

**Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg**

**Aussagekraft eines biologischen Markers (advanced glycation endproducts)  
gemessen mittels Hautscan (Autofluoreszenzmessung) bei geriatrisch-  
onkologischen Patient\*innen**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Ullrich, geb. Fleßner  
geboren am 01.05.1984 in Potsdam-Babelsberg

Betreuer/in: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Simm (Poliklinik für Herzchirurgie der  
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) und  
Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer (Direktorin: Institut für Gesundheits- und  
Pfle gewissenschaften der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-  
Wittenberg)

Gutachterin/Gutachter:  
Prof. Vordermark, Dirk  
Prof. Heppner, Hans Jürgen

03.09.2019  
19.02.2020



## **Referat**

**Hintergrund:** Geriatrisch-onkologische Patient\*innen unterscheiden sich hinsichtlich ihres biologischen Alters, ihrer Funktionalität, Organreserve und Komorbiditäten. Daher wird vor Planung von onkologischen Therapien die Durchführung eines umfassenden geriatrischen Assessments (comprehensive geriatric assessment, CGA) empfohlen.

**Zielsetzung:** Im Rahmen dieser Arbeit soll explorativ Hypothesen generierend die mögliche Aussagekraft der Autofluoreszenzmessung von advanced glycation endproducts in der Haut (AGE-Wert), ergänzend zur Aussagekraft des CGA und des kalendarischen Alters untersucht werden.

**Methoden:** Im Rahmen der PIVOG-Studie erfolgte bei geriatrisch-onkologischen Patient\*innen aus den Kliniken Hämatologie, Strahlenklinik und Dermatologie des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg in der Zeit von 11/2014 bis 12/2015 ergänzend zum CGA die Bestimmung des AGE-Wertes der Haut mittels Autofluoreszenzmessung. Insgesamt wurden 100 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen. Die Analysen der AGE-Werte erfolgten für 97 Patient\*innen (47 Frauen und 50 Männer). Auf Basis altersspezifischer AGE-Referenzwerte erfolgte die Kategorisierung der Studienpopulation in altersentsprechend oder vorgealtert. Um Hypothesen bezüglich der Aussagekraft der AGE-Werte zu generieren, wurde zunächst die Verteilung der gemessenen AGE-Werte innerhalb der Studienpopulation, danach bei relevanten Komorbiditäten wie z.B. Diabetes mellitus Typ 2 und relevanten Domänen des CGA wie körperlicher Funktion und Ernährungszustand, analysiert. Für die daran anschließenden Überlebenszeitanalysen wurden einfaktorielle Kaplan-Meier-Schätzungen und Cox-Regressionen mit Log-rank-Tests verwendet. Ein Signifikanzniveau von 0,05 wurde hierfür festgelegt.

**Ergebnisse:** In den deskriptiven Analysen zeigte sich, dass Patient\*innen mit Werten außerhalb des Referenzbereiches beim Time up and Go Test bzw. Serum-Albumin häufiger von einer Voralterung betroffen sind, als Patient\*innen in der Vergleichsgruppe. In der untersuchten Population sank die Handkraft um 0,445 kg pro Lebensjahr. In den Überlebenszeitanalysen zeichnete sich, nach Adjustierung für Komorbiditätslast und Erkrankungsstadium, ein Überlebensvorteil für Tumorpatient\*innen mit hohen AGE-Werten und gutem Ernährungszustand (NRS 0 Punkte/altersentsprechend und für Albumin im Referenzbereich/vorgealtert) ab.

**Schlussfolgerung:** In Folgestudien sollten diese Ergebnisse an einer größeren und bezüglich der Krebserkrankungen homogeneren Stichprobe überprüft werden.

Fleißner, Franziska: Aussagekraft eines biologischen Markers (advanced glycation endproducts) gemessen mittels Hautscan (Autofluoreszenzmessung) bei geriatrisch-onkologischen Patient\*innen. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Dissertation 78 Seiten, 2019

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund zum Messverfahren: Altern - eine Begriffsbestimmung	2
1.1.1 Beispiele für Einflüsse auf den Alterungsprozess	2
1.1.2 Biologische Altersmarker und Bildung von advanced-glycation endproducts	3
1.2 Aktuelle Studien zu AGE mit potentieller klinischer Relevanz	5
1.2.1 AGE und dessen Rezeptor (RAGE)	5
1.2.2 Pathophysiologie der AGE und RAGE	5
1.2.3 Bedeutung von AGE und RAGE in der Onkologie	5
1.2.4 AGE in der Kardiologie	6
1.2.5 AGE in der Diabetologie	6
1.2.6 Nachweismethoden für AGE	7
1.3 Erfassung des biologischen Alters bei onkologischen Patient*innen	8
2 Zielstellung	9
3 Material und Methoden	9
3.1 Material	10
3.1.1 Rekrutierung	11
3.1.2 Einschlusskriterien	11
3.1.3 Messzeitpunkte	11
3.2 Messinstrumente und Assessments	12
3.2.1 Autofluoreszenzmessung von AGE mittels Hautscan	12
3.2.2 Verwendete Assessments	13
3.2.3 Handkraft	14
3.2.4 Timed up and go Test (TUG)	14
3.2.5 6 Min. Gehstest	15
3.2.6 Ernährung	15
3.2.7 Kognition	16
3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)	17
3.2.9 Erkrankungsbezogene Variablen	18
3.3 Methodik der Datenanalyse	18

4 Ergebnisse	22
4.1 Stichprobenbeschreibung	22
4.2 Analysen der AGE-Werte für die Gesamtstichprobe	24
4.3 Deskriptive Analyse der AGE-Werte für ausgewählte Subgruppen	25
4.3.1 AGE-Werte bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2	25
4.3.2 AGE-Werte bei Patient*innen mit Niereninsuffizienz	27
4.3.3 AGE-Werte bei Patient*innen mit kardiovaskulärer Grunderkrankung	29
4.3.4 AGE Verteilung in den Tumorentitäten	30
4.4 Deskription und Analysen	32
4.4.1 Mobilität: Handkraft	32
4.4.2 Timed up and go Test	33
4.4.3 6 Min. Gehstest	34
4.4.4 Ernährung	35
4.4.5 Kognition	36
4.4.6 Lebensqualität - Subskala körperliche Funktionalität	37
4.4.7 Komorbiditätslast	39
4.4.8 Erkrankungsstadium nach UICC	40
4.5 Überleben	41
4.5.1 Identifikation potentieller Störgrößen	41
4.5.2 Explorative Überlebenszeitanalysen	43
5 Diskussion	45
5.1 Einordnung der Arbeit	46
5.2 Methodendiskussion	47
5.2.1 Validierung der verwendeten AGE-Messmethode	48
5.2.2 Variabilität der AGE-Messung	49
5.2.3 Einflussfaktoren auf die Messung und die Autofluoreszenz	50
5.2.4 Vorteil der verwendeten Messmethode und Limitierung	51
5.2.5 Strukturelle Limitierung	51
5.2.6 Personelle Einflussfaktoren	52
5.2.7 Ausreißer und Drop out	52
5.3 Domänen des CGA	53
5.4 Tumorerkrankungen	54
5.5 Gesamtüberleben	54

5.6 Datenanalyse	55
5.7 Ergebnisdiskussion mit Bedeutung der AGE-Messung im klinischen Kontext	56
5.7.1 Die AGE-Werte bei älteren onkologischen Patienten	56
5.7.2 Alter	56
5.7.3 Geschlecht	57
5.7.4 Domäne des CGA: Mobilität	58
5.7.5 Domäne des CGA: Ernährung	59
5.7.6 Weitere ausgewählte Assessments	60
5.7.7 AGE-Werte und Krebserkrankung mit Auswirkungen auf das Überleben	61
5.8 Ausblick	61
6 Zusammenfassung	62
Literatur	64
Thesen	78
Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
Curriculum vitae	VII
Danksagung	IX

### **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ADL	Activities of „Daily Living
AGE	Advanced-glycation Endproducts
CGA	Comprehensive geriatric assessment
CIRS	Comorbidity-Polypharmacy Score
DNA	Desoxyribonucleic acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of
QLQ	Life Questionnaire Core
EWMA	Einwohnermeldeamt
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KI	Konfidenzintervall
LC/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
n	Anzahl
nm	Nanometer
NRS	Nutritional Risk Screening
p	p-Wert
PIVOG	Patient*innen zentriertes interdisziplinäres Behandlungs- und Versorgungskonzept für onkologisch-geriatrische Patient*innen
RAGE	Rezeptor für fortgeschrittene Glykierungsendprodukte (receptor for advanced-glycation-endproducts)
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung
UICC	Union internationale contre le cancer

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildschirmbild AGE Normalwertverteilung* .....	13	
Abbildung 2: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung gemessener AGE-Werte .....	<u>25</u>	Gelöscht: 24
Abbildung 3: Subgruppe mit Diabetes mellitus Typ 2, Männer/Frauen .....	<u>26</u>	Gelöscht: 25
Abbildung 4: Subgruppe mit Niereninsuffizienz, Männer/Frauen .....	<u>28</u>	Gelöscht: 27
Abbildung 5: Subgruppe mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, Männer/Frauen .....	<u>30</u>	Gelöscht: 29
Abbildung 6: Tumorentitäten in der Studienpopulation und gemessene AGE-Werte .....	<u>31</u>	Gelöscht: 30
Abbildung 7: körperliche Funktionalität von Männer/Frauen zu T1 und T2 .....	<u>39</u>	Gelöscht: 38
Abbildung 8: Darstellung der Beobachtungszeit der Studienpopulation .....	<u>41</u>	Gelöscht: 40
Abbildung 9: 1-JÜR Erkrankungsstadium UICC I-II und UICC III-IV .....	<u>42</u>	Gelöscht: 41
Abbildung 10: 1-JÜR Komorbiditätslast < 15 und ≥ 15 .....	<u>43</u>	Gelöscht: 42
Abbildung 11: Multivariate Cox-Regression .....	<u>45</u>	Gelöscht: 43



### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nutrial Risk Screening* .....	<del>16</del>	Gelöscht: 15
Tabelle 2: Sozio-demografische Charakteristika der Studienpopulation.....	23	
Tabelle 3: Krankheitsbezogene Merkmale der Studienpopulation.....	<del>24</del>	Gelöscht: 23
Tabelle 4: Tumorentitäten und AGE-Werte altersentsprechend vs. vorgealtert.....	<del>32</del>	Gelöscht: 31

## 1 Einleitung

Das statistische Bundesamt gibt in seiner 13. koordinierten Bevölkerungsprognose für 2060 den Ausblick auf eine durchschnittliche Lebenserwartung von mindestens 89 Jahren für Frauen und 85 Jahren für Männer (Statistisches Bundesamt 2017). Im Jahr 2015 lag die mittlere Lebenserwartung in Deutschland für Frauen bei 83 Jahren und bei Männern bei 78 Jahren (Robert Koch-Institut 2015). Dies bedeutet für die Planung der medizinischen Versorgung der Bevölkerung neue Herausforderungen. Gerade die Gruppe älterer Patienten ist aber in den Forschungsbemühungen im Allgemeinen unterrepräsentiert und teilweise unverstanden (Hutchins et al. 1999). Dabei zeigt sich, dass das Verständnis der Wirkungsweise beispielsweise onkologischer Therapien auf die Lebensqualität und die Entwicklung des Gesamtüberlebens dieser Patientengruppe für den klinischen Alltag von enormer Bedeutung sind. Diese Gruppe von älteren Patienten wird in der Zukunft also zahlenmäßig weiter steigen und wird damit auch global von großem volkswirtschaftlichem und sozialem Interesse sein (Pilleron et al. 2019), da mit steigendem Alter auch die Wahrscheinlichkeit für altersassoziierte Erkrankungen zunimmt (Nowossadeck et al. 2016). Einen wichtigen Beitrag, um diesen Herausforderungen zu begegnen, liefert die Gerontologie mit Forschung zu den Mechanismen des Älterwerdens. Eines der grundlegenden Probleme ist hierbei, das biologische Alter messbar zu machen. Als erstes steht dafür das kalendarische Alter zur Verfügung, welches mit dem Datum der Geburt festgesetzt ist. Die Schwäche dieser Betrachtung liegt darin, dass ältere Patient\*innen bei identischem biographischem Alter deutliche Unterschiede in ihrem biologischen Alter, ihrer Alltagsfunktionalität und der Anzahl und Schwere ihrer Begleiterkrankungen aufweisen können (Extermann et al. 2005). Neben der Erfassung einzelner Einschränkungen z. B. im Rahmen eines geriatrischen Assessments, haben sich zahlreiche Forschungsgruppen zum Ziel gemacht, einfache und verlässliche Methoden für die Erfassung des biologischen Alters zu entwickeln. Eine potentielle Komponente hierbei ist die AGE-assoziierte Autofluoreszenzanalytik der Haut. Verlässliche Erkenntnisse zur Aussagekraft vorausgesetzt, könnten diese beispielsweise genutzt werden, um die individuelle Nutzen- und Risiko-Abwägung von Therapien im klinischen Alltag zu verbessern und könnten so Komplikationen reduzieren oder verhindern. Dem klinischen Nutzen vorangestellt bedarf es zunächst weiterer Erkenntnisse zur möglichen Aussagekraft der Messmethode. Daher wird in der vorliegenden Arbeit die Autofluoreszenzmessung der Haut, die bisher nur als Screeninguntersuchung auf Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen für eine Personengruppe bis 70 Jahre in Validierungsstudien (Meerwaldt et al. 2005b; Koetsier et al. 2010a;

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Lutgers et al. 2009) untersucht wurde, weitergehend betrachtet. In der vorliegenden Arbeit findet die Messung der AGE-Werte bei geriatrisch-onkologischen Patienten ab 70 Jahren Anwendung und soll so Daten und mögliche Hypothesen zu gemessenen AGE-Werten und deren Interpretierbarkeit bei dieser speziellen Patientengruppe liefern. Im Folgenden wird das Altern definiert und mögliche Biomarker werden mit Hinführung zu dem hier gemessenen AGE in der Haut thematisiert. Hierbei wird ein Überblick zum Aufbau, Entstehung, Vorkommen. Pathophysiologie, Nachweismethoden und klinischer Anwendung gegeben.

### 1.1 Hintergrund zum Messverfahren: Altern - eine Begriffsbestimmung

Altern bezeichnet einen chronologisch fortschreitenden Prozess auf allen Ebenen eines Individuums, von Zelle, Gewebe und Organ bis hin zum Organismus. Das Fortschreiten dieser Entwicklung führt zu Degeneration von Geweben im Kleinen und zum Tod eines gesamten Organismus im Großen (Zeyfang et al. 2017). Es gibt zahlreiche Theorien zu diesem Prozess (Viña et al. 2007), beispielsweise wird der Prozess des Alterns in der Literatur als Endprodukt zirkulierender Entzündungsmediatoren (van Puyvelde et al. 2014), als Konsequenz des oxydativen Stresses (Harman 1956), als „evolutionäre Konsequenz der Konzentration auf das junge reproduktive Leben- antagonistische Pleiotropie“ (Williams 1957) oder „als Konsequenz eines biologischen Zeitplans“ (Simm et al. 2008) beschrieben. In diesem Zusammenhang ist eine möglichst genaue biofunktionale Altersbestimmung ein Hilfsmittel, um anzugeben an welchem Punkt dieses Alterungsprozesses das Individuum steht (Simm et al. 2008). Seit den 1970iger Jahren zeigte sich auch eine Entwicklung in der Auffassung der Begrifflichkeit Altern. Zunächst mit Merkmalen wie Siechtum und Depression und damit eher mit einem negativ geprägten Modell des Defizits (Cumming E., Henry W. E. 1962) belegt, erfolgte die Entwicklung hin zur Begrifflichkeit des erfolgreichen Altern (Baltes, P., Baltes, M. 1990), als neues Selbstverständnis.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### 1.1.1 Beispiele für Einflüsse auf den Alterungsprozess

Einen direkten Einfluss auf die Alterung der Zelle hat der oxydative Stress (Zeyfang et al. 2017). Dieser entsteht, wenn das Gleichgewicht zwischen oxydativen und reduktiven Reaktionen zugunsten der oxydativen Prozesse verschoben ist (Harman 1956). Auf zellulärer Ebene wurde „oxydativer Stress“ durch „freie Radikale“ als wichtigster Alterungsmechanismus erstmals von Denam Harman (1956) beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass freie Sauerstoffradikale (reactive oxygen species-ROS) innerhalb der Zellen, vor allem in der Atmungskette, produziert werden und zu

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Erbgutschädigen und zu Veränderungen von Zellmembranen, und anderen Makromolekülen führen (Simm et al. 2015). Das Ausmaß an oxydativem Stress lässt sich über Reaktionsprodukte, wie Wasserstoffperoxid, nachweisen. Der Körper neutralisiert Radikale enzymatisch (mittels Katalase / Superoxiddismutase) bzw. bildet gegenüber den hochreaktiven Sauerstoffradikalen Antioxidantien. Sind diese aufgebraucht oder fehlen gar, wie bei dem Hutchinson-Gilford-Syndrom, altern die Patient\*innen bereits im Kindesalter und sind von einer sogenannten Progerie (frühzeitige Alterung) betroffen (Kreienkamp R., Gonzalo S. 2019). Desweiteren gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass der Angriff von freien Radikalen auf ungesättigte Fettsäuren zur Arteriosklerose und damit zur funktionellen Alterung von Gewebestrukturen beiträgt (Mulac 2005). In der Arbeit von Mulac konnte bereits eine Verbindung zwischen hohen Spiegel von oxidierten Low Density Lipoprotein (LDL) und Ausbildungsgrad der Arteriosklerose und Diabetes mellitus Typ 2 bei der untersuchten Normalbevölkerung beschrieben werden (Mulac 2005; Simm et al. 2008). Ein weiterer Forschungsansatz beschäftigt sich mit Einflüssen auf die DNA und damit auch auf den Alterungsprozess durch Umweltfaktoren wie Strahlung und Ernährung. In der Übersichtsarbeit von Jylhävä erfolgt hierzu eine detaillierte Betrachtung von möglichen Altersmarkern im Bereich der DNA, wie DNA-Methylierung (Jylhävä et al. 2017). Diese speziellen Marker eignen sich auch zur Bestimmung des biologischen Alters, dies ist jedoch durch die hohe Komplexität der Methoden ausgewählten Zentren und Laboratorien vorbehalten. Ein Eingang in die klinische Routine konnte daher bisher nicht erreicht werden. Die Akkumulation von AGE im Körper hat ebenso weitreichenden Einfluss auf den Alterungsprozess und wird im Folgenden näher besprochen (Ramasamy et al. 2016).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 1.1.2 Biologische Altersmarker und Bildung von advanced-glycation endproducts

Auf der physiologischen Ebene sind zur Bestimmung des biologischen Alters vor allem die zahlreichen Biomarker zu nennen (Jylhävä et al. 2017). Als Biomarker gelten laut World Health Organisation „Substanzen, Strukturen oder Vorgänge, die selbst oder deren Produkte im Körper Einfluss auf den Verlauf einer Erkrankung nehmen können“ (Frijhoff et al. 2015). Die Amerikanische Federation for Aging Research hat 4 Kriterien an einen Biomarker formuliert:

Feldfunktion geändert

- ein besserer Indikator für die verbleibende Lebensspanne als das chronologische Alter
- einen basalen Alterungsprozess darstellen und nicht nur Krankheitseffekte
- ohne zu verletzen wiederholt anwendbar sein

- im Tiermodell überprüft werden können (American Federation for Aging Research 2011)

Feldfunktion geändert

Allgemein ist zu sagen, dass es zwei unterschiedliche Entstehungsformen von AGE gibt. Hierbei ist zwischen der endogenen oder im Körper ablaufenden und der exogenen oder außerhalb des Körpers ablaufenden Entstehung von AGE zu unterscheiden. Die endogenen AGE entstehen im Körper durch nicht-enzymatische Glykierung von Proteinen durch Kohlenhydrate. Das Grundprinzip hierfür basiert auf der Maillard-Reaktion. Maillard beschrieb bereits 1912 die Reaktion einer freien Aminogruppe von Aminosäuren wie Lysin oder Arginin mit der Carbonylgruppe eines reduzierten Zuckers zur nicht enzymatischen Schiffschen Base (Waller und Feather 1983). In einer sich anschließenden zweiten Reaktion kommt es zur Bildung von stabilen Ketoaminen, auch als Amadori-Produkte bezeichnet. Durch Oxidations- und Reduktionsreaktionen kann das entstandene Ketoamin mit anderen Aminogruppen reagieren und irreversible Endprodukte bzw. eine irreversible Quervernetzung ausbilden (Ashraf et al. 2015). Diese heterogenen Reaktionsprodukte werden unter dem Sammelbegriff der advanced-glycation-endproducts – kurz AGE zusammengefasst (Simm et al. 2008). Des Weiteren gibt es zwei weitere Reaktionen aus deren Zwischenprodukten AGE entstehen. Hierbei kommt es zu einer Verbindung mit Fetten, DNA oder langlebigen Proteinen. Bei dem sogenannten Namiki-Reaktionsweg erfolgt die Bildung von reaktiven Dialdehyden über die Schiffsche Base. Bei dem sogenannten Wolff-Reaktionsweg durch Antioxidantien von Glucose, Sorbitol oder Fruktose zur Bildung von  $\alpha$ -oxo-carbonyl-Derivaten. Die Entstehung von freien Sauerstoffradikalen bzw. Wasserstoffperoxid aus diesen beiden Reaktionen wiederum fördern den oxydativen Stress (Gkogkolou P., Böhm M. 2012) in den Zellen. Neben der hier beschriebenen endogenen Entstehung von AGE im Körper, erfolgt ebenso eine exogene Bildung. Besonders das Rauchen und Nahrungsmittel wie Fleisch und Fett sind als AGE-Quellen hierbei zu nennen (Abate G., Delbarba A. 2015; Koetsier et al. 2010a). Zusätzlich kann durch die thermische Verarbeitung bzw. Zubereitung von Lebensmittel in Form von Braten oder Frittieren der AGE-Gehalt der Lebensmittel erhöht werden. Die durch diese Bräunungsreaktion entstandenen AGE werden dann über die Nahrung aufgenommen und können im menschlichen Gewebe eingelagert werden (Abate G., Delbarba A. 2015). Dies fördert letztendlich den oxydativen Stress mit Inflammation in den Körperzellen (siehe auch Pathophysiologie der AGE 1.2).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

## 1.2 Aktuelle Studien zu AGE mit potentieller klinischer Relevanz

### 1.2.1 AGE und dessen Rezeptor (RAGE)

In den Fokus der Forschung rückte ebenfalls der Rezeptor, der diese AGE im Körper bindet (Rezeptor for advanced-glycation-endproducts, RAGE). Dem RAGE werden modellierende Einflüsse auf Transkriptionsfaktoren in Zusammenhang mit Tumorentwicklung und Entzündungsprozessen (NF- $\kappa$ B-Kaskade) zugesprochen (Piperi et al. 2015). Dieser Aspekt bietet so beispielsweise die Basis für eine gezielte Tumorthherapie (Lin et al. 2016; He et al. 2014). In weiteren Forschungsbemühungen konnte gezeigt werden, dass RAGE, mit seinen zahlreichen Bindungsstellen zirkulierendes AGE bindet und dann als Signalrezeptor proinflammatorische Reaktionen bewirkt (Ramasamy et al. 2016). Im Rahmen dieser Aktivierung gibt es einen Zusammenhang zur Ausbildung chronischer Erkrankungen, Alterung und Ausbildung von Krebserkrankungen (Ramasamy et al. 2016).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 1.2.2 Pathophysiologie der AGE und RAGE

Eine solche Bindung von AGE an RAGE führt je nach Zelltyp zu unterschiedlichen Effekten wie der Aktivierung der NADPH-Oxydase oder dem JAK- /STAT-Reaktionsweg (Ramasamy et al. 2016). Hierüber kommt es zur Aktivierung und Verstärkung der Wirkung des NF- $\kappa$ B, welches wiederum die Produktion von Chemokinen wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-6 sowie platelet derived growth factor (PDGF) und insulin-like growth factor (IGF) verstärkt. Dies führt zur Aktivierung und Migration von Monozyten und Makrophagen mit Stimulation der endothelialen Proliferation. Es kommt zur Ausbildung von Adhäsionsmolekülen, Endothelin-1 und Gerinnungsrezeptoren und damit verbunden zu vermehrtem oxydativem Stress in der Zelle. Im weiteren Verlauf führt dies zu einer fortschreitenden Gewebsdestruktion. RAGE ist in zahlreichen Tumoren überexprimiert und wird aufgrund der beschriebenen Mechanismen mit Wachstum, Invasion und Migration der Tumorzellen in Verbindung gebracht (Lin et al. 2016; Turner 2017). Im Gegenteil dazu konnte in normalem Lungengewebe eine hohe Expression von RAGE festgestellt werden und in tumorösem Lungengewebe eine deutliche Reduktion der RAGE-Expression (Marinakos et al. 2014).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 1.2.3 Bedeutung von AGE und RAGE in der Onkologie

Der Einfluss von AGEs im Rahmen der Tumorangiogenese wurde untersucht und es konnten Zusammenhänge mit Tumorwachstum demonstriert werden (Nguyen et al. 2016). Für Patient\*innen mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) konnte

Feldfunktion geändert

gezeigt werden, dass bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu einer Gruppe ohne Diabetes mellitus Typ 2 erhöhte AGE einen positiven Effekt auf die Tumorprogression und auf das Langzeitüberleben haben (Bartling et al. 2011). Auch Mizumoto zeigte in seiner Arbeit, dass bei erhöhten AGEs eine Stagnation des Metastasenwachstums beobachtet werden konnte (Mizumoto et al. 2012). Erste Erkenntnisse werden bereits in der Therapie von Brustkrebs bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt. Hier stellt der AGE-Rezeptor einen therapeutischen Angriffspunkt dar (Sharaf et al. 2015). Der RAGE wird dann in den Tumorzellen modifiziert und es kommt zur Überexpression mit dem Ziel, dass die Tumorzelle die Funktion einer normalen Körperzelle zurückerlangt und damit auch durch körpereigene Signalwege in Apoptose geführt werden kann (Lin et al. 2016). Dadurch lässt sich bei diesen Patient\*innen ein deutlich langsames Karzinomwachstum beobachten (Mizumoto et al. 2012; Marinakis et al. 2014).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### 1.2.4 AGE in der Kardiologie

Beim Herzinfarkt bedeutet verstreichende Zeit bis zur rettenden revaskularisierenden Therapie immer auch einen Verlust von wichtiger funktionstüchtiger Muskelmasse. Daher gibt es Forschungsbemühungen, die bereits eine frühzeitige Identifikation von Patient\*innen mit einem kardiovaskulären Risikoprofil anstreben, um mit einer Lifestyle-Intervention präventiv mögliche thromboembolische Ereignisse zu verhindern bzw. auf der Zeitachse weit nach hinten zu verschieben. Die Identifikation von Menschen mit einem kardiovaskulären Risikoprofil konnte in der Arbeit von Hofmann und Simm (Simm 2013; Hofmann et al. 2013) unter Verwendung der AGE-Autofluoreszenzmessung bereits erfolgen. Hohe AGE-Werte waren hierbei gleichbedeutend mit erhöhter Gefäßsteifigkeit (durch AGE quervernetzte Proteine in den Gefäßen) und damit verbunden mit einem kardiovaskulären Risiko (Hofmann et al. 2013).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### 1.2.5 AGE in der Diabetologie

Bei Diabetiker\*innen ist die Gefäßsituation von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Komplikationen und Spätfolgen. In der Arbeit von Rajaobelina konnte gezeigt werden, dass der AGE-Wert der Autofluoreszenzmessung der Haut Rückschlüsse auf den Glukosehaushalt und die Gefäßsituation der Niere zulässt (Rajaobelina et al. 2015). Dies wird daher auch als Abbild des individuellen metabolischen Gedächtnisses verstanden (Rajaobelina et al. 2015). AGE, als metabolisches Gedächtnis, stellen demnach einen wichtigen Anteil am

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Pathomechanismus der Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 dar. Bereits in der United Kingdom Prospektive Diabetes Study (UKPDS) konnten Zusammenhänge zwischen der Höhe der gemessenen AGE-Werte bei der Autofluoreszenz, Diabetes mellitus Typ 2 und Ausbildung von kardiovaskulären Ereignissen (Lutgers et al. 2009) gezeigt werden. Weitere Studien stützen diesen Aspekt und zeigen, dass ein, im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung, erhöhter AGE-Wert in der Autofluoreszenzmessung der Haut mit einer Ausbildung von Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist (Clarke et al. 2016; Monnier et al. 2016). Auch in der Untersuchung von Hautproben auf spezifische AGE konnten diese mit mikrovaskulären Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug gesetzt werden (Monnier et al. 2016). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass gerade in der Langzeitbehandlung von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 die Verhütung von neu entstehenden AGE einen positiven Einfluss auf die Ausprägung der Langzeitkomplikationen hat. (Abbas et al. 2016).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### 1.2.6 Nachweismethoden für AGE

AGE, das Produkt einer nichtenzymatischen Glykierung reichert sich über die Zeit im Gewebe an (Simm et al. 2008). Die Messung von advanced glycation endproducts kann über verschiedene Verfahren erfolgen. Als grobe Einteilung lassen sich die zur Verfügung stehenden Verfahren in nicht invasive und invasive Verfahren unterteilen. Eine Übersicht über diese invasiven Verfahren gibt die Arbeit von Thornalley (Thornalley P. J., Rabbani N. 2014). Als Basis der Analysen werden Serum, Urin- oder Gewebeproben der Patient\*innen verarbeitet. Zu den Verfahren, die bisher hauptsächlich zur Anwendung kommen, zählen Enzym-linked-immunosorbant-assay (ELISA), Immunohistochemie, Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS) und Gelelektrophorese. In der Arbeit von Thornalley konnte ferner gezeigt werden, dass durch die Verwendung von LC/MS die quantitative Bestimmung von AGE in unterschiedlichen Ausgangsstoffen und Geweben (Thornalley et al. 2003) in vergleichbarer Qualität möglich ist. Das LC/MS wird für die quantitative Bestimmung der AGEs als Gold Standard - Verfahren angesehen (Thornalley P. J., Rabbani N. 2014; Rabbani et al. 2016). Vor- und Nachteile dieser und weiterer Hauptanalyseverfahren werden in der Arbeit von Ashraf erörtert (Ashraf et al. 2015). Dem LC/MS wird die höchste technische Genauigkeit unter den Messverfahren zugesprochen (Ashraf et al. 2015). Als Limitierung in der Verwendung als Screeninguntersuchung und im klinischen Alltag sind die hohen Kosten dieses Verfahrens und die Verwendung von Serum und Gewebeproben zu nennen. Im Vergleich dazu ist die Anwendung von ELISA einfach, schnell und wird häufig in der

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert



klinischen Praxis angewandt (Ashraf et al. 2015). Auch hierfür wird jedoch Blut vom Patient\*innen benötigt. Als weitere Limitierung ist darauf hinzuweisen, dass bei dem Verfahren die Antikörper eine mangelnde Spezifität aufweisen können und daher nicht immer die entsprechenden Verbindungen eingehen. Dies schränkt die Aussagekraft ein (Ashraf et al. 2015). Aufgrund der quantitativen Genauigkeit durch LC/MS ist diese biochemische Analyse von AGE in Geweben oder Flüssigkeiten weiterhin der Goldstandard (Thornalley et al. 2003). Die dafür notwendigen Apparaturen und aufwendigen Analysen sind aber spezialisierten Zentren vorbehalten. Die Durchführung einer solchen Messung bedarf einiger Zeit und ist für Patient\*innen mit Einschnitten in die körperliche Unversehrtheit vergesellschaftet. Es gibt daher Bemühungen nicht invasive Messmethoden zu entwickeln. Bei diesen Verfahren nutzt man die fluoreszierenden Eigenschaften von einigen AGE (Meerwaldt et al. 2005b). Bei der Autofluoreszenzmessung erfolgt die spektroskopische Messung von Pentosidin, NADH, FAD und Porphyrine als Gesamtautofluoreszenz der Haut (Na et al. 2000; Meerwaldt et al. 2004). Für die Analyse wird Licht auf die Haut gestrahlt, das zurückgeworfene Licht wird aufgezeichnet, analysiert und der AGE-Gehalt anhand der Autofluoreszenz bestimmt und in Autofluoreszenzeinheiten (AU) angegeben (Ashraf et al. 2015). Die nicht-invasive Autofluoreszenzmessung wurde vergleichend zu Hautbiopsien untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die nicht invasive Methode eine vergleichbare Datenqualität wie der Goldstandard liefert (Meerwaldt et al. 2005b). Auf dieser Basis ist die Autofluoreszenzmessung der Haut durch Scout DS (Scout DS 2010), AGE-Reader (AGE reader mu Connect 2017) und der Kornea bzw. der Linse (OcuMetrics, Inc.) möglich. Im Folgenden bezieht sich die Verwendung der Begrifflichkeit AGE-Wert auf die nicht invasiv gemessenen AGE-Werte der Haut mit fluoreszierenden Eigenschaften. Abweichende Verwendung von AGE werden gesondert gekennzeichnet.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 1.3 Erfassung des biologischen Alters bei onkologischen Patient\*innen

Da onkologische Therapien invasiv und oder zytotoxisch und somit sehr belastend sein können, ist es wesentlich, frühzeitig therapierelevante Risikofaktoren zu erkennen. Es wird daher auch in internationalen Leitlinien (Wildiers et al. 2014) empfohlen, ein umfassendes geriatrisches Assessment (comprehensive geriatric assessment, kurz CGA) durchzuführen, um Risikofaktoren in den Bereichen Ernährung, körperliche und psychische Funktionalität und Selbstversorgung zu identifizieren und in die Planung der onkologischen Therapie einzubeziehen (Hurria et al. 2005; NCCN; Extermann et al. 2005). Diese Assessments sind umfangreich und auch zeitaufwendig und bislang in der klinischen Routine nicht vollumfänglich etabliert (Wedding 2013). Ergänzend zu diesen Assessments könnte eine valide Bestimmung des biologischen Alters von

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

klinischem Interesse sein. Aktuelle Forschungsergebnisse zu AGE geben Hinweise darauf, dass eine Kumulation der AGE Werte mit dem Alter korreliert und mit einer „Voralterung“ und z. B. der Ausbildung von Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 und chronischen Nierenerkrankungen (Goek et al. 2013) assoziiert ist. Des Weiteren zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Patienten\*innen mit Lungentumoren und hohen AGE-Werten (Marinakis et al. 2014). Daher wäre auch ein zukünftiger Einsatz in der geriatrischen Onkologie zur Erfassung des biologischen Alters und möglicher drohender Einschränkungen denkbar. Für eine solche Anwendung sind jedoch neben weiterer Grundlagenforschung zu Pathomechanismen vor allem auch Erkenntnisse zu AGE-Werten in dieser Population notwendig. Die genannten Studien geben einen Einblick in den Umfang der Forschung zu AGE. Trotz der weiter steigenden Anzahl älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung (Statistisches Bundesamt 2017) ist es erstaunlich, dass gerade die Altersgruppe der über 75 Jährigen in diesen Studien meist nicht berücksichtigt wird (Hutchins et al. 1999; Meerwaldt et al. 2005c). Zusammenfassend wird deutlich, dass die fehlenden Erkenntnisse insbesondere zu geriatrisch-onkologischen Konstellationen weiteren Forschungsbedarf darstellen und entsprechende weitere Bestrebungen wünschenswert sind. Es ist daher auch von Interesse, die Messung der Altersmarker mittels Hautscan als nicht invasives und wenig aufwendiges Verfahren im Vergleich zum CGA auf seine Aussagekraft hin zu untersuchen. Dazu soll die vorliegende Arbeit beitragen.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

## 2 Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen die mittels Autofluoreszenz gemessenen AGE-Werte der Haut einer heterogenen Gruppe von älteren Krebspatient\*innen untersucht werden, um Erkenntnisse zur Aussagekraft und zum möglichen Nutzen dieses Verfahrens im Rahmen der geriatrischen Onkologie zu gewinnen. Des Weiteren soll explorativ Hypothesen generierend die mögliche Aussagekraft der Autofluoreszenzmessung von advanced glycation endproducts in der Haut (AGE-Wert) ergänzend zur Aussagekraft des CGA und des kalendarischen Alters untersucht werden.

## 3 Material und Methoden

Da der aktuelle Stand der Forschung zu älteren onkologischen Patient\*innen und biologischen Altersmarkern für eine Hypothesen prüfende Herangehensweise noch nicht ausreichend ist, wird ein exploratives, Hypothesen generierendes Vorgehen gewählt. Das methodische Herangehen erfolgt in 3 Schritten:

Im ersten Schritt soll die Verteilung der gemessenen AGE-Werte der Haut in dieser Patientengruppe untersucht werden. Dazu werden explorative deskriptive Analysen

unter Berücksichtigung soziodemografischer und klinischer Variablen unter besonderer Beachtung onkologischer, internistischer und geriatrischer Risikofaktoren durchgeführt, um die Verteilung der gemessenen AGE-Werte in der Studienpopulation zu beschreiben.

Im zweiten Schritt erfolgen vergleichende Analysen des chronologischen und biologischen Alters anhand kategorisierter und gemessener AGE-Werte, bezogen auf ausgewählte Variablen des geriatrischen Assessments, der körperlichen Funktionalität (Teilbereich der Lebensqualität) und Komorbiditätslast - ohne Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussfaktoren. Um darüber hinaus Erkenntnisse zur möglichen prognostischen Aussagekraft der gemessenen Haut-AGE Werte bei geriatrisch-onkologischen Patient\*innen zu gewinnen, werden im dritten Schritt explorative Überlebenszeitanalysen, unter besonderer Beachtung möglicher Confounder wie Alter, Geschlecht, onkologischer Diagnose, klinischer Parameter (Tumorklassifikation, Therapieintention) und Komorbiditätslast durchgeführt.

Bevor die Methodik der Datenanalyse im Detail im Abschnitt 3.2. beschrieben wird, werden im Folgenden Abschnitt die Datenquellen und das verwendete Datenmaterial beschrieben.

### 3.1 Material

Alle in die Analysen einbezogenen Assessments werden im Folgenden näher beschrieben. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden von der Autorin im Rahmen der Studie "Der multimorbide ältere Tumor Patient: Assessments - Therapieplanung - Lebensqualität" eine multizentrische Studie zur Modellierung und Pilotierung eines Patienten zentrierten interdisziplinären Behandlungs- und Versorgungskonzeptes für onkologisch-geriatrische Patient\*innen (PIVOG (Schmidt et al. 2017)) mit erhoben. In dieser Studie, ohne Kontrollgruppe, wurde ein interdisziplinäres Behandlungs- und Versorgungskonzept für onkologisch-geriatrische Patient\*innen auf Machbarkeit und Akzeptanz geprüft. Dieses Versorgungskonzept basiert auf der Kombination von Assessments des CGA und patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQOL) mit einer gezielten pflegerischen telefonischen Nachsorge. Die Forschungsfragestellung der vorliegenden Arbeit ist als Nebenfragestellung dieser Studie formuliert. Die PIVOG-Studie wurde durch das Wilhelm-Roux-Programm der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gefördert und erhielt ein positives Votum der Ethikkommission (2014-2015) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS-ID: DRKS00007607). Die Autorin war an der Rekrutierung, prospektiven Datenerhebung und Nachbetreuung der Patient\*innen maßgeblich beteiligt. Die Messung der Haut-AGE Werte bei den Studienpatient\*innen

Feldfunktion geändert

Gelöscht: 1

mittels Diagnostics Reader (diagnostics netherland 2017) erfolgte ausschließlich durch die Autorin.

Feldfunktion geändert

### **3.1.1 Rekrutierung**

Die Rekrutierung und der Einschluss in die Studie erfolgten von 11/2014 bis 12/2015 in den beteiligten Kliniken des Universitätsklinikums Halle, der Klinik für Strahlentherapie, der Klinik für Innere Medizin IV- Hämatologie und Onkologie und der Klinik für Dermatologie mit Venerologie und Dermatologischer Onkologie. Es wurden n = 224 Patient\*innen als potentiell geeignet eingestuft und davon erklärten 100 Patient\*innen ihre Einwilligung zur Studienteilnahme.

### **3.1.2 Einschlusskriterien**

Es wurden Patient\*innen aus den beteiligten Kliniken in stationärer und/oder ambulanter Behandlung mit einem Mindestalter von 70 Jahren, einer diagnostizierten Tumorerkrankung, mindestens einer Komorbidität und oder einer Einschränkung in der Selbstversorgung (IADL, ADL) und vorliegendem schriftlichem Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Eine Aufnahme in die Studie konnte nicht erfolgen, wenn Patient\*innen ein unzureichendes Verständnis der deutschen Sprache in Wort und Schrift oder akute psychiatrische Erkrankungen aufwiesen.

### **3.1.3 Messzeitpunkte**

Der erste Messzeitpunkt (T1) war nach Studieneinschluss. Der zweite Messzeitpunkt (T2) war 6 Monate nach Beendigung der Akuttherapie (postalisches 6 Monats Follow - up). Die Akuttherapie gilt als beendet mit der Entlassung der Patient\*innen aus dem Krankenhaus oder Beendigung der onkologischen Therapie im Krankenhaus. Es kommt daher bei der untersuchten Studienpopulation zu deutlich längeren (>6 Monate) und unterschiedlichen Beobachtungszeiten. Zum Messzeitpunkt T1 wurden soziodemographische und krankheitsbezogene Daten, sowie ein CGA mit den Hauptrisikobereichen Mobilität, Kognition, Ernährung, Depression, soziale Situation durch eine geschulte Physiotherapeutin oder eine onkologische Fachpflegekraft erhoben. Die Datenerfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30, ELD14) erfolgte zu den Messzeitpunkten T1 und T2.

### 3.2 Messinstrumente und Assessments

Im Folgenden wird zunächst die AGE-Messung näher erläutert. Alle weiteren in die Analysen einbezogenen Messmethoden und Assessments werden im Anschluss beschrieben.

#### 3.2.1 Autofluoreszenzmessung von AGE mittels Hautscan

Für die Messung der Autofluoreszenz der Haut wurde das Gerät AGE Reader SU von der Firma Diagnostics® Netherlands verwendet. Das Gerät ist mit einem Laptop verbunden und wird über die dort installierte Gerätesoftware (diagnostics netherland 2017) gesteuert. Die Messungen werden patientenspezifisch durch die jeweiligen Initialen, das Geburtsjahr und das Geschlecht im Computer gespeichert. Das Messgerät selbst besteht aus einer ergonomisch geformten Auflageplatte für den Unterarm mit mittiger Aussparung, in der von Innen die Lichtquelle angebracht ist. Dadurch wird Licht auf die Haut gestrahlt und das reflektierte Licht bzw. das Fluoreszenzsignal registriert, analysiert und der AGE-Gehalt anhand der Autofluoreszenz ermittelt. Das beleuchtete Areal auf der Haut hat eine Fläche von 4 cm<sup>2</sup> und ist vom umgebenden Licht abgeschirmt. Aus mehreren Licht emittierenden Dioden (LEDs) wird Licht mit unterschiedlich intensiver Wellenlänge mit einem Maximum von 370 nm im Frequenzbereich von 300 bis 420 nm ausgestrahlt. Mittels Detektor mit zahlreichen Photodioden erfolgt im Wellenlängenbereich von 320 bis 600 nm die Messung der Frequenzverteilung und Strahlungsintensität von emittierten und reflektierten Lichts. Um die Genauigkeit der Messung zu erhöhen werden nacheinander 3 Messungen an der nichtgefetteten, intakten Haut des Unterarms mit jeweils veränderter Messfläche durchgeführt. Die Messung beginnt 10 cm entfernt vom Olecranon. Für die nächsten zwei Messungen wird der Messbereich jeweils um 2 cm distal verschoben. Das Ergebnis ist der Quotient aus der Intensivität des reflektierten Lichts/Intensivität des einstrahlenden Lichts multipliziert mit 100. Der Mittelwert dieser Messungen wird als Zahl in Arbitrary Units (AU) angegeben (Meerwaldt et al. 2005b). Im Gerät ist eine Normalverteilung von Referenzwerten gesunder Patienten\*innen in der entsprechenden Altersgruppe hinterlegt (Koetsier et al. 2010a). Die Messwerte werden direkt mit diesen Referenzwerten abgeglichen. Der rote Punkt in der Abbildung 1 zeigt den Messwert und das Alter des Probanden (Alter 48 Jahre und AGE-Wert von 2,2 AU). Die mittig gelegene dicke aufsteigende Gerade entspricht der Mittelwertkurve in einer gesunden Bevölkerungskohorte. Die weiteren dünnen aufsteigenden Geraden bilden jeweils die Standardabweichung in Abhängigkeit vom Alter ab. Die Auswertung

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

hinsichtlich AGE-Erhöpfung wird durch farbliche Zuordnung erleichtert. Nach den Herstellerangaben entsprechen grün und gelb der Normalverteilung. Die Ausgabe ist in Abbildung 1 zu sehen. Bei einer Platzierung im orange-roten Bereich hingegen liegt eine vermehrte AGE - Ansammlung im Gewebe vor. Ein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 ist demnach gegeben (diagnostics netherlands 2017). Entsprechend der noch eingeschränkten Evidenz können nur Hinweise auf die bislang untersuchten Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz und Herz-Kreislauferkrankungen (Mulder et al. 2006), gegeben werden.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Age: 48

#### Measurement Results

AF 2.2

Measurement setting: Triple Measurement  
Measured on: 04-05-17 14:26

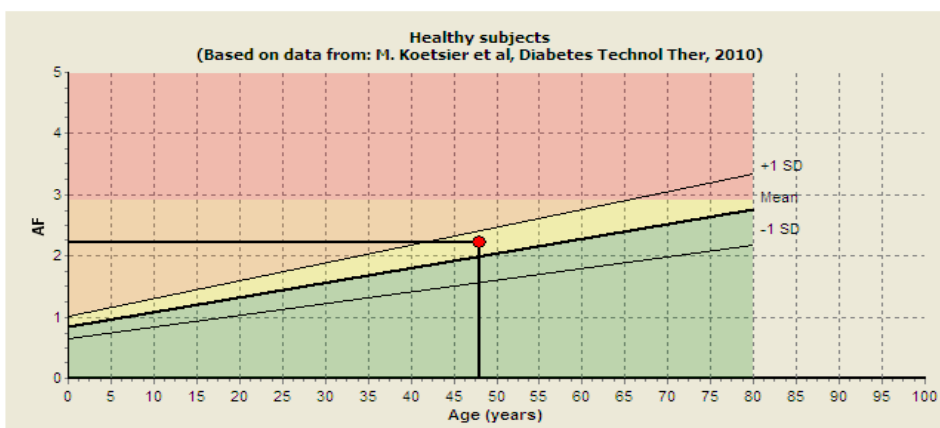


Abbildung 1: Bildschirmbild AGE Normalwertverteilung\*  
\*(Koetsier et al. 2010a)

Feldfunktion geändert

### 3.2.2 Verwendete Assessments

Die Auswahl der Teilbereiche des CGA und entsprechender Assessments, die in die Analysen einbezogen werden, erfolgt auf Basis theoretischer und klinischer Erwägungen. Da die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit ein wichtiger Vorhersagewert bezüglich Überleben, Chemotoxizität, postoperativer Morbidität und Gesamtsterblichkeit ist (Extermann 2012) wurden als Assessments für mögliche Einschränkungen der Mobilität der Timed up and go Test (Podsiadlo D., Richardson S. 1991), die Messung der Handkraft (Tveter et al. 2014) und der 6 Minuten Gehstest (Studenski et al. 2011) durchgeführt. Des Weiteren wird aus dem Bereich HRQOL die Selbsteinschätzung der Patient\*innen in Form von der Domäne körperliche

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Funktionalität einbezogen. Ein Assessment möglicher kognitiver Einschränkungen wurde mittels der Mini Mental State Examination (MMST) durchgeführt (Folstein et al. 1975). Um ein Risiko für Mangelernährung und Tumorkachexie zu erfassen, wird im Rahmen des Standardvorgehens für Patient\*innen in stationärer Behandlung das Nutritional–Risk–Screening (NRS) eingesetzt (Kondrup 2003). Für die Analyse des Ernährungsstatus erfolgt zusätzlich die Bestimmung des Laborparameter Albumins im Serum. Dieser wurde bei Patient\*innen in stationärer Behandlung bei Aufnahme bestimmt. Ergänzend zum Standardvorgehen erfolgte im Rahmen der PIVOG-Studie die Erhebung des NRS auch bei ambulanten Patient\*innen der Studienpopulation. Nachfolgend werden die verwendeten Assessments beschrieben und dargestellt.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 3.2.3 Handkraft

Zur Messung nehmen die Patient\*innen eine aufrechte Sitzposition ein, Ellenbogen in 90° Flexion, Schulter Neutral-Null-Stellung, Hand Mittelstellung zwischen Supination und Pronation. Unter Verwendung eines digitalen Federkraftmessgerätes von Electronic Smedley (Handkraftmessgerät 2016) erfolgt die dreimalige Messung der Greifkraft je Hand. Die Daten der maximalen Greifkraft bilden die Grundlage der anschließenden Auswertung. Für die Handkraft erfolgt die Verwendung der Rohwerte (erzielte Kilogramm) und die kategoriale Auswertung (im Referenzbereich versus nicht im Referenzbereich) durch Berechnung des individuellen Referenzwertes nach Tvester unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körpergröße (Tvester et al. 2014).

Feldfunktion geändert

### 3.2.4 Timed up and go Test (TUG)

Die Patient\*innen nehmen auf einem Stuhl mit Armlehne und einer Sitzhöhe von 46 cm Platz. Die Aufgabe besteht nun darin aufzustehen, drei Meter zu gehen, umzukehren und sich erneut auf den Stuhl zu setzen. Während dieser Aufgabe wird die Zeit vom Aufstehen bis zum Hinsetzen gestoppt. Für die Auswertung erfolgt die Verwendung der absolut benötigten Zeit in Sekunden. Zur Einschätzung einer möglichen Einschränkung ergibt sich die kategoriale Auswertung anhand folgender Übersicht. Benötigt der Patient\*in nicht länger als  $\leq 10$  Sekunden für den Test, ist der TUG unauffällig (Referenzwert erreicht) und somit die Alltagsmobilität uneingeschränkt. Ab Testergebnissen von  $> 11$  Sekunden liegen die Werte außerhalb des Referenzbereichs und implizieren abklärungsbedürftige, funktionell relevante Mobilitätseinschränkungen (Podsiadlo D., Richardson S. 1991).

Feldfunktion geändert

### 3.2.5 6 Min. Gehstest

Die Patienten\*innen werden gebeten eine möglichst lange Strecke zu laufen. Hierbei sind Tempo, Tempowechsel und selbst Pausen individuell wählbar und zulässig. Nach 6 Minuten erfolgt die Messung der zurückgelegten Strecke in Metern. Zur Einschätzung einer möglichen Einschränkung erfolgt die kategoriale Auswertung durch Berechnung des individuellen Referenzwertes nach der Formel von Enright und Sherrill unter Berücksichtigung von Alter, Körpergröße und Gewicht (Enright P. L., Sherrill D. L. 1998). Es wird die Zuordnung in Referenzbereich erreicht und Referenzbereich nicht erreicht vorgenommen.

Feldfunktion geändert

### 3.2.6 Ernährung

Im klinischen Alltag erfolgt zur Verhütung möglicher Mangelernährung und Tumorkachexie die Durchführung des Nutritional Risk Screening (NRS) bei den Patient\*innen. Das NRS gliedert sich in ein Vor- und ein Hauptscreening. Das Vorscreening umfasst 4 Fragen:

- Ist der Body Mass Index  $<20,5 \text{ kg/m}^2$ ?
- Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren?
- War die Nahrungsaufnahme in der vergangenen Woche vermindert?
- Ist der Patient schwer erkrankt? (z. B. Intensivtherapie) (Schütz et al. 2005).

Feldfunktion geändert

Zunächst werden den Patienten diese 4 Fragen aus dem Vorscreening gestellt, werden alle 4 Fragen verneint, wird der Test zunächst als unauffällig kategorisiert und ein erneutes Screening in 1 Woche empfohlen. Wird bereits eine Frage aus dem Vorscreening bejaht, erfolgt die Durchführung des Hauptscreenings zur Erfassung des Ernährungszustandes sowie Gewichtsverlust und der Krankheitsschwere mit Begleiterkrankungen. Sind weniger als drei Fragen aus dem Hauptscreening auffällig, erfolgt ein erneutes Screening in einer Woche oder es wird ein präventiver Ernährungsplan (diskret auffällig), gerade vor großen Operationen, empfohlen. Ab drei auffälligen Fragen im Hauptscreening liegt ein Risiko einer Mangelernährung vor (auffällig) und es wird die Erstellung eines Ernährungsplanes empfohlen (siehe Tab.1). Des Weiteren wird ein Punkt zur Gesamtsumme addiert, wenn der Patient\*innen 70 Jahre oder älter ist. Anhand der erreichten Punktwerte erfolgt dann die Einschätzung des ernährungsbedingten Risikos durch Kategorisierung in drei Gruppen.



Tabelle 1: Nutrial Risk Screening\*

Nutrial Screening	Risk Score	Interpretation
Vorscreening unauffällig	= 0 Punkte - unauffällig	Erneutes Screening in 1 Woche
Hauptscreening	<3 Punkte - diskret auffällig	Erneutes Screening in 1 Woche ggf. präventiver Ernährungsplan
	≥3 Punkte - auffällig	Risiko einer Mangelernährung liegt vor, Ernährungsplan sollte erstellt werden

\*ins Deutsche übersetzt (Schütz et al. 2004)

Feldfunktion geändert

Bei stationären Patient\*innen erfolgt zusätzlich die Bestimmung von Albumin im Serum. Albumin ist ein Eiweiß mit verschiedenen Funktionen im menschlichen Organismus (Dayer et al. 2006). Es macht 65% des Gesamteiweißes im Blutserum aus und ist daher essentiell für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks und Abpufferung des pH-Wertes. Es wird in der Leber gebildet und spiegelt auch die Syntheseleistung dieses Organes wieder. Da Albumin neben seinen Transporteigenschaften von Hormonen und Aminosäuren auch als schnell verfügbare Energiequelle fungiert, kann eine Bestimmung des Serumwerts Rückschlüsse auf die Ernährungssituation liefern (Dayer et al. 2006). Die Messung erfolgt durch das Labor des Universitätskrankenhauses Halle. Der Referenzbereich für Serumalbumin wird dort mit 3,5 bis 5,4 g/dl angegeben. Die Daten wurden den Patientenakten entnommen und als im Referenzbereich oder als nicht im Referenzbereich angegeben.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 3.2.7 Kognition

Mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) wird der Bereich der Kognition erfasst. Der MMST erfasst Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Rechnen, Sprache und konstruktive Praxis. Bei erreichten Punkten zwischen 27 und 30 liegen keine kognitiven Einschränkungen vor. Kognitive Einschränkungen sind für Punktwerte ab 26 definiert (Folstein et al. 1975). Für die weiteren Analysen erfolgt daher die Verwendung der Rohwerte bzw. die dichotomisierte Variable ( $\geq 27$  = keine kognitiven Einschränkungen versus  $\leq 26$  kognitive Einschränkungen). Bei Auffälligkeiten bei diesem Test schließen sich weitere Testverfahren und auch bildgebende Verfahren an, um eine mögliche Demenz und deren Ausprägung leitliniengerecht zu diagnostizieren und eine mögliche Therapie anzuschließen.

Feldfunktion geändert

### 3.2.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)

Zu den oben beschriebenen Fremdasessments wurde ergänzend die HRQOL als direkt von den Patient\*innen erhobene Variable in die Analysen mit einbezogen. Zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient\*innen wurde der international bekannte und validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 ist ein Selbstausskunftsfragebogen mit 30 Items. Dieser enthält eine Skala zur Erfassung der globalen Lebensqualität, fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und sechs Einzelitems (Fayers 2001). Der EORTC QLQ-ELD14 bietet die Möglichkeit spezifische Aspekte der Lebensqualität älterer Krebs-Patient\*innen zu erfassen. Dieser besteht aus 14 spezifischen Items, die zu 7 Skalen zusammengefasst werden (Wheelwright et al. 2013b; Wheelwright et al. 2017). Die gesundheitsbezogene krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und ELD14 bei Studieneinschluss erhoben und eine zweite Erfassung erfolgte zu T2, im 6 Monats Follow-up. In den anschließenden Subgruppenanalysen wurde, zur Abbildung der körperlichen Funktionalität, die Skala körperliche Funktion mit den erreichten Skalenrohwerten verwendet und anschließend berichtet. Es konnten Werte von 0 - 100 erreicht werden. Wobei höhere Werte mit einer höheren Lebensqualität bzw. besseren körperlichen Funktionalität assoziiert sind (Fayers 2001). Für die Analysen erfolgte die Bildung von geschlechtsspezifischen Altersgruppen (von 70 - 79 Jahre und >80 Jahre). Diese Zuordnungen orientieren sich an der Einteilung der Altersgruppen von Waldmann und werden in den weiteren Analysen berücksichtigt (Waldmann et al. 2013). Durch die weitere Erhebung 6 Monate nach der Akutbehandlung (T2) war die Abbildung eines Verlaufs der Lebensqualität im Bereich körperliche Funktionalität gegeben. Für die Interpretation ist der Punktwertunterschied zwischen zwei Messzeitpunkten entscheidend. Von einer klinisch relevanten Veränderung kann ab einem Unterschied von zehn Punkten auf einer Skala von 0 - 100 bei der Funktionsskala ausgegangen werden (Osoba 1999). Es wurden zum Zeitpunkt T2, sechs Monate nach Beendigung der Akuttherapie, für die Befragung 65 Patienten postalisch kontaktiert. Sie wurden gebeten den beigelegten Fragebogen auszufüllen und an das Studienzentrum zurück zu senden. Im Studienzentrum sind Rückläufe von 55 Patient\*innen eingegangen und konnten für die weiteren Analysen verwendet werden. Abschließend erfolgte am 16.07.2016 die Abfrage der Meldedaten des Einwohnermeldeamtes (EMA-Abfrage), um einen möglichen Verbleib bzw. Todeszeitpunkt der Studienteilnehmer\*innen zu klären. Bei 10 Studienteilnehmer\*innen, konnten weder Daten zu T2 noch weitere Informationen zum

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Verbleib oder ein möglicher Todeszeitpunkt ermittelt werden. Für die vergleichenden Analysen von T1 zu T2 standen daher weniger Patientendaten zur Verfügung.

### 3.2.9 Erkrankungsbezogene Variablen

Hierunter zählen die Komorbiditätslast und das Erkrankungsstadium. Die Komorbiditätslast wird über den Comorbidity-Polypharmacy-Score (CPS) abgebildet und in der Literatur in Zusammenhang mit erhöhter Mortalität, erhöhtem Risiko für Komplikationen und längeren Krankenhausaufenthalten gebracht (Stawicki et al. 2015). Die Komorbiditätslast errechnet sich aus der Anzahl der Medikamente zum Zeitpunkt der Aufnahme (Hausmediaktion) und der Anzahl der Komorbiditäten (Evans et al. 2012). In der Literatur ist eine Komorbiditätslast >15 mit einer erhöhten Sterblichkeit und erhöhter Komplikationsrate assoziiert (Evans et al. 2011). Für die weiteren Analysen erfolgte daher literaturbasiert die Dichotomisierung in Komorbiditätslast <15 und Komorbiditätslast  $\geq 15$  (Evans et al. 2011). Nach den Vorgaben der Union internationale contre le cancer (UICC (Deutsche Krebsgesellschaft 2018)) lassen sich Krebserkrankungen in Stadien einteilen bei denen unterschiedliche Merkmale berücksichtigt und gewichtet werden können. Daher ist die Einteilung von Tumoren in Entwicklungsstadien möglich:

- I-II UICC: bis zu einer Tumorgroße von T3 und keine Metastasen
- III-IV UICC: ab T4 mit Lymphknotenbefall bzw. jede Metastase

### 3.3 Methodik der Datenanalyse

Entsprechend der Zielstellung der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Studienpopulation genutzt, um explorative deskriptive Analysen der AGE-Werte unter besonderer Beachtung weiterer möglicher Einflussfaktoren wie beispielsweise Alter und Geschlecht durchzuführen. Ebenfalls Beachtung finden klinische Charakteristika wie die onkologische Diagnose, Therapieintention, Erkrankungsstadium, ausgewählte Komorbiditäten und Domänen des CGA. Es wurde ein schrittweises Vorgehen gewählt, welches nachfolgend erläutert wird.

- I. Deskriptive Analyse der AGE-Werte für die Gesamtstichprobe und ausgewählte Subgruppen

Berichtet werden Minimum und Maximum, Mittelwerte bzw. Mittelwertdifferenzen und Standardabweichung oder Median für metrische Daten und absolute und relative Häufigkeiten für kategorial skalierte Daten. Um Hypothesen zu möglichen Unterschieden bezüglich der AGE-Verteilung generieren zu können, wurden die Mittelwerte metrischer Variablen mittels T-Tests verglichen. Hinsichtlich kategorialer Merkmale erfolgt der Vergleich in den

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test. Bei erwarteten Häufigkeiten <5 wurde der exakte Test nach Fischer angewendet und bei Freiheitsgraden nicht größer als 1 wurde die Korrektur nach Yates verwendet. Deskriptive Analyse der AGE-Werte für ausgewählte Subgruppen mit internistischen und onkologischen Erkrankungen erfolgten in Bezug auf mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Therapieintention, Erkrankungsstadium sowie Komorbiditätslast. Für diese Analysen erfolgte zunächst die Verwendung der gemessenen Rohwerte. Berichtet werden Minimum und Maximum, Mittelwerte bzw. Mittelwertdifferenzen und Standardabweichung. Des Weiteren erfolgte die Verwendung der kategorialen Zuordnung der AGE-Werte anhand der altersbezogenen Referenzwerte in altersentsprechend versus vorgealtert (Koetsier et al. 2010a). In den Subgruppen wird die Verteilung des AGE-Mittelwertes beschrieben und bei Unterschieden mittels T-Tests auf Signifikanz geprüft. Mittels Chi-Quadrat-Test wurden kategoriale Variablen (Geschlecht, Stadium und Prognose) mit der Kategorisierung altersentsprechend versus vorgealtert untersucht. Intervallskalierte Daten wurden mittels Korrelation nach Bravais-Pearson untersucht. Die Stärke des Effektmaßes wird nach Cohen angegeben (Cohen 1992). Zur statistischen Auswertung wurde SPSS-Software Version 17.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) eigenständig verwendet.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### Auswahl von Subgruppen

##### a) Internistische Erkrankungen

Die gezielte Auswahl der Subgruppen mit internistischen Erkrankungen erfolgte für diese Analysen literaturbasiert bezogen auf internistische Erkrankungen, die bereits in früheren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen AGE-Wert und Verlauf der internistischen Erkrankung zeigten, wie Diabetes mellitus Typ 2 Typ 2 (Abbas et al. 2016; Meerwaldt et al. 2005a), Nierenfunktionsstörungen (Goek et al. 2013) und kardiovaskuläre Erkrankungen (Lutgers et al. 2006; Jensen et al. 2015; Rohrbach et al. 2005; Scheubel et al. 2003; Semba et al. 2009). In den vorliegenden Daten zu Komorbiditäten wurden Herzinsuffizienz, Herzinfarkt mit und ohne Stentversorgung, sowie arterielle Hypertonie zu kardiovaskulären Erkrankungen zusammengefasst.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

b) Tumorerkrankungen

Die Auswahl spezieller Tumorentitäten für die deskriptiven Analysen der AGE-Werte begründet sich ebenfalls literaturbasiert. Es wurden Tumorerkrankungen gewählt, die bereits in zurückliegenden Untersuchungen Hinweise auf Zusammenhänge zwischen AGE-Wert und Überleben zeigten wie Tumorerkrankungen der Lunge (Marinakis et al. 2014; Carrola et al. 2011; Bartling et al. 2011), Gyn/Mamma (Sharaf et al. 2015), von Kopf/Hals (Nguyen et al. 01.01.2016) und der Haut (Meghnani et al. 2014). Einzelne Tumorerkrankungen aus den zusammengefassten Bereichen mit ihren spezifischen Charakteristika in Therapie, Verlauf und Prognose fanden in den Analysen auf Grund der Heterogenität der betrachteten Population keine weitere detailliertere Berücksichtigung.

Die Messung der AGE und auch die Durchführung der Assessments erfolgten zeitnah nach Studienaufnahme und möglichst vor Therapiebeginn. Zunächst erfolgte die deskriptive Darstellung der Verteilung der gemessenen AGE-Werte in diesen Subgruppen. Im Verlauf erfolgte die weiterführende Untersuchung in den Überlebenszeitanalysen.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

c) Domänen des CGA und Weitere

Für die Analyse der AGE-Werte in Bezug auf die einzelnen Domänen des CGA und weiterer Variablen erfolgte die Auswahl literaturbasiert. Es wurden die Domänen bzw. Assessments ausgewählt, für die ein Zusammenhang mit Ausprägung von Komplikationen, verlängertem Krankenhausaufenthalt, neu aufgetretener Pflegebedürftigkeit und dem Überleben bekannt sind (Extermann und Hurria 2007). Es erfolgte zunächst die deskriptive Darstellung der Rohwerte aus den ausgewählten Domänen des CGA (Handkraft, 6 Min. Gehstest, TUG, NRS) und der weiteren Variablen (Albumin, körperliche Funktionalität als Subskala der Lebensqualität, Komorbiditätslast und Erkrankungsstadium (nach UICC).

Zur Einordnung der Ergebnisse erfolgte für die weiteren deskriptiven Analysen die Verwendung dichotomisierter Variablen mit Referenzbereich erreicht versus nicht erreicht. Die Dichotomisierung erfolgte anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte.

Feldfunktion geändert

## II. Vergleichende Analysen von AGE-Wert versus chronologisches Alter und Domänen des CGA

Mögliche Zusammenhänge zwischen dem gemessenen AGE-Wert bzw. dem kalendarischen Alter und den Ergebnissen in den ausgewählten Assessments des CGA und weiteren Variablen wurden für metrische Daten mittels linearer Regression untersucht und berichtet. Für kategorial skalierte Daten (Geschlecht, Stadium, NRS, Albumin) erfolgt zunächst die Umwandlung in Dummy-Variablen und anschließend wurden diese ebenfalls mittels linearer Regression analysiert. Es wurden metrische Daten der gemessenen Handkraft in Kilogramm, des TUG in Sekunden, des 6 Minuten Gehstest in Metern, des MMST als Punktwert, die Skala körperliche Funktionalität des EORTC QLQ-C30 als Punktwert, die Komorbiditätslast als Punktwert und der individuelle AGE-Mittelwert für die Analysen verwendet. Die erreichten Punkte im Bereich körperliche Funktionalität wurden für die Gesamtstichprobe beschrieben und dann in den gebildeten geschlechtsspezifischen Altersgruppen orientierend an Waldmann (Waldmann et al. 2013) berichtet.

Feldfunktion geändert

Die weiteren deskriptiven Analysen der oben beschriebenen Subgruppen (unabhängige Variable) mit den Variablen altersentsprechend versus vorgealtert (binäre abhängige Variable) erfolgten unter Anwendung der logistischen Regression. Bei signifikanten Ergebnissen wurde die Effektstärke berechnet und anhand der Einteilung nach Cohen (Cohen 1992) interpretiert.

Feldfunktion geändert

## III. Explorative Überlebenszeitanalyse

Für die explorativen Überlebenszeitanalysen wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt definiert. Die Beobachtungszeit beginnt mit dem Einschlussdatum in die Studie und endet zu T2 (6 Monats – Follow - up). Mit der 6 monatigen Nachbeobachtung/Nachbetreuung wurde erst nach Beendigung der akuten Behandlung im Krankenhaus begonnen. Es kommt daher zu deutlich längeren Beobachtungszeiträumen als 6 Monaten. Die Überlebenszeit wurde vom Einschlussdatum (T1) bis zum eintretenden Ereignis (Sterbedatum, Stand letzte Einwohnermeldeamt–Abfrage 16.06.2016) berechnet. Überlebenszeiten für Patient\*innen, die bis zum Studienende noch lebten, galten als zensiert. Mittels Kaplan-Meyer-Überlebenskurven erfolgte die Darstellung und Auswertung der 1 Jahres-Überlebensrate. Zur prognostischen Aussagekraft einzelner Testverfahren in den Überlebenszeitanalysen erfolgte zunächst die Festlegung von potentiellen Störfaktoren.

Aus klinischer Sicht und durch vorangegangene Vorüberlegungen wurden als mögliche potentielle Faktoren Alter, Geschlecht, Erkrankungsstadium, Therapieintention und Komorbiditätslast definiert und in die weiteren Analysen einbezogen. Zunächst wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt und einfaktorische Analysen berechnet. Die möglichen potentiellen Störgrößen mit Einfluss auf das Überleben wurden dann in das Cox-Regressionsmodell einbezogen und analysiert. Die signifikanten Testverfahren (Erkrankungsstadium, Komorbiditäts-Last) wurden dann in das multivariate Cox-Regressionsmodell aufgenommen und analysiert. Im Rahmen einer Störgrößenanalyse wurden die ausgewählten Variablen auf Strukturgleichheit geprüft. Kategoriale potentielle Störgrößen wurden mittels klinischer Kategorisierung oder mit Hilfe des Median dichotomisiert. Literaturbasiert erfolgt für metrische potentielle Störgrößen die Dichotomisierung und Bildung von geschlechtsspezifischen Altersgruppen nach Waldmann (Waldmann et al. 2013) und für die Komorbiditätslast nach Stawicki (Stawicki et al. 2015). Innerhalb der Subgruppen mit internistischen und onkologischen Erkrankungen wird die Verteilung der AGE- Rohwerte und die dichotomisierte Variable (vorgealtert vs. nicht vorgealtert) untersucht. Für den statistischen Vergleich der Überlebenszeitkurven von Patient\*innengruppen und um potentielle prognostische Faktoren aufzudecken, erfolgte die Durchführung von Cox-Regressionen und einfaktorischen Kaplan-Meier-Schätzungen mit Log-rank-Tests. Ein Signifikanzniveau von 0,05 wird hierfür festgelegt.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### **4 Ergebnisse**

Zunächst werden die sozio-demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation dargestellt und die Verteilung der AGE-Werte sowohl der gesamten Studienpopulation als auch in den einzelnen Subgruppen. Im Folgenden werden dann die Ergebnisse der vergleichenden Analysen von AGE, CGA und kalendarischem Alter sowie die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen präsentiert.

##### **4.1 Stichprobenbeschreibung**

An der PIVOG Studie (vgl. 3.1.) beteiligten sich von 224 potentiell geeigneten Patient\*innen  $n = 100$  (44 %). Die AGE-Messung der Haut ergab in einem Fall einen Wert über 11 AU. Bei der Wiederholung der Messung und erneuter Prüfung und Ausschluss von möglichen Fehlerquellen (Verwendung von topischen Externa in diesem Bereich, Verletzte Haut/Hämatom) ließ sich der Wert nicht revidieren und wurde im Folgenden als Messfehler behandelt. Bei zwei Patient\*innen konnte durch

akute klinische Verschlechterung keine AGE-Messung der Haut durchgeführt werden. Für diese Fälle erfolgt der Ausschluss aus den weiteren Analysen. Von allen eingeschlossenen Patient\*innen wurden somit für n = 97 Patient\*innen AGE Werte erhoben und weiterführend analysiert. Diese Patientengruppe wird im Folgenden näher beschrieben. Die Patient\*innen hatten ein mittleres Alter von 76 Jahren  $\pm$ 5 darunter 47 Frauen und 50 Männer. Es waren 74 Patient\*innen in stationärer und 23 in ambulanter Behandlung. In der Stichprobe waren die häufigsten Tumorentitäten Lunge n = 27 (28 %), Hämatologisch n = 16 (17 %), Gyn/Mamma n = 14 (14 %), Kopf/Hals n = 14 (14 %), Haut/Bindegewebe n = 12 (13 %) und Sonstige n = 14 (14 %). Die Patient\*innen hatten im Mittel  $5 \pm 3$  (min. 0; max. 15) Komorbiditäten und nahmen im Mittel  $8 \pm 4$  (min. 0; max. 15) verordnete Medikamente ein. Die weiteren medizinischen und soziodemografischen Charakteristika der Studienpopulation wurden in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 2: Sozio-demografische Charakteristika der Studienpopulation

	Gesamt
	N = 97
Alter MW (SD)	76,3 (SD: 4,9)
<b>Altersverteilung in Jahren</b>	
	n (%)
70 – 75	47 (49)
76 – 80	30 (30)
81 – 85	16 (17)
über 85	4 (4)
<b>Geschlecht n (%)</b>	
Männlich	50 (52)
Weiblich	47 (48)
<b>Schulbildung</b>	
Hauptschule	57 (59)
Mittlere Reife	17 (17)
Hochschulreife	23 (24)
<b>Ausbildung</b>	
Kein Ausbildungsabschluss	4 (4)
Lehre/Ausbildung	59 (61)
Fachschulabschluss/Meister	8 (8)
Studium	24 (25)
Sonstiger Abschluss	2 (2)
<b>Beruflicher Status</b>	
Arbeiter	29 (30)
Angestellt	62 (64)
Selbstständig	3 (3)
<b>Lebenssituation</b>	
Allein lebend	32 (33)
Mit Partner/-in im Haushalt	63 (65)
Haustiere	13 (13)



Unterstützung durch Partner/-in	32 (33)
Unterstützung durch andere	46 (47)
Partner/-in benötigt Unterstützung	7 (7)
Partner/-in benötigt Pflege	1 (1)

Tabelle 3: Krankheitsbezogene Merkmale der Studienpopulation

Diagnose	Gesamt N (%)
Hämatologisch	16 (17)
Gynäkologisch/Mamma	14 (14)
Lunge	27 (29)
Kopf/Hals	14 (14)
Haut/Bindegewebe	12 (12)
Sonstige*	14 (14)
Bisheriger Therapieverlauf/	
Operation	52 (52)
Chemotherapie	48 (48)
Bestrahlung	84 (84)
Therapieform	
Stationär	74 (76)
Ambulant	23 (24)
Therapieintention	
Kurativ	55 (60)
Palliativ	36 (37)
Erkrankungsstadium nach UICC	
Lokal begrenzt (I-II)	28 (33)
Fortgeschritten (III-IV)	58 (67)

\*Zusammenfassung von Tumorentitäten (z.B. Gastrointestinale Tumore) mit Patient\*innenzahlen n <10

#### 4.2 Analysen der AGE-Werte für die Gesamtstichprobe

Der AGE-Mittelwert in der Studienpopulation liegt bei  $3,1 \pm 0,8$  SD (min. 1,7 und max. 6,1). Entsprechend der Referenzwerte werden 38 (39 %) Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,369; SD  $\pm 0,65$ ) und 59 (61 %) Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,569; SD  $\pm 0,865$ ) eingestuft (siehe Abb. 2).

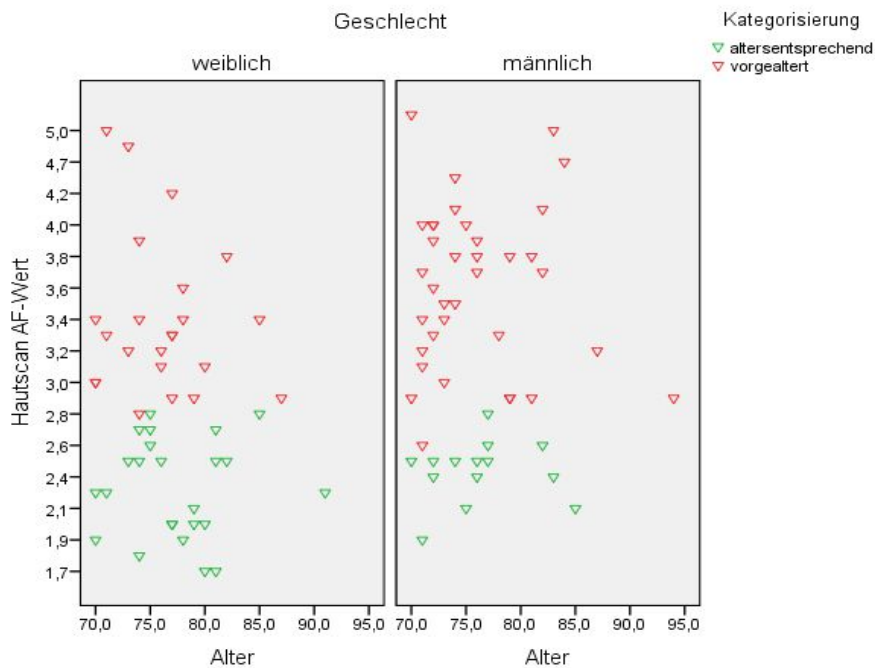


Abbildung 2: Alters- und geschlechtsspezifische Verteilung gemessener AGE-Werte

Bei den 97 Teilnehmer\*innen der Studie handelt es sich um 47 Frauen und 50 Männer. Entsprechend der Referenzwerte werden 25 Frauen und 14 Männer als altersentsprechend und 22 Frauen und 36 Männer als vorgealtert eingestuft (siehe Abbildung 2). Eine Prüfung der geschlechtsbezogenen Unterschiede des gemessenen Hautscans ergab bei den Männern der Gruppe einen AGE-Mittelwert von  $3,3 \pm 0,81$  SD und bei den Frauen von  $2,8 \pm 0,75$  SD.

Es zeigte sich im T-Test ein Unterschied der AGE-Mittelwerte von Männern und Frauen ( $t(95) = 2,980$ ,  $p = 0,004$ ,  $KI = 0,1601 - 0,7950$ ). Im chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass in der Stichprobe Männer signifikant häufiger von einer Voralterung betroffen waren als Frauen ( $\chi^2(1) = 6,395$ ,  $p = 0,011$ ,  $n = 97$ ).

#### 4.3 Deskriptive Analyse der AGE-Werte für ausgewählte Subgruppen

##### 4.3.1 AGE-Werte bei Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2

In der Studienpopulation lag bei 33/97 Patient\*innen ein anamnestisch dokumentierter Diabetes mellitus Typ 2 und es ergab sich ein AGE-Mittelwert von  $3,3 \pm 0,8$  SD (min. 1,9, max. 6,1). In der Gruppe ohne Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich im Vergleich dazu bei 64/97 Patient\*innen ein AGE-Mittelwert von  $3,0 \pm 0,7$  SD (min. 1,7, max. 5,0).

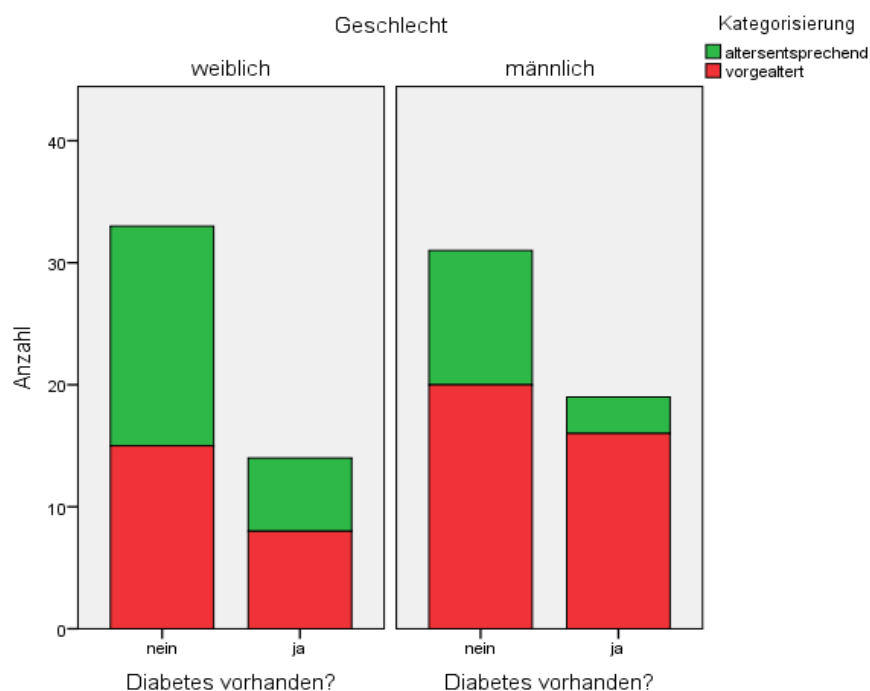


Abbildung 3: Subgruppe mit Diabetes mellitus Typ 2, Männer/Frauen

Aus der Gruppe der Patient\*innen mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 wurden 8 Patient\*innen entsprechend der Referenzwerte, als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,3$ , min. 1,9, max. 2,7) und 25 als vorgealtert (MW 3,6, SD  $\pm 0,7$ , min. 2,8, max. 6,1) eingruppiert. Die Patient\*innen mit der Nebendiagnose Diabetes mellitus Typ 2 waren im Bereich altersentsprechend im Mittel  $77 \pm 3,8$  SD Jahre alt (min. 71, max. 82). Im Bereich vorgealtert waren die Patient\*innen im Mittel  $75 \pm 4,6$  SD Jahre alt (min. 70, max. 87). Die Verteilung in den Geschlechtergruppen zeigte 14 Frauen mit einem AGE Mittelwert von  $3,0 \pm 0,8$  SD (min. 2,0, max. 4,9). Entsprechend der Referenzwerte wurden 6 Patientinnen als altersentsprechend und 8 Patientinnen als vorgealtert eingestuft. Bei den Männern zeigte sich bei 19 Patienten im Mittel ein AGE-Wert von  $3,5 \pm 0,9$  SD (min. 1,9, max. 6,1). Hierbei wurden 2 Patienten als altersentsprechend und 17 Patienten als vorgealtert eingestuft (siehe Abbildung 3). Therapieintention wurde bei 31 Patient\*innen dokumentiert, darunter gab es 19 Patient\*innen mit kurativen und 12 mit palliativem Behandlungsansatz. Entsprechend der Referenzwerte wurden bei kurativem Behandlungsansatz 5 Patient\*innen als altersentsprechend und 14 Patient\*innen als vorgealtert eingeschätzt. Bei palliativem Behandlungsansatz erfolgte die Zuordnung entsprechend der Referenzwerte als altersentsprechend für 2 Patient\*innen und als vorgealtert für 10 Patient\*innen. Das Erkrankungsstadium wurde bei 27 Patient\*innen dokumentiert, darunter gab es 9 Patient\*innen im Stadium I-II und

18 Patient\*innen im Stadium III-IV. Entsprechend der Referenzwerte wurden im Stadium I-II 5 Patient\*innen als altersentsprechend und 4 Patient\*innen als vorgealtert eingestuft. Bei Stadium III-IV erfolgte die Zuordnung entsprechend der Referenzwerte als altersentsprechend für 2 Patient\*innen und als vorgealtert für 16 Patient\*innen. Die Komorbiditätslast wurde bei 32 Patient\*innen bestimmt, darunter hatten 8 Patient\*innen im Bereich altersentsprechend im Mittel eine Komorbiditätslast von  $13,5 \pm 4,78$  SD (min. 7, max. 22). Im Bereich vorgealtert hatten 24 Patient\*innen im Mittel eine Komorbiditätslast von  $14 \pm 5,3$  SD (min. 6, max. 27).

Es zeigte sich im T-Test kein signifikanter Unterschied der AGE-Mittelwerte von Patient\*innen mit und ohne Diabetes ( $t(95) = -1,808$ ,  $p = 0,074$ , KI =  $-0,659 - 0,030$ ,  $n = 97$ ). Mittels Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass eine mögliche Voralterung für die Gruppe der Diabetiker\*innen lediglich als Tendenz vorliegt ( $\chi^2(1) = 2,974$ ,  $p = 0,085$ ,  $n = 97$ ).

#### **4.3.2 AGE-Werte bei Patient\*innen mit Niereninsuffizienz**

In der Studienpopulation lag bei 18/97 Personen eine anamnestisch dokumentierte Niereninsuffizienz vor und ein AGE-Mittelwert von  $3,2 \pm 0,77$  SD (min. 2,1, max. 5,0). In der Gruppe ohne bestehende Niereninsuffizienz zeigte sich im Vergleich dazu bei 79/97 Patient\*innen ein AGE-Mittelwert von  $3,1 \pm 0,8$  SD (min. 1,7, max. 6,1). Entsprechend der Referenzwerte wurden 4 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,2, SD  $\pm 0,1$ , min. 2,1, max. 2,5) und 14 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,5, SD  $\pm 0,6$ , min. 2,9, max. 5,0) eingestuft.

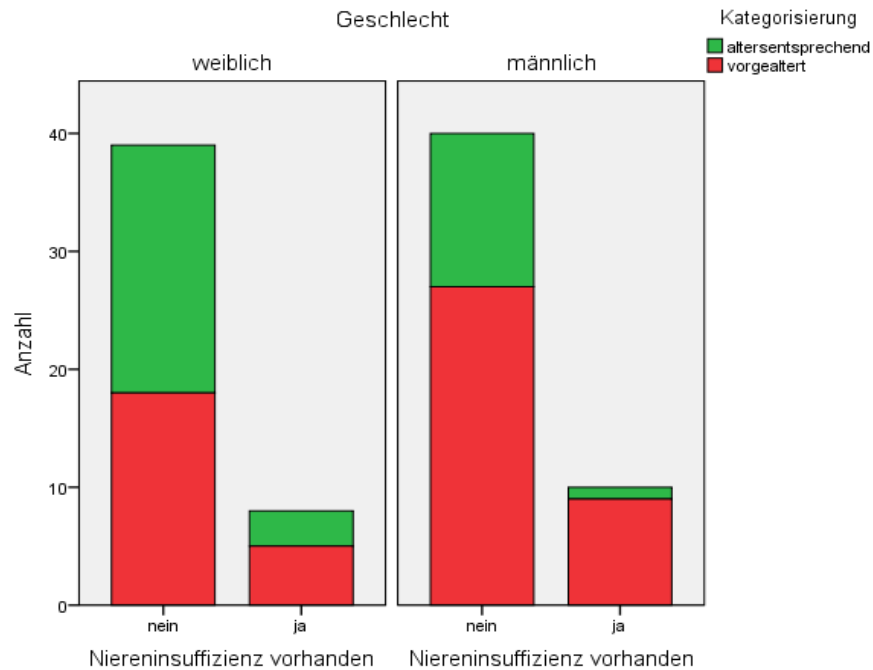


Abbildung 4: Subgruppe mit Niereninsuffizienz, Männer/Frauen

Die Patient\*innen mit der Nebendiagnose Niereninsuffizienz waren im Bereich altersentsprechend im Mittel  $75 \pm 3,7$  SD Jahre alt (min. 70, max. 79). Im Bereich vorgealtert waren die Patient\*innen im Mittel  $78 \pm 5,9$  Jahre alt (min. 70, max. 87). Die Verteilung in den Geschlechtergruppen zeigte 8 Frauen mit einem AGE Mittelwert von  $2,9 \pm 0,6$  (min. 2,1, max. 3,8). Entsprechend der Referenzwerte wurden 3 Patientinnen als altersentsprechend und 5 Patientinnen als vorgealtert eingestuft. Bei den Männern zeigte sich ein AGE-Mittelwert von  $3,2 \pm 0,8$  SD (min. 2,1, max. 5,0). Entsprechend der Referenzwerte wurde 1 Patient als altersentsprechend und 9 Patient als vorgealtert eingestuft. Die Therapieintention wurde bei 15/18 Patient\*innen dokumentiert, darunter gab es 8 Patient\*innen mit kurativen und 7 Patient\*innen mit palliativem Behandlungsansatz. Entsprechend der Referenzwerte wurden bei kurativem Behandlungsansatz 1 Patientin als altersentsprechend und 7 Patient\*innen als vorgealtert eingeschätzt. Bei palliativem Behandlungsansatz erfolgte die Zuordnung entsprechend der Referenzwerte als altersentsprechend für 2 Patient\*innen und als vorgealtert für 5 Patient\*innen. Das Erkrankungsstadium wurde bei 14/18 dokumentiert, darunter gab es 4 Patient\*innen im Stadium I-II und 10 Patient\*innen im Stadium III-IV. Entsprechend der Referenzwerte wurden im Stadium I-II 4 Patient\*innen als vorgealtert eingeschätzt. Bei Stadium III-IV erfolgte die Zuordnung entsprechend

der Referenzwerte als altersentsprechend für 3 Patient\*innen und als vorgealtert für 7 Patient\*innen. Die Komorbiditätslast wurde bei 16/18 bestimmt, darunter hatten 4 Patient\*innen im Bereich altersentsprechend im Mittel eine Komorbiditätslast von  $15 \pm 5$  SD (min. 12, max. 22). Im Bereich vorgealtert hatten 12 Patient\*innen im Mittel eine Komorbiditätslast von  $14 \pm 6$  SD (min. 5, max. 27).

Mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass in den Subgruppen Patient\*innen mit und ohne Niereninsuffizienz gleich häufig von einer Voralterung betroffen waren ( $\chi^2(1) = 2,666$ ,  $p = 0,103$ ,  $n = 97$ ).

#### **4.3.3 AGE-Werte bei Patient\*innen mit kardiovaskulärer Grunderkrankung**

In der Studienpopulation lag bei 76/ 97 Patient\*innen eine anamnestisch dokumentierte kardiovaskuläre Vorerkrankungen vor mit einem AGE-Mittelwert von  $3,1 \pm 0,86$  SD (min. 1,7, max. 6,1). Im Vergleich dazu lag bei 21 Patient\*innen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen ein AGE-Mittelwert von  $3,1 \pm 0,64$  SD (min. 2,0, max. 4,2) vor. In der Gruppe mit kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurden 31 Patient\*innen, entsprechend der Referenzwerte, als altersentsprechend und 45 Patient\*innen als vorgealtert eingestuft. Die Patient\*innen mit der Nebendiagnose kardiovaskuläre Vorerkrankungen waren im Bereich altersentsprechend im Mittel  $77 \pm 5$  SD Jahre alt (min. 70, max. 91) und im Bereich vorgealtert im Mittel  $77 \pm 5$  SD Jahre alt (min. 70, max. 94). Die Verteilung in den Geschlechtergruppen zeigte 39 Patientinnen mit einem AGE Mittelwert von  $2,8 \pm 0,7$  SD (min. 1,7, max. 5,0). Entsprechend der Referenzwerte wurden 21 Patientinnen als altersentsprechend und 18 Patientinnen als vorgealtert eingestuft. Es waren 37 Männer mit einem AGE-Mittelwert von  $3,4 \pm 0,9$  SD (min. 1,9, max. 6,1) betroffen. Entsprechend der Referenzwerte wurden 10 Patienten als altersentsprechend und 27 Patienten als vorgealtert eingestuft. Die Therapieintention wurde bei 72/76 Patient\*innen dokumentiert, darunter gab es 43 Patient\*innen mit kurativen und 29 mit palliativem Behandlungsansatz. Entsprechend der Referenzwerte wurden bei kurativem Behandlungsansatz 18 Patient\*innen als altersentsprechend und 25 Patient\*innen als vorgealtert eingeschätzt. Bei palliativem Behandlungsansatz erfolgte die Zuordnung entsprechend der Referenzwerte als altersentsprechend für 12 Patient\*innen und als vorgealtert für 17 Patient\*innen. Das Erkrankungsstadium wurde bei 69/76 Patient\*innen dokumentiert, darunter gab es 22 Patient\*innen im Stadium I - II und 47 Patient\*innen im Stadium III-IV. Entsprechend der Referenzwerte wurden im Stadium I-II 11 Patient\*innen als altersentsprechend und 11 Patient\*innen als vorgealtert eingeschätzt. Bei Stadium III-IV erfolgte die Zuordnung entsprechend der Referenzwerte als altersentsprechend für 19 Patient\*innen und als vorgealtert für 28 Patient\*innen. Die Komorbiditätslast wurde bei 74/76 Patient\*innen bestimmt und lag

im Mittel bei  $13 \pm 5$  SD (min. 4, max. 27). Entsprechend der Referenzwerte wurden 31 Patient\*innen als altersentsprechend eingestuft und hatten eine Komorbiditätslast im Mittel von  $12 \pm 4$  SD (min. 6, max. 22) Im Bereich vorgealtert hatten 43 Patient\*innen im Mittel eine Komorbiditätslast von  $14 \pm 5$  SD (min. 4, max. 27) Patient\*innen.

Mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass in der Subgruppe Patient\*innen mit und ohne kardiologische Erkrankung gleichermaßen von einer Voralterung betroffen sind ( $\chi^2(1) = 0,013, p = 0,909, n = 97$ ).

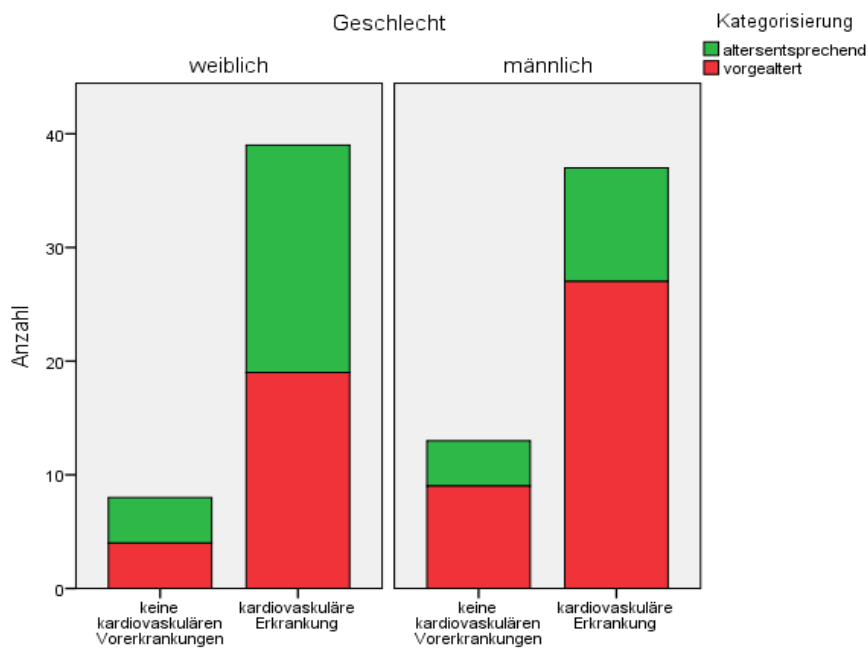


Abbildung 5: Subgruppe mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, Männer/Frauen

#### 4.3.4 AGE Verteilung in den Tumorentitäten

In der Stichprobe waren die häufigsten Tumorentitäten Lunge  $n = 27$  (28 %), Hämatologisch  $n = 16$  (17 %), Gyn/Mamma  $n = 14$  (14 %), Kopf/Hals  $n = 14$  (14 %), Haut/Bindegewebe  $n = 12$  (13 %). Eine Übersicht der gruppenbezogenen AGE-Werte wird in Abbildung 6 und Tabelle 4 gegeben.

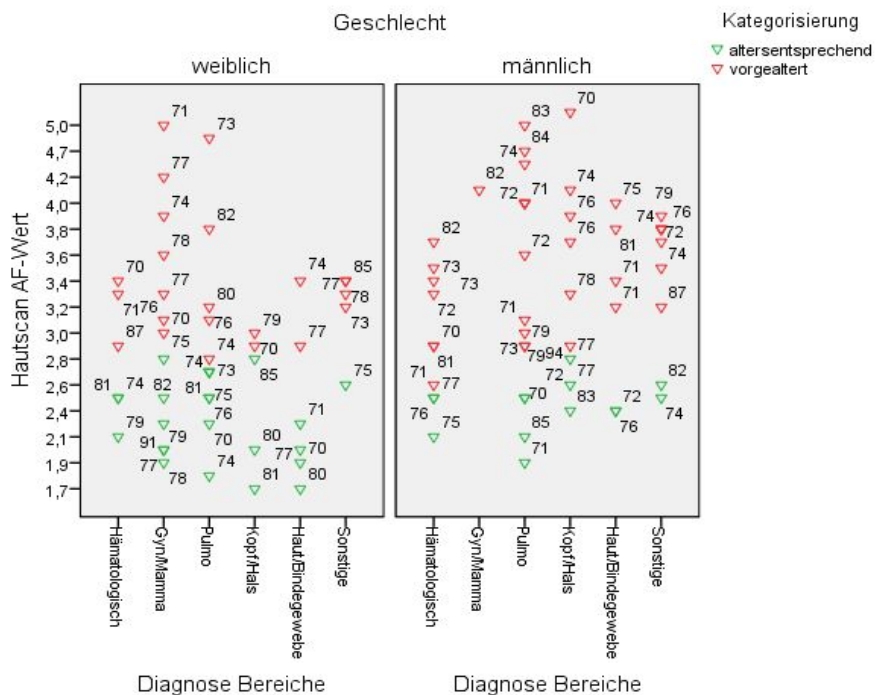


Abbildung 6: Tumorentitäten in der Studienpopulation und gemessene AGE-Werte

Bei den Patient\*innen mit Lungen-Tumor lag der AGE-Mittelwert bei  $3,2 \pm 0,9$  SD (min. 1,8, max. 5,0). Entsprechend der Referenzwerte wurden 12 Personen als altersentsprechend und 15 Personen als vorgealtert eingestuft. Bei den Patient\*innen mit hämatologischen Tumoren lag der AGE-Mittelwert bei  $2,9 \pm 0,5$  SD (min. 2,1, max. 3,7). Entsprechend der Referenzwerte wurden 6 Personen als altersentsprechend und 10 Personen als vorgealtert eingestuft. Bei den Patientinnen mit Gyn/Mamma-Tumoren lag der AGE-Mittelwert bei  $3,0 \pm 0,9$  SD (min. 1,9, max. 5,0). Entsprechend der Referenzwerte wurden 6 Personen als altersentsprechend und 8 Personen als vorgealtert eingestuft. Bei den Patient\*innen mit Kopf/Hals-Tumoren lag der AGE-Mittelwert bei  $3,2 \pm 1,1$  SD (min. 1,7, max. 6,1). Entsprechend der Referenzwerte wurden 5 Personen als altersentsprechend und 9 Personen als vorgealtert eingestuft. Bei den Patient\*innen mit Haut/Bindegewebe Tumoren lag der AGE-Mittelwert bei  $2,8 \pm 0,8$  SD (min. 1,7, max. 4,0). Entsprechend der Referenzwerte wurden 6 Personen als altersentsprechend und 6 Personen als vorgealtert eingestuft.



Tabelle 4: Tumorentitäten und AGE-Werte altersentsprechend vs. vorgealtert

	Hautscan AGE-Wert				Altersentsprechend N (%)	Vorgealtert N (%)
	N	$\bar{x}$	Min	Max		
<b>Gesamt</b>	97	3,1	1,7	6,1	39 (40)	58 (60)
Tumorerkrankung						
Lunge	27	3,2	1,8	5	12 (44)	15 (56)
Hämatologisch	16	2,9	2,1	3,7	6 (38)	10 (62)
Gyn/Mamma	14	3,1	1,9	5	6 (43)	8 (57)
Kopf/Hals	14	3,2	1,7	6,1	5 (36)	9 (64)
Haut/	12	2,8	1,7	4,0	6 (50)	6 (50)
Sonstige	14	3,3	2,5	3,9	4 (29)	10 (71)

N = Anzahl,  $\bar{x}$  = Mittelwert, Min = Minimum, Max = Maximum\*gerundet

#### 4.4 Deskription und Analysen

Es folgt die Darstellung der Deskription und vergleichenden Analysen der AGE-Werte mit dem chronologischen Alter und den Ergebnissen im CGA und weiteren Domänen. Die Durchführung des CGA erfolgte im Rahmen der PIVOG Studie im klinischen Setting der teilnehmenden Kliniken im Universitätsklinikum Halle-Wittenberg in Halle an der Saale. Für die nachfolgenden Analysen gilt, dass aus gesundheitlichen und/oder organisatorischen Gründen nicht alle Assessments von allen Patienten absolviert wurden. Daher kommt es zu unterschiedlich berichteten Patientenzahlen in den einzelnen Domänen.

##### 4.4.1 Mobilität: Handkraft

Die Messung der Handkraft erfolgte bei 96/97 Patient\*innen. Die Patient\*innen erreichten im Mittel 28 kg  $\pm$ 9,2 kg SD (min. 8, max. 54). Entsprechend der verwendeten Werte nach Tveter (Tveter et al. 2014) erfolgte die Kategorisierung von 29 Patient\*innen in Referenzbereich erreicht und von 67 Patient\*innen in Referenzbereich nicht erreicht.

##### Referenzbereich erreicht

Die Patient\*innen erreichten in der Handkraftmessung im Mittel 33 kg  $\pm$ 10 SD (min. 19,5, max. 54) und waren im Mittel 77,5  $\pm$ 4,5 SD Jahre alt (min. 71, max. 87). Darunter waren 18 Frauen und 11 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von 3  $\pm$ 0,69 SD (min. 1,7, max. 4,2) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 12 Patient\*innen als altersentsprechend und 17 Patient\*innen als vorgealtert.

##### Referenzbereich nicht erreicht

Die Patient\*innen in diesem Bereich erreichten in der Handkraftmessung im Mittel 26 kg  $\pm$ 8 SD (min. 8, max. 44) und waren im Mittel 77,7  $\pm$ 5 SD Jahre alt (min. 70, max.

Feldfunktion geändert

94). Darunter waren 29 Frauen und 38 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,1 \pm 0,87$  SD (min. 1,9, max. 6,1) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 26 Patient\*innen als altersentsprechend und 41 Patient\*innen als vorgealtert.

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und den erreichten Kilogramm bei der Handkraftmessung ( $F(1,94) = 2,061$ ,  $p = 0,154$ ,  $n = 96$ ) besteht nicht. Ein Zusammenhang zwischen dem kalendarischen Alter in Jahren und den erreichten Kilogramm bei der Handkraftmessung ( $F(1,94) = -2,41$ ,  $p = 0,018$ ,  $n = 96$ ) besteht nicht. In der Studienpopulation zeigte sich, dass bei den untersuchten Patient\*innen ab 70 Jahren die Handkraft mit jedem weiteren Lebensjahr um 0,449 kg sinkt. Dabei handelt es bei  $f = 0.3$  um einem mittleren Effekt nach Cohen (Cohen 1992).

Feldfunktion geändert

#### 4.4.2 Timed up and go Test

Dieses Assessment wurde von 91 Patient\*innen absolviert. Die Patient\*innen benötigen im Mittel  $14 \pm 11$  SD Sekunden (min. 2, max. 98). Entsprechend der Werte nach Podsiadlo (Podsiadlo D., Richardson S. 1991) erfolgte die Kategorisierung von 41 Patient\*innen in die Gruppe Referenzbereich erreicht und von 50 Patient\*innen in die Gruppe Referenzbereich nicht erreicht.

Feldfunktion geändert

##### Referenzbereich erreicht

Die 41 Patient\*innen in diesem Bereich benötigten beim TUG im Mittel  $8,6 \pm 1,1$  SD Sekunden (min. 6,7; max. 10,2) und waren im Mittel  $76,2 \pm 4,0$  SD Jahre alt (min. 70; max. 85). Darunter waren 20 Frauen und 21 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $2,8 \pm 0,75$  SD (min. 1,7; max. 4,7) gemessen und es erfolgt die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 23 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,34$ , min. 1,7, max. 3,1) und 18 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,5, SD  $\pm 0,5$ , min. 2,6, max. 4,7).

##### Referenzbereich nicht erreicht

Die 50 Patient\*innen in diesem Bereich benötigten beim TUG im Mittel  $18,7 \pm 13,1$  SD Sekunden (min. 10,6, max. 98) und sind im Mittel  $76 \pm 5,6$  SD Jahre alt (min. 70, max. 94). Darunter sind 25 Frauen und 25 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,3 \pm 0,85$  SD (min. 1,8, max. 6,1) gemessen und es erfolgt die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 15 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,31$ , min. 1,7, max. 2,7) und 35 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,6, SD  $\pm 0,7$ , min. 2,8, max. 6,1).

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und den benötigten Sekunden beim TUG besteht nicht ( $F(1,89) = 0,014$ ,  $p = 0,897$ ,  $n = 91$ ). Ein

Zusammenhang zwischen dem kalendarischem Alter in Jahren und den benötigten Sekunden beim TUG besteht nicht ( $F(1,90) = 2,067, p = 0,154, n = 91$ ). Mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass Patienten mit einem Testergebnis außerhalb des Referenzbereichs häufiger von einer Voralterung betroffen sind, als die Vergleichsgruppe ( $\chi^2(1) = 5,226, p = 0,022, n = 91$ ).

#### 4.4.3 6 Min. Gehstest

Die Messung der Gehstrecke im 6min-Gehtest konnte bei 56 Patient\*innen durchgeführt werden und ergab im Mittel  $361,4 \pm 123,3$  SD Meter (min. 110, max. 701). Entsprechend der Werte nach Studenski (Studenski et al. 2011) erfolgte die Zuordnung in die Gruppe Referenzbereich erreicht von 42 Patient\*innen und von 14 Patient\*innen in die Gruppe Referenzbereich nicht erreicht.

##### Referenzbereich erreicht

Die 42 Patient\*innen im grünen Bereich erreichten im Mittel eine Gehstrecke von  $405 \pm 100$  SD Metern (min. 210, max. 701) und waren im Mittel  $76,4 \pm 5,2$  SD Jahre alt (min. 70, max. 94). Darunter waren 17 Frauen und 25 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3 \pm 0,69$  SD (min. 1,8, max. 4,7) gemessen und entsprechend der Referenzwerte erfolgte die Zuordnung von 16 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,3$ , min. 1,8, max. 2,7) und 26 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,4, SD  $\pm 0,5$ , min. 2,6, max. 4,7).

##### Referenzbereich nicht erreicht

Die 14 Patient\*innen in diesem Bereich erreichten im Mittel eine Gehstrecke von  $220 \pm 77,2$  SD Metern (min. 110, max. 330) und waren im Mittel  $75,1 \pm 3,8$  SD Jahre alt (min. 71, max. 82). Darunter waren 3 Frauen und 11 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,5 \pm 0,6$  SD (min. 2,5, max. 4,1) gemessen und entsprechend der Referenzwerte erfolgte die kategoriale Zuordnung von 3 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,6, SD  $\pm 0,1$ , min. 2,5, max. 2,7) und von 11 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,7, SD  $\pm 0,36$ , min. 2,7, max. 4,1).

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und der zurückgelegten Strecke im 6min-Gehtest besteht nicht ( $F(1,53) = 0,967, p = 0,330, n = 55$ ). Ein Zusammenhang zwischen kalendarischem Alter in Jahren und der zurückgelegten Wegstrecke beim 6min Geh-Test besteht nicht ( $F(1,53) = 1,223, p = 0,274, n = 55$ ).

Feldfunktion geändert

#### 4.4.4 Ernährung

Das NRS wurde bei 96 durchgeführt. Es erfolgte die Zuordnung anhand des erreichten Punktwertes im Screening in 3 Gruppen. Bei 62 Patient\*innen wurde ein Punktwert von 0, bei 20 Patient\*innen wurde ein Punktwert von <3 und bei 14 Patient\*innen wurde ein Punktwert von  $\geq 3$  erreicht.

##### 0 Punkte

Die 62 Patient\*innen in diesem Bereich waren im Mittel  $77 \pm 5,1$  SD Jahre alt (min. 70, max. 94). Darunter waren 31 Frauen und 31 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,1 \pm 0,73$  (min. 1,7, max. 5,0) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 24 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,33$  min. 1,7, max. 2,8) und 38 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,5, SD  $\pm 0,5$ , min. 2,6, max. 5,0).

##### <3 Punkte

Die 20 Patient\*innen in diesem Bereich waren im Mittel  $76 \pm 4,7$  SD Jahre alt (min. 70, max. 85). Darunter waren 8 Frauen und 12 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,1 \pm 0,91$  SD (min. 1,9, max. 5,0) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 8 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,1, SD  $\pm 0,23$ , min. 1,9, max. 2,5) und 12 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,6, SD  $\pm 0,6$ , min. 2,9, max. 5,0).

##### $\geq 3$ Punkte

Die 14 Patient\*innen in diesem Bereich waren im Mittel  $76 \pm 4,9$  SD Jahre alt (min. 70; max. 85). Darunter waren 7 Frauen und 7 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,3 \pm 1,1$  SD (min. 2,0, max. 6,1) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 6 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,5, SD  $\pm 0,3$ , min. 2,0, max. 2,8) und 8 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,8, SD  $\pm 1,2$ , min. 2,8, max. 6,1).

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und der Kategorisierung beim NRS besteht nicht ( $F(2,94) = 0,369$ ;  $p = 0,692$ ,  $n = 96$ ). Ein Zusammenhang zwischen dem kalendarischen Alter und der Kategorisierung im NRS besteht nicht ( $F(1,95) = 0,124$ ,  $p = 0,725$ ,  $n = 96$ ). Keine der Gruppen ist häufiger von der Voralterung betroffen ( $\chi^2(2) = 0,116$ ,  $p = 0,944$ ,  $n = 97$ ).

Die Messung des Albumins im Blutserum erfolgte bei 72 Patient\*innen. Entsprechend der Anpassung der Referenzwerte des Labors im Universitätskrankenhaus Halle erfolgte die Zuordnung in die Gruppe Laborwert im Referenzbereich von 44 Patient\*innen und in die Gruppe Laborwert außerhalb des Referenzbereichs von 28 Patient\*innen.

Referenzbereich erreicht

Die 44 Patient\*innen in diesem Bereich waren im Mittel  $77 \pm 5,6$  SD Jahre alt (min. 70, max. 94). Darunter waren 18 Frauen und 26 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,1 \pm 0,87$  SD (min. 1,8, max. 6,1) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 18 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,35, SD  $\pm 0,32$ , min. 1,8, max. 3,1) und 26 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,7, SD  $\pm 0,8$ , min. 2,6, max. 5,0).

Referenzbereich nicht erreicht

Die 28 Patient\*innen in diesem Bereich waren im Mittel  $75 \pm 4,4$  SD Jahre alt (min. 70, max. 87). Darunter waren 9 Frauen und 19 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,4 \pm 0,7$  SD (min. 1,9, max. 5,0) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 5 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,6, SD  $\pm 0,74$ , min. 1,9, max. 3,8) und von 23 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,6, SD  $\pm 0,5$ , min. 2,6, max. 5,0).

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und der Kategorisierung Albumin im Serum im Referenzbereich vs. nicht im Referenzbereich besteht nicht ( $F(1,71) = 1,412$ ,  $p = 0,239$ ,  $n = 72$ ). Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des kalendarischen Alters und der Zuordnung Albumin im Serum Referenzbereich erreicht versus nicht erreicht besteht nicht ( $F(1,71) = 1,898$ ,  $p = 0,173$ ,  $n = 72$ ). Die Patienten in der Gruppe Serum Albumin Referenzbereich nicht erreicht sind häufiger von einer Voralterung betroffen als die Patienten in der Gruppe Serum Albumin im Referenzbereich ( $\chi^2(1) = 5,716$ ,  $p = 0,015$ ,  $n = 72$ ).

#### 4.4.5 Kognition

Der Mini-Mental-Status-Test wurde bei 92 Patient\*innen durchgeführt. Diese erreichten im Mittel einen Punktwert von  $27 \pm 4,8$  SD (min. 1, max. 30). Entsprechend der Abstufung nach Folstein erfolgte die Zuordnung von 68 Patient\*innen in den Bereich keine Anzeichen einer Demenz und von 24 Patient\*innen in den Bereich Anzeichen einer Demenz (Folstein et al. 1975).

27 - 30 Punkte-keine Anzeichen einer Demenz

Die 68 Patient\*innen in diesem Bereich erreichten im Mittel einen AGE-Wert von  $3,0 \pm 0,7$  SD (min. 1,7, max. 5,0) und waren im Mittel  $76,0 \pm 4,9$  SD Jahre alt (min. 70, max. 94). Darunter waren 34 Frauen und 34 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3 \pm 0,72$  SD (min. 1,7; max. 5,0) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 27 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,3$ , min. 1,7, max. 2,8) und 41 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,4, SD  $\pm 0,5$ , min. 2,6, max. 5,0).

<27 Punkte - Anzeichen einer Demenz

Feldfunktion geändert

Die 24 Patient\*innen in diesem Bereich erreichten im Mittel einen AGE-Wert von  $3,3 \pm 0,9$  SD (min. 1,9, max. 6,1) und waren im Mittel  $76,7 \pm 5,3$  SD Jahre (min. 70, max. 87) alt. Darunter waren 12 Frauen und 12 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,3 \pm 0,9$  SD (min. 1,9, max. 6,1) gemessen. Entsprechend der Referenzwerte erfolgte die Zuordnung von 9 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,4$ , min. 1,9, max. 2,8) und von 15 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,7, SD  $\pm 0,8$ , min. 2,9, max. 6,1).

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und der erreichten Punktzahl im MMST besteht nicht ( $F(1,91) = 0,128$ ,  $p = 0,721$ ,  $n = 92$ ). Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des kalendarischen Alters in Jahren und der erreichten Punktzahl im MMST besteht nicht ( $F(1,91) = 0,384$ ,  $p = 0,537$ ,  $n = 92$ ). Die analysierten Subgruppen sind gleich häufig von einer Voralterung betroffen ( $\chi^2(1) = 0,036$ ,  $p = 0,849$ ,  $n = 92$ ).

#### **4.4.6 Lebensqualität - Subskala körperliche Funktionalität**

Die körperliche Funktionalität wurde bei  $n = 95$  Patient\*innen erhoben. Es wurde ein Mittelwert von  $63 \pm 28,75$  SD (min. 0, max. 100,) erreicht. Bezugnehmend auf die Publikation von Waldmann (Waldmann et al. 2013) erfolgte die Bildung von Geschlechts- und altersbezogenen Untergruppen.

Feldfunktion geändert

##### Frauen 70 - 79 Jahre

In dieser Gruppe ( $n = 34$ ) wurde ein Mittelwert von  $60 \pm 28$  SD (min. 0, max. 100) erreicht und ein AGE-Mittelwert von  $2,9 \pm 0,79$  SD (min. 1,8, max. 5,0) gemessen. Entsprechend der Referenzwerte wurden 15 Patientinnen als altersentsprechend und 19 Patientinnen als vorgealtert eingestuft.

Die Höhe des gemessenen AGE-Wert und das Ergebnis in der körperlichen Funktionalität korreliert nicht ( $F(1,32) = 0,56$ ,  $p = 0,814$ ,  $n = 34$ ).

##### Frauen ab 80 Jahren

In dieser Gruppe ( $n = 12$ ) wurde ein Mittelwert von  $63 \pm 28$  SD (min. 13, max. 100) erreicht. Der AGE-Mittelwert in der Subgruppe lag bei  $2,6 \pm 0,65$  SD (min. 1,7, max. 3,8). Entsprechend der Referenzwerte wurden 8 Patientinnen als altersentsprechend und 4 Patientinnen als vorgealtert eingestuft.

Die Höhe des gemessenen AGE-Wert und das Ergebnis in der körperlichen Funktionalität korreliert nicht ( $F(1,10) = 2,645$ ,  $p = 0,137$ ,  $n = 12$ ).

##### Männer 70 - 79 Jahre

In dieser Gruppe ( $n = 38$ ) wurde ein Mittelwert von  $63,7 \pm 30$  SD (min. 0, max. 100) erreicht. Der AGE-Mittelwert in der Subgruppe lag bei  $3,3 \pm 0,79$  SD (min. 1,9, max.

6,1). Entsprechend der Referenzwerte wurden 11 Patienten als altersentsprechend und 28 Patienten als vorgealtert eingestuft.

Die Höhe des gemessenen AGE-Wert und das Ergebnis in der körperlichen Funktionalität korreliert nicht ( $F(1,36) = 0,074$ ,  $p = 0,787$ ,  $n = 38$ ).

Männer ab 80 Jahren

In dieser Gruppe ( $n = 11$ ) wurde ein Mittelwert von  $66 \pm 23$  SD (min. 13, max. 100) erreicht. Der AGE-Mittelwert in der Subgruppe lag bei  $3,4 \pm 0,94$  SD (min. 2,1, max. 5,0). Entsprechend der Referenzwerte wurden 3 Patienten als altersentsprechend und 8 Patienten als vorgealtert eingestuft.

Die Höhe des gemessenen AGE-Wert und das Ergebnis in der körperlichen Funktionalität korreliert nicht ( $F(1,9) = 0,662$ ,  $p = 0,437$ ,  $n = 11$ ).

Die analysierten Subgruppen sind gleich häufig von einer Voralterung betroffen ( $\chi^2(15) = 15,8$ ,  $p = 0,393$ ,  $n = 72$ ).

Eine Prüfung der altersspezifischen Mittelwerte der erreichten körperlichen Funktionalität zeigte im T-Test keinen Unterschied zwischen der Altersgruppe 70-79 Jahre und >80 Jahre ( $t(95) = -0,369$ ,  $p = 0,713$ ,  $KI = -16,02 - 10,99$ ,  $n = 11$ ). Eine Prüfung der geschlechtsbezogenen Unterschiede der erreichten körperlichen Funktionalität zeigte im T-Test keinen Unterschied der Mittelwerte von Männern und Frauen ( $t(95) = 0,538$ ,  $p = 0,592$ ,  $KI = -8,43 - 14,7$ ,  $n = 11$ ).

Erhebung zu T2 im 6 Monats- Follow-up

Zum Zeitpunkt des 6 Monats - Follow-up waren bereits 32 Patient\*innen verstorben. Die körperliche Funktionalität wurde bei  $n = 55$  Patient\*innen erhoben. Die Patient\*innen erreichten einen Mittelwert von  $54 \pm 29,4$  SD (min. 0, max. 100). Bezugnehmend auf die Publikation von Waldmann (Waldmann et al. 2013) erfolgte die Bildung von Geschlechts- und altersbezogenen Subgruppen.

Frauen 70 - 79 Jahre

In dieser Gruppe ( $n = 22$ ) wurde ein Mittelwert von  $53 \pm 27$  SD (min. 7, max. 100) erreicht.

Frauen ab 80 Jahren

In dieser Gruppe ( $n = 8$ ) wurde ein Mittelwert von  $68 \pm 22$  SD (min. 33, max. 93) erreicht.

Männer 70 - 79 Jahre

In dieser Gruppe ( $n = 20$ ) wurde ein Mittelwert von  $54 \pm 33$  SD (min. 0, max. 100) erreicht.

Männer ab 80 Jahren

In dieser Gruppe ( $n=5$ ) wurde ein Mittelwert von  $36 \pm 32$  SD (min. 0, max. 87) erreicht.

Feldfunktion geändert

Ein Zusammenhang zwischen dem kalendarischem Alter und der erreichten körperlichen Funktionalität besteht nicht ( $F(1,53) = 0,119$ ,  $p = 0,731$ ). Eine Prüfung der altersspezifischen Unterschiede der erreichten körperlichen Funktionalität zeigte im T-Test keinen Unterschied zwischen der körperlichen Funktionalität bei 70 - 79 Jahre im Vergleich zu > 80 Jahre ( $t(55) = -0,256$ ,  $p = 0,799$ ,  $KI = -21,78 - 16,76$ ,  $n = 55$ ). Eine Prüfung der geschlechtsbezogenen Unterschiede der erreichten körperlichen Funktionalität zeigte im T-Test keinen Unterschied der Mittelwerte von Männern und Frauen ( $t(55) = -0,779$ ,  $p = 0,439$ ,  $KI = -22,2 - 9,7$ ,  $n = 55$ ). Im Vergleich von T1 zu T2 zeigte sich ein klinisch relevanter Mittelwertunterschied von mindestens 10 Punkten (Osoba 1999) ausschließlich innerhalb der Gruppe der Männer. Bei den Frauen gab es keine klinisch relevanten Veränderungen der körperlichen Funktionalität von T1 zu T2 (siehe Abbildung 7).

Feldfunktion geändert

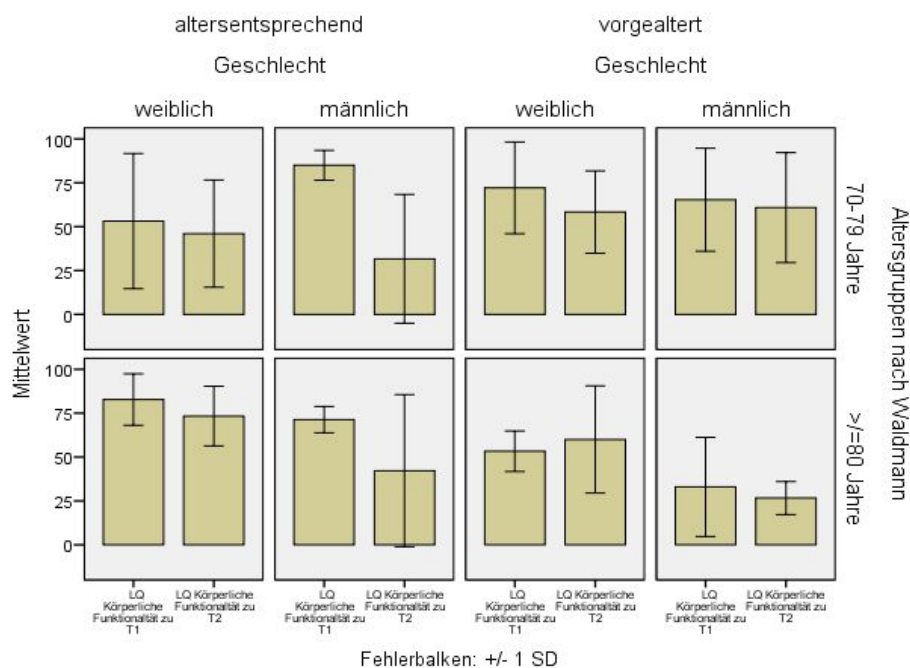


Abbildung 7: körperliche Funktionalität von Männer/Frauen zu T1 und T2

#### 4.4.7 Komorbiditätslast

Die Komorbiditätslast wurde bei 95 Patient\*innen ermittelt, mit einem Median von 12 ±5,2 SD (min. 1, max. 27). Eine Dichotomisierung erfolgte literaturbasiert entsprechend der Werte von Evans (Evans et al. 2012) in Patientengruppen mit Punktwert < 15 und mit Punktwert ≥ 15.

Feldfunktion geändert

Punktwertbereich <15



Für die 66 Patient\*innen in diesem Bereich errechnete sich im Mittel ein Punktwert von  $10 \pm 3$  SD (min. 1, max. 14) und waren im Mittel  $76 \pm 4,8$  SD Jahre (min. 70, max. 91) alt. Darunter waren 32 Frauen und 34 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,1 \pm 0,8$  SD (min. 1,7; max. 6,1) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 27 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,33$ , min. 1,7, max. 2,8) und 39 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,6, SD  $\pm 0,66$ , min. 2,6, max. 6,1).

Punktwertbereich  $\geq 15$

Die 29 Patient\*innen in diesem Bereich erreichten einen  $18,4 \pm 3$  SD (Medianwert von 17, min. 15, max. 27) und waren im Mittel  $76 \pm 5,4$  SD Jahre (min. 70, max. 94) alt. Darunter waren 15 Frauen und 14 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,1 \pm 0,81$  (min. 1,9; max. 5,0) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 11 Patient\*innen als altersentsprechend (MW 2,3, SD  $\pm 0,32$ , min. 1,9, max. 2,8) und 18 Patient\*innen als vorgealtert (MW 3,5, SD  $\pm 0,66$ , min. 2,8, max. 5,0)

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und des Punktwertes aus der Anzahl der Medikamente und den anamnestischen dokumentierten Komorbiditäten besteht nicht ( $F(1,94) = 0,628$ ,  $p = 0,430$ ,  $n = 95$ ). Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des chronologischen Alters und des berechneten Punktwertes aus Anzahl der Medikamente und Komorbiditäten besteht nicht ( $F(1,94) = 0,847$ ,  $p = 0,360$ ,  $n = 95$ ).

#### 4.4.8 Erkrankungsstadium nach UICC

Die Zuordnung des Erkrankungsstadiums nach UICC (Deutsche Krebsgesellschaft 2018) erfolgte bei 86 Patient\*innen.

UICC I-II

Die 28 Patient\*innen in diesem Bereich waren im Mittel  $78 \pm 5,8$  SD Jahre (min. 71, max. 94) alt. Darunter waren 19 Frauen und 9 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $2,8 \pm 0,69$  SD (min. 1,8, max. 4,4) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 15 Patient\*innen als altersentsprechend und 13 Patient\*innen als vorgealtert.

UICC III-IV

Die 58 Patient\*innen in diesem Bereich waren im Mittel  $76 \pm 4,5$  SD Jahre (min. 70, max. 87) alt. Darunter waren 27 Frauen und 31 Männer. Bei diesen Patient\*innen wurde im Mittel ein AGE-Wert von  $3,1 \pm 0,91$  SD (min. 1,7, max. 6,1) gemessen und es erfolgte die Zuordnung anhand der Referenzwerte von 21 Patient\*innen als altersentsprechend und 37 Patient\*innen als vorgealtert.

Feldfunktion geändert

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des gemessenen AGE-Wertes und der Ausprägung der Erkrankung besteht nicht ( $F(1,85) = 2,479$ ,  $p = 0,119$ ,  $n = 86$ ). Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des chronologischen Alters und der Ausprägung der Erkrankung besteht nicht ( $F(1,85) = 2,075$ ,  $p = 0,153$ ,  $n = 86$ ).

#### 4.5 Überleben

Die 1-Jahres-Überlebensrate der untersuchten Patientenpopulation betrug 67% bei  $n = 32$  Todesfällen. Die mediane Beobachtungszeit der während des Studienzeitraums verstorbenen Patient\*innen betrug 110 Tage und 330 Tage für noch lebende Patient\*innen im gleichen Zeitraum (siehe Abbildung 8).

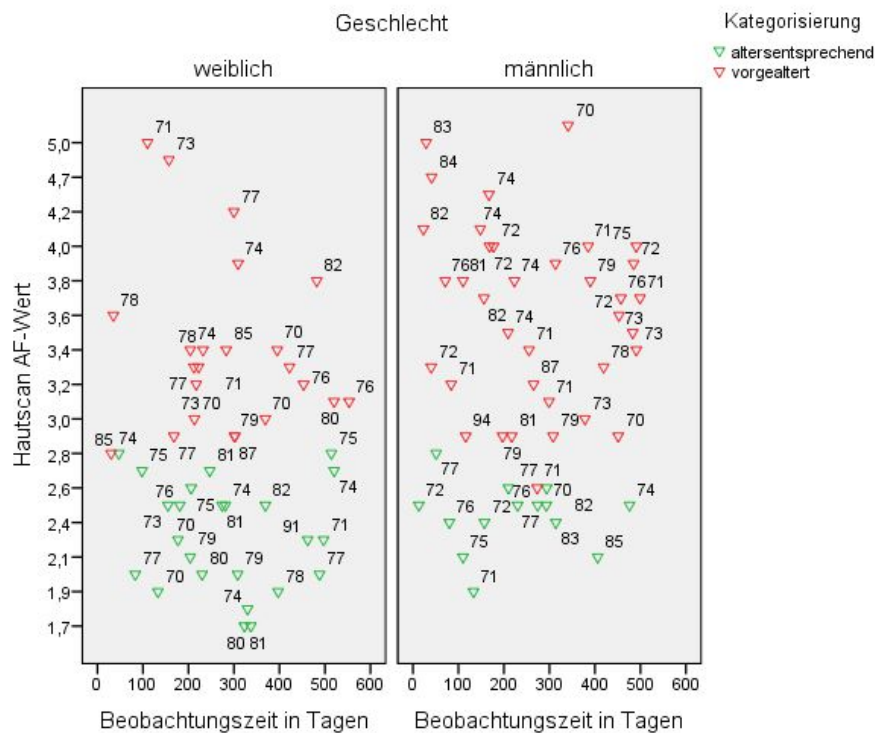


Abbildung 8: Darstellung der Beobachtungszeit der Studienpopulation

##### 4.5.1 Identifikation potentieller Störgrößen

Aus klinischer Sicht und durch erfolgte Vorüberlegungen wurden wichtige mögliche Störgrößen ausgewählt und weitergehend untersucht. Als klinisch relevante Größen wurden Alter, Geschlecht, Erkrankungsstadium, Therapieintention, Nebenerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz, kardiale Vorerkrankungen) und Komorbiditätslast ausgewählt. Anhand klinischer Kategorisierung beziehungsweise literaturbasiert erfolgte für diese Variablen möglicher

Störgrößen literaturbasiert beziehungsweise aufgrund klinischer Überlegungen die Bildung von dichotomen Subgruppen. Innerhalb dieser Subgruppen wurden die klinisch onkologischen Charakteristika für die Domänen des CGA (Mobilität, Ernährung, Kognition) und die Skala körperliche Funktionalität des EORTC QLQ - C30 in Hinblick auf ihre Verteilung und mögliche Unterschiede untersucht.

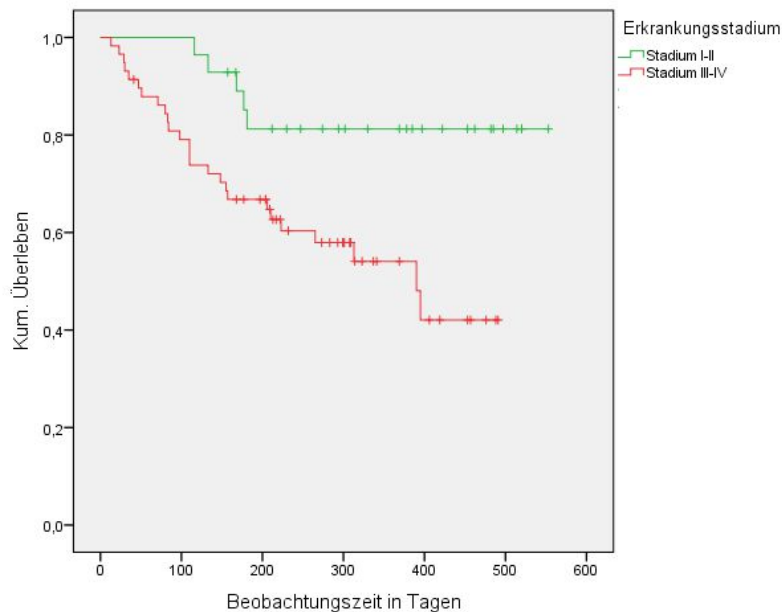


Abbildung 9: 1-JÜR Erkrankungsstadium UICC I-II und UICC III-IV

Es wurden Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven erstellt, um die 1-Jahres-Überlebensrate der gebildeten Subgruppen zu ermitteln. Zum statistischen Vergleich der Überlebenszeiten in den Subgruppen erfolgt die Anwendung des Log-rank-Tests. Im Besonderen zeigten sich in den Analysen deutliche Unterschiede in den Bereichen Erkrankungsstadium (lokal versus fortgeschritten) und Komorbiditätslast (<15 versus  $\geq 15$ ). Patient\*innen im Erkrankungsstadium lokal begrenzt (UICC I-II) haben eine 1 JÜR von 81 %, Patient\*innen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (UICC III-IV) haben hingegen eine 1 JÜR von 42 % ( $p = 0,008$ ,  $n = 86$ ). Siehe hierzu Abbildung 9. Ebenso zeigte sich bei Patient\*innen mit einer niedrigeren Komorbiditätslast (<15) ein deutlich längeres Überleben, verglichen mit denen die eine hohe Komorbiditätslast ( $\geq 15$ ) aufzeigten (70 % vs. 41 %) ( $p = 0,001$ ,  $n = 95$ ) (Abbildung 10).

In den Analysen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Überlebens bezogen auf Geschlecht (männlich versus weiblich), dichotomisierte Altersgruppen nach Waldmann (70-79 Jahre versus  $\geq 80$  Jahre), der Therapieintention (kurativ versus palliativ), den ausgewählten Vorerkrankungen (Diabetes mellitus Typ 2,

Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Erkrankungen) (ja versus nein) und dem kategorisierten AGE-Wert (altersentsprechend versus vorgealtert). In der einfaktoriellen Cox-Regressionanalyse zeigte sich, dass Patient\*innen mit Erkrankungsstadium III-IV nach UICC ein dreifach höheres Risiko zu versterben haben als Patient\*innen im Erkrankungsstadium I-II nach UICC ( $p = 0.013$ , KI = 1,299 - 8,890,  $n = 97$ ). Ebenfalls haben Patient\*innen mit einer Komorbiditätslast von  $\geq 15$  ein dreifach höheres Risiko zu versterben, als Patient\*innen mit geringerer Komorbiditätslast  $< 15$  ( $p = 0.002$ , KI = 1,491-5,99,  $n = 97$ ). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse auf eine Assoziation der Parameter Komorbiditätslast  $< 15$  und lokal begrenztes Erkrankungsstadium mit einem längeren Überleben hinweisen (siehe Abbildung 10).

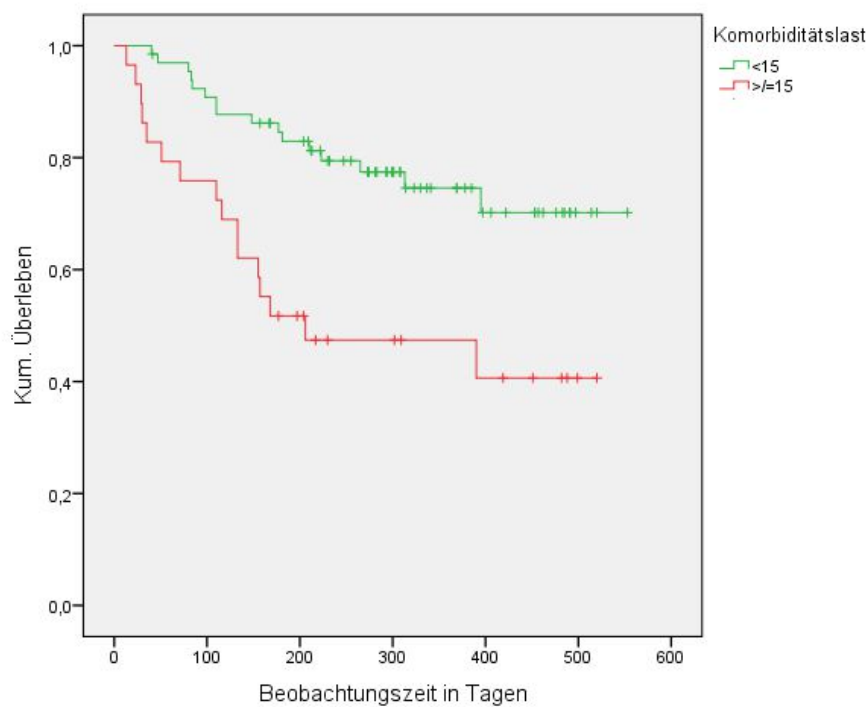


Abbildung 10: 1-JÜR Komorbiditätslast  $< 15$  und  $\geq 15$

#### 4.5.2 Explorative Überlebenszeitanalysen

Um die mögliche Aussagekraft des Messverfahrens bezüglich des Überlebens zu untersuchen wurden zunächst Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Es wurden die Domänen bzw. Assessments ausgewählt, für die ein Zusammenhang mit Ausprägung von Komplikationen, verlängertem Krankenhausaufenthalt, neu aufgetretener Pflegebedürftigkeit und dem Überleben bekannt sind (Evans et al. 2012; Garry P. J., Vellas, B. J. 1999; Studenski et al. 2011). Es werden daher im Folgenden die

Feldfunktion geändert

einbezogenen Testverfahren benannt. Für den Bereich „Mobilität“ wurden die Handkraftmessung nach Tveter, der Timed up and go und der 6 Minuten Geh-Test, für den Bereich „Ernährung“ das NRS und als Laborparameter das Albumin, für den Bereich „Kognition“ der MMST sowie ergänzend als patientenberichteter Wert die Subskala körperliche Funktionalität aus dem Bereich der Lebensqualität, in die Analysen einbezogen. In den untersuchten Domänen des CGA und weiterer Variablen konnten signifikante Unterschiede in der 1-Jahres-Überlebensrate in den Kaplan-Meier-Kurven und einfaktoriellen Analysen in Bezug auf die Bereiche NRS (0 Punkte im Screening mit 1 JÜR von: 71,0 %;  $\leq 3$  Punkte mit 1 JÜR von 41 %;  $> 3$  Punkte mit 1 JÜR von 50 %; ( $\chi^2 (1) = 8,96$ ,  $p = 0,003$ ,  $n = 97$ ) und Albumin ( $\chi^2 (1) = 6,28$ ,  $p = 0,012$ ,  $n = 72$ ) gezeigt werden. Unter Einbeziehung relevanter Störfaktoren (Komorbiditätslast, Erkrankungsstadium) zeigte sich in der anschließenden Cox-Regression, dass Patient\*innen (altersentsprechend) mit einem NRS von  $> 3$  Punkten ein 2,7-fach höheres Risiko zu versterben haben, als Patient\*innen mit einem unauffälligen (0 Punkten) NRS. Patient\*innen (vorgealtert) mit Albumin-Werten außerhalb des Referenzbereiches haben zudem ein 3,8-fach höheres Risiko zu versterben, als Patient\*innen mit Werten innerhalb des Referenzbereiches. Insgesamt betrachtet konnte bei der Analyse der gemessenen AGE-Werten ein Überlebensvorteil für die Gruppe der als vorgealtert kategorisierten Patient\*innen (siehe Abbildung 11) gezeigt werden. Unter Einbeziehung von Störgrößen lässt sich zusammenfassend sagen, dass das Risiko zu versterben in der Gruppe der als altersentsprechend kategorisierten Patient\*innen 1,7-fach höher ist als bei den Patient\*innen, die als vorgealtert kategorisiert wurden ( $p = 0,036$ ,  $KI = 1,038 - 2,937$ ,  $n = 97$ ).

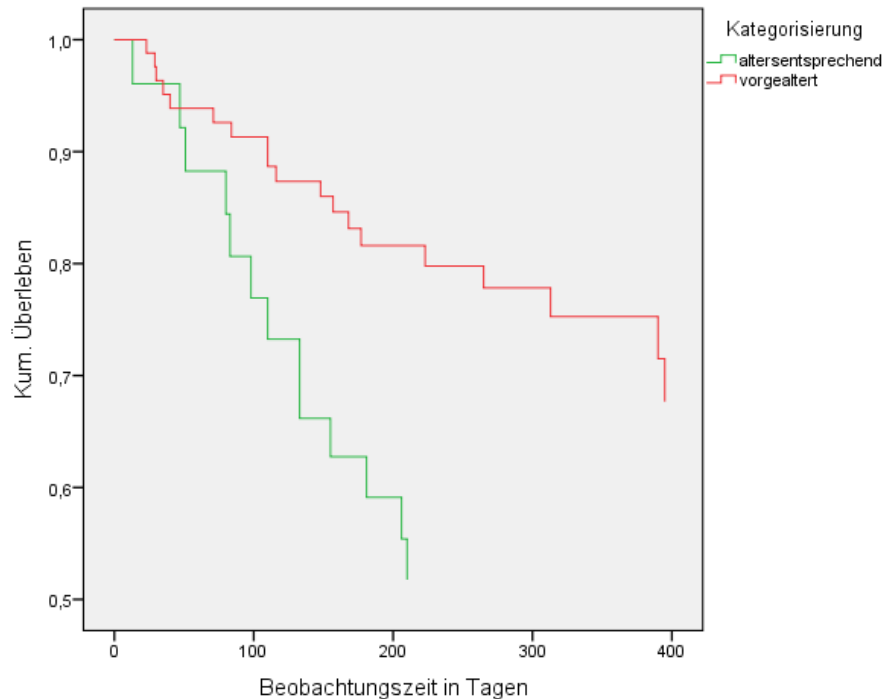


Abbildung 11: Multivariate Cox-Regression

### 5 Diskussion

Zu Beginn werden kurz die wichtigsten Erkenntnisse der Analysen zusammengefasst. In dieser Arbeit wurde erstmals untersucht ob die Autofluoreszenzmessung von AGE der Haut bei geriatrisch-onkologischen Patienten einen Zusatznutzen bzw. Informationen über diese spezielle Altersgruppe liefern kann. Trotz der altersspezifischen Referenzwerte schien ein hohes kalendarisches Alter nicht gleichbedeutend mit bestehender Voralterung zu sein. Von einer Voralterung waren besonders Männer und Patient\*innen mit Albumin und TUG außerhalb des Referenzbereichs betroffen. Die Autofluoreszenzmessung von AGE der Haut für das Screening auf Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen bei geriatrisch-onkologischen Patient\*innen brachten keine spezifischen Ergebnisse hervor. Des Weiteren scheint die Handkraft in der untersuchten Population mit steigendem Lebensjahr um 0,4kg /je Lebensjahr zu sinken. In den Überlebenszeitanalysen zeigte sich bei Patienten mit einem unauffälligen NRS (0 Punkte) und den Parametern lokal begrenztes Erkrankungsstadium (I-II nach UICC), geringer Komorbiditätslast (<15) und hohen AGE-Werten ein möglicher Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Zunächst erfolgen die Einordnung der Arbeit und ein

kritischer Blick auf die verwendete Methodik für die Datenerhebung und die verwendeten Assessments mit Beleuchtung von möglichen Fehlern und Hinweisen für Folgestudien. Es werden im Folgenden die genannten Ergebnisse der Arbeit diskutiert und dabei die beschriebenen Resultate mit denen anderer Studien verglichen. Stärken und Schwächen der vorliegenden Untersuchung werden ebenfalls aufgezeigt und diskutiert. Am Ende der Diskussion soll ein Ausblick in weitergehende Forschungsfragen gewagt und klinische Anwendungen genannt werden.

### 5.1 Einordnung der Arbeit

In der Forschung der geriatrischen Onkologie stehen Personen über 65 Jahre mit bestehender oder stattgehabter Krebserkrankung im Mittelpunkt. Sowohl in der Altersforschung als auch im Bereich geriatrische Onkologie gibt es Bemühungen das Alter in seiner Multidimensionalität fassbarer und vergleichbar zu machen. Hierbei steht die Suche nach Markern für das biologische Alter meist im Vordergrund. In bisherigen Forschungsbemühungen wurde z.B. gezeigt, dass die Höhe (bei sehr hohen Werten) des nicht invasiv gemessenen AGE-Werts ein Prädiktor für die Mortalität ist (Cavero-Redondo et al. 2018). Ein Zusammenhang auf das Überleben in Bezug auf die Stoffwechsellage (Rajaobelina et al. 2015; Clarke et al. 2016) oder den CGA (Hurria et al. 2005) sind bisher in der Literatur nur einzeln berücksichtigt worden. Für die flächendeckende Verwendung im klinischen Alltag sind einige Fragen weiterhin unbeantwortet z.B. kann die nicht invasive AGE-Wert Messung zusätzliche Informationen zum körperlichen Status bei onkologisch geriatrischen Patient\*innen liefern? Die in der vorliegenden Arbeit formulierte spezielle Fragestellung wurde nach bestem Wissen der Autorin bisher bei Forschungsbemühungen nicht berücksichtigt. Die vorliegende Arbeit lieferte Ergebnisse zur Verteilung von AGE bei geriatrisch onkologischen Patient\*innen. Trotz eines hohen kalendarischen Alters schien dies in Eingruppierung der altersspezifischen Referenzwerte nicht gleichbedeutend mit bestehender Voralterung zu sein. Dies steht in diskretem Widerspruch zu den Daten der Normpopulation von Koetsier (Koetsier et al. 2010a). Von einer Voralterung waren besonders Männer betroffen. Im Gegensatz dazu wurde unter anderem in den Arbeiten von Koetsier und Lutger keine geschlechtsspezifischen Abweichungen bei der AGE Verteilung zwischen den Geschlechtern in Populationen <70 Jahre gesehen (Koetsier et al. 2010a; Lutgers et al. 2009). Des Weiteren waren von einer Voralterung Patient\*innen mit Albumin und TUG außerhalb des Referenzbereichs betroffen. In der Literatur wurde von Drenth ein Zusammenhang von hohen AGE-Werten und niedriger globaler körperlicher Fitness beschrieben (Drenth et al. 2018). Die Autofluoreszenzmessung von AGE der Haut ist in Validierungsstudien für das Screening auf Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Erkrankungen bereits teilweise im klinischen Alltag etabliert (Lutgers et al. 2009) Für die dort bisher nicht untersuchte Gruppe der älteren onkologischen Patient\*innen (>70 Jahre) konnten in der vorliegenden Arbeit keine so eindeutigen Ergebnisse in den Messungen und Analysen nachvollzogen werden. In Bezug auf den Einfluss des kalendarischen Alters auf mögliche Ergebnisse im CGA scheint die Handkraft in der untersuchten Population mit steigendem Lebensjahr um 0,4kg /je Lebensjahr zu sinken. In anderen Publikationen ist eine Variabilität der Greifkraft über die gesamte Lebenszeit ebenfalls beschrieben (Kallman et al. 1990) In den Überlebenszeitanalysen zeigte sich bei Patienten mit einem unauffälligen NRS (0 Punkte) und den Parametern lokal begrenztes Erkrankungsstadium (I-II nach UICC), geringer Komorbiditätslast (<15) und hohen AGE-Werten ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Des Weiteren wurden Hinweise gefunden, wonach hohe AGE-Werte sich positiv auf das kurz- bis mittelfristige Überleben bei geriatrisch onkologischen Patient\*innen auswirken. Dies steht im Widerspruch zu der Übersichtsarbeit von Caverno-Redondo, in welcher für hohe AGE-Werte ein erhöhtes Risiko zu versterben bestand (Caverno-Redondo et al. 2018). Insgesamt jedoch sollen niedrige AGE-Werte eine mögliche Krebsentstehung verhüten (Foster et al. 2014). In der Arbeit von Jiao konnten hohe AGE-Werte jedoch nicht mit dem erhöhten Risiko für Kolon-Krebs in Zusammenhang gebracht werden (Jiao et al. 2011). Detaillierte Betrachtungen erfolgen dann in den entsprechenden Unterpunkten.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

## 5.2 Methodendiskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Hypothesen generierendes Vorgehen gewählt. In der Literatur ist die Forschungslage zu nicht invasiv gemessenen AGE bei geriatrisch onkologischen Patienten (Gross et al. 2006) spärlich, zumal diese Patientengruppe in den vorhandenen Studien mit einem Alter von maximal 70 Jahren in den Studien betrachtet wurde. Um an der PIVOG-Studie teilnehmen zu können mussten die Patient\*innen jedoch mindestens 70 Jahre alt sein. Da diese Gruppe von onkologischen Patient\*innen bisher wenig beforscht wurde, erlaubte der aktuelle Forschungsstand nur ein Hypothesen generierendes Vorgehen zur Beantwortung der Forschungsfrage: Die Aussagekraft eines biologischen Markers gemessen mittels Hautscan bei geriatrisch-onkologischen Patienten. Bei dem Hypothesen generierenden Vorgehen der vorliegenden Studie wurde auch eine eher kleine heterogene Stichprobe (n = 97) mehrerer Zentren eines Universitätsklinikums untersucht, was Einschränkungen in Aussagekraft und Verallgemeinerung bedingt. Dennoch konnten so überhaupt erste Erkenntnisse und Hypothesen für mögliche Folgestudien gefunden und formuliert werden, um diese dann in Hypothesen prüfenden Studien weitergehend zu untersuchen. Diese Einschränkungen sind auch bei den Subgruppenanalysen zu

Feldfunktion geändert



bedenken, die durchgeführt wurden, um sich der Forschungsfrage zu nähern. Im Folgenden sollen zunächst die verwendeten Messinstrumente und Assessments aus der vorliegenden Arbeit unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren dargestellt, diskutiert und mit der aktuellen Literatur verglichen werden.

### 5.2.1 Validierung der verwendeten AGE-Messmethode

Die nicht invasive Autofluoreszenzmessung der Haut wurde im Rahmen von Studien (Meerwaldt et al. 2004; Meerwaldt et al. 2005c) mit den Ergebnissen der biochemischen Analyse von Hautproben verglichen. In der ersten Arbeit von Meerwaldt 2004 wurde die Autofluoreszenz bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern sowie bei Gesunden (n = 12) gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die gemessene Autofluoreszenz mit den gemessenen AGE-Konzentrationen in den biochemischen Analysen der Hautproben vom Unterarm korrelierten (Meerwaldt et al. 2004). Die AGE-Messung der Haut erfolgt ausschließlich anhand autofluoreszierender Eigenschaften von Pentosidin, NADH, FAD und Porphyrinen der Haut (Na et al. 2000) Es wird daher die Gesamtautofluoreszenz der Haut erfasst. Neben den durch Glykierung entstandenen Produkten gibt es aber auch weitere Substanzen, die ebenfalls Autofluoreszenz besitzen und damit zur Gesamtfluoreszenz beitragen (Sell et al. 2010). In der Literatur wird davon ausgegangen, dass 76 % der Variabilität der Gesamtfluoreszenz der Haut durch die Variabilität des AGE Pentosidin erklärt wird (Smit A. J., Gerrits E. G. 2010). Unter anderem konnte für Pentosidin und den gemessenen AGE-Wert eine Korrelation von  $r = 0,55$  und  $p < 0,001$  in der Literatur beschrieben werden (Meerwaldt et al. 2004). In der zweiten Studie wurde in ähnlichem Vorgehen die Autofluoreszenzmessung bei Patienten mit Hämodialyse durchgeführt. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem nicht invasiv gemessenen AGE-Wert und dem biochemisch untersuchtem Pentosidin (Meerwaldt et al. 2005c). Des Weiteren konnte sogar eine Übereinstimmung der AGE-Werte von sonnenexponierter Haut, hier Stirn, und Gesäß gezeigt werden (Na et al. 2000). Darüber hinaus gibt es weitere Zusammenhänge zwischen der gemessenen Autofluoreszenz und der AGE-Konzentration in unterschiedlichen Geweben wie Kornea (Januszewski et al. 2012) und Gefäßen (Simm 2013). Dies unterstreicht, dass die Akkumulation von AGE unabhängig vom Ort der Messung an der Haut und sogar unabhängig von Organsystemen vergleichbar ist. Selbst der Einfluss von Sonnenexposition ist laut Literatur vernachlässigbar gering bzw. wird herausgerechnet (Na et al. 2000). Die Anwendung des AGE-Reader ist nur für Hauttypen I-IV validiert (Mulder et al. 2006). In der betrachteten Studienpopulation wurden ausschließlich Patient\*innen mit Hauttyp I-III untersucht und daher erfolgte die Anwendung getreu der validierten Hauttypen. Das Messverfahren bietet demnach eine große Testsicherheit,

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

da eine fehlerhafte Anwendung fast als ausgeschlossen gilt (Stirban 2016). In den vorgestellten Validierungsstudien für die AGE-Messung mittels AGE-Reader wurden die Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt. Spezifisch für onkologische Erkrankungen gibt es keine Validierungsstudie. Es erfolgt daher die Messung und Vergleichbarkeit der Studiendaten anhand der Referenzwerte einer gesunden kaukasischen Normalbevölkerung erhoben von Koetsier (Koetsier et al. 2010a). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der AGE-Wert mit dem Alter, pro Lebensjahr um 0,023 AU - bis zum 70. Lebensjahr - ansteigt. Untersuchungen von Patient\*innen mit höherem kalendarischen Alter liegen leider nicht vor. In der vorliegenden Arbeit liegt das Höchstalter der betrachteten Studienpopulation jedoch bei 100 Jahren. Daher ist es möglich zur Entwicklung und dem Verlauf der AGE-Werte bei über 70-Jährigen einen Beitrag leisten zu können.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 5.2.2 Variabilität der AGE-Messung

In den vorhandenen Validierungsstudien wurden bei Diabetikern\*innen intraindividuelle Unterschiede von 5,03 % innerhalb eines Tages und eine jahreszeitliche Schwankung von 5,87 % gemessen (Meerwaldt et al. 2004). In weiteren Forschungsarbeiten werden Abweichungen von 4,2 % bis zu 4,9 % bei den gemessenen AGE-Werten innerhalb eines Tages beschrieben (Cleary et al. 2013; Ranitz-Greven et al. 2012). In der Arbeitsgruppe um Stirban wurde bei Diabetikern\*innen eine intraindividuelle Variabilität nach 6 Wochen von 6,9% und nach 12 Wochen von 10,9% beschrieben (Stirban et al. 2013). Die Daten zur Variabilität der Messwerte wurden ausschließlich bei Diabetikern\*innen untersucht. In der vorliegenden Arbeit haben lediglich 33 von 97 Patient\*innen einen anamnestisch dokumentierten Diabetes mellitus Typ 2. Weitere Untersuchungen zu möglichen Abweichungen und deren Ursachen sind in der Literatur nicht zu finden. Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine einmalige Messung innerhalb des Studiendesigns handelt, können keine Aussagen zum Verlauf des AGE-Wertes getroffen werden. Insgesamt ist jedoch die Standardabweichung bei allen Analysen der AGE-Werte  $>0,5$  AU. In der Literatur wird eine Abweichung von  $\pm 0,5$  AU innerhalb von Personengruppen beschrieben (Koetsier et al. 2010a). Damit liegt die Streuung der Standardabweichung der gemessenen AGE-Werte in der Studienpopulation nur diskret über den betrachteten Populationen ohne Krebserkrankung aus der Literatur (Koetsier et al. 2010a).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 5.2.3 Einflussfaktoren auf die Messung und die Autofluoreszenz

In der Arbeit von Noordzij wurden potentielle Störfaktoren, die die Autofluoreszenz im Gewebe bzw. die Messung beeinflussen (Noordzij et al. 2011) untersucht. Einflussfaktoren auf die Autofluoreszenz der Haut sind laut Literatur vor allem Körpercreme, Bräunungscreme, Hämatome und Ödeme (Noordzij et al. 2011) sowie Hauttyp >IV (Mulder et al. 2006). Diese Einflussfaktoren erschweren eine Messung der AGE-Konzentration in der Haut, da das Licht diese Barrieren unterschiedlich durchdringen kann. Dies führt daher zu falsch niedrigen AGE-Werten in der Autofluoreszenzmessung bei Personen mit Hauttyp  $\geq$ IV, da ein großer Anteil des einfallenden Lichts resorbiert wird und so nicht zurückgeworfen und detektiert wird (Koetsier et al. 2010b). Bräunungscremes wiederum beeinflussen die Messung der Autofluoreszenz in erheblichem Maße dahingehend, dass extrem hohe Werte gemessen werden. Dies ist durch eine starke Reflektion des einstrahlenden Lichts zu erklären. Dadurch wird ebenfalls die Aussagekraft der Messergebnisse eingeschränkt (Noordzij et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit wurde auf diese Störfaktoren bei der Messung geachtet bzw. danach explizit gefragt und ein entsprechendes Zeitfenster für die Messung geplant. In weiteren Untersuchungen wurden Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf die Autofluoreszenz haben. In der vorliegenden Studienpopulation wurden Patienten im Alter von 70 bis 100 Jahren näher untersucht. In der Literatur wird ein linearer Anstieg der Autofluoreszenz von 0,023 AU / Jahr mit dem chronologischen Alter für Personen bis 70 Jahren beschrieben (Koetsier et al. 2010a). AGE gelten zwar als metabolisches Gedächtnis (Lutgers et al. 2009), dennoch wurde eine postprandiale Schwankung der Autofluoreszenz in einigen Studien (Stirban et al. 2008; Noordzij et al. 2010) aber nicht in allen (Ranitz-Greven et al. 2012) beschrieben. Der postprandial gemessene AGE-Wert im Blut ist großen Schwankungen unterworfen (Stirban et al. 2006) und damit weniger stabil als die gewebegebundenen AGE. Eine Empfehlung zur Autofluoreszenzmessung im Nüchtern wurde jedoch nicht ausdrücklich gefordert. In der vorliegenden Studienpopulation wurden ausschließlich Kaukasier untersucht. Für diese Gruppe liegen Referenzwerte der AGE-Werte von Lutger und Koetsier (Koetsier et al. 2010a; Lutgers et al. 2006) vor. Auf Basis dieser Daten erfolgte auch die Einteilung bzw. Ausgabe der Messergebnisse beim hier verwendeten AGE Reader. Die Normwerte wurden bei Gesunden im entsprechenden Altersbereich gemessen. Normwerte für onkologische Patienten sind in der Literatur bisher nicht beschrieben, daher erfolgt die Verwendung der oben beschriebenen Referenzwerte von Koetiser (Koetsier et al. 2010a). In der Untersuchung von Koetsier wurde bei Gesunden (ab 70 Jahre) ein AGE-Wert von  $2,76 \pm 0,6$  SD und bei Typ 2-Diabetiker\*innen ein AGE-Wert von  $3,17 \pm 0,7$  SD gemessen. Im Vergleich hierzu lagen die gemessenen Werte der

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

gesamten Studienpopulation bei einem AGE-Mittelwert von  $3,1 \pm 0,8$  SD sehr ähnlich gelagert. Weitere Normwerte für beispielsweise eine asiatische Population liegen ebenfalls vor, diese liegen numerisch deutlich unter den Werten der Kaukasier (Yue et al. 2011). Dies zeigt, dass es populationspezifische Normwerte gibt und diese bei den Messungen und der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. In der vorliegenden Arbeit wurden die Normwerte von Koetsier für die Interpretation herangezogen.

Feldfunktion geändert

#### 5.2.4 Vorteil der verwendeten Messmethode und Limitierung

Grundsätzlich findet die AGE-Messung bereits Anwendung als Screeningtool. Die Studienlage beschränkt sich in diesem Zusammenhang bisher auf die Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen und Niereninsuffizienz (Lutgers et al. 2009; Simm 2013; Goek et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer in den Studien bisher unterrepräsentierten Gruppe -älterer onkologischer Patienten- analysiert, um eine mögliche Aussagekraft der AGE-Messung der Haut für diese Patientengruppe zu identifizieren. Herauszustellen ist, dass die nicht invasive AGE-Messung der Haut mittels Autofluoreszenz nur einen der vielen möglichen Marker aus der Gruppe der AGE berücksichtigt. Des Weiteren werden so ausschließlich fluoreszierende AGE gemessen (Ashraf et al. 2015) und andere AGE bleiben unbehelligt. Das Messverfahren ist gegenüber exogenen Faktoren (Bräunungscreme, Lichtschutzcreme) sowie endogenen Faktoren (Ödemen und Hämatomen) störanfällig (Noordzij et al. 2011).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### 5.2.5 Strukturelle Limitierung

Für die Messungen der Autofluoreszenz der Haut stehen aktuell der AGE-Reader der Firma DiagnOptics (diagnoptics netherland 2017) (Groningen, Niederlande) und das Gerät Scout DS von Veralight (Scout DS 2010) zur Verfügung. In den einschlägigen Forschungsarbeiten zu AGE-Messung der Haut fand stets der AGE-Reader von DiagnOptics Anwendung (Meerwaldt et al. 2005c; Meerwaldt et al. 2005b; Smit A. J., Gerrits E. G. 2010) und wurde auch in der vorliegenden Forschungsarbeit für die Datenerhebung am Patientenbett verwendet. Es kann daher von Konsistenz und Vergleichbarkeit der erhobenen Messungen zu den vorliegenden Daten der Literatur ausgegangen werden. Technische Prüfung mit Anbringung der Prüfplakette sind erfolgt und waren bis zum 11/2017 gültig. Des Weiteren erfolgte, konform des Prüfplans, lediglich die einmalige AGE-Messung vor Therapiebeginn. Weitere Erkenntnisse und Daten zum Verlauf der AGE-Werte unter onkologischer Therapie konnten so nicht

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

gewonnen werden und sollten Teil von weiteren zukünftigen Forschungsbemühungen sein.

### 5.2.6 Personelle Einflussfaktoren

Die Durchführung der Autofluoreszenzmessung erfolgte ausschließlich durch die Autorin mit immer dem gleichen Gerät der Firma DiagnOptics (diagnoptics netherland 2017), sodass ein Anwendungsfehler im Sinne eines Informationsbias (Hehn 2019) nicht vollständig auszuschließen ist (auch wenn diese Möglichkeit gering erscheint). Mögliche Anwendungsfehler durch Dritte kommen somit jedoch nicht in Frage und können für die Messung der AGE-Werte sicher ausgeschlossen werden.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 5.2.7 Ausreißer und Drop out

In der Autofluoreszenzmessung wurde bei einem Patienten ein Wert >11 AU gemessen und konnte auch nach Ausschluss möglicher Fehlerquellen und nochmaliger Messungen nicht revidiert werden. Die oben bereits beschriebenen Einflussfaktoren auf die AGE-Messung führen eher zu falsch niedrigen oder falsch hohen Werten, da die Durchdringung des Lichts auf unterschiedliche Weise beeinträchtigt sein kann. Im vorliegenden Fall liegt der gemessene Wert sehr hoch. Die aus der Literatur bekannten Störquellen wurden ausgeschlossen (Noordzij et al. 2011; Koetsier et al. 2010b). In weiteren Forschungsbemühungen könnte demnach auch auf weitere mögliche Störquellen eingegangen werden wie z.B. Desinfektionsmittel oder Japanöl. In der Literatur sind aber Richtwerte für die AGE-Werte in verschiedenen Populationen (Koetsier et al. 2010a; Yue et al. 2011) und bei Erkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ 2, beschrieben (Lutgers et al. 2006; Lutgers et al. 2009). Auf Ausreißer wird in der Literatur nicht näher eingegangen. Daher erfolgte der Ausschluss dieses Messwertes aus den weiteren Analysen. Bei zwei Patient\*innen der Studienpopulation erfolgte keine AGE Messung. Nachdem die Patient\*innen ihre Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben, verschlechterte sich ihr Zustand akut und es erfolgte die Verlegung auf die Intensivstation und kurze Zeit später der Tod der Studienteilnehmer\*innen. Eine eventuelle Überforderung dieser Patient\*innen durch die Assessments mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes wurde für diese Patienten durch das Studienteam und die behandelnden Ärzte als entsprechend gering eingeschätzt. Gerade aber die Anwendung des CGA bei Patienten in der Notaufnahme/Akutpatient\*innen ist in der Literatur ohne klaren Nutzen beschrieben (Conroy et al. 2011). Daher sollte für die Zukunft versucht werden, die erste Datenerhebung bereits nach der Einwilligung zur Studienteilnahme zu beginnen.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Insgesamt stehen aber die leichte Durchführbarkeit (durch das Studienpersonal eigenständig zu erheben), die einfache Anwendung, die reproduzierbaren Ergebnisse und die nicht Invasivität der Untersuchung als positive Eigenschaften im Vordergrund (Stirban 2016).

Feldfunktion geändert

### 5.3 Domänen des CGA

In der vorliegenden Arbeit wurden die mittels Hautscan gemessenen AGE-Werte einer heterogenen Gruppe von älteren Krebs-Patient\*innen untersucht, um Erkenntnisse zur Aussagekraft und zum möglichen Nutzen dieses Verfahrens im Rahmen der geriatrischen Onkologie zu gewinnen. Auf der Basis der zur Verfügung stehen Daten aus der PIVOG-Studie, erfolgte für die weitergehenden Analysen die eigenständige Auswahl von Assessments durch die Autorin selbst, nach ausführlicher Sichtung der themenbezogenen Literatur. In den deskriptiven Analysen wurden die verschiedenen Assessments der Bereiche Mobilität, Ernährung, Kognition und als weitere Variablen die körperliche Funktionalität (zu T1 und T2) und die Komorbiditätslast anhand des erreichten Punktwerts mit denen aus der Literatur bekannten Werten verglichen. Es erfolgte - basierend auf der PIVOG-Studie - die Verwendung des MMST im Bereich Kognition, der weithin als Standardinstrument verwendet wird, obwohl in der Literatur dem Addenbrooke`s Cognitive Examination und dessen Revision (ACE-R) (Larner und Mitchell 2014; Lin et al. 2013 Nov) eine höhere Diagnosesicherheit zu gesprochen wird. Der ACE-R beinhaltet 24 Fragen aus den Teilgebieten Orientierung, Gedächtnis, Sprache sowie visuelle und räumliche Orientierung. Insgesamt kann ein maximaler Punktwert von 30 erreicht werden und die Durchführung wird mit 5 Minuten angegeben. Als Alternative hierzu kann auch der Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease (CERAD) Anwendung finden. Diese Testbatterie besteht aus 7 Untertests mit denen die Bereiche Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis (Satzger et al. 2001) erfasst werden. Dieser Test unterscheidet sicher zwischen gesunden, demenzfreien Personen und leicht dementen Alzheimer-Patienten (Opwis et al.). Im Gegensatz zu anderen Verfahren erfolgt hier keine geschlechts-, alters- und bildungsabhängige Unterscheidung. Es wird für den Altersbereich 70 - 85 Jahre eine generelle Gültigkeit angenommen (Luck et al. 2009). In der betrachteten Studienpopulation sind die Patienten jedoch zwischen 70 und 100 Jahren, daher ist die Allgemeingültigkeit für die vorliegende Gruppe fraglich. Des Weiteren fand in der PIVOG-Studie das NRS Anwendung. Dieses Screeningverfahren war bereits im klinischen Alltag des Universitätskrankenhauses für stationäre Patienten etabliert und wurde im Rahmen der Studie auch bei ambulanten Patienten erhoben. In der Literatur wird abweichend der Mini Nutrial Status (MNA) empfohlen (Garry P. J., Vellas, B. J.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

1999; Vellas et al. 1999). Der MNA ist im Vergleich zum NRS auch geteilt in eine Voranamnese und Anamnese. Der MNA fragt des Weiteren aber auch Trinkgewohnheiten oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme ab und bildet so ein detailliertes Bild über mögliche Störungen des Ernährungszustandes und dessen Gründe ab. Das NRS ist am betreffenden Universitätskrankenhaus jedoch als klinisches Standardvorgehen etabliert und wird durch das pflegerische Fachpersonal eigenständig erhoben. Bei der Verwendung des MNA könnte es zu Überschneidungen mit der Pflegeanamnese und daher zu einer Dopplung kommen. Die Assessments wurden durch das Studienteam durchgeführt. Hierfür wurden standardisierte Durchführungsbestimmungen zu den jeweiligen Assessments formuliert und angewendet, daher, sollte ein personeller Einfluss auf die Daten gering ausfallen. Als weitere Limitation ist zu erwähnen, dass die weiteren Primärdaten an drei Zentren eines Universitätsklinikums durch das jeweilige Fachpersonal erhoben wurden. Mögliche personelle Unterschiede in der Datenerhebung sind somit möglich. Des Weiteren ist der Zeitpunkt der Messung im Studienprotokoll beschrieben und sollte nach Rücksprache mit den Verantwortlichen der teilnehmenden Zentren, um Störungen und Belastungen für den Patienten zu minimieren, vor Beginn der Akuttherapie erfolgt sein.

#### **5.4 Tumorerkrankungen**

Die Rekrutierung der Studienpatient\*innen erfolgte aus 3 Kliniken des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg. Dies war im Rahmen des Pilotcharakters der PIVOG-Studie so vorgegeben und von der Ethikkommission genehmigt. Die Stichprobe war hinsichtlich der Tumorentitäten, Tumorstadien und Therapieregime, sehr heterogen, wodurch die Möglichkeit gezielter Subgruppenanalysen zwar möglich, aber deren Aussagekraft eingeschränkt wurde. Für weiterführende Folgestudien sollte eine homogenere Auswahl der Studienpopulation hinsichtlich dieser Entitäten erfolgen. Da gerade die unterschiedliche Schwere und Behandlungsmodi (Chemotherapie, Strahlentherapie, operative Therapie) der Krebserkrankungen eine verallgemeinerbare Aussage zum Verhalten der AGE-Werte bei Älteren erschwert.

#### **5.5 Gesamtüberleben**

Im Anschluss an die deskriptiven Analysen, wurden für die ausgewählten Assessments Überlebensanalysen durchgeführt. Hier ist das Gesamtüberleben (overall survival), als klinisch gut etablierte Kenngröße, von Bedeutung (Khor et al. 2015). In klinischen Studien wird die Analyse des Gesamtüberlebens als Goldstandard (Driscoll J. J., Rixe

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

O. 2009; Methy et al. 2010) zur Demonstration einer möglichen Therapieüberlegenheit angesehen (Zwiener et al. 2011). In der betrachteten Studienpopulation handelt es sich um ältere Krebspatientenpatienten\*innen, diese sind im Vergleich zu Jüngeren, jedoch häufiger multimorbide und versterben deshalb häufiger an Nicht-Krebserkrankungen (Gross et al. 2006). Daher ist es wichtig alters- und krankheitsspezifische Störgrößen (z.B. Komorbiditäten, Anzahl der Medikamente, Stadium der Krebserkrankung, Therapieintensität etc.) in die Überlebensanalysen mit einzubeziehen (Parmar et al. 1997; Zwiener et al. 2011). Für die durchgeführten Überlebenszeitanalysen wurden zunächst auf Grund klinischer Vorüberlegungen und basierend auf der Literatur das Alter, Geschlecht, die Komorbiditätslast, das Erkrankungsstadium und die Therapieintensität als mögliche Störgrößen ausgewählt (Khor et al. 2015; Jung 2018) nach den Voranalysen wurden dann als tatsächliche Confounder das Erkrankungsstadium und Komorbiditätslast in den weiterführenden Analysen verwendet.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

## 5.6 Datenanalyse

Es erfolgten vergleichende Analysen zur möglichen Vorhersagbarkeit der Ergebnisse im CGA durch Alter versus Höhe des gemessenen AGE-Werts. In diese Analysen wurden die Ergebnisse der Assessments als Punktwert mit einbezogen. Desweiteren erfolgte die Berücksichtigung von beispielsweise geschlechtsspezifischen Unterschieden in den Assessments, beispielsweise schaffen Männer und Frauen unterschiedliche Kilogramm bei der Handkraftmessung (Steiber 2016). Als klinisch relevant wird demnach bei Männern eine Griffstärke von mehr als 9 Kilogramm unter dem Altersdurchschnitt und bei Frauen von mehr als 6 Kilogramm unter dem Altersdurchschnitt angesehen (Steiber 2016). Um diesem Umstand zu entsprechen wurden für die Patient\*innen literaturbasiert geschlechts- und altersspezifische individuelle Referenzwerte berechnet (Tveter et al. 2014). Es erfolgte daher für die weiteren Analysen die Verwendung von gebildeten dichotomen Subgruppen (Referenzbereich erreicht versus nicht erreicht). Ein möglicher Verlust an Informationen und Vergleichbarkeit von beispielsweise erreichten Zahlenwerten in Sekunden, Kilogramm oder Metern durch die Gruppenbildung wird zu Gunsten der individuell gewonnen Informationen akzeptiert. Da die individuelle Zuordnung in den gebildeten Gruppen „Referenzbereich erreicht versus Referenzbereich nicht erreicht“ das Alter, das Geschlecht und die Konstitution des Patienten\*innen berücksichtigt und so ein umfassenderes Bild des geriatrisch onkologischen Patienten\*innen abbildet. In der aktuellen Literatur gibt es nur wenige deskriptive Daten zu den Charakteristika der

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert



betrachteten Studienpopulation (Balducci 2003). Für Folgestudien könnte ein Hypothesen prüfendes Vorgehen detaillierte Ergebnisse liefern.

Feldfunktion geändert

### 5.7 Ergebnisdiskussion mit Bedeutung der AGE-Messung im klinischen Kontext

Zahlreiche Studien belegen den potentiellen Nutzen der AGE-Messung als Screeningtool für Komplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 (Gerrits et al. 2008), kardiovaskuläre Erkrankungen (Hofmann et al. 2013) und Niereninsuffizienz (Goek et al. 2013). Untersuchungen zu Konzentrationsbestimmungen von AGE in Bezug auf andere Erkrankungen, wie chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (Hoonhorst et al. 2014), Lupus erythematoses (Nienhuis et al. 2008) und Schizophrenie (Kouidrat et al. 2013), liegen bereits vor. Insgesamt ist eine flächenhafte klinische Implementierung bisher aber noch ausstehend. Hierbei könnten die bisher in Studien wenig betrachteten Gütekriterien Spezifität und Sensitivität eine Rolle spielen. Es liegen dagegen zahlreiche Validierungsstudien (Meerwaldt et al. 2005b; Meerwaldt et al. 2005c; Smit A. J., Gerrits E. G. 2010) vor (siehe 5.1).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

#### 5.7.1 Die AGE-Werte bei älteren onkologischen Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden erste Hinweise gefunden nach denen die Autofluoreszenzmessung von AGE der Haut bei geriatrisch onkologischen Patient\*innen Zusatzinformationen ergänzend zum CGA und dem kalendarischem Alter liefern kann. Im folgenden Abschnitt werden die alters- und geschlechtsspezifischen AGE-Werte der Studienpopulation mit den Messergebnissen der Normalbevölkerungen aus der Literatur verglichen und anschließend diskutiert.

#### 5.7.2 Alter

In der Literatur zeigte sich, dass ein höherer AGE-Wert bei fortgeschrittenem kalendarischem Alter nachweisbar ist. Dies zeigt sich unter anderem auch in der Arbeit von Koetsier, in welcher die AGE-Werte als Funktion des Alters dargestellt werden (Koetsier et al. 2010a). In der Abbildung 1 ist eine entsprechende Darstellung visualisiert. Es wird ein linearer Anstieg des AGE-Werts um 0,023 AU/Jahr für Gesunde bis zu einem Alter von 70 Jahren postuliert. In der untersuchten Studienpopulation mit einer Altersgruppe ab 70 Jahren bis 100 Jahren zeigten sich hingegen keine altersspezifischen Unterschiede in der Höhe der AGE-Werte. Höheres kalendarisches Alter war hier nicht gleichbedeutend mit höheren AGE-Werten oder Eingruppierung in den Referenzbereich vorgealtert. Es scheint daher möglich, dass ab einem gewissen Alter die AGE-Werte in der Haut weniger stark zunehmen oder ein Milieu der Sättigung vorliegt und somit keine weiteren AGE in der Haut gespeichert

Feldfunktion geändert

werden können. Dies sind rein hypothetische Gedanken, zu denen es bisher keine veröffentlichte Literatur zur Untermauerung oder Ausschluss gibt. Die Referenzwerte aus der Literatur sind aktuell nur bis zum 70. Lebensjahr validiert. Dies ist sicherlich auch dem Umstand geschuldet, dass ab einem gewissen Alter weniger Personen für eine vergleichende gesunde Normalbevölkerung zur Verfügung, da es mit steigendem kalendarischen Alter auch zu einer Zunahme zahlreicher altersbedingter Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie kommen kann (Zeyfang et al. 2017). Insgesamt gibt es auch deutliche regionale Unterschiede in der Höhe von Normwerten. Es stehen daher Messwerte unterschiedlicher Bezugspopulationen zur Verfügung. Es gibt AGE-Referenzwerte für die slowenische Bevölkerung (Klenovics et al. 2014), die chinesische Bevölkerung (Yue et al. 2011) und die kaukasische Bevölkerung (Koetsier et al. 2010a). In der Betrachtung der Referenzwerte der weiteren regionalspezifischen Populationen zeigte sich, dass die Referenzwerte in der chinesischen Bevölkerung deutlich niedriger und die der slowenischen Population deutlich höher lagen als in den zur Interpretation herangezogenen Referenzwerte der kaukasischen Population. Daher wurden bei der vorliegenden kaukasischen Studienpopulation für die Interpretation der AGE-Werte die Referenzwerte von Koetsier (Koetsier et al. 2010b) als Bezugsgrößen verwendet. Wobei die Altersgruppe bis 100 Jahre, wie in der hier vorliegenden Studienpopulation und mit onkologischen Erkrankungen dort keine Berücksichtigung fand.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 5.7.3 Geschlecht

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass in der untersuchten Population Männer signifikant häufiger von einer Voralterung betroffen waren als die untersuchten Frauen der Studienpopulation. Gründe hierfür könnten sein, dass Frauen auch mit fortschreitendem Alter gleichbleibend gute Ernährungsgewohnheiten und ein Maß an körperlicher Aktivität bewahren (Pils 2013; Zeyfang et al. 2017). Abweichend dazu wurden in Arbeiten in denen gesunde Normalbevölkerung untersucht wurde, keine geschlechterspezifischen Unterschiede bei der Höhe der gemessenen AGE-Werte beschrieben. Es wurde in der Literatur lediglich ein Einfluss des Rauchverhaltens auf die Höhe des AGE-Wertes bei Gesunden beschrieben (Koetsier et al. 2010a). Dies lässt sich durch die exogene Entstehung von AGE und nachgeschaltete Ansammlung im Gewebe erklären (siehe hierzu 1.1). In der hier vorliegenden Studienpopulation wurden das Rauchverhalten allgemein und die Packyears im speziellen nicht gesondert dokumentiert und analysiert. Das Rauchverhalten wird im klinischen Alltag standardmäßig von den Ärzten bei der Anamnese erhoben und dokumentiert.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Retrospektiv könnten diese Daten für eine weiterführende Analyse also zusammengetragen werden.

#### 5.7.4 Domäne des CGA: Mobilität

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass mit steigendem Lebensalter die Handkraft sinkt. Bereits in der Arbeit von Kallmann (Kallman et al. 1990) konnte ein Rückgang der Handkraft mit steigendem Alter ebenfalls beschrieben werden. Demnach haben Männer ihren höchsten Handkraftwert in der 4. Lebensdekade, danach nimmt diese parabelförmig ab. Für die 7. Lebensdekade beschreibt er einen Verlust der Handkraft von 25 %, in der 8. Lebensdekade von 34 % bezogen auf 100 KG Handkraftstärke (Kallman et al. 1990). Da lediglich eine einmalige Messung der Handkraft erfolgte können keine Aussagen zum Verlauf unter der Therapie getätigt werden. Für jeden Patient\*innen wurde anhand der Referenzwerte nach Tveter ein individueller Referenzbereich berechnet (Tveter et al. 2014). Hierdurch wurden individuelle Begebenheiten wie Alter, Geschlecht und Körpergröße berücksichtigt. Es gibt jedoch auch regionale Unterschiede in der Greifkraft, demnach haben Männer aus Norwegen - laut Literatur - mehr Kraft in den Händen als Männer in Deutschland (Tveter et al. 2014). Dahingehend hat Steiber in ihrer Arbeit geschlechter-, alters- und größenspezifische Referenzwerte für die Handkraft für Deutschland beschrieben (Steiber 2016). In der hier untersuchten Studienpopulation erreichten die Patient\*innen im Mittel eine Handkraft von  $28 \pm 9,2$  kg (min. 8, max. 54). Im Vergleich zu den beschriebenen Normwerten einer gesunden Normalbevölkerung von Steiber lagen die erreichten Werte bei der Handkraft in der Altersgruppe der 70 - 90 Jährigen zwischen 15,9 – 47,6 kg. Dies könnte zeigen, dass die Handkraft ein Parameter ist der über die Zeit Veränderungen anzeigt, aber eben kein Parameter eines akuten Verlusts an Muskelmasse ist. In der Arbeit von Steiber zeigt sich weiterhin auch deutlich, dass die Handkraft mit steigendem kalendarischen Alter nachlässt (Steiber 2016). Eine Berücksichtigung der Normwerte für Deutschland für weitergehende Untersuchungen sei angeraten. Neben der Assoziation des Alters beschreibt Momma in seiner Arbeit auch einen Zusammenhang von Muskelkraft und AGE-Werten, wobei bei Älteren mit steigendem AGE-Wert die Hand- und Streckkraft der Beine nachlässt (Momma et al. 2011). Zu erklären ist dies durch eine Zunahme von AGE induzierten Quervernetzungen in den Kollagenfasern (Haus et al. 2007) und damit einhergehend eine Zunahme der Steifigkeit im Gewebe bzw. in der Skelettmuskulatur (Tabara et al. 2018). In der hier vorliegenden Arbeit konnte ein solcher Zusammenhang nicht dargestellt werden. Da in der Studie von Momma die Probandenzahl mit  $n=232$  deutlich über der der PIVOG-Studie liegt und eine Bestimmung der AGE-Konzentration

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

im Serum erfolgte, könnten so die abweichenden Ergebnisse erklärt werden. Desweiteren wurden in der Studie von Momma, abweichend zur vorliegenden Arbeit, ausschließlich Männer (Japaner) mit Diabetes untersucht (Momma et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe des AGE- Wert und den Ergebnissen in der Domäne Mobilität des CGA nicht beschrieben werden, somit muss eine mögliche Vorhersagekraft des AGE-Wertes für diesen Bereich verneint werden. In der Arbeit von Randag konnte ebenso bei weißen nichtrauchenden Frauen gezeigt werden, dass es keinen Zusatznutzen der Autofluoreszenzmessung der AGE der Haut gegenüber dem kalendarischen Alter gab. Die Hautalterung bzw. der körperliche Status konnte anhand des Body-Mass-Index, dem chronologischen Alter und dem Hormonstatus eindeutiger beschrieben werden (Randag et al. 2015). Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zu der Arbeit von Drenth. Hier konnte gezeigt werden, dass hohe AGE-Werte mit einer geringen körperlichen Fitness und körperlichen Funktionalität vergesellschaftet sind (Drenth et al. 2018). Die hier betrachtete Population von Drenth belief sich auf über 5000 Teilnehmer im Rahmen einer nationalen Kohortenstudie in den Niederlanden und liegt damit weit über den betrachteten 97 Studienpatient\*innen in der vorliegenden Pilotstudie. Als Einschränkung der Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Arbeiten ist darauf hinzuweisen, dass es in der Arbeit von Drenth lediglich eine Fragebogenerhebung der körperlichen Aktivität gab und hierbei die Gefahr zur Tendenz zur Mitte gegeben ist. Eine mögliche verzerrte Selbstwahrnehmung der Patient\*innen kann dann zu falsch positiven bzw. falsch negativen Einschätzungen führen. Dies wurde in einer anderen Arbeit, zur gleichen betrachteten Studienpopulation wie in der vorliegenden Arbeit, bereits als Ergebnis herausgestellt (Jung 2018). In der vorliegenden Studie wurden die Patienten in den zu absolvierenden Testbereichen des CGA tatsächlich gefordert und so ließ sich ein realeres Bild der tatsächlichen körperlichen Funktionalität abbilden.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 5.7.5 Domäne des CGA: Ernährung

In den Analysen der Studienpopulation mit AGE-Werten im Bereich altersentsprechend zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Gruppe von Patient\*innen in gutem Ernährungszustand bzw. 0 Punkten im NRS und Albuminwerten im Referenzbereich. Dieser Aspekt ist in den recherchierten Quellen bisher so nicht untersucht und beschrieben. Es konnte bisher jedoch in den Quellen gezeigt werden, dass die Ernährung insgesamt die Höhe der in der Haut abgelagerten AGE beeinflusst. So konnte gezeigt werden, dass gesunde Vegetarier mit hohem Fruktose-Konsum deutlich höhere AGE-Werte aufwiesen als die Vergleichsgruppe (Krajcovicova-Kudlackova et al. 2002). Ein Zusammenhang von Serum-AGE-Werten und Ernährungsmarkern wie

Feldfunktion geändert

Albumin und Präalbumin liegt ebenfalls bereits vor (Kratochvilová et al. 2011). Hier zeigte sich, dass hohe Serum-AGE-Werte positiv mit den Werten von Albumin und Präalbumin verbunden sind. Eine solche Entwicklung ließ sich in der untersuchten Studienpopulation nicht nachweisen. Es konnte aber gezeigt werden, dass im Bereich vorgealtert für die Patient\*innen mit Albumin im Referenzbereich ein Überlebensvorteil zu bestehen scheint. Hierbei könnte ein guter Ernährungszustand vor Beginn einer onkologischen Therapie eine Rolle spielen und sich positiv auf eine solche belastende Therapie auswirken. In der vorliegenden Studie wurden die Ernährungsgewohnheiten (Vegetarier, Frutarier etc.) nicht explizit erfragt oder dokumentiert. Es wird Misch-Kost vermutet. Die Anamnese könnte dahingehend in Folgestudien geschärft werden.

Feldfunktion geändert

### 5.7.6 Weitere ausgewählte Assessments

Im folgenden Abschnitt sollen nun weitere Parameter kurz diskutiert werden. Im Bereich der Lebensqualität wurde die körperliche Funktionalität von den Patienten eigenständig bewertet und in die weiterführenden Analysen einbezogen. Ein Zusammenhang zwischen hohen AGE-Werten und niedriger körperlicher Funktionalität konnte bei der Analyse der Daten der Studienpopulation nicht aufgezeigt werden. Im Gegensatz dazu wird in der Literatur von Drenth ein solcher Zusammenhang bei einer LifeLines Kohortenstudie mit 5624 Teilnehmer\*innen in Holland beschrieben (Drenth et al. 2018). Im Bereich der körperlichen Funktionalität liegen von Waldmann alters- und geschlechtsspezifische Normwerte vor. Beim direkten Vergleich dieser zeigt sich, dass die Ergebnisse in der betrachteten Studienpopulation hinter denen der Normwerte zurückstehen. Hierbei könnten die bestehenden Krebserkrankungen in der Studienpopulation schon Einfluss auf die Konstitution der Patient\*innen genommen haben, Vorboten wie nächtlicher Schweiß, ungewollte Gewichtsreduktion und Leistungsminderung sind nur einige mögliche Einflussfaktoren auf die Einschätzung der körperlichen Funktionalität. Eine Ausnahme zeigt sich bei den Ergebnissen jedoch in der Gruppe von Frauen mit einem Alter über 80 Jahren. Die Ergebnisse dieser Frauen lag im Mittel bei  $68 \pm 22$  SD (min. 33, max. 93,  $n = 8$ ) und damit 10 Punkte oberhalb der Ergebnisse der Vergleichspopulation. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Patientinnen einen guten familiären Rückhalt hatten und evtl. weniger an Depressionen litten. Diese beiden Faktoren konnten in Studien mit einem Einfluss auf die selbstberichtete Lebensqualität belegt werden (Husson et al. 2015).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 5.7.7 AGE-Werte und Krebserkrankung mit Auswirkungen auf das Überleben

In der Arbeit von Turner konnte gezeigt werden, dass AGE über Bindungen an RAGE den oxydativen Stress in den Zellen erhöhen und Proliferationsfaktoren aktivieren, die ihrerseits eine Karzinomgenese induzieren können (Turner 2015). In der Arbeit von Jiao konnte dagegen ein hoher AGE-Wert mit einem niedrigeren Risiko für die Ausbildung eines Kolonkarzinoms bei finnischen, rauchenden Männern beschrieben werden (Jiao et al. 2011). Ebenfalls zeigte die Gruppe um He, dass sich hohe AGE-Werte und hohe RAGE-Werte sich protektiv auf die Ausbildung von Krebserkrankungen bei nierengesunden nicht Diabetikern auswirken (He et al. 2014). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein möglicher Überlebensvorteil bei geriatrisch onkologischen Patienten für hohe AGE-Werte bzw. in der Gruppe der als vorgealtert klassifizierten Patient\*innen. Gegensätzlich hierzu wurde in der Übersichtsarbeit von Caverno-Redondo gezeigt, dass hohe AGE-Werte sowohl das Risiko an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben, als auch allgemein zu versterben erhöhen (Caverno-Redondo et al. 2018). Die Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse ist aufgrund der doch sehr unterschiedlichen Studienpopulation nur sehr eingeschränkt möglich. Eine mögliche Schlussfolgerung könnte sein, dass bei bereits bestehender Krebserkrankung hohe AGE-Werte vorteilhaft sind. Da auf Grund der Anlagerung von AGE in Kollagen es zu einer Versteifung des Gewebes kommt und dadurch Tumormigration und Metastasenwachstum eingeschränkt möglich sind (Sell et al. 2010). Um aber generell die Ausbildung und Komplikationen von altersassoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs zu verhüten, scheinen niedrige AGE-Werte hierfür wiederum von Vorteil zu sein (Ramasamy et al. 2016; Piperi et al. 2015).

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

### 5.8 Ausblick

Zur Verhütung von Krebserkrankungen und altersbedingten Erkrankungen gibt es in der Literatur Hinweise auf AGE reduzierende Maßnahmen mit positiv protektiven Einfluss auf oben genannte Pathologie. Strategien für eine Reduktion von internen und externen AGE sind somit wichtige Faktoren um den Gesundheitsstatus zu halten und altersassoziierte Erkrankungen zu verhüten. Evtl. könnte die Reduktion von AGE im menschlichen Körper ein Ansatzpunkt für dieses Ziel sein. Eine Ernährungsanpassung wurde in der Arbeit von Abate untersucht (Abate G., Delbarba A. 2015). Bestehende AGE-Werte konnten reduziert werden, hierfür wurde bereits gezeigt, dass sich ein regelmäßiges Sportprogramm positiv auf die Reduktion von AGE auswirkt. Bereits in der Arbeit von Medenwald konnte ein Rückgang von AGE durch Gesundheitssport

Feldfunktion geändert

beschrieben werden (Medenwald 2015). Weitere Forschungsbemühungen beschäftigen sich mit der Blockade von glykierten Proteinen zu AGE. Hierfür liegen bereits erste Ergebnisse einer Studie mit Pyridorin vor (Lewis et al. 2012). Desweiteren gibt es Forschungsbemühungen, wie die Entwicklung von Azeliragon (eines Antikörpers), der den RAGE blockieren soll und so die Effekte von AGE, wie Inflammation und zellulären Stress, minimiert (Wautier et al. 2017). Für die konkrete Population von geriatrisch-onkologischen Patient\*innen könnte demnach eine Optimierung des Ernährungszustandes, wenn möglich vielleicht sogar schon vor Therapieeinleitung erfolgen. Des Weiteren könnten weitere AGE-Messungen beispielsweise auch unter Therapie erfolgen, um so Informationen zum Verlauf der AGE-Werte zu gewinnen und diese sollten Teil von weiteren Forschungsbemühungen sein.

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

## 6 Zusammenfassung

„Ich bin so alt wie ich mich fühle“ – allein dieser Ausspruch zeigt schon mit welcher Schwierigkeit wir es im klinischen Alltag zu tun haben. Das Alter für Ältere unabhängig vom kalendarischen Alter messbar zu machen und gleichzeitig Einschränkungen in der Funktionalität und körperlichen Organreserve objektiv abbilden zu können ist ein großes Forschungsfeld. Daher wurden mögliche Zusammenhänge von AGE, als ein möglicher Altersmarker, mit Krebserkrankungen und Ergebnissen im CGA vergleichend zum kalendarischen Alter in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht. Es erfolgte die primäre Datenerhebung durch Autofluoreszenzmessung von AGE der Haut jeweils am Patientenbett in den Kliniken Hämatologie, Strahlentherapie und Dermatologie. Mittels einer nicht invasiven Autofluoreszenzmessung der Haut erfolgte die Einteilung der Studienpopulation anhand von altersspezifischen Referenzwerten in die Gruppen altersentsprechend versus vorgealtert. Weitere Daten für die Analysen wurden im Kontext der PIVOG-Studie von November 2014 bis Dezember 2015 in den bereits genannten Kliniken des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg erhoben. Es erfolgten deskriptive Analysen und Überlebenszeitanalysen. Die AGE-Messung ermöglicht eine differenzierte Betrachtung des geriatrischen Patienten. Bezugnehmend auf die eingangs aufgestellte Forschungsfrage lässt sich anhand der untersuchten Daten schlussfolgern, dass entsprechend der altersbezogenen Referenzwerte Männer signifikant häufiger von der Voralterung betroffen sind als die untersuchten Frauen der Studienpopulation. Insgesamt sind von einer Voralterung Patient\*innen mit Albumin und TUG außerhalb des Referenzbereiches häufiger betroffen als Patient\*innen in den Vergleichsgruppen. Es zeigte sich weiterhin, dass die AGE-Messung bei Patient\*innen mit einem hohen kalendarischem Alter auch zu einer Eingruppierung in den Bereich

altersentsprechend anhand der altersspezifischen Referenzwerte führen kann. In der untersuchten Studienpopulation wurden erhöhte AGE-Werte über alle untersuchten Subgruppen mit und ohne Nebenerkrankungen hinweg und nicht ausschließlich bei Patient\*innen mit Diabetes, Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen gemessen. Im Bereich des CGA konnte für die Handkraft gezeigt werden, dass diese mit steigendem Alter, je zusätzliches Lebensjahr um 0,4 kg abnimmt. In den untersuchten Domänen des CGA und weiterer Variablen konnten signifikante Unterschiede in der 1-Jahres-Überlebensrate im Bereich NRS (0 Punkte) gezeigt werden. Patient\*innen (altersentsprechend) mit einem NRS von >3 Punkten hatten ein 2,7-fach höheres Risiko zu versterben, als Patient\*innen mit einem unauffälligen (0 Punkten) NRS. Patient\*innen (vorgealtert) mit Albumin-Werten außerhalb des Referenzbereiches hatten zudem ein 3,8-fach höheres Risiko zu versterben, als Patient\*innen mit Werten innerhalb des Referenzbereiches.

Von den weiteren untersuchten Parametern sind hohe AGE-Werte, sowie die Eingruppierung in den Bereich vorgealtert mit einer längeren kurz- bis mittelfristigen Überlebenszeit assoziiert. Im Bereich der selbstberichteten Lebensqualität konnte bei den Männern eine Differenz von mindestens 10 Punkten zwischen T1 und T2 gezeigt werden. Zusammenfassend lässt sich aktuell feststellen, dass in der vorliegenden Studienpopulation mit ganz unterschiedlichen Krebserkrankungen und Behandlungsmodi, die Autofluoreszenzmessung von AGE der Haut noch kein suffizienter Vorhersagefaktor für die Ergebnisse im CGA und möglichen Einschränkungen und Risiken in onkologischen Therapien ist.



## Literatur

- (2016) Handkraftmessgerät; Baseline 12-0286 Electronic Smedley, 90 kg | eBay. [https://www.ebay.de/itm/Baseline-12-0286-Electronic-Smedley-Handkraftmessgerat-90-kg/152858451967?\\_trkparms=aid%3D222007%26algo%3DSIM.MBE%26ao%3D2%26asc%3D20160908110712%26meid%3D8d975ecca8fa46b9aab4fc245cdf2b0%26pid%3D100677%26rk%3D2%26rkt%3D5%26sd%3D143178829646%26itm%3D152858451967%26pg%3D2385738&\\_trksid=p2385738.c100677.m4598](https://www.ebay.de/itm/Baseline-12-0286-Electronic-Smedley-Handkraftmessgerat-90-kg/152858451967?_trkparms=aid%3D222007%26algo%3DSIM.MBE%26ao%3D2%26asc%3D20160908110712%26meid%3D8d975ecca8fa46b9aab4fc245cdf2b0%26pid%3D100677%26rk%3D2%26rkt%3D5%26sd%3D143178829646%26itm%3D152858451967%26pg%3D2385738&_trksid=p2385738.c100677.m4598). Zugegriffen: 18. August 2019
- Abate G., Delbarba A. (2015) Advanced Glycation End Products (Ages) in Food: Focusing on Mediterranean Pasta. *Journal of Nutrition & Food Sciences* 05:1–8
- Abbas G, Al-Harrasi AS, Hussain H, Hussain J, Rashid R, Choudhary MI (2016) Antiglycation therapy: Discovery of promising antiglycation agents for the management of diabetic complications. *Pharmaceutical biology* 54:198–206
- AGE reader mu Connect (2017) Agereader. <https://www.diagnoptics.com/wp-content/uploads/2017/10/agereader-3.png>. Zugegriffen: 06. Februar 2019
- American Federation for Aging Research (2011) Biomarkers of Aging Resources. <https://www.afar.org/infoaging/biology-of-aging/biomarkers-of-aging/biomarkers-of-aging-resources/>. Zugegriffen: 16. Juli 2017
- Ashraf JM, Ahmad S, Choi I, Ahmad N, Farhan M, Tatyana G, Shahab U (2015) Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches. *IUBMB life* 67:897–913
- Balducci L (2003) New paradigms for treating elderly patients with cancer: the comprehensive geriatric assessment and guidelines for supportive care. *The journal of supportive oncology* 1:30–37
- Baltes, P., Baltes, M. (Hrsg) (1990) Successful aging. Perspectives from the behavioral sciences; European Network on Longitudinal Studies on Individual Development. Cambridge: University Press, Cambridge
- Bartling B, Simm A, Sohst A, Silber R-E, Hofmann H-S (2011) Effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with resected non-small cell lung carcinoma. *Gerontology* 57:497–501
- Carrola J, Rocha CM, Barros AS, Gil AM, Goodfellow BJ, Carreira IM, Bernardo J, Gomes A, Sousa V, Carvalho L, Duarte IF (2011) Metabolic signatures of lung cancer

in biofluids: NMR-based metabolomics of urine. *Journal of proteome research* 10:221–230

Cavero-Redondo I, Soriano-Cano A, Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Hortelano JA, Garrido-Miguel M, Berlanga-Macias C, Martinez-Vizcaino V (2018) Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association* 7:1-11

Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, Ryan L, Coughlan MT (2016) Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 8:125

Cleary PA, Braffett BH, Orchard T, Lyons TJ, Maynard J, Cowie C, Gubitosi-Klug RA, Way J, Anderson K, Barnie A, Villavicencio S (2013) Clinical and technical factors associated with skin intrinsic fluorescence in subjects with type 1 diabetes from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes technology & therapeutics* 15:466–474

Cohen J (1992) Statistical Power Analysis. *Curr Dir Psychol Sci* 1:98–101

Conroy SP, Stevens T, Parker SG, Gladman JRF (2011) Age and Ageing; A systematic review of comprehensive geriatric assessment to improve outcomes for frail older people being rapidly discharged from acute hospital: 'interface geriatrics'. *Oxf Univ Pres of the Bri Geri Soc* 4:436–443

Cumming E., Henry W. E. (1962) Growing Old: The Process of Disengagement. *Social Work* 7:122

Dayer E, Meier P, Anchisi S (2006) Beurteilung einer Eiweiss-Energie-Mangelernährung bei Erwachsenen. *CACADUCEUS EXPRESS*:11

Deutsche Krebsgesellschaft (2018) Klassifikation von Tumoren. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>. Zugegriffen: 05. November 2018

diagnostics netherland (2017) Klinische Validierungdiagnostics netherland. <http://www.diagnostics.de/age-reader/clinical-validation/>. Zugegriffen: 25. April 2017

Drenth H, Zuidema SU, Krijnen WP, Bautmans I, Smit AJ, van der Schans C, Hobbelen H (2018) Advanced Glycation End Products Are Associated With Physical Activity and Physical Functioning in the Older Population. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 73:1545–1551

Driscoll J. J., Rixe O. (2009) Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 15:401–405

Enright P. L., Sherrill D. L. (1998) Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine* 158:1384–1387

Evans DC, Gerlach AT, Christy JM, Jarvis AM, Lindsey DE, Whitmill ML, Eiferman D, Murphy CV, Cook CH, Beery PR, Steinberg SM, Stawicki SPA (2011) Pre-injury polypharmacy as a predictor of outcomes in trauma patients. *International journal of critical illness and injury science* 1:104–109

Evans DC, Cook CH, Christy JM, Murphy CV, Gerlach AT, Eiferman D, Lindsey DE, Whitmill ML, Papadimos TJ, Beery PR2, Steinberg SM, Stawicki SPA (2012) Comorbidity-polypharmacy scoring facilitates outcome prediction in older trauma patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 60:1465–1470

Extermann M, Hurria A (2007) Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25:1824–1831

Extermann M (2012) Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. *Seminars in radiation oncology* 22:272–276

Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E (2005) Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical reviews in oncology/hematology* 55:241–252

Fayers PM (2001) Interpreting quality of life data; population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer* 37:1331–1334

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12:189–198

Foster D, Spruill L, Walter KR, Nogueira LM, Fedarovich H, Turner RY, Ahmed M, Salley JD, Ford ME, Findlay VJ, Turner DP (2014) AGE metabolites: a biomarker linked to cancer disparity? *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 23:2186–2191

Garry P. J., Vellas, B. J. (1999) Practical and Validated Use of the Mini Nutritional Assessment in Geriatric Evaluation. *Nutrition in Clinical Care* 2:146–154

Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, Gans RO, Bilo HJ (2008) Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes care* 31:517–521

Gkogkolou P., Böhm M. (2012) Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermato-endocrinology* 4:259–270

Goek O-N, Prehn C, Sekula P, Römisch-Margl W, Döring A, Gieger C, Heier M, Koenig W, Wang-Sattler R, Illig T, Suhre K, Adamski J, Köttgen A, Meisinger C (2013) Metabolites associate with kidney function decline and incident chronic kidney disease in the general population. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28:2131–2138

Gross CP, Guo Z, McAvay GJ, Allore HG, Young M, Tinetti ME (2006) Multimorbidity and survival in older persons with colorectal cancer. *Journal of the American Geriatrics Society* 54:1898–1904

Harman D (1956) Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *J Gerontol* 11:298–300

Haus JM, Carrithers JA, Trappe SW, Trappe TA (2007) Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985) 103:2068–2076

He L, Bao H, Xue J, Zheng L, Zhang Q, Sun L, Pan H (2014) Circulating soluble advanced glycation end product is inversely associated with the significant risk of developing cancer: evidence from a meta-analysis. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 35:8749–8755

Hehn Uv (2019) Medizinische Statistik | Datenanalyse & Statistische Beratung für Fachbereiche der Medizin. <https://www.medistat.de/glossar/klinische-studien/bias-systematischer-fehler/>. Zugegriffen: 07. Juli 2019

Hofmann B, Adam A-C, Jacobs K, Riemer M, Erbs C, Bushnaq H, Simm A, Silber R-E, Santos AN (2013) Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function? *Experimental gerontology* 48:38–44

Hoonhorst SJM, Lo Tam Loi, Adele T, Hartman JE, Telenga ED, van den Berge M, Koenderman L, Lammers JWJ, Boezen HM, Postma DS, Ten Hacken, Nick H T (2014)

Advanced glycation end products in the skin are enhanced in COPD. *Metabolism: clinical and experimental* 63:1149–1156

Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, Rodin M, Panageas KS, Holland JC, Saltz L, Kris MG, Noy A, Gomez J, Jakubowski A, Hudis C, Kornblith AB (2005) Developing a cancer-specific geriatric assessment; a feasibility study. *American Cancer Society* 104:1998–2005

Husson O, Mols F, Fransen MP, van de Poll-Franse, L V, Ezendam NPM (2015) Low subjective health literacy is associated with adverse health behaviors and worse health-related quality of life among colorectal cancer survivors: results from the profiles registry. *Psycho-oncology* 24:478–486

Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS (1999) Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. *New England Journal of Medicine* 341:2061–2067

Januszewski AS, Sachithanandan N, Karschimkus C, O'Neal DN, Yeung CK, Alkatib N, Jenkins AJ (2012) Non-invasive measures of tissue autofluorescence are increased in Type 1 diabetes complications and correlate with a non-invasive measure of vascular dysfunction. *Diabetic Medicine* 29:726–733

Jensen LJJ, Flyvbjerg A, Bjerre M (2015) Soluble Receptor for Advanced Glycation End Product: A Biomarker for Acute Coronary Syndrome. *BioMed research international* 2015:815942

Jiao L, Taylor PR, Weinstein SJ, Graubard BI, Virtamo J, Albanes D, Stolzenberg-Solomon RZ (2011) Advanced glycation end products, soluble receptor for advanced glycation end products, and risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 20:1430–1438

Jung M (2018) Der potentielle Nutzen des geriatrischen Assessments in der Strahlentherapie älterer onkologischer Patienten, Halle (Saale)

Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S (2017) Biological Age Predictors. *EBioMedicine* 21:29–36

Kallman DA, Plato CC, Tobin JD (1990) The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives. *Journal of gerontology* 45:M82-8

Khor RC, Bressel M, Tedesco J, Tai KH, Ball DL, Duchesne GM, Farrugia H, Yip WK, Foroudi F (2015) Tolerability and outcomes of curative radiotherapy in patients aged 85 or more years. *The Medical journal of Australia* 202:153–155

Klenovics KS, Kollárová R, Hodosy J, Celec P, Šebeková K (2014) Reference values of skin autofluorescence as an estimation of tissue accumulation of advanced glycation end products in a general Slovak population. *Diabetic Medicine* 31:581–585

Koetsier M, Lutgers HL, Jonge C de, Links TP, Smit AJ, Graaff R (2010a) Reference values of skin autofluorescence. *Diabetes technology & therapeutics* 12:399–403

Koetsier M, Nur E, Chunmao H, Lutgers HL, Links TP, Smit AJ, Rakhorst G, Graaff R (2010b) Skin color independent assessment of aging using skin autofluorescence. *Optics express* 18:14416–14429

Kondrup J (2003) Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition* 22:321–336

Kouidrat Y, Amad A, Desailoud R, Diouf M, Fertout E, Scoury D, Lalau J-D, Loas G (2013) Increased advanced glycation end-products (AGEs) assessed by skin autofluorescence in schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 47:1044–1048

Krajcovicova-Kudlackova M, Sebekova K, Schinzel R, Klvanova J (2002) Advanced glycation end products and nutrition. *Physiological research* 51:313–316

Kratochvilová M, Zakiyanov O, Kalousová M, Kříha V, Zima T, Tesař V (2011) Associations of serum levels of advanced glycation end products with nutrition markers and anemia in patients with chronic kidney disease. *Renal failure* 33:131–137

Kreienkamp R., Gonzalo S. (2019) Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Challenges at Bench and Bedside. *Sub-cellular biochemistry* 91:435–451

Larner AJ, Mitchell AJ (2014) A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *International psychogeriatrics* 26:555–563

Lewis EJ, Greene T, Spitalewiz S, Blumenthal S, Berl T, Hunsicker LG, Pohl MA, Rohde RD, Raz I, Yerushalmy Y, Yagil Y, Herskovits T, Atkins RC, Reutens AT, Packham DK, Lewis JB (2012) Pyridorin in type 2 diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 23:131–136

Lin J-A, Wu C-H, Lu C-C, Hsia S-M, Yen G-C (2016) Glycative stress from advanced glycation end products (AGEs) and dicarbonyls: An emerging biological factor in cancer onset and progression. *Molecular nutrition & food research* 60:1850–1864

Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, Eckstrom E (2013 Nov) Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US)

Luck T, Riedel-Heller SG, Wiese B, Stein J, Weyerer S, Werle J, Kaduszkiewicz H, Wagner M, Mösch E, Zimmermann T, Maier W, Bickel H, van den Bussche H, Jessen F, Fuchs A, Pentzek M (2009) CERAD-NP-Testbatterie: Alters-, geschlechts- und bildungsspezifische Normen ausgewählter Subtests. Ergebnisse der German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 42:372–384

Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, Smit AJ (2006) Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. Diabetes care 29:2654–2659

Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, Bilo HJ, Smit AJ (2009) Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 52:789–797

Marinakis E, Bagkos G, Piperi C, Roussou P, Diamanti-Kandarakis E (2014) Critical role of RAGE in lung physiology and tumorigenesis: a potential target of therapeutic intervention? Clinical chemistry and laboratory medicine 52:189–200

Medenwald K (2015) Einfluss von Gesundheitssport auf Marker des biofunktionalen Alters nicht-invasive Analyse von "Advanced Glycation Endproducts" in der Haut, Halle, Saale

Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans ROB, Smit AJ (2004) Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. Diabetologia 47:1324–1330

Meerwaldt R, Links TP, Graaff R, Hoogenberg K, Lefrandt JD, Baynes JW, Gans ROB, Smit AJ (2005a) Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. Diabetologia 48:1637–1644

Meerwaldt R, Links T, Graaff R, Thorpe SR, Baynes JW, Hartog J, Gans R, Smit A (2005b) Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. Annals of the New York Academy of Sciences 1043:290–298

Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, Thorpe SR, Baynes JW, Navis G, Gans ROB, Smit AJ (2005c) Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 16:3687–3693

Meghnani V, Wagh A, Indurthi VSK, Koladia M, Vetter SW, Law B, Leclerc E (2014) The receptor for advanced glycation end products influences the expression of its S100 protein ligands in melanoma tumors. *The international journal of biochemistry & cell biology* 57:54–62

Methy N, Bedenne L, Bonnetain F (2010) Surrogate endpoints for overall survival in digestive oncology trials: which candidates? A questionnaires survey among clinicians and methodologists. *BMC cancer* 10:277

Mizumoto S, Takahashi J, Sugahara K (2012) Receptor for advanced glycation end products (RAGE) functions as receptor for specific sulfated glycosaminoglycans, and anti-RAGE antibody or sulfated glycosaminoglycans delivered in vivo inhibit pulmonary metastasis of tumor cells. *The Journal of biological chemistry* 287:18985–18994

Momma H, Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Sato M, Guo H, Chujo M, Otomo A, Yufei C, Tadaura H, Saito T, Mori T, Miyata T, Nagatomi R (2011) Skin advanced glycation end product accumulation and muscle strength among adult men. *European Journal of Applied Physiology* 111:1545–1552

Monnier VM, Genuth S, Sell DR (2016) The pecking order of skin Advanced Glycation Endproducts (AGEs) as long-term markers of glycemic damage and risk factors for micro- and subclinical macrovascular disease progression in Type 1 diabetes. *Glycoconjugate journal* 33:569–579

Mulac K (2005) Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 12:9–14

Mulder DJ, van de Water T, Lutgers HL, Graaff R, Gans RO, Zijlstra F, Smit AJ (2006) Skin autofluorescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: an overview of current clinical studies, evidence, and limitations. *Diabetes technology & therapeutics* 8:523–535

Na R, Stender I-M, Ma L, Wulf HC (2000) Autofluorescence spectrum of skin: component bands and body site variations. *J of ISBS and ISDIS and ISSI* 6:112–117

NCCN NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Older adult oncology  
Version 2.2016.



[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/senior.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf). Zugegriffen: 06. Dezember 2016

Nguyen A, Bhavsar S, Riley E, Caponetti G, Agrawal D (01.01.2016) Clinical Value of High Mobility Group Box 1 and the Receptor for Advanced Glycation End-products in Head and Neck Cancer: A Systematic Review. Thieme Medical Publishers. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063723/?tool=myncbi>. Zugegriffen: 23. Januar 2017

Nguyen A, Bhavsar S, Riley E, Caponetti G, Agrawal D (2016) Clinical Value of High Mobility Group Box 1 and the Receptor for Advanced Glycation End-products in Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *International archives of otorhinolaryngology* 20:382–389

Nienhuis HL, Leeuw K de, Bijzet J, Smit A, Schalkwijk CG, Graaff R, Kallenberg CG, Bijl M (2008) Skin autofluorescence is increased in systemic lupus erythematosus but is not reflected by elevated plasma levels of advanced glycation endproducts. *Rheumatology (Oxford, England)* 47:1554–1558

Noordzij MJ, Lefrandt JD, Graaff R, Smit AJ (2010) Skin autofluorescence and glycemic variability. *Diabetes technology & therapeutics* 12:581–585

Noordzij MJ, Lefrandt JD, Graaff R, Smit AJ (2011) Dermal factors influencing measurement of skin autofluorescence. *Diabetes technology & therapeutics* 13:165–170

Nowossadeck E, Pohlner S, Kamtsiuris P (2016) Die Inanspruchnahme medizinischer Rehabilitationsleistungen in Deutschland im Vergleich verschiedener Survey- und Routinedatenquellen. © Georg Thieme Verlag KG. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-116222>. Zugegriffen: 09. August 2019

OcuMetrics, Inc. <https://www.ocumetrics.com/index.shtml>. Zugegriffen: 22. Februar 2019

Opwis K, Monsch AU, Aebi C Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP, eine Multi-Center Studie

Osoba D (1999) Interpreting the meaningfulness of changes in health-related quality of life scores; lessons from studies in adults. *Int J Cancer Suppl* 12:132–137

Parmar BKM, Machin D, Adersen P (1997) *Survival Analysis: A Practical Approach* 16:714–715

Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Soerjomataram I (2019) Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *International Journal of Cancer* 144:49–58

Pils K (2013) Ernährung im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 46:388–389

Piperi C, Goumenos A, Adamopoulos C, Papavassiliou AG (2015) AGE/RAGE signalling regulation by miRNAs: associations with diabetic complications and therapeutic potential. *The international journal of biochemistry & cell biology* 60:197–201

Podsiadlo D., Richardson S. (1991) The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 39:142–148

Rabbani N, Ashour A, Thornalley PJ (2016) Mass spectrometric determination of early and advanced glycation in biology. *Glycoconjugate journal* 33:553–568

Rajaobelina K, Cougnard-Gregoire A, Delcourt C, Gin H, Barberger-Gateau P, Rigalleau V (2015) Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products: Marker of Metabolic Memory in Elderly Population. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 70:841–846

Ramasamy R, Shekhtman A, Schmidt AM (2016) The multiple faces of RAGE--opportunities for therapeutic intervention in aging and chronic disease. *Expert opinion on therapeutic targets* 20:431–446

Randag AC, Graaff R, Dreise MM, Vierkoetter A, Werker PMN, Stenekes MW (2015) Body mass index, chronological age and hormonal status are better predictors of biological skin age than arm skin autofluorescence in healthy women who have never smoked. *J Dermatology* 173:1199–1204

Ranitz-Greven WL de, Kaasenbrood L, Poucki WK, Hamerling J, Bos DC, Visser GHA, Biesma DH, Beulens JWJ, Valk HW de (2012) Advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, during normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics* 14:1134–1139

Robert Koch-Institut (2015) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/GesInDtld_inhalt.html). Zugegriffen: 03. Mai 2018

Rohrbach S, Simm A, Pregla R, Franke C, Katschinski DM (2005) Age-dependent increase of prolyl-4-hydroxylase domain (PHD) 3 expression in human and mouse heart. *Biogerontology* 6:165–171

- Satzger W, Hampel H, Padberg F, Bürger K, Nolde T, Ingrassia G, Engel RR (2001) Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Der Nervenarzt* 72:196–203
- Scheubel RJ, Zorn H, Silber R-E, Kuss O, Morawietz H, Holtz J, Simm A (2003) Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of the American College of Cardiology* 42:2073–2080
- Schmidt H, Boese S, Lampe K, Jordan K, Fiedler E, Müller-Werdan U, Wienke A, Vordermark D (2017) Trans sectoral care of geriatric cancer patients based on comprehensive geriatric assessment and patient-reported quality of life - Results of a multicenter study to develop and pilot test a patient-centered interdisciplinary care concept for geriatric oncology patients (PIVOG). *Journal of geriatric oncology* 8:262–270
- Schütz T, Pirlich M, Normann K, Benesch T, Kapitan M, Lochs H (2004) Erfassung einer Mangelernährung mittels Subjective Global Assessment: Methodenvergleich. *Aktuel Ernährungsmed* 29:V10
- Schütz T, Valentini L, Plauth M (2005) Nutritional Screening According to the ESPEN Guidelines 2002. *Akt Ernähr Med* 30:99–103
- Scout DS (2010) Scout DS by Veralight. <https://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/scout-ds-veralight>. Zugegriffen: 27. Februar 2019
- Sell DR, Nemet I, Monnier VM (2010) Partial characterization of the molecular nature of collagen-linked fluorescence: role of diabetes and end-stage renal disease. *Archives of biochemistry and biophysics* 493:192–206
- Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L (2009) Plasma carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, and all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 57:1874–1880
- Sharaf H, Matou-Nasri S, Wang Q, Rabhan Z, Al-Eidi H, Al Abdulrahman A, Ahmed N (2015) Advanced glycation endproducts increase proliferation, migration and invasion of the breast cancer cell line MDA-MB-231. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1852:429–441
- Simm A (2013) Protein glycation during aging and in cardiovascular disease. *Journal of proteomics* 92:248–259

- Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber R-E, Navarrete Santos A (2008) Potential biomarkers of ageing. *Biological chemistry* 389:257–265
- Simm A, Müller B, Nass N, Hofmann B, Bushnaq H, Silber R-E, Bartling B (2015) Protein glycation - Between tissue aging and protection. *Experimental gerontology* 68:71–75
- Smit A. J., Gerrits E. G. (2010) Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation endproduct deposition: a novel risk marker in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension* 19:527–533
- Statistisches Bundesamt (2017) Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.html>. Zugriffen: 26. Juli 2019
- Stawicki SP, Kalra S, Jones C, Justiniano CF, Papadimos TJ, Galwankar SC, Pappada SM, Feeney JJ, Evans DC (2015) Comorbidity polypharmacy score and its clinical utility: A pragmatic practitioner's perspective. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock* 8:224–231
- Steiber N (2016) Strong or Weak Handgrip? Normative Reference Values for the German Population across the Life Course Stratified by Sex, Age, and Body Height. *PLoS one* 11:e0163917
- Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Gotting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D (2006) Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care* 29:2064–2071
- Stirban A, Nandreaan S, Negrean M, Koschinsky T, Tschoepe D (2008) Skin autofluorescence increases postprandially in human subjects. *Diabetes technology & therapeutics* 10:200–205
- Stirban A, Pop A, Fischer A, Heckermann S, Tschoepe D (2013) Variability of skin autofluorescence measurement over 6 and 12 weeks and the influence of benfotiamine treatment. *Diabetes technology & therapeutics* 15:733–737
- Stirban OA (2016) Diabetesscreening und Risikocheck über die Autofluoreszenz der Haut. *Info Diabetol* 10:40–47

Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J (2011) Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 305:50–58

Tabara Y, Ikezoe T, Yamanaka M, Setoh K, Segawa H, Kawaguchi T, Kosugi S, Nakayama T, Ichihashi N, Tsuboyama T, Matsuda F (2018) Advanced Glycation End Product Accumulation Is Associated With Low Skeletal Muscle Mass, Weak Muscle Strength, and Reduced Bone Density: The Nagahama Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci:gly233*

Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, Karachalias N, Agalou S, Babaei-Jadidi R, Dawnay A (2003) Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *The Biochemical journal* 375:581–592

Thornalley P. J., Rabhani N. (2014) Detection of oxidized and glycated proteins in clinical samples using mass spectrometry--a user's perspective. *Biochimica et biophysica acta* 1840:818–829

Turner DP (2015) Advanced glycation end-products: a biological consequence of lifestyle contributing to cancer disparity. *Cancer research* 75:1925–1929

Turner DP (2017) The Role of Advanced Glycation End-Products in Cancer Disparity. *Advances in cancer research* 133:1–22

Tveter AT, Dagfinrud H, Moseng T, Holm I (2014) Health-related physical fitness measures: reference values and reference equations for use in clinical practice. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 95:1366–1373

van Puyvelde K, Mets T, Njemini R, Beyer I, Bautmans I (2014) Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review. *Nutrition reviews* 72:638–650

Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albarede JL (1999) The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Applied nutritional investigation* 15:116–122

Viña J, Borrás C, Miquel J (2007) Theories of ageing. *IUBMB life* 59:4–5

Waldmann A, Schubert D, Katalinic A (2013) Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population; a population-based survey. *PLoS one* 8:74149

Waller GR, Feather MS (1983) *The Maillard reaction in foods and nutrition*. American Chemical Society, Washington, D.C.

Wautier M-P, Guillausseau P-J, Wautier J-L (2017) Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health. *Diabetes & metabolic syndrome* 11:305–309

Wedding U (2013) [Geriatric assessment prior to oncological therapy]. *Der Urologe. Ausg. A* 52:827–831

Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, Falandry C, Artz A, Brain E, Colloca G, Flamaing J, Karnakis T, Kenis C, Audisio RA, Mohile S, Repetto L, van Leeuwen B, Milisen K, Hurria A (2014) International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32:2595–2603

Williams GC (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 11:398–411

Yue X, Hu H, Koetsier M, Graaff R, Han C (2011) Reference values for the Chinese population of skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end products accumulated in tissue. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 28:818–823

Zeyfang A, Denking M, Hagg-Grün U (2017) *Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen*. Springer, Berlin Heidelberg

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011) Survival Analysis- part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Aerzteblatt* 108(10):163–169

## **Thesen**

1. Auf Basis der PIVOG-Studie wurden 97 Patient\*innen aus den Kliniken Hämatonkologie, Strahlenklinik und Dermatoonkologie in die Studie eingeschlossen und die Daten für die Auswertung einbezogen.
2. Die nicht invasive Autofluoreszenzmessung der Haut zur Bestimmung der AGE-Werte erfolgte bei geriatrisch-onkologischen Patient\*innen für die Altersgruppe >70 Jahre.
3. Es wurde eine mögliche Aussagekraft der AGE-Werte in Bezug auf das kalendarischen Alter und die Ergebnisse im CGA untersucht.
4. Basierend auf den deskriptiven Analysen scheint die Höhe des gemessenen AGE-Wertes keinen Hinweis auf die Ergebnisse im CGA zu geben.
5. Bei Betrachtung des kalendarischen Alters scheint dessen Höhe im Bereich des CGA ausschließlich auf eine Abnahme der Handkraft hinzuweisen.
6. Bei der Subgruppenanalyse von Patient\*innen mit Diabetes mellitus Typ 2, Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Vorerkrankungen erbrachte die Messung der AGE nicht ausschließlich erhöhte AGE-Werte für diese Subgruppen.
7. In den Analysen wurden die Parameter Erkrankungsstadium und Komorbiditätslast als Confounder identifiziert.
8. Unter der Beachtung der Confounder zeigte sich bei der Überlebensanalyse in der Subgruppe altersentsprechend/vorgealtert, dass ein längeres Überleben für NRS (0 Punkte) im Bereich altersentsprechend und im Bereich vorgealtert für Albumin im Referenzbereich zu bestehen scheint.
9. In den Modellen der Cox-Regressionen konnte ein möglicher Unterschied hinsichtlich des Überlebens bei hohen AGE-Werten und der Eingruppierung vorgealtert bei geriatrisch-onkologischen Patient\*innen beobachtet werden.
10. Es scheint einen Überlebensvorteil im kurz- bis mittelfristigem Überleben für geriatrisch-onkologische Patient\*innen mit hohen AGE-Werten bzw. im Bereich vorgealtert zu geben.

### **Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angaben der Quellen gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In - noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Franziska Fleißner, Potsdam, den 03.09.2019



## Curriculum vitae

### Persönliches

Geburtsdatum: 01.05.1984

Geburtsort: Potsdam-Babelsberg

Familienstand: ledig, ein Sohn (geboren am 22.01.2018)

Seit 01/2017 **Ärztliche Tätigkeit**  
Assistenzärztin Dermatologie bei Prof. Asadullah Hautarztpraxis  
für Immunologie und Dermatologie in Potsdam

Unterbrechung  
von 12/17 - 09/18

Elternzeit

Studium

10/2009 - 12/2016 Studium der Humanmedizin an der Martin- Luther-Universität  
Halle-Wittenberg

04/2004 - 10/2004 Studium der Rechtswissenschaften an der Freien Universität  
Berlin

11/2015 - 10/2016 **Praktisches Jahr**  
Innere Medizin, Medizinische Klinik III, Krankenhaus Martha Maria  
Dörlau, Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg

Chirurgie im berufsgenossenschaftlichen Krankenhaus  
Bergmannstrost, Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-  
Luther-Universität Halle-Wittenberg

Wahlfach: Dermatologie im Städtischen Klinikum Dessau,  
Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

02/2013 - 09/2014 **Famulaturen**  
Anästhesie und Intensivmedizin bei Chefarzt Dr. Lotz in der  
Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen

Dermatologie bei Prof. Dr. Marsch im Universitätsklinikum  
Halle/Saale

Innere Medizin bei OA Amoury in der Zentralen Notaufnahme  
Universitätsklinikum Halle/Saale

Neurochirurgie bei Prof. Yang im Tongji Hospital Wuhan/China

Thoraxchirurgie bei Prof. Zang im Tongji Hospital Wuhan/China

Traditionelle Chinesische und Integrative Medizin bei Dr. Kürten  
am St. Hedwig Krankenhaus Berlin

Seit 01/2015 **Promotion**  
Thema:  
Aussagekraft eines biologischen Markers (advanced glycation  
endproducts) gemessen mittels Hautscan  
(Autofluoreszenzmessung) bei geriatrisch-onkologischen  
Patient\*innen

Doktorvater: Prof. Dr. Simm, Poliklinik für Herzchirurgie,

Universitätsklinikum Halle/Saale

- 02/2015 - 06/2016 Studium begleitende Tätigkeit  
Studienschwester an der Medizinischen Fakultät der Martin –  
Luther - Universität Halle - Wittenberg
- 10/2009 - 12/2016 Krankenschwester in der zentralen Notaufnahme des St.  
Elisabeth und St. Barbara Krankenhauses in Halle/Saale
- 10/2007 - 10/2009 Berufstätigkeit und Ausbildung  
Angestellt als Gesundheits- und Krankenpflegerin im St. Josefs –  
Krankenhaus - Sanssouci auf einer interdisziplinären Station mit  
IMC - Bereich
- 03/2008 - 10/2009 Fortbildung zur Studynurse bei KKS Charité mit anschließender  
Nebentätigkeit im Darmzentrum des St. Josefs-Krankenhauses  
Potsdam-Sanssouci und im Urologie - Forschungslabor im St.  
Hedwig - Krankenhaus Berlin
- 10/2004 - 10/2007 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin im St. Josefs -  
Krankenhaus Potsdam -Sanssouci und St. Hedwig - Krankenhaus  
Berlin mit dem Abschluss des staatlichen Examens

---

Franziska Fleißner, Potsdam, den 03.09.2019

## **Danksagung**

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie nur das Werk einer einzelnen Person. Ich möchte daher an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen und mich bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Mein Dank gilt Frau Dr. med. Heike Schmidt, Frau Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Simm. Sie boten mir Raum und Zeit für die Entwicklung der Forschungsfrage und standen mir bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und wissenschaftlich wie methodische Anmerkungen unterstützend zur Seite.

Für vielfältige Unterstützung bin ich besonders Frau Dr.med. Heike Schmidt aus dem Institut der Gesundheits- und Pflegewissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg verbunden. Ich bedanke mich für die Zeit zahlreicher und unermüdlicher fachlicher Gespräche und Anmerkungen. Auf dem Weg zur fertigen Arbeit standen Sie meinen eigenen Aspekten und Ansätzen immer offen gegenüber und leiteten mich durch konstruktive Kritik. Ich danke Ihnen recht herzlich für Ihre Geduld und wertvolle Unterstützung während der gesamten Zeit des Zusammenarbeitens sowie die Möglichkeit der Präsentation meiner Ergebnisse zum Forschungstag der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2018 und bei den gemeinsamen Treffen im Rahmen des Doktoranden-Seminars.

Ich danke Herrn PhD Johannes Horn für die intensiven und geduldigen Gespräche im Rahmen der statistischen Beratung.

Ich danke allen Mitarbeitern und Mitwirkenden an der PIVOG-Studie für die Erhebung und Bereitstellung der Daten.

Mein Dank gilt meiner Familie, Freunden und Kollegen, die diese Arbeit in allen Phasen mit jeder möglichen Unterstützung bedacht haben und immer ein offenes Ohr für meine Gedanken und Nöte hatten.

Lieber Karl, lieber Moritz, liebe Eltern, lieber Bruder, liebe Oma mein besonderer Dank gilt euch für eure unermüdliche Stärkung und Motivation. Ohne euch wäre diese Arbeit so nicht umsetzbar gewesen.