Aus der Klinik für Geriatrie am Evangelischen Geriatriezentrum Berlin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Assoziation zwischen präoperativer Handgreifkraft und postoperativer gesundheitsbezogener Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten bei geriatrisch-onkologischen Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frederik Brinkmann
aus Nürnberg

Datum der Promotion: 22.09.2017

Diese Arbeit ist den Menschen gewidmet, die ich im Rahmen der Untersuchungen auf ihrem persönlichen Weg ein Jahr begleiten durfte.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen 5
Abbildungsverzeichnis 6
Tabellenverzeichnis 7
Abstrakt (Deutsch) 8
Abstract (English) 9
1 Einleitung 10
1.1 Fragestellung dieser Arbeit 11
2 Grundlagen 12
2.1 Geriatrische Onkologie 12
2.2 Die Handgreifkraft als einfach zu erhebendes Maß der physischen Fähigkeiten und allgemeinen Gesundheit 18
2.2.1 Klinische Bedeutung 18
2.2.2 Die Handgreifkraft als Marker des Frailty-Syndroms, des Ernährungszustandes und der Sarkopenie 20
2.2.3 Die Messung der Handgreifkraft 23
2.3 Die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Endpunkt 26
2.3.1 Klinische Bedeutung 26
2.3.2 Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 27
3 Methodik 29
3.1 PERATECS: Studiendesign der Hauptstudie 29
3.1.1 Allgemeines Design und Zielsetzung 29
3.1.2 Assessments im Rahmen der PERATECS-Studie 31
3.2 Verwendete Methodik dieser Arbeit 35
3.2.1 Die Messung der Handgreifkraft 35
3.2.2 Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 38
3.2.3 Erfassung anthropometrischer, gesundheitsbezogener und soziodemografischer Daten 41
3.2.4 Studienpopulation 42
3.3 Statistische Analyse 43

4 Ergebnisse 45
4.1 Flussdiagramm der Stichprobe der Hauptstudie und Auswahl der Stichprobe dieser Arbeit 45
4.2 Allgemeine Deskription der Stichprobe 48
4.2.1 Präoperative Basischarakteristika 48
4.2.2 Onkologische Charakteristika und Mortalität 51
4.3 Allgemeine Deskription der Handgreifkraft der Stichprobe 56
4.4 Allgemeine Deskription der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Stichprobe 57
4.5 Ergebnisse zur Beantwortung der Forschungsfrage 61
4.5.1 Die Handgreifkraft und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach drei Monaten 61
4.5.2 Die Handgreifkraft und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach zwölf Monaten 64
5 Diskussion 68
5.1 Beantwortung der Forschungsfrage 68
5.2 Diskussion der Charakteristika der Studienpopulation 73
5.3 Vergleich der Ergebnisse der Handgreifkraftmessung 78
5.3.1 Methodische Limitationen der Handgreifkraftmessung 80
5.4 Vergleich der Ergebnisse der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 82
5.4.1 Methodische Limitationen der Erfassung der HRQoL 86
5.5 Fazit 88
6 Anhang: EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3.0) 90
7 Literaturverzeichnis 92
8 Eidesstattliche Versicherung 104
9 Lebenslauf 105
10 Danksagung 107

Verzeichnis häufig verwendeter Abkürzungen

aCGA	Abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment
ADL	Acitivities of Daily Living
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BFI	Brief Fatigue Inventory
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CI	Confidence Interval
CKI	Charlson Komorbiditätsindex
ECOG/WHO	Eastern Cooperative Oncology Group/ World Health Oragnization
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
GDS	Geriatric Depression Scale
HK	Handgreifkraft
HRQoL	Health-Related Quality of Life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
KPS	Karnofsky Performance Status
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MNA	Mini Nutritional Assessment
MW	Mittelwert
NRS	Numeric Rating Scale für Schmerzen
NuDESC	Nursing Delirium Scale
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
PERATECS	Patient Empowerment and Risk-Assessed Treatment to improve outcome in the Elderly after gastrointestinal, thoracic or urogenital Cancer Surgery
POMA	Performance Oriented Mobility Assessment
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
P-POSSUM	Portsmouth- Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity
QLQ C30	Quality of Life Questionnaire C30
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
Rs	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SF-36	Medical Outcomes Short-Form 36
SD	Standard Deviation
TUG	Timed Up and Go
WHO	World Health Organization

An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass im folgenden Text aus Gründen der Lesbarkeit stets der männliche Plural für beide Geschlechter verwendet wird.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm der PERATECS Methodik 33
Abbildung 2 Federdynamometer vom Typ Smedley‘s Hand 37
Abbildung 3 Korrekte Positionierung bei der Handgreifkraftmessung 37
Abbildung 4 Flussdiagramm der Stichprobe der Hauptstudie und der vorliegenden Arbeit……..……47
Abbildung 5 Altersstruktur der Stichprobe zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Vergleich zwischen den Geschlechtern 48
Abbildung 6 Häufigkeiten der verschiedenen Tumorerkrankungen bei weiblichen Probanden 51
Abbildung 7 Häufigkeiten der verschiedenen Tumorerkrankungen bei männlichen Probanden 52
Abbildung 8 Einteilung der Tumorentitäten anhand der relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate..... 53
Abbildung 9 Einteilung der Handgreifkraft nach Geschlecht und Altersgruppen entsprechend den Normwerten von Günther et al. 56
Abbildung 10 Die absolute HRQoL in Punkten vor der Operation sowie nach drei und zwölf Monaten im Verlauf. 58
Abbildung 11 Die absolute Änderung der HRQoL in Punkten nach drei und zwölf Monaten im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. 59
Abbildung 12 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach drei Monaten für beide Geschlechter zusammen.. 62
Abbildung 13 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach drei Monaten, getrennt nach den Geschlechtern 62
Abbildung 14 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach zwölf Monaten für beide Geschlechter zusammen..... 65
Abbildung 15 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach zwölf Monaten getrennt nach den Geschlechtern 65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über die Einflussfaktoren auf die Handgreifkraft 25

Tabelle 2 Übersicht verwendeter Abkürzungen der Befragungen und Assessments 34

Tabelle 3 Präoperative anthropometrische, gesundheitsbezogene und soziodemografische Basisdaten der Stichprobe. 50

Tabelle 4 Übersicht über die durchgeführten operativen Eingriffe und ihre Zuordnung zum Schweregrad anhand der erwarteten Invasivität. 55

Tabelle 5 Übersicht der präoperativen Handgreifkraftwerte im Vergleich zwischen Frauen und Männern. Vergleich mit adjustierten kaukasischen Normwerten nach Günther et al. 57

Tabelle 6 Die HRQoL zu den drei Erfassungszeitpunkten im Vergleich zwischen den Altersgruppen 59

Tabelle 7 Übersicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) im Vergleich zwischen Frauen und Männern. 60

Tabelle 8 Übersicht über die bivariaten Spearman's Rang-Korrelationen von präoperativer Handgreifkraft (HK) und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach drei Monaten. 61

Tabelle 9 Übersicht über die bivariaten Spearman's Rang-Korrelationen von präoperativer Handgreifkraft (HK) und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach zwölf Monaten. 64

Abstrakt (Deutsch)

Einleitung

Die Messung der Handgreifkraft (HK) ist als Prädiktor multipler klinischer Endpunkte etabliert. Die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) stellt im Rahmen moderner biopsychosozialer Medizin ein Maß für den Therapieerfolg und ein eigenständiges Therapieziel dar. Ziel dieser Untersuchung ist die Überprüfung einer möglichen Assoziation der präoperativen HK und der postoperativen HRQoL bei geriatrisch-onkologischen Patienten in einem operativen Setting.

Methodik

Die Subgruppenanalyse der PERATECS-Studie (Berlin/München) wurde an Probanden ≥ 65 Jahren mit elektiver Operation aufgrund eines Malignomes in thorakaler, gastrointestinaler oder urogenitaler Lokalisation durchgeführt. Die standardisierte HK-Messung erfolgte präoperativ mittels Smedley-Dynamometer. Die globale HRQoL wurde anhand des EORTC QLQ-C30 (3.0)-Fragebogens präoperativ, nach drei und zwölf Monaten, erfasst.

Ergebnisse

Daten von n = 322 Probanden (49 % Frauen, 73 ± 5 (65 – 91) Jahre) mit 19 heterogenen Tumorentitäten wurden ausgewertet. 59 % der Probanden befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Tumorerkrankung. 67 % der durchgeführten Operationen wurden als sehr invasiv bewertet. Frauen hatten eine geringere präoperative Handgreifkraft als Männer (22,0 ± 5,3 kg vs. 34,5 ± 8,9 kg, $p < 0,001$). Die HRQoL betrug präoperativ im Mittelwert 55,4 (± 24,1) Punkte, nach drei Monaten 56,1 (± 21,5) Punkte und nach zwölf Monaten 61,5 (± 22,5) Punkte. In den adjustierten linearen Modellen zeigte sich keine Assoziation der HK mit der HRQoL nach drei Monaten (B = -0,17; CI: -0,49 - 0,15; p = 0,29; Modell: korrigiertes $R^2 = 0,08$) und nach zwölf Monaten (B = -0,26; CI:-0,66 - 0,15; p = 0,21; Modell: korrigiertes $R^2 = 0,14$).

Schlussfolgerung

Entgegen der etablierten prädiktiven Wertigkeit der HK und vier Querschnittsstudien, die eine punktuelle Assoziation zur HRQoL nachweisen konnten, ließ sich diese für die im Verlauf erfasste HRQoL in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Ein hoher Anteil der Varianz der postoperativen HRQoL bleibt in den Modellen zudem unerklärt, obwohl relevante Einflussfaktoren berücksichtigt wurden. Weitere Einflussfaktoren auf die postoperative HRQoL sollten identifiziert und darauf basierend neue prädiktive Instrumente evaluiert werden, welche die postinterventionelle HRQoL für Therapieentscheidungen besser abschätzbar machen.

Abstract (English)

Introduction

The association between handgrip strength and health-related quality of life (HRQoL) has not been studied in older cancer patients in a surgical setting. Measuring handgrip strength has become a well-established predictor of multiple relevant clinical outcomes such as morbidity and mortality. HRQoL is an independent important clinical outcome and marker of successful treatment in modern integrative medicine. The purpose of this study was to establish, whether preoperative grip strength and postoperative HRQoL are associated in a geriatric sample undergoing onco-surgery.

Methods

The present study is a subgroup analysis of the PERATECS study. The sample consisted of patients aged ≥65 years consecutively admitted for elective onco-surgery. Grip strength was measured preoperatively using a Smedley's Dynamometer. Global HRQoL was assessed using the EORTC QLQ-C30 questionnaire preoperatively and after three and twelve months follow-up.

Results

322 patients (49 % female, mean age 73 ± 5 years) with 19 heterogeneous diagnoses were analyzed. 59 % of patients were in an advanced stage of cancer and 67 % of performed surgical procedures were considered to be very invasive. Mean preoperative HRQoL changed from 55.4 (± 24.1) points to 56.1 (± 21.5) points after three and 61.5 (± 22.5) points after twelve months follow-up. Two general linear models showed no significant association between grip strength and HRQoL after three months (regression coefficient B = -.17, CI:-.49 - .15, p = .29; adjusted R^2 = .08) and after twelve months (B = -.26, CI:-.66 - .15, p = .21, adjusted R^2 = .14).

Conclusion

Despite studies showing the general predictive value of grip strength and four studies in cross-sectional design suggesting an association between grip strength and HRQoL this could not be confirmed in the present study. A large proportion of the variance in postoperative HRQoL could not be explained in our models despite including established factors of influence. We recommend identifying other variables predicting postoperative HRQoL in onco-geriatric patients and discerning a clinical model to integrate them in the process of clinical decision making and perioperative care.

1 Einleitung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) ist ein multidimensionales Modell, welches gesundheitliche Aspekte der Lebensqualität, wie zum Beispiel Symptome einer Erkrankung oder die Behandlung und ihre Folgen, in den Mittelpunkt rückt. Sie stellt heute neben Mortalität und Morbidität einen der wichtigsten klinischen Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges dar. Traditionelle Parameter, wie die Zeit bis zur Progression der Tumorerkrankung oder Überlebensrate, sollten um diesen weiteren Aspekt ergänzt werden. Darüber hinaus ist die Erhaltung oder Verbesserung der HRQoL ein eigenes wichtiges Therapieziel geworden.(1-6) Dies zeigt sich auch in der Wandlung der Krankheits- und Behandlungskonzepte, weg von einer rein biomedizinischen hin zu einer biopsychosozialen Sichtweise. Hierzu gehören physische, kognitive, emotionale und soziale Gesichtspunkte, welche sich in den Domänen der HRQoL und den zu ihrer Erfassung genutzten Fragebögen widerspiegeln(7). Die Lebensqualitätsforschung hat insbesondere auch im Bereich der geriatrischen Onkologie eine große Bedeutung. (3, 6) Nicht immer sind in diesem Patientenkollektiv kurative Ansätze möglich oder die Behandlung geht mit Beeinträchtigungen für den Patienten einher, sodass die verbleibende Lebensqualität entscheidend sein kann(6). Patienten messen der Lebensqualität zum Teil mehr Bedeutung zu als einer Verlängerung der Überlebenszeit(1). Die stadienabhängige Operation maligner Tumore stellt auch im Alter einen Therapiestandard dar. Patienten über 65 Jahren bilden hierbei ein besonderes Risikokollektiv.(2, 4, 5) Zum Teil wird die Therapie jedoch allein aufgrund ihres chronologischen Alters und ohne ausführliches Assessment geplant, unabhängig davon, ob sie von der Operation profitieren würden oder nicht(8). Teil solcher geriatrischer Assessments ist die mechanische Messung der Handgreifkraft(9). Sie hat sich als objektives, schnell und einfach zu erhebendes, allgemeines Gesundheitsmaß etabliert. Daten über die prädiktive Wertigkeit der Handgreifkraft wurden publiziert, unter anderem in Bezug auf Mortalität und Morbidität in verschiedenen, auch chirurgischen Studiensettings.(10-12) Zur Bedeutung der Handgreifkraft als Prädiktor der postoperativen HRQoL stehen bisher nur begrenzt Daten zur Verfügung. Hinweise für eine Assoziation beider Faktoren werden jedoch von vier Studien im Querschnittsdesign geliefert.(13-16)

Es soll daher geprüft werden, ob die präoperative Messung der Handgreifkraft bei geriatrisch-onkologischen Patienten mit heterogenen Tumorentitäten auch im postoperativen Verlauf nach drei und zwölf Monaten mit der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist.

Die vorliegende Promotion beruht auf dem Patientenkollektiv und den umfassenden perioperativen Untersuchungen der PERATECS-Studie („Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen“)(17). Für weitere Informationen zum Studiendesign siehe Kapitel 3.1.

1.1 Fragestellung dieser Arbeit

Biopsychosoziale Aspekte der Medizin sind von großer Bedeutung für die moderne Patientenversorgung, insbesondere auch im geriatrisch-onkologischen Umfeld. Einfach zu erhebende objektive klinische Messungen wie die Handgreifkraft und eine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Abschätzung des Therapieerfolges leisten hierzu einen Beitrag.(1, 6, 10-12) Eine bessere präoperative Abschätzbarkeit dieses Therapieerfolges wäre wünschenswert.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich daher mit der Fragestellung:

Ist die präoperative Handgreifkraft mit der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) nach drei und zwölf Monaten assoziiert?

2 Grundlagen

2.1 Geriatrische Onkologie

Die geriatrische Onkologie befasst sich mit Krebserkrankungen bei älteren Patienten. Die Grenze für die Definition „Ältere“ wird unterschiedlich ausgelegt, bezieht sich jedoch traditionell auf Patienten über 65 Jahren(1). In Deutschland wurde 2007 von den geriatrischen Fachgesellschaften eine Definition des geriatrischen Patienten veröffentlicht. Ein geriatrischer Patient ist demnach definiert durch:

1. Geriatrietypische Multimorbidität oder höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre und älter) oder

2. Alter ≥ 80 Jahre und alterstypische Vulnerabilität (z. B. durch das Auftreten von Komplikationen und Folgeerkrankungen, die Gefahr der Chronifizierung einer Erkrankung oder das erhöhte Risiko für Verluste der Autonomie und Verschlechterung des Selbsthilfestatus).(18)

Innerhalb der Gruppe der „Älteren“ lassen sich „junge Alte (65 – 75 Jahre), „alte Alte“ (76 – 85 Jahre) und „älteste Alte“ (> 85 Jahre) unterscheiden, da sich unter anderem die Zahl der Komorbiditäten und der Abhängigkeiten im täglichen Leben progressiv erhöht. Diese pauschale Einteilung allein ist jedoch in der individuellen Patientenversorgung wenig hilfreich.(19)

Krebserkrankungen in der alternden Bevölkerung sind von großer Bedeutung für die Gesundheitssysteme weltweit. Mit einer Zunahme der Bevölkerung und der Lebenserwartung geht auch eine Erhöhung der Krebserkrankungsrate einher. Dies scheint Entwicklungsländer sogar mehr zu betreffen als Industrieländer.(20) In Europa werden ca. 58 % der Diagnosen bei Patienten über 65 Jahren gestellt und fast 70 % der Krebstodesfälle entfallen auf diese Altersgruppe. Dieser Trend wird sich in Zukunft weiter verstärken.(20, 21) In Deutschland betrug die geschätzte Gesamtinzidenz für alle Tumorerkrankungen im Jahr 2010 insgesamt 477.300 Fälle (252.390 bei Männern, 224.910 bei Frauen). 218.258 Personen (47 %) verstarben an dieser Erkrankung (117.855 Männer, 100.403 Frauen). 92 % der Neuerkrankungen entfallen auf solide Tumore insgesamt, 60 % auf Tumorerkrankungen in thorakalen, gastrointestinalen und urogenitalen Lokalisationen.(22)

Die Gruppe der über 65-jährigen Krebspatienten war in der Vergangenheit in relevanten klinischen Studiendesigns, vor allem in randomisierten kontrollierten Therapiestudien, unterrepräsentiert. Dies liegt unter anderem daran, dass ältere Patienten als Zielgruppe nicht in Erwägung gezogen wurden oder sie aufgrund einer höheren Zahl an Komorbiditäten oder anderer Ein- und Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen waren. Auch die begrenzte Lebenserwartung stellt ein Problem dar, unter anderem für die Vollständigkeit der Daten. (23-25) Die letzten 20 Jahre haben hier jedoch Fortschritte in der Bestandsaufnahme der besonderen Eigenschaften älterer Krebspatienten und Ansätze zu ihrer Erfassung in Assessments und Berücksichtigung in Therapien gebracht(26). Auf dieser Grundlage entwickeln sich interdisziplinäre Teams auf den Gebieten der Geriatrie, Onkologie und Chirurgie und Subspezialisierungen an den Schnittstellen.(2)

Auch die operative Behandlung geriatrisch-onkologischer Patienten ist von wachsender Relevanz für die Gesundheitssysteme weltweit. Durch ihre besonderen Risikoprofile und erhöhte perioperative Mortalitätsrate stellen sie eine Herausforderung an die behandelnden Mediziner dar. Allerdings hat es in diesem Bereich auch therapeutische Neuerungen gegeben. Hier sind, unter anderem, minimalinvasive Verfahren zu nennen, welche eine reduzierte Morbidität und eine mit jüngeren Patienten vergleichbare perioperative Mortalität aufweisen. Gleichzeitig zeigte sich auch, dass ältere Patienten durchaus zu intensiven Therapien bereit sind und eine aktive Involvierung in die Entscheidungsprozesse wünschen. Bei der Wahl des operativen Verfahrens werden zunehmend auch die Belastung für den Patienten und die Bedeutung für die postoperative Lebensqualität berücksichtigt und daher versucht, eine Balance aus Verlängerung der Überlebenszeit und Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen.(27) Zum Teil werden jedoch nur das Alter und der grobe funktionelle Status von Onkologen und Onkochirurgen als Hauptentscheidungskriterien bei der Therapieplanung genannt. Häufig werden hierfür der Karnofsky Performance-Status (KPS)*(28)* oder der Performance-Status (PS)*(29)* der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) und WHO (World Health Oragnization) als lange etablierte Scores verwendet. Eine Entscheidung allein auf Basis dieser beiden Faktoren kann jedoch zu einer Unterversorgung eigentlich geeigneter Patienten führen. Genauso können Patienten, mit hohem Risiko für Komplikationen, belastende Therapien ohne relevanten Nutzen angeboten bekommen.(2, 8)

Eine gute Erholung des funktionellen Status nach onkochirurgischer Therapie ist generell auch bei Patienten über 65 Jahren möglich. Wichtige Faktoren bei der individuellen Entscheidung scheinen hier vor allem die Anzahl an Komorbiditäten und Symptomzahl und -schwere sowie psycho-soziale Aspekte zu sein.(8, 30)

Geriatrisch-onkologische Patienten weisen einige besondere Charakteristika auf. Dies kann im somatischen Bereich durch das Konzept der „Seneszenz“ verdeutlicht werden. Im Gegensatz zum „Altern“, zu dem Vergehen chronologischer Zeit, meint „Seneszenz“ die biologischen Prozesse der Alterung(31). Hinzu kommen erwähnte psycho-soziale Aspekte, die Folge, aber auch unabhängig von körperlicher Einschränkung sein können. Eine Vielzahl von Reviews hat die Besonderheiten älterer Patienten im Allgemeinen und älterer Krebspatienten im Speziellen beleuchtet(19, 32-34). Zunächst ist hier die Abnahme funktioneller Reserven und homöostatischer Fähigkeiten aufgrund beeinträchtigter Organfunktionen zu nennen. Verminderte Funktionen von Leber, Nieren, Respirationstrakt, endokrinem und kardio-vaskulärem System beeinflussen wesentlich die Verträglichkeit von Therapien und die Erholung nach körperlichem und emotionalem Distress. Oft gibt es eine Vielzahl an Komorbiditäten zu berücksichtigen. Im Durchschnitt hatten geriatrische Patienten fünf Komorbiditäten und nahmen sechs Medikamente ein. Viele ältere Patienten weisen zudem eine Mangelernährung auf. Eine Erfassung und Anpassung der Therapie an diese funktionellen Einschränkungen und Reserven sind entscheidend. Die alltägliche Versorgung älterer Menschen gestaltet sich zum Teil schwierig. Etwa 20 % der Probanden haben Einschränkungen ihrer physischen Leistungsfähigkeit, ca. 65 % der Patienten sind in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und ~ 30 % in den erweiterten Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt (IADL). In Screeninguntersuchungen zeigten etwa 25 % der Probanden Zeichen einer Depression und ~ 20 % kognitive Einschränkungen. Geriatrische Syndrome (u. a. Delir, Demenz, Stürze, Inkontinenz und Frakturen) traten bei ~ 43 % der Probanden auf. Häufig liegen zum Teil reduzierte oder fehlende Sozialkontakte vor. Soziale Isolation wiederum ging in Studien mit einem verkürzten Überleben einher. Die genannten Aspekte sollten daher unter anderem in der Nachsorge berücksichtigt werden.(2, 26, 32-35)

Die Tumorbiologie unterscheidet sich im Rahmen der Seneszenz auch von der Tumorbiologie jüngerer Patientengruppen. Beispiele sind hier Wachstumsraten und -muster, Veränderungsmuster der DNA, Rezeptorexpression und Mikromilieu des umgebenden Gewebes. Diese Unterschiede sind Gegenstand aktueller Forschung.(2)

Vor dem Hintergrund der genannten Aspekte ist es wohl eine der größten Aufgaben des Gesundheitssystems, bei älteren Menschen mit Tumorerkrankungen ein adäquates Assessment zur Risiko-Nutzen-Abwägung und Therapieplanung durchzuführen. (2, 26) Die Handgreifkraft-Messung stellt hierfür möglicherweise ein geeignetes Instrument dar. Andere Konzepte der klinischen Beurteilung von geriatrischen Patienten wurden publiziert und finden breite Anwendung(32, 36). Als Oberbegriff kann hier das Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) dienen(19). Es beinhaltet die detaillierte Erfassung von Aspekten aus folgenden Domänen:

- physische Funktion (körperliche Leistungsfähigkeit (Performance-Status), einfache und erweiterte Aktivitäten des täglichen Lebens, Gehgeschwindigkeit und Balance),
- Komorbiditäten (Art, Anzahl und Indizes wie der Charlson Komorbiditätsindex (CKI)(37)),
- Ernährungszustand (Mini Nutritional Assessment (MNA)(38)),
- kognitive Funktion (Mini Mental Status Test (MMST)(39)),
- Emotion (Depression mittels Geriatric Depression Scale (GDS)(40)),
- Fragen zu Wohnsituation, Versorgung und sozialer Unterstützung,
- Polypharmazie (Durchsicht der Medikation in Hinblick auf Duplikate, Interaktionen und Adhärenz),
- Erfassung spezifischer geriatrischer Syndrome und Erkrankungen wie Stürze, Inkontinenz, Delir, Demenz und Frakturen.(33, 34)

Anwendung findet die Erfassung dieser Aspekte vor allem in dem Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) nach Balducci und Extermann(33, 41).

Einer der Nachteile dieser umfassenden Assessments liegt jedoch in dem erhöhten Arbeits- und Zeitaufwand. In der Literatur wird für ein vollständiges CGA die Notwendigkeit mehrerer Besuche oder eines einzelnen Termins von durchschnittlich 20 – 30 Minuten angegeben, diese Zeit wird in der Praxis jedoch zum Teil überschritten(42, 43). Um diesem Problem zu begegnen, wurden für einige Instrumente Kurzformen publiziert und ein zweistufiges Vorgehen empfohlen(26, 44). Eine dieser Kurzformen ist das abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment (aCGA). Das aCGA ist als Pre-Screening-Instrument auf eine Auswahl von 15 Fragen aus Scores für Abhängigkeiten im täglichen Leben (Activities of Daily Living(ADL)*(45)* und Instrumental Activities of Daily Living (IADL)(46), Depression und kognitive Einschränkung reduziert. Es soll Patienten identifizieren, welche von einem umfassenden Assessment, als eigentliches Screening, profitieren würden. Das aCGA ist jedoch nicht als eigenständiges diagnostisches Instrument geeignet.(47) Weitere kurze Screening- und Pre-Screening-Instrumente, mit zum Teil anderem Fokus, sind der Vulnerable Elders Survey (VES-13) nach Saliba, Orlando, Wenger et al., der G8 nach Bellera, Rainfray, Mathoulin-Oélissier et al. und der Senior Adult Oncology Program Screening Questionnaire (SAOP 2)(48-50). Der VES-13 kann auch als Pre-Screening-Instrument vor einem umfassenderen CGA durchgeführt werden(51). Die genannten Instrumente und weitere befinden sich aktuell in Entwicklung und internationaler Erprobung.

Das Preoperative General Assessment of Cancer in the Elderly (PACE) nach Audisio, Bozetti, Gennari et al. wurde explizit als präoperatives Instrument zur Abschätzung der postoperativen Mortalität und Morbidität entwickelt. Dies ist der erste Versuch, das Konzept eines CGA bei onko-geriatrischen Patienten in einem operativen Setting zu implementieren. Von den im CGA verwendeten Instrumenten werden MMST(39), ADL(45), IADL(46), GDS(40), Komorbiditäten und der Performance-Status übernommen und um das Brief Fatigue Inventory (BFI)*(52)* und den American Society of Anaesthesiologists (ASA-) Score(53) erweitert. Die Anwendung des Instrumentes wird inzwischen von der International Society of Geriatric Oncology (SIOG) empfohlen.(54, 55)

Abschließend kann gesagt werden, dass ein CGA in der Lage ist, bisher unbekannte oder unterschätzte gesundheitliche, emotionale oder soziale Problemfelder eines Patienten aufzudecken. Ein solches ausführliches Assessment kann somit die Fehl-,

Über- oder Unterversorgung von älteren Krebspatienten reduzieren und Mortalität und Morbidität besser abschätzbar machen.(9, 56)

Es kann bei einem breiten Spektrum institutionalisierter und ambulanter Patienten effektiv eingesetzt werden und wird bei allen Patienten über 70 Jahren empfohlen(33, 34, 36). Ein CGA, welches mit konkreten Behandlungsempfehlungen und einer längerfristigen Behandlungsplanung und Nachsorge der Patienten einhergeht, ist in der Lage, die Mortalität signifikant zu senken und die physische Funktion zu verbessern (56). Girre et al. zeigten zudem, dass Onkologen in einem Drittel der Fälle ihre Therapieentscheidung veränderten, nachdem ein CGA durchgeführt wurde(57). Ein Aspekt, der bisher noch nicht zu den Instrumenten des geriatrischen Assessments dazugerechnet wird, ist die Lebensqualität. Ein diesbezüglicher Fragebogen oder die Aufnahme eines etablierten Fragebogens, wie des EORTC QLQ-C30, könnte weitere entscheidende Informationen liefern, insbesondere auch im Verlauf einer Behandlung.

In der geriatrischen Onkologie stellen sich vier Leitfragen, wie von Balducci und Extermann formuliert(33):

- Wird ein Patient an oder mit seinem Krebs versterben?
- Wird er Komplikationen der Erkrankung zu Lebzeiten erfahren?
- Wird ein Patient die Belastung durch die Behandlung vertragen?
- Wird die Behandlung mehr Nutzen als Schaden bringen?

Ziel ist es daher, Patienten zu identifizieren, welche von einer möglichen Krebstherapie profitieren würden, und gegebenenfalls die Therapie anzupassen oder die Toleranz der Patienten durch Stärkung individueller Ressourcen zu erhöhen. An dieser Stelle soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als relevantes Therapieziel jeder Krebstherapie und ihre Assoziation zu präoperativen Faktoren, wie der Handgreifkraft, untersuchen. Möglicherweise kann hierdurch eine bessere präoperative Abschätzbarkeit der Lebensqualität erreicht werden.

2.2 Die Handgreifkraft als einfach zu erhebendes Maß der physischen Fähigkeiten und allgemeinen Gesundheit

2.2.1 Klinische Bedeutung

Die Handgreifkraft ist die maximale Kraft, die durch kombinierte Kontraktion in- und extrinsischer Handmuskeln und konsekutiver Flexion in den Gelenken der metacarpo- und interphalangealen Gelenke erzielt wird. Neben dieser immanenten biomechanischen Bedeutung hat die Handgreifkraftmessung mittels Dynamometer in der klinischen Diagnostik ursprünglich eine Relevanz hinsichtlich der Objektivierung der Funktionalität der Hand nach Trauma oder operativen Eingriffen gehabt.(12, 58) Inzwischen ist sie als ein einfach zu erhebendes, nichtinvasives und verlässliches objektives allgemeines Gesundheitsmaß etabliert(59, 60).

Von den Messungen für körperliche Fähigkeiten und Funktionen, deren Assoziation unter anderem mit konsekutiver Mortalität untersucht wurde, wird die Handgreifkraft am häufigsten erhoben.(61) Körperliche Fähigkeiten und Funktionen sind definiert als „die persönlichen Ressourcen eines Menschen, die physischen Tätigkeiten des täglichen Lebens zu verrichten“(11). Zu den Messinstrumenten der körperlichen Fähigkeiten gehören unter anderem auch die Geh- (Walking Speed) und Aufstehgeschwindigkeit (Chair-Rising-Time). Sie sind neben der Morbidität und Mortalität mit Aspekten aktueller und zukünftiger Gesundheit assoziiert.(11) Die Bedeutung der Handgreifkraft als prädiktiver Parameter für verschiedene klinische und soziologische Endpunkte konnte in vielen Einzelstudien und systematischen Reviews gezeigt werden. Eine Verschlechterung der Handgreifkraft ist mit dem Verlust physischer und kognitiver Fähigkeiten, Verschlechterungen des Ernährungszustandes, vermehrten Stürzen und Frakturen und vermehrter Abhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens assoziiert. Weiterhin finden sich Assoziationen zu verlängerter Krankenhausverweildauer und erhöhter Rehospitalisierungsrate, postoperativen Komplikationen und erhöhter Morbidität und Mortalität. Die Mortalität wurde hierbei sowohl insgesamt als auch spezifisch für Krebs- und Herzkreislauferkrankungen betrachtet.(10-12, 61-67) Die genannten Assoziationen konnten außer in kurz- bis mittelfristigen auch in langfristigen Studiendesigns gezeigt werden. Laukkanen et al. geben das Quotenverhältnis (Odds-Ratio, OR) für die Gesamtmortalität nach vier bis fünf Jahren bei 75- bis 84-jährigen Patienten, welche unter dem Altersdurchschnitt in der Handgreifkraft lagen, mit 1.13 – 3.07 (95 % Confidenzintervall, CI) an(65).

Cooper et al. konnten zeigen, dass das adjustierte relative Risiko für Mortalität pro Steigerung der Handgreifkraft um 1 kg um den Faktor 0.96 – 0.98 (95 % CI) sank. Im Vergleich zeigte das schwächste geschlechtsspezifische Quartil ein 1.45- bis 1.93-fach (95 % CI) höheres relatives Mortalitätsrisiko.(61) Gale et al. fanden über einen 24-jährigen Nachbefragungszeitraum für eine positive Abweichung der Handgreifkraft um eine Standardabweichung (SD) ein um das 0,70- bis 0,95-Fache (95 % CI) reduziertes relatives Risiko (RR) für die Gesamtmortalität und ein um das 0,66- bis 0,98-Fache (95 % CI) reduziertes relatives Risiko für die Krebsmortalität bei männlichen Probanden(68). Kilgour et al. konnten in ihrer Studie unter anderem ein verkürztes Überleben (im Durchschnitt 18 Wochen) bei Probanden mit fortgeschrittenen Tumorstadien und einer Handgreifkraft unter der 25. im Vergleich zu über der 50. Percentile nachweisen(13).

In der Querschnittsanalyse von Alley et al. konnten für über 65-jährige Probanden Grenzwerte der Handgreifkraft identifiziert werden, welche mit einer klinisch relevanten Schwäche assoziiert waren.(69) Rantanen beschreibt in seiner Arbeit, dass Verschlechterungen der Handgreifkraftwerte bei 45- bis 68-Jährigen nach 25 Jahren mit vermehrten Einschränkungen in der körperlichen Funktion und Selbstversorgung assoziiert waren. Die Handgreifkraft könne aufgrund ihrer guten Korrelation mit anderen Arten der Kraftmessungen an der oberen und unteren Extremität auch ein verlässliches Maß für die Gesamtkraft und damit für die körperlichen Reserven ergeben. Diese körperlichen Reserven könnten die Entwicklung körperlicher Beeinträchtigungen verhindern und einen möglichen Ressourcenverlust ausgleichen. So verdoppelt sich zum Beispiel das Risiko, in der Selbstversorgung abhängig zu werden, im Vergleich der schwächsten mit den stärksten Personen bei der Handgreifkraftmessung. Männer mittleren Alters mit überdurchschnittlicher Handgreifkraft entwickelten im Studienverlauf keinerlei Einschränkungen in der Selbstversorgung, unabhängig davon, welche Erkrankung sich während der folgenden 25 Jahre entwickelte.(70)

Die körperlichen Reserven spielen auch in der chirurgischen Tumortherapie eine wichtige Rolle, da andere Faktoren als das Alter, zum Beispiel physische Kapazitäten, die Erholung nach onkochirurgischen Eingriffen beeinflussen(8). Die Handgreifkraft hat sich als klinischer Marker und Prädiktor für verschiedene klinische Endpunkte etabliert.

Die Mechanismen, die diesen Assoziationen zu Grunde liegen, sind Gegenstand aktueller Forschung. Im Folgenden soll die Rolle der Handgreifkraft im Rahmen des Frailty-Syndroms, des Ernährungszustandes und der Sarkopenie beleuchtet werden.

2.2.2 Die Handgreifkraft als Marker des Frailty-Syndroms, des Ernährungszustandes und der Sarkopenie

Das Frailty-Syndrom (auf Deutsch etwa „Gebrechlichkeit“) wurde 2001 erstmals von Fried et al. beschrieben. Die Autoren definieren Frailty als biologisches Syndrom, welches durch einen fortschreitenden Verlust von Funktionalität, ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko sowie eine Abnahme kompensatorischer Kapazität charakterisiert ist.(71) Die genaue Definition dieses ätiologisch multifaktoriell bedingten komplexen geriatrischen Syndroms wird noch diskutiert. Gemäß Lally und Crome besteht jedoch Konsens darüber, dass Frailty durch eine Konstellation biomedizinischer Faktoren bestimmt wird, welche den physiologischen Status eines älteren Individuums derart beeinflussen, dass seine Kapazität, verschiedenen Stressoren zu widerstehen, reduziert wird(72). Fried et al. haben das Frailty-Syndrom anhand von fünf Domänen in dem Fried-Frailty-Index (FFI) operationalisiert:

- nicht beabsichtigter Gewichtsverlust (≥ ~ 4,5 kg/10 Pfund in 1 Jahr),
- Schwäche in der Greifkraft (unterste 20 % in der adjustierten Handgreifkraft),
- Erschöpfung (Selbstauskunft),
- Gehgeschwindigkeit (unterste 20 % im ~ 4,6 m/15 ft adjustierten Geh-Test),
- geringe physische Aktivität (Männer: Verbrauch von < 383 kcal/Woche, Frauen: Verbrauch von < 270 kcal/Woche durch regelmäßige mittelgradige bis starke Aktivität).

Als frail (dt.: „gebrechlich“) werden Patienten bezeichnet, bei denen drei oder mehr der fünf Kriterien vorliegen. Die Vorstufe wird als pre-frail benannt und entspricht einem bis drei der fünf Kriterien.(71) Syddall et al. konnten zeigen, dass die Handgreifkraft mit mehr der Frailty-Kriterien assoziiert war als das chronologisches Alter, und schlugen sie als Einzelparameter des Frailty-Syndroms vor (73). In einer amerikanischen Population von Personen über 65 Jahren fanden Fried et al. für das Frailty-Syndrom eine Prävalenz von 6,9 % und eine Vier-Jahres-Inzidenz von 7,2 %.

Es eignete sich als unabhängiger Prädiktor für Stürze, Bewegungseinschränkung, Pflegebedürftigkeit und Abhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens, Hospitalisierung und Mortalität. Damit ist es auch von gesundheitsökonomischer Bedeutung. Ältere Menschen sind oft von verschiedenen Komorbiditäten (gleichzeitig bestehenden Erkrankungen) und Behinderung (nach der WHO eine Störung der Fähigkeiten aufgrund physischer oder psychischer Schädigung) betroffen. Komorbiditäten stellen hierbei einen möglichen Risikofaktor für das Frailty-Syndrom und die Behinderung eine mögliche Folge dar.(71)

Zum erweiterten Konzept des Frailty-Syndroms gehören zudem Aspekte der Ernährung beziehungsweise Mangelernährung und ein Abbau von Muskelmasse und -kraft im Rahmen einer Sarkopenie. Malnutrition und Sarkopenie zählen gemäß Bauer et al. zu drei Syndromen, die durch Veränderungen des Körpergewichtes und/oder der Körperzusammensetzung gekennzeichnet und wie folgt definiert sind(74):

- Malnutrition (Gewichtsverlust, niedriger Body-Mass-Index und unzureichende Aufnahme von Mikro- und Makronährstoffen),
- Sarkopenie (altersassoziierter, übermäßiger Verlust der Muskelmasse und -kraft),
- Kachexie (progressiver Gewichts- und Muskelmasseverlust bei akuter oder chronischer Inflammation, zum Beispiel im Rahmen einer Tumorerkrankung).

Alle drei Syndrome führen zu einer Abnahme des Körperproteins, der Muskelmasse und -funktion(74). Der Mechanismus der Muskeldysfunktion im Rahmen einer Malnutrition ist im Detail noch nicht verstanden worden, erhöhte Muskelermüdbarkeit und reduzierte Kontraktionskraft sind jedoch möglich Folgen(12). Weitere Folgen der Malnutrition sind beispielsweise Bewegungseinschränkung, reduzierte Ausdauer, erhöhte Erschöpfbarkeit, erhöhte Sturz- und Frakturrate sowie erhöhte Gesamtmortalität.(74) Die Prävalenz der Sarkopenie wird bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren auf 5 – 13 % und bei Patienten über 80 Jahren auf 11 – 50 % geschätzt. Eine pathologische Sarkopenie ist vom physiologischen Alterungsprozess (Seneszenz) abzugrenzen, welcher ebenfalls mit einem moderaten Verlust der Muskelmasse und -kraft einhergehen kann. Allerdings ist die genaue Einordnung der Sarkopenie als geriatrisches Syndrom in diesem Zusammenhang noch Gegenstand der Diskussion.

Ein europäisches Konsensus-Dokument definierte die Sarkopenie unter diagnostischen Gesichtspunkten als:

- verringerte Muskelmasse (in der Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA) und
- entweder verringerte Muskelkraft (in der Handgreifkraftmessung)
- oder verringerte physische Performance (in der Gehgeschwindigkeit).(75)

Es kann von einem physiologischen Verlust der Muskelmasse und -kraft von etwa 1 – 3 % pro Jahr ab dem Alter von 65 Jahren ausgegangen werden.(76-78) Es wird vermutet, dass der Sarkopenie eine Kombination aus genetischer Prädisposition, kataboler Stoffwechsellage sowie mangelnder Bewegung und Ernährung zugrunde liegt. Die Folgen der Sarkopenie überlappen sich zum Teil mit den Symptomen des Frailty-Syndroms und tragen zu dessen Entwicklung bei.(78, 79)

Norman et al. haben die Eignung der Handgreifkraft als Marker für den Ernährungszustand in einem systematischen Review untersucht. Sie konnten zeigen, dass die Handgreifkraft als Messung der Muskelfunktion früher auf Malnutrition und nutritielle Repletion reagiert als Muskel- und Körpermasse und sich damit zur Erfassung und Überwachung von Änderungen des Ernährungszustandes eignet.(12) Die Handgreifkraft korreliert zudem gut mit dem in der In-vivo-Neutron-Activation-Analyse erfassten Proteinverlust(80). Guo et al. konnten die Verlässlichkeit der Handgreifkraft als Parameter für den Ernährungszustand neben der Skelettmuskelmasse, dem Armmuskelumfang und Körpergröße-Kreatinin-Index ebenfalls bestätigen.(66) Die Handkraft wird aufgrund ihrer Eignung zunehmend auch als Parameter in nutritionellen Interventionsstudien genutzt(12).

Es scheint wahrscheinlich, dass die enge Assoziation der Handkraft mit verschiedenen klinischen Endpunkten, wie unter 2.2.1 erläutert, auf Veränderungen des Ernährungszustandes und des Körpergesamt- bzw. Muskelproteins basiert. Die Handgreifkraft könnte also als Surrogatmarker für diese kausalen Veränderungen dienen.

2.2.3 Die Messung der Handgreifkraft

Die Handgreifkraft wird mittels Dynamometern erfasst. Es gibt Messgeräte für die statische und dynamische Handgreifkraft. Die vier häufigsten statischen Dynamometer-Typen sind hydraulische, pneumatische, mechanische und Feder-Dynamometer. Das international am weitesten verbreitete Dynamometer ist das hydraulische vom Typ *„Jamar®“ (Lafayette Instrument Company, USA),* es wird als Goldstandard empfohlen und dient als Referenz zur Evaluation anderer Dynamometer (60, 81). Das bei PERATECS verwendete Feder-Dynamometer Typ *Smedley's Hand® (TTM Tokyo)* zeigt bei Guerra und Amaral von den bei über 65-Jährigen getesteten Dynamometern in allen Bereichen die engsten Übereinstimmungen mit den Messwerten des *Jamar®*-Dynamometers. Die Autoren geben hierfür einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0{,}82$ ($p \leq 0{,}001$) und eine mittlere Differenz der Messwerte von 3,2 kg an. Trotz hoher Übereinstimmung seien die Instrumente dennoch nicht austauschbar.(82)

Angaben zu testtheoretischen Gütekriterien der Dynamometer wurden international publiziert. Sie sollten nach Instrumenten und Patientenkollektiven getrennt betrachtet werden. Vergleichsstudien hierzu liegen jedoch nur unzureichend vor.(60) Das Dynamometer vom Typ „Smedley's Hand“ zeigte bei gesunden Probanden unter 40 Jahren eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität (Intra-Class-Correlation-Coefficient (ICC) von 0,92 für die dominante und 0,96 für die nichtdominante Hand)(83). Die Test-Retest-Reliabilität nach einer Woche wurde für den Mittelwert und besten Wert zweier Messungen mit einem ICC von 0,95 – 0,98 (95 % CI) bzw. 0,91 – 0,96 (95 % CI) angegeben.(84) Zur Objektivität, gemessen an Interobserver-Korrelationskoeffizienten, liegen für das *Smedley's Hand®* keine Daten vor. Für das Dynamometer vom Typ „Jamar“ wird ein Interobserver-Korrelationskoeffizient zwischen 0,97 und 0,98 angegeben, sodass von einer geringen Verfälschung durch verschiedene Tester ausgegangen werden kann.(81, 85) Die Validität des *Smedley's Hand®* wurde in einer Studie anhand der Übereinstimmung des besten Wertes der Handgreifkraft mit dem Ergebnis des 6-Meter-Geh-Testes ermittelt. Beide Tests stellen ein Maß für physische Funktion dar. Es fanden sich signifikante Übereinstimmungen ($p = 0{,}017$ für die dominante und $p = 0{,}016$ für die nichtdominante Hand).(83) Korrelationen mit anderen Tests für Kraft und Funktion wurden auch unter 2.2.1 und 2.2.2 berichtet.

Normwerte der Handgreifkraft wurden weltweit für verschiedene Patientenkollektive publiziert, wobei skandinavische am ehesten mit deutschen Referenzwerten zu vergleichen sind.(76, 85-89) Mit der Arbeit von Günther et al. liegen kaukasische Referenzwerte gesunder Probanden im Alter zwischen 20 und 95 Jahren aus der Region München vor (76).

Zu der Sensitivität, Spezifität, den positiv und negativ prädiktiven Werten verschiedener Cut-off-Werte (Grenzwerte), insbesondere zur Erfassung postoperativer Komplikationen, wurden zwei Übersichten von Norman et al. und Luna-Heredia et al. erstellt. Der von Klidjian et al. erstmals verwendete Cut-off für pathologische Handgreifkraftwerte von 85 % des alters- und geschlechtsbezogenen Normwertes wird hierbei am häufigsten genannt.(12, 63, 86) In den Übersichten werden eine Sensitivität von 64,0 – 100,0 % und eine Spezifität von 46,0 – 86,0 % für Grenzwerte angegeben. Positive Vorhersagewerte (PPV) variieren zwischen 17,2 % und 65,5 % und negative Vorhersagewerte zwischen 80,6 % und 100 %.(63, 66, 86, 90-92) Wang und Chen geben eine Sensitivität von 75 % und Spezifität von 85 % für spezifische Cut-off-Werte zur Erfassung körperlicher Einschränkungen bei über 60-Jährigen an.(84)

Innes und Roberts et al. haben die Messmethodik und die verschiedenen physiologischen Einflussfaktoren, denen die Handgreifkraft unterliegt, zusammengefasst. Hier sind als wichtigste Faktoren Geschlecht, Alter, Körpergröße und -gewicht sowie Händigkeit zu nennen(60, 93) (Übersicht siehe Tabelle 1, S. 25). Für eine deutsche Referenzpopulation konnte gezeigt werden, dass das Maximum der Handgreifkraft bei beiden Geschlechtern mit etwa 35 Jahren erreicht wird. Danach nimmt die Handgreifkraft mit dem Alter ab. Ab 60 Jahren verstärkt sich dieser Effekt und beträgt mit 65 Jahren etwa 1 – 2 % pro Jahr.(76, 77, 94) Die absoluten Ausgangswerte und die Rate der Abnahme liegen bei Männern höher als bei Frauen. Langlebigere Individuen scheinen höhere Ausgangswerte und geringere Änderungsraten in der Handgreifkraft aufzuweisen.(95) Bei der Testung älterer Patienten ist neben körperlichen Limitationen, wie zum Beispiel Gelenkerkrankungen oder neurologischen Ausfällen, auch auf mögliche kognitive Einschränkungen zu achten, welche die Messung der Handgreifkraft beeinflussen könnten. Hilgenkamp et al. konnten zeigen, dass die Handgreifkraft jedoch ebenso bei kognitiven Einschränkungen verlässlich erhoben werden kann(96).

Tabelle 1 Übersicht über die Einflussfaktoren auf die Handgreifkraft

Einflussfaktor	Zusammenhang mit Handgreifkraft
Alter (68, 76, 77, 86, 88, 94, 95, 97-101)	Bis ca. 35 Jahren positiv korreliert, ab ca. 35 – 40 Jahren negativ korreliert, ab 60 Jahren noch betonter negativ korreliert.
Geschlecht (68, 76, 77, 86, 88, 94, 95, 98, 100-102)	Handgreifkraftwerte bei Männern höher als bei Frauen, Abnahme im Alter bei Männern größer als bei Frauen.
Größe (68, 76, 85, 86, 94, 97, 102)	Positiv korreliert.
Gewicht (68, 76, 85, 94, 97)	Positiv korreliert. Peolsson et al. fanden keinen Zusammenhang.
Body Mass Index (BMI) (68, 76, 86, 88, 89, 94, 100, 102)	Positiv korreliert. Negativ korreliert ab einem BMI > 25 kg/m² bei 25- bis 70-Jährigen. Luna-Heredia et al. fanden keinen Zusammenhang bei Frauen und eine negative Korrelation bei Männern.
Griffeinstellung (Griffweite) (85, 103)	Glockenförmiger Verlauf, Optimum in Position II beim Jamar Dynamometer.
Proband sitzend oder stehend bei Durchführung (85, 104, 105)	Höhere Werte im Stehen. Watanabe et al. fanden keinen Unterschied.
Position des Arms und der Hand bei Durchführung (106)	Bester Standard: Oberarm adduziert, Unterarm 90° flektiert, Handgelenk in neutraler Stellung.
Motivation bei Durchführung (81, 107)	Messwerte korrelieren mit dem Grad der Motivation.
Ermüdung bei Durchführung (86, 106) **Anzahl der Testdurchläufe** (58, 108)	Optimal: 5 Sekunden pro Messvorgang, 3 Messvorgänge pro Hand, 1 Minute Pause zwischen Messungen.
Ernährungszustand (68, 82, 101)	Positiv korreliert.
Art der Arbeit (68, 76, 94, 109)	Messwerte bei handwerklicher höher als bei nichthandwerklicher Arbeit. Günther et al. fanden keinen Unterschied.
Raucher (68)	Negativ korreliert
Tageszeit (110, 111)	Uneinheitlich.

Insgesamt kann die Handgreifkraftmessung mittels Dynamometer also als exakte, objektive, valide, breit einsetzbare und reproduzierbare Messmethode bezeichnet werden. Die verschiedenen Einflussfaktoren, denen die Handgreifkraft unterliegt, sind in der Erfassung und Analyse der Werte zu berücksichtigen.(10, 60)

2.3 Die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Endpunkt

2.3.1 Klinische Bedeutung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) ist seit den 1980er Jahren ein wesentlicher Endpunkt vieler klinischer Studien geworden, insbesondere bei Patienten mit chronischen Erkrankungen.(6, 112) Sie stellt in der Onkologie eine Erweiterung der traditionellen klinisch-therapeutischen Parameter wie das Ansprechen auf die Therapie, die Zeit bis zur Progression der Tumorerkrankung, das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben dar.(3) Die genaue Definition der allgemeinen Lebensqualität bleibt aufgrund ihrer Multidimensionalität noch vage, kann aber als subjektives Gefühl des Wohlbefindens bezeichnet werden(113). Die WHO hat die Lebensqualität wie folgt definiert: “HRQoL is an individual’s perception of their position in life in the context of the culture and the value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad-ranging concept incorporating the person’s physical health, psychological state, level of independence, social relationships, personal beliefs and their relationship to salient features of the environment“.(114) Um daher eine Grenze zu der auf die körperliche, soziale und psychische Gesundheit bezogenen Lebensqualität zu ziehen, wurden für die HRQoL repräsentative Domänen identifiziert. Sie beinhalten nach Fayers und Machin allgemeine Gesundheit, physische Funktion, physische Symptome und Toxizität, emotionale Funktion, Rollenfunktion, soziales Wohlbefinden und soziale Funktion sowie existentielle Angelegenheiten und Lebenszufriedenheit.(6, 115) Diese Domänen der HRQoL finden sich auch in der Gesundheitsdefinition der Weltgesundheitsorganisation von 1948 wieder. Neuere Kritiken dieser Gesundheitsdefinition greifen diese Dimensionen ebenfalls auf.(7, 116)

Die HRQoL hat darüber hinaus eine eigenständige Bedeutung als Prädiktor verschiedener klinischer Parameter wie Mortalität und postoperative Komplikationen(117-120). Die Vorhersagbarkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Puts et al. konnten aus ihrer Auswahl keine soziodemographischen, gesundheitsassoziierten oder funktionellen Variablen identifizieren, die mit der Abnahme der HRQoL nach zwölf Monaten korrelierten(121).

Ringdal und Ringdal konnten hingegen bei Krebspatienten unterschiedlichen Alters eine Assoziation zwischen der Krankheitsprognose und Domänen der HRQoL zu der Rollenfunktion und dem Sozialstatus aufzeigen(122).

2.3.2 Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der PERATECS-Studie mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfasst. Der Fragebogen wurde von der Quality of Life Study Group (QOLSG) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) als einheitlicher modulfähiger Ansatz entwickelt und 1993 publiziert. Er dient zur Bewertung der Lebensqualität von onkologischen Patienten im Rahmen klinischer Studien(3, 123, 124). Der QLQ-C30 ist ein allgemeiner Fragebogen, welcher unabhängig von der onkologischen Entität eingesetzt werden kann und mit tumorspezifischen Modulen ergänzt werden sollte. Diese Module werden standardisiert entwickelt und international getestet(125). Der QLQ-C30 kann als das Standardmessinstrument für die HRQoL bei Krebspatienten in Europa angesehen werden(1). Seine Praktikabilität, Reliabilität, Validität und Einsetzbarkeit bei verschiedenen onkologischen Diagnosen und in verschiedenen Kulturen sind international bestätigt.(3, 112, 113, 126, 127). Alternative Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in anderen Kollektiven und Kontexten sind beispielweise der Medical Outcomes Short-Form 36 (SF-36)(128), der EuroQoL-(129) und WHO QoL*(114)*-Fragebogen oder das Nottingham Health Profile (NHP)(130).

Der QLQ-C30 besteht aus neun Fragenkomplexen mit mehreren skalierten Fragen und sechs einzelnen skalierten Fragen. Näheres zum Aufbau des Fragebogens findet sich unter 3.2.2 S. 38 ff. und die verwendete Version 3.0 des Fragebogens im Anhang auf Seite 90. Psychometrische Bewertungen des QLQ-C30 in verschiedenen Studienpopulationen liegen vor. Aaronson et al. geben für den Fragebogen Werte für interne Konsistenz (Cronbach‘s α) von $\alpha = 0{,}52$ bei der Rollenfunktionsskala, bis $\alpha = 0{,}89$ bei den Global-Skalen an. Eine korrekte Skalierung wurde in 96 % der Fälle erreicht, wobei nur die Rollenfunktionsskala Fehler aufwies. Der QLQ-C30 konnte zwischen Subgruppen auf Basis klinischer Kriterien differenzieren und sprach auf Änderungen des klinischen Status an.(3) Ringdal et al. bestätigen diese Werte und geben für die interne Konsistenz ein $\alpha = 0{,}63$ bis $\alpha = 0{,}89$ an, wobei die Rollenfunktionsskala als einzige unter dem Wert für eine akzeptable Korrelation der Einzelfragen von $\alpha = 0{,}70$ liegt.(131)

Osoba et al. fanden bei Brust-, Ovarial- und Lungenkrebs-Patienten ein α unter 0,70 für die Rollen- und kognitive Funktionsskala sowie für die Übelkeit- und Erbrechen-Skala. Die anderen Items zeigten α ≥ 0,70 bis zum Maximum von α = 0,89 in den Skalen zu globaler Gesundheit und Lebensqualität. Die Korrelation zwischen Items einer Domäne war gut. Der Fragebogen konnte zudem zwischen loko-regionären und metastasierten Tumorstadien unterscheiden.(132) Bjordal und Kasaa zeigten, dass der QLQ-C30 zwischen Subgruppen und Toxizitätsstufen differenzieren konnte.(133) Hjermstad et al. haben die Test-Retest-Reliabilität bei Patienten mit heterogenen Krebsdiagnosen untersucht und berichten einen Pearsson‘s Korrelationskoeffizienten von r = 0,63 für die Übelkeit- und Erbrechen-Skala. Für alle weiteren Skalen wurden Koeffizienten zwischen r > 0,70 bis r = 0,91 ermittelt. Für nicht normalverteilte Daten wird der Spearman’s Korrelationskoeffizient rho mit 0,70 bis 0,90 angegeben.(134) Scott et al. haben die Gruppenabhängigkeit (Differential Item Functioning, DIF) des QLQ-C30 zwischen Patienten mit und ohne Therapie über drei Zeitpunkte sowie zwischen verschiedenen Kulturen und Sprachen untersucht und fanden konsistente Werte zwischen den Gruppen(126).

Referenzwerte für den EORTC QLQ-C30 wurden für deutsche Studienpopulationen publiziert.(135, 136) Auch die EORTC bietet Tabellen mit Referenzwerten an.(137)

Die Ergebnisse des Fragebogens unterlagen in Studien diversen Einflussfaktoren(1, 135, 138). Hier sind unter anderem Alter(120, 121, 135, 139-142), Geschlecht(121, 135, 140, 142), Gewichtsverlust(3, 119, 138) und Serum-Albumin(118, 119) sowie Hämoglobin(119), funktioneller Status(1, 3, 120-122, 138), Tumor-Stadium(119-122, 138) und -lokalisation(118, 119, 141), Tumorprognose(138), Toxizität der Chemotherapie(3, 138, 141) beziehungsweise Intensität der Therapie(121), Symptomlevel(122, 139, 141, 143), Komorbiditäten und entsprechende Scores(1, 118, 121, 141), Aktivitäten des täglichen Lebens(139, 143, 144) sowie eine Depression(141, 145) zu nennen.

Die Auswertung der Ergebnisse des QLQ-C30 wird ausführlich im Manual der EORTC und unter 3.2.2 dargelegt(124).

3 Methodik

Im folgenden Kapitel sollen einerseits die Methodik der Hauptstudie, in deren Kontext die vorliegende Arbeit verfasst wurde, und andererseits die für diese Arbeit relevante Methodik dargelegt werden.

Die Methodik und Ergebnisse der Hauptstudie wurden im September 2015 bei PLOS ONE publiziert(17). Im Folgenden sollen, auf dieser Publikation basierend, wesentliche Punkte des Studiendesigns zusammengefasst werden.

3.1 PERATECS: Studiendesign der Hauptstudie

3.1.1 Allgemeines Design und Zielsetzung

Der Titel der Hauptstudie lautet: „*Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen*“ (Englisch: *Patient Empowerment and Risk-assessed Treatment to Improve Outcome in the Elderly After Gastrointestinal, Thoracic or Urogenitary Cancer Surgery*, PERATECS). Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, bizentrische Interventionsstudie. Studienzeitraum war der Februar 2011 bis Januar 2014. Ein Ethikvotum für die Studie lag unter der Nummer *EA2/241/08* vor und eine Registrierung bei *www.clinicaltrials.gov* erfolgte unter der Nummer *NCT01278537*.

Ziel der Hauptstudie war es, zu untersuchen, ob eine Reduktion physischer, psychologischer und sozial benachteiligender postoperativer Limitationen durch Information und aktive Involvierung des Patienten (Patienten-Empowerment) erreicht werden kann. Es sollte gezeigt werden, ob hierdurch verbesserte kurz- und langfristige Ergebnisse für den älteren Krebspatienten erzielt werden können.

Die Haupthypothesen dieser Studie waren, dass ein risikoadaptiertes Patienten-Empowerment im Rahmen evidenzbasierter Medizin

1) die Zeit bis zur Erfüllung der Krankenhausentlassungskriterien reduziert sowie

2) die Lebensqualität nach zwölf Monaten bei älteren Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mit Standardtherapie verbessert.

Studienzentren, an denen Probanden rekrutiert und befragt wurden, waren die allgemeinchirurgischen, urologischen und gynäkologischen Abteilungen der Charité-Universitätsmedizin Berlin und der Ludwig-Maximilians-Universität, München.

Die Studienpopulation rekrutierte sich aus 65-jährigen Patienten die sich aufgrund einer onkologischen Erkrankung in gastrointestinaler, thorakaler oder urogenitaler Lokalisation in einem der beiden Studienzentren in Behandlung befanden und eine elektive Operation erhalten sollten. Die Probanden wurden nach Erstkontakt und Zustimmung zur Studienteilnahme nach einem Blockverfahren (4 Probanden pro Block) konsekutiv in die Interventions- oder Standardtherapiegruppe randomisiert. Probanden durften nur einen Primärtumor haben, die Lebenserwartung musste über zwei Monaten liegen und es durften keine kognitiven (Mini-Mental-Status über 23 Punkte) oder sprachlichen Einschränkungen bestehen. Weiterhin musste, nach ausführlicher Aufklärung über die Studie, die schriftliche Zustimmung des Patienten vorliegen. Die vollständige Liste der Ein- und Ausschlusskriterien kann den genannten Publikationen entnommen werden(17, 146). Es erfolgte keine Anwerbung von Studienteilnehmern. Ein finanzieller oder gegenständlicher Anreiz wurde ebenfalls nicht gegeben.

Die Intervention im Rahmen der Studie erfolgte durch ein Patienten-Empowerment (Befähigung) mittels eines Patiententagebuches und einer Informationsbroschüre und wurde mit der Standardtherapie verglichen. Eine vorbereitende Pilotstudie (2008 – 2010) zur Validierung der Informationsbroschüren und Patiententagebücher wurde 2014 publiziert(146). Das tägliche Ausfüllen des Tagebuches nahm ca. zehn Minuten in Anspruch und betraf die Zeit vom Tag vor der Operation bis zum fünften postoperativen Tag sowie den Tag der Entlassung. Die ebenfalls an die Patienten ausgeteilten Informationsbroschüren enthielten nützliche Hinweise zum perioperativen Procedere wie zum Beispiel zu der Mobilisierung, Schmerztherapie und Ernährung, aber auch zu Selbsthilfegruppen. Die Broschüren forderten die Patienten überdies zur aktiven Involvierung in ihre Behandlung auf.

Die Therapie und Betreuung der Patienten durch die jeweiligen Abteilungen geschahen nach aktuellen Standards (nach *DIN EN ISO 9001* und aktuellen evidenzbasierten *Standard Operating Procedures*) und von der Studienteilnahme unbeeinflusst.

3.1.2 Assessments im Rahmen der PERATECS-Studie

Zur Beantwortung der Studienfragen wurden individuelle Ressourcen und Risikofaktoren eines geriatrisch-onkologischen Patienten mithilfe eines ausführlichen Assessments zu insgesamt elf Beobachtungszeitpunkten innerhalb von zwölf Monaten erfasst. Zu den in den Befragungen abgedeckten Bereichen gehörten Informationen zur Tumorerkrankung und Vorbehandlung, zu Komorbiditäten und Medikamenten, soziodemographischen und anthropometrischen Variablen, Ernährungsstatus, kognitiven und psychologischen Assessments. Die Zusammensetzung der Befragungen variierte je nach Befragungszeitpunkt (Abb.1, S. 33) gibt hierüber genauere Auskunft. Die Erläuterung der Akronyme und Quellenangaben der Instrumente werden in Tabelle 2 (S. 34) aufgeführt.

Die Befragung erfolgte durch die Doktoranden der Studie oder Studienärzte. Für jeden Bestandteil des Assessments existierte ein Durchführungsprotokoll, anhand dessen im Vorfeld eine Schulung des Studienpersonals durch leitende Studienärzte stattfand. Es fand eine regelmäßige Qualitätskontrolle im Rahmen von Mitarbeitertreffen statt, welche in Protokollen dokumentiert wurden. Ein Jahr nach Beginn der Rekrutierung, im Frühjahr 2012, wurden die Kenntnisse nochmals in einer Schulung aufgefrischt. Nach aktuellen Richtlinien für gute wissenschaftliche Praxis wurden alle Daten, die im Rahmen der PERATECS-Studie erfasst wurden, pseudonymisiert und passwortgesichert dokumentiert.

Trotz des Umfanges der Befragungen (Zeitaufwand präoperativ bis zu 90 Minuten) wurde versucht, die Belastung für die Probanden in einem akzeptablen Rahmen zu halten. Vor jeder Befragung wurde das Einverständnis des Probanden eingeholt und erläutert, dass ein Abbrechen jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, möglich sei. Lehnten Probanden einen Test, die ganze Befragung oder jede weitere Teilnahme an der Studie ab, so wurde dies entsprechend dokumentiert.

Die Befragungen im Rahmen der Studie beinhalteten drei prinzipielle Formate:

1) Befragung durch einen Mitarbeiter (z. B. Schmerzen, Ernährungszustand),

2) angeleitete und supervidierte Tests (z. B. Handgreifkraft, Gehgeschwindigkeit),

3) durch den Probanden auszufüllende Fragebögen (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, Depressionsscreening, das Tagebuch).

Neben dem persönlichen Kontakt wurden auch ergänzende Informationen aus der medizinischen Dokumentation übernommen. Hierzu gehörten die Prämedikationsbögen der Klinik für Anästhesie, die Operationsprotokolle, die Pflegedokumentation, die Patientenakte und das digitale Klinikmanagement-System.

Die Probanden wurden in einer Hospitalphase vor der Operation, in der Regel direkt am Vortag, und vom Tag der Operation an bis zum fünften Tag nach der Operation täglich besucht. Die nächste Befragung erfolgte dann am achten Tag nach der Operation und die letzte Befragung vor der Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Befragungen fanden in der Regel in den Patientenzimmern statt. Es wurde auf eine möglichst ungestörte, angenehme und ruhige Atmosphäre geachtet.

In der Nachbefragungsphase wurden die Probanden drei Monate und zwölf Monate nach dem Operationsdatum erneut kontaktiert. Probanden mit Wohnsitz in Berlin wurden angerufen, um einen persönlichen Gesprächstermin zu vereinbaren. Sie erhielten vor dem Termin einen schriftlichen Fragebogen, der anschließend bei dem persönlichen Termin auf Vollständigkeit kontrolliert und eingesammelt wurde. Im Rahmen der Besuche wurden auch verschiedene Tests wiederholt. Für die Nachbefragungen standen einerseits Räumlichkeiten in den Studienzentren zur Verfügung, andererseits wurden Probanden bei Bedarf zu Hause besucht. Probanden, die nicht in Berlin ansässig waren, erhielten lediglich ein Anschreiben, den Patientenfragebogen, welcher unter anderem den EORTC QLQ-C30 Lebensqualitätsfragebogen enthielt, und einen Rücksendeumschlag. Wurde ein versandter Brief nicht beantwortet, erfolgte ein telefonischer Kontaktversuch, um zu erfahren, ob der Proband verstorben sei. Blieb dies ebenfalls erfolglos, wurde der Hausarzt kontaktiert, um möglichst vollständige Daten zur Mortalität zu erhalten. Die Zustimmung zu der Weitergabe dieser Informationen wurde bei Studieneinschluss eingeholt. Für in Berlin behandelte Probanden konnten zusätzlich Mortalitätsdaten des Krebsregisters des Charité Comprehensive Cancer Center, Charité-Universitätmedizin Berlin, abgerufen werden.

Die für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Handgreifkraft, werden im nächsten Abschnitt unter 3.2 (S. 35 ff.) detailliert behandelt.

Abbildung 1 Flussdiagramm der PERATECS Methodik (Legende siehe Tabelle 2 S. 34)

Studienbeginn Hospitalphase

Präoperative Befragung:
Befragung:
Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Bauch- und Hüftumfang, Lebensstil, MNA, BIA,
Diagnose, Art und Datum der Operation,
Vorbehandlungen, Komorbiditäten, CKI, ASA,
CCS, NYHA, ECOG/WHO, KPS, ADL, IADL,
Blutdruck, Herzfrequenz, NRS,
P-POSSUM präoperative Phase,
Medikation,
NuDESC, POCD,
Handgreifkraft, POMA (Tinetti), TUG,
Labor (Standard, 25-OH-Vitamin D, Albumin),
Fragebogen:
Soziodemographische Daten,
QLQ-C30,
GDS,
BFI,
Autonomie/Involvierung in (Selbst-)Pflege
Nikotin-/Alkoholkonsum,
Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht,
Zustimmung Hausarztkontakt.

Tag vor der Operation

Tag der Operation

Befragung am Operationstag:
Dauer Nüchternheit,
Darmreinigung präoperativ,
NuDESC,
PONV, NRS, Shivering,
PADSS,
P-POSSUM operative Phase,
Anästhesiologische Daten,
(u. a. Narkose, Analgesie),

Tage 1 – 5 nach der Operation

Befragung an den postoperativen Tagen 1-5:
Auf Normalstation:
NuDESC, NRS, Analgesie,
Antiinfektiva,
Mobilisation,
Katheter/Drainagen,
Ernährung, PONV,
Erneute Operation,
Auf Intensivstation zusätzlich:
Art der Station, Begründung,
Medikation,
Intensivmedizinische Scores

Tag 8 nach der Operation

Befragung am postoperativen Tag 8:
Auf Normalstation
ADL, IADL,
Erneute Operation,
POCD,
Auf Intensivstation wie V1-V5

Tag vor der Entlassung aus dem Krankenhaus

Befragung am Entlasssungstag:
Befragung:
Krankenhausverweildauer,
Intensivstationsaufenthalt, Beatmung, PADSS,
Entlassungsmanagement,
Antiinfektiva, Entlassungsmedikation,
Ernährungsberatung,
Kontakt zu Selbsthilfegruppe,
Gewicht, Bauch- und Hüftumfang, BIA
P-POSSUM postoperative Phase,
Erneute Operation,
Handgreifkraft, TUG, POMA (Tinetti),
Bewertung Empowerment,
Fragebogen:
QLQ-C30, GDS,
Autonomie/Involvierung in (Selbst-)Pflege,
Bewertung Empowerment,
Zustimmung Hausarztkontakt

Ende der Hospitalphase

3 Monate nach der primären Operation

Befragung nach 3 Monaten:
Befragung:
Blutdruck, Herzfrequenz,
Nikotin-, Drogenkonsum,
Handgreifkraft, ADL, IADL,
TUG, POMA (Tinetti),
MNA,
Gewichtsverlauf,
Bauch- und Hüftumfang,
BIA,
POCD,
Fragebogen:
QLQ-C30,
GDS, ADL,
Wohnverhältnisse,
Pflegerische Betreuung,
Nachsorge,
Neue Beschwerden, NRS,
Erneute Hospitalisierung
oder Operationen,
Aktuelle Medikation ,
Life-Events,
Gewichtsverlauf,
Ernährungsgewohnheiten,
Bewegung

12 Monate nach der primären Operation

Befragung nach 12 Monaten:
Befragung wie nach 3 Monaten zusätzlich:
Handgreifkraft
MMSE,
Diagnosen, CKI, ASA,
CCS und NYHA, ECOG/WHO und KPS,
BIA, POCD,
Fragebogen wie nach 3 Monaten, zusätzlich:
QLQ-C30,
Nikotin-/Alkoholkonsum,
BFI, Bewegung
Schwierigkeiten im alltäglichen Leben,
Gewichtsverlauf, Ernährungsgewohnheiten,
Patientenverfügung, Vorsorgevollmacht,
Weitere Studienteilnahme in der Zukunft

Studienende evtl. Folgestudien

Tabelle 2 Legende zur Abbildung 1 und Übersicht verwendeter Abkürzungen der Befragungen und Assessments

CKI	Original Charlson Komorbiditätsindex nach Charlson et al., 1987.
ASA	*American Society of Anaesthesiologists,* Klassifikation des Mortalitätsrisikos nach Dripps 1961.
NRS	Numeric Rating Scale für empfundene Schmerzen
CCS	*Canadian Cardiovascular Society,* Einteilung der Angina Pectoris, 1976.
NYHA	*New York Heart Association,* Einteilung der chronischen Herzinsuffizienz.
ECOG/WHO	*Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization,* Einteilung der präoperativen Leistungsfähigkeit nach Oken et al., 1982.
KPS	Karnofsky Index zur Bewertung symptombezogener Einschränkungen bei Krebspatienten nach Karnofsky und Burchenal, 1949
P-POSSUM	Portsmouth-POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity)-Score nach Prytherch et al., 1998
MNA	Mini Nutritional Assessment. Guigoz und Vellas, 1997
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens nach Mahoney und Barthel, 1965
IADL	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens nach Lawton und Brody, 1969
NuDESC	Nursing Delirium Scale Delir, Screening Instrument nach Gaudreau et al., 2005
POMA (Tinetti)	Performance Oriented Mobility Assessment (POMA), Mobilitätstest nach Tinetti, 1986
TUG	Timed Up and Go -Test, Erfassung des Sturzrisikos nach Podsiadlo und Richardson, 1991
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse zur Erfassung der Körperzusammensetzung
QLQ C30	Lebensqualität-Fragebogen der EORTC nach Fayers et al., 2001
GDS	Geriatric Depression Scale, Depressions Screening Instrument nach Yesavage et al., 1982
BFI	Brief Fatigue Inventory nach Mendoza et al.,1999
API	Autonomy Preference Index nach Ende et al. 1989
PICS 1-3	Perceived Involvement in Care Scales nach Lerman et al., 1990
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting, Erfassung des Risikos für postoperative Übelkeit und Erbrechen nach Apfel et al., 1998
PADSS	Postanaesthesia Discharge Scoring System, Score zur Entlassung nach Anästhesie nach Chung, 1995
PTSS-14	Post Traumatic Stress Syndrome Inventory nach Twigg et al., 2008

3.2 Verwendete Methodik dieser Arbeit

In den Grundlagen, siehe Kapitel 2, wurde die theoretische Wertigkeit der Handgreifkraftmessung, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) und weiterer Aspekte des geriatrischen Assessments beleuchtet. Im Folgenden soll detailliert auf die Methodik der Handgreifkraft- und HRQoL-Messung sowie die Erfassung wesentlicher anderer Patientencharakteristika eingegangen werden.

Zu Details bezüglich anderer Methoden, die nicht der Forschungsfrage dieser Arbeit dienen, wird auf die Literatur, wie in Tabelle 2 (S. 34) aufgeführt, und die Hauptstudie verwiesen(17).

3.2.1 Die Messung der Handgreifkraft

Die isometrische Handgreifkraft wurde in der PERATECS-Studie mit Hilfe portabler mechanischer Feder-Dynamometer erfasst. An den Zentren München und dem Berliner Campus Virchow-Klinikum wurden Dynamometer vom Typ *Smedley's Hand*® und am Berliner Campus Mitte ein Dynamometer vom Typ *Saehan SH5002*® benutzt. Die Dynamometer werden von *TTM Tokyo,* Japan, bzw. *SAEHAN Corporation*, South Korea, vertrieben. Laut Hersteller enthalten sie die gleiche Mechanik und sind daher als gleichwertig zu betrachten. Sie bestehen aus einem Metallgehäuse mit Griff und analoger Ableseskala mit Messwerten in Kilogramm von 0 bis 100 kg in 0.5-kg-Schritten. Die applizierte isometrische Greifkraft wird mittels einer Feder auf den Messzeiger übertragen, welcher bei dem erreichten Messwert verharrt und nach jeder Messung manuell genullt werden muss. Die Dynamometer waren vom Vertrieb aus kalibriert und mussten gemäß den Herstellerangaben, außer bei Beschädigung, nicht erneut kalibriert werden. Andere Hersteller empfehlen bei täglicher Nutzung jährliche oder häufigere Akkuratheitstests und gegebenenfalls Kalibrierung(60, 93). Da die verwendeten Dynamometer robust gebaut waren und stets stoßfest gelagert und transportiert wurden, war eine Rekalibrierung im Rahmen von PERATECS nicht erforderlich.

Die Messung der Handgreifkraft unterliegt verschiedensten Einflussfaktoren (siehe Tabelle 1, S. 25). Um die Daten vergleichbar zu machen, sind daher die spezifische Auswahl des Kollektivs und ein standardisiertes Vorgehen erforderlich. Die Einflussfaktoren müssen zudem in der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Das bei PERATECS verwendete und weiter unten dargelegte Messprotokoll orientiert sich an der Publikation von Hank, Wagner et al.(59) Es deckt sich in vielen Punkten mit den ursprünglichen Empfehlungen der *American Societey of Hand Therapists* und den Methoden verschiedener internationaler Studien *(58, 60, 147)*. Zuletzt wurde von Roberts et al. im Mai 2011 im Rahmen eines systematischen Reviews ein Vorschlag für ein allgemein verbindliches Protokoll publiziert, das die Vergleichbarkeit von Studien zur Handgreifkraft verbessern sollte(93). Auch Innes hat 1999 eine Übersicht zur Methodik der Handgreifkraft-Messung mit Empfehlungen zur Stratifizierung erstellt(60). Auf die Unterschiede in den Messprotokollen wird in der Diskussion unter 5.3.1 (S. 82) näher eingegangen.

Die Handgreifkraft wurde in der PERATECS-Studie zu vier Zeitpunkten erfasst (siehe Abb.1, S. 34): am Tag vor der Operation, als Ausgangswert, postoperativ am Tag der Entlassung und, bei in Berlin wohnhaften Probanden, zu den Nachbefragungen nach drei und zwölf Monaten. Für die Fragestellung dieser Arbeit wird der präoperative Wert verwendet.

Das Messprotokoll entsprach den Empfehlungen, die Hank, Wagner et al. (2006) für das *Sozio-ökonomische Panel (SOEP)* formuliert haben(148). Zur Vorbereitung auf die Messung gehörten folgende Schritte:

1) Die Aufklärung des Patienten über die anstehende Messung und das Einholen des Einverständnisses.

2) Das Erfassen eventuell vorhandener Kontraindikationen, wie zum Beispiel Zeichen einer Entzündung an der oberen Extremität, starke Schmerzen sowie Operationen oder Verletzungen der Hand innerhalb der letzten sechs Monate.

3) Die Ermittlung der Händigkeit.

4) Das Anpassen der Griffweite des Dynamometers an die Handgröße des Probanden gemäß der Empfehlung von Ruiz-Ruiz et al. Bei Frauen sollte hierfür, nach Abspreizen aller Finger, der Abstand zwischen den Akren der Digiti I und V auf 0.5 cm genau gemessen werden. Anschließend wurde die Griffweite in cm gemäß der Formel *(Handgröße in cm / 5)+1,5 cm* errechnet. Bei Männern könne hingegen eine Standardgröße von 5,5 cm gewählt werden. (103)

5) Zuletzt wurden dem Probanden die korrekte Durchführung und Körperhaltung demonstriert und erläutert: wenn möglich, stehend, sonst sitzend, den Oberarm adduziert, den Unterarm 90° flektiert und das Handgelenk in neutraler Stellung, sodass das Dynamometer etwa senkrecht steht. Die Position durfte bei der Messung nicht verändert werden.

Beginnend mit der dominanten Hand wurden nun, immer abwechselnd, drei Messungen mit jeder Hand durchgeführt. Vor jeder Messung sollte der Patient verbal wie folgt standardisiert motiviert werden: „Bitte drücken Sie so kräftig wie möglich." Während der Messung erfolgte keine weitere Motivation. Wenn der Messzeiger auf dem Ziffernblatt nicht weiter stieg, sollte der Proband aufgefordert werden, die Kraftapplikation einzustellen. Das Wechseln der Hand nach jeder Messung, verbunden mit einer Erholungszeit von ca. 15 Sekunden pro Hand, diente der Vorbeugung von Ermüdungseffekten und ergab eine Pausenzeit von ca. einer Minute pro Hand. Während der Durchführung war auf auftretende Beschwerden, Abweichungen vom Protokoll und das Zurückstellen des Zeigers am Dynamometer zu achten. Die angezeigten Messwerte wurden auf 0.5 kg genau abgelesen und in einer Tabelle dokumentiert. (148)

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen ein Dynamometer vom Typ *Smedley's Hand* sowie die korrekte Position zur Durchführung, wie von Hank et al. beschrieben. (148)

Abbildung 2 Federdynamometer vom Typ Smedley's Hand(148)

Abbildung 3 Korrekte Positionierung bei der Handgreifkraftmessung nach Hank et al.(148)

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse der Handgreifkraftmessung wurde, den internationalen Empfehlungen entsprechend, der Mittelwert aus drei Messungen der dominanten Hand verwendet (81, 93). Für die Beantwortung der Forschungsfrage wurde dieser stetige lineare Mittelwert als Kofaktor in der Varianzanalyse verwendet.

3.2.2 Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) wurde in dieser Studie mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionaire). Die aktuelle Version 3.0 des EORTC QLQ-C30 Fragebogens kann unter *http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30* und auf S. 90 im Anhang eingesehen werden. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen. Diese teilen sich in neun Fragenkomplexe mit mehreren skalierten Einzelfragen und sechs einzelnen skalierten Fragen auf. Das Skalierungsformat ist entweder eine ungewichtete summierte Vier-Punkte-Likert-Skala oder eine Sieben-Punkte-Likert-Skala. Bis auf die globalen Skalen zur Gesundheit und Lebensqualität stellt ein höherer Punktwert in diesem Skalierungsformat einen Indikator für Probleme in den jeweiligen Bereichen dar. Der Zeitraum, auf den sich die Fragen beziehen, betrifft die letzte Woche, mit Ausnahme der physischen und Rollenfunktionsskala, welche keinen Zeitraum abgrenzen.(3, 113)

Die neun Fragenkomplexe des QLQ-C30 sind wie folgt aufgebaut: Fünf funktionelle Fragenkomplexe (Skalierung jeweils: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) befassen sich mit physischer Leistungsfähigkeit (Fragen 1 – 5), Rollenfunktionen (Fragen 6 – 7), kognitiven Fähigkeiten (Fragen 20 + 25), Emotionen (Fragen 21 – 24) und sozialen Aspekten (Fragen 26 – 27). Drei Fragenkomplexe (Skalierung jeweils: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) bilden die Symptome Erschöpfung (Fragen 10, 12, 18), Schmerz (Fragen 9 + 19) sowie Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14 + 15) ab. Der letzte Fragenkomplex umfasst zwei Fragen (Skalierung jeweils 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet), welche die allgemein empfundene Gesundheit (Frage 29) und Lebensqualität abbilden (Frage 30). Letzteres Item (30) wird für die Auswertung und Forschungsfrage dieser Arbeit verwendet.

Die sechs einzelnen Fragen des QLQ-C30 bestehen aus fünf Fragen zu Symptomen, welche häufig von onkologischen Patienten genannt werden, und einer Frage zur finanziellen Belastung durch die Erkrankung und deren Behandlung (Skalierung jeweils: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr). Die fünf Symptome sind: Dyspnoe (Frage 8), Schlafstörungen (Frage 11), Appetitverlust (Frage 13), Obstipation (Frage 16) und Diarrhoe (Frage 17).

In der PERATECS-Studie wurde der QLQ-C30 den Probanden zu vier Zeitpunkten in einem Papierbogen mit anderen Fragebögen zusammen ausgeteilt (siehe Abb. 1, S. 33). Die Probanden wurden gebeten, diese Fragen als Vorbereitung der nachfolgenden persönlichen Befragung auszufüllen. Der zeitliche Aufwand wurde mit etwa zehn Minuten angegeben. Der von Aaronson et al. angeführte Zeitaufwand für das Ausfüllen des QLQ-C30 beträgt zwölf Minuten (SD 7,5 Minuten) inklusive des lungenkrebsspezifischen Moduls mit neun Items.(3, 124) Eine Hilfe beim Ausfüllen wurde auf Nachfrage gewährt oder in einzelnen Fällen, abhängig vom Allgemeinzustand, angeboten. Die Hilfe bezog sich dann auf das Vorlesen der Fragen und/oder stellvertretende Ankreuzen der vom Probanden angegebenen Antworten. Beim Einsammeln wurden die Fragebögen auf Vollständigkeit überprüft und eventuell fehlende oder missverständliche Angaben durch Nachfragen korrigiert. Missverständliche Angaben waren beispielsweise das Ankreuzen zwischen zwei Werten auf der Skala oder das Schreiben einer Antwort anstelle des Ankreuzens. Bei den Nachbefragungen von nicht in Berlin ansässigen Probanden erfolgte diese Korrektur gegebenenfalls telefonisch.

Um ein standardisiertes Auswerten des QLQ-C30 zu ermöglichen, hat die EORTC ein „Scoring-Manual“ veröffentlicht(124). Das Manual enthält Erläuterungen zur Anwendung und Auswertung des Fragebogens. Die Punktwerte der Einzelfragen sollen mittels linearer Transformation auf einen Punktwert von 0 – 100 umgerechnet werden. Zunächst wird dafür ein Rohpunktewert errechnet: $RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \cdots + I_n) \div n$.

Anschließend werden die einzelnen Punktwerte für die Skalen errechnet:

Funktionelle Skalen: $Score = S = \left\{1 - \frac{(RS-1)}{range}\right\} \times 100,$

Symptom-Skalen und globale Skalen: $Score = S = \{(RS - 1) \div range\} \times 100.$

Hierbei bezeichnet *„range“* die Spannweite der Werte eines Items. Die Spannweite beträgt bei den Items 1 – 28 jeweils drei und bei den globalen Items 29 und 30 jeweils sechs. Das Manual stellt für die Auswertung einen Code für statistische Softwares zur Verfügung, mit dessen Hilfe die Rohpunktewerte automatisch transformiert und die Gesamtwerte der Skalen errechnet werden können. (124)

Im Manual wird erläutert, wie bei fehlenden Daten vorgegangen werden kann: Wurden zumindest die Hälfte der Items einer Skala beantwortet, so kann das zuvor beschriebene mathematische Vorgehen trotzdem angewandt werden. Es werden lediglich die fehlenden Items ausgelassen und entsprechend die Fallzahl (n) vermindert. Fehlt mehr als die Hälfte der Items oder handelt es sich um eine Skala aus nur einem Item, so muss die Skala als fehlend ausgeschlossen werden.(6, 124) Da für die vorliegende Arbeit das einzelne Item „Globale Lebensqualität“ verwendet wurde, wurden keine fehlenden Werte statistisch ergänzt.

Für die Interpretation der Ergebnisse existieren von Seiten der EORTC ebenfalls Empfehlungen: Zunächst können die Rohpunktewerte oder die transformierten Werte angegeben werden. Die transformierten Werte können dann mit Referenzwerten für den QLQ-C30 verglichen werden.(124) Für die vorliegende Arbeit existieren als Vergleich zum einen Referenzwerte für spezifische onkologische Entitäten, zum anderen gibt es populationsbasierte Referenzwerte aus dem deutschen und skandinavischen Raum(124, 135, 136, 149, 150). Diese ermöglichen zum Beispiel auch eine Zuordnung zu vorgegebenen Perzentilen der HRQoL-Werte.(151) Als dritte Möglichkeit können die Punktwerte mit anderen klinischen Parametern, die einer Änderung unterliegen, verglichen werden. Beispiele hierfür sind der funktionelle Status, Gewichtsverlauf und der Schweregrad der Erkrankung(138). Eine vierte Möglichkeit sieht einen Vergleich der statistischen Verteilung vor. Geeignete Parameter sind hier Cohen’s Effekt-Größe (Effect Size, ES) *oder der* standardisierte Mittelwert der Antworten (standardized response mean, SRM).*(6)*

Für die Auswertung dieser Arbeit wurde die globale Skala zur Lebensqualität (Frage 30) zur Auswertung herangezogen. Diese Skala bildet, laut den Autoren der *EORTC,* den Gesamtwert der HRQoL besser ab als die Summation aller Einzelpunktwerte und sollte für die Gesamtauswertung der HRQoL herangezogen werden(124). Die Rohwerte der Stichprobe für die Sieben-Punkte-Likert-Skala dieses Items wurden für die Auswertung, wie oben angegeben, linear transformiert. In der Diskussion (5.4, S. 82 ff.) werden ein Vergleich mit deutschen Referenzwerten und eine klinische Interpretation der Werte anhand der Einteilung von Osoba et al. vorgenommen. Die Autoren fanden, dass in den linear transformierten Werten ein Unterschied von 5 – 10 Punkten eine *kleine* klinische Veränderung darstellt, von 11 – 20 eine *mittlere* und von > 20 Punkten eine *starke*.(152)

3.2.3 Erfassung anthropometrischer, gesundheitsbezogener und soziodemografischer Daten

Insgesamt wurden zu elf Zeitpunkten im Studienverlauf anthropometrische, gesundheitsbezogene und soziodemographische Daten erfasst (Abb. 1 S. 33). Diese Daten dienen einerseits zur Charakterisierung der Probandenpopulation und andererseits zur Stratifizierung der Handgreifkraft- und HRQoL-Werte. Aufgrund von Empfehlungen zur Stratifizierung der HRQoL und der Handgreifkraft sind hier insbesondere Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße und BMI (Body Mass Index) zu berücksichtigen(60, 93, 135, 142). Die genannten Parameter wurden im Rahmen der Befragungen erfasst. Ausnahmen waren das Körpergewicht, welches mit geeichten Waagen gemessen wurde, falls kein tagesaktueller Wert vorlag, und der BMI, welcher anhand der Formel *Gewicht(kg)/ Größe(m)²* berechnet wurde. Der Ernährungsstatus wurde zusätzlich durch eine Bestimmung des Serum-Albumins (g/dl) beurteilt. Weiterhin wurden Komorbiditäten und Medikation erfasst. Soziodemographische Daten beinhalteten unter anderem den Familienstand, die häusliche Versorgungssituation, die Schul- und Berufsausbildung sowie den Raucherstatus und wurden durch Patientenfragebögen erfasst. Im Rahmen der kognitiven und psychologischen Testung wurde unter anderem ein Screening auf Demenz mittels *Mini Mental Status*-Test (MMST)(39) und auf eine Depression mittels *Geriatric Depression Scale* (GDS)(40) durchgeführt.

Die Tumorstadien der jeweiligen Entitäten wurden für die Auswertung dieser Arbeit dichotomisiert, indem Tumore mit lokal begrenztem Wachstum von solchen mit Organgrenzen überschreitendem und metastatischem Wachstum unterschieden wurden. Diese Einteilung wurde aus klinischen Gesichtspunkten gewählt, da bei Durchbruch der Organgrenzen, insbesondere bei Ovarialtumoren, mit einer peritonealen und/oder Organmetastasierung gerechnet werden muss, was mit einer deutlich verschlechterten Prognose einhergeht. Dieses Vorgehen wird auch in anderen Studien gewählt.(121) Eine weitere Möglichkeit wäre die Einteilung anhand des Metastasierungsstatus (M0 vs M1). Als Grundlage für die Bewertung wurden bereits festgelegte postoperative Tumorstadien (TNM und FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics) sowie histopathologische Befunde der Operationspräparate und klinisch-radiologische Befunde zur Metastasierung herangezogen.

Insgesamt konnten so 558 der Probanden klassifiziert werden. Für vier Probanden lagen keine ausreichenden Daten vor, davon hatten zwei Probanden ein Blasenkarzinom, einer ein cholangiozelluläres Karzinom und einer ein Ösophaguskarzinom.

Als weiterer Prognosemarker wurde die durchschnittliche relative Fünf-Jahres-Überlebensrate der Entitäten aus der Literatur ermittelt. Es handelt sich hierbei um den Anteil der Probanden, der innerhalb von fünf Jahren auch ohne die Tumorerkrankung an anderen Ursachen verstorben wären. Je kleiner der Prozentsatz, desto schlechter die Prognose der Entität.(22) Die Probanden wurden für die Auswertungen dieser Arbeit in die Gruppen < 34 %, 34 – 66 % und > 66 % relative Fünf-Jahres-Überlebensrate eingeteilt.

Der Schweregrad der Operation, als weitere Variable, wurde durch die Anästhesisten der teilnehmenden Kliniken im Rahmen der regulären präoperativen Untersuchung („Prämedikation“) festgelegt. Wichtige Kriterien hierfür waren die erwartete Operationsdauer, das erwartete Ausmaß der Resektionen und der damit verbundene Blutverlust. Operationen wurden entsprechend in die Kategorien moderate, hohe und sehr hohe Invasivität eingeteilt.

3.2.4 Studienpopulation

Von den n = 652 in die PERATECS-Studie eingeschlossenen Probanden sollten nur Probanden mit vollständigen präoperativen Daten zur Handgreifkraft und HRQoL ausgewertet werden. Weiterhin wurde, nach einer primären Sichtung der Daten, der Entschluss gefasst, alle Patienten mit Prostatakarzinom aufgrund der Verzerrung des Geschlechtsverhältnisses und Überrepräsentation der Tumorentität aus der Stichprobe dieser Arbeit auszuschließen. Erläuterungen hierzu und eine Beschreibung der ausgeschlossenen Kollektive folgen in der Diskussion (siehe Kapitel 5.2, S. 73 ff.).

Der vollständige Ein- und Ausschlussbaum der PERATECS-Studie und dieser Studie ist in den Ergebnissen (S. 47) dargestellt.

3.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm IBM© SPSS© Statisics Version 23, IBM© Corporation, verwendet.

Als statistisches Signifikanzniveau zur Ablehnung der Nullhypothese wurde die Grenze für den α-Fehler ≤ 0,05 gesetzt (zweiseitige Testung). Konfidenzintervalle (CI) werden als 95-%-Konfidenzintervalle angegeben. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes wurden Variablen auf Normalverteilung getestet. Bei einem $p \leq 0{,}05$ muss hierbei die Nullhypothese einer Normalverteilung abgelehnt werden. Für quantitative Variablen wurden der Mittelwert mit der Standardabweichung, der Median, die 25. und 75. Perzentile sowie das Minimum und Maximum angegeben. Für qualitative nominale oder kategoriale Variablen wurden die absoluten und die relativen Häufigkeiten als Prozentwerte angegeben. Zur Korrelation zweier normalverteilter quantitativer Variablen wurde der Pearsson's Korrelationskoeffizient und bei nicht normalverteilten Variablen der Spearman Korrelationskoeffizient verwendet. Zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden zweier qualitativer dichotomer Variablen wurde der Chi^2-Test (X^2-Test) als Vierfeldertest verwendet. Als nichtparametrischer Rangsummentest für zwei unverbundene Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und für drei oder mehr unverbundene Stichproben der Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage, ob es eine Assoziation zwischen der präoperativen Handgreifkraft und der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) gibt, wurde wie folgt vorgegangen: Zunächst wurden bivariate Korrelationen nach Spearman für die präoperative Handgreifkraft und die HRQoL nach drei und zwölf Monaten durchgeführt. Um zusätzlich den Einfluss weiterer Einflussfaktoren bzw. möglicher Störgrößen (engl: Confounder) zu berücksichtigen, wurden univariate Varianzanalysen (ANOVA) in Form von allgemeinen linearen Modellen erstellt. Es wurde je ein allgemeines lineares Modell mit der HRQoL nach drei und eines mit der HRQoL nach zwölf Monaten als abhängiger Variable und der präoperativen Handgreifkraft als unabhängigem Kofaktor erstellt. Die möglichen Einflussgrößen auf die HRQoL und Handgreifkraft wurden auf Basis publizierter Daten ausgewählt (siehe 2.2.3 S. 23 und 2.3.2 S. 27). Sie wurden anschließend mit Hilfe oben genannter bivariater statistischer Tests einzeln als mögliche Einflussgrößen auf die HRQoL evaluiert und im Falle signifikanter Korrelationen bei quantitativen Variablen

beziehungsweise signifikanter Unterschiede in der Verteilung bei qualitativen Variablen in ein primäres Modell mit einbezogen. Als mögliche quantitative Kofaktoren wurden das Alter (J), die Körpergröße (cm) und das Körpergewicht (kg), der BMI (kg/m²) und das Serum-Albumin (g/dl) vor der Operation mit der HRQoL korreliert. Außerdem wurden folgende feste Faktoren für einen Einschluss in das Modell evaluiert: das Geschlecht, die Tumorentität (n = 19 verschiedene), das dichotomisierte Tumorstadium (*lokal begrenzt* oder *fortgeschritten bzw. metastasiert*), der Schweregrad der Operation (*moderate*, *hohe* und *sehr hohe Invasivität*), der dichotomisierte ASA-Status (*I und II* bzw. *III und IV*), der in drei Stufen eingeteilte Charlson-Komorbiditätsindex (CKI, *0 – 2 Punkte*, *3 – 4 Punkte* und *5 und mehr Punkte*), der ECOG/WHO-Index (0 – 4 Stufen, Stufe 5 „moribunder Patient“ galt als Ausschlusskriterium, siehe S. 30), eine relevant eingeschränkte Gehgeschwindigkeit im Timed-up-and-go-Test (Testdauer über 20 Sekunden), das Vorliegen einer Einschränkung in den einfachen und instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL und IADL), die Tatsache, ob ein Proband alleine oder in Gesellschaft lebt, das Vorliegen eines akademischen Hochschulabschlusses, das Vorliegen einer relevanten subjektiven Fatigue (Brief Fatigue Inventory, BFI), eine Anämie (unabhängig von der Ursache) sowie das Risiko oder Vorhandensein einer Depression in der geriatrischen Depressionsskala (GDS ≥ 5 Punkte). Eine Ausnahme hinsichtlich des Modells für die HRQoL nach zwölf Monaten stellte die Prognosegruppe (relative Fünf-Jahres-Überlebensrate) dar, welche eingeschlossen wurde, obwohl sich bivariat kein signifikanter Unterschied der HRQoL zwischen den Prognosegruppen zeigte (Kruskal-Wallis-Test $p = 0{,}84$). Die Prognosegruppe hat jedoch aus klinischen Gesichtspunkten eine Relevanz, wurde in der Literatur als relevant beschrieben und verbesserte die erklärte Varianz der HRQoL in dem Modell ($R^2 = 0{,}213$; korrigiertes $R^2 = 0{,}144$ vs. $R^2 = 0{,}19$; korrigiertes $R^2 = 0{,}13$). Auch andere Studien wählen dieses Vorgehen(144). Für die festen Faktoren wurden durch die Statistiksoftware in den Modellen automatisch Kontraste gesetzt, wobei jeweils die letzte Ausprägung der Variablen als Referenzkategorie diente. Dies erlaubt einen Vergleich zwischen den Ausprägungen der ordinal- oder nominal-skalierten Variablen und die Angabe eines Regressionskoeffizienten B. Als Ergebnisse der Varianzanalysen wurden für die Handgreifkraft und Variablen mit signifikanter Assoziation die Regressionskoeffizienten *B* mit 95-%-Konfidenzintervallen (95-CI) und *p*-Werte im Rahmen der Parameterschätzung berichtet. Außerdem wurde das korrigierte R^2 für das Gesamtmodell als Maß für erklärte Varianz der HRQoL angegeben.

4 Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten 4.1 bis 4.5 werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt. Der Ein- und Ausschlussbaum der Studie und die Größe der Stichprobe im Verlauf der Nachbefragungen werden in Abbildung 4 (S. 47) wiedergegeben.

Zunächst erfolgt unter 4.2 eine allgemeine Deskription der Stichprobe. Die Tabelle 3 (S. 50) enthält deskriptive anthropometrische, gesundheitsbezogene und soziodemografische präoperative Basisdaten. Die Abbildungen 6 – 8 (S. 51 ff.) und Tabelle 4 (S. 55) ergänzen diese grundlegende Deskription um eine differenziertere Beschreibung der onkologischen Basisdaten der Stichprobe und der durchgeführten Operationen.

Abschnitt 4.3 befasst sich deskriptiv mit der präoperativ gemessenen Handgreifkraft (Abb. 9 S. 56 und Tab. 5, S. 57). Unter 4.4 wird die HRQoL (Health-Related Quality of Life, gesundheitsbezogene Lebensqualität) zu den drei Erfassungszeitpunkten, präoperativ, nach drei und nach zwölf Monaten, dargestellt. Die Abbildungen 10 und 11 (S. 58 f.) geben hierzu eine Übersicht über die absoluten Werte der HRQoL sowie deren absolute Änderung im postoperativen Verlauf. Tabellen 6 und 7 (S. 59 f.) zeigen die Daten der HRQoL im Vergleich zwischen den Altersgruppen und Geschlechtern.

Im Abschnitt 4.5 wird die Forschungsfrage dieser Arbeit mit Hilfe von bivariaten Tests und univariaten Varianzanalysen überprüft.

4.1 Flussdiagramm der Stichprobe der Hauptstudie und Auswahl der Stichprobe dieser Arbeit

Im Zeitraum vom Februar 2011 bis zum September 2012 wurden insgesamt 1451 Personen für eine mögliche PERATECS-Studienteilnahme geprüft. Der Studieneinschluss mit schriftlicher Einwilligung erfolgte für 690 Probanden. Hiervon wurden ca. 85 % am Studienzentrum Charité-Universitätsmedizin Berlin und 15 % an der Ludwig-Maximilian-Universität, München, in die Studie eingeschlossen und befragt. Abbildung 4 (S. 47) gibt das Flussdiagramm mit Einschluss- und Ausschlusskriterien der PERATECS-Hauptstudie(17) und der vorliegenden Arbeit wieder.

Zur Datenauswertung für diese Arbeit wurden 652 Frauen und Männer evaluiert. Hiervon wurden weitere 90 Probanden (16,0 %) aufgrund fehlender präoperativer Daten für Handgreifkraft und/oder Lebensqualität von der Auswertung ausgeschlossen. Weiterhin wurden alle Probanden mit Prostatakarzinom (n = 240; 42,7 %) aufgrund einer Überrepräsentation der Tumorentität und Verzerrung des Geschlechtsverhältnisses aus der Stichprobe dieser Arbeit ausgeschlossen.

Probanden, die eine Intervention im Rahmen der Hauptstudie erhalten hatten, sowie Probanden, die Einschränkungen bei der Durchführung der Handgreifkraft-Messung angaben, wurden in der Gesamtstichprobe belassen, da sich kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Forschungsfrage zwischen beiden Gruppen ergab.

Eine endgültige Gesamtstichprobe von n = 322 Frauen und Männern über 65 Jahren mit thorakalen, gastrointestinalen und urogenitalen Tumoren konnte für die Fragestellung dieser Arbeit ausgewertet werden.

Insgesamt verstarben nach drei Monaten n = 16 Probanden (5,0 %) und nach zwölf Monaten n = 73 Probanden (22,7 %). Zu berücksichtigen ist, dass Daten zur Mortalität für weitere n = 82 (25,5 %) Probanden nach drei Monaten und n = 57 (17,7 %) Probanden nach zwölf Monaten aufgrund eines Loss-to-follow-up nicht vorliegen. Diese Kollektive werden in der Diskussion näher beschrieben (siehe Kapitel 5.2, S. 73 ff.).

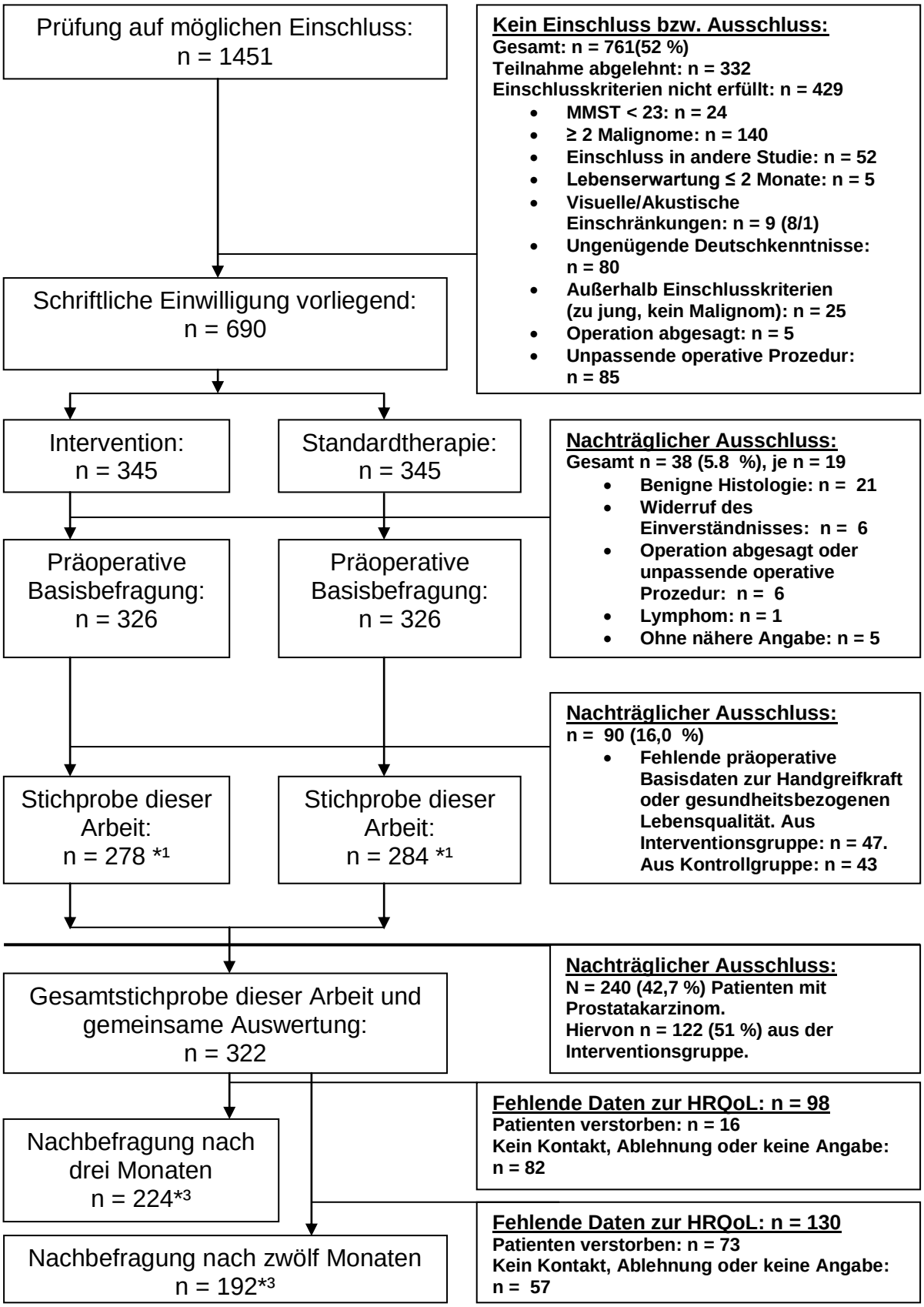

Abbildung 4 Flussdiagramm der Stichprobe der Hauptstudie(17) und der vorliegenden Arbeit.
*1 kein Unterschied zwischen Studienarmen in Bezug auf Basisdaten, Handgreifkraft und HRQoL nach drei und zwölf Monaten. *MMST,* Mini-Mental-Status Test(39). *HRQoL*, Health-Related Quality of Life, gesundheitsbezogene Lebensqualität. *3 Kontinuierliche Zählung der Mortalität, aber unabhängige Erfassung der fehlenden Datensätze.

4.2 Allgemeine Deskription der Stichprobe

4.2.1 Präoperative Basischarakteristika

Insgesamt handelte es sich bei der Stichprobe um n = 322 Probanden (n = 158 (49 %) Frauen und n = 164 (51 %) Männer) im durchschnittlichen Alter von 73 (± 5 Jahren). 9,5 % der Frauen und 12,8 % der Männer waren 80 Jahre und älter. Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Altersstruktur der Stichprobe.

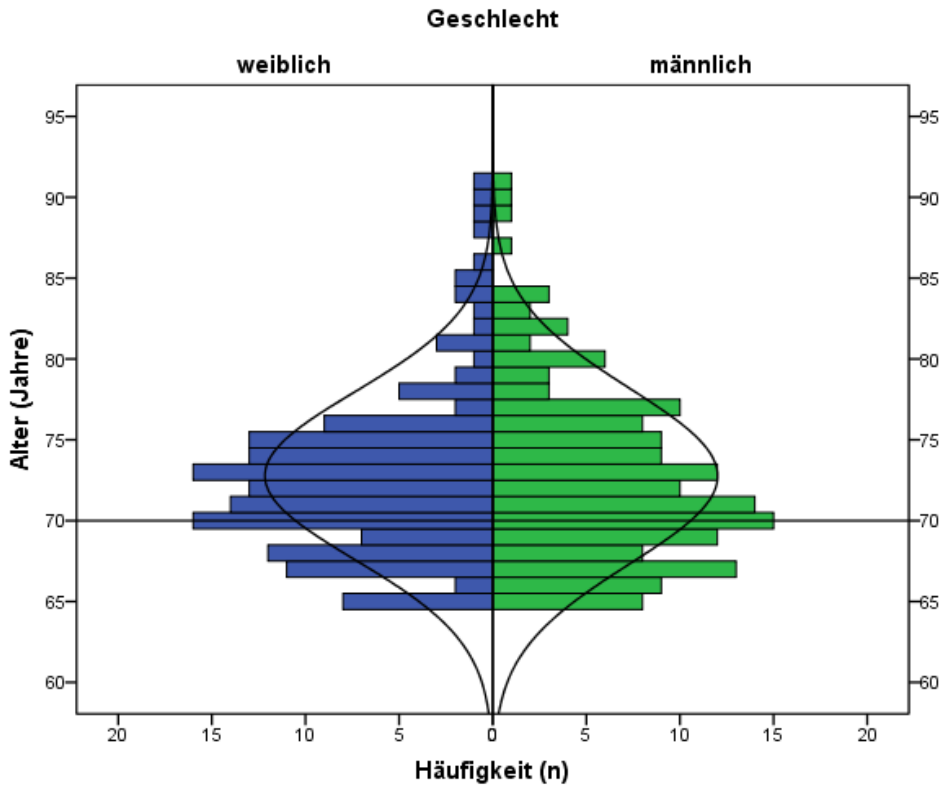

Abbildung 5 Altersstruktur der Stichprobe zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Vergleich zwischen den Geschlechtern. Kurven: Normalverteilungskurven als Vergleich, es liegt keine Normalverteilung vor. Eingezeichnete Linie: 70 Jahre als formale Altersgrenze für die Definition „geriatrischer Patient“.

Präoperative anthropometrische, gesundheitsbezogene und soziodemografische Basisdaten der Stichprobe im Vergleich zwischen Männern und Frauen werden in der Tabelle 3 (S. 50) wiedergegeben. Für einige wenige Patienten lagen nicht alle soziodemografischen Daten vor, sodass die entsprechend verminderte Fallzahl ebenfalls berichtet wird.

Die häufigsten Tumorerkrankungen in der Gesamtstichprobe waren das Ovarialkarzinom (17 %), das Nieren- (14 %) und Blasenkarzinom (12 %). Eine Beschreibung der onkologischen Charakteristika folgt unter 4.2.2 (S. 51 ff.).

Das operative Mortalitätsrisiko wurde gemäß der ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists) bei circa 50 % der Probanden mit Grad II (leichte Allgemeinerkrankung) und 44 % mit Grad III (schwere Allgemeinerkrankung) bewertet. Männer wurden häufiger mit Stufe III oder IV beurteilt als Frauen (59 % vs. 41 %, $p = 0{,}01$). Der Charlson Komorbiditätsindex ergab für etwa ein Drittel der Probanden ein Ein-Jahres-Mortalitätsrisiko von 26 %, entsprechend einem Punktwert von zwei. Ein weiteres Drittel wurde mit einem Mortalitätsrisiko von 85 %, entsprechend fünf oder mehr Punkten, bewertet. Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Beurteilung des Mortalitätsrisikos ($p = 0{,}08$). Der überwiegende Teil der Probanden war gemäß der physischen ECOG/WHO-Leistungsklassifikation (Eastern Cooperative Oncology Group/ World Health Organization) nicht oder nur geringfügig durch Krankheitssymptome beeinträchtigt (95 % Grad 0 und 1), auch hier zeigte sich kein Geschlechterunterschied. Den geriatrischen Grenzwert des BMI (Body-Mass-Index) für erhöhte Mortalität von 23 kg/m², nach Winter et al.(153), unterschritten 32 % der Frauen und 18 % der Männer. Eine Adipositas Grad 1 oder höher (BMI ≥ 30 kg/m²) lag bei 16,5 % der Frauen und 15,2 % der Männer vor. Der überwiegende Anteil (72 %) der Probanden lebte zum Zeitpunkt der Befragung nicht alleine, sondern mit weiteren Personen in einem Haushalt. Frauen lebten häufiger alleine als Männer (35 % vs. 22 %, $p < 0{,}01$). Etwa ein Viertel der Probanden war in den einfachen Aktivitäten des alltäglichen Lebens (ADL) eingeschränkt, wobei Frauen häufiger von einer Einschränkung betroffen waren (31 % vs. 17 %, $p < 0{,}01$). In den erweiterten Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) waren ca. 18 % der Probanden eingeschränkt. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Eine alltagsrelevante Mobilitätseinschränkung im Timed-Up-and-Go-Test (> 20 Sekunden) ergab sich für 5 % der Probanden, wobei Frauen häufiger betroffen waren als Männer (8 % vs. 2 %, $p < 0{,}05$). 70 % der Probanden hatten keinen akademischen Hochschulabschluss (Frauen 23 % vs. Männer 35 %, $p < 0{,}05$). Nur eine weibliche Probandin gab an, über keinerlei beruflichen Abschluss zu verfügen. Das Depressionsscreening ergab für 15 % der Probanden ein erhöhtes Risiko oder eine manifeste Depression (> 5 Punkte in der GDS), wobei sich kein signifikanter Geschlechterunterschied zeigte. Weniger als 10 % der Probanden betrieben zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen aktiven Nikotinkonsum.

Tabelle 3 Präoperative anthropometrische, gesundheitsbezogene und soziodemografische Basisdaten der Stichprobe.

	Total (n = 322, 100 %)	**Frauen (n = 158, 49,1 %)**	**Männer (n = 164, 50,9 %)**	**P-Wert**
Alter in Jahren,				p = 0,84
MW(± SD)	73 (± 5)	73 (± 5)	73 (± 5)	
Median	72	72	72	
25./75.Perz.	69,0/75,0	69/75	69/76	
Min.-Max.	65-91	65-91	65-91	
BMI in kg/m²,				p = 0,13
MW(± SD)	25,9 (± 4,1)	25,7 (± 4,7)	26,1 (± 3,6)	
Median	25,6	25,1	25,9	
25./75.Perz.	23,0/28,0	22,3/28,1	23,8/27,9	
Min.-Max.	17,1-43,2	17,1-43,2	17,2-37,7	
Tumorlokalisation*¹				
häufigste, n (%)	Ovarien: 56 (17,4)	Ovarien: 56 (35,4)	Blase: 30 (18,3)	
2. häufigste, n (%)	Nieren: 46 (14,3)	Nieren: 17 (10,8)	Nieren: 29 (17,7)	
3. häufigste, n (%)	Blase: 38 (11,8)	Pankreas: 15 (9,5)	Kolon: 22 (13,4)	
ASA -Status (I-IV) *²				p = 0,03
I, n (%)	13 (4,0)	5 (3,2)	8 (4,9)	p = 0,41
II, n (%)	166 (51,6)	94 (59,5)	72 (43,9)	p = 0,09
III, n (%)	142 (44,1)	58 (36,7)	84 (51,2)	p = 0,03
IV, n (%)	1 (0,3)	1 (0,6)	0	
CKI (Punkte) *³				p = 0,08
2, n (%)	122 (37,9)	70 (44,3)	52 (31,7)	p = 0,10
3 bis 4, n (%)	90 (28,0)	37 (23,4)	53 (32,3)	p = 0,09
5 und mehr, n (%)	110 (34,2)	51 (32,2)	59 (36,0)	p = 0,45
ECOG (0-3) *²				p = 0,95
0, n (%)	306 (95,0)	150 (94,9)	156 (95,1)	p = 0,73
1, n (%)	13 (4,0)	7 (4,4)	6 (3,7)	p = 0,78
2, n (%)	3 (0,9)	1 (0,6)	2 (1,2)	p = 0,56
3, n (%)	0	0	0	
Timed-up-and-go-Test > 20 Sekunden, n (%)	15 (4,8) *(n = 312)*	12 (7,8) *(n = 153)*	3 (1,9) *(n = 159)*	p = 0,01
Anämie, n (%)	118 (37,1) *(n = 318)*	47 (29,7)	71 (44,4) *(n = 160)*	p < 0,01
Fatigue Symptome, n (%)	97 (31,6) *(n = 307)*	60 (40,3) *(n = 149)*	37 (23,4) *(n = 158)*	p < 0,01
Einschränkung in ADL, n (%)	77 (24,0) *(n = 321)*	49 (31,2) *(n = 157)*	28 (17,1)	p < 0,01
Einschränkung in IADL, n (%)	60 (18,6) *(n = 321)*	23 (14,6) *(n = 157)*	37 (22,6)	p = 0,07
Pflegebedürftig, n (%)	20 (6,3) *(n = 316)*	13 (8,4) *(n = 155)*	7 (4,3) *(n = 161)*	p = 0,14
Alleine lebend, n (%)	90 (28,0) *(n = 560)*	55 (34,8) *(n = 158)*	35 (21,5) *(n = 402)*	p = 0,01
Hochschulabschluss, n (%)	87 (29,9) *(n = 291)*	32 (23,4) *(n = 137)*	55 (35,7) *(n = 154)*	p = 0,02
GDS ≥ 5 Punkte, n (%)	47 (14,9) *(n = 316)*	27 (17,5) *(n = 154)*	20 (12,3) *(n = 162)*	p = 0,92
Aktiver Nikotinkonsum, n (%)	27 (8,4)	13 (8,2)	14 (8,5)	p = 0,20

MW, Mittelwert. SD, Standard Deviation. BMI, Body-Mass-Index. ASA, American Society of Anaesthesiologists operatives Mortalitätsrisiko. *CKI*, Charlson Komorbiditätsindex. *ECOG*, Eastern Cooperative Oncology Group Einteilung der präoperativen Leistungsfähigkeit. *GDS*, Geriatric Depression Scale, *ADL,* Activities of Daily Living. *IADL*, Instrumental Activities of Daily Living.

*¹ Nur ein Malignom pro Patient.

*² Ausschlusskriterium: Präoperative Lebenserwartung ≤ 2 Monaten oder eine Notfallbehandlung

*³ Keine Probanden mit einem Punktewert von unter 2.

4.2.2 Onkologische Charakteristika und Mortalität

Bei der Stichprobe handelt es sich um eine onkologisch heterogene Gruppe. Insgesamt finden sich 19 verschiedene Entitäten mit unterschiedlichen Prognosen, in Hinblick auf die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate und mit unterschiedlich fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Die häufigsten Entitäten in der Gesamtstichprobe waren das Ovarialkarzinom (n = 56, 17 %), gefolgt vom Nieren- (n = 46, 14 %) und Blasenkarzinom (n = 38, 12 %). Die häufigsten Entitäten bei Frauen waren das Ovarialkarzinom (n = 56, 35,4 %), das Nierenkarzinom (n = 17, 10,8 %) und das Pankreaskarzinom (n = 15, 9,5 %), siehe Abbildung 6. Bei Männern waren die häufigsten Entitäten das Blasenkarzinom (n = 30, 18,3 %), das Nierenkarzinom (n = 29, 17,7 %) und das Kolonkarzinom (n = 22, 13,4 %), siehe Abbildung 7 (S. 52).

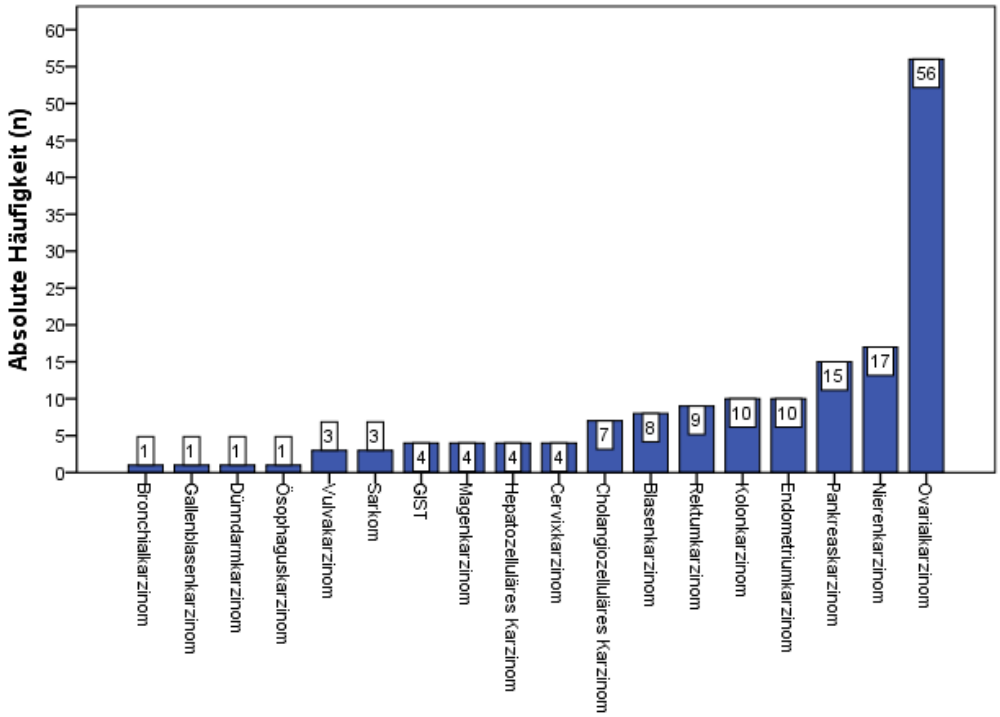

Abbildung 6 Häufigkeiten der verschiedenen Tumorerkrankungen bei weiblichen Probanden (n = 158). Angegebene Zahlen: absolute Häufigkeiten. *GIST*, gastrointestinaler Stroma-Tumor.

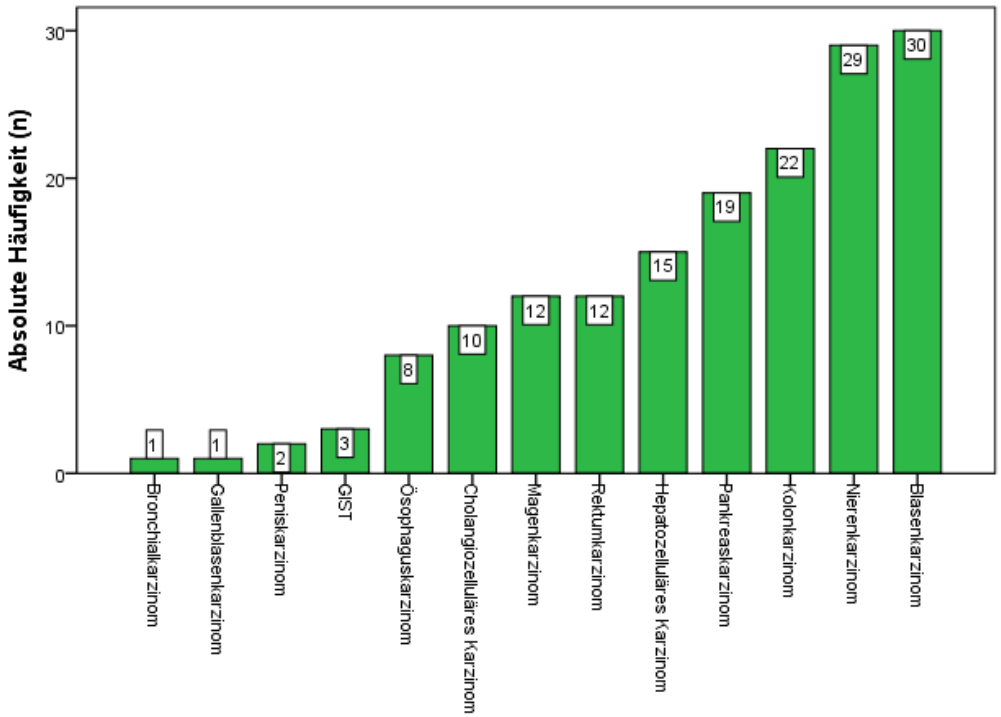

Abbildung 7 Häufigkeiten der verschiedenen Tumorerkrankungen bei männlichen Probanden (n = 164). Angegebene Zahlen: absolute Häufigkeiten. *GIST*, gastrointestinaler Stroma-Tumor.

Zusätzlich zu den Lokalisationen der Tumorentitäten ist auch die durchschnittliche Prognose der jeweiligen Entität von klinischer Bedeutung. Im Folgenden werden daher die onkologischen Entitäten in Prognosegruppen, getrennt nach relativer Fünf-Jahres-Überlebensrate, beschrieben (siehe Abb. 8 S. 53 und Tab. 5 S. 57). Es wurde hierbei eine Gruppe mit schlechter Prognose (< 34 % relative Fünf-Jahres-Überlebensrate) von einer Gruppe mit mittlerer (34 – 66 %) und einer Gruppe mit guter Prognose (> 66 %) unterschieden. Die Geschlechterverteilung zwischen den drei Kategorien war ausgeglichen, mit Ausnahme der Gruppe mit mittlerer Prognose (Männer 65,7 %, p = 0,001). Alter und BMI zeigten sich zwischen den Gruppen ebenso nahezu gleichverteilt. Probanden mit einer Tumorentität mit schlechter Prognose erhielten im Vergleich zu solchen mit mittlerer oder guter Prognose häufiger neoadjuvante Chemotherapien und sehr invasive Eingriffe (p = 0,004 und p < 0,001). Neoadjuvante Radiotherapien wurden häufiger bei Probanden mit mittlerer Prognose durchgeführt (p = 0,001), in dieser Gruppe befanden sich 52 % Probanden mit kolorektalem Karzinom. ASA- und ECOG/WHO-Status zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den Prognosegruppen (p = 0,66 und p = 0,87). Probanden mit einer schlechteren Prognose wiesen im Vergleich zu Probanden mit mittlerer und guter Prognose jedoch häufiger einen höheren Charlson-Komorbiditätsindex von über drei

Punkten (69 % vs. 59 % und 48 %, p = 0,03) auf. Einschränkungen in einfachen und erweiterten Aktivitäten des täglichen Lebens betrafen alle Prognosegruppen gleichermaßen mit 20 – 30 % respektive 15 – 20 % (p = 0,25 und p = 0,51). Ebenso wurde kein Unterschied in der Häufigkeit von mäßiger bis starker Fatigue als Symptom oder ein auffälliges Depressionsscreening gefunden (p = 0,79 und p = 0,87). Eine Anämie wurde insgesamt häufiger bei Probanden mit schlechter und mittlerer Prognose ermittelt (38 % und 43 % vs. 25 %, p = 0,06). Nach drei Monaten verstarben insgesamt 16 Probanden (5,0 %), hiervon aus der schlechtesten Prognosegruppe n = 13 (8,4 % von n = 155) der Probanden, aus der mittleren Gruppe ein Proband (1 % von n = 102) und aus der besten Prognosegruppe 2 Probanden (3 % von n = 65). Nach zwölf Monaten waren insgesamt n = 73 Probanden (22,7 %) verstorben, hiervon aus der Gruppe mit schlechtester Prognose n = 45 (29 %) der Probanden, mit mittlerer n = 19 (18,6 %) und mit guter Prognose n = 9 (13,8 %).

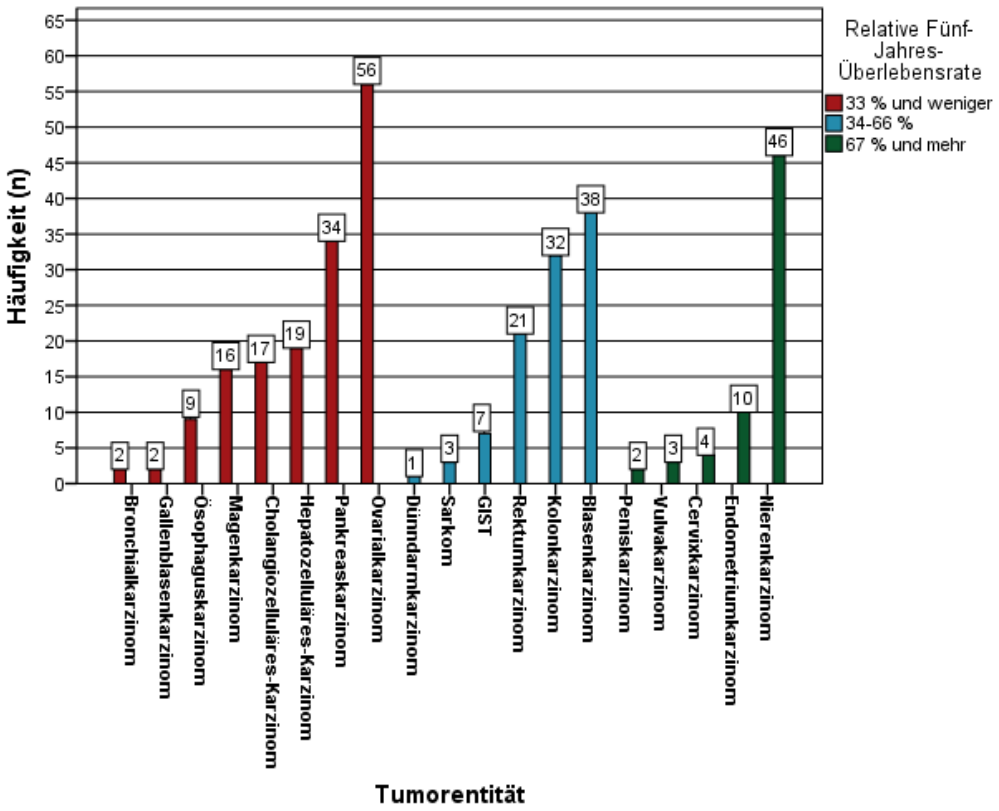

Abbildung 8 Einteilung der Tumorentitäten anhand der relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate (n = 322). Farblich getrennte Darstellung in Gruppen nach relativer Fünf-Jahres-Überlebensrate. *GIST*, gastrointestinaler Stromatumor. Nur eine Entität pro Proband.

Die komplexen TNM-Tumorstadien wurden für die Auswertung, wie unter 3.2.3 (S. 41) hinterlegt, dichotomisiert und liegen für n = 318 Probanden vor. 41 % der Probanden befanden sich in einem lokal begrenzten Stadium, 59 % in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Prozentual am häufigsten in fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien waren Ovarialkarzinome (85,7 % der Fälle) und Pankreaskarzinome (90,3 % der Fälle). Eine moderate bis schwere Fatigue betraf im lokalen Tumorstadium ca. 21 % und in fortgeschrittenen Stadien 27 % der Probanden. Eine Anämie lag gemäß dem Hämoglobinwert für 20 % versus 28 % der Probanden vor. Den geriatrischen Cut-off für Untergewicht von 23 kg/m² unterschritten in lokalen Stadien 16 % der Probanden und in fortgeschrittenen Stadien 31 % der Probanden. Die Mortalität lag für Patienten mit lokal begrenztem Tumorstadium nach drei Monaten bei 3,8 % (n = 5) und nach zwölf Monaten bei 11,5 % (n = 15). Lag bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vor, betrug die Mortalität nach drei Monaten 6 % (n = 11) und nach zwölf Monaten 31 % (n = 58). Der Unterschied zwischen den Tumorstadien in Bezug auf die Mortalität war nach drei Monaten nicht signifikant ($p = 0,9$) und nach zwölf Monaten signifikant ($p \leq 0,001$).

Etwa ein Viertel (n = 79) der Probanden erhielt eine neoadjuvante Radio- oder Chemotherapie. Neoadjuvante Chemotherapien wurden insgesamt 61-mal administriert. Am häufigsten bekamen Probanden mit Ovarialkarzinom oder kolorektalem Karzinom eine Chemotherapie (jeweils ca. 31 % der n = 61 Probanden mit neoadjuvanter Chemotherapie). Eine präoperative Radiotherapie wurde insgesamt 18-mal durchgeführt, am häufigsten bei Probanden mit Rektumkarzinom (9 der 18 Probanden mit neoadjuvanter Radiotherapie). Probanden mit Blasen- oder hepatozellulärem Karzinom erhielten am zweithäufigsten eine Radiotherapie (je 2 Probanden).

Insgesamt wurden 26 verschiedene operative Eingriffe durchgeführt, wobei jeweils nur ein Eingriff pro Patient gelistet wird. Am häufigsten erfolgten, ähnlich der Verteilung der Tumorentitäten, die Längslaparotomie mit Lymphadenektomie (n = 53, 16,5 %) und die Nephrektomie (n = 44, 13,6 %), gefolgt von der Hemihepatektomie oder Leberteilresektion (n = 42, 13,0 %). In Tabelle 4 kann die Zuordnung des operativen Verfahrens zur Einschätzung des Schweregrades nachvollzogen werden. Die Beurteilung der Invasivität wurde vom Anästhesisten präoperativ durchgeführt.

Tabelle 4 Übersicht über die durchgeführten operativen Eingriffe und ihre Zuordnung zum Schweregrad anhand der erwarteten Invasivität.

Moderate Invasivität (n = 14, 4,3 %)	**Hohe Invasivität (n = 93, 28,3 %)**	**Sehr hohe Invasivität (n = 215, 66,7 %)**
Transurethrale Resektion an der Blase (TUR-B), n = 6	Nephrektomie, n = 44	Längslaparotomie mit Lymphadenektomie, n = 53
Stomaanlage und -rückverlagerung, n = 5	Hemikolektomie, n = 10	Hemihepatektomie oder Leberteilresektion, n = 42
Radio-Frequenz-induzierte Thermoablation (RITA), n = 1	Sigmaresektion, n = 9	Pankreasresektion nach Kausch-Whipple oder pyloruserhaltend (PPPD), n = 34
Harnleiterresektion, n = 1	Sonstige (nicht näher bezeichnet), n = 6	Zystektomie, n = 31
Sonstige (nicht näher bezeichnet), n = 1	Lobektomie der Lunge, n = 6	Rektumexstirpation, n = 19
	Hysterektomie, n = 8	Gastrektomie, n = 18
	Dünndarmteilresektion, n = 3	Ösophagusresektion, n = 9
	Lymphadenektomie, n = 3	Tumordebulking, n = 8
	Diagnostische oder Staging-Laparoskopie, n = 2	Sonstige (nicht näher bezeichnet), n = 1
	Adnektomie, n = 1	
	Vulvektomie, n = 1	

Jeweils nur ein Eingriff pro Patient. Einschätzung des Schweregrades der Operation präoperativ durch den Anästhesisten.

4.3 Allgemeine Deskription der Handgreifkraft der Stichprobe

Präoperative Handgreifkraftwerte liegen für 322 Probanden vor (n = 158 Frauen und n = 164 Männer) und beziehen sich stets auf den Mittelwert aus drei Messungen der dominanten Hand (siehe Methodik Absatz 3.2.1). Die Mehrzahl der Probanden waren Rechtshänder (n = 300, 93 %), dies traf für Frauen und Männer gleichermaßen zu (94 % vs. 93 %). Abbildung 9 (S. 56) und Tabelle 5 (S. 57), geben eine Übersicht über die Handgreifkraftwerte der Stichprobe, im Vergleich zwischen den Geschlechtern und Altersgruppen. Zum besseren Verständnis sind adjustierte Normwerte angegeben. Die Handgreifkraft zeigte sich für das Gesamtkollektiv in der Testung nicht normalverteilt, getrennt für die Geschlechter jedoch normalverteilt.

Insgesamt hatten Frauen eine geringere Handgreifkraft als Männer (22,0 ± 5,3 kg vs. 34,5 ± 8,9 kg, $p < 0{,}001$). Ältere Probanden zeigten eine geringere Handgreifkraft als jüngere. Dies trifft für beide Geschlechter zu. Der Unterschied zwischen ≤ 70-jährigen und ≥ 80-jährigen Probanden ist bei Männern größer als bei Frauen gleichen Alters (10,7 kg vs. 7,1 kg).

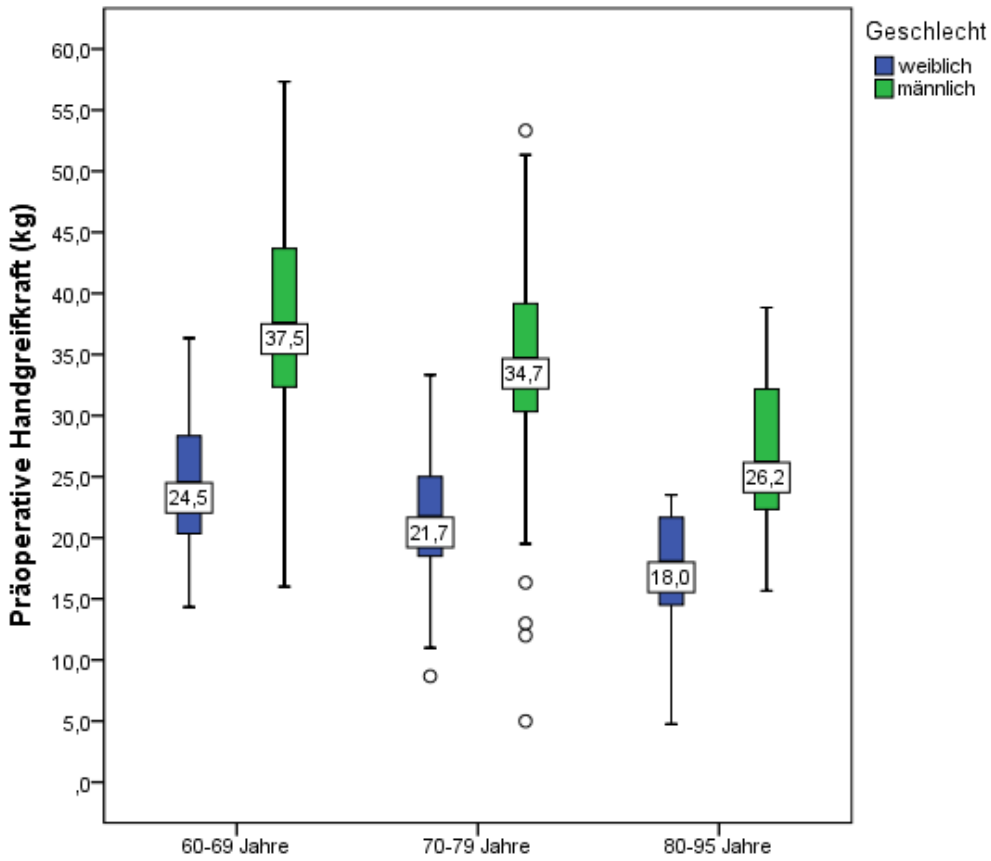

Abbildung 9 Einteilung der Handgreifkraft nach Geschlecht und Altersgruppen entsprechend den Normwerten von Günther et al. Zahlen: Median. Anzahl der Probanden: 60 – 69 Jahre n = 90, 70 – 79 Jahre n = 196, ≥ 80 Jahre n = 36.

Tabelle 5 Übersicht der präoperativen Handgreifkraftwerte im Vergleich zwischen Frauen und Männern. Vergleich mit adjustierten kaukasischen Normwerten nach Günther et al(76).

	Total (n = 322)	**Frauen (n = 158, 49,1 %)**	**Männer (n = 164, 50,9 %)**	**P-Wert**
Handgreifkraft in kg,				
MW (± SD)	28,4 (± 9,6)	22,0 (± 5,3) ***	34,5 (± 8,9) ***	p < .01
Median	27,0	22,1	34,7	p < .01
25./75. Perzentile	21,3/35,0	18,3/25,7	29,7/39,6	
Min.-Max.:	4,8-57,3	4,8-36,3	5,0-57,3	
Altersgruppen gemäß Günther et al.				
60 – 69 Jahre,				
MW ± SD)	31,7 (± 10,3)	24,1 (± 5,4) ***	37,9 (± 9,1) ***	p < .01
Median	30,3	24,5	37,5	
Min.-Max.	14,3-57,3	14,3-36,3	16,0-57,3	
(Normbereich*[1])		(21-31)	(38-52)	
	n = 90	*n = 40*	*n = 50*	
70 – 79 Jahre,				
MW (± SD)	27,8 (± 9,0)	21,9 (± 4,7) ***	34,3 (± 8,2) ***	p < .01
Median	26,5	21,7	34,7	
Min.-Max.	5,0-53,3	8,7-33,3	5,0-53,3	
(Normbereich*[1])		(17-25)	(29-47)	
	n = 196	*n = 103*	*n = 93*	
≥80 Jahre,				
MW (± SD)	23,0 (± 8,1)	17,0 (± 5,8) ***	27,3 (± 6,7) ***	p < .01
Median	22,5	18,0	26,2	
Min.-Max.	4,8-38,8	4,8-23,5	15,7-38,8	
(Normbereich*[1])		(12-20)	(23-39)	
	n = 36	*n = 15*	*n = 21*	

MW, Mittelwert. *SD*, Standard Deviation., *Min.-Max.*, Minimum und Maximum. *[1] Jeweils MW ± 1SD. Zur besseren Übersicht werden nur die Normbereiche für die rechte Hand angegeben.

4.4 Allgemeine Deskription der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Stichprobe

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) liegen präoperativ für n = 322 Probanden, nach drei Monaten für n = 224 und nach zwölf Monaten für n = 192 Probanden vor. Die Abbildungen 10 und 11 (S. 58 f.) und Tabellen 6 und 7 (S. 59 f.) geben eine Übersicht über die Lage- und Streuungsmaße der HRQoL zu den drei Zeitpunkten und deren absolute Veränderung zwischen den präoperativen Werten und den Nachbefragungen.

Die absoluten Werte sowie deren Änderungsraten nach drei und zwölf Monaten zeigten sich für die Gesamtstichprobe und für Männer und Frauen getrennt nicht normalverteilt. Für die absolute HRQoL finden sich in der Gesamtstichprobe Mittelwerte von 55,4 Punkten präoperativ, 56,1 Punkten nach drei Monaten und 61,5 Punkten nach zwölf Monaten (Skala von 0 bis 100 Punkten). Die Messwerte streuen mit einer Standardabweichung zwischen 21 und 28 Punkten breit um die jeweiligen Mittelwerte.

Die HRQoL ändert sich im Mittelwert nach drei Monaten minimal um -0,2 Punkte (Männer +0,9 Punkte, Frauen -0,3 Punkte) und nach zwölf Monaten nur geringfügig um + 1,7 Punkte (Männer +4,0 Punkte, Frauen +1,1 Punkte). Es findet sich eine große Spannweite der Veränderung: Für das Gesamtkollektiv ergaben sich Änderungen zwischen -66,7 und +83,3 Punkten nach drei Monaten und zwischen -100 und +83,3 Punkten nach zwölf Monaten.

Zwischen den Altersgruppen ≥ 60 Jahren, ≥ 70 Jahren und ≥ 80 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der absoluten HRQoL oder ihrer Änderung nach drei und zwölf Monaten. Probanden < 80 Jahren zeigten im postoperativen Verlauf eine Verbesserung der Lebensqualität zwischen 5 und 10 Punkten und Probanden ≥ 80 Jahren blieben mit Änderungen zwischen 2 und 3 Punkten relativ konstant (siehe Tab. 6, S. 59). Es ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Tab. 7, S. 60).

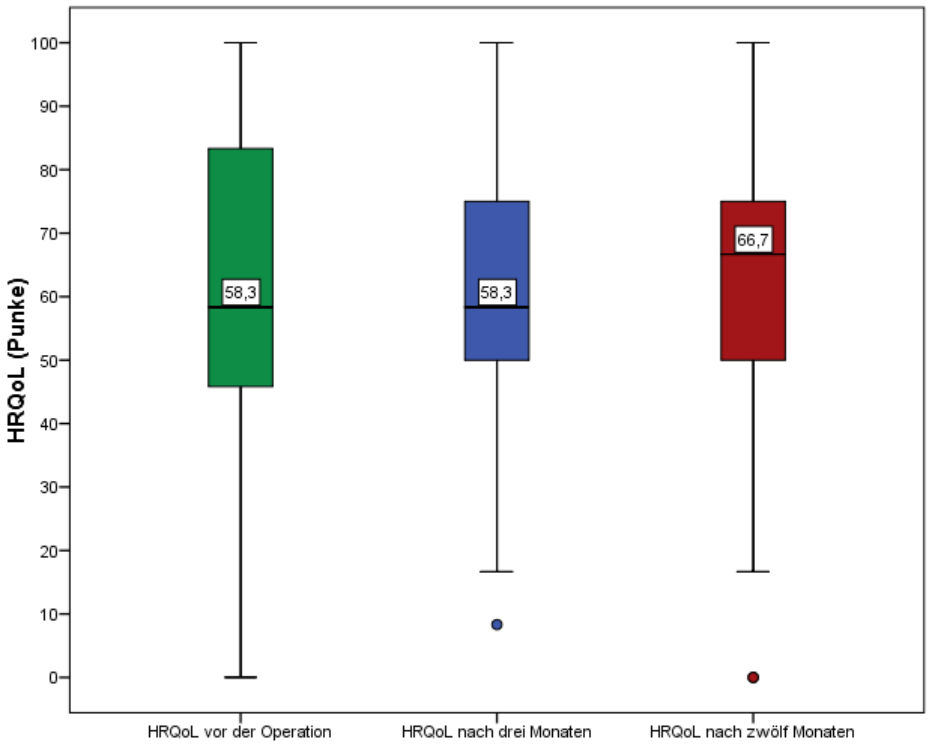

Abbildung 10 Die absolute HRQoL in Punkten vor der Operation (n = 322) sowie nach drei (n = 224) und zwölf (n = 192) Monaten im Verlauf. Zahlen: Median. *HRQoL*, Health-Related Quality of Life.

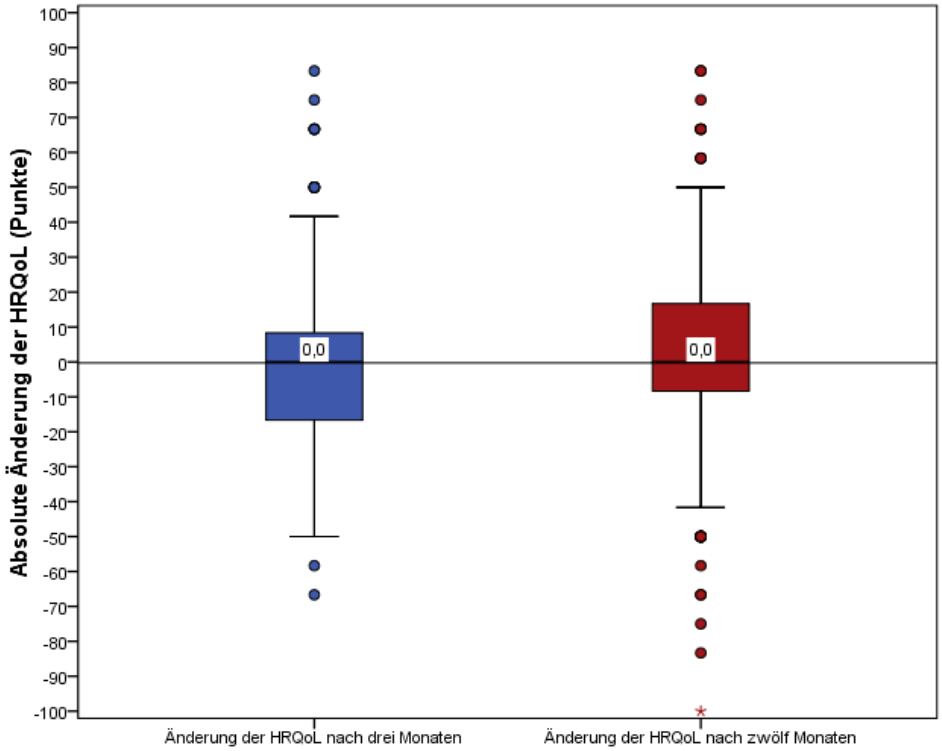

Abbildung 11 Die absolute Änderung der HRQoL in Punkten nach drei (n = 224) und zwölf (n = 192) Monaten im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Zahlen: Median (gerundet auf eine Nachkommastelle). *HRQoL,* Health-Related Quality of Life.

Tabelle 6 Die HRQoL zu den drei Erfassungszeitpunkten im Vergleich zwischen den Altersgruppen

	60 – 69 Jahre,	**70 – 79 Jahre,**	**≥8 0 Jahre,**	**P-Wert**
HRQoL präoeprativ (Punkte),				
MW (± SD)	56,4 (± 27,5)	54,1 (± 23,1)	60,2 (± 19,9)	.29
Min.-Max.	0-100	0-100	0-100	
	(n = 90)	*(n = 196)*	*(n = 36)*	
HRQoL nach drei Monaten (Punkte),				
MW (± SD)	57,8 (± 24,9)	55,0 (± 19,8)	58,0 (± 21,3)	.50
Min.-Max.	0-100	0-100	0-91,7	
(n = 224)	*(n = 63)*	*(n = 139)*	*(n = 22)*	
HRQoL nach zwölf Monaten (Punkte),				
MW (± SD)	65,9 (± 22,9)	60,1 (± 21,9)	57,4 (± 24,1)	.11
Min.-Max.	16,7-100	0-100	0-100	
(n = 192)	*(n = 56)*	*(n = 118)*	*(n = 18)*	

HRQoL, Health-Related Quality of Life. *MW*, Mittelwert. *SD*, Standard Deviation.

Tabelle 7 Übersicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) im Vergleich zwischen Frauen und Männern.

	Total (n = 322)	**Frauen (n = 158, 49,1 %)**	**Männer (n = 164, 50,9 %)**	**P-Wert**
HRQoL präoperativ in Punkten,				
MW (± SD)	55,4 (± 24,1)	52,6 (± 24,3)	58,1 (± 23,7)	.08
Median	58,3	50,0	58,3	
25./75.Perz.	41,7/75,0	41,7/66,7	41,7/75,0	
Min.-Max.	0,0-100,0	0,0-100,0	0,0-100,0	
Befragung nach drei Monaten, n (%)	224	111 (49,6)	113 (50,4)	
HRQoL in Punkten,				
MW (±SD)	56,1 (± 21,5)	55,0 (± 22,0)	57,2 (± 21,0)	.31
Median	50,0	50,0	66,7	
25./75.Perz.	41,7/66,7	33,3/66,7	41,7/75,0	
Min.-Max.	0,0 - 100,0	0,0 - 100,0	0,0 - 100,0	
Absolute Änderung der HRQoL in Punkten,				
MW (± SD)	-0,2 (± 26,4)	0,9 (± 26,1)	-1,3 (± 26,7)	.71
Median	0,0	0,0	0,0	
25./75.Perz.	-16,7/16,7	16,7/16,7	-16,7/16,7	
Min.-Max.	-66,7 - 83,3	-50,0 - 83,3	-66,7 - 66,7	
Befragung nach zwölf Monaten, n (%)	192	93 (48,4)	99 (51,6)	
HRQoL in Punkten,				
MW (± SD)	61,5 (± 22,5)	61,3 (± 21,7)	61,8 (± 23,3)	p = .72
Median	66,7	66,7	66,7	
25./75.Perz.	50,0/81,3	50,0/79,2	50,0/83,3	
Min.-Max.	0,0 - 100,0	16,7 - 100,0	0,0 - 100,0	
Absolute Änderung der HRQoL in Punkten,				
MW ± SD)	1,7 (± 28,1)	4,0 (± 26,5)	-0,5 (± 29,6)	p = .23
Median	0,0	0,0	0,0	
25./75.Perz.	-16,7/16,7	-16,7/16,7	-16,7/16,7	
Min.-Max.	-100 - 83,3	-50,0 - 83,3	-100,0 - 83,3	

HRQoL, Health-Related Quality of Life. *MW*, Mittelwert. *SD*, Standard Deviation.

4.5 Ergebnisse zur Beantwortung der Forschungsfrage

Die Forschungsfrage, wie unter 1.1 formuliert, lautet:

Ist die präoperative Handgreifkraft mit der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten assoziiert?

Um die Forschungsfrage zu beantworten, werden zunächst die Ergebnisse der bivariaten Korrelationen zwischen der präoperativen Handgreifkraft und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) nach drei und zwölf Monaten dargestellt. Im Anschluss folgt jeweils das Ergebnis der Varianzanalyse unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren auf die HRQoL.

4.5.1 Die Handgreifkraft und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach drei Monaten

Insgesamt standen für die bivariaten Korrelationsanalysen nach drei Monaten n = 224 Probanden zur Verfügung (Tab. 8). In der Gesamtstichprobe ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation der präoperativen Handgreifkraft mit der HRQoL und ihrer absoluten Änderung nach drei Monaten. Werden die Geschlechter getrennt betrachtet, zeigte sich bei den Männern eine signifikante schwache negative Korrelation zur absoluten Änderung der HRQoL. Abbildung 12 (S. 62) gibt das entsprechende Streudiagramm mit der Regressionsgeraden für die Gesamtstichprobe und Abbildung 13 (S. 62) mit den getrennt dargestellten Regressionsgeraden beider Geschlechter wieder.

Tabelle 8 Übersicht über die bivariaten Spearman's Rang-Korrelationen von präoperativer Handgreifkraft (HK) und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach drei Monaten.

Variablen	**Total** (n = 224)	**Frauen** (n = 111)	**Männer** (n = 113)
HK präoperativ (kg) vs. **HRQoL nach drei Monaten** (Punkte)	Rs = -0,02 Rs² = 0,004 p = 0,81	Rs = -0,05 Rs² = 0,003 p = 0,59	Rs = -0,08 Rs² = 0,006 p = 0,38
HK präoperativ (kg) vs. **absolute Änderung der HRQoL nach drei Monaten** (Punkte)	Rs = -0,08 Rs² = 0,006 p = 0,21	Rs = 0,038 Rs² = 0,0014 p = 0,70	**Rs = -0,19** **Rs² = 0,036** **p = 0,05**

HK, Handgreifkraft. *HRQoL,* Health-Related Quality of Life. *Rs*, Korrelationskoeffizient nach Spearman.

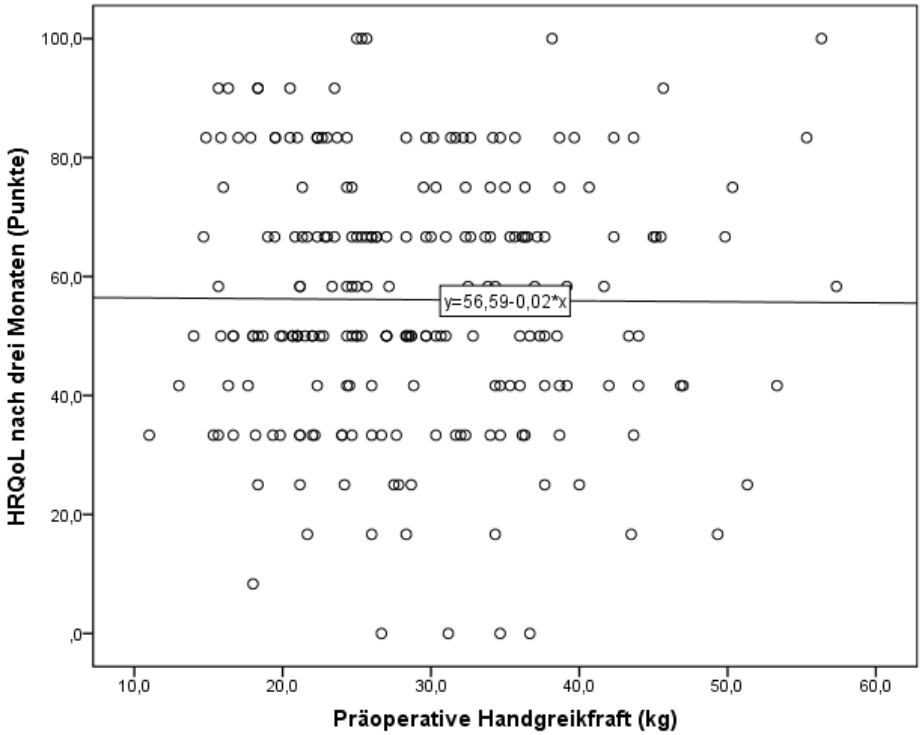

Abbildung 12 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach drei Monaten für beide Geschlechter zusammen (n = 224). *HRQoL,* Health Related Quality of Life. Spearmans Rs = -0,02; Rs² = 0,004; p = 0,81.

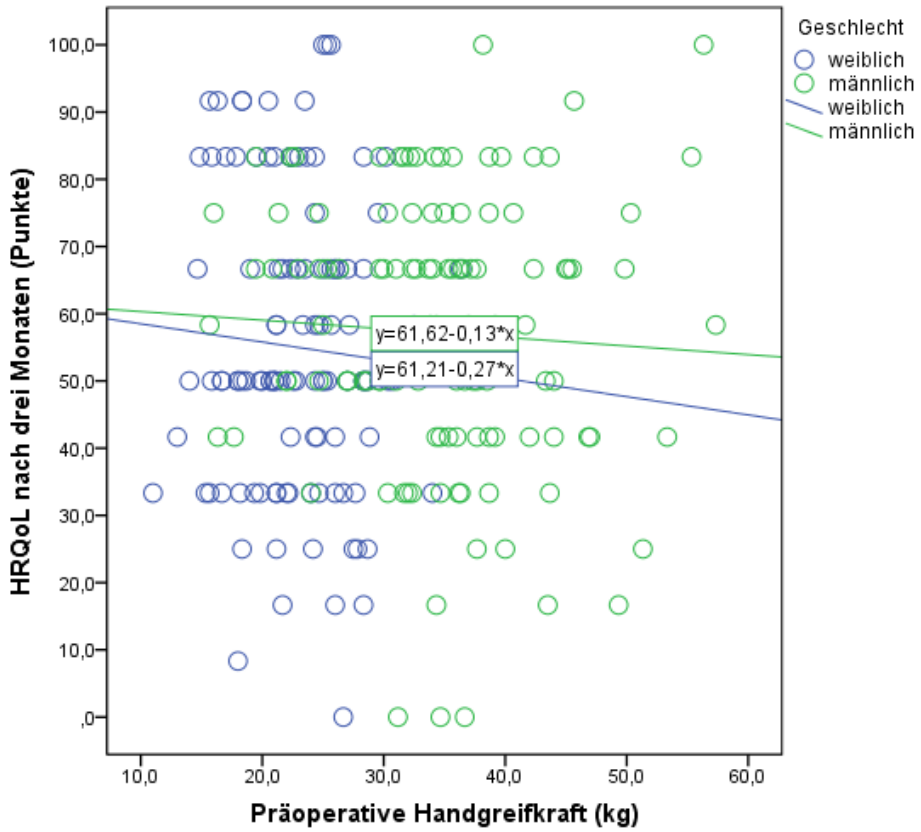

Abbildung 13 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach drei Monaten, getrennt nach den Geschlechtern (n = 224, n = 111 Frauen, n = 113 Männer). *HRQoL,* Health Related Quality of Life. Frauen: Spearmans Rs = -0,05; Rs² = 0,003; p = 0,59. Männer: Rs = -0,08; Rs² = 0,006; p = 0,38.

Um neben der dargestellten bivariaten Korrelation zwischen der Handgreifkraft und der HRQoL nach drei Monaten auch den Einfluss anderer wichtiger Einflussfaktoren auf die HRQoL einschätzen zu können, wurde ein allgemeines lineares Modell erstellt (siehe auch Methodik 3.3 (S. 42 ff.).

Als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die HRQoL nach drei Monaten wurden anhand bivariater Tests folgende sieben Variablen identifiziert: die Prognosegruppe (nach relativer Fünf-Jahres-Überlebensrate), das dichotome Tumorstadium (lokal begrenzt oder fortgeschritten bzw. metastasiert), der ASA-Status (I – II vs. III – IV), der CKI (Charlson Komorbiditätsindex, ≤ 3 vs. > 3 Punkten), eine Einschränkung der ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens < 100 vs. 100 Punkten), das Vorliegen einer relevanten Fatigue-Symptomatik und ein pathologisches GDS-Ergebnis (Geriatrische Depressionsskala ≤ vs. > 5 Punkten). Folgende 14 Variablen waren nicht signifikant mit der HRQoL nach drei Monaten assoziiert: das Alter, der BMI, die Größe, das Gewicht, das Serum-Albumin, die Tumorentität, der Schweregrad der Operation, das ECOG/WHO-Stadium für körperliche Fitness, eine Anämie, der Timed-Up-and-Go-Test, Einschränkungen in den IADL (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), das Vorliegen eines akademischen Hochschulabschlusses und die Tatsache, ob ein Proband alleine oder in Gesellschaft lebte. Die sieben identifizierten Einflussgrößen und die präoperative Handgreifkraft wurden anschließend in das allgemeine lineare Modell eingefügt. Aufgrund weiterer fehlender Daten in oben genannten Variablen standen für die Analyse n = 211 Probanden zur Verfügung (94 % der n = 224 Probanden mit HRQoL-Daten). In dem berechneten allgemeinen linearen Modell wurde, nach Berücksichtigung der genannten Einflussgrößen, keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Handgreifkraft und der HRQoL nach drei Monaten nachgewiesen (Parameterschätzung: Regressionskoeffizient B = -0,17; p = 0,29). Das Gesamtmodell konnte 7,7 % der Gesamtvarianz der HRQoL-Werte erklären (R^2 = 0,12; korrigiertes R^2 = 0,077). Keiner der weiteren oben genannten Faktoren des Modells war in Anwesenheit der anderen unabhängig mit der HRQoL nach drei Monaten assoziiert.

Zusammenfassend lässt sich die Forschungsfrage zur Handgreikraft und HRQoL nach drei Monaten wie folgt beantworten: Die Handgreifkraft hat in Anwesenheit anderer Einflussgrößen keine unabhängige Assoziation zur HRQoL nach drei Monaten. Es konnten keine unabhängigen Einflussfaktoren auf die HRQoL nach drei Monaten identifiziert werden.

4.5.2 Die Handgreifkraft und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach zwölf Monaten

Zur Überprüfung der Forschungsfrage standen nach zwölf Monaten n = 192 Probanden zur Verfügung. Die durchgeführten bivariaten Korrelationen zwischen der präoperativen Handgreifkraft und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach zwölf Monaten konnten keinen statistischen Zusammenhang zwischen beiden Faktoren nachweisen (siehe Tab. 9). Es zeigte sich außerdem keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der präoperativen Handgreifkraft und der absoluten Änderung der HRQoL nach zwölf Monaten. Dies gilt in beiden Fällen auch für die geschlechtergetrennte Korrelation. Abbildung 14 (S. 65) zeigt das Streudiagramm mit der Regressionsgerade für die Gesamtstichprobe und Abbildung 15 (S. 65) mit den Regressionsgeraden beider Geschlechter.

Tabelle 9 Übersicht über die bivariaten Spearman's Rang-Korrelationen von präoperativer Handgreifkraft (HK) und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach zwölf Monaten.

Variablen	**Total (n = 192)**	**Frauen (n = 93)**	**Männer (n = 99)**
HK präoperativ (kg) vs. **HRQoL nach zwölf Monaten** (Punkte)	Rs = 0,09 Rs² = 0,081 p = 0,21	Rs = -0,04 Rs² = 0,0016 p = 0,71	Rs = 0,16 Rs² = 0,003 p = 0,12
HK präoperativ (kg) vs. **absolute Änderung der HRQoL nach zwölf Monaten** (Punkte)	Rs = -0,04 Rs² = 0,0016 p = 0,55	Rs = 0,08 Rs² = 0,0067 p = 0,44	Rs = -0,07 Rs² = 0,005 p = 0,49

HK, Handgreifkraft. *HRQoL,* Health-Related Quality of Life. *Rs*, Korrelationskoeffizient nach Spearman.

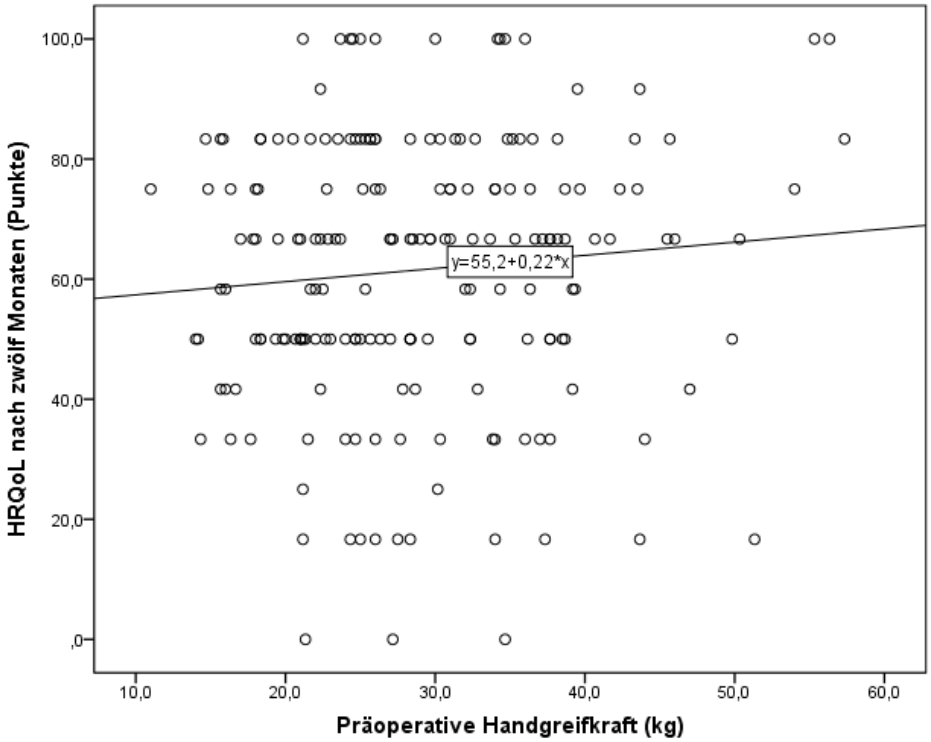

Abbildung 14 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach zwölf Monaten für beide Geschlechter zusammen (n = 192). *HRQoL,* Health Related Quality of Life. Spearmans Rs = 0,09; Rs² = 0,081; p = 0,21.

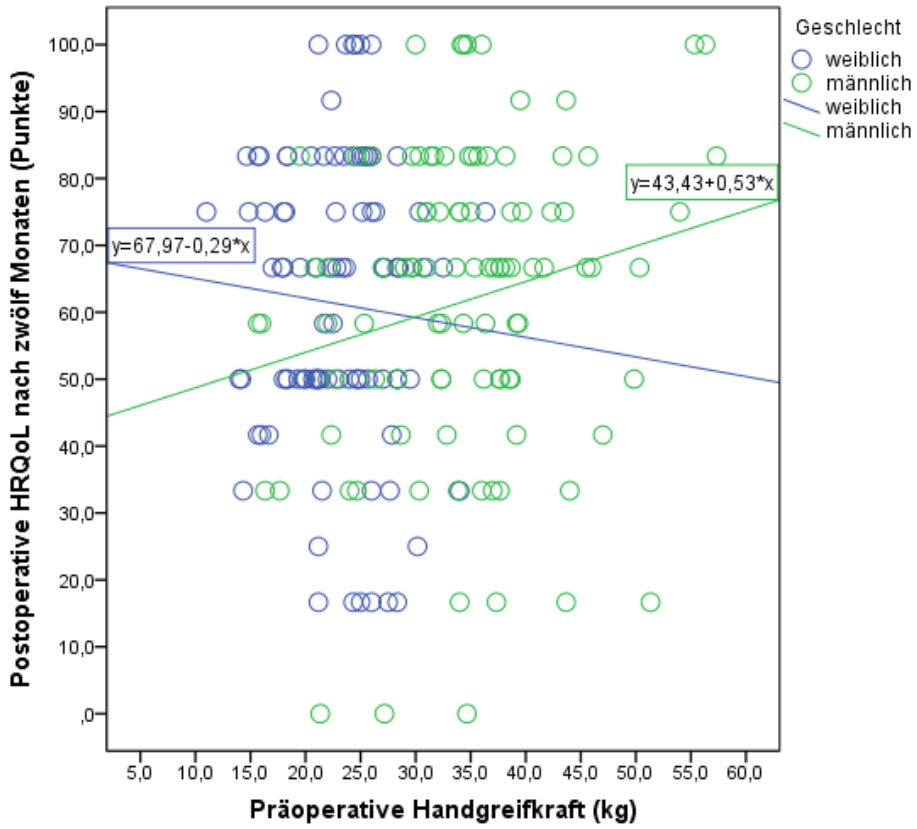

Abbildung 15 Streudiagramm der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach zwölf Monaten getrennt nach den Geschlechtern (n = 192, n = 93 Frauen, n = 99 Männer). *HRQoL,* Health Related Quality of Life. Frauen: Spearmans Rs = -0,040; Rs² = 0,0016; p = 0,71. Männer: Rs = 0,16; Rs² = 0,003; p = 0,12.

Auch nach zwölf Monaten sollte zur Überprüfung der bivariaten Korrelation zwischen der Handgreifkraft und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in Anwesenheit weiterer relevanter Einflussfaktoren, eine Varianzanalyse erstellt werden.

Bivariate Tests identifizierten folgende acht Variablen als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die HRQoL nach zwölf Monaten: Serum-Albumin, das dichotome Tumorstadium, der ASA-Status, der Charlson Komorbiditätsindex, der Schweregrad der Operation, eine Einschränkung der ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens), das Vorliegen einer relevanten Fatigue-Symptomatik und eines pathologischen GDS-Ergebnisses (Geriatrische Depressionsskala über fünf Punkten). Folgende 13 Faktoren waren nicht signifikant mit der HRQoL nach zwölf Monaten assoziiert: das Alter, der BMI, die Größe, das Gewicht, das Geschlecht, die Tumorprognosegruppe, die Tumorentität, das ECOG/WHO-Stadium für körperliche Fitness, eine Anämie, der Timed-Up-and-Go-Test, Einschränkungen in den IADL (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), das Vorliegen eines akademischen Hochschulabschlusses und die Tatsache, ob ein Proband alleine oder in Gesellschaft lebte. Die acht identifizierten Einflussgrößen sowie die präoperative Handgreifkraft und die Tumorprognosegruppe wurden anschließend in das allgemeine lineare Modell eingefügt. Die Tumorprognosegruppe wurde als einzige Variable aufgenommen, obwohl sie bivariat nicht signifikant mit der HRQoL nach zwölf Monaten assoziiert war (Kruskal-Wallis-Test $p = 0{,}84$), siehe Methodik S. 44. Insgesamt standen für die Analyse, aufgrund weiterer fehlender Daten in oben genannten Variablen, $n = 161$ Probanden zur Verfügung (84 % der $n = 192$ Probanden mit Daten zur HRQoL).

In dem durchgeführten allgemeinen linearen Modell wurde unter Berücksichtigung der genannten Einflussgrößen keine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Handgreifkraft und der HRQoL nach zwölf Monaten nachgewiesen (Regressionskoeffizient $B = -0{,}26$, $p = 0{,}21$). Das Gesamtmodell konnte 14,4 % der Gesamtvarianz der HRQoL-Werte erklären ($R^2 = 0{,}213$; korrigiertes $R^2 = 0{,}144$). Von den weiteren Einflussfaktoren war lediglich der ASA-Status signifikant mit der HRQoL nach zwölf Monaten assoziiert (Zwischensubjekteffekte: $p = 0{,}04$). Ein ASA-Status III oder IV ging im Vergleich zu einem Status I – II mit einer schlechteren HRQoL einher (Parameterschätzung: $B = -7{,}8$, $p = 0{,}04$).

Drei weitere Faktoren waren grenzwertig signifikant mit der HRQoL assoziiert – zunächst der Schweregrad der Operation (Zwischensubjekteffekte: p = 0,058): Hierbei war ein *sehr hoher* im Vergleich zu einem *hohen* Schweregrad mit einer schlechteren HRQoL assoziiert (B = -11,4 p = 0,02). Ein *moderater* Schweregrad unterschied sich nicht signifikant von einem *sehr hohen*. Die geschätzten Mittelwerte der HRQoL in den Gruppen waren: moderater Schweregrad 46,2 Punkte, hoher Schweregrad 56,7 Punkte und sehr hoher Schweregrad 48,3 Punkte. Der zweite Faktor, der sich grenzwertig signifikant mit der HRQoL assoziiert zeigte, war die Tumorprognosegruppe (Zwischensubjekteffekte: p = 0,077). Eine Tumorentität mit guter Prognose (Relative Fünf-Jahres-Überlebensrate > 67 %) war im Vergleich mit einer schlechteren Prognose (< 67 % bzw. < 33 %) mit einer schlechteren HRQoL assoziiert (B-11,7; p = 0,042; geschätzte Randmittel: 46,2 Punkte vs. 55,3 Punkte vs. 55,3 Punkte). Die dritte Variable war das Ergebnis des Geriatrischen Depressionsscreenings (GDS, Zwischensubjekteffekte: p = 0,059). Ein erhöhtes Depressionsrisiko in der GDS war mit einer schlechteren HRQoL assoziiert (B = -10,2; p = 0,059; geschätzte Randmittel: 46,3 vs. 56,5 Punkte).

Die Forschungsfrage kann in Bezug auf die HRQoL nach zwölf Monaten wie folgt beantwortet werden: Es ergab sich unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren keine signifikante Assoziation zwischen der präoperativen Handgreifkraft und der HRQoL nach zwölf Monaten. Der ASA-Status übte in diesem Modell signifikanten Einfluss auf die HRQoL aus. Der Schweregrad der Operation, die Prognosegruppe und das Depressionsscreening zeigten einen grenzwertig signifikant Einfluss auf die HRQoL.

5 Diskussion

In diesem Kapitel werden die wesentlichen Ergebnisse der Forschungsfrage dieser Arbeit bewertet und diskutiert. Weiterhin sollen die deskriptiven Ergebnisse der Handgreifkraft- und Lebensqualitätsmessungen (HRQoL) mit publizierten Daten verglichen werden. Schließlich werden Limitationen und systematische Fehler der Studienpopulation und -methoden erörtert.

5.1 Beantwortung der Forschungsfrage

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die präoperative Handgreifkraft in diesem longitudinalen Studiensetting nicht statistisch signifikant mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist. Grundlage der Annahme, dass eine solche Assoziation bestehen könnte, sind einerseits die Ergebnisse vierer Querschnittsstudien, welche eine signifikante Assoziation zwischen der Handgreifkraft und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, Health Related Quality of Life) zu einem Zeitpunkt aufzeigen konnten. Dies konnte präoperativ auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden ($r = .14$, $r^2 = .02$, $p = .01$). Darüber hinaus zeigen die vielen in der Einleitung dargestellten Studien die allgemein sehr gute prädiktive Wertigkeit der Handgreifkraft in Bezug auf relevante klinische Endpunkte. Die vier Querschnittsstudien werden im Folgenden kurz dargestellt. Im Wesentlichen unterscheiden sie sich von der vorliegenden Arbeit durch das Querschnittsdesign, das gewählte Probandenkollektiv, das Dynamometer und zum Teil durch die Messmethode. Keine der Arbeiten verwendete den EORTC QLQ-C30 Fragebogen zur Erfassung der HRQoL. Nur eine der Studien wurde an onkologischen Probanden durchgeführt, diese waren jedoch zum Teil deutlich jünger als in der vorliegenden Arbeit und in der Studie wurden lediglich zwei Tumorentitäten abgebildet.

Kilgour et al. führten 2013 eine Studie in Kanada an n = 203 Probanden (51 – 77 Jahre) mit neu diagnostizierten heterogenen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (gastrointestinale und nichtkleinzellige pulmonale Tumore) durch. Die Handgreifkraft, eingeteilt in Perzentilen, zeigte sich hier in einem adjustierten Modell bei Probanden < 10. Perzentile im Vergleich zu Probanden > 50. Perzentile mit einer um -1,6 Punkten (95 % CI:-0,6 bis -2,5; $p < 0,01$) geringeren globalen HRQoL im McGill-QoL-Index(154) assoziiert (Skalierung des Index 0 – 10 Punkte).

Es handelt sich hier, im Gegensatz zum EORTC-QLQC30 (0 – 100 Punkte), mit 16 % Unterschied bereits um eine relevante Änderung der HRQoL. Das Modell war unter anderem für die Einflussgrößen Geschlecht, Alter, Tumorart, Medikation und Therapiemodus adjustiert. Die Handgreifkraftmessung erfolgte mittels *Jamar*-Dynamometer nach dem Messprotokoll der ASHT (American Society of Hand Therapists) und nur an der dominanten Hand. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde jedoch der höchste Wert aus drei Messungen verwendet. Die beiden verglichenen Gruppen der Handgreifkraft enthielten je 55 bzw. 57 Probanden, waren also relativ klein.(13)

Die zweite Arbeit stammt von Sayer et al. (2006, Großbritannien) und wurde an einer Querschnittspopulation von n = 2987 Probanden (47 % Frauen) im Alter von 59 – 73 Jahren durchgeführt. Die Probanden hatten eine breite Anzahl von Erkrankungen, onkologische Erkrankungen werden hierbei jedoch nicht explizit erwähnt. In der Arbeit fand sich eine signifikante Assoziation der Handgreifkraft mit der HRQoL. Probanden hatten pro kg geringere Handgreifkraft ein höheres Quoten-Verhältnis für eine *schlechte* im Vergleich zu einer *mäßigen bis sehr guten* HRQoL im Item „physische Funktion“ (Männer, OR 1,03 $p < 0,01$; Frauen OR 1,08, $p = 0,01$) und in dem Item „allgemeine Gesundheit“ (Männer OR 1,03 $p = 0,01$; Frauen 1,09 $p < 0,01$), jedoch nicht für andere Aspekte der HRQoL. Das Modell war adjustiert für Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Gehgeschwindigkeit, Nikotin- und Alkoholkonsum, Sozialstatus und Komorbidität. Die Handgreifkraft wurde mittels des hydraulischen *Jamar*-Dynamometers erfasst, wobei das Messprotokoll nicht genauer dargelegt wird. Es wird der höchste Wert aus je drei Messungen pro Hand verwendet. Die HRQoL wurde mit Hilfe des SF-36-Fragebogens erfasst. Zu beachten ist, dass in der Gruppe mit *schlechter HRQoL* im Item „allgemeine Gesundheit“ lediglich n = 41 und im Item „physische Funktion“ n = 113 Probanden der insgesamt n = 2987 Probanden waren.(14)

Jakobsen et al. untersuchten 2010 in Dänemark eine gesunde Referenzpopulation von n = 92 Probanden (23 – 45 Jahre) und verglichen diese mit n = 45 hospitalisierten Probanden (39 – 71 Jahre) mit heterogenen, nicht näher benannten Diagnosen. Die Autoren fanden in der Gruppe von n = 45 Patienten eine signifikante unadjustierte Korrelation der Handgreifkraft mit der HRQoL in der Summenskala für physische Komponenten ($r = 0,38$, $p < 0,01$) und der Skala für mentale Komponenten ($r = 0,32$, $p < 0,01$), jedoch nicht mit anderen Aspekten der HRQoL.

Es wurden für diese Fragestellung keine adjustierten Modelle zur Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren erstellt. Die Überprüfung der Assoziation beider Faktoren bei der gesunden Referenzpopulation wurde in der Arbeit nicht berichtet. Für die Handgreifkraftmessung wurden das *Jamar*-Dynamometer und das Messprotokoll der *American Society of Hand Therapists* verwendet. Zur Auswertung kam jeweils der Mittelwert aus drei Messungen an der rechten Hand. Die HRQoL wurde mittels SF-36-Fragebogen erfasst.(15)

Die vierte Arbeit zur Assoziation von Handgreifkraft und HRQoL wurde von Norman et al. im Jahr 2007 publiziert. Es handelt sich um eine kontrollierte Interventionsstudie aus Deutschland an $n = 80$ Probanden (36 – 69 Jahre) mit Malnutrition bei heterogenen benignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Die Intervention bestand aus einer Supplementierung von Nährstoffen und/oder einer Ernährungsberatung. Für die Gesamtstichprobe zeigte sich eine Korrelation höherer Handgreifkraftwerte mit einer Verbesserung der physischen Skalen der HRQoL (physische Funktion $r = 0{,}30$ $p < 0{,}01$; Rollenfunktion $r = 0{,}26$ $p = 0{,}02$). Es wurden keine adjustierten Modelle zur Beantwortung dieser Fragestellung erstellt. Die Handgreifkraftmessung erfolgte mittels Jamar-Dynamometer nach dem Messprotokoll der ASHT. Der höchste Wert aus zwei Messungen der nicht dominanten Hand wurde verwendet. Die HRQoL wurde mittels SF-36-Fragebogen erfasst.(16)

Einige Aspekte der gewählten Methodik und einzelne Ergebnisse zur Beantwortung der Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit sollen an dieser Stelle genauer beleuchtet werden. Um die Assoziation zwischen der Handgreifkraft und der HRQoL nach drei und zwölf Monaten auch in Anwesenheit weiterer Einflussfaktoren zu prüfen, wurden, zusätzlich zur einfachen bivariaten Korrelation, univariate Varianzanalysen (ANOVA) in Form von allgemeinen linearen Modellen erstellt. Insgesamt 21 Einflussfaktoren wurden anhand publizierter Studien identifiziert und einzeln auf eine signifikante Assoziation mit der HRQoL überprüft. Bei signifikantem bivariatem Einfluss auf die HRQoL wurde die Variable in das Modell eingeschlossen.

Für das Modell zur HRQoL nach drei Monaten wurden aus den 21 möglichen Variablen sieben bivariat signifikant assoziierte Variablen identifiziert: die Prognosegruppe (nach relativer Fünf-Jahres-Überlebensrate), das dichotome Tumorstadium, der ASA-Status, der CKI (Charlson Komorbiditätsindex), eine Einschränkung der ADL (Aktivitäten des

täglichen Lebens), das Vorliegen einer relevanten Fatigue und ein pathologisches GDS-Ergebnis (Geriatrische Depressionsskala, mehr als fünf Punkte). Hiervon war in der Varianzanalyse kein Faktor unabhängig mit der HRQoL assoziiert. Handgreifkraft und HRQoL waren nicht signifikant assoziiert. Das Modell konnte insgesamt ca. 8 % der Variation der HRQoL nach drei Monaten erklären ($R^2 = 0,12$; korrigiertes $R^2 = 0,077$).

Für das Modell mit der HRQoL nach zwölf Monaten wurden von den 21 möglichen Variablen acht Variablen bivariat identifiziert: das Serum-Albumin, das dichotome Tumorstadium, der ASA-Status, der Charlson Komorbiditätsindex, der Schweregrad der Operation, eine Einschränkung der ADL, das Vorliegen einer relevanten Fatigue und eines pathologischen GDS-Ergebnisses. Das Modell konnte insgesamt etwa 14 % der Varianz der HRQoL nach zwölf Monaten erklären ($R^2 = 0,213$; korrigiertes $R^2 = 0,144$). Die Handgreifkraft und die HRQoL zeigten sich nicht signifikant assoziiert. Als unabhängiger Einflussfaktor auf die HRQoL wurde in diesem Modell der ASA-Status identifiziert. Es zeigte sich, dass ein höhrerer ASA-Status (III oder IV vs. I oder II) signifikant mit einer schlechteren HRQoL nach zwölf Monaten assoziiert war (Regressionskoeffizient B = -7,8; p = 0,04). Drei weitere Faktoren erwiesen sich in dem Modell zur HRQoL nach zwölf Monaten als grenzwertig signifikant assoziiert: der Schweregrad der Operation (p = 0,058), die Tumorprognose (p = 0,077) und das geriatrische Depressionsscreening (GDS, p = 0,059). Ein höherer Schweregrad der Operation war signifikant mit einer schlechteren HRQoL assoziiert (*sehr hoch* vs. *hoch*, B = -11,4 p = 0,02). Die Schweregrade *moderat* und *sehr hoch* waren nicht signifikant verschieden. Es besteht also möglicherweise kein linearer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Operation und der postoperativen HRQoL. Möglich ist jedoch, dass sich hier vielmehr eine Verzerrung der HRQoL-Werte durch Unterschiede in den Gruppengrößen darstellt: In dem erstellten Modell fanden sich in der Gruppe mit *hohem* und *sehr hohem* Schweregrad n = 54 bzw. n = 100 Probanden, aber in der Gruppe mit *moderatem* Schweregrad lediglich n = 7 Probanden. Die zweite grenzwertig signifikante Variable ist die Tumorprognosegruppe, in die der Patient eingeteilt wurde. Eine Tumorentität mit guter Prognose (Relative Fünf-Jahres-Überlebensrate > 67 %) war im Vergleich mit einer schlechteren Prognose (< 67 % bzw. < 33 %) mit einer schlechteren HRQoL assoziiert (B-11,7; p = 0,042). Diese Assoziation widerspricht der Erwartung und lässt sich nicht durch verschiedene Gruppengrößen erklären (> 67 % n = 42 vs. 67 – 33 % n = 45 vs. < 33 % n = 74). Auch der Schweregrad der durchgeführten

Eingriffe kann den Unterschied nicht erklären: In der besten Prognosegruppe befanden sich prozentual am häufigsten Probanden mit hoher Invasivität (85 % vs. 28 % vs. 6 %) und am wenigsten mit sehr hoher Invasivität (14 % vs. 62 % vs. 92 %). Eine mögliche Erklärung wäre, dass der Anteil weiblicher Probanden in der besten Prognosegruppe höher war (n = 34, 52 % vs. n = 35, 34 % vs. n = 89, 57 %) und Probanden etwas häufiger alleine lebten (34 % vs. 31 % vs. 24 %). Bivariat getestet, unterschied sich die HRQoL jedoch nicht zwischen den Geschlechtern oder allein beziehungsweise zusammenlebenden Probanden. In anderen präoperativen Variablen zeigte sich kein erklärender Unterschied zwischen den Prognosegruppen. Die dritte Variable, das Depressionsscreening (GDS), ergab in dem Modell, dass ein Punktwert über fünf (erhöhtes Depressionsrisiko) im Vergleich zu einem niedrigeren Punktwert mit einer schlechteren HRQoL assoziiert war (B = -10,2; p = 0,059; geschätzte Randmittel: 46,3 vs. 56,5 Punkte).

Wird die Güte der Modelle insgesamt betrachtet, fällt auf, dass nach drei Monaten nur ca. 8 % und nach zwölf Monaten nur ca. 14 % der Variation der HRQoL erklärt werden können (niedrige R^2 und korrigierte R^2-Werte der beiden Modelle). Über 80 – 90 % der Variation können nicht erklärt werden. Obwohl für diese Arbeit insgesamt 21 für die HRQoL relevante Variablen in der Literatur identifiziert wurden (siehe 2.3.2 S. 28), zeigten sich in diesem Kollektiv nach drei Monaten davon nur sieben und nach zwölf Monaten nur acht Variablen bivariat signifikant mit der HRQoL assoziiert. Die identifizierten Variablen stimmen größtenteils zwischen den beiden Zeitpunkten überein: Tumorstadium, Komorbiditätsindex, ASA-Status, Einschränkungen in den ADL, eine Fatigue-Symptomatik und ein pathologisches GDS-Ergebnis waren bivariat signifikant mit der HRQoL nach drei und zwölf Monaten assoziiert. Unterschiede waren die Assoziation zwischen der HRQoL und der Prognosegruppe, welche sich nur nach drei Monaten ergab, und die Assoziation zum Schweregrad der Operation und Serum-Albumin nach zwölf Monaten. Diese Unterschiede könnten eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Höhe der erklärten Varianz in den Modellen sein. Wie bereits dargelegt, war von den für die Modelle ermittelten Variablen in den Varianzanalysen nur der ASA-Status signifikant mit der HRQoL nach zwölf Monaten assoziiert und drei weitere Variablen zeigten sich im Zwischensubjekteffekt grenzwertig signifikant assoziiert. Puts et al. fanden in ihrer Arbeit an n = 112 Probanden ebenfalls keine prätherapeutischen Variablen, die signifikant mit der posttherapeutischen HRQoL nach

zwölf Monaten assoziiert waren (121). Wie in der Einleitung und Diskussion dargelegt, unterliegt die HRQoL diversen Einflüssen, von denen sich in dieser Arbeit nur wenige bestätigen ließen.

Ein Großteil der Variation der postoperativen HRQoL bleibt trotz Inklusion relevanter Variablen unerklärt. Der Grund hierfür ist unklar und es stellt sich die Frage, welche relevanten Einflussfaktoren bisher nicht berücksichtigt wurden. Esbensen et al. untersuchten in ihrer Studie an Krebspatienten über 65 Jahren den Einfluss von verschiedenen weiteren Einflussfaktoren und fanden, dass die selbstberichtete Hoffnung, ein Einkommen zusätzlich zur Rente zu erhalten, und die Information an die Patienten, dass ihre Krebserkrankung nicht heilbar sei, mit der HRQoL (EORTC QLQ-C30) assoziiert waren.(144) Auch die Größe des sozialen Netzes sei ein relevanter Faktor, schreiben Goodwin et al., und es bestehe ein direkter Zusammenhang zu funktionellen Limitationen.(155) Weitere mögliche Einflussfaktoren, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden, wären ein Progress oder Rezidiv der Tumorerkrankung, Komplikationen der Erkrankung oder Behandlung, der veränderte Einfluss von Komorbiditäten und Life-Events, wie beispielsweise der Tod eines Angehörigen oder der Umzug in eine Pflegeeinrichtung.

5.2 Diskussion der Charakteristika der Studienpopulation

Wie bei jeder klinischen Studie, weist die Stichprobe dieser Arbeit, als Repräsentation geriatrisch-onkologischer Patienten, einige besondere Charakteristika und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkende Limitationen auf. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Stichprobe dieser Arbeit sind nicht repräsentativ für die geriatrische Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Im Patientenkollektiv über 70 Jahren sind hier mehr Frauen als Männer anzutreffen. Der Frauenüberschuss in der Bevölkerung beginnt in Deutschland ab einem Alter von ca. 55 Jahren. In der Altersgruppe von 65 – 69 Jahren gibt es 8 % mehr Frauen, in der Gruppe zwischen 70 und 74 Jahren 15 % und zwischen 75 und 79 Jahren sogar 30 % mehr Frauen. Dies liegt insbesondere an der höheren Lebenserwartung von Frauen. Das durchschnittliche Sterbealter lag bei Studieneinschluss im Jahr 2011 für Frauen bei 81,0 Jahren und für Männer bei 73,7 Jahren. Vor diesem Hintergrund stellt das Kollektiv der vorliegenden Arbeit mit n = 158 (49 %) Frauen und n = 164 (51 %) Männern eine Verzerrung der Geschlechtsverteilung geriatrischer Patienten zugunsten des männlichen Geschlechtes dar.(156)

Zu beachten ist bei der Geschlechtsverteilung jedoch auch die Auswahl der Probanden aufgrund ihrer onkologischen Erkrankung. Den Daten des Deutschen Krebsregisters von 2010 ist zu entnehmen, dass, für alle Altersgruppen zusammengenommen, insgesamt häufiger Männer von Krebserkrankungen betroffen sind. Im Vergleich zu Frauen haben Männer eine höhere Fünf-Jahres Prävalenz (Frauen: 753.200, Männer: 770.000) und Inzidenz (Frauen 224.910, Männer 252.390) für alle Tumorentitäten zusammen. Die häufigsten Tumorentitäten bei Frauen sind das Mammakarzinom (31,3 %), Darmkrebs (12,7 %) und das Bronchialkarzinom (7,6 %) und bei Männern das Prostatakarzinom (26,1 %), das Bronchialkarzinom (13,9 %) und Darmkrebs (13,4 %).(22) Da Patientinnen mit Mammakarzinom primär nicht in die Studie eingeschlossen wurden, lässt sich auch hierdurch eine Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses zugunsten des männlichen Geschlechtes erklären.

Insgesamt finden sich in dem ursprünglichen Kollektiv von n = 562 Probanden eine Überrepräsentation von Prostata- und Ovarialkarzinomen und eine Unterrepräsentation von Darmkrebs und Bronchialkarzinomen. Verantwortlich hierfür sind möglicherweise die Spezialisierung der Studienzentren an der Charité-Universitätsmedizin Berlin und der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München. Beide Kliniken sind zertifizierte Zentren für Prostatakarzinome und die gynäkologische Klinik der Charité zertifiziertes Zentrum für Ovarialkarzinome. Entsprechend kann eine besondere Selektion des Patientenkollektivs angenommen werden. Eine weitere Ursache könnte in der Bereitwilligkeit der Patientin zur Studienteilnahme liegen, die bei insgesamt fitteren Patienten, beispielsweise mit frühzeitig diagnostiziertem Prostatakarzinom, als höher angenommen werden kann als bei verhältnismäßig unfitteren Patient mit anderen Tumorentitäten und -stadien. Insgesamt zeigten sich in dem ursprünglichen Kollektiv dieser Arbeit von n = 562 Probanden eine Überrepräsentation der Prostatakarzinome als Entität, eine Verzerrung des Geschlechtsverhältnisses und eine Überrepräsentation relativ fitter Probanden. Durch den nachträglichen Ausschluss der männlichen Probanden mit Prostatakarzinom aus der Auswertung dieser Arbeit können diese Verzerrungen möglicherweise etwas ausgeglichen werden. Gleichzeitig müssen die Nachteile einer deutlich verringerten Probandenzahl und der Ausschluss einer für die onkologische Praxis relevanten Tumorentität in Kauf genommen werden. Das ausgewählte Patientenkollektiv ist also nicht repräsentativ für alle Krebserkrankungen und ihre tatsächliche Prävalenz.

Die Ergebnisse sind demnach aufgrund der spezifischen Zusammensetzung des Kollektivs nicht generalisierbar, bieten jedoch aufgrund der Fülle inkludierter onkologischer Diagnosen eine breitere Repräsentation als Studien an Patienten mit selektiverer Auswahl einzelner Diagnosen.

Werden die Ergebnisse der Scores für körperliche Fitness in der vorliegenden Studie betrachtet, so fällt insbesondere der hohe Anteil von Probanden mit einem Wert von 0 oder 1 im ECOG/WHO-Score auf (95 % bzw. 4 %). Extermann et al. fanden in ihrer Arbeit bei 31 % der Probanden einen Status 0, bei 53 % einen Status 1 und bei 17 % einen Status 2 oder 3(157). Dies spricht möglicherweise für die bereits erwähnte Überrepräsentation fitter Probanden in der vorliegenden Arbeit. Andererseits waren 24 % der Probanden in den Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt, dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer geriatrisch-onkologischer Studien(144, 157).

Die Belastung der Probanden durch die operativen Prozeduren scheint im Vergleich zu den Daten einer Arbeit von Audisio et al. eher größer gewesen zu sein: moderate Invasivität (4,3 % vs. 8,7 %) hohe Invasivität (28,3 % vs. 62 %) und sehr hohe Invasivität (66,7 % vs. 28 %). In Bezug auf die postoperative Lebensqualität der Probanden dieser Studie kann also von einer relevanten Belastung ausgegangen werden, was sich möglicherweise in den zum Teil sehr großen individuellen Veränderungen der HRQoL-Werte ausdrückt. Ein Unterschied zwischen beiden Studien besteht jedoch darin, dass der Schweregrad der Operation bei Audisio et al. mit einem Score (British United Provident Association Operative Severity Score) statt anhand der Expertenmeinung des Anästhesisten bewertet wurde.(55)

Insgesamt standen für die Auswertung präoperativ nach Ausschluss der Prostatakarzinompatienten n = 322 der n = 562 Probanden zur Verfügung. Im Verlauf der Nachbefragungen reduzierte sich die Gesamtgröße des Probandenkollektivs nach drei Monaten aufgrund von 16 registrierten Todesfällen (5,0 % der n = 322) und fehlendem Kontakt mit 82 Probanden (25,5 % der n = 322) auf n = 224 Probanden (Loss-to-follow-up). Esbensen et al. berichten in ihrer Studie zur HRQoL geriatrisch-onkologischer Patienten eine Loss-to-follow-up-Rate von ca. 16 %(144). Nach zwölf Monaten reduzierte sich die Probandenzahl weiter auf n = 192. N = 57 Probanden (17,7 % der n = 322) konnten nicht erreicht werden oder lehnten die Befragung ab (Loss-to-follow-up), n = 73 Probanden (22,7 % der n = 322) wurden insgesamt als

verstorben registriert. Der in jeder longitudinalen Studie zu erwartende Loss-to-follow-up reduziert möglicherweise die interne Validität der Daten durch die insgesamt verringerte Gruppengröße und mögliche Verzerrung von tatsächlichen Verteilungen, wie zum Beispiel die Überrepräsentation relativ gesunder Probanden und für falsch-negative Ergebnisse in der Hypothesen-Testung. Aus diesem Grund sollen die verschiedenen Kollektive hier kurz verglichen werden.

Probanden mit fehlenden Daten nach drei Monaten hatten, verglichen mit den Probanden mit erfolgreicher Kontaktaufnahme, nahezu gleiche Werte in den anthropometrischen Variablen, jedoch häufiger sehr schwere Operationen und höhere Komorbiditätsindizes. Die Probanden mit fehlenden Daten zur HRQoL nach drei Monaten (n = 98, 48 % vs. 50 % weiblich) waren bei Studieneinschluss im Mittel mit 73 ± 6 Jahren (vs. 73 ± 5 Jahre) gleich alt und hatten den gleichen BMI (26,2 ± 3,9 kg/m² vs. 25,8 ± 4,3 kg/m²). Sie zeigten eine in etwa gleiche Handgreifkraft von 27,2 ± 10,4 kg (vs. 28,9 ± 9,3kg) und präoperative HRQoL von 53,4 ± 23,0 (vs.56,3 ± 24,6 Punkte). Die häufigsten Entitäten waren das Pankreaskarzinom (15 %), das Ovarial- (14 %) und das Blasenkarzinom (11 %). 60,2 % der Probanden (vs. 57,6 %) befanden sich in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ihrer Tumorerkrankung. Mit 72,4 % unterzogen sich mehr Probanden einer Operation mit sehr hoher Invasivität (vs. 64,3 %). 50 % wurden mit einem ASA-Status III – IV (vs. 42 %) bewertet und 68,4 % der Probanden (vs. 59,4 %) hatten einen Komorbiditätsindex von mehr als drei Punkten.

Zur Nachbefragung nach zwölf Monaten zeigt sich, im Vergleich zwischen Probanden ohne und mit erfolgreicher Kontaktaufnahme, ein ähnliches Bild: Probanden, bei denen nach zwölf Monaten keine Daten erhoben werden konnten, wiesen in den anthropometrischen Variablen kaum einen Unterschied, aber eine niedrigere HRQoL und häufiger sehr schwere Operationen und höhere Komorbiditätsindizes auf. Bei n = 130 Probanden (50 % vs. 48,4 % weiblich) fehlten Daten zur HRQoL nach zwölf Monaten. Sie waren bei Studieneinschluss im Mittel mit 73 ± 6 Jahren (vs. 72 ± 5 Jahre) gleich alt und hatten den gleichen BMI (26,3 ± 4,4 kg/m² vs. 25,7 ± 4,0 kg/m²). Die Probanden hatten eine in etwa gleiche Handgreifkraft von 27,5 ± 10,2 kg (vs. 28,9 ± 9,3 kg), aber eine moderat niedrigere präoperative HRQoL von 48,8 ± 23,3 (vs. 59,9 ± 23,7 Punkte).

Die häufigsten Entitäten waren das Ovarialkarzinom (14 %), das Pankreas- (13 %) und das Blasenkarzinom (12 %). 68,5 % der Probanden (vs. 52,7 %) waren in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ihrer Tumorerkrankung. Mit 73,1 % unterzogen sich mehr Probanden einer Operation mit sehr hoher Invasivität (vs. 62,5 %). 52,3 % der Probanden hatten einen ASA-Status III – IV (vs. 39,1 %) und 72,3 % (vs. 55,2 %) einen Komorbiditätsindex von mehr als drei Punkten.

Anhand der Vergleiche zwischen Probanden mit und ohne Verlaufsdaten lässt sich vermuten, dass der präoperative funktionelle Status und anthropometrische Variablen wie Alter, BMI und Handgreifkraft nicht geeignet sind, den Verbleib (bzw. Loss-to-follow-up) in einer longitudinalen geriatrisch-onkologischen Studie vorherzusagen. Hingegen scheinen Komorbidität und Invasivität der Therapie eine Unterscheidung zu ermöglichen.

Im Folgenden sollen auch kurz die n = 240 ausgeschlossenen männlichen Probanden mit Prostatakarzinom beschrieben und mit den in die Auswertung dieser Arbeit eingeschlossenen männlichen Probanden verglichen werden. Probanden mit Prostatakarzinom waren im Durchschnitt mit 70 ± 4 Jahren (vs. 73 ± 5 Jahre) etwas jünger und hatten einen vergleichbaren BMI von 26,6 ± 3,2 kg/m² (vs. 26,1 ± 3,6 kg/m²). Ihre Handgreifkraft lag mit 40,3 ± 6,7kg (vs. 34,5 ± 8,9 kg) ebenso wie ihre HRQoL mit 73,4 ± 18,6 Punkten (vs. 58,1 ± 23,7 Punkte) höher als bei den eingeschlossenen Probanden. Mit 16 Punkten entspricht dies nach Osoba und King et al. einem großen Unterschied in der HRQoL(138, 152). 42,5 % der Probanden (vs. 52,7 %) waren in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ihrer Tumorerkrankung. Nur vier Probanden (1,7 %) unterzogen sich einer Operation mit sehr hoher Invasivität (vs. 62,8 %). 80,4 % der Probanden hatten einen ASA-Status I – II (vs. 48,8 %) und 24,2 % (vs. 68,3 %) einen Komorbiditätsindex von mehr als drei Punkten. Im ECOG/WHO-Status für physische Leistung wurden 98,3 % (vs. 95,1 %) mit einer „0“ (keinerlei Einschränkung) bewertet. Aufgrund der genannten Unterschiede und der Verzerrung des Geschlechterverhältnisses wurde, wie bereits in der Methodik unter 3.2.4 (S. 42) erwähnt, der Ausschluss aus der Auswertung dieser Arbeit vorgenommen. In Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit ergab sich bei Probanden mit Prostatakarzinom in der bivariaten Korrelation der Handgreifkraft mit der HRQoL präoperativ und nach drei Monaten eine signifikante schwache positive Korrelation ($R = 0,23$ $p = < 0,001$ bzw. $r = 0,19$ $p = 0,05$) und zur HRQoL nach zwölf Monaten eine grenzwertig signifikante

schwache positive Korrelation (r = 0,13 p = 0,058). Dieser Effekt verlor sich jedoch in adjustierten Modellen zur Varianzanalyse, hier zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Handgreifkraft und der HRQoL nach drei und zwölf Monaten. Möglicherweise ist dies ein Hinweis darauf, dass die Assoziation zwischen Handgreifkraft und HRQoL in Kollektiven mit spezifischen Tumorentitäten erneut überprüft werden sollte, dann vielleicht auch mit den entsprechenden spezifischen Fragebögen der EORTC.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Stichprobe dieser Arbeit, bei Beachtung der genannten Limitationen, ein relevantes Patientenkollektiv abbildet und sich die Ergebnisse dieser Studie auf ähnliche Kollektive in der Versorgung und in weiteren Studien anwenden lassen.

5.3 Vergleich der Ergebnisse der Handgreifkraftmessung

Die deskriptiven Ergebnisse der Handgreifkraftmessung können mit Daten aus bereits publizierten Studien verglichen werden. Hierbei sind Unterschiede in der Zusammensetzung des Probandenkollektivs, aber auch in Bezug auf das verwendete Dynamometer und Messprotokoll zu beachten. Auf die Unterschiede in den zuletzt genannten Punkten wurde in den Grundlagen unter 3.2.1 näher eingegangen, eine Diskussion der in dieser Studie verwendeten Methodik findet weiter unten statt (S. 80 ff.).

Für den Vergleich mit einer gesunden Referenzpopulation stehen unter anderem alters-, geschlechts- und händigkeitsadjustierte kaukasische Referenzwerte von Günther et al. zur Verfügung(76). Wie in der vorliegenden Studie, fanden auch Günther et al., dass über 90 % der Probanden Rechtshänder waren und dass es einen deutlichen Unterschied in der Handgreifkraft zwischen Frauen und Männern gab. Bei Günther et al. lagen die Handgreifkraftwerte für Frauen zwischen 7 und 51 kg und für Männer zwischen 13 und 85 kg ($p < 0,01$). In der vorliegenden Studie zeigten sich im Vergleich niedrigere Werte mit 4,8 – 36,3 kg (Mittelwert: 22,0 ± 5,3 kg) für Frauen und 5,0 – 57,3 kg (Mittelwert 34,5 ± 8,9 kg) für Männer ($p < 0,001$). Wurden die Ergebnisse der vorliegenden Studie in die adjustierten Referenzbereiche von Günther et al. eingeordnet (siehe Tab. 5 S. 57), zeigte sich, dass der Mittelwert der Handgreifkraft der Probanden in fast allen Alters- und Geschlechtsstrata im Referenzbereich lag. Insgesamt befanden sich nur n = 77 (24 %) Probanden unterhalb der jeweiligen Referenzwerte.

Männer lagen hierbei häufiger unterhalb der Referenzwerte als Frauen (30 % vs.18 %, p = 0,01). Als einzige Gruppe hatten Männer im Alter von 60 – 69 Jahren mit 37,9 kg (± 9,1 kg) einen Mittelwert knapp unterhalb des Referenzbereiches von 38 – 52 kg. In dieser Gruppe lagen auch mehr Probanden unterhalb der Normwerte als darin oder darüber (n = 26 von 50). In der Altersgruppe 70 – 79 Jahre befand sich sowohl bei Frauen als auch Männern der Großteil der Probanden im oder über dem Normbereich (85 % und 83 %).

Da es sich bei der Studie von Günther et al. um eine gesunde Referenzpopulation handelt, könnten die gefundenen Handgreifkraftmittelwerte der Stichprobe dieser Arbeit für ein eher fittes Kollektiv sprechen. Dies widerspricht der Erwartung insofern, als dass mit einem negativen Einfluss der Tumorerkrankung auf die körperliche Leistungsfähigkeit zu rechnen gewesen wäre. Dies hätte sich in einer im Vergleich zur Referenz geringeren Handgreifkraft ausdrücken können. Extermann et al. fanden in ihrer Arbeit jedoch auch nur schwache Assoziationen zwischen Tumorstadium und funktionellem Status, für den die Handgreifkraft als möglicher Surrogatparameter betrachtet werden kann (unadjustiertes R nach Spearman: ADL 0,16; IADL 0,13; ECOG/WHO 0,20)(157).

Eine weitere Möglichkeit des Vergleiches ergibt sich aus den Werten der Arbeit von Norman et al. Die Autoren führten in Deutschland an 93 Frauen und 96 Männern im Alter zwischen 48 und 73 Jahren mit heterogenen Krebsdiagnosen eine Studie zum funktionellen Status durch(101). Neben Determinanten des funktionellen Status wurden auch Vergleichswerte für die Handgreifkraft angegeben. Die Autoren fanden ebenfalls einen Unterschied in der Handgreifkraft zwischen den Geschlechtern (Frauen 19,6 ± 6,8 kg und Männer 34,6 ± 9,9 kg, p < 0,01). Die von Norman et al. berichteten Handgreifkraftwerte sind mit den Werten dieser Arbeit vergleichbar: Frauen 22,0 ± 5,3 kg und Männer 34,5 ± 8,9 kg. In der Studie waren Geschlecht (Effektstärke ES = 59 %, p < 0,01), Alter (ES = 14 %, p < 0,01) und Malnutrition, definiert nach dem Subjective Global Assessment (ES = 11 %, p < 0,01), die wichtigsten Determinanten der Handgreifkraft.

Weitere internationale Referenz- beziehungsweise Normwerte anderer Populationen und Dynamometer stehen zur Verfügung. In den Arbeiten von Innes et al. und Bohannon et al. findet sich hierüber eine gute Übersicht.(60, 98)

Einige Arbeiten zur Assoziation von Handgreifkraftwerten und klinischen Endpunkten wurden in der Einleitung aufgelistet. An dieser Stelle soll beispielhaft die Arbeit von Alley et al. als Vergleich herangezogen werden. Die Autoren konnten Grenzwerte für die Handgreifkraft identifizieren, unterhalb derer Probanden als „intermediär“ oder „klinische schwach“ bezeichnet wurden und ein 2,4-fach (2,2 – 2,7) beziehungsweise 4,4-fach (3,9 – 4,9) höheres Risiko für Mobilitätseinschränkungen hatten. Die Studie wurde in den USA als gepoolte Querschnittstudie an 10.950 Frauen und 9.897 Männern über 65 Jahren durchgeführt. Als Grenzwert für „intermediäre“ Probanden wurde bei Frauen der Wert von 20 kg und bei Männern von 32 kg ermittelt. In der Studie lagen 25 % der Frauen und 11 % der Männer unter den Grenzwerten.(69) Verglichen mit diesen Daten zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass 34,8 % (n = 112) der Probanden den Grenzwert für „intermediär“ schwache Probanden unterschritten. Frauen und Männer waren hiervon etwa gleich häufig betroffen (33,5 vs. 36 %, p = 0,73). Insgesamt zeigten sich die Probanden dieser Arbeit also häufiger *intermediär* oder *klinisch schwach* als bei Alley et al.

5.3.1 Methodische Limitationen der Handgreifkraftmessung

Bei der Erfassung der Handgreifkraftwerte im Rahmen dieser Arbeit sind einige allgemeine methodische Limitationen zu nennen. Wie unter 2.2.3 erwähnt, entspricht das *Smedley's Hand* Dynamometer nicht dem international am häufigsten verwendeten und von der *American Society of Hand Therapists (ASHT)* empfohlenen Goldstandard *Jamar Hydraulic Hand.* Neben Unterschieden im Design, differieren die Geräte im Messmechanismus. Das *Jamar* erfasst die applizierte Kraft über eine versiegelte Hydraulik, während das *Smedley's Hand* die Spannung einer Feder misst. Guerra und Amaral konnten in einem Kollektiv älterer Patienten zeigen, dass die Messwerte des *Smedley's Hand* denen des *Jamar Hydraulic Hand,* aus einer Gruppe von vier Dynamometern, am ehesten entsprechen. Unter Labortestbedingungen erzielten alle vier Dynamometer eine exzellente Genauigkeit, wobei das *Smedley's Hand* einen Messfehler von kgf = 0.0604 x Messwert – 1.5143 aufwies. Im Vergleich dazu zeigte das *Jamar* einen Messfehler von kgf = 0.047 x Messwert + 1.2278 auf. Trotz der sehr guten Korrelation der Messwerte verschiedener Dynamometer folgern die Autoren, dass diese nicht austausch- bzw. direkt vergleichbar seien. Ursachen hierfür könnte das unterschiedliche Gewicht oder die Griffform sein.(82) Zudem ist die Verwendung eines standardisierten Messprotokolls für die Handgreifkraftmessung von Bedeutung.

Eines der ersten standardisierten Protokolle mit breiter Anwendung wurde von der *American Society of Hand Therapists (ASHT)* publiziert und lautet wie folgt: Der Patient sitzt, die Schultern sind adduziert in neutraler Position, der Ellbogen ist 90° flektiert, der Unterarm in neutraler Stellung und das Handgelenk ist zwischen 0° und 30° dorsal extendiert.(58) In den großen methodischen Reviews von Innes (1999) sowie Roberts et al. (2011) wird dieses Protokoll ebenfalls empfohlen und von Abweichungen abgeraten, da diese die Messwerte zum Teil deutlich beeinflussen würden. Die häufigsten Abweichungen von diesem Protokoll sind eine stehende Position und eine Extension im Ellenbogengelenk.(60, 93) Das bei PERATECS verwendete Protokoll weicht von dem *ASHT*-Protokoll lediglich durch die stehende Position ab. Eine stehende Position führte im Vergleich zur sitzenden in einigen Studien zu höheren Werten in den Messungen(60, 105). Watanabe, Owashi, Kanauchi et al. konnten jedoch keinen Unterschied zwischen sitzender und stehender Position finden(106). Die weiteren Einflussfaktoren, welche in Tabelle 1 (S. 25) genannt werden, wurden in der PERATECS-Studie, wie in den Reviews empfohlen, beachtet. Dies beinhaltet die Instruktion und Motivation des Probanden, die Pausen und Anzahl der Messungen sowie die Ausbildung der Untersucher.(60, 93)

Insgesamt gaben n = 34 (10,6 %) der Probanden an, Schwierigkeiten bei der Durchführung der Handgreifkraftmessung gehabt zu haben. N = 10 Probanden führten hierfür keine genaueren Gründe an, n = 2 Probanden lehnten Teile der Messung ab, sodass weniger als drei Messvorgänge erfolgten, n = 11 Probanden gaben degenerative Erkrankungen, n = 6 Probanden traumatische Ereignisse und n = 5 neurologische Erkrankungen als Ursache für die Schwierigkeiten an. Die Handgreifkraft fiel bei Probanden, die Schwierigkeiten bei der Messung äußerten, geringer aus (24,6 ± 10,3kg vs. 28,8 ± 9,5kg; p = 0,045). Dies zeigt sich im Mittelwert vor allem für Probanden, die Teile des Testes ablehnten (15,4 ± 15,0 kg), und Probanden mit neurologischen und traumatischen Ursachen (21,1 ± 12,3 kg bzw. 21,1 ± 11,4 kg). Probanden mit degenerativen Ursachen zeigten mit einem Handgreifkraftmittelwert von 26,0 ± 9,7 kg keinen relevanten Unterschied zum Gesamtkollektiv. Da sich Probanden mit Schwierigkeiten in der Messung jedoch nicht signifikant in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten unterschieden, wurden sie für die Forschungsfrage dieser Arbeit im Gesamtkollektiv belassen (p = 0,41 und p = 0,19).

5.4 Vergleich der Ergebnisse der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Um die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) dieser Arbeit vergleichen zu können, wurden deutsche Referenzwerte für den EORTC QLQ-C30 von Schwarz et al. herangezogen(135). Ein weitere Möglichkeit wäre die Arbeit von Waldmann et al., hier werden vergleichbare Werte berichtet(136). Schwarz et al. erhoben die Referenzwerte in einer Zufallsstichprobe von 2028 Probanden (n = 666 über 60 Jahre) mit heterogenen Krebsdiagnosen. In der Arbeit von Schwartz et al. werden für das einzelne Item globale Lebensqualität Mittelwerte und Standardabweichungen für Männer und Frauen sowie Mittelwerte für geschlechtsadjustierte Altersgruppen berichtet. Männer hatten eine bessere Lebensqualität als Frauen und jüngere Probanden (60 – 69 Jahre) eine bessere Lebensqualität als ältere Probanden (≥ 70 Jahre).(135) Ein ähnlicher Effekt zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. Im Vergleich mit den alters- und geschlechtsadjustierten Referenzwerten lag präoperativ und nach drei Monaten etwa die Hälfte der Stichprobe mit ihrem adjustierten HRQoL-Wert unterhalb der publizierten Mittelwerte: Präoperativ hatten n = 178 (55,3 %) und nach drei Monaten n = 125 (55,8 %) einen HRQoL-Wert unterhalb der Referenzwerte. Nach zwölf Monaten wiesen n = 85 (44,3 %) einen HRQoL-Wert unterhalb des Referenzmittelwertes auf. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern: 55,7 % der weiblichen Probanden (versus 54,9 % der männlichen Probanden; p = 0,35) lagen präoperativ unter dem Referenzwert, 59,5 % (vs. 52,2 %; p = 0,67) nach drei Monaten und 45,2 % (vs. 43,4 %; p = 0,33) nach zwölf Monaten. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich zu fast allen Zeitpunkten eine niedrigere HRQoL bei Probanden > 70 Jahren als bei Probanden < 70, einzige Ausnahme waren die präoperativen Werte bei Frauen. Hier hatten Probanden > 70 Jahre eine im Mittel geringfügig bessere HRQoL (52,6 ± 24,3 Punkte vs. 53,5 ± 22,9 Punkte).

King et al. führten zur Erleichterung der Interpretation von HRQoL-Werten eine Metaanalyse von 14 Studien durch, welche den EORTC QLQ-C30 bei Probanden mit heterogenen Tumorentitäten einsetzten. Die Autoren identifizierten zudem wesentliche Einflussfaktoren, die ebenfalls in der vorliegenden Arbeit zur Adjustierung herangezogen wurden. Die größten Unterschiede in der HRQoL fanden sich bei King et al. zwischen den höchsten und niedrigsten Stufen der körperlichen Leistungsfähigkeit

(Performance-Status nach ECOG/WHO). Probanden mit Status „0“ (keine Einschränkung“ hatten im Mittel eine HRQoL von 68 Punkten, solche mit Status „1 – 2“ (Selbstversorgung möglich und leichte Arbeit möglich oder nicht arbeitsfähig) im Mittelwert eine HRQoL von 54 – 55 Punkten.(138) Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit für den ECOG/WHO-Status nicht bestätigen, da sich kein signifikanter Unterschied in der HRQoL zwischen den einzelnen Abstufungen fand: präoperativ 55,7 vs. 52,2 Punkte, p = 0,89; nach drei Monaten 56,3 vs. 48,8 Punkte, p = 0,54 und nach zwölf Monaten 62,0 Punkte vs. 57,0 Punkte, p = 0,44. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass präoperativ nur 1 % der Probanden mit Stufe *„2“* bewertet wurde und kein Proband schlechter als *„2“*. Dies spricht, ebenso wie die gute Handgreifkraft vieler Probanden, möglicherweise für ein insgesamt sehr fittes Kollektiv und eine Unterrepräsentation körperlich eingeschränkter Patienten. In ihrer Arbeit berichten King et al. zudem von Studien an Probanden mit heterogenen onkologischen Entitäten, welche die Veränderungen der HRQoL vor und unter beziehungsweise nach Radio- und /oder Chemo-Therapie untersucht haben. Insgesamt zeigte sich in der Mehrzahl der Studien eine initiale Verschlechterung der HRQoL von Mittelwerten zwischen 54 und 67 Punkten auf Werte zwischen 48 und 55 Punkte (Änderungen zwischen 2 und 13 Punkten). Bei den Studien, die den Verlauf nach einem Jahr berichteten, zeigte sich hingegen eine Verbesserung des HRQoL-Mittelwertes um acht bis zehn Punkte über das Ausgangsniveau hinaus.(138) Dies entspricht in etwa den prä- und posttherapeutischen Werten der vorliegenden Arbeit: Es zeigte sich ein Anstieg von einem präoperativen Mittelwert der HRQoL für das Gesamtkollektiv von 55,4 (± 24,1) Punkten auf 56,1 (± 21,5) Punkte nach drei und 61,5 (± 22,5) Punkten nach zwölf Monaten. Die aus der vorliegenden Arbeit berichteten HRQoL-Werte entsprechen nach King et al. zu allen drei Zeitpunkten einer mittleren HRQoL für onkologische Patienten. Die Autoren definierten einen Wert von ≤ 50 Punkten als relativ niedrige HRQoL und von ≥ 66 Punkten als relativ hohe HRQoL. Bezüglich der breiten Streuung der HRQoL-Werte um die Mittelwerte berichten King et al. ebenfalls Vergleichswerte: Über die Studien hinweg ergaben sich Standardabweichungen zwischen 22 und 29 Punkten, sodass die Daten der vorliegenden Arbeit auch in dieser Hinsicht vergleichbar sind.(138)

Die gemittelten absoluten Änderungsraten der HRQoL für das Gesamtkollektiv zwischen der Befragung präoperativ und nach einem Jahr waren sehr gering (+1,7 ± 28,1 Punkte, Männer +4,0 ± 26,5 Punkte und Frauen +1,1 ± 29,6 Punkte). Auffallend waren jedoch die breite Streuung der Werte und die Spannweite von -66,7 bis +83,3 Punkten nach drei Monaten und -100 bis +83,3 Punkten nach zwölf Monaten. Individuelle Probanden erlebten also zum Teil sehr starke Verbesserungen oder Verschlechterungen ihrer Lebensqualität. Bei der Betrachtung der absoluten Änderungsraten ist auch zu beachten, dass der Unterschied zwischen den auf dem Fragebogen markierten Abstufungen der HRQoL (Likert-Skala von 1 – 7), nach linearer Transformation für die statistische Analyse, einer Änderung von jeweils 8,3 Punkten entspricht. Es handelt sich also bei den ermittelten mittleren Änderungsraten um deutlich weniger als einen Punkt Änderung auf der ursprünglichen Sieben-Punkte-Skala des Fragebogens. Die geringen mittleren Änderungsraten dieser Arbeit decken sich mit der Literatur. Ringdal et al. berichten beispielweise nach einem Follow-up von drei bis vier Jahren von einer mittleren Änderung zwischen -4,7 und 7,8 Punkten im EORTC QLQ-C30 (Skala von 0 – 100 Punkte). Es fand sich also keine generelle Änderungstendenz der HRQoL und je etwa die Hälfte der Probanden gab eine Abnahme bzw. Zunahme an.(122)

Neben der Betrachtung der absoluten Änderungswerte der HRQoL sollte die klinische Relevanz dieser Änderung beurteilt werden. Hierzu stehen zwei Arbeiten zur Verfügung. King et al. legen in ihrer Arbeit dar, dass nach statistischen Kriterien eine Änderung unter 5 Punkten als „geringer“, zwischen 5 und 15 Punkten als „mittlerer“ und von mehr als 15 Punkten als „großer“ Unterschied beurteilt werden könne. Klinisch könne der „kleinste wahrnehmbare relevante Unterschied“ subjektiv durch die Probanden selbst beurteilt werden.(138) Osoba et al. untersuchten darauf aufbauend in ihrer Arbeit an einem Kollektiv aus n = 246 Brustkrebspatientinnen und n = 111 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom die Änderungsraten der HRQoL unter Chemotherapie. Die Autoren ließen die Probanden die subjektive Änderung der HRQoL-Werte bewerten und ermittelten so, dass eine Änderung zwischen 0 – 5 Punkten ein „geringer“ Unterschied, zwischen 5 – 10 Punkten ein „moderater“ und zwischen 10 – 20 Punkten ein „großer“ klinischer Unterschied sei.(152) Werden die HRQoL-Daten der vorliegenden Arbeit anhand dieser Kriterien eingeteilt, ergibt sich folgendes Bild: Insgesamt hatten nach drei Monaten 45,1 % der Probanden eine

Abnahme der HRQoL, 13,4 % keine Änderung und 41,5 % eine Zunahme der HRQoL. 35,3 % der Probanden erlebten nach drei Monaten keine oder eine als gering zu bezeichnende Veränderung ihrer HRQoL (5 – 10 Punkte Unterschied). Moderate bis starke Abnahmen wurden bei 33,9 % und moderate bis starke Zunahmen bei 30,8 % der Probanden beobachtet (> 10 Punkte Unterschied). Nach zwölf Monaten fanden sich 38,5 % der Probanden mit einer Abnahme der HRQoL, 18,8 % ohne Änderung und 42,7 % mit einer Zunahme der HRQoL. Keine oder eine klinisch geringfügige Veränderung wurde bei 41,7 % der Probanden beobachtet. Moderate bis starke Abnahmen fanden sich bei 28,6 % der Probanden und entsprechende Zunahmen bei 29,7 % der Probanden. Im Vergleich der Geschlechter und Altersgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der klinisch bewerteten Veränderung der HRQoL nach drei und zwölf Monaten. In der Studie von Esbensen et al. zur HRQoL geriatrisch-onkologischer Probanden berichten die Autoren, dass 72,9 % der Probanden eine Änderung ihrer globalen HRQoL von weniger als 10 Punkten und 27,1 % eine Änderung von mehr als 10 Punkten zeigten. In dem Kollektiv der vorliegenden Arbeit scheint es individuell betrachtet also eine Tendenz zu stärkeren Veränderungen zu geben.

Zusammenfassend kann also zur postoperativen Veränderung der absoluten HRQoL Folgendes gesagt werden: Nach drei und zwölf Monaten ergaben sich im Mittelwert des Gesamtkollektivs sehr geringe Änderungsraten der Lebensqualität. Werden diese Änderungen auf einer individuelleren und nach klinischer Relevanz bewerteten Ebene betrachtet, zeigen sich jedoch zum Teil dramatische Veränderungen. An dieser Stelle ist jedoch noch unklar, welche Konsequenz daraus gezogen werden sollte. Ab welcher Änderung der HRQoL sollte beispielweise eine Änderung des Therapieregimes vorgenommen werden? Hier empfehlen King et al. eine genaue individuelle Abwägung des Nutzens und der Risiken anhand der gesteckten Ziele (kurativ versus palliativ) und der betroffenen Subdomänen der HRQoL (z. B. Ausscheidung, Sexualität, Rollenfunktion etc.).(138) Auch wenn sich die Handgreifkraft im vorliegenden Setting nicht mit der HRQoL assoziiert zeigte, wäre es also wünschenswert, andere prädiktive Faktoren zu ermitteln, welche eine Abschätzung der postinterventionellen HRQoL und damit eine frühzeitige Prävention einer Verschlechterung ermöglichen würden.

5.4.1 Methodische Limitationen der Erfassung der HRQoL

Die ursprüngliche Publikation von Aaronson et al., welche den EORTC QLQ-C30 Fragebogen etablierte, war bezogen auf palliative Patienten mit Lungenkrebs(3). Die Übertragbarkeit des allgemeinen Fragebogens auf andere Krebserkrankungen und Stadien sowie heterogene Kollektive konnte aber in anderen Studien bestätigt werden.(113, 122, 131) Zudem existieren validierte entitätsspezifische Fragebögen(125). Grundlegende Hindernisse eines Fragebogens zur Lebensqualität, wie Sprachbarrieren und Übersetzungsfehler, seien bei dem EORTC QLQ-C30 aufgrund eines standardisierten aufwendigen Validierungsverfahrens unwahrscheinlich. Kulturelle Unterschiede seien möglich und bestünden vor allem zwischen Süd- und Nordeuropäern. (3, 126) Da es sich bei der vorliegenden Studie um ein relativ homogenes deutschsprachiges Kollektiv handelt, sind hier keine Limitationen zu erwarten.

Wie in der Methodik erläutert, wurde in der vorliegenden Studie gegebenenfalls eine Hilfestellung beim Ausfüllen des Fragebogens angeboten, wenn dies aufgrund von Einschränkungen notwendig war. Gemäß Aaronson et al. habe der Beantwortungsmodus (durch den Probanden auszufüllen, ein Interview durch einen Studienmitarbeiter als Routine oder ein Interview auf Nachfrage bei Bedarf) jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Verteilung der Antworten gehabt. Probanden, die ein Interview einforderten, waren in der Studie tendenziell älter und weniger gebildet als Probanden, die keine Hilfestellung benötigten. Die Akzeptanz des Fragebogens sei allgemein hoch. Die Mehrheit der Probanden begrüße die Möglichkeit, über ihre Erfahrungen und ihr Befinden zu berichten, etwa 10 % fänden Fragen schwierig oder verwirrend, weniger als 3 % verstörend.(3)

Der EORTC QLQ-C30 wurde extensiv psychometrisch analysiert (siehe 2.3.2 S. 27 ff.), an dieser Stelle sei jedoch ergänzend erwähnt, dass einzelne Items des EORTC QLQ-C30 kritisiert werden. Ringdal et al. beurteilten den Fragebogen beispielsweise nach psychometrischen Kriterien anhand eines Mokken-Skalierungsmodells. Die Skala zur kognitiven Funktion sei eher unbefriedigend reliabel (Loevingers Skalierungskoeffizient H = 0,46 und interne Konsistenz nach Cronbachs α = 0,65). (113, 131) Aaronson et al. berichten für die Skala ebenfalls ein α zwischen 0,56 und 0,73[3].

Die Autoren empfahlen zudem, die Skalen zu physischer Kapazität (H = 0,76 und α = 0,75) und Rollenfunktion (H = 0,93 und α = 0,55) in einer *„persönliche Funktion“*-Skala (H = 0,70, α = 0,82) zu kombinieren oder die Rollenfunktionsskala zu erweitern. Dies solle die unbefriedigende Reliabilität der Rollenfunktionsskala bei fragwürdigem α beheben. [63,78] Aaronson et al. beschreiben zudem, dass die Rollenfunktionsitems und ein Item zur physischen Funktion nicht das Validitätslimit von Pearsons r ≥ 0,40 für konzeptuell ähnliche Items erreichten(3, 113, 131). Eine Studie mit gesunden deutschen Probanden zeigte ein α nach Cronbach von ≥ 0,80 für alle Skalen außer für die Skala zur kognitiven Funktion (α = 0,68) und zum Symptom Übelkeit und Erbrechen (α = 0,65).(135) Da in der vorliegenden Studie zur Auswertung nur das Item globale Lebensqualität verwendet wird, stellt die methodische Kritik keine Einschränkung für die ermittelten Ergebnisse dar. Das Item „globale HRQoL“ entspricht den Empfehlungen nach am ehesten der tatsächlichen Lebensqualität und sei besser geeignet als das Bilden einer Summenskala aller Einzelitems. Dennoch könnte die Betrachtung einzelner Domänen des HRQoL-Fragebogens für spezifische Problematiken erkenntnisreich sein, wie beispielhaft in der Arbeit von Sayer et al. dargelegt.(14) Diese getrennte Betrachtung erfolgte in der vorliegenden Studie, in Hinblick auf die definierte Forschungsfrage, nicht.

5.5 Fazit

Auch im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass die Handgreifkraftmessung anhand standardisierter Protokolle einen einfach zu erhebenden, objektiven physischen Parameter darstellt. Im Hinblick auf die Bedeutung der Messung jenseits der Erfassung der Funktionalität der Hand und ihrer intrinsischen und extrinsischen Muskulatur besteht weiter Forschungsbedarf. An dieser Stelle sei auch erneut darauf hingewiesen, dass die Handgreifkraft, außer bei Pathologien der Hand und ihrer Muskulatur, keine Abbildung kausaler Zusammenhänge ergibt, sondern lediglich einen Surrogatparameter darstellt(12). Auch die Rolle als Parameter für die Gesamtkraft des Körpers wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren finden eine gute Repräsentation der Gesamtkraft, andere verneinen diese (70, 158). Eine Vielzahl von Studien konnte den Nutzen der Dynamometrie in verschiedenen Settings aufzeigen. Insbesondere im Rahmen der Erfassung von Malnutrition, Sarkopenie, Frailty und physischer Kapazität scheint die Handgreifkraft einen Beitrag leisten zu können. Einzelne Autoren führen an, dass die Handgreifkraft sogar als Vitalparameter für ältere hospitalisierte Menschen betrachtet werden kann(10, 159). Hierzu sind ebenfalls weitere Studien notwendig, die belegen, dass die Handgreifkraft, bei Implementierung in den klinischen Prozess, tatsächlich zu verbesserten Therapieentscheidungen und -ergebnissen beitragen kann. Die vorliegende Arbeit leistet hier einen Beitrag, in dem die Handgreifkraft als Prädiktor der postoperativen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei geriatrisch-onkologischen Patienten überprüft wurde. Es zeigte sich keine Assoziation beider Parameter. In Bezug auf diese Fragestellung scheint die Handgreifkraft in dem ausgewählten Kollektiv und longitudinalen Studiensetting also nicht geeignet zu sein.

Die HRQoL ist wesentlicher klinischer Endpunkt, vor allem, aber nicht nur, bei geriatrisch-onkologischen Patienten. In der vorliegenden Studie zeigte sich, in Deckung mit publizierten Studien, dass eine Verbesserung der HRQoL trotz oder gerade durch operative Eingriffe auch im höheren Lebensalter möglich ist. Dies trifft im Mittelwert vor allem für Probanden im zwölfmonatigen Verlauf zu. Entscheidend ist hier jedoch die individuelle Betrachtung der Änderungen, die zum Teil dramatische Verbesserungen und Verschlechterungen aufzeigten. Auch wenn die Veränderung der HRQoL inzwischen nach klinischer Bedeutung objektiv und subjektiv bewertet werden kann, ist ihre Abschätzung vor großen Ereignissen, wie einer Operation, schwierig und der Zeitpunkt einer möglichen präventiven Intervention weiterhin unklar.

Eine Überprüfung dieser Fragestellungen in anderen Kollektiven und die Implementierung in den Prozess der Therapieentscheidung oder in die Vor- oder Nachbereitung geriatrisch-onkologischer Operationen, zum Beispiel durch nutritive oder physiotherapeutische Interventionen, wären mögliche zukünftige Forschungsansätze(12, 160).

In diesem Zusammenhang wäre es auch von Bedeutung, die für die postinterventionelle HRQoL geriatrisch-onkologischer Patienten relevanten Einflussfaktoren zu identifizieren. In der vorliegenden Arbeit konnten in adjustierten Modellen aus einer Liste von 21 Variablen lediglich der ASA-Status sowie grenzwertig signifikant die Prognosegruppe, der Schweregrad der Operation und ein auffälliges Depressionsscreening als Einflussfaktoren bestätigt werden. Ein Großteil der Variation der HRQoL-Werte blieb dabei unerklärt. Hier besteht ebenfalls weiterer Forschungsbedarf.

6 Anhang: EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3.0)(3)

	gar nicht	wenig	mäßig	sehr
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	**1**	**2**	**3**	**4**
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder beim Benutzen der Toilette?	**1**	**2**	**3**	**4**
Während der letzten Woche				
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	**1**	**2**	**3**	**4**
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	**1**	**2**	**3**	**4**
Waren Sie kurzatmig?	**1**	**2**	**3**	**4**
Hatten Sie Schmerzen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Mussten Sie sich ausruhen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Hatten Sie Schlafstörungen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Fühlten Sie sich schwach?	**1**	**2**	**3**	**4**
Hatten Sie Appetitmangel?	**1**	**2**	**3**	**4**
War Ihnen übel?	**1**	**2**	**3**	**4**
Haben Sie erbrochen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Hatten Sie Verstopfung?	**1**	**2**	**3**	**4**
Hatten Sie Durchfall?	**1**	**2**	**3**	**4**

	gar nicht	wenig	mäßig	sehr
Waren Sie müde?	**1**	**2**	**3**	**4**
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	**1**	**2**	**3**	**4**
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Lesen der Zeitung oder beim Fernsehen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Fühlten Sie sich angespannt?	**1**	**2**	**3**	**4**
Haben Sie sich Sorgen gemacht?	**1**	**2**	**3**	**4**
Waren Sie reizbar?	**1**	**2**	**3**	**4**
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	**1**	**2**	**3**	**4**
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	**1**	**2**	**3**	**4**
Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	**1**	**2**	**3**	**4**
Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	**1**	**2**	**3**	**4**
Haben Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	**1**	**2**	**3**	**4**

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen jene Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft.

1 Sehr schlecht 7 ausgezeichnet

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**

Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**

7 Literaturverzeichnis

1. Wedding U, Pientka L, Höffken K. Quality-of-life in elderly patients with cancer: a short review. Eur J Cancer. 2007;43(15):2203-10. doi: 10.1016/j.ejca.2007.06.001. PubMed PMID: 17662595.
2. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Koperna T, Longo WE, Wiggers T, Zbar AP. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. Eur J Cancer. 2004;40(7):926-38. doi: S095980490400125X [pii] 10.1016/j.ejca.2004.01.016. PubMed PMID: 15093567.
3. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76. PubMed PMID: 8433390.
4. Schmidt CE, Bestmann B, Küchler T, Longo WE, Rohde V, Kremer B. Gender differences in quality of life of patients with rectal cancer. A five-year prospective study. World J Surg. 2005;29(12):1630-41. doi: 10.1007/s00268-005-0067-0. PubMed PMID: 16311851.
5. Gockel I, Gönner U, Domeyer M, Lang H, Junginger T. Long-term survivors of esophageal cancer: disease-specific quality of life, general health and complications. J Surg Oncol. 2010;102(5):516-22. doi: 10.1002/jso.21434. PubMed PMID: 19877161.
6. Fayers P, Machin D. Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation. Chichester: J Wiley & Sons Ltd; 2000.
7. Huber M, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, Loureiro MI, van der Meer JW, Schnabel P, Smith R, van Weel C, Smid H. How should we define health? BMJ. 2011;343:d4163. PubMed PMID: 21791490.
8. Van Cleave JH, Egleston BL, McCorkle R. Factors affecting recovery of functional status in older adults after cancer surgery. J Am Geriatr Soc. 2011;59(1):34-43. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03210.x. PubMed PMID: 21226675; PMCID: PMC3176326.
9. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. J Clin Oncol. 2007;25(14):1824-31. doi: 25/14/1824 [pii] 10.1200/JCO.2007.10.6559. PubMed PMID: 17488980.
10. Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. J Geriatr Phys Ther. 2008;31(1):3-10. PubMed PMID: 18489802.
11. Cooper R, Kuh D, Cooper C, Gale CR, Lawlor DA, Matthews F, Hardy R, Teams FaHS. Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. Age Ageing. 2011;40(1):14-23. doi: afq117 [pii] 10.1093/ageing/afq117. PubMed PMID: 20843964; PMCID: PMC3000177.
12. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. Clin Nutr. 2011;30(2):135-42. doi: S0261-5614(10)00183-4 [pii] 10.1016/j.clnu.2010.09.010. PubMed PMID: 21035927.

13. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(12):3261-70. doi: 10.1007/s00520-013-1894-4. PubMed PMID: 23872952.
14. Sayer AA, Syddall HE, Martin HJ, Dennison EM, Roberts HC, Cooper C. Is grip strength associated with health-related quality of life? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. Age Ageing. 2006;35(4):409-15. doi: afl024 [pii] 10.1093/ageing/afl024. PubMed PMID: 16690636.
15. Jakobsen LH, Rask IK, Kondrup J. Validation of handgrip strength and endurance as a measure of physical function and quality of life in healthy subjects and patients. Nutrition. 2010;26(5):542-50. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.015. PubMed PMID: 19804953.
16. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease--a randomized controlled trial. Clin Nutr. 2007;27(1):48-56. doi: 10.1016/j.clnu.2007.08.011. PubMed PMID: 17964008.
17. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, Group P. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged ≥ 65 Years - A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2015;10(9):e0137824. doi: 10.1371/journal.pone.0137824. PubMed PMID: 26378939; PMCID: PMC4574984.
18. Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatrischen Einrichtungen e. V. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 2007;40(3):201-4. doi: 10.1007/s00391-007-0465-z.
19. Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. Cancer Treat Rev. 2005;31(5):380-402. doi: S0305-7372(05)00086-1 [pii] 10.1016/j.ctrv.2005.04.012. PubMed PMID: 15967582.
20. Stewart B, Wild C. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.; 2014.
21. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, Wingo PA, Jemal A, Feigal EG. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. Cancer. 2002;94(10):2766-92. PubMed PMID: 12173348.
22. (Hrsg) RK-IHudGdeKiDeV. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: 2013.
23. Hurria A. Clinical trials in older adults with cancer: past and future. Oncology (Williston Park). 2007;21(3):351-8; discussion 63-4, 67. PubMed PMID: 17447438.
24. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, Housman MG, Escarce JJ. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol. 2003;21(7):1383-9. PubMed PMID: 12663731.
25. Aapro MS, Köhne CH, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. Oncologist. 2005;10(3):198-204. doi: 10/3/198 [pii] 10.1634/theoncologist.10-3-198. PubMed PMID: 15793223.
26. Extermann M. Geriatric oncology: an overview of progresses and challenges. Cancer Res Treat. 2010;42(2):61-8. doi: 10.4143/crt.2010.42.2.61. PubMed PMID: 20622959; PMCID: PMC2901078.

27. Audisio RA, Zbar AP, Jaklitsch MT. Surgical management of oncogeriatric patients. J Clin Oncol. 2007;25(14):1924-9. doi: 25/14/1924 [pii] 10.1200/JCO.2006.10.2533. PubMed PMID: 17488992.
28. Karnofsky DA, Burchenal JH. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. MacLeod CM, editor. New York: Columbia University Press; 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer; pp. 191–205.
29. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55. PubMed PMID: 7165009.
30. Foster JA, Salinas GD, Mansell D, Williamson JC, Casebeer LL. How does older age influence oncologists' cancer management? Oncologist. 2010;15(6):584-92. doi: theoncologist.2009-0198 [pii] 10.1634/theoncologist.2009-0198. PubMed PMID: 20495217; PMCID: PMC3227998.
31. Fillit HM. Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders/Elsevier; 2010. Online-Ressource p.
32. Simanek R, Wuensch M, Edlinger R, Hammerl-Ferrari B, Kramer L, Geissler K. [Comorbidity oriented oncology - an overview]. Wien Klin Wochenschr. 2010;122(7-8):203-18. doi: 10.1007/s00508-010-1363-8. PubMed PMID: 20503019.
33. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist. 2000;5(3):224-37. PubMed PMID: 10884501.
34. Lichtman SM. Guidelines for the treatment of elderly cancer patients. Cancer Control. 2003;10(6):445-53. PubMed PMID: 14652520.
35. Pasetto LM, Lise M, Monfardini S. Preoperative assessment of elderly cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;64(1):10-8. doi: S1040-8428(07)00163-1 [pii] 10.1016/j.critrevonc.2007.08.001. PubMed PMID: 17826628.
36. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E, Oncology TFoCotISoG. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Crit Rev Oncol Hematol. 2005;55(3):241-52. doi: S1040-8428(05)00125-3 [pii] 10.1016/j.critrevonc.2005.06.003. PubMed PMID: 16084735.
37. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. PubMed PMID: 3558716.
38. Guigoz Y, Vellas BJ. [Malnutrition in the elderly: the Mini Nutritional Assessment (MNA)]. Ther Umsch. 1997;54(6):345-50. PubMed PMID: 9289873.
39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98. PubMed PMID: 1202204.
40. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1982;17(1):37-49. PubMed PMID: 7183759.
41. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. Oncology (Williston Park). 2000;14(11A):221-7. PubMed PMID: 11195414.
42. Mann E, Koller M, Mann C, van der Cammen T, Steurer J. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in general practice: results from a pilot study in Vorarlberg, Austria. BMC Geriatr. 2004;4:4. doi: 10.1186/1471-2318-4-4. PubMed PMID: 15151704; PMCID: PMC434505.

43. Andres MJ. Das Geriatrische Assessment in der Onkologie. Hamburg: Staats- und Universitätsbibliothek Hamburg; 2008.
44. Extermann M. Basic assessment of the older cancer patient. Curr Treat Options Oncol. 2011;12(3):276-85. doi: 10.1007/s11864-011-0161-5. PubMed PMID: 21656152.
45. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. Md State Med J. 1965;14:61-5. PubMed PMID: 14258950.
46. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-86. PubMed PMID: 5349366.
47. Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. Crit Rev Oncol Hematol. 2006;59(3):205-10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.04.003. PubMed PMID: 16904902.
48. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc. 2001;49(12):1691-9. PubMed PMID: 11844005.
49. Extermann M. Evaluation of the senior cancer patient: comprehensive geriatric assessment and screening tools for the elderly. In: Schrijvers D, Aapro M, Zakotnik B, Audisio R, van Halteren H, Hurria A, editors. Handbook of Cancer in the Senior Patient. New York, London: Informa Healthcare; 2010. pp. 13–21.
50. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol. 2012;23(8):2166-72. doi: 10.1093/annonc/mdr587. PubMed PMID: 22250183.
51. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codecà C, Di Maria G, Caldiera SE, Floriani I, Zonato S, Ferrari D, Foa P. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. J Clin Oncol. 2010;28(12):2046-50. doi: JCO.2009.25.9978 [pii] 10.1200/JCO.2009.25.9978. PubMed PMID: 20308657.
52. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer. 1999;85(5):1186-96. PubMed PMID: 10091805.
53. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. Indian J Anaesth. 2011;55(2):111-5. doi: 10.4103/0019-5049.79879. PubMed PMID: 21712864; PMCID: PMC3106380.
54. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. Oncologist. 2005;10(4):262-8. doi: 10.1634/theoncologist.10-4-262. PubMed PMID: 15821246.
55. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Bozzetti F, Colledan M, Wildiers H, Stotter A, Capewell A, Marshall E, participants P. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65(2):156-63. doi: S1040-8428(07)00232-6 [pii] 10.1016/j.critrevonc.2007.11.001. PubMed PMID: 18082416.
56. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. Lancet.

1993;342(8878):1032-6. doi: 0140-6736(93)92884-V [pii]. PubMed PMID: 8105269.

57. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, Poinsot R, Vedrine L, Ollivier L, Garabige V, Pierga JY, Diéras V, Mignot L. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63(7):724-30. doi: 63/7/724 [pii]. PubMed PMID: 18693227.
58. Fess EE. Grip Strength. Clinical Assessment Recommendations. 2nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992. p. 41-5.
59. Hank K, Jürges H, Schupp J, Wagner GG. [Isometric grip strength and social gerontological research: results and analytic potentials of SHARE and SOEP]. Z Gerontol Geriatr. 2009;42(2):117-26. doi: 10.1007/s00391-008-0537-8. PubMed PMID: 18425619.
60. Innes E. Handgrip strength testing: A review of the literature. Australian Occupational Therapy Journal. 1999;46(3):120-40. doi: 10.1046/j.1440-1630.1999.00182.x.
61. Cooper R, Kuh D, Hardy R, Group MR, Teams FaHS. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;341:c4467. PubMed PMID: 20829298; PMCID: PMC2938886.
62. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2004;52(7):1121-9. doi: JGS52310 [pii] 10.1111/j.1532-5415.2004.52310.x. PubMed PMID: 15209650.
63. Klidjian AM, Foster KJ, Kammerling RM, Cooper A, Karran SJ. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. Br Med J. 1980;281(6245):899-901. PubMed PMID: 7427501; PMCID: PMC1714169.
64. Taekema DG, Gussekloo J, Maier AB, Westendorp RG, de Craen AJ. Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. Age Ageing. 2010;39(3):331-7. doi: 10.1093/ageing/afq022. PubMed PMID: 20219767.
65. Laukkanen P, Heikkinen E, Kauppinen M. Muscle strength and mobility as predictors of survival in 75-84-year-old people. Age Ageing. 1995;24(6):468-73. PubMed PMID: 8588534.
66. Guo CB, Zhang W, Ma DQ, Zhang KH, Huang JQ. Hand grip strength: an indicator of nutritional state and the mix of postoperative complications in patients with oral and maxillofacial cancers. Br J Oral Maxillofac Surg. 1996;34(4):325-7. PubMed PMID: 8866070.
67. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R, Rahman O, Swaminathan S, Iqbal R, Gupta R, Lear SA, Oguz A, Yusoff K, Zatonska K, Chifamba J, Igumbor E, Mohan V, Anjana RM, Gu H, Li W, Yusuf S, investigators PUREPS. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. Lancet. 2015;386(9990):266-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62000-6. PubMed PMID: 25982160.
68. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. Int J Epidemiol. 2007;36(1):228-35. doi: dyl224 [pii] 10.1093/ije/dyl224. PubMed PMID: 17056604.
69. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TT, Kenny AM, Fragala MS, Harris TB, Kiel DP, Guralnik JM, Ferrucci L, Kritchevsky SB, Studenski SA,

Vassileva MT, Cawthon PM. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69(5):559-66. doi: 10.1093/gerona/glu011. PubMed PMID: 24737558; PMCID: PMC3991145.

70. Rantanen T. Muscle strength, disability and mortality. Scand J Med Sci Sports. 2003;13(1):3-8. doi: 0298 [pii]. PubMed PMID: 12535311.
71. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Group CHSCR. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56. PubMed PMID: 11253156.
72. Lally F, Crome P. Understanding frailty. Postgrad Med J. 2007;83(975):16-20. doi: 10.1136/pgmj.2006.048587. PubMed PMID: 17267673; PMCID: PMC2599957.
73. Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs R, Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty? Age Ageing. 2003;32(6):650-6. PubMed PMID: 14600007.
74. Bauer JM, Wirth R, Volkert D, Werner H, Sieber CC, 2006 TdB-S. [Malnutrition, sarcopenia and cachexia in the elderly: from pathophysiology to treatment. Conclusions of an international meeting of experts, sponsored by the BANSS Foundation]. Dtsch Med Wochenschr. 2008;133(7):305-10. doi: 10.1055/s-2008-1046711. PubMed PMID: 18253922.
75. 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, People EWGoSiO. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39(4):412-23. doi: afq034 [pii] 10.1093/ageing/afq034. PubMed PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.
76. Günther CM, Bürger A, Rickert M, Crispin A, Schulz CU. Grip strength in healthy caucasian adults: reference values. J Hand Surg Am. 2008;33(4):558-65. doi: S0363-5023(08)00012-9 [pii] 10.1016/j.jhsa.2008.01.008. PubMed PMID: 18406961.
77. Skelton DA, Greig CA, Davies JM, Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. Age Ageing. 1994;23(5):371-7. PubMed PMID: 7825481.
78. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010;1(2):129-33. doi: 10.1007/s13539-010-0014-2. PubMed PMID: 21475695; PMCID: PMC3060646.
79. Drey M. Sarcopenia - pathophysiology and clinical relevance. Wien Med Wochenschr. 2011;161(17-18):402-8. doi: 10.1007/s10354-011-0002-y. PubMed PMID: 21792531.
80. Windsor JA, Hill GL. Grip strength: a measure of the proportion of protein loss in surgical patients. Br J Surg. 1988;75(9):880-2. PubMed PMID: 3179664.
81. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. J Hand Surg Am. 1984;9(2):222-6. PubMed PMID: 6715829.
82. Guerra RS, Amaral TF. Comparison of hand dynamometers in elderly people. J Nutr Health Aging. 2009;13(10):907-12. PubMed PMID: 19924352.
83. Reuter SE, Massy-Westropp N, Evans AM. Reliability and validity of indices of hand-grip strength and endurance. Aust Occup Ther J. 2011;58(2):82-7. doi: 10.1111/j.1440-1630.2010.00888.x. PubMed PMID: 21418230.

84. Wang CY, Chen LY. Grip strength in older adults: test-retest reliability and cutoff for subjective weakness of using the hands in heavy tasks. Arch Phys Med Rehabil. 2010;91(11):1747-51. doi: S0003-9993(10)00612-X [pii] 10.1016/j.apmr.2010.07.225. PubMed PMID: 21044721.
85. Peolsson A, Hedlund R, Oberg B. Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. J Rehabil Med. 2001;33(1):36-41. PubMed PMID: 11480468.
86. Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. Clin Nutr. 2005;24(2):250-8. doi: S0261-5614(04)00194-3 [pii] 10.1016/j.clnu.2004.10.007. PubMed PMID: 15784486.
87. Ribom EL, Mellström D, Ljunggren Ö, Karlsson MK. Population-based reference values of handgrip strength and functional tests of muscle strength and balance in men aged 70-80 years. Arch Gerontol Geriatr. 2011;53(2):e114-7. doi: S0167-4943(10)00191-3 [pii] 10.1016/j.archger.2010.07.005. PubMed PMID: 20708281.
88. Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. Clin Nutr. 2008;27(4):601-7. doi: S0261-5614(08)00072-1 [pii] 10.1016/j.clnu.2008.04.004. PubMed PMID: 18547686.
89. Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: age and gender stratified normative data in a population-based study. BMC Res Notes. 2011;4:127. doi: 1756-0500-4-127 [pii] 10.1186/1756-0500-4-127. PubMed PMID: 21492469; PMCID: PMC3101655.
90. Webb AR, Newman LA, Taylor M, Keogh JB. Hand grip dynamometry as a predictor of postoperative complications reappraisal using age standardized grip strengths. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1989;13(1):30-3. PubMed PMID: 2926976.
91. Hunt DR, Rowlands BJ, Johnston D. Hand grip strength--a simple prognostic indicator in surgical patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1985;9(6):701-4. PubMed PMID: 4068194.
92. Kalfarentzos F, Spiliotis J, Velimezis G, Dougenis D, Androulakis J. Comparison of forearm muscle dynamometry with nutritional prognostic index, as a preoperative indicator in cancer patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1989;13(1):34-6. PubMed PMID: 2926977.
93. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing. 2011;40(4):423-9. doi: afr051 [pii] 10.1093/ageing/afr051. PubMed PMID: 21624928.
94. Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MC. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. Clin Nutr. 2008;27(3):357-62. doi: S0261-5614(08)00062-9 [pii] 10.1016/j.clnu.2008.03.008. PubMed PMID: 18455840.
95. Oksuzyan A, Maier H, McGue M, Vaupel JW, Christensen K. Sex differences in the level and rate of change of physical function and grip strength in the Danish 1905-cohort study. J Aging Health. 2010;22(5):589-610. doi: 0898264310366752 [pii] 10.1177/0898264310366752. PubMed PMID: 20453156; PMCID: PMC2952838.
96. Hilgenkamp TI, van Wijck R, Evenhuis HM. Physical fitness in older people with ID-Concept and measuring instruments: a review. Res Dev Disabil. 2010;31(5):1027-38. doi: S0891-4222(10)00091-0 [pii] 10.1016/j.ridd.2010.04.012. PubMed PMID: 20488658.

97. Schmidt RT, Toews JV. Grip strength as measured by the Jamar dynamometer. Arch Phys Med Rehabil. 1970;51(6):321-7. PubMed PMID: 5423802.
98. Bohannon RW, Bear-Lehman J, Desrosiers J, Massy-Westropp N, Mathiowetz V. Average grip strength: a meta-analysis of data obtained with a Jamar dynamometer from individuals 75 years or more of age. J Geriatr Phys Ther. 2007;30(1):28-30. PubMed PMID: 19839178.
99. Ranganathan VK, Siemionow V, Sahgal V, Yue GH. Effects of aging on hand function. J Am Geriatr Soc. 2001;49(11):1478-84. doi: 4911240 [pii]. PubMed PMID: 11890586.
100. Sallinen J, Stenholm S, Rantanen T, Heliövaara M, Sainio P, Koskinen S. Hand-grip strength cut points to screen older persons at risk for mobility limitation. J Am Geriatr Soc. 2010;58(9):1721-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03035.x. PubMed PMID: 20863331; PMCID: PMC2946262.
101. Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. Clin Nutr. 2010;29(5):586-91. doi: S0261-5614(10)00037-3 [pii] 10.1016/j.clnu.2010.02.007. PubMed PMID: 20299136.
102. Trutschnigg B, Kilgour RD, Reinglas J, Rosenthall L, Hornby L, Morais JA, Vigano A. Precision and reliability of strength (Jamar vs. Biodex handgrip) and body composition (dual-energy X-ray absorptiometry vs. bioimpedance analysis) measurements in advanced cancer patients. Appl Physiol Nutr Metab. 2008;33(6):1232-9. doi: h08-122 [pii] 10.1139/H08-122. PubMed PMID: 19088782.
103. Ruiz-Ruiz J, Mesa JL, Gutiérrez A, Castillo MJ. Hand size influences optimal grip span in women but not in men. J Hand Surg Am. 2002;27(5):897-901. doi: S0363502302000461 [pii]. PubMed PMID: 12239682.
104. Shechtman O, MacKinnon L, Locklear C. Using the BTE Primus to measure grip and wrist flexion strength in physically active wheelchair users: an exploratory study. Am J Occup Ther. 2001;55(4):393-400. PubMed PMID: 11723983.
105. Balogun JA, Akomolafe CT, Amusa LO. Grip strength: effects of testing posture and elbow position. Arch Phys Med Rehabil. 1991;72(5):280-3. doi: 0003-9993(91)90241-A [pii]. PubMed PMID: 2009042.
106. Watanabe T, Owashi K, Kanauchi Y, Mura N, Takahara M, Ogino T. The short-term reliability of grip strength measurement and the effects of posture and grip span. J Hand Surg Am. 2005;30(3):603-9. doi: S0363-5023(05)00016-X [pii] 10.1016/j.jhsa.2004.12.007. PubMed PMID: 15925174.
107. Jung MC, Hallbeck MS. Quantification of the effects of instruction type, verbal encouragement, and visual feedback on static and peak handgrip strength. International Journal of Industrial Ergonomics. 2004;34:367-74. Epub 17 June 2004. doi: doi:10.1016/j.ergon.2004.03.008.
108. Massy-Westropp N, Rankin W, Ahern M, Krishnan J, Hearn TC. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydraulic instruments. J Hand Surg Am. 2004;29(3):514-9. doi: S0363502304001005 [pii] 10.1016/j.jhsa.2004.01.012. PubMed PMID: 15140498.
109. Josty IC, Tyler MP, Shewell PC, Roberts AH. Grip and pinch strength variations in different types of workers. J Hand Surg Br. 1997;22(2):266-9. PubMed PMID: 9150004.
110. Jasper I, Haussler A, Baur B, Marquardt C, Hermsdorfer J. Circadian variations in the kinematics of handwriting and grip strength. Chronobiol Int. 2009;26(3):576-

94. doi: 910356997 [pii] 10.1080/07420520902896590. PubMed PMID: 19360497.
111. Young VL, Pin P, Kraemer BA, Gould RB, Nemergut L, Pellowski M. Fluctuation in grip and pinch strength among normal subjects. J Hand Surg Am. 1989;14(1):125-9. PubMed PMID: 2723360.
112. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. Qual Life Res. 1993;2(6):369-95. PubMed PMID: 8161975.
113. Ringdal GI, Ringdal K. Testing the EORTC Quality of Life Questionnaire on cancer patients with heterogeneous diagnoses. Qual Life Res. 1993;2(2):129-40. PubMed PMID: 8518767.
114. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA, Group W. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. Qual Life Res. 2004;13(2):299-310. PubMed PMID: 15085902.
115. Bowling A, Grundy E. Activities of daily living: changes in functional ability in three samples of elderly and very elderly people. Age Ageing. 1997;26(2):107-14. PubMed PMID: 9177667.
116. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.
117. Ganz PA, Lee JJ, Siau J. Quality of life assessment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer. Cancer. 1991;67(12):3131-5. PubMed PMID: 1710541.
118. Anthony T, Hynan LS, Rosen D, Kim L, Nwariaku F, Jones C, Sarosi G. The association of pretreatment health-related quality of life with surgical complications for patients undergoing open surgical resection for colorectal cancer. Ann Surg. 2003;238(5):690-6. doi: 10.1097/01.sla.0000094304.17672.6e. PubMed PMID: 14578731; PMCID: PMC1356147.
119. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. Eur J Cancer. 2002;38(10):1351-7. PubMed PMID: 12091066.
120. Coates A, Porzsolt F, Osoba D. Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. Eur J Cancer. 1997;33(7):1025-30. PubMed PMID: 9376182.
121. Puts MT, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, Bergman H. Quality of life during the course of cancer treatment in older newly diagnosed patients. Results of a prospective pilot study. Ann Oncol. 2011;22(4):916-23. doi: mdq446 [pii] 10.1093/annonc/mdq446. PubMed PMID: 20924079; PMCID: PMC3065877.
122. Ringdal GI, Ringdal K. A follow-up study of the quality of life in cancer patients with different prognoses. Qual Life Res. 2000;9(1):65-73. PubMed PMID: 10981207.
123. Fayers P, Bottomley A, Group EQoL, Unit QoL. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer. 2002;38 Suppl 4:S125-33. PubMed PMID: 11858978.

124. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, Group obotEQoL. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
125. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. Qual Life Res. 1993;2(4):287-95. PubMed PMID: 8220363.
126. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MA, Group EQoLGatQoLC-CM-A. Differential item functioning (DIF) in the EORTC QLQ-C30: a comparison of baseline, on-treatment and off-treatment data. Qual Life Res. 2009;18(3):381-8. doi: 10.1007/s11136-009-9453-7. PubMed PMID: 19247808.
127. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Brédart A, Söderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000;36(14):1796-807. PubMed PMID: 10974628.
128. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83. PubMed PMID: 1593914.
129. Group E. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208. PubMed PMID: 10109801.
130. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. Soc Sci Med A. 1981;15(3 Pt 1):221-9. PubMed PMID: 6973203.
131. Ringdal K, Ringdal GI, Kaasa S, Bjordal K, Wisløff F, Sundstrøm S, Hjermstad MJ. Assessing the consistency of psychometric properties of the HRQoL scales within the EORTC QLQ-C30 across populations by means of the Mokken Scaling Model. Qual Life Res. 1999;8(1-2):25-43. PubMed PMID: 10457736.
132. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. Qual Life Res. 1994;3(5):353-64. PubMed PMID: 7841968.
133. Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. Acta Oncol. 1992;31(3):311-21. PubMed PMID: 1622651.
134. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54. PubMed PMID: 7738629.
135. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. Eur J Cancer. 2001;37(11):1345-51. PubMed PMID: 11435063.
136. Waldmann A, Schubert D, Katalinic A. Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey. PLoS One. 2013;8(9):e74149. doi: 10.1371/journal.pone.0074149. PubMed PMID: 24058523; PMCID: PMC3769241.

137. Fayers P, Weeden S, Curran D, on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-C30 Reference Values. Brussels: EORTC; 1998.
138. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Qual Life Res. 1996;5(6):555-67. PubMed PMID: 8993101.
139. Thomé B, Dykes AK, Hallberg IR. Quality of life in old people with and without cancer. Qual Life Res. 2004;13(6):1067-80. PubMed PMID: 15287273.
140. Ringdal GI, Ringdal K, Kvinnsland S, Götestam KG. Quality of life of cancer patients with different prognoses. Qual Life Res. 1994;3(2):143-54. PubMed PMID: 8044159.
141. Siddiqi A, Given CW, Given B, Sikorskii A. Quality of life among patients with primary, metastatic and recurrent cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2009;18(1):84-96. PubMed PMID: 19484831.
142. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Using reference data on quality of life--the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). Eur J Cancer. 1998;34(9):1381-9. PubMed PMID: 9849421.
143. Thomé B, Hallberg IR. Quality of life in older people with cancer -- a gender perspective. Eur J Cancer Care (Engl). 2004;13(5):454-63. doi: ECC471 [pii] 10.1111/j.1365-2354.2004.00471.x. PubMed PMID: 15606713.
144. Esbensen BA, Osterlind K, Roer O, Hallberg IR. Quality of life of elderly persons with newly diagnosed cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2004;13(5):443-53. doi: 10.1111/j.1365-2354.2004.00546.x. PubMed PMID: 15606712.
145. Pinquart M, Koch A, Eberhardt B, Brix C, Wedding U, Röhrig B. Associations of functional status and depressive symptoms with health-related quality of life in cancer patients. Qual Life Res. 2006;15(10):1565-70. doi: 10.1007/s11136-006-0016-x. PubMed PMID: 16826440.
146. Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus P, Spies C. Prediction of long-term mortality by preoperative health-related quality-of-life in elderly onco-surgical patients. PLoS One. 2014;9(1):e85456. doi: 10.1371/journal.pone.0085456. PubMed PMID: 24465568; PMCID: PMC3896375.
147. Hand ASfSot. The Hand-Examination and Diagnosis. Aurora, CO: American Society for Surgery of the Hand; 1978.
148. Hank K, Jürges H, Schupp J, Wagner G. Die Messung der Greifkraft als objektives Gesundheitsmaß in sozialwissenschaftlichen Bevölkerungsumfragen: erhebungsmethodische und inhaltliche Befunde auf der Basis von SHARE und SOEP. DIW Berlin, German Institute for Economic Research, 2006.
149. Hjermstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ=C30 (+ 3). J Clin Oncol. 1998;16(3):1188-96. PubMed PMID: 9508207.
150. Klee M, Groenvold M, Machin D. Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30. Qual Life Res. 1997;6(1):27-34. PubMed PMID: 9062439.
151. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer. 2001;37(11):1331-4. PubMed PMID: 11435060.
152. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44. PubMed PMID: 9440735.

153. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;99(4):875-90. doi: 10.3945/ajcn.113.068122. PubMed PMID: 24452240.
154. Cohen SR, Mount BM, Bruera E, Provost M, Rowe J, Tong K. Validity of the McGill Quality of Life Questionnaire in the palliative care setting: a multi-centre Canadian study demonstrating the importance of the existential domain. Palliat Med. 1997;11(1):3-20. PubMed PMID: 9068681.
155. Goodwin JS, Hunt WC, Samet JM. A population-based study of functional status and social support networks of elderly patients newly diagnosed with cancer. Arch Intern Med. 1991;151(2):366-70. PubMed PMID: 1992964.
156. Sommer B, Eisenmenger M, Pötzsch O. Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2003. p. 694ff.
157. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol. 1998;16(4):1582-7. PubMed PMID: 9552069.
158. Kuh D, Bassey EJ, Butterworth S, Hardy R, Wadsworth ME, Team MS. Grip strength, postural control, and functional leg power in a representative cohort of British men and women: associations with physical activity, health status, and socioeconomic conditions. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(2):224-31. PubMed PMID: 15814867.
159. Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. Percept Mot Skills. 2001;93(2):323-8. PubMed PMID: 11769883.
160. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, Oredalen E, Frantzen TL, Lesteberg I, Amundsen L, Hjermstad MJ, Haugen DF, Paulsen Ø, Kaasa S. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. Oncologist. 2011;16(11):1649-57. doi: theoncologist.2011-0133 [pii] 10.1634/theoncologist.2011-0133. PubMed PMID: 21948693; PMCID: PMC3233301.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Frederik Brinkmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Assoziation zwischen präoperativer Handgreifkraft und postoperativer gesundheitsbezogener Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten bei geriatrisch-onkologischen Patienten“.

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

9 Lebenslauf

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

10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle zunächst bei Frau Prof. Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen für die Schirmherrschaft der Studie, die Betreuung meiner Promotion und die Anregungen und konstruktive Kritik bedanken, die diese Arbeit an entscheidenden Punkten weitergebracht hat. Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Rahel Eckardt für die persönliche Betreuung und kontinuierliche Unterstützung während des gesamten Prozesses der klinischen Studienarbeit und der Erstellung dieser Dissertation. Weiterhin gilt mein Dank Frau PD. Dr. rer. medic Kristina Norman für die statistische Beratung und den Feinschliff des Textes sowie Herrn Prof. Dr. Werner Hopfenmüller für die kompetente statistische Beratung bei den Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit.

Mein Dank gilt allen Mitgliedern der PERATECS-Arbeitsgruppe für die kollegiale und freundschaftliche Teamarbeit im Rahmen der Datenerhebung.

Last but not least gilt besonderer Dank meiner Familie für die enge Begleitung und bereitwillige Unterstützung bei allen Schritten des Weges.