 75(2): 1–7.

59. Murry, DJ; Crom, WR; Reddick, WE; Bhargava, R; Evans, WE. Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 1995; 23(10): 1110–1116.
60. Nawaratne, S; Brien, JE; Seeman, E; Fabiny, R; Zalcberg, J; Cosolo, W; Angus, P; Morgan, DJ. Relationships among liver and kidney volumes, lean body mass and drug clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(5): 447–452.
61. Ng, M; Fleming, T; Robinson, M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945): 766–781.
62. Nightingale, CE; Margason, MP; Shearer, E; Redman, JW; Lucas, DN; Cousins, JM; Fox, WTA; Kennedy, NJ; Venn, PJ; Skues, M; Gabbot, D; Misra, U; Pandit, JJ; Popat, MT; Griffiths, R. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015. *Anaesthesia* 2015; 70: 859–876.
63. Pan, S; Zhu, L; Chen, M; Xia, P; Zhou, A. Weight-based dosing in medication use: what should we know? *Patient Preference and Adherence* 2016; 10: 549–560.
64. Pirttiaho, H. Liver size in evaluating drug metabolizing capacity in man. *International journal of clinical pharmacology and biopharmacy* 1979; 17(6): 271–276.
65. Prado, CMM; Baracos, VE; McCargar, LJ; Mourtzakis, M; Mulder, KE; Reiman, T; Butts, CA; Scarfe, AG; Sawyer, MB. Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3264–3268.
66. Prado, CMM; Lieffers, JR; McCargar, LJ; Reiman, T; Sawyer, MB; Martin, L; Baracos, VE. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The Lancet. Oncology* 2008; 9(7): 629–635.

67. Prado, CMM; Maia, YLM; Ormsbee, M; Sawyer, MB; Baracos, VE. Assessment of nutritional status in cancer—the relationship between body composition and pharmacokinetics. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2013; 13(8): 1197–1203.
68. Ratiopharm. Fachinformation Penicillin V. Fachinformation 2015.
69. Ravens, U. Medikamentöse Therapie bei Frauen, Was gilt es zu beachten? *Clin Res Cardiol Suppl* 2013; 8: 32–37.
70. Reiser, M; Kuhn, FP; Debus, J. Duale Reihe. 4. Auflage. Thieme, 2017.
71. Relling, M; Evans, W. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 526(7573): 343–350.
72. Roberts, CJ; Jackson, L; Halliwell, M; Branch, RA. The relationship between liver volume, antipyrine clearance and indocyanine green clearance before and after phenobarbitone administration in man. *British journal of clinical pharmacology* 1976; 3: 907–913.
73. Sankaralingam, S; Kim, RB; Padwal, RS. The impact of obesity on the pharmacology of medications used for cardiovascular risk factor control. *Can J Cardiol* 2015; 31(2): 167–176.
74. Schautz, B; Later, W; Heller, M; Müller, MJ; Bosy-Westphal, A. Total and regional relationship between lean and fat mass with increasing adiposity—impact for the diagnosis of sarcopenic obesity. *European journal of clinical nutrition* 2012; 66: 1356–1361.
75. Schmidt, IM; Mølgaard, C; Main, KM; Michaelsen, KF. Effect of gender and lean body mass on kidney size in healthy 10-year-old children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(4): 366–70.
76. Schmidt, S; Derendorf, H. *Applied Pharmacometrics*. Springer, 2014.

77. Schmoll, HJ; Höffken, K; Possinger, K. Kompendium Internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie, Teil 1. 4. Auflage. Springer, 2006.
78. Schäfer, J. Übergewicht und Adipositas bei Kindern: Folgeerkrankungen und die Therapiewirkungen auf metabolische Marker. 1. Auflage. Diplomica Verlag GmbH, 2012.
79. Sheiner, LB; Beal, SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics* 1981; 9: 635–651.
80. Sigurdsson, TS; Lindberg, L. Six commonly used empirical body surface area formulas disagreed in young children undergoing corrective heart surgery. *Acta Paediatrica* 2020; 109(9): 1838–1846.
81. Siri, WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 1993; 9: 480–91.
82. Sloan, JA; Goldberg, RM; Sargent, DJ; Vargas-Chanes, D; Nair, S; Cha, SS; Novotny, PJ; Poon, MA; O'Connell, MJ; Loprinzi, CL. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1491–1498.
83. Stobäus, N; Küpferling, S; Lorenz, ML; Norman, K. Discrepancy between body surface area and body composition in cancer. *Nutr Cancer* 2013; 65(8): 1151–1156.
84. Swift, CG; Homeida, M; Halliwell, M; Roberts, CJ. Antipyrine disposition and liver size in the elderly. *European journal of clinical pharmacology* 1978; 14: 149–152.
85. Urata, K; Kawasaki, S; Matsunami, H; Hashikura, Y; Ikegami, T; Ishizone, S; Momose, Y; Komiyama, A; Makuuchi, M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21(5): 1317–21.

86. Veldhuis, JD; Roemmich, JN; Richmond, EJ; Rogol, AD; Lovejoy, JC; Sheffield-Moore, M; Mauras, N; Bowers, CY. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev*. 2005; 26(1): 114–46.
87. Velissaris, D; Karamouzos, V; Marangos, M; Pierrakos, C; Karanikolas, M. Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review. *J Clin Med Res* 2014; 6(4): 227–233.
88. Wehling, M. *Klinische Pharmakologie*. 2. Auflage. Thieme, 2011.
89. Wetze, M; Happle, C; Giesel, F; C, Z. *Bildgebende Verfahren*. 4. Auflage. Urban & Fischer, 2015.
90. WHO. Obesity and Overweight, Factsheet 311. 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
91. Zhao, W; Leroux, S; Jacqz-Aigrain, E. Dosage individualization in children: integration of pharmacometrics in clinical practice. *World J Pediatr* 2014; 10(3): 197–203.

A Anhang

A Anhang

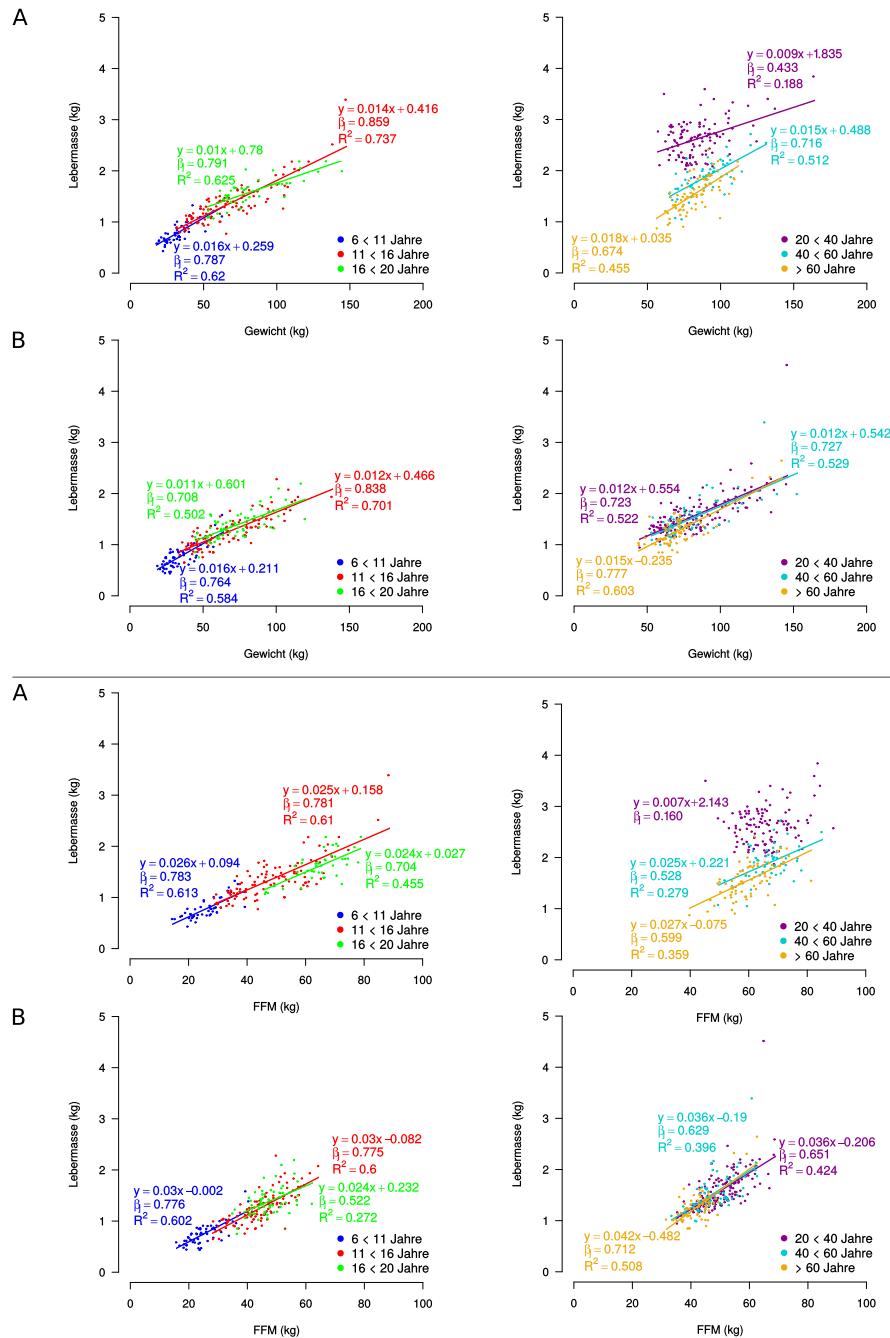


Abb. A.1: Darstellung der Beziehung zwischen Lebermasse und Gewicht bzw. FFM der verschiedenen Altersgruppen differenziert nach Geschlecht (A: Männer, B: Frauen). Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten (β_j) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$. Für die Altersgruppe der 20–40-jährigen Männer zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Lebermasse und FFM.

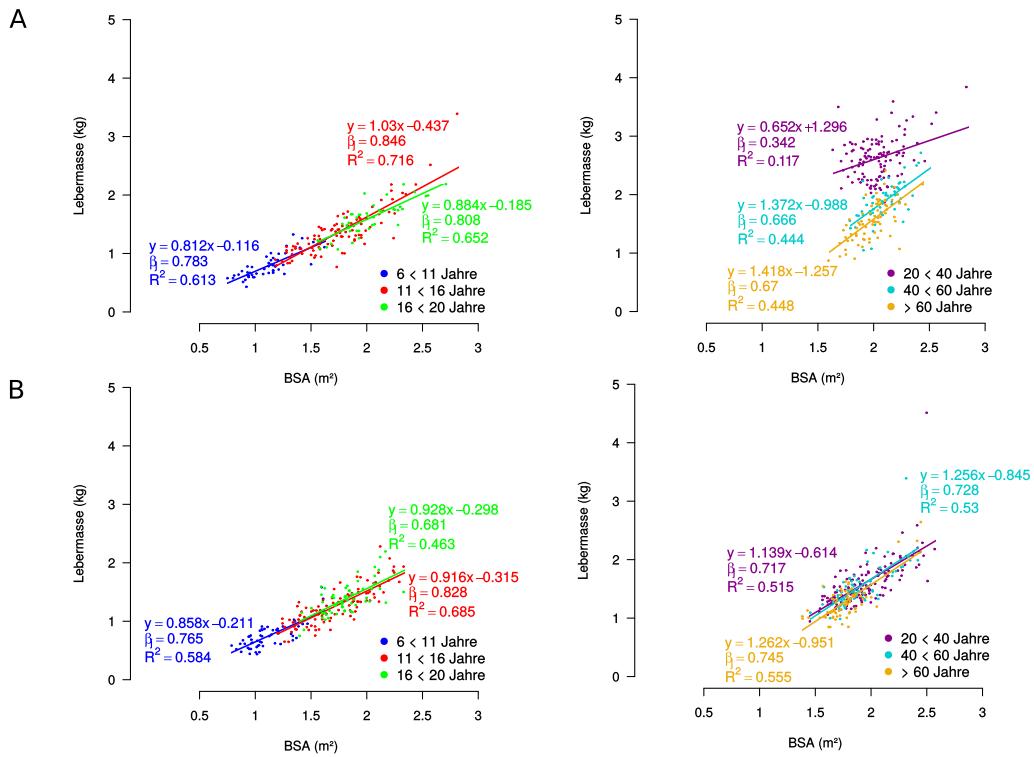


Abb. A.2: Darstellung der Beziehung zwischen Lebermasse und BSA der verschiedenen Altersgruppen differenziert nach Geschlecht (A: Männer, B: Frauen). Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten ($\hat{\beta}$) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

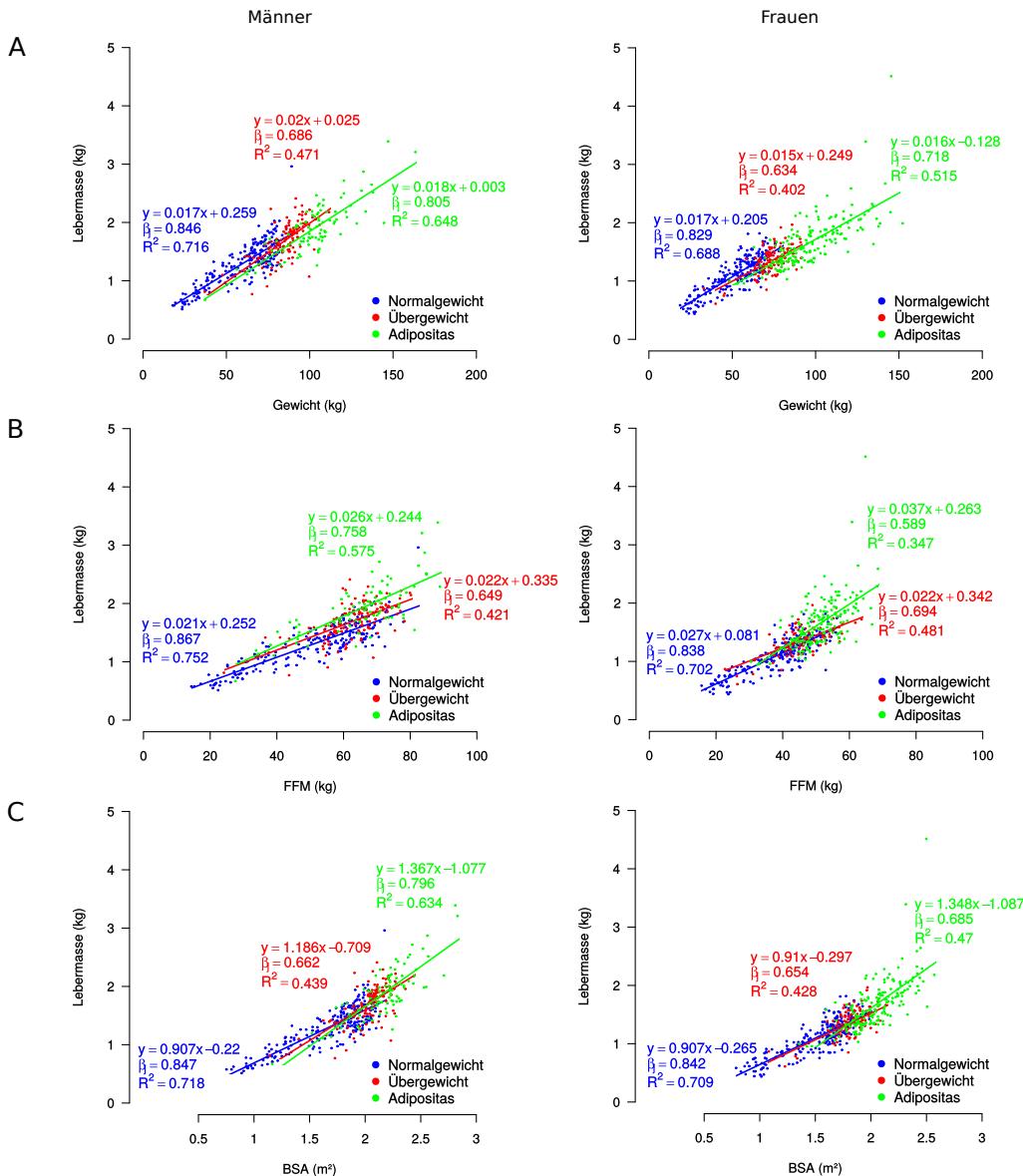


Abb. A.3: Darstellung der Beziehung zwischen Lebermassen und Gewicht (A), FFM (B) und BSA (C) der verschiedenen Gewichtsbereiche Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas differenziert nach Geschlecht. Die linke Seite stellt die Männer, die rechte Seite die Frauen dar. Angegeben sind die jeweiligen Regressionsgleichungen mit standardisiertem Regressionskoeffizienten (β_j) und Bestimmtheitsmaß (R^2). Alle berechneten Regressionsmodelle sind statistisch signifikant, $p < 0,05$.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Die eingereichte schriftliche Fassung der Arbeit entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Weiterhin versichere ich, dass diese Arbeit noch nicht als Abschlussarbeit an anderer Stelle vorgelegen hat.

8.03.2023 

Datum, Unterschrift