

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluss von Chemotherapie induzierter Polyneuropathie auf das Sturzrisiko –
eine Beobachtungsstudie über sechs Monate

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Melanie Galliardt
aus Brakel/Westfalen

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 07.12.2021

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
2 TABELLENVERZEICHNIS.....	7
3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
4 ZIEL DER DISSERTATION	9
5 LITERATURDISKUSSION.....	11
5.1 STURZ	11
5.1.1 <i>Epidemiologie.....</i>	<i>11</i>
5.1.2 <i>Sturzarten.....</i>	<i>11</i>
5.1.3 <i>Sturzablauf.....</i>	<i>12</i>
5.1.4 <i>Sturzfolgen</i>	<i>13</i>
5.1.5 <i>Gleichgewicht und Haltungskontrolle.....</i>	<i>15</i>
5.1.6 <i>Sturzrisikofaktoren.....</i>	<i>17</i>
5.2 EVALUATION STURZRISIKO	23
5.2.1 <i>Sturz-Assessment.....</i>	<i>23</i>
5.2.2 <i>Sturzrisiko-Assessment</i>	<i>23</i>
5.3 POLYNEUROPATHIEN	27
5.3.1 <i>Definition.....</i>	<i>27</i>
5.3.2 <i>Leitsymptome und klinische Befunde</i>	<i>27</i>
5.3.3 <i>PNP als Sturzrisikofaktor.....</i>	<i>29</i>
5.4 CHEMOTHERAPIE INDUZIERTER PERIPHERER NEUROPATHIE	30
5.4.1 <i>Oxaliplatin</i>	<i>31</i>
5.4.2 <i>CIPN Assessment.....</i>	<i>33</i>
5.4.3 <i>CIPN und Sturzrisiko.....</i>	<i>34</i>
5.5 DERZEITIGER FORSCHUNGSSTAND UND BESTEHENDE FORSCHUNGSLÜCKE.....	35
6 PROBANDEN UND METHODEN.....	37
6.1 PROBANDEN	37
6.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF	40
6.3 METHODEN	40
6.3.1 <i>Anamnese der Sturzrisikofaktoren.....</i>	<i>40</i>
6.3.2 <i>Klinische Mobilitäts- und Gleichgewichtstests.....</i>	<i>41</i>
6.3.3 <i>Fragebögen</i>	<i>42</i>
6.3.4 <i>Klinisch neurologische Untersuchung</i>	<i>43</i>
7 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	46

7.1	KONFIRMATORISCHE FRAGESTELLUNG	46
7.2	EXPLORATIVE FRAGESTELLUNG	47
7.2.1	<i>Verlaufsbeobachtung der Risikofaktoren über drei und sechs Monate.....</i>	<i>47</i>
7.2.2	<i>Risikofaktorenvergleich der Studienvollender und vorzeitig ausgeschiedenen Teilnehmer zu Studienbeginn</i>	<i>47</i>
8	ERGEBNISSE.....	49
8.1	DESKRIPTIVE STATISTIK	49
8.1.1	<i>Sturzrisikoprofil der Gesamtkohorte vor Chemotherapiebeginn.....</i>	<i>49</i>
8.1.2	<i>Kumulative Chemotherapiedosis gestürzter Probanden nach drei Monaten.....</i>	<i>52</i>
8.2	EXPLORATIVE FRAGESTELLUNG	53
8.3	KONFIRMATORISCHE DATENANALYSE	64
8.3.1	<i>Zusammenhangsanalyse Chemotherapie und Sturzrisikoänderung innerhalb von zwölf Wochen 64</i>	
8.3.2	<i>Zusammenhangsanalyse Polyneuropathie (CIPN) und Sturzrisiko innerhalb von zwölf Wochen 65</i>	
9	ERGEBNISDISKUSSION.....	66
9.1	STURZRISIKO (TINETTI) UND CHEMOTHERAPIEDOSIS.....	66
9.2	STURZRISIKO UND CIPN	67
9.3	STURZRATE UND CHEMOTHERAPIEDOSIS.....	67
9.4	METHODIK STURZRISIKOTEST (TINETTI TEST).....	68
9.5	NEUROPATHIEN	70
9.6	STUDIENDESIGN	73
9.7	PROBANDENMERKMALE	74
9.8	STÜRZE.....	75
9.8.1	<i>Situative Sturfaktoren.....</i>	<i>78</i>
9.9	KRAFT-, MOBILITÄTS- UND AKTIVITÄTSSCORES.....	80
9.9.1	<i>Timed up and Go Test (TUG)</i>	<i>80</i>
9.9.2	<i>Chair Rising Test (CRT).....</i>	<i>81</i>
9.9.3	<i>Physical Activity Scale of the Elderly (PASE).....</i>	<i>82</i>
9.10	LIMITATIONEN DER STUDIE	87
10	SCHLUSSFOLGERUNG	89
11	LITERATURVERZEICHNIS	92
12	ANHANG	114
13	DANKSAGUNG	125
14	LEBENS LAUF.....	126

1 Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of daily life
AGS	American Geriatrics Society
BMI	Body Mass Index
CIPN	Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie
CRT	Chair Rising Test
FES-I	Falls Efficacy Scale-Internationale Version
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
IRR	Inzidenzrate
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LL	Leitlinien
MFP	Muskelfunktionsprüfung
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NDS	Neuropathie Defizit Score
NRS	Numerische Rating Skala
OR	Odds Ratio
PASE	Physical Activity Scale of the Elderly
PNP	Polyneuropathie
POMA	Performance Oriented Mobility Assessment
QST	Quantitativ Sensorische Testung
r	Korrelationskoeffizient
RR	Relative Risikoreduktion
SD	Standardabweichung

SSEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
SS(N)RI	Selektive Serotonin (Noradrenalin) Reuptake Inhibitoren
TNS	Total Neuropathie Score
TUG	Timed up and Go Test
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sturzarten nach Runge (2006)	12
Tabelle 2: Sturzphasen nach Tideiksaar (2008)	12
Tabelle 3: Sturzrisikofaktoren nach der AGS (2001)	18
Tabelle 4: Sturzassoziierte Medikamente (nach EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs)	22
Tabelle 5: Risikoprofil der Gesamtkohorte zu Studienbeginn	50
Tabelle 6: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Demographie zu Studienbeginn	57
Tabelle 7: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Häufigkeitsunterschiede Risikofaktoren zu Studienbeginn	57
Tabelle 8: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Unterschiede Test cut offs zu Studienbeginn	58
Tabelle 9: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Unterschiede absoluter Testscores zu Studienbeginn	58

3 Abbildungsverzeichnis

Flussdiagramm 1: Studienablauf	39
Abb. 1: Gestürzte Teilnehmer innerhalb von drei Monaten in Abhängigkeit von der Studienteilnahme	52
Abb. 2: PASE (Physical Activity Scale for the Elderly)	59
Abb. 3: Chair Rising Test	60
Abb. 4: TUG (Timed up and Go-Test)	60
Abb. 5: FES-I (Fall Efficacy Scale-International)	61
Abb. 6: HADS-A (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Angst	61
Abb. 7: HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Depressivität	62
Abb. 8: NDS (Neuropathie Defizit Score)	62
Abb. 9: Tinetti Test	63
Abb. 10: Streudiagramm zur Korrelation Sturzrisiko und Chemotherapie	64
Abb. 11: Streudiagramm zur Korrelation Sturzrisiko und Polyneuropathie	65

4 Ziel der Dissertation

Die Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN) ist einer der häufigsten Nebeneffekte in der zytostatischen Behandlung onkologischer Patienten. Die neurotoxischen Wirkungen von Medikamenten in der Krebstherapie verursachen dabei eine neuronale Schädigung, dessen Intensität durch die Substanz, Dosis, Applikationsmodus und die individuellen Risikofaktoren des Patienten moduliert wird (1).

Dieser Pathomechanismus äußert sich klinisch in einer sensorischen oder gemischt sensorimotorischen peripheren Neuropathie. Das Zytostatikum Oxaliplatin verursacht beispielsweise klassische Symptome wie Parästhesien, Schmerz, sensorische Ataxie, die zu einer funktionellen Beeinträchtigung führen. Der Schweregrad der Symptome korreliert mit der kumulativen Wirkstoffdosis und persistiert in der Regel für Monate bis Jahre nach Therapieende (2).

Gut erforscht sind bisher die Auswirkungen der oben genannten sensiblen Defizite auf die Gleichgewichtsreaktionen der betroffenen Patienten. Klinisch präsentiert sich diese Problematik in Störungen des Ganges und der posturalen Stabilität (3). Die signifikant erhöhte Sturzrate bei Patienten mit bekannter Polyneuropathie unterschiedlicher Genese ist Ausdruck eines gestörten Gleichgewichtssystems (4, 5). Klinische Studien berichten über eine doppelt so hohe Sturzrate bei Personen mit neurologischer Grunderkrankung gegenüber einer altersentsprechenden Vergleichsgruppe (6). Ältere Menschen über 65 Jahre sind zwar nicht geringer sturzgefährdet als Jüngere, allerdings nimmt der Anteil von Sturzunfällen mit schweren Folgen (Frakturen, Krankenhauseinweisungen) im Alter zu (7). Eine relevante Erkenntnis aus der Altersforschung ist, dass Stürze kein zufälliges oder unvorhersehbares Ereignis, sondern viel mehr Ausdruck eines multifaktoriellen Geschehens sind. In der Literatur zur Sturzevaluation im Alter (> 65 Jahre) wird zwischen intrinsischen und extrinsischen Risikofaktoren unterschieden. Zu Erstgenannten zählen das Alter, Geschlecht, Morbidität, Gang- und Gleichgewichtseinschränkungen, visuelle und sensorische Defizite, Blasenfunktionsstörungen und positive Sturzanamnese. Äußere Parameter sind das Lebensumfeld, Medikation und deren Nebenwirkungen, Hilfsmiteleinsetz und Schuhwerk (6).

Etwa ein Drittel aller über 65-Jährigen noch selbstständig lebenden Senioren stürzen mindestens einmal pro Jahr. In der Altersgruppe über 80-Jährigen sind es mehr als die Hälfte mit zum Teil fatalen Folgen (6). Die oft bleibenden Funktionseinbußen mit

erhöhter Pflegebedürftigkeit stellen eine große Belastung für den Betroffenen selbst, Angehörige und das Gesundheitswesen dar. Daher ist es in der Entwicklung valider klinischer Assessments unter Berücksichtigung funktioneller Tests und Fragebögen das wichtigste Ziel, Stürze zu verhindern und Risikogruppen frühzeitig zu erfassen.

Bei Personen mit Tumorerkrankungen handelt es sich häufig um eine ähnliche Risikogruppe aus älteren, multimorbiden Menschen. Unklar ist jedoch, in welchem Ausmaß die toxischen sensomotorischen Nebenwirkungen von Zytostatika, die Mobilität und das Sturzrisiko im frühen Behandlungszyklus beeinflussen.

In der Literatur wird dieser Frage nahezu ausschließlich in stichprobenartigen, retrospektiven Erhebungen nachgegangen. Beispielhaft zu nennen ist die Studie von Toftthagen (2012), die kumulative Dosis und Dauer des Zytostatikums, Schweregrad der CIPN, Gleichgewichts- und Muskelkräfteinbußen einmalig während der chemotherapeutischen Behandlung mithilfe eines Selbsteinschätzungsbogen erfasst und hieraus eine Risikoeinschätzung vornimmt (8). Es gibt bisher keine Untersuchungen zum dynamischen Verlauf des Sturzrisikos während eines mehrmonatigen chemotherapeutischen Behandlungsregimes in Korrelation zum sich verändernden Schweregrad einer CIPN. Hier möchte die vorliegende prospektive Kohortenanalyse onkologischer Probanden unter oxaliplatin-basierter Chemotherapie neue Erkenntnisse liefern.

5 Literaturdiskussion

5.1 Sturz

5.1.1 Epidemiologie

Epidemiologische Erhebungen zum Thema Sturz im Erwachsenenalter lassen sich lediglich indirekt aus jährlich veröffentlichten nationalen Unfall- oder Todesregistern ermitteln (9). Laut der bevölkerungsrepräsentativen Befragung »Gesundheit in Deutschland aktuell« (2010) geben ca. 2,6% aller Erwachsenen einen Unfall durch Sturz innerhalb von zwölf Monaten an. Die höchste Prävalenz von ärztlich versorgten Sturzunfällen findet sich in der Altersgruppe der 18- bis 29-jährigen Männer (5,3%) aufgrund beruflicher oder verhaltensbezogener Risiken (7).

Aus den Auswertungen des Robert Koch-Instituts geht hervor, dass in der Altersgruppe der über 65-Jährigen jeder 3. Mensch einen Sturz innerhalb eines Jahres erleidet (6). Bewohner einer Pflege- oder Heimeinrichtung haben im selben Alter sogar eine dreifach höhere Sturzrate (10). Ähnlich hohe Prävalenzen ergeben sich für Senioren in stationärer Krankenhausbehandlung (11). Im Alter von 80 Jahren ist schon jeder zweite Mensch einmal gestürzt und das Risiko innerhalb eines Jahres erneut zu stürzen liegt für diese Altersgruppe bei ca. 60 % (12).

Neben den individuellen physischen und psychischen Folgen eines Sturzes für die betroffene Person, sind die wirtschaftlichen Konsequenzen erheblich. Zwar ist eine unmittelbare Erhebung sturzassoziierter Kosten für die deutsche Bevölkerung ist kaum möglich, aber allein die geschätzten direkten Behandlungskosten der über 100.000 Schenkelhalsfrakturen/Jahr liegen bei circa 2,5 Milliarden Euro (13) mit pro Kopf-Kosten von ca. 7270 Euro (14). Sturzassoziierte Langzeitkosten, z.B. durch eingeschränkte Selbstversorgung, führen zu etwa 6% aller Gesundheitsausgaben in der geriatrischen Bevölkerungsgruppe (15).

5.1.2 Sturzarten

Runge (2006) (16) unterscheidet die verschiedenen Typen eines Sturzes in Abhängigkeit von auslösenden Faktoren oder zugrundeliegenden Pathomechanismen (Tab.1).

Tabelle 1: Sturzarten nach Runge (2006)

Sturzart	Genese
Extrinsisch	Krafteinwirkung von außen: Sport- oder Verkehrsunfälle, Hindernisse und Stolpern
Synkopal	Kurzzeitige Bewusstseinsminderung oder –verlust aufgrund vorübergehender globaler zerebraler Minderperfusion
Intrinsisch lokomotorisch	Alters- oder krankheitsbedingt eingeschränkte Haltungs- und Gleichgewichtskontrolle

5.1.3 Sturzablauf

Viele Autoren bedienen sich biomechanischer Überlegungen als Erklärungsmodell des Sturzes. Tideiksaar (2008) teilt das Ereignis in einer zeitliche Abfolge von drei Phasen (17) (siehe Tab.2).

Tabelle 2: Sturzphasen nach Tideiksaar (2008)

1. Ausgangsereignis: Verschiebung der Standfläche	durch äußere (nasse Böden, Teppichkanten oder Kabel (18) oder verhaltensassoziierte Faktoren (z.B. Transfer) tritt der Körperschwerpunkt außerhalb der Unterstützungsfläche Typische Auslöser: inkorrekte Gewichtsverlagerung, Stolpern oder Verlust einer Halte- oder Stützvorrichtung (19)
2. Verlust des stabilen oder dynamischen Gleichgewichts	Versagen folgender Mechanismen: a) rechtzeitige Korrektur/ Erweiterung der Unterstützungsfläche

	b) Rasche Aktivierung antigravitativ wirksamer Muskelgruppen (19)
3. Aufprall	Krafteinwirkung zwischen 3000 und 10000 Newton auf kontaktaufnehmendes Körperteil (16) Erhöhtes Verletzungsrisiko durch altersbedingt verringerte Schutzmechanismen (Streckreflexe/Haltereflexe) (20)

5.1.4 Sturzfolgen

5.1.4.1 Mortalität

Sturzbedingte Verletzungen und Sterberaten werden jährlich in bevölkerungsweiten Erhebungen national und international festgehalten (21). Laut dem statistischen Bundesamt waren im Jahr 2014 15,8/100.000 Sterbefällen in Deutschland auf Stürze zurückzuführen und gelten als 5. häufigste Todesursache (22). 91% aller Stürze mit Todesfolge betreffen geriatrische Personen über 65 Jahre.

In der altersabhängigen Betrachtung finden sich Stürze als Unfallgeschehen mit Stufen, Treppen oder Leitern eher bei jüngeren Menschen, ein Sturz auf ebener Fläche durch Abgleiten, Straucheln oder Stolpern prozentual im höheren Lebensalter.

Ebenso zu berücksichtigen ist die indirekte Mortalitätsrate durch Komplikationen (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie) infolge von Immobilisierung oder notwendiger medizinischer Interventionen. Die zehnpromtente perioperative Letalität proximaler Femurfrakturen, einer häufigen Sturzfolgeverletzung (23), untermauert die weitreichenden Auswirkungen des zunächst bagatellhaft anmutenden Geschehens.

5.1.4.2 Morbidität

Ein Drittel aller nichttödlichen Unfälle im Erwachsenenalter in Deutschland sind durch einen Sturz verursacht (7). Die bevölkerungsbasierten Erhebungen des Robert Koch-Instituts (2013) zeigen zudem klar einen altersabhängigen und geschlechtsspezifischen Trend für Sturzunfälle mit höheren Inzidenzen bei Frauen (38,0 %) als bei Männern (24,8 %). Ab einem Alter von 70 Jahren sind die Hälfte aller Unfälle bei Männern und 60% aller Unfälle bei gleichaltrigen Frauen auf Stürze

zurückzuführen. In dieser Altersgruppe führen ein Drittel aller Sturzunfälle zu Frakturen (34,4%) oder zu einem Krankenhausaufenthalt (26,8%) (7). 95% aller hüftgelenksnahen Frakturen sind auf einen Sturz zurückzuführen (24). Klinische Erhebungen zum Risikoprofil von Personen, die eine hüftgelenksnahe Fraktur erlitten haben, fanden Faktoren, die per se ein erhöhtes Sturzrisiko darstellen, wie muskuläre Dysfunktion der unteren Extremitäten, neurologische Auffälligkeiten, sedierende Medikation und Sehbeeinträchtigung (25, 26).

In 40% der Fälle sind sturzbedingte Verletzungen Auslöser für längere Pflegebedürftigkeit im stationären Setting (27). Lediglich 15% gestürzter Älterer mit konsekutiver hüftgelenksnaher Fraktur können später selbständig ohne Gehhilfe gehen und nur 47% erlangen ihr präoperatives Aktivitätslevel zurück (28).

5.1.4.3 Psychische Folgen

Die angstvolle Verarbeitung eines Sturzes ist in der Literatur bekannt als sogenanntes „post fall anxiety syndrome“: aus verletzungsbedingter Immobilität stellen sich körperlichen Folgen (reduzierte Muskelkraft, Koordination und Beweglichkeit) und psychosoziale Konsequenzen (reduziertes Selbstvertrauen, Gefühl zunehmender Gebrechlichkeit und Unsicherheit, sozialer Rückzug) ein (54). In der Übersichtsarbeit von Scheffer et al. (2008) rangierte die Prävalenz sturzassoziierter Angst in 28 erfassten Studien bei selbstständig lebenden Senioren zwischen 3% und 85%, davon insbesondere bei Hochbetagten und positiver Sturzanamnese (29). Auch langfristig lassen sich depressive und ängstliche Symptome feststellen (30). In der vergleichenden Studie von Martin (2005) nahmen Frauen mit ängstlicher Symptomatik das Gesundheitssystem (Hausarztkonsultation, stationäre Behandlung) im zwölfmonatigen Zeitraum sechsfach häufiger in Anspruch (OR = 5.99; 95%-KI 3.0-12.1) als Frauen, die keine Bedenken zu Stürzen im Alltag äußerten (31). Einheitlich beschreibt die Literatur die reduzierte Lebensqualität betroffener Personen (32, 33), die sich klinisch z.B. in der reduzierten Schrittmenge pro Tag oder Aktivitäten bei Tageslicht messen lässt (34).

5.1.5 Gleichgewicht und Haltungskontrolle

5.1.5.1 Physiologische Grundlagen

Shumway-Cook und Woollacott (1986) verstehen unter Gleichgewicht die Fähigkeit zur Kontrolle der Körperposition im Raum mit dem Ziel, posturale Stabilität und Orientierung aufrechtzuerhalten (35).

Die Posturale Stabilität (Haltungskontrolle) ermöglicht es die Kontrolle des Körperschwerpunkts innerhalb der Unterstützungsfläche zu sichern. Die posturale Orientierung gilt als zweite Komponente, um die Position und Stellungsänderung der einzelnen Körperabschnitte zueinander und im Raum wahrzunehmen und zum vertikalen Bezugssystem (Schwerkraft) auszurichten. So kann der Mensch in Interaktion mit der Umwelt treten, beispielsweise um sich vorzubeugen und einen Gegenstand zu ergreifen.

Die Koordination findet als hochkomplexer und permanenter Handlungsprozess des neuronalen Systems auf peripherer und zentraler Ebene statt. Das sensomotorische System beinhaltet einen afferenten Schenkel zur permanenten Wahrnehmung und Integration von außen auf den Körper einwirkender Kräfte durch optische, vestibuläre, propriozeptive und taktile periphere Rezeptororgane und einen efferenten Schenkel zur Verarbeitung und Aktivierung körpereigener, entgegenwirkenden Kräfte in Form von Muskelaktivität.

Auf peripherer Ebene erfolgt:

- 1) Die visuelle Reizverarbeitung informiert über Stellung des Körpers im Raum und erfasst über Erkennen des Horizonts das Umfeld in ein Bezugssystem „unten“ und „oben“.
- 2) Das vestibuläre System im Innenohr erfasst Drehbewegungen und lineare Bewegungen (Beschleunigen, Abbremsen) des Körpers im Raum.
- 3) Das periphere sensomotorische System, u.a. Tast- und Mechanorezeptoren in Haut, Muskeln, Gelenken und Sehnen, erfasst Stellung, Druck- und Zugkräfte muskuloskelettal.
- 4) Die ständige efferente Reizgenerierung führt zu statischer und dynamischer Muskelaktivität. Statische Kokontraktion gelenkübergreifender Muskelgruppen sichern

die Haltungskontrolle, dynamische Reaktions- und Bewegungsmuster sorgen beispielsweise für reaktiven Gleichgewichtsausgleich, z.B. als Ausfallschritt (36, 37).

Auf zentraler Ebene wird die motorische Antwort entweder auf direktem Weg (spinaler Reflexbogen) gebahnt oder über supraspinale Bereiche, wie Kleinhirn, Hirnstamm und Kortex, die wiederum die periphere Bewegungsabfolge aktivieren oder hemmen, moduliert (38).

5.1.5.2 Pathophysiologische Mechanismen

Störungen der zentralen Verarbeitung unterliegen in der Regel systemischen Pathologien, wie vaskulären Prozessen oder neurodegenerativem Umbau, die sich bildmorphologisch u.a. in der Volumenreduktion gleichgewichtsregulierender Hirnareale darstellen (39).

Insbesondere bei Polyneuropathien mit resultierender Beeinträchtigung des peripheren sensomotorischen und autonomen Nervensystems besteht ein erhöhtes Sturzrisiko (5).

Klinisch zeigen sich Störungen der posturalen Kontrolle in der größeren Amplitude der Körperschwankungen in Ruhe bzw. bei posturalen Reaktionen (40, 41), in reduzierter Gehgeschwindigkeit (42) oder Gangbildvariationen (breitbasiger Gang, verminderte Schrittlänge und Kadenz, längere Dauer der Doppelstandphase, vorgebeugte, starre Rumpfhaltung, verminderter Armschwung, herabgesetzte Fußgelenksbeweglichkeit, Knie- und Hüftrotation) (3).

Physiologisch sind diskrete kontinuierliche Schwankungen um den Körperschwerpunkt zum Erhalt des Gleichgewichts. Diese Bewegungen werden bei intaktem sensomotorischem System über Aktivierung der fußgelenkstabilisierenden Muskulatur ausgelöst (Fußgelenksstrategie) (43). Bei kleiner oder unebener Unterstützungsfläche kommt vermehrt die sogenannte Hüftgelenksstrategie zum Einsatz. Der Körper gleicht hier biomechanisch einem Pendel mit zwei Elementen und dem Hüftgelenk als Drehpunkt. Sowohl die Rumpf- als auch die Beinmuskulatur richten über entgegengesetzte Bewegungsrichtungen oder statische Muskelkontraktionen den Körper innerhalb der Unterstützungsfläche neu aus. Verlässt der Körperschwerpunkt dennoch die Unterstützungsfläche, wird über die Schrittstrategie (Ausfallschritt) die Unterstützungsfläche verlagert bzw. erweitert.

Während jüngere Menschen mit intakten propriozeptiven Fähigkeiten Abweichungen des Körperschwerpunkts über die Fußgelenkstrategie ausgleichen (anterior-posteriore Schwankungen), weichen ältere Menschen und/oder Personen mit sensomotorischen Einschränkungen eher auf die Hüftgelenkstrategie aus (44). Hierfür ist jedoch die rasche Kraftentwicklung der gelenkstabilisierenden Muskeln erforderlich sowie eine möglichst ausreichende Gelenkbeweglichkeit und -propriozeption, um Körpersegmente neu und sicher zu positionieren. Tatsächlich reduziert sich die Muskelmasse und -kraftentwicklung unterschiedlicher Muskelgruppen zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr erheblich (45). Morphologischen Veränderungen durch arthrotische Prozesse und verstärkte Koaktivierung agonistischer und antagonistischer Muskeln erhöhen die Gelenksteifigkeit (46, 47), was die Reaktionsfähigkeit älterer Personen vermindert. Im Sturzrisikoassessment fallen entsprechende Gangvariationsuntersuchungen, Gleichgewichts- und Mobilitätstests pathologisch aus (48-51) und korrelieren mit einer positiven Sturzbiographie (52).

In ihrer Übersichtsarbeit weisen Muir et al. (2010) auf den prädiktiven Vorhersagewert auffälliger dynamischer und statischer Balancetests des alten Menschen bezüglich eines erhöhten Sturzrisikos hin (53).

5.1.6 Sturzrisikofaktoren

In der Sturzforschung werden die unterschiedlichen Mechanismen und Pathologien, die zum Sturzgeschehen beitragen, als intrinsische und extrinsische Sturzrisikofaktoren klassifiziert (6). Für wissenschaftliche Fragestellungen ist so eine differenzierte Betrachtung des multifaktoriellen Sturzgeschehens möglich (54).

Individuelle Wirkfaktoren, die zu Beeinträchtigungen verschiedener Organ- oder Funktionssysteme führen und gleichsam äußere Bedingungen (exogen, situativ und iatrogen) wurden in zahlreichen Studien untersucht und bestätigt (55, 56).

Intrinsische Risikofaktoren beziehen sich auf das Individuum und betreffen Grunderkrankungen, den kognitiven und physischen Status einer Person. Auch biologische Determinanten wie das Alter oder das Geschlecht beeinflussen das persönliche Risikoprofil des Einzelnen (57).

Extrinsische Risikofaktoren finden sich im individuellen Umfeld (z.B. Wohnsituation einschließlich Stolperfallen, Beleuchtungsdefizite) und Verhalten (unpassendes Schuhwerk) der gefährdeten Personen. Auch medizinische Maßnahmen, wie

Medikamenteneinnahme und Hilfsmittel (Gehhilfen) gehören zu den von außen einwirkenden Bedingungen.

Eine klare Trennung oder Gewichtung der einzelnen Merkmale ist nicht möglich, vielmehr ergeben sich kumulative Effekte durch das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren. Personen mit vier oder mehr Risikofaktoren stürzen mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% innerhalb eines Jahres (24).

Eine Übersicht über die wichtigsten Sturzrisikofaktoren findet sich in der Leitlinie der American Geriatric Society (2001) (15):

Tabelle 3: Sturzrisikofaktoren nach der AGS (2001)

Risikofaktor	Signifikanz*	RR/OR**	Range
Muskelfizite	11/11	4,4	1,5-10,3
Sturzbiographie	12/13	3,0	1,7-7,0
Gangstörungen	10/12	2,9	1,3-5,6
Gleichgewichtsdefizite	8/12	2,9	1,6-5,4
Gebrauch Gehhilfen	8/8	2,6	1,2-4,6
Seheinschränkungen	6/12	2,5	1,6-3,5
Arthritis	3/7	2,4	1,9-2,9
eingeschränkte ADL	8/9	2,3	1,5-3,1
Depression	3/6	2,2	1,7-2,5
kognitive Einschränkungen	4/11	1,8	1,0-2,3
Alter > 80J	5/8	1,7	1,1-2,5

* Signifikanter RF innerhalb der zugrundeliegenden Studien

** Relatives Risiko gemittelt über alle ausgewerteten Studien

Die in dieser Auswertung betrachtete Kohorte tumorerkrankter Personen unterliegt grundsätzlich einem ähnlichen Risikoprofil wie Personen mit multiplen und/oder chronischen Systemerkrankungen.

Im Folgenden werden die für die vorliegende Studienkohorte relevanten Risikofaktoren näher erläutert. Typische geriatrische Sturzrisikofaktoren wie mangelhaftes Schuhwerk (127), Inkontinenz (82), ungünstige Umgebungsfaktoren durch Teppichböden, Kabel, Lichtverhältnisse (75) sind in der hier untersuchten Studienpopulation aufgrund untergeordneter Relevanz nicht weiter ausgeführt. Der Risikofaktor kognitive Einschränkungen (58) führte bereits zu Studienbeginn als

potentielle Störvariable des Untersuchungsablaufs und -verständnis zum Studienausschluss der betroffenen Personen.

5.1.6.1 Intrinsische Risikofaktoren

Geschlecht

Das weibliche Geschlecht scheint ein unabhängiger Risikofaktor für Sturzereignisse zu sein (59). Die Übersichtsarbeit von Deandrea et al. (60) fand in 74 prospektiven Studien aus den Jahren 1988 bis 2009 zusammengefasst für Frauen ein moderat erhöhtes Risiko (OR = 1,3; 95%-KI 1,18-1,42) sowohl für einmalige als auch wiederholte Stürze. Betagte Frauen stürzen doppelt so häufig wie Männer (OR = 2.1; 95%-KI 1.0-4.4) (61). In einer großangelegten Kohortenanalyse Krebserkrankter (n = 65311) trugen Frauen in den ersten zwölf Monaten ihrer Chemotherapie häufiger sturzbedingte Verletzungen davon als Männer (OR = 1,66; 95%-KI 1.54-1.79) (62). Eine wichtige Rolle für die erhöhte Verletzungsrate bei Frauen ist das geschlechtsabhängig unterschiedliche Osteoporoserisiko im fortgeschrittenen Lebensalter (63). Es herrschen aber auch hinsichtlich der Begleitumstände und risikoassoziierter Verhaltensweisen signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede: mit dem weiblichen Geschlecht sind innerhäusliche Stürze assoziiert, während außerhäusliche Stürze in Verbindung mit handwerklichen Tätigkeiten eher bei männlichen Senioren zu finden sind (64).

Anämie

Die WHO definiert eine Serum-Hämoglobin Konzentration <12g/dl bei Frauen und <13g/dl bei Männern als Anämie (65). Ein US-amerikanische epidemiologische Erhebung zeigte den Zusammenhang zwischen dem Anämieschweregrad und der Sturzgefährdung selbstständig lebender Männer und Frauen auf (66).

Mehr als die Hälfte der Krebspatienten entwickeln infolge ihrer Erkrankung eine behandlungsbedürftige Anämie (67). Gerade bei Personen mit kolorektaler Tumordiagnose finden sich hohe Prävalenzen tumorassoziierter Anämie mit signifikant verschlechtertem Behandlungsergebnis (68). Zytostatika sind durch Myelosuppression die häufigste Ursache einer klinisch relevanten Anämie. Bei intensiven, hochdosierten Chemotherapie-Regimen sind bis zu 100 Prozent der Patienten von dieser toxischen Nebenwirkung betroffen (67). Klinisch finden sich Antriebslosigkeit, Kraftverlust, Müdigkeit, Schwindel, Konzentrationsschwäche,

Kopfschmerzen und Dyspnoe (69). In der Literatur eindeutig beschrieben ist der Zusammenhang von anämischen Blutbildveränderungen bei Krebserkrankten, funktionellen Defiziten und reduzierten Alltagsaktivitäten (OR = 2.40, 95%-KI 1.61-3.59) (70-72).

Visuelle Defizite

Bewegungsanalysen zeigen, dass ein verminderter Visus mit einer größeren Schwankamplitude des Körpers, einem Zeichen für eine beeinträchtigte Gleichgewichtsfähigkeit, einhergeht (73-75) und ein unabhängiger Risikofaktor für einen Sturz und Hüftfrakturen ist (76, 77). Dies wird beim Hinzukommen von anderen sensorischen Defiziten noch erhöht, wie Kulmana et al. (2009) in einer prospektiven Kohortenstudie für die Merkmale eingeschränkte Sehschärfe, Hören und Balancefähigkeit zeigen konnten (78). Als klinisch relevante Konsequenz konnten Visus korrigierende Operationen als signifikanter Wirkfaktor in der Sturzprävention nachgewiesen werden (79, 80).

Muskuläre Schwäche

Epidemiologische Studien zeigen einen altersabhängigen Verlust von durchschnittlich 40% der Querschnittsmuskelfläche und 50% der Muskelkraft beim alten Menschen gegenüber Jüngeren (81). Morphologisch sind vor allem die schnell kontrahierenden Typ-2 Muskelfasern betroffen (82). Es findet sowohl ein quantitativer Abbau dieser Fasern und deren zugeordneter Motorneuroneinheiten statt als auch ein qualitativer Umbau in Fett- und Bindegewebe (83). Multiple Faktoren nehmen hierauf Einfluss, wie die altersabhängig reduzierte körperliche Aktivität, Malnutrition, Abnahme anaboler Hormone und Zunahme kataboler Zytokinaktivitäten (IL-6, IL-1, TNF), welche auch bei chronisch inflammatorischen Prozessen relevant sind (47). Janssen et al. (46) erhoben in ihrer Fallkontrollstudie bei geriatrischen Männern und Frauen mit Sarkopenie die doppelte bzw. dreifache Wahrscheinlichkeit funktioneller Beeinträchtigung und körperlicher Einschränkung gegenüber einer altersgleichen Kontrollkohorte mit normaler Muskelmasse. Andere Studie untersuchten die Merkmale reduzierte Muskelquerschnittsfläche (OR = 1,9) und Muskelkraftentwicklung der Knieextensoren (OR = 2,02), sowie Zunahme des Muskelfettgehalts (OR = 1,92) in Zusammenhang mit Mobilitätseinschränkungen und Sturzraten (84-86).

Die Oxaliplatin Therapie und Folgeerscheinungen sind relevante Risikofaktoren für Immobilität (OR = 3.71, 95%-KI = 1.06-13.03, p = 0.041), körperliche Einschränkungen

und Stürze (87). Onkologische Kohortenstudien untersuchen den Zusammenhang von Stürzen und reduzierter körperlicher Verfassung anhand klinischer Muskelkraftmessungen, z.B. der Oberschenkelmuskulatur, nach (88).

Sturzbiographie

Eine positive Sturzanamnese gilt als hochgradiger Risikofaktor insbesondere für Altenheimbewohner (OR = 3.04; 95%-KI = 2.12-4.41) und ältere Menschen in stationärer Akutbehandlung (OR = 2.85; 95%-KI = 1.14-7.15) (89). Auch im ambulanten onkologischen Behandlungssetting können vorausgegangene Stürze als Gefährdungshinweis gewertet werden (90).

5.1.6.2 Externe Sturzrisikofaktoren

Medikamente

Polypharmazie wird definiert als Einnahme von mehr als vier Medikamenten und gilt als unabhängiger Sturzrisikofaktor (91). Maggiore's Übersichtsarbeit zu Polypharmazie bei Krebserkrankten (2010) hebt hervor, dass diese Patientengruppe ohnehin durch die zytostatische Behandlung vulnerabler gegenüber unerwünschten Arzneimittelinteraktionen ist und besonders häufig ungünstigen Wirkstoffkombinationen ausgesetzt ist (92).

Die Probanden der geplanten Beobachtungsstudie werden neben ihrem Oxaliplatin-Regime auf häufig eingesetzte Arzneimittelklassen hin kontrolliert, wie sie in der folgenden Tabelle der niederländischen Arbeitsgruppe „EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs“ (93-95) zusammengefasst sind (Tab.4).

Tabelle 4: Sturzassoziierte Medikamente (nach EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs)

Wirkstoffklasse	Wirkstoffgruppe	gepoolte OR (95% KI)
Kardio-vaskulär	Schleifendiuretika	1.36 (1.17-1.57)
	Betablocker	0.88 (0.80-0.97)
	Digitalis/ Digoxin	1.60 (1.08-2.36) 2.06 (1.56-2.74)
	Statine	0.80 (0.65-0.98)
Psychopharmaka	Antipsychotika	1.54 (1.28-1.85)
	Trizyklische Antidepressiva	1.41 (1.07-1.86)
	SSRI	2.02 (1.85-2.20)
	Benzodiazepine	1.42 (1.22-1.65)
Andere	Analgetika	1.42 (0.91-2.23)
	NSAR	1.09 (0.96-1.23)
	Opiate	1.60 (1.35-1.91)
	Antikonvulsiva	1.55 (1.25-1.92)
	Parkinson-Medikamente	1.54 (0.99-2.39)

Hiervon besonders hervorzuheben sind Psychopharmaka, die ein hohes Sturzgefährdungspotential durch ihre direkte Wirkung auf die Bewusstseinslage haben (96, 97).

Gehhilfen

Der Einsatz von Hilfsmitteln wird allgemein hin zur Sicherung des Gangs und Stands genutzt, kann aber Gleichgewichtsdefizite nicht vollständig kompensieren. Etwa 30%

aller Stürze sind assoziiert mit der Nutzung von Gehhilfen unabhängig von Ort und Situation des Geschehens (98). Gehstützen, Stöcke oder Rollatoren sind Indikatoren für eingeschränkte Mobilität oder Kraft des Benutzers und als chronische Sturzgefährdung zu bewerten. Personen, die Gehhilfen zur Fortbewegung brauchen, neigen zu wiederholten Stürzen (60). Zusätzlich kann der falsche Hilfsmiteinsatz oder mangelhaftes Material (17) bestehende Gleichgewichtseinschränkungen noch verstärken. Neben den Hilfsmitteln zur Fortbewegung im Gehen weist auch die Nutzung von Rollstühlen auf eine Sturzgefährdung hin (99).

5.2 Evaluation Sturzrisiko

5.2.1 Sturz-Assessment

Da sich eine positive Sturzanamnese als signifikanter Risikofaktor erwiesen hat, wird in entsprechenden Evaluationen regulär die Sturzrate, seltener auch Umstände teilnehmender Personen, erfasst. Querschnittsstudien ermitteln Sturzereignisse retrospektiv durch Befragung der Studienteilnehmer (96). Aufwendiger erheben prospektive Beobachtungs- oder Interventionsstudien Stürze durch Sturztagebücher (5, 100), regelmäßige telefonische oder postalische Abfrage, per Hausbesuch durch geschultes Personal oder durch Videodokumentation (19, 101). Cummings weist darauf hin, dass die retrospektive Sturzanamnese mit einer Fehlerquote zwischen 13-33% durch lückenhaftes Erinnern bei Studienteilnehmern (recall-bias) behaftet ist (102). Dies trifft vor allem für Personen mit mnestischen Defiziten zu (103). Die Autoren derselben Analyse empfehlen daher bei älteren Personen wöchentliche, höchstens monatliche Anamneseintervalle.

5.2.2 Sturzrisiko-Assessment

Im klinischen Alltag eingesetzte Checklisten zur orientierenden Risikobeurteilung (z.B. Stratify-Skala) weisen eine große Variabilität hinsichtlich ihres Zeitaufwands und der prädiktiven Sensitivität (43%-100%) auf (104).

In der praktischen Mobilitätstestung werden normierte Bewegungsabfolgen vom Probanden abgerufen, die hinsichtlich ihrer Durchführungsdauer und -qualität ausgewertet werden (105-107). Besonders in der Altersforschung wurden Funktionstests entwickelt, die typische Alltagskompetenzen wie die Fähigkeit sich ohne Hilfe aus dem Sitzen zu erheben (108) oder die maximale Oberkörperverlagerung (Functional-Reach-Test) (50) überprüfen.

Andere Screeningmethoden erfolgen durch technische Messverfahren wie durch die dynamometrische Handkraftmessung (109), die Rückschlüsse auf das allgemeine Muskelkraftniveau der getesteten Person zulässt. In der Posturographie wird mittels Kraftsensoren auf einer Messplatte die Frequenz posturaler Stellreaktion analysiert oder das Abweichen des Körperschwerpunktes untersucht (110). Gangsensoren (Accelerometer) messen das durchschnittlichen Aktivitätsniveau (111) des Trägers als Sturzvorausagewert, aber auch dessen Ganggeschwindigkeit (52), -strecke, Schrittfrequenz, -länge (112), Kompensationsbewegungen und Beschleunigungsvarianz (113).

Zur Erfassung kognitiver und affektiver Beeinträchtigungen bei mobilitätsgefährdenden Komorbiditäten wie z.B. Demenz, Parkinson oder Schlaganfall werden neuropsychologische Verfahren wie der Minimal Mental Test, Dem-Tect, GDS oder Uhrentest eingesetzt (114).

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Studie eingesetzten Funktionstests genauer erörtert:

Timed up and Go Test (TUG)

Der Timed up and Go Test (TUG) kontrolliert eine alltägliche Bewegungsabfolge bestehend aus Positionswechsel und kurzer Wegstrecke und wird als klinischer Mobilitätstest u.a. im onkologischen geriatrischen Bereich angewendet (115). Aufgrund seiner einfachen Handhabung, sehr guten Test-Retest Reliabilität (ICC = 0.97-0.99) (116, 117) und guten Sensitivität und Spezifität von 87% (118) eignet sich der TUG als Verlaufsmessinstrument von Mobilitätseinschränkungen.

Tinetti Test

Der Mobilitätstest nach Tinetti wurde ursprünglich vor über 30 Jahren als Sturzrisikoscreening im geriatrischen Bereich entwickelt (119). Im Gegensatz zum TUG wird beim Tinetti Test, auch Performance Oriented Mobility Assessment (POMA) genannt, nicht nur die Dauer, sondern vor allem die Qualität der Bewegungsabfolge im Stand und Gang bewertet. In Studien an unterschiedlichen Probandenkollektiven wie z.B. Schlaganfall (120) oder Parkinson Patienten wurde der Tinetti Test als reliables und valides Werkzeug in der Bestimmung von Mobilitäts- und Gleichgewichtseinschränkungen (121) bewertet. Getestet wird eine Auswahl an lokomotorischen Fähigkeiten, die sich auch im Alltag wiederfinden.

Mit einer Sensitivität von 85% und einer mäßigen Spezifität von 56% wird im klinischen Alltag häufig der Cut-off-Wert < 21 Punkten eingesetzt, um eine Sturzgefährdung solide vorherzusagen (122). Nach entsprechender Schulung lassen sich sehr gute Übereinstimmungen in der Inter- (ICC = 0,94) und Intrarater Reliabilität (ICC = 0,92) (107) erreichen.

Die posturale Kontrolle des Stands und Gangs wird beim Tinetti Test getrennt bewertet, wodurch sich ein breites Spektrum an mobilitätseingeschränkten Personen untersuchen lässt. Durch den breiten und langjährigen Einsatz in der Sturzforschung haben sich Testvarianten entwickelt, die in der Sturzassessmentliteratur nicht immer exakt unterschieden werden bzw. deren Vergleichbarkeit erschweren (123).

Chair Rising Test (CRT)

Der Aufstehetest überprüft die Muskelkraft der unteren Extremitäten, indem die Zeitspanne für mehrmaliges Hinstellen und Absetzen erfasst wird. Wie die allgemeine Muskelkraft zeigt auch dieser klinische Test alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede (108). Die Fähigkeit sich aus eigener Kraft von einem Stuhl zu erheben, ist ein grundlegender Indikator für die unabhängige Alltagsbewältigung im Alter (124). Der CRT ist zu diesem Zweck an einem breiten Personenspektrum untersucht worden (125, 126). Der Test diskriminiert zwischen Personen mit und ohne Gleichgewichtseinschränkungen (127).

Muskuläre Schwäche ist assoziiert mit verminderter Gleichgewichtsfähigkeit (128) und alltäglicher Mobilität und erhöhten Sturzraten (86, 129, 130). In der Validierungsstudie von Whitney (2005) wurde der CRT mit anderen Balancetests verglichen und erreichte optimale Spezifität (87%) und Sensitivität (84%) für Personen unter 60 Jahren bei einem Schwellenwert von zehn Sekunden (127). In der prospektiven Studie von Xu et al. (2015) über einen Zeitraum von zwölf Monaten erwies sich ein erhöhter Score im Aufstehetest als unabhängiger Risikofaktor (RR = 1,41) für ein Sturzereignis (131). Der CRT eignet sich mit sehr guten Interrater (ICC= 0,97) und Intrarater Reliabilitäten (ICC = 0,99), sowie Test-Retest Reliabilität (ICC = 0,98) für den breiten klinischen Einsatz auch zur Verlaufskontrolle (132).

Tandemstand

Der Tandemstand untersucht die statische seitliche Balancefähigkeit und gehört zusammen mit dem Tandemgang und Einbeinstand zur klinisch neurologischen

Gleichgewichtsprüfung. Es ist bekannt, dass sich neuropathische Symptome schon früh in Gangabnormalitäten wie größerer mediolateraler Schwankamplitude des Oberkörpers bemerkbar machen (133). Altersassoziiert finden sich gehäuft seitliche Stürze (134) mit Folgeverletzungen wie hüftnahen Frakturen (63). In der vergleichenden Studie von Nevitt et al. zu Messverfahren der Haltungs- und Gleichgewichtsregulation wies die Verwendung der Tandemmanöver, hierunter gehört auch der Tandemstand und -gang, die höchsten Korrelationen zum Sturzrisiko auf (124).

Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)

Der Fragebogen „Physical Activity Scale for the Elderly“ erfasst durch Selbstauskunft das wöchentliche Aktivitätslevel über 65-jähriger, selbstständig lebender Personen. Der Bewertungsbogen berücksichtigt typische Alltagsaktivitäten wie Haushalt-, Garten- und handwerkliche Arbeiten, Sport- und Freizeitverhalten und Berufstätigkeit/Ehrenamt. In Washburns Originalarbeit überragte der PASE in der Test-Retest Reliabilität mit 0.75 (95%-KI = 0.69-0.80), untersucht in einem drei- bis siebenwöchigen Intervall, andere Aktivitätscores (135). In der Anwendung an ambulanten Krebspatienten bestätigten sich die sehr guten Ergebnisse (ICC=0.89; 95%-KI = 0.82-0.94) (136).

Die Konstrukt Validität des PASE wurde durch dessen Übereinstimmung mit funktionellen Gesundheitsparametern wie der Handkraft ($r = 0.37$), der statischen Balancefähigkeit ($r = 0.33$) und der Beinkraft ($r = 0.25$) bestätigt. Negativ korrelierte der PASE in derselben Untersuchung mit Indikatoren für Leistungsdefizite wie einer hohen Herzfrequenz in Ruhe ($r = -0.13$), dem Alter ($r = -0.34$) und erlebten Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($r = -0.42$) (135).

Der PASE korreliert zudem positiv mit quantitativen Aktivitätsmessmethoden wie dem Accerelometer (137). Eine Kohortenstudie an Lungenkrebserkrankten zeigte, dass der PASE geeignet ist, um den aktuellen Funktionsstatus wiederzugeben und eine Vorhersage über die körperliche Verfassung nach sechs Monaten zu treffen (138).

Falls Efficacy Scale-International (FES-I)

Der FES-I misst den Risikofaktor sturzassoziierte Selbstwirksamkeit („Sturzangst“). Aus seiner ursprünglichen Entwicklung durch Tinetti (1990) (139) wurde die heutige internationale Form des FES-I von einer Gruppe von Experten aus dem Europäischen Netzwerk für Sturzprophylaxe (ProFaNe) weiterentwickelt (140). Der FES-I wurde in

einer größeren englischen Studie validiert. In dieser Studie mit 704 geriatrischen Patienten zeigte sich eine exzellente Test-Retest-Reliabilität für den Gesamtscore (ICC = 0,96) (140). In einer landesvergleichenden Studie, die auch den deutschsprachigen Raum einschloss, korrelierte der FES-I mit Sturzrisikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Sturzbiographie und diskriminierte zuverlässig zwischen den verschiedenen Personengruppen (141).

Der FES-I ist aktuell das im europäischen Sprachraum am häufigsten genutzte Screeninginstrument zu sturzassoziierter Selbstwirksamkeit und Bedenken, was die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und Interventionsstrategien vereinfacht (142).

5.3 Polyneuropathien

5.3.1 Definition

Die deutsche Gesellschaft für Neurologie definiert Polyneuropathien (PNP) als generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Zum PNS gehören alle außerhalb des Zentralnervensystems liegenden Teile der motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Schwann-Zellen und ganglionären Satellitenzellen, ihren bindegewebigen Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen (143). PNP tritt in Abhängigkeit vom Alter mit einer Prävalenz von 3% (> 55-Jährigen) bis 7% (> 65-Jährigen) in der erwachsenen Bevölkerung auf (144). Etwa die Hälfte aller PNP gehen mit schmerzhaften Symptomen einher. Die häufigste Ursache für PNP in den westlichen Industrienationen ist der Diabetes mellitus (145). 33-36% aller Diabetiker leiden unter neuropathischen Symptomen, davon 8-54% der Typ 1 und 13-46% der Typ 2 Diabetiker (146). Es folgt die nutritiv toxische (alkoholassoziierte) PNP mit einer Prävalenz von 15-40% unter den chronischen Alkoholikern (147). Eine immer höhere klinische Relevanz nimmt die Chemotherapie induzierte Neuropathie aufgrund zunehmender Tumorerkrankungen und medikamentöser Behandlungsansätze mit neurotoxischen Nebenwirkungsprofilen ein (148).

5.3.2 Leitsymptome und klinische Befunde

Klinisch werden Neuropathien neben dem anatomischen Verteilungsmuster (symmetrisch/ asymmetrisch/ distal/ proximal) auch nach ihrem zeitlichen Verlauf und dem betroffenen Fasersystem (motorisch/sensibel/autonome Reiz- und

Ausfallerscheinungen) unterschieden. Die klinische Untersuchung aller sensiblen Reizqualitäten lässt eine Beurteilung des Funktionszustands myelinisierter und unmyelinisierter Fasern zu. Berührung, Propriozeption, Vibration werden über dick myelinisierte (A β -), Schmerz- und Temperaturempfinden über un- und dünn myelinisierte (C-, A δ -) Fasern geleitet. Häufig sind alle Fasertypen betroffen. Eine differenzierte funktionelle Untersuchung ermöglichen neurophysiologische (Neurographie, Elektromyographie, SSEP) und psychophysische (Quantitativ sensorische Testung) Messverfahren.

5.3.2.1 Sensibel

In der klinischen Untersuchung treten bei Schädigung der sensiblen Afferenzen eines peripheren Nervs ein reduziertes Berührungs-, Schmerz- oder Temperaturempfinden (Hypästhesie, Hypalgesie) entlang seines Innervationsgebiets auf. Patienten berichten bei distal betonter, symmetrischer PNP über handschuh- und strumpfförmige Pelzigkeits- oder Taubheitsgefühle. Einschränkungen der Tiefensensibilität (Pallhypästhesie) oder ein erloschener Lagesinn fallen in der klinischen Untersuchung durch die reduzierte Wahrnehmung des Vibrationsempfindens (Stimmgabeltest) und der Lagebestimmung peripherer Gliedmaßen auf. Darüber hinaus zeigen die Stand- und Gangtestungen (Seiltänzerengang, Romberg- und Tandemstand) Auffälligkeiten im Sinne einer sensiblen Ataxie. Gehäufte Stürze sind die klinische Folge peripherer sensomotorischer Pathologien (5).

Typischerweise werden diese spontanen oder evozierten Schmerzempfindungen von Betroffenen als „brennend“, „stechend“ und „einengend“ charakterisiert (149).

5.3.2.2 Motorisch

Beeinträchtigungen der peripheren motorischen Efferenzen werden als allgemeine Muskelschwäche oder Ausfall einzelner Muskelgruppen wahrgenommen. Im klinischen Reflex- und Muskelstatus finden sich als frühe klinische Untersuchungsbefunde abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe. Eine fortgeschrittene Schädigung peripher motorischer Nervenfasern stellt die Atrophie der peronealen Muskulatur mit Verlust der Zehenhebung und Dorsalextension im Sprunggelenk dar, die sich als klinisches Leitsymptom im sogenannten „Steppergang“ zeigt (156).

5.3.2.3 Autonom

Die autonome PNP führt zu Funktionsstörungen der durch das vegetative Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) versorgten Organsysteme. Die klinischen Beschwerden können unspezifisch und vielfältig (Blasenentleerungsstörungen, trophische Störungen der Haut und -anhangsgebilde) erscheinen. Häufigste Manifestationsorte sind der Magen-Darmtrakt (Gastroparese, Motilitätsstörungen), das Herzkreislaufsystem (Abnahme der Herzratenvariabilität) und das neuroendokrine System (gestörte Thermoregulation, fehlende Hypoglykämiewahrnehmung) (150).

5.3.3 PNP als Sturzrisikofaktor

Personen mit polyneuropathischen Beschwerden erleiden doppelt so häufig Sturzereignisse wie in der altersgleichen Gesamtbevölkerung üblich (5). Frühe periphere Nervenläsionen führen zu ähnlichen Gangveränderungen, wie sie allgemein bei älteren oder morbideren Personen als sturzinduzierend gelten, nämlich inhomogenen Schrittparameter und reduzierter Schrittlänge, -kadenz und Gehgeschwindigkeit (151-153, 5). In der Sturzliteratur finden sich zahlreiche Kohortenanalysen, die unabhängig von der PNP Ätiologie den Zusammenhang von Stürzen und Gleichgewichtsstörungen evaluieren: Richardson beschreibt in einer kleinen Fallkontrollstudie die signifikant erhöhte Inzidenz von Stürzen (OR = 17.0; 95%-KI = 2.5) und posturaler Instabilität (OR = 13.0; 95%-KI = 1.5) bei Personen mit elektromyographisch diagnostizierter axonaler PNP gegenüber einer alters- und geschlechtsspezifisch gematchten Kontrollgruppe im einjährigen Beobachtungsintervall (4).

Weitere Studien belegen klinische Gleichgewichtsdefizite und Sturzereignisse bei Diabetes und HIV- assoziierter PNP, sowie bei Personen mit chronisch inflammatorischer PNP (CIPD) (154-156). Ältere Personen mit sensorischer Neuropathie durch Diabetes mellitus zeigen verlängerte Latenzzeiten in Gleichgewichtsreaktionen gegenüber Personen ohne sensible Defizite, wie in einer Fall-Kontrollstudie anhand von elektromyographischen Messungen der Beinmuskulatur untersucht wurde (35).

In der hier ausgewerteten Studie interessierte das neurotoxische Profil des Zytostatikums Oxaliplatin. Durch eine Vielzahl wissenschaftlicher Protokolle ist mittlerweile eine zuverlässige Vorhersage klinischer und pathophysiologischer

Charakteristika Oxaliplatin induzierter Neuropathien möglich (157-159).

5.4 Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie

Die Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN) zählt zur Gruppe der toxischen peripheren Nervenschädigungen, wozu u.a. Antiinfektiva (Chloroquin, Chinolone), kardiovaskuläre (Amiodaron, Dronedaron), psychiatrische Medikamente (Lithium) und Immunsuppressiva (Colchizin, Tacrolimus) gehören (160). Aufgrund der Zunahme maligner Erkrankungen und neuer Substanzen in der Tumorbehandlung mit höheren Überlebensraten stellen CIPN einen immer größer werdenden Anteil toxischer PNP Syndrome dar. Literaturangaben zu CIPN Inzidenzen schwanken je nach verwendeter Substanz und Therapieregime zwischen 20 und 73% (157).

Zu den Hauptgruppen CIPN auslösender Zytostatika zählen die Platinderivate, Taxane, Vinca-Alkaloide und die Substanzen Bortezomib und Thalidomid. Unterschiedliche Mechanismen wie Bildung von alkylierenden DNA Verbindungen, Expression inflammatorischer Zytokine, oxidativer Stress, Beeinflussung von Zellorganellen/Rezeptoren- und Membrankanalexpression führen zu gehemmtem axonalem Transport, modifizierter neuronaler Erregbarkeit und/oder neuronaler Apoptose (161).

Bei der CIPN überwiegen sensible Symptome gegenüber der motorischen Komponente. Es findet sich ein in der Regel ein peripher symmetrisches Befallsmuster mit handschuh- oder strumpfförmigen Sensibilitätsstörungen. Sekundär stellen sich motorische Symptome ein wie beeinträchtigte Feinmotorik der Hände, Stand- und Gangunsicherheiten, abgeschwächte oder erloschene Muskeleigenreflexe mit Ausbildung von Paresen. Autonome Funktionsstörungen sind selten (162).

Komorbiditäten wie z.B. Diabetes mellitus, Rauchen oder genetische Polymorphismen sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIPN (163). In den meisten Fällen stabilisieren sich neuropathische Beschwerden nach Beenden der Chemotherapie, einzig für Cisplatin ist das Phänomen des „Coastings“ als Progress der Neuropathie über Monate nach Zytostatikaexposition bekannt. Die prophylaktischen Möglichkeiten einer CIPN sind begrenzt und kausale neuroprotektive Therapien fehlen bisher weitgehend (1).

CIPN Prävalenzen sind assoziiert mit der verabreichten Gesamtdosis und Behandlungsdauer (164-167). Neuropathischen Schmerzen treten in etwa 40% der Fälle begleitend auf und zeigen sich klinisch als einschließende Attacken oder Ruheschmerzen mit brennendem, stechendem Charakter (168).

Interventionsstudien bestätigen die begrenzte Wirksamkeit neuroprotektiver Therapien (Mg^{2+} - oder Ca^{2+} -Infusionen, Antioxidantien, Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, etc) (157). Einzig Duloxetine erzielte in einer fünfwöchigen placebokontrollierten Studie von Smith et al. (2013) eine signifikant stärkere Schmerzreduktion als ein Placebo (169) und wird zur Behandlung der Oxaliplatin- oder Paclitaxel-induzierten Neuropathie empfohlen.

Nicht alle CIPN assoziierten Schmerzen sind ausschließlich neuropathischer Genese. Die verminderten propriozeptiven Fähigkeiten und schmerzhaft dysfunktionalen Bewegungsabläufe führen zu unphysiologischen Haltungs-/ Bewegungsmustern. Sogenannte myofasziale Schmerzsyndrome sprechen gut auf konservative physikalische Therapien an (148, 168).

5.4.1 Oxaliplatin

Oxaliplatin gehört zusammen mit Cisplatin und Carboplatin zur Gruppe der Platin-Derivate. Die Hauptwirkung der Platinverbindungen besteht in der Bildung reaktiver Aqua- und Hydroxykomplexe, die zu DNA Intra- und Interstrangverbindungen führen und so die Zellreplikation hemmen bzw. den Zelltod induzieren. Oxaliplatin Therapieregime werden vor allem bei gastrointestinalen Neoplasien eingesetzt und haben sich in der adjuvanten und palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms durchgesetzt. Oxaliplatin ist hierfür seit 1999 von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Die aktuelle 5 Jahres - Überlebensrate liegt bei dieser Patientengruppe bei 64,5% (170). Die Anwendung von Oxaliplatin erfolgt in der Regel als Mono- oder Kombinationstherapie. Synergistische Effekte mit erhöhter Wirksamkeit werden beispielsweise durch Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure (FOLFOX), Irinotecan (FOLFIRI) oder mit dem oralen Capecitabin (XELOX-Schema) in der Behandlung kolorektaler Krebsformen genutzt.

5.4.1.1 Klinik der Oxaliplatin induzierten Neuropathie

60-85% der mit Oxaliplatin Behandelten berichten über eine flüchtige kältegetriggerte Neuropathie, das akute, sehr schmerzhaft Hyperexzitationssyndrom (164). Klinisch

treten Dysästhesien, Allodynie und mechanische Hyperalgesie an den distalen Extremitäten (Fingerspitzen, Füße), perioral im Gesicht sowie pharyngo-laryngeal bei Kälteexposition auf. Typische Auslösesituationen sind beispielsweise das Greifen in einen Kühlschrank oder das Trinken kalter Getränke. Vereinzelt wird von Laryngospasmen und dem kurzzeitigen Gefühl der Atemnot berichtet (167). Selten treten weitere akute motorische Symptome einschließlich Krämpfe, Kieferenge, Ptosis oder Sehfeldveränderungen auf.

Diese akuten neuropathischen Symptome werden ab der ersten Behandlung, etwa bei Dosierungen $\geq 130 \text{ mg/m}^2$, in Abhängigkeit von der Infusionsrate beobachtet (159). Die akuten Beschwerden sind flüchtig und bilden sich in der Regel innerhalb von zwei bis drei Tagen nach der Infusion wieder komplett zurück. Pathophysiologisch liegt der akuten Form vermutlich die kältegetriggerte Calciumoxalat-Chelatbildung auf zellulärer Ebene zu Grunde (171). Durch die gestörte Kalziumkinetik und Beeinflussung spannungsabhängiger Natriumkanäle kommt es zur gesteigerten neuronalen Erregbarkeit der Zellmembran (172). Das Auftreten der akuten Neuropathie korreliert mit der Entwicklung einer chronischen CIPN im weiteren Behandlungsverlauf (173).

Für diese chronische und nicht selten irreversible Form der CIPN werden Schwellenwerte ab 540 mg/m^2 (2) beschrieben. Ab Gesamtdosen von $780\text{-}800 \text{ mg/m}^2$ finden sich bei 10-15% Behandelter symmetrisch distale sensible Minussymptome (Parästhesien, reduzierte Propriozeption, Thermo- und Nozizeption) (174, 175). Spätfolgen können eine Areflexie und sensorische Ataxie sein. Nach zweimonatiger Oxaliplatintherapie beschreiben bis zur Hälfte der Behandelten genannte Symptome (176, 177, 178).

Einmal aufgetretene sensomotorische Defizite persistieren bisweilen langjährig oder bilden sich nur unvollständig zurück. Beijers Übersichtsarbeit (2014) kolorektaler Patienten ($n = 3,869$) fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen kumulierter Oxaliplatinindosis und dem Schweregrad persistierender neuropathischer Symptome nach mindestens einjährig abgeschlossener Behandlung (158). In Längsschnittstudien werden bis fünf Jahre nach Absetzen des Chemotherapeutikums trotz verbessertem neurophysiologischem Status noch klinische Symptome beschrieben (179-181). Elektroneurographisch lassen sich dauerhaft herabgesetzte sensible Nervenaktionspotenziale und reduzierte Nervenleitgeschwindigkeiten nachweisen (182, 183).

5.4.2 CIPN Assessment

In gängigen CIPN Assessments werden sensorische, motorische und funktionelle Symptome durch die klinisch neurologische Untersuchung orientierend erfasst und sind damit abhängig von der Expertise des Untersuchers.

Skalen des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Eastern Europe Cooperative Oncology Group (ECOG), World Health Organisation und Ajani nehmen eine durch den Behandler orientierte Einschätzung neuropathischer Symptome und Auswirkungen vor (184). Hohe Inter- und Intra-Rater-Variabilitäten wurden in zugehörigen Validierungsstudien nachgewiesen (184-186). Limitierend für den Einsatz in Längsbeobachtungen sind zudem die Deckeneffekte einiger Skalen, die insbesondere zwischen hochgradigen Symptomen nicht ausreichend differenzieren (187). Ein weiteres Defizit dieser klinischen Erfassungsskalen ist die geringe Sensitivität gegenüber neurotoxischen Frühzeichen.

Patientenzentrierte Fragebögen geben aus Sicht der Betroffenen Auskunft über den Einfluss neuropathischer Beschwerden auf deren individuellen Lebensalltag (188). Entsprechende Skalen weisen unter anderem nach, dass psychosoziale Faktoren und gesundheitsbezogene Lebensqualität auch noch Jahre nach zytostatischer Behandlung signifikant mit dem Ausmaß einer CIPN korrelieren (189, 190). Verglichen werden diese klinischen Messinstrumente häufig mit der neurophysiologischen Untersuchung, die bis heute als Goldstandard zur quantitativen und qualitativen Erfassung von Nervenbahnschädigungen gilt (191). Im frühen Stadium eingesetzt, können subklinische Pathologien wie etwa eine diabetische Neuropathie oder Radikulopathie differenziert werden (192-194).

Zusammenfassend empfiehlt Kandula (2017) in seiner Literaturlauswertung zu CIPN-Assessmentmethoden die kombinierte Erfassung klinischer und neurophysiologischer Parameter als zuverlässigste Methode, um physiologische und subjektive Faktoren der CIPN gleichsam abzubilden (188).

Diese Bedingungen erfüllt die TNS-Skala, die in ihrer Langfassung Nervenleitungsmessung und quantitativ sensorische Testung (QST) beinhaltet. Ursprünglich zur Evaluation der diabetischen PNP entwickelt, wurde der TNS später als Messinstrument an Krebspatienten validiert (191).

Für klinische Fragestellungen im onkologischen Behandlungsalltag ist die neurophysiologische Diagnostik allerdings ein kaum praktikabler, da kosten-, zeit- und personalintensiver Prozess, und wird somit nicht breitflächig eingesetzt. Zur neurologisch klinischen Basistestung gehört der Neuropathiescore (NDS), der eine gestufte Einschätzung sowohl sensorischer (Vibrationsempfinden, Kälte/Wärme, Schmerz) als auch motorischer Qualitäten (Achillessehnenreflex) trifft.

In den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie gehört der NDS zur klinischen Basisuntersuchung bei chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen, um diese gegenüber nozizeptiven Schmerzen abzugrenzen (195). Auch in klinischen Studien zur Differenzierung zytostatisch induzierter neuropathischer Schmerzen findet der NDS Anwendung (196).

5.4.3 CIPN und Sturzrisiko

Ältere onkologische Patienten (>65 Jahre) sind im Vergleich zur geriatrischen Allgemeinbevölkerung aufgrund von multiplen krankheits- und behandlungsassoziierten Effekten anfälliger für Stürze (312-314).

Für Personen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung werden Sturzinzidenzen von über 50% innerhalb von sechs Monaten berichtet (315). Chens (2013) sekundäre Auswertung einer großangelegten Gesundheitsstudie (n = 1,630) erwähnte bei Krebserkrankten Schwierigkeiten beim Tandem Stand (OR = 1.48; 95 %-KI = 1.01 - 2.16) und in der Selbsteinschätzung der Balancefähigkeit (OR = 1.50; 95 %-KI = 1.23 -1.83) als Indikatoren für ein erhöhte Wahrscheinlichkeit zu Fallen (193).

In einer großangelegten retrospektiven Analyse von Ward et al. (2013) zeigten sich in der multivariaten logistischen Regression dosisabhängig höhere Sturzzraten bei Einsatz von zwei Zytostatika gegenüber einer singulären neurotoxischen Substanz oder wiederum keiner Chemotherapie (OR = 1.26; 95%-KI =1.15-1.39 und OR = 1.14; 95%-KI =1.05-1.24). Dies lässt vermuten, dass kumulierte Effekte auch neurotoxischer Art das Sturzrisiko beeinflussen, ohne eine Aussage zu klinischen Auswirkungen der Nervenschädigung zu machen.

Gewandter (2013) untersuchte Sturzinzidenzen bei Tumorüberlebenden (n = 470) mit persistierender CIPN und fand die Sturzwahrscheinlichkeit bei motorischer Neuropathie signifikant erhöht (OR = 1.127; 95%-KI = 1.029-1.238; p = 0.01) (197). In einer der wenigen prospektiv angelegten Studien überwachte Kolb (2016) Studienteilnehmer hinsichtlich sich entwickelnder sensomotorischer Symptome ab

dem Beginn ihrer Chemotherapie. Probanden mit CIPN assoziierten Beschwerden stürzten im Beobachtungszeitraum nahezu dreimal häufiger (OR = 2.67; 95%-KI = 1.62-4.41) als Teilnehmer ohne sensomotorische Beschwerden in der Eigenanamnese (198).

Als eine der ersten Untersuchungen stellte Tofthagens Fallkontrollstudie (2012) nicht nur einen Zusammenhang von CIPN Symptomen und Stürzen, sondern auch zu klinischen Risikomerkmale wie Gleichgewichts- und Muskelkraftdefiziten dar (8). Die genannten klinischen Merkmale wurden allerdings einmalig und retrospektiv per Selbsteinschätzungsbogen durch die Probanden erfasst. Diese Erhebungsmethode ist aufgrund lückenhaften Erinnerns mit einer relativ hohen Fehlerquote behaftet (102). Erste Untersuchungen versuchen diese konfundierenden Faktoren durch objektivierbare Messverfahren, wie gerätegestützte Gangbildanalysen, zu umgehen (199). Die absolute Mehrheit der gesichteten Literatur zu CIPN assoziierten Stürzen umfasst retrospektive Untersuchungen, die natürlicherweise keine zeitliche Wirkungsanalyse von Sturzrisikomerkmale und Sturzereignissen ermöglicht. Im Bereich der Rehabilitationsforschung finden sich einzelne Interventionsstudien, die nachweisen, dass ein sensomotorisches Übungsprogramms während einer Oxaliplatin Behandlung signifikante Verbesserungen der Tiefensensibilität, des Schmerz- und Reflexstatus bewirken (200).

5.5 Derzeitiger Forschungsstand und bestehende Forschungslücke

Die Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie ist mit Prävalenzen von 30-70% abhängig von Wirkstoffgruppe und Dosis eine häufige Nebenwirkung der medikamentösen Tumortherapie (157). Große Fallkontrollstudien zeigen erhöhte Sturzzraten bei den Probanden, die im Rahmen ihrer medikamentösen Tumortherapie eine CIPN entwickelten gegenüber symptomfreien Probanden. Neben den neurographisch messbaren sensomotorischen Pathologien scheinen vor allem klinische Veränderungen z.B. des Gangbilds und der Muskelkraft mit CIPN assoziierten Stürzen assoziiert zu sein (199). Retrospektive Auswertungen können jedoch keinen direkten z.B. zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten neuropathischer Symptome und klinischen Sturzrisikomerkmale wiedergeben (201). Nach aktuellem Forschungsstand fand sich keine prospektive Beobachtungsstudie, die ab Beginn einer zytostatischen Tumortherapie durch multimodales und

mehrmaliges Assessment den Einfluss von sich entwickelnden sensomotorischen Einschränkungen auf klinische Sturzrisikomerkmale untersucht hatte.

Die hier vorgestellte Beobachtungsstudie möchte diese Wissenslücke schließen und Informationen zu prädisponierenden Faktoren ab Beginn einer Oxaliplatintherapie sammeln, die neben einer CIPN das Sturzrisiko von Tumorerkrankten beeinflussen. Durch die gewählte Beobachtungsdauer von sechs Monaten soll die Dynamik einzelner Sturzrisikofaktoren und ihr Einfluss auf Stürze detailliert untersucht werden. Als Besonderheit in der Evaluation werden diese Risikofaktoren durch klinische Testungen, Fragebögen und gerätegestützte Untersuchungsmethoden multimodal erfasst.

Das von uns gewählte Therapieregime für gastrointestinale Tumorerkrankungen beinhaltet Oxaliplatin, das für seine hohen CIPN Inzidenzen nach wenigen Behandlungszyklen und ab einer Dosischwelle von 540 mg/m² bekannt ist (2). Dieses typische Nebenwirkungsprofil von Oxaliplatin ermöglicht es zu einem frühen Studienzeitpunkt relevante Sturzrisikobeeinträchtigungen zu ermitteln. Mit der Festlegung auf einen spezifischen Wirkstoff und einer monozentrischen Studiendurchführung soll eine höchstmögliche Vergleichbarkeit der Daten erreicht werden.

6 Probanden und Methoden

6.1 Probanden

Im Zeitraum von Juni 2012 bis November 2013 konnten in Zusammenarbeit mit der Ambulanz für gastrointestinale Tumore der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz und einer externen Praxis für Hämatologie und Onkologie in Mainz 20 Probanden in die Studie eingeschlossen werden, die kurz vor Beginn einer adjuvanten oder palliativen Oxaliplatintherapie als Mono- oder Kombinationsregime (z.B. mit 5-Fluoruracil o. a.) standen.

Die Studie wurde durch die Rheinland-Pfälzische Ethik-Kommission, Bearbeitungsnummer: 837.193.12(8294-F) genehmigt.

In den genannten Ambulanzen erfolgte durch den behandelnden Arzt anhand der Patientenakte und klinischen Einschätzung eine Vorauswahl der Patienten bezüglich körperlicher Belastbarkeit, maligner Grunderkrankung, geplantem Chemotherapeutikum und Probandenalter (>18 J). Insbesondere galt es, Personen mit vorbestehender Zytostatikatherapie oder PNP anderer Genese auszuschließen, um potentielle Verzerrungen zur Entwicklung einer Oxaliplatin induzierten PNP und deren Auswirkung auf klinische Sturzrisikofaktoren zu verringern. Die Studiendurchführenden informierten dann die Probanden in einem weiteren Gespräch zur Fragestellung und Studiendesign und holten das Einverständnis zur sechsmonatigen Teilnahme mit vier festgelegten Untersuchungsterminen ein.

Das Aufklärungsgespräch und der darauf festgelegte erste Untersuchungstermin erfolgte in der Regel wenige Tage vor Beginn des ersten Behandlungszyklus mit Oxaliplatin. So wurde sichergestellt, dass die Probanden zur Eingangsuntersuchung chemotherapienaiv waren. Die drei weiteren Untersuchungstermine wurden im Abstand von sechs, zwölf und 24 Wochen angesetzt.

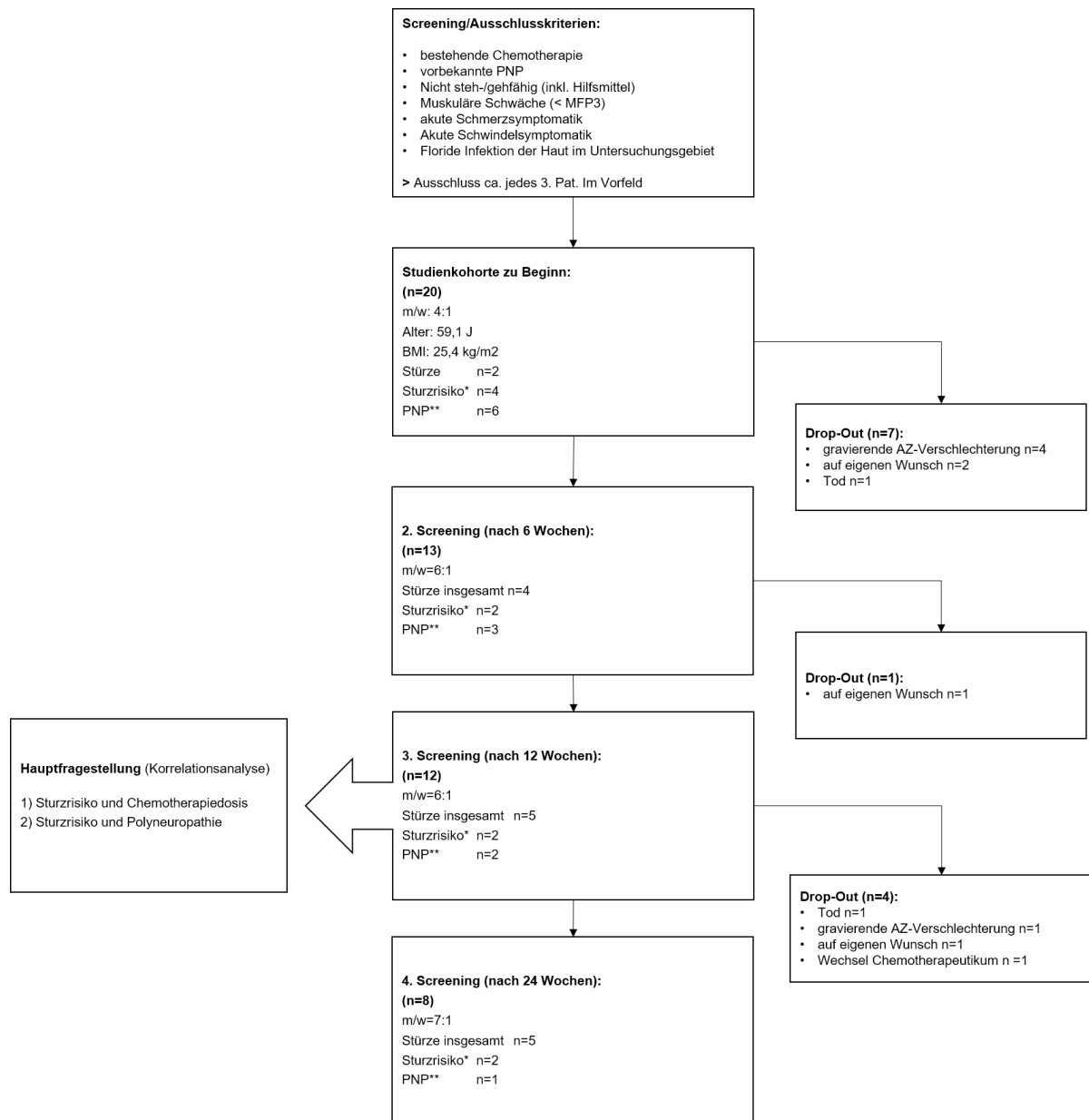
Der Follow-up Zeitraum der gesamten Studienkohorte umfasste 2,5 Jahre bis Mai 2014. Die Studienkohorte zu Beginn umfasste 20 Teilnehmer mit 16 (80%) Männern und vier (20%) Frauen im Alter von 39 bis 75 Jahren (MW= 59 J). Die Verlaufsdaten aller vier Messzeitpunkte ließen sich nur für 40% der Probanden der Anfangskohorte, nämlich sieben Männer und eine Frau, erfassen. Wegen der geringen Datenmenge zum Studienendpunkt nach sechs Monaten erfolgte die statistische Analyse der

Hauptfragestellungen aus der etwas größeren Kohorte ($n = 12$) des dritten Untersuchungstermins nach zwölf Wochen.

In der explorativen Auswertung teilten wir die Probanden bezüglich ihrer Studienteilnahme in vorzeitig Ausgeschiedene ($n = 12$) und Vollender ($n = 8$) ein. Wir untersuchten diese Untergruppen auf relevante Sturzrisikoprofilunterschiede zu Studienbeginn und im Verlauf. Hierfür konnten die erhobenen Daten aller vier Messreihen berücksichtigt werden.

Eine Übersicht zum Studienablauf mit Screening zu Ein- und Ausschlusskriterien, Kohortengröße und -profil zu den vier Messzeitpunkten und die jeweiligen Drop-Out Kriterien gibt das unten aufgeführte Flussdiagramm 1.

Die ausführlichen epidemiologischen Daten und Sturzrisikofaktoren der Studienkohorte ($n = 20$) werden in Tabelle 5 dargestellt.



Flussdiagramm 1: Studienablauf

* Tinetti cut-off erreicht

** NDS cut-off erreicht

6.2 Untersuchungsablauf

Die Studienräumlichkeiten lagen für die Probanden in unmittelbarer Nähe zur onkologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz. Die erste Messung wurde vor oder alternativ am Tag vor der ersten Chemotherapiegabe terminiert um konfundierende Faktoren, wie eine akut auftretende PNP oder allergische Reaktion nach Oxaliplatininfusion zu vermeiden. Auch an den drei folgenden Terminen wurde die Untersuchung nicht im unmittelbaren Anschluss an die Zytostatikagabe durchgeführt, um die körperliche Belastung für die Teilnehmer so gering wie möglich zu halten.

Das Sturzrisikoprofil wurde durch eine strukturierte Anamnese, Selbsteinschätzung der Probanden per Fragebögen und klinische Messverfahren und praktische Testungen erhoben, welche nach Möglichkeit von beiden Untersucherinnen gemeinsam durchgeführt wurden. Um eine standardisierte und untersucherunabhängige Bewertung mit guter Interrater-Variabilität zu gewährleisten, erfolgte durch die beiden Studiendurchführenden eine Vorstudie an fünf Studierenden der Humanmedizin und fünf PNP Patienten der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz.

Die Untersuchung der Sturzrisikofaktoren gestaltete sich für die Teilnehmer an allen vier Untersuchungsterminen nach dem gleichen Ablauf. Der Untersuchungsablauf des ersten Messzeitpunkts umfasste ca. 75 min und reduzierte sich in den Folgeterminen auf 45-50 min, da Fragebögen und Testabläufe den Probanden bekannt und ohne erneute ausführliche Einweisung durch die Untersucherinnen durchgeführt werden konnten.

6.3 Methoden

6.3.1 Anamnese der Sturzrisikofaktoren

Demographie

Als intrinsisches Sturzrisikoprofil der Probanden gilt ein höheres Lebensalter ab 65 Jahren. Zusätzlich wurden die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst und im Bodymaßindex (BMI) wiedergegeben. Ab einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ liegt gemäß dem Stufenschema der WHO ein Übergewicht vor, das als solches ebenso als Risikofaktor aufgenommen wurde.

Gehilfe

Das Mitführen einer Gehhilfe (Unterarmgehstütze, Stock, Rollator o.ä.) während des Untersuchungstermins wurde notiert bzw. abgefragt, ob der Patient zur Ausführung seiner alltäglichen Aktivitäten in der Mehrheit der Fälle eine solche benutzt.

Polypharmazie und sturzassoziierte Medikation

Hier wurde anamnestisch oder unter Einsicht der mitgeführten Patientenakte die tägliche Einnahme von vier und mehr Medikamenten als „Polypharmazie“ dokumentiert. Darüber hinaus wurde nach Arzneimittelgruppen mit Sturzgefährdungspotential aus der Klasse der Psychopharmaka, Sedativa/Hypnotika, kardiovaskulär wirksamen Arzneimittel u.a. nach den Erkenntnissen der EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs kontrolliert (93-95, 202).

Chemotherapie

Die verabreichte Dosis wurde auf die Körperoberfläche der Teilnehmer in mg/m^2 umgerechnet bzw. konnte direkt aus dem Behandlungsprotokoll der Tumorambulanz übernommen werden. Die individuellen Therapieschemata und Behandlungstermine wurden in der Ambulanz für gastrointestinale Tumore der Universitätsmedizin Mainz eingesehen bzw. von der beteiligten ambulanten Praxis für Hämatologie und Onkologie in Mainz angefordert. So konnten Abweichungen wie Behandlungspausen oder Dosisänderungen für jeden Teilnehmer berücksichtigt und zum jeweiligen Follow-up Termin als verabreichte Gesamtdosis addiert werden.

Visus

Der Visus wurde orientierend mit Sehprobentafeln aus einem Abstand von 36 cm zum Patienten monokular ermittelt. Der Patient gibt dabei die Zeile an, die er gerade noch korrekt lesen kann. Dabei gilt die Formel: $\text{Visus} = \text{Ist-Entfernung} / \text{Soll-Entfernung}$. Ab einem Visus von 0,5 spricht man von eingeschränkter Sehschärfe. War ein Proband Kontaktlinsen- oder Brillenträger, wurden diese Sehhilfen während der Testung beibehalten.

6.3.2 Klinische Mobilitäts- und Gleichgewichtstests

Chair Rising Test

Als orientierende Auskunft über die globale Muskelkraft der unteren Extremitäten wurde die Zeit gestoppt, in welcher der Proband so schnell wie möglich fünfmal von einem Stuhl aufsteht und sich wieder setzt. Wichtig ist die korrekte Ausführung durch den Probanden mit maximaler Extension in Hüft- und Kniegelenken ohne

Zuhilfenahme der Arme, beispielsweise durch Abstützen an Armlehnen. Ein Schwellenwert über zehn Sekunden korreliert signifikant mit einer erhöhten Sturzhäufigkeit (124, 203).

Romberg Test

Die korrekte Ausführung ist der Stand mit hüftbreit nebeneinander platzierten Füßen und geschlossenen Augen für zehn Sekunden.

Tandemstand

Der Tandemstand oder Linienstand gilt als pathologisch, wenn dieser nicht eingenommen werden kann oder ein Ausfallschritt innerhalb von zehn Sekunden erfolgt.

Timed Up and Go-Test (TUG)

Bei diesem Test wird die Zeit erfasst, die der Proband benötigt, um aus einem Stuhl mit Armlehnen aufzustehen und eine Gehstrecke von drei Metern in seiner gewohnten Gehgeschwindigkeit zu gehen, eine 180 Grad Drehung zu machen, zum Stuhl zurück zu kehren und sich wieder zu setzen. Der Patient soll diese Bewegungsabfolge in seinem gewohnten Gangtempo und ggf. unter Einsatz der alltäglich eingesetzten Gehhilfe ausführen. Als Referenzwert für selbstständig lebendende Senioren wird der Cut-off-Wert auf zwölf Sekunden festgelegt (204). Eine längere Durchführungsdauer ist assoziiert mit einer erhöhten Sturzrate in klinischen Untersuchungen (49).

Tinetti Test

Beurteilt wird ein festgelegter Bewegungsablauf aus Sitzen, Aufstehen, Gehen und Absitzen in zwei Sub-Skalen: Gleichgewicht (max. 16 Punkte) und Gangbild (max. 12 Punkte). Zu den Bewertungskriterien und deren kategoriale Einstufung in 0, 1 oder 2 Punkte pro Merkmal wird auf die Abb. 12 im Anhang verwiesen. Ein Summenscore unterhalb 21 Punkten gilt als erhöhtes Sturzrisiko (122).

6.3.3 Fragebögen

Falls Efficacy Scale-International (FES-I)

Der Fragebogen erhebt die sturzassoziierte Selbstwirksamkeit des Untersuchten. Eine Liste von 16 alltäglichen Situationen erfasst (z.B. sich an- und ausziehen, von einem Stuhl aufstehen, eine Veranstaltung besuchen) die jeweilige Unsicherheit des

Probanden in der potentiellen Bewältigung dieser Tätigkeit. Die Antwortmöglichkeiten erstrecken sich über „keinerlei Bedenken“ (1 Punkt), „einige Bedenken“ (2 Punkte), „ziemliche Bedenken“ (3 Punkte) bis zu „sehr große Bedenken“ (4 Punkte) zu fallen. Der individuelle Summenscore liegt zwischen 16 (keine Sturzangst) und 64 Punkten (maximale Sturzangst) (140, 142).

Hopital Anxiety and Depression Scale (HADS-A/D)

Der HADS besteht aus einer Angst und Depressionsskala mit zusammen 14 Einzelfragen. Der Selbstbeurteilungsbogen verzichtet bewusst auf die Abfrage schwerwiegender psychopathologischer Symptome und auf körperliche Indikatoren psychischer Störungen (z.B. Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust). Der Erfassungszeitraum erstreckt sich rückblickend auf die letzten sieben Tage, um situative Verzerrungen, konkret z.B. die unmittelbar bevorstehende Angst/Sorge vor der Oxaliplatininfusion, zu minimieren. Pro Subskala ergibt sich ein möglicher Wertebereich von 0-21 Punkten. Der Cut-off-Wert je Unterskala liegt bei 8 Punkten. Der Gesamtsummenwert gibt die Schwere der allgemeinen psychischen Beeinträchtigung wieder (205).

Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)

Der PASE Fragebogen erfasst das Aktivitätsniveau über 65-Jähriger innerhalb eines Zeitraumes von einer Woche. Die Fragen beinhalten zwölf Alltagstätigkeiten in drei Kategorien, wie Freizeit- und Haushaltstätigkeiten oder auch sportliche Betätigung (siehe Anhang). Als Besonderheit wird das Ausmaß körperlicher Aktivität nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ (z.B. Sportart, schwere/leichte Hausarbeiten) in einer Gesamtpunkteskala von 0 - 793 Punkten erfasst (206). Während des ersten Untersuchungstermins wird der PASE von den Untersucherinnen in einem strukturierten Interview erhoben. An den Folgeterminen können die Patienten den nun bekannten Bogen auch selbstständig ausfüllen.

6.3.4 Klinisch neurologische Untersuchung

Neuropathie Defizit Score

Der Neuropathie Defizit Score ist eine einfache klinische Testbatterie zur Graduierung des Schweregrades der Negativsymptome einer Polyneuropathie an der unteren Extremität über folgende Untersuchungen (207, 208):

- Schmerzempfindung am Fuß (z. B. mit Zahnstocher, Einmalnadel oder Neurotip). Es sollte gefragt werden „Ist es schmerzhaft?“ (nicht „Können Sie die Nadel fühlen?“).
- Temperaturempfindung (z. B. mit kalter Stimmgabel, Reagenzglas mit Eiswasser oder Tip Therm).
- Vibrationsempfindung (mit skaliertes 64-Hz-Rydel-Seiffer-Stimmgabel) dorsal am Großzehenendgelenk (untere Normgrenze 20-40 Jahre: 5/8; 41-60 Jahre: 4,5/8; 61-71 Jahre: 4/8; 72-82 Jahre: 3/8 Skalenteile) Falls kein Empfinden besteht erfolgt die Testung am Malleolus medialis (untere Normgrenze 20-40 Jahre: 5/8, 41-60 Jahre: 4,5/8; 61-80 Jahre: 4/8 Skalenteile).
- Der Muskeleigenreflexstatus wird exemplarisch durch den Achillessehnenreflex erhoben und mit 0 (für normales Reflexniveau) bzw. 1 oder 2 (abgeschwächt/fehlender MER) Punkten bewertet.

Alle sensiblen Qualitäten werden unabhängig voneinander und beidseitig bewertet. Bei Addition der Einzelwerte ergibt sich eine Punktzahl von 0 bis 10 Punkten nach den Vorgaben der Nationalen Versorgungs-Leitlinie-Neuropathie „Diabetes im Erwachsenenalter“:

- 3-5 P: milde neuropathische Defizite
- 6-8 P: mäßige neuropathische Defizite
- 9-10 P: schwere neuropathische Defizite

Überprüfung des Lagesinns

Zur Testung der Tiefensensibilität umfasst der Untersucher den seitlichen distalen Abschnitt der Großzehe des Probanden und bewegt diese in wahlloser Reihenfolge nach oben und unten. Der Teilnehmer gibt mit geschlossenen Augen die jeweilige Richtungsänderung an. Es wird beurteilt, ob kleine Auslenkungen richtig erkannt werden. Mehr als drei fehlerhafte Angaben der zehn Wiederholungen werden als auffälliges Ergebnis gewertet.

Für eine weitere Promotionsarbeit wurden als zusätzliche Untersuchungen die Quantitativ Sensorische Testung (QST), der Cold Pressor Test, myofasziale Triggerpunkte und ein Schmerzfragebogen (McGill) inklusive Körperschemaskizze und numerischer Schmerzskala durchgeführt. Diese dienten der Erfassung

neuropathischer Beschwerden und Abgrenzung zu nozizeptiven und mixed pain Schmerzsyndromen.

7 Statistische Auswertung

7.1 Konfirmatorische Fragestellung

In der ersten konfirmatorischen Fragestellung wurde die Korrelation der Sturzrisikoänderung mit der steigenden Chemotherapiedosis in den ersten drei Monaten untersucht. In der zweiten konfirmatorischen Fragestellung wurde die Korrelation der Sturzrisikoänderung mit der Änderung des klinischen PNP Schweregrades in den ersten drei Monaten untersucht. Die Korrelationsanalyse erfolgte je Fragestellung als univariable lineare Regression.

Die **Nullhypothese der zwei Hauptfragestellungen** lautet:

Nach dreimonatigem Beobachtungszeitraum:

1. besteht kein Zusammenhang zwischen der kumulierenden Chemotherapiedosis und einer Veränderung des Sturzrisikos (Tinettitest)
2. besteht kein Zusammenhang zwischen Polyneuropathie Symptomen (CIPN) und einer Veränderung des Sturzrisikos (Tinettitest)

Die zwei Merkmale jeder Fragestellung wurden in der bivariaten Analyse hinsichtlich ihres Zusammenhangs oder Wirkeffekts zueinander untersucht.

Die Sturzrisikoänderung (gemessen als Differenz des Tinetti-Scores aus zwei Messzeitpunkten) gilt in der Berechnung der linearen Regression als Zielvariable und abhängiges y-Merkmal. Das unabhängige, einflussnehmende Merkmal ist die kumulative Chemotherapiedosis bzw. die Differenz des Polyneuropathie(summen)scores im Beobachtungszeitraum.

Die einfachste Form der Zusammenhangsanalyse ist die Regressionsgerade, die beschreibt, welcher y-Wert für den gegebenen x-Wert im Mittel zu erwarten ist, und wird durch die Steigung beschrieben.

Mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten wird die Stärke und Richtung dieses Zusammenhangs beschrieben. Er liegt zwischen -1 und 1. Ein Wert nahe -1 bezeichnet einen starken negativen Zusammenhang. Ein Wert nahe 1 spricht für einen starken positiven Zusammenhang. Kein linearer Zusammenhang besteht, wenn der Wert nahe 0 liegt (209).

In der Fallzahlplanung wurde angenommen, dass der Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient für beide Hauptfragestellungen betragsmäßig jeweils bei 0.5

liegt. Zudem wird jeder der beiden Tests zum lokalen Niveau $0.05/2 = 0.025$ durchgeführt (Bonferroni-Korrektur), um den multiplen Fehler 1. Art auf 5% zu kontrollieren. Unter diesen Vorgaben wäre in jedem der beiden Tests eine Power von 85% mit einer Fallzahl von $n = 35$ Patienten erzielt worden. Die realisierte Fallzahl lag jedoch nur bei $n = 12$ Patienten, was eine Power von 31% für jeden der beiden Tests bedeutet.

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 22.0 ausgewertet.

7.2 Explorative Fragestellung

7.2.1 Verlaufsbeobachtung der Risikofaktoren über drei und sechs Monate

In den Nebenfragestellungen wurden statistisch auffällige Häufigkeits- oder Ausprägungsunterschiede in- und extrinsischer Sturzrisikofaktoren der Teilnehmer im Zeitraum von drei und sechs Monaten nach Studienbeginn untersucht. Die Daten des zweiten Untersuchungstermins nach sechs Wochen wurden wegen der zu erwartenden geringen Abweichung vom Ausgangswert in der explorativen Analyse nicht gesondert ausgewertet.

Der McNemar-Test untersucht binäre Variablen (z.B. Sturz, Geschlecht) für verbundene Stichproben auf relevante Häufigkeitsunterschiede zum Zeitpunkt T1 mit derselben Variablen zum Zeitpunkt T3 bzw. T4.

Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest lassen sich stetige Variablen (z.B. Alter, Angstscore) einer verbundenen Stichprobe untersuchen. Es erfolgte ein Ausprägungsvergleich der stetigen Variable zum Zeitpunkt T1 mit derselben Variable zum Zeitpunkt T3 bzw. T4. Es konnten die Daten von $n = 12$ Teilnehmern für die dritte Messreihe und $n = 8$ Teilnehmern für die vierte Messreihe ausgewertet werden.

7.2.2 Risikofaktorenvergleich der Studienvollender und vorzeitig ausgeschiedenen Teilnehmer zu Studienbeginn

Die Studienteilnehmer wurden anhand ihrer Teilnahmedauer in zwei Unterkohorten aufgeteilt: in vorzeitig ausgeschiedene Teilnehmer (= Drop-Out) und Studienvollender. Die Daten des ersten Messzeitpunkts dieser beiden Gruppen wurden hinsichtlich statistisch auffälliger Häufigkeits- oder Ausprägungsunterschiede aller erhobenen Risikofaktoren miteinander verglichen. Dabei wurde für die Analyse binärer Variablen (z.B. Test cut-off) der unverbundenen Stichprobe der exakte Fisher-Test benutzt. Mit

dem Mann-Whitney-U-Test wurden statistisch relevante Ausprägungsunterschiede stetiger Variablen (z. B. Summenscore Depressivität, Kraft) der beiden Kohorten untersucht. Die Gesamtkohorte umfasste 20 Teilnehmer mit acht Studienvollendern und zwölf Drop-Outs.

In der gesamten explorativen Analyse wurde nicht für multiples Testen adjustiert. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistisch auffällig gewertet. Dementsprechend vorsichtig sind p-Werte zu interpretieren.

8 Ergebnisse

8.1 Deskriptive Statistik

8.1.1 Sturzrisikoprofil der Gesamtkohorte vor Chemotherapiebeginn

Die 20 Teilnehmer der Studie waren vorwiegend (80%) Männer. Von den vier Frauen zu Studienbeginn beendete lediglich eine Teilnehmerin ihre gesamte Studiendauer von 6 Monaten. Schon zum ersten Messzeitpunkt zeigte sich unter Berücksichtigung von Mehrfachnennungen eine hohe Prävalenz von Sturzrisikofaktoren in der untersuchten Kohorte. Sieben (35%) Teilnehmer hatten ein höheres Lebensalter (> 65 Jahre) als intrinsischen Sturzrisikofaktor, drei (15%) Teilnehmer waren adipös (BMI > 30kg/m²). Die Hälfte (55%) nahm sturzassoziierte Medikamente ein. Fünf (25%) Personen nahmen mehr als vier Medikamente pro Tag ein. Drei (15%) männliche Probanden benutzten Gehhilfen (Gehstock, Unterarmgehstützen) im Alltag und/oder während der Untersuchung.

Neben der onkologischen Grunderkrankung berichteten fast alle Teilnehmer (n = 18; 90%) von weiteren Erkrankungen: Herz-Kreislaufkrankungen (50%), muskuloskelettale Beschwerden (35%), Diabetes mellitus (10%), Komplikationen im Rahmen der Krebserkrankung (20%), u.a. Schmerzen im Bestrahlungsgebiet, Aszites, Z.n. chirurgischem Eingriff, Z.n. Wundinfektion.

In der Aktivitätsauskunft durch den PASE zeigte sich im unmittelbaren Zeitraum vor Chemotherapiebeginn ein mäßiges körperliches Aktivitätsniveau (MW PASE = 85 Punkte). Dieser durchschnittliche Summenscore der Studienkohorte lag unterhalb des Normwerts einer gesunden altersentsprechenden Referenzpopulation (MW 55 - 65-Jähriger = 144 Punkte) mit jedoch hoher Streubreite innerhalb der Teilnehmergruppe.

Auch in den einzelnen funktionellen Tests ergaben sich Hinweise auf vorbestehende körperliche Defizite in der Gesamtkohorte. 75% (n = 15) der Probanden zeigten eine reduzierte Oberschenkelmuskelkraft (Chair Rising Test). Sechs Teilnehmer (30%) konnten den Tandemstand nicht ausführen und fünf Probanden (25%) überschritten den Cut-off-Wert von zwölf Sekunden im Timed up and Go-Test als Hinweis auf Mobilitätsschwierigkeiten. Auch hier zeigten die Einzelergebnisse eine große Streubreite innerhalb der Gesamtkohorte, worauf in der Diskussion eingegangen wird.

40% der Studienkohorte (n = 8) wies in der orientierend neurologischen Untersuchung milde sensorische Defizite (NDS >3 Punkte) auf. Bei zwei Teilnehmern zeigten sich höhere NDS Summenwerte, ohne dass eine PNP oder assoziierte Vorerkrankung (z.B. Diabetes mellitus) vorbekannt waren.

Viele Teilnehmer waren durch die Tumordiagnose und bevorstehende Behandlung psychisch belastet. Fast die Hälfte der Teilnehmer (n = 9) scorten in den entsprechenden Fragebögen (HADS-A) positiv für eine ängstliche Symptomatik (cut-off >7 Punkte). Ein Viertel der Probanden (n = 5) wiesen durch höhere Werte (>10 Punkte) auf eine mögliche Psychopathologie im Sinne einer Angststörung hin und hatten gleichzeitig hohe Werte in der Depressions-Subskala (HADS-D).

Tabelle 5: Risikoprofil der Gesamtkohorte zu Studienbeginn

Risikofaktoren	n = 20
Alter	MW = 59,1 J (SD = 9,3)
>65 J	n = 7 (35%)
Weibliches Geschlecht	n = 4 (20%)
Gewicht	MW = 78,6 kg (SD = 16,8)
Übergewicht (BMI > 30kg/m ²)	n = 3 (15%)
Tinetti Score	MW = 23,3 Punkte (SD = 5,9)
Tinetti cut-off	n = 4 (20%)
Komorbidität	n = 18 (80%)
Gehhilfe	n = 3 (15%)
Multimedikation	n = 5 (25%)
Sturzmedikation	n = 11 (55%)

HADS-Angst	MW = 5,95 Punkte (SD = 4,1)
HADS-Depression	MW = 5,5 Punkte (SD = 4,2)
PASE (7 Tage- Aktivitätsprofil)	MW = 85,6 Punkte (SD = 53)
Sturzangst (FES-I)	MW = 19,75Punkte (SD = 4,6)
Neuropathie	MW = 2,7 Punkte (SD = 3,1)
Timed up and Go Test	MW = 10,7sec (SD = 5,3)
Timed up and Go Test cut-off	n = 6 (30%)
Chair Rising Test	MW = 13,3sec (SD = 3,5)
Chair Rising Test cut-off	n = 15 (75%)
Romberg cut-off	n = 1 (5%)
Tandemstand cut-off	n = 5 (25%)
Schwindel	0%
reduzierter Lagesinn	0%

Sturz

Während des gesamten Beobachtungszeitraums ereigneten sich fünf Stürze. Dies entspricht einer Sturzinzidenz von drei Stürzen pro 1000 Teilnehmertagen. Alle vier gestürzten Probanden der Gesamtkohorte (n = 20%) waren männlich. Drei Teilnehmer stürzten einmal und eine Person zweimal im Beobachtungszeitraum. Die

betroffenen Personen berichteten nicht von Folgeverletzungen. 75% (n = 3) der gestürzten Probanden schieden vorzeitig aus der Studie aus. Alle Stürze ereigneten sich tagsüber in der Fortbewegung und ohne Fremdeinwirkung. Zwei Stürze waren auf extrinsische Sturzrisikofaktoren zurückzuführen (beim Tennisspielen, wegen Glatteis).

Stürze innerhalb von drei Monaten

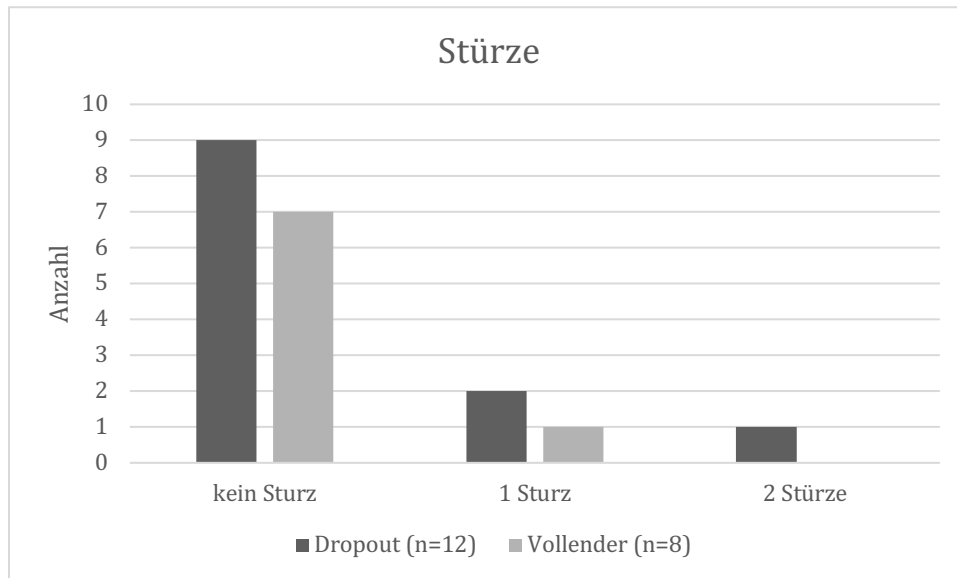


Abb. 1: Gestürzte Teilnehmer innerhalb von drei Monaten in Abhängigkeit von der Studienteilnahme. 25% der Dropout- Teilnehmer und 12,5% der Studienvollender stürzten in diesem Zeitraum

8.1.2 Kumulative Chemotherapiedosis gestürzter Probanden nach drei Monaten

Einmal gestürzte Teilnehmer (n = 2) hatten nach drei Monaten eine höhere Chemotherapie-Dosis (Oxaliplatin 680 mg/m²) erhalten als Probanden (n = 9) ohne Sturzereignis (511mg/m²) (Abb. 9). Ein Teilnehmer war zweimal gestürzt und hatte bis dahin beinahe die doppelte Chemotherapiedosis (800mg/m²) erhalten. Ein weiterer gestürzter Studienteilnehmer war vor dem genannten dritten Untersuchungstermin ausgeschieden, so dass die kumulative Oxaliplatinosis nicht erhoben werden konnte.

8.2 Explorative Fragestellung

8.2.1.1 Verlaufsbeobachtung der Risikofaktoren über drei Monaten

In den Nebenfragestellungen wurde das Sturzrisikoprofil der Kohorte über den Beobachtungszeitraum von drei Monaten auf relevante Häufigkeitsunterschiede (binäre Merkmale) oder Ausprägungsunterschiede (stetige Merkmale) hin untersucht.

Die Änderung des Risikoprofils von $n = 12$ Teilnehmern im Verlauf konnte ausgewertet werden.

Die Inzidenzen intrinsischer Risikofaktoren wie relevante Visusminderung, Übergewicht, Polypharmazie, Sturzmedikation, Komorbidität änderten sich innerhalb von 12 Wochen tendenziell nicht.

Psychometrie

Die spezifischen Bedenken zu Stürzen (FES-I) erhöhten sich in zwölf Wochen geringgradig von 18,5 auf 19,25 Punkte ($p = 0,169$), verblieben jedoch insgesamt auf einem niedrigen Niveau (Minimum 16 P). Im Angst- und Depressionsscreening gaben die Teilnehmer nach drei Monaten eine tendenziell geringe psychische Belastung (-1,5 Punkte) als noch zu Beginn der Chemotherapie (Angst $p = 0,218$; Depression $p = 0,201$) und blieben unterhalb des Schwellenwert von sieben Punkten (Angst = 3,67 P; Depressionsscore = 3,3 P). Testpsychologisch wurden die höchsten Belastungswerte somit zu Beginn der Chemotherapiebehandlung festgestellt.

Körperliche Funktionstests

Koordinationseinschränkungen im Tandemstand wiesen zum dritten Messzeitpunkt drei Probanden ($n = 8$) mehr auf als vor der ersten Chemotherapiegabe ($p = 0,375$). Der Romberg Stand als Gleichgewichtstest hingegen blieb zu allen Zeitpunkten unverändert für alle Probanden durchführbar. Der Tandemstand mit seiner kleineren Unterstützungsfläche bedarf einer höheren seitlichen Balancefähigkeit, muskulären Aktivierung und Koordinierung von zentralen (Gleichgewichtsorgan, Kleinhirn) und peripheren (ko-kontrahierende Muskulatur) Strukturen als der Romberg Stehversuch und kann geringe Balancedefizite sensibler nachweisen.

Der Oberschenkelkraft-Test (CRT: 12 auf 11 sec; $p = 0,057$) und der Timed up and Go Test (TUG: 9 auf 8 sec; $p = 0,208$) wurden auch nach drei Monaten im Mittel gleichbleibend schnell durchgeführt, was eine klinisch relevante Muskelschwäche ausschließen ließ.

Der Tinetti Mobilitätstest blieb unverändert (MW = 25P, SD = 4P) über dem cut-off von 20 Punkten, womit sich anhand dieses Messinstruments kein Hinweis auf ein erhöhtes Sturzrisiko im Verlauf von zwölf Wochen ergab.

Auch das in der Selbstauskunft ermittelte durchschnittliche 7-Tages Aktivitätsprofil (Hausarbeiten, handwerkliche oder sportliche Betätigung, Beruf, Ehrenamt) zeigte ansteigende Werte im Verlauf ($p = 0,875$) und wies auf eine diskret verbesserte körperliche Verfassung der Kohorte in den ersten drei Monaten ihrer Chemotherapie hin. Auffällig blieb schon wie zu Beginn die große Streubreite der Ergebnisse (SD 43 P) mit sehr geringen (9 Punkte, z.B. bei vorwiegender Bettlägerigkeit) bis hohen (156 Punkte bei täglichem Sporttreiben) Summenscores einzelner Probanden zum Erhebungszeitpunkt.

Neurologische Symptome

Innerhalb von drei Monaten zeigte sich keine bedeutsame Änderung sensibler Symptome ($p = 0,732$). Der Durchschnittswert der Kohorte blieb unterhalb des Schwellenwerts für sensible neuropathische Defizite von 3 Punkten.

Schlussfolgerung

Auf die gesamte Kohorte gemittelt gab es im dreimonatigen Beobachtungszeitraum keine statistisch auffälligen Änderungen hinsichtlich der Häufigkeit oder Ausprägung untersuchter Sturzrisikofaktoren.

8.2.1.2 Verlaufsbeobachtung der Risikofaktoren über sechs Monate

Die Veränderung des Sturzrisikoprofils über einen Zeitraum von sechs Monaten konnte für acht Teilnehmer ausgewertet werden. In dieser Teilkohorte änderte sich die Inzidenz intrinsischer Risikofaktoren wie klinisch relevante Sehbeeinträchtigungen, Übergewicht, Polypharmazie oder sturzassoziierte Medikation nicht.

Psychometrie

Die spezifischen Bedenken zu Stürzen (FES-I) blieb mit 17 Punkten nahezu unverändert ($p=0,593$) auf dem geringstem Ausprägungsniveau. In den Fragebögen zur allgemeinen psychischen Belastung (HADS) bewerteten sich die Teilnehmer weniger ängstlich und depressiv als noch vor Beginn der Chemotherapie (Angst $p=0,75$; Depression $p=0,167$) und scorten nach einem halben Jahr deutlich unterhalb

des Schwellenwerts (7 P) mit 2,75 bzw. 2 Punkten für eine relevante ängstliche bzw. depressive Symptomatik.

Körperliche Funktionstests

Einschränkungen der seitlichen Balance im Tandemstand wurden einmal häufiger bei nun zwei Teilnehmern beobachtet als noch zu Studienbeginn. Im Romberg Test zeigte sich dagegen keine Beeinträchtigungen der statischen Gleichgewichtsfähigkeit bei allen Probanden. Die körperlichen Kraft- und Mobilitätstests wie der Chair Rising Test ($p=0,046$) und der Timed up and Go Test ($p = 0,127$) führten die Probanden in der Verlaufsmessung nach sechs Monaten im Mittel sogar um zwei Sekunden schneller durch. Kraft- und Geschicklichkeitsdefizite ließen sich durch die genannten klinisch funktionellen Untersuchungen auch nach sechs Monaten chemotherapeutischer Behandlung weiter ausschließen. Bezogen auf das funktionelle Sturzrisiko fielen die Probanden durch ihr unverändertes gutes Abschneiden im Tinetti Test auf. Die Kohorte erreichte im Screening mit durchschnittlich 27 Punkten nahezu den Maximalwert (28 P). Die in den klinischen Testungen erfasste gute Kraft, Gang- und Standmobilität zeigten sich auch in den deutlich gesteigerten 7 Tages-Aktivitätsprofilen des PASE ($p = 0,018$) im Vergleich zum Studienbeginn. Der durchschnittliche Aktivitätsscore der Kohorte lag mit 158 Punkten (SD 57) nun um 50% über ihrem durchschnittlichen Summenwert zum Studienstart.

Neurologische Symptome

Innerhalb von sechs Monaten zeigten sich bei einem von den acht Teilnehmern eine Verschlechterung von schon vorbestehenden leichtgradigen PNP Symptomen ($p = 0,577$) anhand des NDS. Die sieben übrigen Teilnehmer entwickelten anhand des unauffälligen NDS (< 3 P) keine klinisch messbaren sensomotorischen Befunde.

Schlussfolgerung

Über den sechsmonatigen Beobachtungszeitraum zeigten sich ebenso keine statistisch auffälligen Verschlechterungen der Sturzrisikofaktoren innerhalb der Kohorte.

8.2.1.3 Unterschiede im Sturzrisikoprofil von Studienvollendern und Drop-Outs

In der sechsmonatigen Beobachtungsdauer schieden 75% der Teilnehmer aus behandlungs- oder krankheitsassoziierten Gründen vorzeitig aus. In einem weiteren Auswertungsschritt wurden diese ausgeschiedenen Teilnehmer (= Drop-Out)

hinsichtlich ihres Risikoprofils vor Chemotherapiebeginn mit den Studienvollendern (n=8) verglichen. Es zeigten sich schon am ersten Messzeitpunkt teils statistisch auffällige Unterschiede intrinsischer- und extrinsischer Sturzrisikofaktoren (Tabellen 6-9).

Tendenziell schnitten die Drop-Out Personen schon zu Studienbeginn in allen funktionellen Untersuchungen der körperlichen Mobilität, Kraft und Gleichgewicht ab, als die Personen, die am gesamten Studienumfang von sechs Monaten teilnahmen (siehe Tabelle 8).

Statistisch ließ sich ebenfalls ein Trend ($p = 0,054$) hinsichtlich des gehäuften Auftretens sensomotorischer Defizite in der Drop-Out Kohorte feststellen. Offensichtlich vorbestehende PNP Symptome wurden bei über der Hälfte ($n = 7/12$; 59%) der Drop-Outs klinisch mittels NDS nachgewiesen, während nur ein Studienvollender ($n = 1/8$; 12,5%) in milder Ausprägung PNP Symptome zeigte. Der Mittelwert des NDS lag in der Drop-Out Kohorte zum ersten Messzeitpunkt mit durchschnittlich 3,67 Punkten knapp über dem in der „Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (2012) genannten Schwellenwert für leichte neurologische Defizite (207).

In der Gruppe der Studienvollender (Tinetti Test: MW = 25,75 P) lag ein geringeres funktionelles Sturzrisiko vor als in der Gruppe der vorzeitig ausgeschiedenen Probanden (MW = 21,55 P) ($p = 0,206$). Anhand des Schwellenwerts von 20 sec lag bei 30% ($n = 4/12$) der Drop-Out Kohorte eine Sturzgefährdung ab Studienbeginn vor. Im Gegensatz dazu ließ sich in der Vollender Kohorte weder zu Studienbeginn noch in den Messwiederholungen während der gesamten sechs Monate eine relevante Sturzgefährdung mittels Tinetti Test darstellen.

Teilnehmer der Drop-Out Gruppe wiesen zudem häufiger intrinsische Risikofaktoren (Übergewicht, Alter, weibliches Geschlecht) auf (siehe Tab.7, 8). Diese Studienteilnehmer waren morbider, hatten Gehbeeinträchtigungen (Nutzung Gehhilfe) und nahmen statistisch auffällig mehr Medikamente ein ($p = 0,045$). In den psychometrischen Tests waren bei den im Verlauf ausgeschiedenen Teilnehmern die Belastungswerte höher (siehe Tab. 9). Statistisch auffällige Unterschiede zeigten sich sowohl im allgemeinen Angstscreening des HADS ($p = 0,031$) als auch bei den sturzassoziierten Bedenken (FES-I) ($p = 0,025$).

Tabelle 6: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Demographie zu Studienbeginn

Demographie	Gesamtkohorte = 20	Studienvollender n = 8	Drop-Out n = 12	p
Frauen	4 (20%)	1 (12,5%)	3 (25%)	0,619
Alter > 65J	7 (35%)	2 (25%)	5 (42%)	0,642
BMI > 35kg/m ²	3 (15%)	0	3 (25%)	0,242

Tabelle 7: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Häufigkeitsunterschiede Risikofaktoren zu Studienbeginn

Risikofaktoren	Gesamtkohorte n = 20	Studienvollender n = 8	Drop-Out n = 12	p
Komorbidität	18 (90%)	7 (87,5%)	11 (92%)	1
Gehilfe	3 (15%)	0	3 (25%)	0,242
Visusminderung	15 (75%)	7 (87,5%)	8 (75%)	0,103
Polypharmazie (>4 Medikamente)	5 (25%)	0	5 (42%)	0,045*
Sturzmedikation	11 (55%)	4 (50%)	7 (58%)	1

* p < 0,05

Tabelle 8: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Unterschiede Test cut offs zu Studienbeginn

Test-cut offs	Gesamtkohorte n = 20	Studienvollender n = 8	Drop-Out n = 12	p
Timed up and Go	6 (30%)	2 (25%)	4 (33%)	0,545
Chair Rising Test	15 (75%)	5 (62,5%)	10 (83%)	0,296
Romberg	1 (5%)	0	1 (8,3%)	0,600
NDS	8 (40%)	1 (12,5%)	7 (35%)	0,054
Tinetti Test	4 (20%)	0	4 (33%)	0,103
Tandemstand	5 (25%)	1 (12,5%)	4 (33%)	0,307

Tabelle 9: Vergleich Studienvollender und Drop-Outs: Unterschiede absoluter Testscores zu Studienbeginn

Mittelwerte	Gesamtkohorte n = 20	Studienvollender n = 8	Drop-Out n = 12	p
HADS-Angst	5,95	3,63	7,5	0,031*
HADS-Depression	5,5	4,5	6,17	0,343
Tinetti Test	23,32	25,75	21,55	0,206
PASE (Aktivität)	85	106,75	70,3	0,152
Sturzangst	19,75	16,75	21,75	0,025*
NDS	2,7	1,25	3,67	0,135

* p < 0,05

8.2.1.4 Verlaufsbeobachtung Vollender und Drop-Out Probanden über drei und sechs Monate

Im weiteren zeitlichen Studienverlauf setzte sich der initial beobachtete Trend fort, dass die Drop-Out Kohorte auch nach sechs und zwölf Wochen geringere funktionelle und psychometrische Untersuchungsergebnisse erzielte als die Studienvollender Kohorte. In der Drop-Out Gruppe ereigneten sich 80% der erfassten Stürze innerhalb eines halben Jahres (n = 4).

Die folgenden Diagramme (Abb.2 – 9) verdeutlichen die unterschiedlichen Studienverläufe der zwei Kohorten bezüglich der erhobenen Sturzrisikofaktoren. Dargestellt sind die ersten drei Untersuchungszeitpunkte (0-zwölf Wochen) der bis dahin erfassten Drop-Out Probanden und alle vier Screeningtermine (0-24 Wochen) der Vollender.

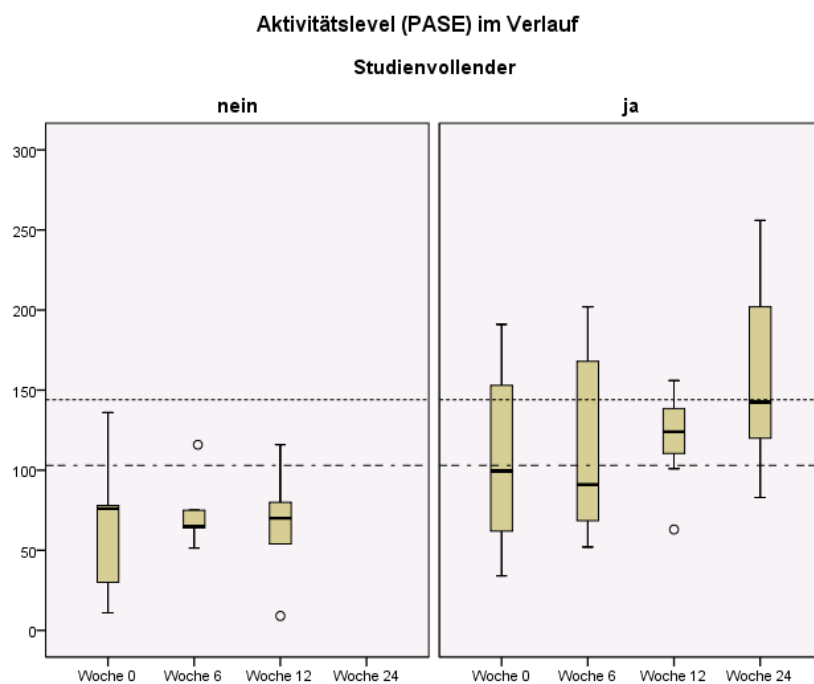


Abb. 2: PASE (Physical Activity Scale for the Elderly). Unterschiede der Aktivitätslevel in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine. Y-Achse: Punktescore min. = 0 / max = 793 Punkte; ---- = MW 55-64-Jährige: 144 Punkte; - - - - = MW >64-Jährige: 103 Punkte

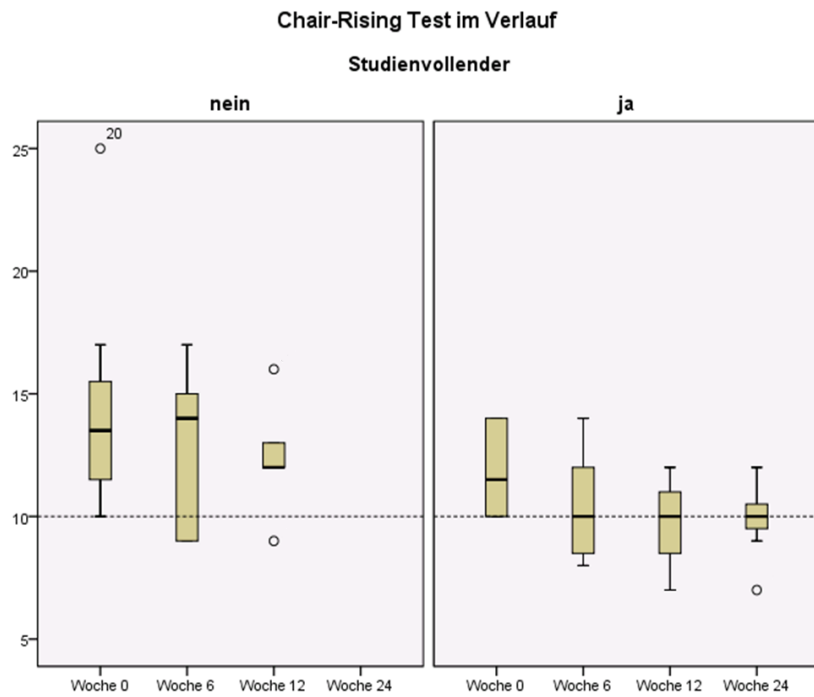


Abb. 3: Chair-Rising Test. Unterschiede Oberschenkelmuskelfkraft in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine
 Y-Achse: Ausführungsdauer in Sekunden; ----- =Cut-off: 10 sec

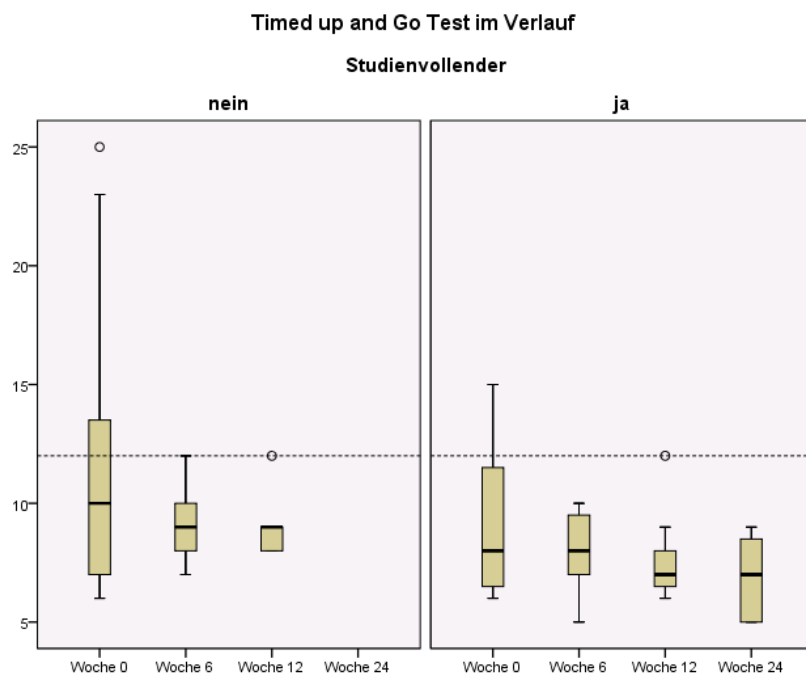


Abb. 4: TUG (Timed up and Go-Test). Unterschiede Gehgeschwindigkeit in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine.
 Y-Achse: Ausführungsdauer in Sekunden. Cut-off: 12 sec

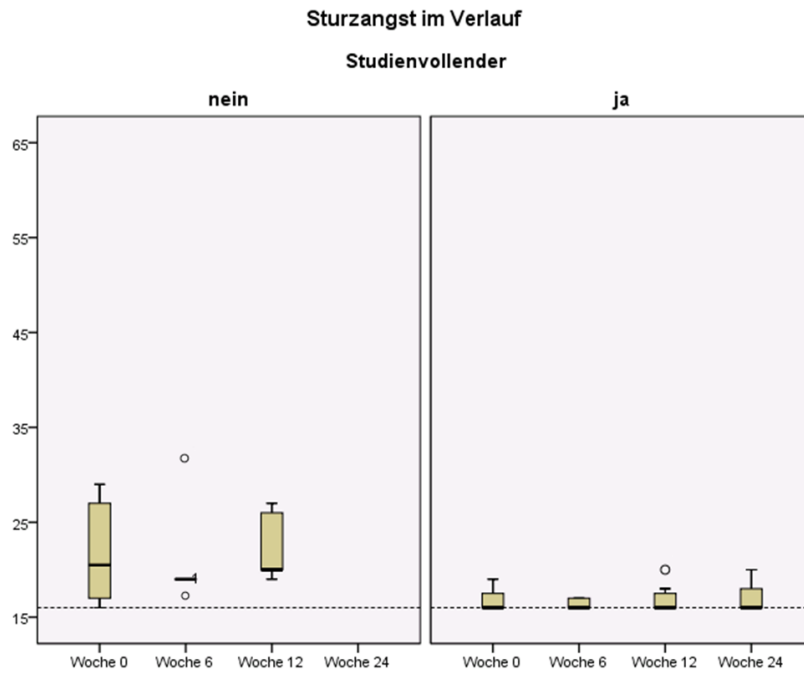


Abb. 5: FES-I (Fall Efficacy Scale-International). Unterschiede Sturzangst in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine.
Y-Achse: FESI-Punktescore min. = 16 / max = 64 Punkte

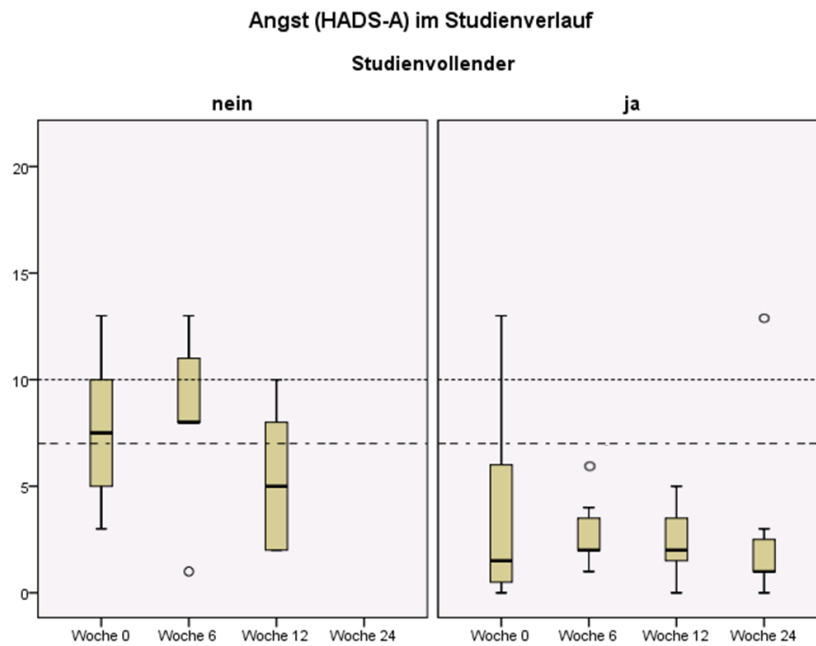


Abb. 6: HADS-A (Hospital Anxiety and Depression Scale). Unterschiede Angstlevel in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine.
Y-Achse: Ängstlichkeit Punktescore min. = 0 / max. = 21 Punkte;
Cut-off: >7Punkte = leichte / >10Punkte = deutliche Ausprägung

Depressivität (HDAS-D) im Studienverlauf

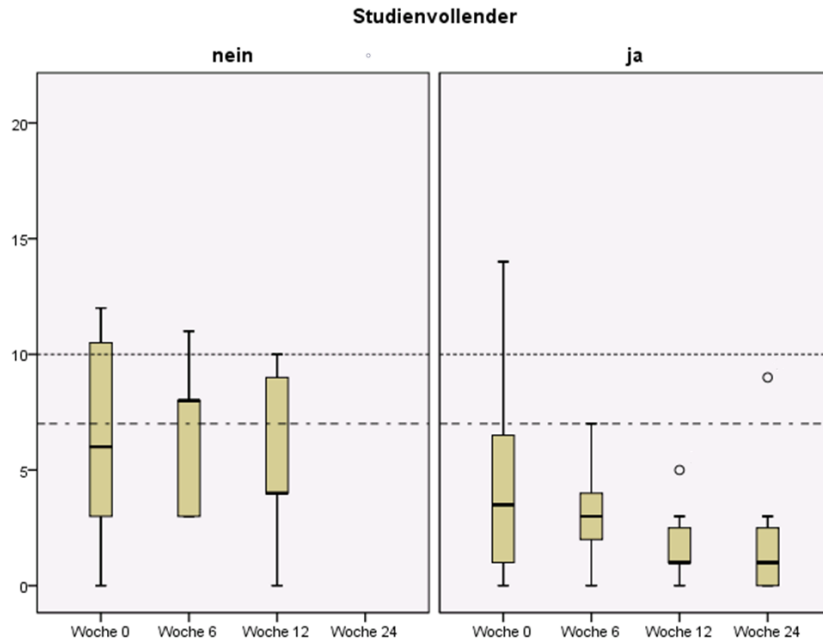


Abb. 7: HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale). Unterschiede Depressionslevel in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine. Y-Achse: Depression Punktescore min. = 0 / max. = 21 Punkte; Cut-off: >7Punkte = leichte / >10Punkte = deutliche Ausprägung

Sensible Defizite (NDS) im Verlauf

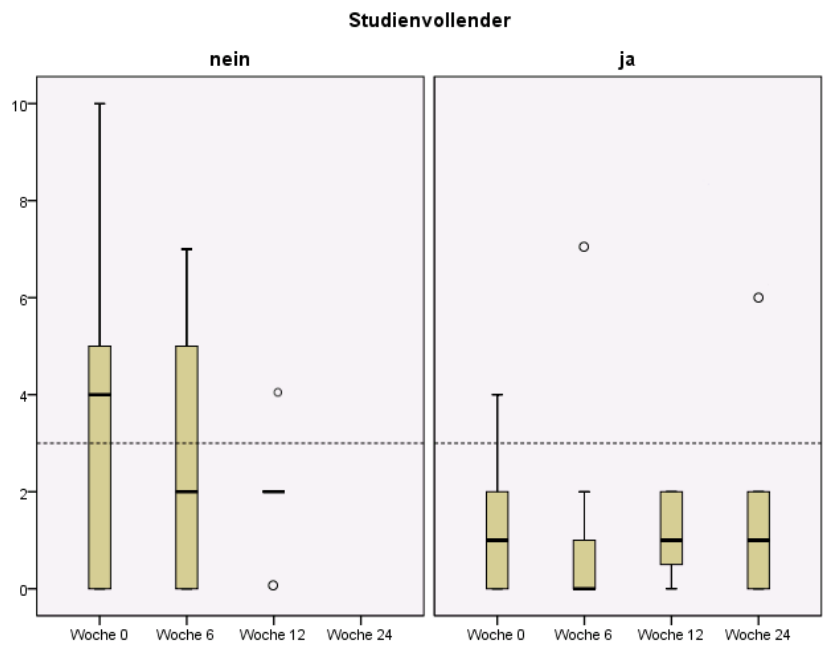


Abb. 8: NDS (Neuropathie Defizit Score). Unterschiede sensibler Defizite in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine. Y-Achse: NDS Schweregrad in Punkten; Cut-off >3 Punkte = milde neuropathische Defizite/ 6-8 Punkte = mäßige neuropathische Defizite/ 9-10 Punkte = schwere neuropathische Defizite

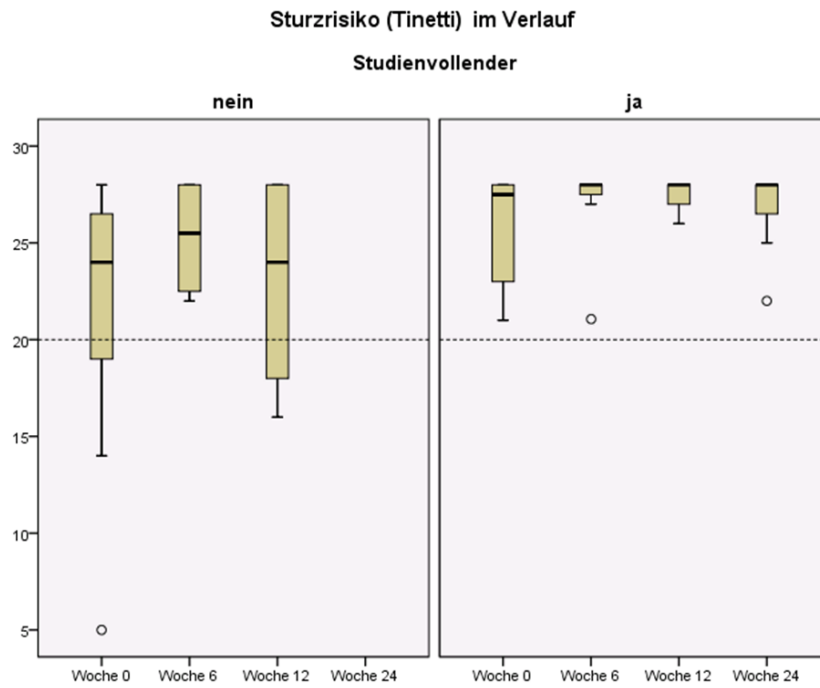


Abb. 9: Tinetti-Test. Unterschiede zum funktionellen Sturzrisikos (Mobilität im Gang/Stand) in den zwei Unterkohorten über 3 bzw. 4 Screeningtermine.; Y-Achse: Tinetti Punktescore: min. = 0 / max. = 28 Punkte. Cut-off: <20 Punkte: erhöhtes Sturzrisiko

8.3 Konfirmatorische Datenanalyse

8.3.1 Zusammenhangsanalyse Chemotherapie und Sturzrisikoänderung innerhalb von zwölf Wochen

Streudiagramm zur Korrelation Sturzrisiko und Chemotherapie

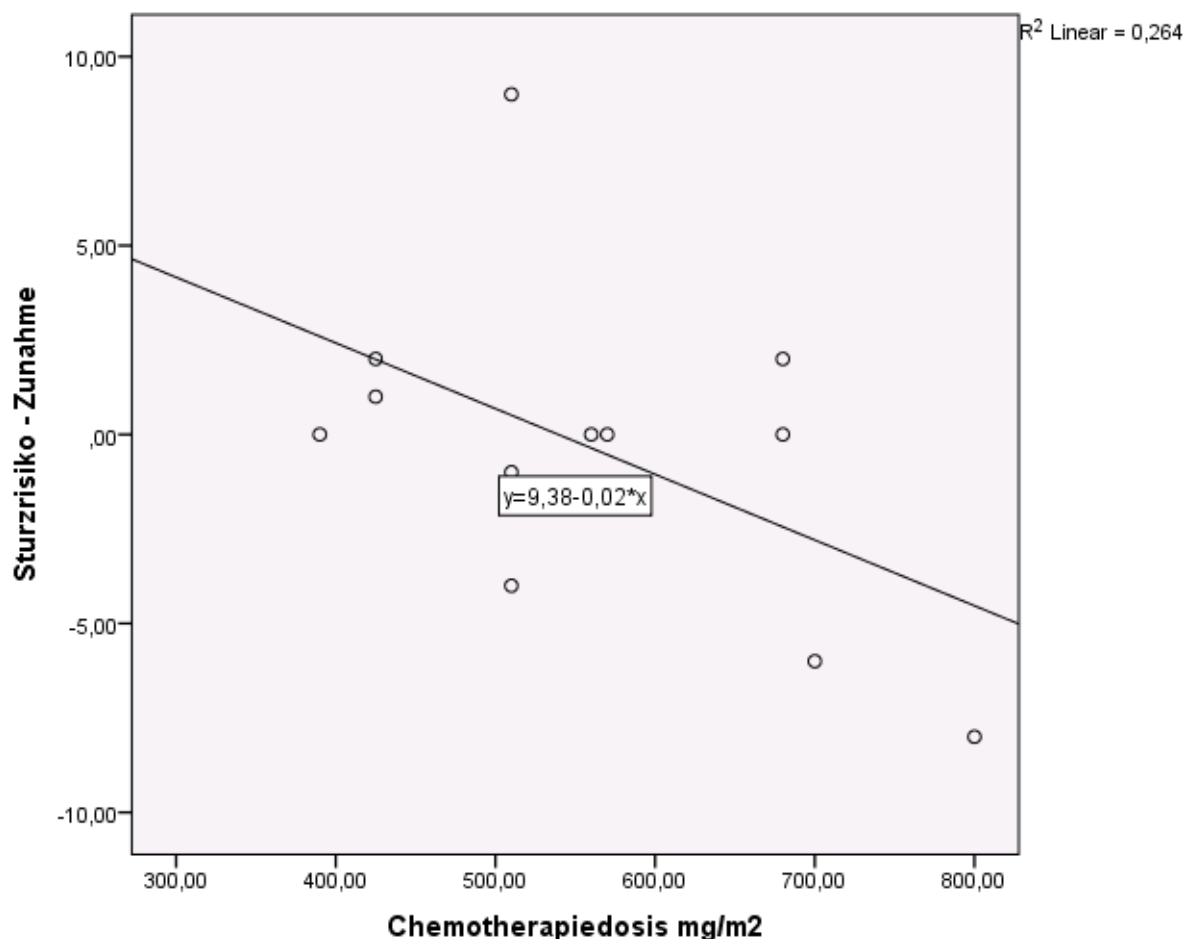


Abbildung 10: Streudiagramm zur Korrelation Sturzrisiko und Chemotherapie

Y-Achse: Differenz Sturzrisiko (Tinetti) des Zeitpunkts 0 (Studienbeginn) zu zwölf Wochen. Positive Werte = Sturzrisikoerhöhung; negative Werte = Sturzrisikoverringern; X-Achse: kumulative Chemotherapiedosis in mg/m² innerhalb von zwölf Wochen.

Die kumulative Chemotherapiedosis steht mit einer Sturzrisikoverringern innerhalb von drei Monaten in positivem Zusammenhang ($r = 0,513$) im Sinne eines nicht signifikanten Trends ($p = 0,088$). Umgekehrt formuliert wiesen Teilnehmer, die innerhalb von zwölf Wochen geringere Oxaliplatinmengen erhielten, eher ein erhöhtes Sturzrisiko auf als Teilnehmer, die im selben Zeitraum höhere kumulative Dosen erhalten hatten. Die ausgewertete Kohorte umfasste $n = 12$ Probanden.

8.3.2 Zusammenhangsanalyse Polyneuropathie (CIPN) und Sturzrisiko innerhalb von zwölf Wochen

Streudiagramm zur Korrelation Sturzrisiko und Polyneuropathie

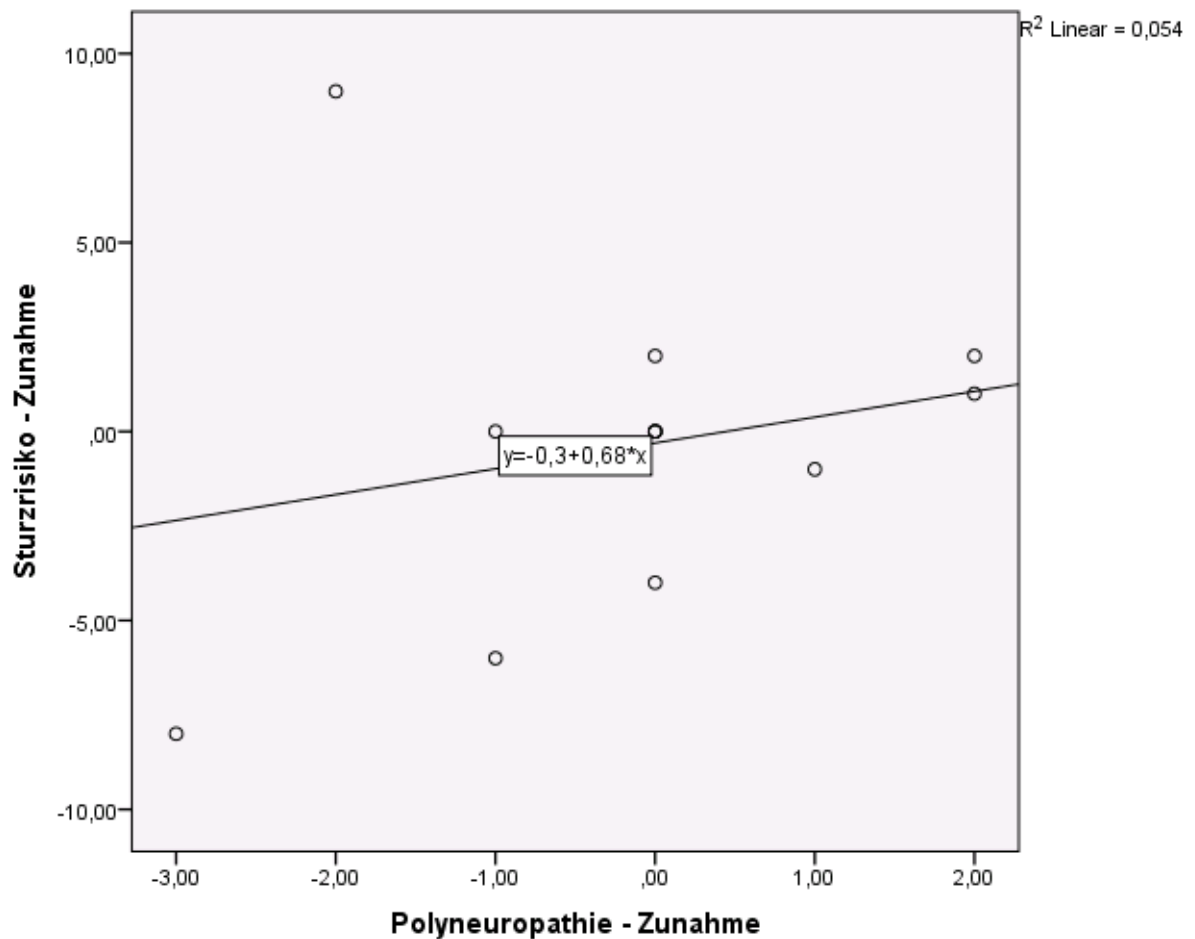


Abbildung 11: Streudiagramm: Sturzrisiko und Polyneuropathie

X-/Y-Achse: negative Werte: Verringerung PNP/Sturzrisiko innerhalb von zwölf Wochen/
positive Werte: Erhöhung PNP/Sturzrisiko innerhalb von zwölf Wochen in Punkten.

Die Zunahme von PNP Symptomen innerhalb von zwölf Wochen steht mit einem erhöhten Sturzrisiko in einem mäßigen positiven Zusammenhang ($r = 0,232$; $p = 0,468$). Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant. Personen, deren PNP sich tendenziell verschlechterte, wiesen auch die größere Änderung des Mobilitätstests (Tinetti) in Richtung Sturzgefährdung innerhalb von drei Monaten auf und umgekehrt.

9 Ergebnisdiskussion

Die Chemotherapie induzierte Polyneuropathie (CIPN) ist eine häufige, dosislimitierende und die Lebensqualität einschränkende Nebenwirkung zytostatischer Therapieregime mit dem Wirkstoff Oxaliplatin. Neuropathische Beschwerden, hierdurch eingeschränkte Mobilität und Muskelkraft, stellen wiederum einen Hauptrisikofaktor für Stürze dar.

9.1 Sturzrisiko (Tinetti) und Chemotherapiedosis

Bezogen auf die erste Hauptfragestellung: „Besteht ein Zusammenhang zwischen der sich kumulierenden Chemotherapiedosis und einer Veränderung des Sturzrisikos (Tinetti Test)?“ zeigte sich in der betrachteten Kohorte nach drei Monaten das folgende Ergebnis: ein steigendes Sturzrisiko wiesen Teilnehmer auf, die aufgrund komplizierter Erkrankungsverläufe (z.B. Panzytopenie; stationärer Krankenhausaufenthalt) eine geringere Gesamtdosis Oxaliplatin erhalten hatten. Bei Personen mit besonders hohem anfänglichem Sturzrisikoscore konnten keine Verlaufsdaten über die Chemotherapie und Stürze erhoben werden, da sie schon zum zweiten bzw. dritten Untersuchungszeitpunkt ausgeschieden waren. Aus unserer Beobachtung lässt sich schließen, dass der Tinetti Test ein geeignetes Screeninginstrument im ambulanten onkologischen Behandlungssetting ist, um frühzeitig Personen mit verschlechterter körperlicher Verfassung und infolge drohender Chemotherapieunverträglichkeit oder -abbruch vorherzusagen (210).

In unserer bivariaten Korrelationsanalyse ist ein sturzrisikogefährdender Einfluss, in Form eines auffälligen Tinetti Tests, durch die Oxaliplatindosis innerhalb der ersten zwölf Wochen nicht zu erkennen. Möglicherweise stellen sich weitreichende körperliche Auswirkungen erst nach längerem toxischem Oxaliplatineinfluss (183) ein und waren in unserem kurzen Beobachtungszeitraum noch nicht zu detektieren. Durch die univariate Datenanalyse lassen sich etwaige Abhängigkeits- bzw. Zusammenhangsstrukturen sturzrisikobeeinflussender Faktoren wie Tumorstadium, Komorbiditäten, Sturzmedikation, Alter etc. nicht erfassen.

Für die hierfür notwendige multivariate Analyse ist jedoch die Datenmenge aufgrund der geringen Fallzahl nicht ausreichend.

In der folgenden Diskussion wird daher anhand einzelner Probandenprofile exemplarisch herausgestellt, welche Faktoren neben dem toxischen Einfluss von Oxaliplatin zu Gleichgewichtsdefiziten und Sturzgefährdung führen könnten.

9.2 Sturzrisiko und CIPN

Die zweite Hauptfragestellung dieser Studie betrachtete den Zusammenhang zwischen CIPN-Symptomen und Sturzrisikoänderung innerhalb von zwölf Wochen. Die Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse weisen darauf hin, dass Personen mit zunehmenden sensomotorischen Beeinträchtigungen auch funktionell sturzgefährdeter sind. Retrospektive Untersuchungen belegen die signifikant erhöhte Sturzrate bei Personen mit CIPN während und nach onkologischer Therapie (197, 8). Ähnlich zur vorliegenden prospektiven Kohortenanalyse fand sich in der Literaturrecherche eine Fallkontrollstudie, in der Stürze und CIPN innerhalb der ersten acht Wochen einer Zytostatikatherapie per Telefoninterview erhoben wurden. Die Sturzwahrscheinlichkeit war in der CIPN Kohorte nahezu verdreifacht (HR = 2.67, 95%-KI = 1.62-4.41) (198) gegenüber der gematchten Vergleichskohorte ohne CIPN. Kritisch zu betrachten ist in der zitierten Studie die Einschätzung von CIPN Symptomen durch die Teilnehmer selbst, durch die möglicherweise vorbestehende sensomotorische Einschränkungen nicht korrekt erfasst wurden. Hinweise hierauf ergab unsere Beobachtung, dass fast die Hälfte (n = 8) der Teilnehmer der Anfangskohorte (n = 20) in der klinisch neurologischen Untersuchung (NDS) milde bis deutliche, den Probanden jedoch nicht vorbekannte, sensible Defizite aufwiesen. Nur in einem Fall war eine PNP assoziierte Begleiterkrankung (Diabetes mellitus) bekannt.

Diese Beobachtungen führen zu der Empfehlung, CIPN Symptome nicht erst im Laufe einer onkologischen Therapie abzufragen, sondern vorbestehende PNP Merkmale vor dem toxischen Zytostatikaeinfluss durch eine klinisch neurologische Sensibilitätsprüfung, Muskelkraft- und Reflexstatus zu objektivieren (211).

9.3 Sturzrate und Chemotherapiedosis

Die Sturzrate in den ersten drei Monaten korrelierte positiv mit der bis dahin erhaltenen Dosis Oxaliplatin in der Studienkohorte.

In der auswertbaren Verlaufskohorte nach drei Monaten (n = 12) hatten gestürzte Teilnehmer (n = 2) höhere Chemotherapiedosen (mittlere Dosis 680mg/m²) erhalten

hatten als in diesem Zeitraum nicht Gestürzte ($n = 9$) (mittlere Dosis 511 mg/m^2). Einem im gleichen Zeitraum zweifach gestürzten Teilnehmer war die höchste Chemotherapie-dosis (800 mg/m^2) verabreicht worden.

Sturzevaluationen in der Onkologie bestätigen den signifikanten Zusammenhang zwischen Gesamtzytostatikadosen, Stürzen und assoziierten Verletzungen (62). Tofthagen (2012) (8), deren Probanden Taxane und Platinum Derivate erhielten, wies in ihrer Beobachtungsstudie einen signifikanten Dosisunterschied von 877 mg/m^2 bei gestürzten Teilnehmern gegenüber 474 mg/m^2 ($p < 0,0045$) nicht Gestürzter nach.

Da die Oxaliplatingesamtdosis in unserer Kohorte nicht mit funktionellen Mobilitätseinschränkungen (Kap. 8.1.), aber dennoch mit Stürzen assoziiert war, müssen andere Probanden- oder Therapiemerkmale als sturzbeeinflussend angenommen werden. Als mögliche Schlussfolgerung könnten z.B. akute Gleichgewichtsverluste durch Synkopen oder orthostatische Dysregulation angenommen werden, die durch konsequentes Monitoring der Herzkreislaufparameter erfasst werden müssten. Dieser Fragestellung sollte in einer multizentrisch angelegten Studie nachgegangen werden, um die entsprechende Stichprobengröße und statistische Power für eine multivariate Risikofaktorenanalyse zu erlangen.

9.4 Methodik Sturzrisikotest (Tinetti Test)

Uneinheitliche Schwellenwerte

Bekannt und validiert ist der Tinetti Test mit einer soliden Sensitivität (68%) und guten Spezifität (78%) als ein geeignetes Instrument im geriatrischen Setting, um Mobilitätseinschränkungen rasch und praktikabel zu erfassen (212, 213). Neben der punktuellen Sturzrisikoeinschätzung erzielt die Untersuchung in Originalarbeiten auch eine hohe Vorhersagbarkeit von Stürzen und sturzassoziierten Verletzungen bei älteren Personen (24, 119, 214). Eine Folgestudie von Reuben (1992) bestätigte die erhöhte Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate von Teilnehmern mit auffälligem Testergebnis (210).

Mit einer mittleren Interrater- und hervorragenden Intrarater Reliabilität (215, 216) ist der Test als stabiles Instrument in der Verlaufsmessung vorbeschrieben. Um vor allem Fehlerquellen in der qualitativen Gang- und Gleichgewichtsbewertung zu minimieren, führten die beiden Untersucherinnen vor Datenerhebung Vorstudien an zehn PNP Personen und gesunden Probanden durch. Die ersten Untersuchungen wurden zudem

gemeinsam durchgeführt bis eine hohe Übereinstimmung in der Auswertung sichergestellt war, wie auch von Schülein (107) in der Handhabung des Tinetti Tests empfohlen.

In der Festlegung des Schwellenwerts durch ausführliche Literaturrecherche fiel auf, dass einheitliche Cut-off-Werte für den Tinetti Test nicht vorliegen (217, 218, 219). Auch die große Variation hinsichtlich des Scorings und sogar zur Namensgebung (POMA-Gait, POMA-Balance, POMA-Tinetti, Tinetti Test) erschwerte die Vergleichbarkeit und Recherche.

Köpke u. Meyer (123) z.B. fanden in ihrer systematischen Literaturrecherche in 16 von 23 Arbeiten 14 voneinander abweichende Cut-off-Werte und beschrieben dies sowie die uneinheitliche Namensgebung treffend als „the Tinetti test: Babylon in geriatric assessment“.

Tinetti selbst in ihren Originalarbeiten kam zu dem Ergebnis, dass Stürze unterhalb des Schwellenwerts von 21 Punkten gehäuft auftreten und multiple Stürze bei Senioren mit Werten unter 14 Punkten korrelieren (119). Tatsächlich traten in unserer Kohorte bei neun von zwölf Verlaufsuntersuchungen (75%) über drei Monate Sturzrisikoänderungen im oberen Wertebereich des Tinetti Tests (> 22 P) auf. Definitionsgemäß lag bei der Mehrheit der Teilnehmer also keine Mobilitätseinschränkung und erhöhtes Sturzrisiko vor. Keiner der vier gestürzten Probanden unterschritt den Cut-off-Wert für eine klinisch ernstzunehmende Sturzgefährdung (< 14 P). Aufgrund der geringen Sturzinzidenzen und der limitierten Kohortengröße wurde wegen der Gefahr einer Überinterpretation der Ergebnisse auf eine ausführliche Analyse der Testgütekriterien verzichtet.

Verlaufsmessung

Die Tinetti Test Mittelwerte an allen vier Messzeitpunkten lagen mit minimal 26 Punkten im unbedenklichen Bereich. In der Verlaufsbeobachtung wichen die Verlaufsdaten des Tinetti Tests bei einem Großteil unserer Teilnehmer nur unwesentlich (ein bis drei Punkte) vom individuellen Ausgangswert ab. Diese Ergebnisse weisen auf die stabile körperliche Verfassung der Teilnehmer über den Beobachtungszeitraum von drei bzw. sechs Monaten hin und bestätigen andererseits den Tinetti Test als robustes Mobilitätsmessinstrument während einer frühen Phase der Zytostatikatherapie. Ergebnisse von Evaluierungsstudien des Tinetti Tests als Verlaufsmessinstrument bestätigen, dass eine relevante Änderung des Sturzrisikos

erst ab einer Abweichung von fünf Punkten anzunehmen ist (220). Canbek (2013) beschreibt in ihrer Stichprobenauswertung von Schlaganfall Patienten in der Frührehabilitation eine minimale Abweichung von sechs Punkten als erforderlich (120). In der zitierten Studie bestätigt die hohe Test-Retest Reliabilität (IRR = 0,84) den Tinetti als geeignet, um die Dynamik der Sturzgefährdung bei körperlich stark eingeschränkten Personen zu messen. Für die Risikobewertung mobilerer Personen, wie sie sich in unserer Kohorte abbildeten, treffen die Schlussfolgerungen von Schüle (107) zu, die zur Verlaufsmessung andere Mobilitätsassessments (z.B. Berg-Balance Scale) wegen ihrer feineren Abstufungsmöglichkeiten empfiehlt.

Übereinstimmend mit Marks (221) empfehlen wir den Tinetti Test wegen seiner schnellen und einfachen Handhabung zur Sturzrisikoeinschätzung bei Personen mit hohem intrinsischem Sturzrisikoprofil (z.B. wegen Multimorbidität, Alter) vor Beginn einer Chemotherapie mit Oxaliplatin, nicht jedoch als Verlaufsinstrument oder für Personen mit nur diskreten Mobilitätseinschränkungen (222, 213).

9.5 Neuropathien

In dieser Studienkohorte fiel die hohe Prävalenz sensomotorischer Defizite zur Erstuntersuchung noch vor dem ersten Oxaliplatinzyklus auf. Insgesamt zeigten sechs von zwanzig Personen klinisch milde (NDS = 3-6 P) und zwei Teilnehmer schwere (NDS = 10 P) sensible Defizite zum ersten Messzeitpunkt. Diese klinischen Zeichen waren bei den Betroffenen nicht i.S. einer PNP vordiagnostiziert oder symptomatisch gewesen.

Bei drei der vier im Verlauf gestürzten Personen wurden sensorische Defizite mithilfe des NDS zur ersten Untersuchung festgestellt, welche möglicherweise mit PNP assoziierten Begleiterkrankungen, namentlich Strahlentherapie (n = 2) und Diabetes mellitus (n = 1) assoziiert waren. Diese Einzelfallanalyse bekräftigt klinische Erhebungen, in denen eine PNP in hohem Maß mit Stürzen assoziiert ist (5) und hohe Prävalenzen in der Bevölkerung einnimmt. Bei manifestem Diabetes mellitus beispielsweise ist mit einer mittleren Prävalenz von polyneuropathischen Beschwerden um 30 % zu rechnen (150). Diabetiker unterliegen einem erhöhten Risiko eine schwergradige bzw. irreversible CIPN zu entwickeln (1). In einer Querschnittsuntersuchung entwickelten Diabetiker bei signifikant niedrigeren kumulativen Oxaliplatin Dosen sensomotorische Symptome als Nichtdiabetiker (223).

Andere CIPN prädisponierende Erkrankungen sind Alkoholismus, Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Folgen von Vitaminmangel, HIV-Infektion oder spezielle Genmutationen. Mit einer Jahresprävalenz von 3,38 Mio. Deutscher in 2018 ist Alkoholismus (224, 225, 226) im klinischen Alltag wohl eine häufig übersehene Ursache toxischer Nervenschäden.

In der vorliegenden Kohorte erhielten die Studienleiterinnen keine positive Auskunft hierzu in der offen formulierten Frage nach Begleiterkrankungen. Riskanter oder missbräuchlicher Alkoholkonsum sollte daher gezielt, z.B. durch einen Kurzfragebogen zu Risikoverhalten, vor Gabe neurotoxischer Zytostatika abgefragt werden.

Akute Neurotoxizität

Seretnys Übersichtsarbeit (n = 4179 ausgewertete Personen) zu CIPN Prädiktoren und Inzidenzen unter Chemotherapie fasst zusammen, dass 68.1% (SD 57.7-78.4) Behandelte innerhalb der ersten vier Wochen sensomotorische Symptome entwickeln (227). Nahezu 100% aller Personen unter Oxaliplatintherapie entwickeln im Verlauf eine akute, flüchtige Form der Oxaliplatin assoziierten Neuropathie (Hyperexzitationssyndrom) (164). Die Prävalenz der akuten Neurotoxizität lag nach Selbstauskunft der hier betrachteten Kohorte innerhalb von sechs Wochen bei vergleichbaren 75%. Die akute CIPN wiederum gilt als Risikofaktor für chronische Verlaufsformen (164).

Chronische Neurotoxizität

Über drei bzw. über sechs Monate zeigte sich mittels NDS bei fast allen Teilnehmern keine klinisch relevante Zunahme neuropathischer Defizite. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass Personen mit hohem Risiko schwergradige CIPN Symptome zu entwickeln mit PNP assoziierten Vorerkrankungen in unserer Studie frühzeitig ausschieden.

Dosen von 1560 mg/m² oder zwölf Zyklen (176) gelten als Schwellenwert für höhergradige und damit klinisch fassbare CIPN. Diese Werte wurden beim Therapieregime (FOLFOX/FOLFIRI) unserer Kohorte erst zum 4. Messzeitpunkt erreicht. Nur die Hälfte der acht Studienvollender hatten kumulativ >1000mg/m² Oxaliplatin erhalten. Bei vielen Teilnehmern waren nebenwirkungsbedingt Pausen im Behandlungszyklus oder Dosisreduzierungen notwendig. Dieser Umstand könnte

erklären, warum sich in der klinisch neurologischen Untersuchung (NDS) keine Neuropathien in höherem Ausmaß feststellen ließen. Möglicherweise lassen die zusätzlich erfassten Messwerte der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) eine Aussage zu subklinischen neuropathischen Plus- und Minussymptomen und damit inzipienter CIPN in der Studienpopulation zu. Wie schon erwähnt, werden diese Daten zu einer zweiten Fragestellung ausgewertet (Korrelationsanalyse neuropathischer Schmerzen und Stürze unter Oxaliplatin). Da bisher keine suffiziente neuroprotektive medikamentöse Behandlung der CIPN existiert, ist es klinisch umso relevanter, neuropathische Symptome frühzeitig zu erkennen. CIPN kann derzeit nur beeinflusst werden, indem die Zytostatikagabe hinsichtlich Häufigkeit, Dosierung und Applikationsweg angepasst oder reduziert wird (228).

Symptomatische medikamentöse Behandlungsansätze (229) zur Minderung neuropathischer Schmerzen sind trizyklische Antidepressiva, SS(N)RI wie Duloxetin (169) oder Antikonvulsiva (Pregabalin). Diese wirken u.a. über die reduzierte Erregbarkeit spannungsabhängiger Natriumkanäle. Daneben haben auch nicht-pharmakologische Verfahren wie Akupunktur oder Fußmassagen (230) Einzug in die Prävention schmerzhafter PNP gehalten.

Duregons et al. (231) Metaanalyse wertete Interventionsstudien zur Beeinflussung von CIPN Symptomen durch körperliche Übungsprogramme bei Krebserkrankten aus. Zusammenfassend können Betroffene durch z.B. ein häusliches Übungsprogramm signifikante Effekte auf eine Besserung ihrer posturalen Kontrolle und neuropathische Beschwerden erreichen. Dies beeinflusst wiederum die Lebensqualität (232), die vor allem durch neuropathische Schmerzen eingeschränkt wird. Von einem sensorgestützten Koordinationstraining (233) oder visuellen Feedbackprogrammen (234) profitieren insbesondere ältere, morbidere CIPN Betroffene.

Erhebungen an Personen nach abgeschlossener zytostatischer Therapie zeigen, dass CIPN Symptome jahrelang andauern und mit reduzierter Lebensqualität (190) und höheren Sturzraten assoziiert sind (197). Baos Fallkontrollstudie (2016) zeigte bei Langzeit Brustkrebsüberlebenden den schwergradabhängigen Effekt persistierender neuropathischer Symptome auf die Sturzrate (OR = 1.5; 95%-KI = 0.82-2.75 bis OR = 2.27; 95%-KI = 1.24-4.16) durchschnittlich 5,6 Jahre nach Chemotherapieende (235).

CIPN Assessment

In der vorliegenden Studienkohorte wurden die individuellen Auswirkungen einer CIPN, wie Muskelkraftverlust, Standunsicherheit und psychische Belastung in Form von klinischen Untersuchungen, Funktionsmessungen und Fragebögen multimodal erfasst.

In der gesichteten Literatur zum klinischen CIPN Assessment unterliegt die Einschätzung neuropathischer Beschwerden häufig ausschließlich den Betroffenen und wird durch alltagsnahe Formulierungen („Ist das Gehen und Stehen wegen Gefühlsstörungen der Fußsohlen beeinträchtigt?“) erfragt und klassifiziert (236), (185), (237).

Eine differenzierte CIPN Erfassung ist wegen der Gefahr subjektiver Verzerrungen, beispielsweise durch schmerzhaft neuropathische Symptome, erschwert. Hinweise hierauf geben divergierende Ergebnisse neurophysiologischer Diagnostik und parallel eingesetzter Fragebögen (EORTC-QLQ-CIPN 20) in entsprechenden Validierungsstudien (238). Zusammenfassend empfiehlt sich ein kombiniertes CIPN Screening unter Einbeziehung probandenorientierter Angaben zu alltagsrelevanter Funktionseinschränkungen und ergänzender, klinisch neurologischer Untersuchung durch Fachpersonal, um das Ausmaß einer CIPN einzustufen (239, 187).

9.6 Studiendesign

Herausforderung und Anspruch dieser Studie war es, sturzrisikoassoziierte Merkmale und deren Dynamik ab Beginn des toxischen Oxaliplatineinfluss und im zeitlichen Verlauf zu erfassen.

Die Erhebung eines individuellen Ausgangsprofils der klinisch-funktionellen, psychometrischen und neuropathologischen Merkmale der Probanden schaffte eine größtmögliche inter- und intraindividuelle Vergleichbarkeit zu jedem Zeitpunkt des Studienablaufs, wie es nach unserer Recherche in der bisherigen Sturzrisikoforschung zur CIPN nicht zu finden ist.

Interrater- und settingsbezogene Variabilitäten wurden durch die monozentrische Rekrutierung und Auswertung durch lediglich zwei gleichermaßen geschulte Untersucherinnen minimiert. Es wurde für im hohen Maß standardisierte Testbedingungen gesorgt, indem sich Materialien und Umgebungsfaktoren (z.B. Stuhlhöhe des Chair Rising Tests; Wegstrecke des Timed up and Go Tests) zu allen Messzeitpunkten entsprachen. Zytostatikaabhängige Unterschiede hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils (CIPN) wurden begrenzt, indem ausschließlich Personen mit

gastrointestinalem Primärtumor und Oxaliplatin (FOLFOX/FOLFIRI/XELOX) als Behandlungsregime in die Studie aufgenommen wurden. Im Gegensatz dazu wies die absolute Mehrheit der gesichteten Sturzanalysen eine große Heterogenität bezüglich Medikation, Dosierung und Behandlungsdauer zum Messzeitpunkt auf (240, 241). Nicht selten bestand eine große Spannweite in der onkologischen Grunderkrankung oder es blieben Primärtumor, Erkrankungsstadium und Chemotherapeutikum ungenannt (62, 242). Auch ausschließlich durch Eigenanamnese erhobene Daten zur Krebserkrankung dürften zu Lasten der Genauigkeit gehen, wie etwa Mohiles (2011) nationale Erhebung krebsassoziierter geriatrischer Symptome bei Heimbewohnern (243).

9.7 Probandenmerkmale

Die sorgfältige Vorauswahl durch den klinisch tätigen Ambulanzzarzt und die Untersucherinnen in zweistufiger Indikationsprüfung verringerte den späteren Studienausschluss auf lediglich einen Probanden, dessen Chemotherapeutikum unvorhersehbar im Verlauf wechselte. Andererseits führten die eng gefassten Einschlusskriterien und das zeitintensive Untersuchungsprotokoll zu einer zögerlichen Teilnehmerrekrutierung und höherer Drop-Out Rate im Studienverlauf.

Anders als die Datenerhebung durch (Telefon-)Interview oder Aktenstudium, bedeutete die aktive Mitwirkung für die Teilnehmenden einen zeitlichen und körperlichen Mehraufwand zusätzlich zu ihrem mehrstündigen Ambulanztermin. Insbesondere bei behandlungs- oder krankheitsbedingten Begleiterscheinungen (Fatigue, Panzytopenie), Multimorbidität oder höherem Lebensalter erreichten die untersuchten Personen teils ihre körperlichen Belastungsgrenzen.

Selbstständigere und aktivere Teilnehmer nahmen deswegen bevorzugt das Angebot in Anspruch, einen zeitnahen Untersuchungstermin unabhängig ihres Ambulanztermins (Infusionsbehandlung) zu vereinbaren, und nahmen damit eine zusätzliche Anreise auf sich. Da keine finanzielle Aufwandsentschädigung erfolgte, kann bei den untersuchten Personen, speziell den Studienvollendern, von einem hohen gesundheitsbezogenen Interesse und intrinsischer Motivation zur Krankheitsbewältigung ausgegangen werden.

Diese Konfundierung der onkologischen Probanden in Richtung aktivere, fittere Teilnehmer bestätigen die Tabellen 3-6, die die Personenmerkmale zu Beginn in Abhängigkeit von halber (n = 12) bzw. ganzer (n = 8) Studienteilnahme auswerteten.

Tendenziell schnitten die Teilnehmer (Drop-Out), die vor dem regulären Studienende ausschieden, schon zu Beginn in allen klinischen Tests zu körperlicher Aktivität, Kraft und Gleichgewicht schlechter ab als die Vollender. Die Drop-Out Teilnehmer waren psychisch belasteter, multimorbider und klagten vermehrt über körperliche Beschwerden, auch neuropathischer Art. Die Sturzrisiko- und Sturzangstwerte fielen höher aus.

Während die Drop-Out Kohorte auch im Verlauf von drei Monaten auf niedrigerem körperlichem Funktionsniveau verblieb, schienen die Vollender während ihrer sechsmonatigen Beobachtungsdauer keine relevanten körperlichen Einbußen zu erleiden.

Geringere Angst- und Depressionswerte waren assoziiert mit einem aktiveren Lebensstil. Epidemiologische Erhebungen, wie beispielsweise eine niederländische Zwillingsfallkontrollstudie (2006) bestätigen diesen Zusammenhang (244). Die fallenden Angst- und Depressionswerte unserer Studienteilnehmer über zwölf bzw. 24 Wochen könnten auf eine ausreichend adaptive psychische Verarbeitung der onkologischen Diagnose und Behandlung oder auf andere stabilisierende Ressourcen hinweisen. Andererseits geben die höheren psychometrischen Werte zum ersten Erfassungszeitpunkt die psychosoziale Belastung wieder, in der sich Personen vor Chemotherapiebeginn befinden.

Aus diesen Ergebnissen schlussfolgert die Autorin, dass Personen mit vorbestehender guter körperlicher Verfassung erkrankungs- und behandlungsassoziierte Belastungen mittelfristig besser überwinden. Es empfiehlt sich daher den funktionellen Status vor geplanter zytostatischer Behandlung zu erheben, um im Sinne eines optimalen Behandlungsergebnisses frühzeitig Präventionsmaßnahmen zu bahnen.

9.8 Stürze

Mit einer Inzidenzrate von 3 Stürzen pro 1000 Teilnehmertagen oder einer Prävalenz von 33% Gestürzter innerhalb von drei Monaten reiht sich unser Ergebnis in die Erhebungen in der stationären Patientenversorgung deutscher Kliniken ein. Das deutsche Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (2013) (245) beschrieb 1,29 Stürze auf 1000 Patiententage bei 46- bis 55-Jährigen und 5,61 Stürze/1000 bei 85-Jährigen. Jakobi (246) (2017) fand gemittelt 2,9 Stürze pro 1000 Behandlertage im stationären Setting einer deutschen Universitätsklinik.

Höhere Raten finden sich in geriatrischen (9,1 Stürze pro 1.000 Behandlungstage) (247) und psychiatrischen Abteilungen (insbesondere bei M. Parkinson, Demenzerkrankungen) (246).

Für das häusliche Umfeld wie es am ehesten unserer Studienkohorte entspricht liegen dagegen keine vergleichbaren Daten aus umfangreichen bevölkerungsbezogenen Stichproben vor. Dies mag vor allem daran liegen, dass weder im Gesundheitswesen noch im wissenschaftlichen Bereich folgenlose häusliche Stürze von Betroffenen systematisch erfasst werden. Erhebungen liegen über medizinische, gesundheitsökonomische bzw. volkswirtschaftliche Konsequenzen wie Verletzungen, Krankenhausaufenthalte, volkswirtschaftliche Einbußen durch Arbeitsunfähigkeitszeiten (248, 249) vor. In der Literaturrecherche fanden sich telefonische Stichprobenauswertungen zu häuslichen Sturzinzidenzen und -umständen betagter Erwachsener (250).

Mit den demographischen Daten unserer Kohorte vergleichbar fand sich die epidemiologische Erhebung deutscher Städter von Schumacher (2013) mit einer jedoch geringeren Jahresprävalenz von 9,2% Gestürzten in der Altersgruppe der 55- bis 59-Jährigen (251).

Die deutlich höhere Sturzrate unserer altersgleichen Kohorte Krebserkrankter steht damit im Einklang mit den Ergebnissen aus Wildes Übersichtsarbeit (90):

- Menschen mit einer Krebsdiagnose stürzen häufiger als in der Gesamtbevölkerung üblich
- Stürze stehen in Zusammenhang mit Risikofaktoren, die ausschließlich Krebserkrankte betreffen.

Die in dieser Übersichtsarbeit ausgewerteten prospektiven Beobachtungsstudien ambulant behandelter Krebspatienten umfassten Sturzzraten von 20-30% in drei bis zwölf Monaten.

Potter, Bylow und Van de Walles ermittelten in ihren Interventionsstudien bei in der Häuslichkeit lebenden Krebserkrankten im zwei bis viermonatigen Beobachtungszeitraum vergleichbare (17,6-22%) Sturzhäufigkeiten (252, 88, 253).

Herndon (1997) (254) zeigte in seiner bevölkerungsbasierten Fallkontrollstudie selbstständig lebender geriatrischer Personen, dass weniger eine Krebsdiagnose per se zu einer erhöhten Sturzwahrscheinlichkeit führt (OR = 0.8; 95%-KI = 0.5-1.2),

sondern vielmehr die körperliche Verfassung die Sturzwahrscheinlichkeit beeinflusst (Abhängigkeit in ADL: OR = 2.3, 95%-KI = 1.6-3.3 vs. sportliche Aktivitäten: OR = 0.6; 95%-KI = 0.5-0.8 bzw. > 2h/d auf den Beinen OR = 0.5; 95%-KI = 0.4-0.8). In der Verlaufsanalyse von Aktivitäts- und Risikomerkmale unserer Kohorte fanden sich bei drei von vier Betroffenen potenzierende Risikofaktoren, wie sie in der üblichen Sturzliteratur bei Krebserkrankung beschrieben sind: Immobilisierung (n = 2) zu Studienbeginn, höheres Lebensalter (n = 2), fortgeschrittenes Krebsstadium (n = 1), Übergewicht (n = 1) und sensomotorische Defizite (n = 3) (8), sturzassoziierte Medikation (n = 3), und Nutzen einer Gehhilfe (n = 1) und Begleiterkrankungen (n = 3) (202, 255, 242, 256).

Dem Studiendesign geschuldet nicht anzutreffen waren Risikofaktoren, die in der stationären onkologischen Versorgung berichtet werden, etwa Hospizbehandlung (257) und Malnutrition (258). Eine tumorassoziierte Anämie als Sturzrisikofaktor (225) konnte aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden, ist jedoch im Einzelfall anzunehmen. Im Regelfall führte bei der hier untersuchten Kohorte eine deutliche Allgemeinzustandsverschlechterung, Immobilität oder Hospitalisierung zum Studienausschluss.

Die gestürzten Teilnehmer entsprachen hinsichtlich sturzassoziiierter Begleitumstände und Verhaltensweisen eher dem typischen Risikoprofil von selbständigen, in der eigenen Häuslichkeit lebenden, Personen: Alle fünf Stürze fanden tagsüber, im Gehen oder Stehen und ohne Fremdeinwirkung statt. Abgesehen von den berichteten außerhäuslichen Stürzen zweier Probanden, wurden situative Sturzrisikofaktoren in der eigenen Häuslichkeit nicht weiter untersucht.

Sturzanalysen selbstständig lebender Senioren zeigen, dass innerhäusliche Stürze assoziiert sind mit ungünstigen Bodenverhältnissen, rutschigem Boden im Badezimmer (259) oder Positionswechseln. In der entsprechenden Literatur lassen sich klar geschlechtsspezifische Unterschiede feststellen: selbstständig lebende Frauen stürzen häufiger innerhäuslich, z.B. bei Haushaltsaktivitäten (64). Frauen mit Tumordiagnose verletzen sich sturzbedingt häufiger (OR = 1,66) als Männer (62). Dies betrifft vor allem axiale Frakturen, die im Zusammenhang mit dem geschlechtsspezifisch höheren Osteoporoserisiko, den daraus resultierenden statischen Veränderungen und Auswirkungen auf die Balancefähigkeit (260, 261, 262) stehen. Die in unserer Stichprobe ausschließlich männlichen Gestürzten gaben keine Folgeverletzungen an. Grundsätzlich steigt jedoch das Osteoporoserisiko bei

kolorektaler Tumorerkrankung geschlechtsunabhängig (HR = 1.41, 95%-KI = 1.15-1.73) (263).

Eine auffällige Sturzvorgeschichte gilt als prognostischer Faktor für weitere Stürze (264) und ist assoziiert mit weiteren Sturzrisikofaktoren (265). Dieser Zusammenhang lässt sich auch im onkologischen Bereich feststellen (88, 266). Van de Walle (253) erfasste beispielsweise eine vierfach höhere Sturzrate bei onkologischen Personen mit vorbeschriebenem Sturz innerhalb eines Jahres (OR = 3,9; 95%-KI = 2.6-5.9). Toomey et al. (2014) ermittelten in ihrer Querschnittstudie (n = 8000) zu Sturzfolgen bei Krebspatienten eine fast dreifach erhöhte Mortalitätsrate (HR = 2.58; 95%-KI = 1.91-3.49) gegenüber einer bzgl. Alter und Sturzereignis gemachten Vergleichsgruppe ohne onkologische Diagnose (267). Unter den Krebserkrankten wiederum hatten Personen mit metastasiertem Krankheitsstadium in dieser Auswertung die höchste Sterblichkeitsrate nach einem Sturz. Diese Feststellung steht wiederum im Gegensatz zur mangelnden Sturzexploration durch onkologisches Fachpersonal im klinischen Alltag (268).

In der hier untersuchten Studienkohorte führte ein vorangegangener Sturz in keinem Fall zu stationären Behandlungen oder Todesfällen. Bei drei von vier Teilnehmenden erwies sich ein Sturzereignis jedoch als prognostisch ungünstig auf die vollständige Studienteilnahme. Eine Hypothese hierzu könnte sein, dass Teilnehmer wegen ihres verschlechterten Allgemeinzustands oder sturzassoziierter Ängstlichkeit die anspruchsvollen Untersuchungstermine infolge ablehnten.

9.8.1 Situative Sturzfaktoren

Es ist bekannt, dass jüngere Personen, die vergleichsweise wenig gesundheitliche Beschwerden und ein hohes Aktivitätsniveau aufweisen, eher außerhäuslich stürzen (269, 270, 271). Freiburger et al. (2006) stellten besonders hohe Sturzinzidenzen bei sowohl körperlich Aktiven wie auch wiederum körperlich stark eingeschränkten Personen fest (272).

Die zwei Stürze in unserer Kohorte, die sich anamnestisch im Freien ereigneten, wurden tatsächlich von den jüngeren (46J, 54J) Männern berichtet und waren assoziiert mit situationsbedingten, extrinsischen Faktoren (beim Tennisspielen, bei Glatteis). Beide gaben hohe körperliche Aktivitätslevel im Alltag im PASE Fragebogen an. Im Gegensatz dazu verließen die zwei älteren Sturzpersonen (>65J) kaum ihre

eigene Häuslichkeit oder nutzten eine Gehhilfe, wodurch sich das Risikoprofil „Gebrechlichkeit“ bestätigte.

Vermutlich fällt es besonders jungen, körperlich aktiven Männern schwerer, körperliche Einbußen im Rahmen der zytostatischen Behandlung rechtzeitig wahrzunehmen bzw. anzuerkennen. Schlussfolgernd sollte bei Personen mit aktivem Lebensstil neben dem intrinsischen Risikoprofil auch ermittelt werden, wie häufig sie sturzgefährdenden Situationen oder Verhaltensweisen ausgesetzt sind („exposure to risk“).

Zusätzliche externe Faktoren wie Schuhwerk, unebene oder feuchte Böden, Hindernisse, Lichtverhältnisse, Tageszeit und Umgebung wurden nicht abgefragt, um mögliche Ungenauigkeiten (recall-bias) in der retrospektiven Erfassung mehrere Wochen nach dem Sturzereignis zu vermeiden. Anders als in der klinischen Untersuchungen im stationären Setting, sind z.B. 24h-Videoaufzeichnungen (19) oder das Tragen von Körpersensoren (273) als qualitativ hochwertige Erfassungsmöglichkeiten im ambulanten Bereich aus praktikablen, ethischen und kostenintensiven Gründen nicht umsetzbar. Sturzanalysen ließen sich bisher nur indirekt aus Bewegungsprofilen selbstständiger Heimbewohner (274, 275) ziehen. Neue Möglichkeiten des Sturzassessments bieten smart watches und mobile Apps, die minutengenaue Bewegungsprofile oder Rückschlüsse auf Vitalparameter, Blutzuckerwerte etc. zulassen und so ihren Einzug in die Forschung gehalten haben (276).

Für wissenschaftliche Fragestellungen ist zu diskutieren, ob genannte Maßnahmen nicht schon eine Intervention im Sinne einer Probandensensibilisierung auf ein mögliches Sturzrisiko darstellen. Kuhlenschmidt (2016) belegte in einer randomisierten Fallkontrollstudie den Effekt edukativer Maßnahmen zu Studienbeginn auf das spätere Sturzrisiko onkologisch erkrankter Personen (277). Eine weitere Interventionsstudie (252) ermittelte signifikant verminderte Sturzraten nach Aufklärung der Teilnehmern und Angehörigen durch eine DVD im Vergleich zu deren präinterventionellen Sturzinzidenzen.

Es ist zu vermuten, dass das prospektive Studiendesign unserer Beobachtungsstudie mit mehrmaliger Risikofaktorenevaluation zu einem erhöhten Sturzrisikobewusstsein und Lebensstilmodifikation (z.B. Visuskorrektur, Medikamentenanpassung) der Teilnehmer -und damit Sturzprävention- bei Einzelnen geführt haben könnte.

Schmerzen

Schon vor Chemotherapiebeginn bejahten die Hälfte (n = 10) der Teilnehmer die allgemein formulierte Frage nach Schmerzen. Am häufigsten (35%; n = 7) gaben die Betroffenen „allgemeine Rückenschmerzen/Bandscheibenvorfälle“ als vorbestehende, aber lokal abgrenzbare Schmerzsyndrome an. Ein Studienteilnehmer klagte über Schmerzen im Bestrahlungsgebiet und ein anderer über postoperative Schmerzen. Sieben von zehn Probanden mit Schmerzangabe zu Studienbeginn schieden im Studienverlauf aus. Die ausführliche Evaluierung dieses Risikofaktors durch Ganzkörperskizze, NRS und Mc-Gill Schmerzrating Skala, Triggerpunktuntersuchung, cold-pressure Test und QST erfolgte als Abgrenzung neuropathischer zu nozizeptiven Schmerzsyndromen. Die Datenauswertung wird zum Thema: „Einfluss neuropathischer Schmerzen auf das Sturzrisiko während einer Oxaliplatintherapie“ erfolgen.

Oft liegen im klinischen Alltag bei Schmerzpatienten nozizeptive und neuropathische Schmerzkomponenten gemeinsam vor und beeinflussen Gleichgewichtsleistungen und Sturzrate (278-281). Bei Personen mit Krebserkrankung findet sich neben tumor- oder Zytostatika bedingten neuropathischen Schmerzen häufig auch eine myofasziale Komponente als Ausdruck sekundär aufgetretener muskulärer Fehlbelastung und unphysiologischer Bewegungsabläufe (282, 196). Tumorassoziierte Schmerzen treten meist im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium auf und erhöhen das Risiko zu Stürzen bei ohnehin körperlich gebrechlichen Personen (283, 255). Schmerzsyndrome, unabhängig ihrer Genese, sollten frühzeitig im Rahmen einer medikamentösen Tumorthherapie berücksichtigt werden. Insbesondere muskuloskelettale Beschwerden sprechen gut auf ein aktives Übungsprogramm an (284).

9.9 Kraft-, Mobilitäts- und Aktivitätsscores

9.9.1 Timed up and Go Test (TUG)

Mit durchschnittlich neun Sekunden (SD 2,8) zum ersten Messzeitpunkt und marginal besserem Abschneiden nach drei und sechs Monaten liegen die Ergebnisse des TUG unseres Probandenkollektivs weit entfernt von der durch Podsiadlo & Richardson (1991) (285) beschriebenen, ausgeprägten Mobilitätseinschränkung ab einem Schwellenwert von 30 Sekunden. In der Originalarbeit wurde der Test an in einer Tageseinrichtung betreuten 80-Jährigen untersucht und erwies sich somit als nicht

übertragbar auf die im Schnitt 20 Jahre jüngeren Studienteilnehmer der hier untersuchten Kohorte.

Eine Metaanalyse von Bohannon (2006) untersuchte gesunde ältere Erwachsene in Deutschland, um altersabhängige Normwerte für den TUG festzulegen (286). 60- bis 69-Jährige führten den TUG im Mittel in 8.1 (95%-KI = 7.1-9.0) Sekunden durch, womit die onkologischen Teilnehmer unserer Studie nur knapp über dem altersgleichen Normwert Gesunder lagen. Ähnliche Ergebnisse erzielten in einer orthopädisch ausgerichteten Studie 60-jährige Probanden mit Kniegelenksarthrose (287).

Innerhalb unseres Probandenkollektivs konnten wir einen deutlichen altersabhängigen Effekt auf die Durchführungsdauer des TUG ausmachen: Teilnehmer (n = 5), die länger (>13 sec) für den TUG brauchten, waren durchschnittlich sechs Jahre älter als das Gesamtkollektiv. Zwei geriatrische Probanden (64J, 70J) benötigten mehr als 20 Sekunden zur Durchführung. Beide nutzten eine Gehhilfe als zusätzlicher Hinweis auf Mobilitätsdefizite. Im Gegensatz dazu führte der jüngste Studienteilnehmer (39J) trotz seines reduzierten Allgemeinzustands (fortgeschrittenes Tumorstadium, Aszites, Z.n. Punktion) den TUG am schnellsten mit sieben Sekunden durch. Zusammenfassend ist der TUG außerhalb einer gerontoonkologischen Personengruppe nicht geeignet, um tumor- oder therapiebedingte frühe Mobilitätseinschränkungen zu erfassen (288-290).

9.9.2 Chair Rising Test (CRT)

Der CRT wurde in der vorliegenden Studie genutzt, um die grobe Oberschenkelkraft der Teilnehmenden einzuschätzen. 75% (n = 15) der Probanden zeigten anhand des überschrittenen Schwellenwerts (10 sec) zu Studienbeginn Hinweise für muskuläre Kraftdefizite der unteren Extremitäten und damit eine anzunehmende Mobilitätsgefährdung. Die mittlere Ausführungsdauer lag mit 13 Sekunden nur knapp oberhalb des Referenzwerts gesunder, älterer Erwachsener (cut-offs = 8-11,5 sec) (291, 292, 293) mit jedoch überschrittenem Schwellenwert bei drei von vier gestürzten Teilnehmern. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer Validierungsstudie des CRT, in der Auffälligkeiten im Aufstehtest mit Stürzen assoziiert sind (294). Der CRT bestätigt sich durch unsere Daten als geeignetes klinisches Messverfahren, um zwischen Personen mit und ohne Gleichgewichtsstörungen zu unterscheiden (127).

9.9.3 Physical Activity Scale of the Elderly (PASE)

Insgesamt lag der durchschnittliche Kohortenwert des PASE zu Beginn bei „mäßiger körperlicher Aktivität“ (70-110 Punkte), was im Vergleich mit den Referenzwerten altersgleicher gesunder Männer (MW = 144 P) und Frauen (MW = 113 P) ein deutlich geringes Aktivitätslevel darstellte. Damit bestätigten sich vorherige Studienergebnisse, dass der PASE bei chronisch Erkrankten signifikant niedriger ausfällt als bei Gesunden (295). Aufgrund des heterogenen Kohortenprofils mit großer Streubreite (SD = 53P) muss dieser Mittelwert vorsichtig interpretiert werden. Gerade zum ersten Messzeitpunkt lagen mehrere Extremwerte in Richtung niedrige, inaktive Aktivitätsprofile vor mit entsprechenden Effekten auf den Mittelwert. Tabelle 9 zeigt, dass auch die Untergruppe der acht fitteren Studienvollender mit einem Mittelwert von 107 Punkten (SD = 59P) die Studie mit eher mäßigen alltäglichen Aktivitätsleveln begann.

In der Originalliteratur des PASE von Washburn (206) (n = 396, Alter = 75J, MW = 103P) und weiteren Studien aus Canada (296) (Alter = 75J, MW = 102P) und Japan (297) (Alter = 73J, MW = 115P) fanden sich vergleichbare Summenwerte bei im Schnitt 15 Jahre älteren, ansonsten gesunden Senioren.

Der PASE wird in vielen onkologischen Studien als valides Screening und Verlaufsinstrument (138, 298) bei verschiedenen Altersstufen (299) und Diagnosen angewandt (300, 301). Der PASE ist ein breit eingesetztes Messverfahren auch für jüngere Personen mit Krebserkrankung.

Im klinischen, z.B. rehabilitativ-onkologischen, Umfeld entstammen dagegen übliche Erhebungsmethoden dem geriatrischen Assessment, wie z.B. dem Barthel Index (302). Eingeschätzt wird die Selbstständigkeit in grundlegenden Alltagsfertigkeiten (z.B. Transfers, Stuhl- und Urinkontrolle, Nahrungsaufnahme). Komplexere Tätigkeiten wie Einkaufen, Haushaltsführung oder Freizeitaktivitäten bilden diese geriatrischen Assessments in der Regel nicht ab. Aufgrund zu erwartender Deckeneffekte wurde der Barthel Index für die vorliegende Kohorte nicht eingesetzt.

In der Onkologie sind die zwei meistgenutzten Systeme zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes eines Tumorpatienten der Karnofsky Index und der Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (303). Der Vorteile dieser Instrumente sind ihr hoher Bekanntheits- und Verbreitungsgrad und damit Vergleichbarkeit für wissenschaftliche und klinische Fragestellungen. Einschränkend

bei den aufgeführten Scores ist die unspezifische Nomenklatur und grobe Skalierung (Bsp. normale Aktivität vs. eingeschränkte Aktivität), die die Gefahr ungenauer Einschätzung der Untersuchten erhöht.

Für die wissenschaftliche Fragestellung unserer Studie zu minimalen Mobilitätsänderungen hätten die genannten Scores nicht ausreichend sensitiv zwischen zwei Messzeitpunkten diskriminiert. Mit dem PASE gelang eine fein abgestufte, altersgenormte Einschätzung der individuellen und Kohorten- (siehe Abb.2) Aktivitätsverläufe. Zudem gewichtet der PASE als einer der wenigen Indizes Aktivitäten nicht nur quantitativ (Dauer), sondern auch qualitativ (z.B. Art der Freizeitbeschäftigung, Sportart). Schlussfolgernd könnte zur alltagsnahen Einschätzung onkologischer Personen mit aktivem Lebensstil neben dem Karnofsky, ECOG oder ADL-Index auch der PASE in onkologischen Ambulanzen eingesetzt werden. Als positiver, nämlich intrinsisch motivierender, Nebeneffekt könnte durch das Selbstmonitoring das alltägliche Aktivitätslevel gesteigert werden (299).

9.9.3.1 Körperliche Aktivität bei Krebserkrankung

Durch die Rehabilitationsforschung vielfach belegt ist die Tatsache, dass sich Gang- und Mobilitätseinschränkungen durch körperliches Training verbessern und Sturzereignisse vermindern lassen. Die Übersichtsarbeit von Guirguis et al. (304) wertete 62 Studien mit insgesamt 19.935 älteren Heimbewohnern aus und fand für Interventionsstudien (Übungsprogramm) zusammengefasst eine 11%-Risikoreduktion zu stürzen ($n = 4,926$; $RR = 0.89$; $95\%-KI = 0.81-0.97$).

In der Metaanalyse von Hopewell (2018) wertete diese unter anderem 19 Studien zu multifaktoriellen Interventionen, zu denen zusätzlich psychologische und pharmakologische Behandlungen zählten, aus und konnte eine Sturzrisikoreduktion von 13% ($RR = 0.77$; $95\%-KI = 0.67-0.87$) (305) feststellen.

Eine vergleichende Studie zum überdauernden, präventiven Effekt von sportlicher Aktivität auf Balance und Sturzrisiko bei gesunden über 60-Jährigen führte Perrin (306) durch. Die posturale Kontrolle von vier Vergleichsgruppen aus lebenslang Sporttreibenden, seit der Berentung sportlich Aktiven, nicht mehr Sporttreibenden und sportlich zeitlebens Inaktiven wurde auf einer dynamisch-vertikalen Platte getestet. Messwerte waren das Abweichen vom Mittelpunkt und die elektromyographisch gemessene Muskelaktivität. In der o.g. Probandenreihenfolge verschlechterte sich signifikant die Balancefähigkeit der vier Gruppen. Positiv ausgedrückt kann auch erst

im Alter oder im Rahmen eines Präventionsprogramms bei Krebserkrankung aufgenommenes Bewegungstraining muskulären Defiziten entgegenwirken und Gleichgewichts- und Stellreaktionen verbessern.

Diese Hypothese bestätigen Beobachtungen einzelner Studienteilnehmer unserer Kohorte, die kontinuierlich zwischen den Zytostatikaintervallen sportlich aktiv blieben (Skifahren, Joggen, Gerätetraining). In den wöchentlichen Aktivitätsscore waren diese Teilnehmer „sehr hoch körperlich aktiv“ (PASE = 5) und schnitten auch in den praktischen Mobilitätstestungen durchweg gut ab. Es fanden sich bei diesen Sporttreibenden minimale psychische Belastungswerte und Sturzangstwerte. Buffart (2012) fand ähnliche Profile bei kolorektalen Krebsüberlebenden (jünger, männlich, weniger Komorbiditäten) in Zusammenhang mit körperlicher Aktivität und hoher gesundheitsbezogener Lebensqualität (307).

Im Sinne der bio-psycho-sozialen Krankheitsverarbeitung bestehen wechselseitige Einflüsse zwischen somatischen und psychischen Belastungsfaktoren.

Jefferis Querschnittstudie zeigte dazu, dass Sturzangst und Unsicherheit eine stärker hemmende Einflussgröße auf die physische Aktivität von Männern haben, als ein tatsächliches Sturzereignis in der Vorgeschichte (34). Körperliches Training kann diese Unsicherheit verringern.

Fünf Teilnehmer unserer Kohorte, die schon bei der ersten Messreihe große Sorgen zu Stürzen (FES-I = 27P) angaben, waren durchschnittlich nur im geringen Maße körperlich aktiv (PASE = 2 von insgesamt 5 Stufen). Dieser Umstand (Inaktivität der Betroffenen) könnte erklären, warum in unserem Kollektiv Sturzangst nicht mit späteren Stürzen korrelierte. Andererseits standen besonders für diese Zusammenhangsanalyse nur unvollständige Verlaufsdaten zur Verfügung. Die orientierende Einschätzung von Gebrechlichkeit, reduzierter Selbstwirksamkeit und Unsicherheit sollte demnach zusätzlich zur Evaluierung körperlicher Risikofaktoren erfolgen (308).

Eine weitere beeinflussbare Ursache für Gang- und Standunsicherheit sind geringere propriozeptive und kinästhetische Fähigkeiten und hieraus resultierende Balancestörungen (309). Indikationsspezifische Maßnahmen zielen auf das Training der sprunggelenksstabilisierenden Bein- und Fußmuskulatur ab (310).

Statische oder dynamische posturographische Plattformmessungen („center of pressure“) geben einerseits hoch valide und reliable Messwerte an und haben sich als

sehr effektiv im Training der Balancefähigkeit erwiesen, andererseits lassen sie sich im klinischen Alltag selten diagnostisch und therapeutisch anwenden (311).

Andere Interventionsstudien haben signifikante Effekte von alltagstauglichen körperlichen und kognitiven Trainingsmethoden auf die posturale Kontrolle für geriatrische Personen nachgewiesen (312, 313). Tai-Chi beispielsweise ist eine für ältere Menschen unbedenkliche Bewegungsform für die gesamte Skelettmuskulatur. Eine Cochrane Datenanalyse von El-Khoury (2015) fand signifikante Effekte für das Tai Chi Training (RR = 0.71, 95% KI = 0.57-0.87) insbesondere bei schon einmal gestürzten Personen (RR = 0.63; 95%-KI = 0.51-0.77) (314).

Nach jahrzehntelanger Sturzpräventionsforschung in der Geriatrie ist auch der Einfluss von sportlicher Betätigung bei Krebserkrankung im Fokus epidemiologischer Erhebungen (315). In einer deutschen Populationsstudie (n = 3100) schilderte Walter (2017) körperliche Aktivität als mortalitätssenkenden Faktor unter kolorektalen Krebserkrankten (316). Wolin fand in ihrer Metaanalyse (2009) regelmäßiges Sporttreiben als protektiven Faktor bezüglich des kolorektalen Krebsrisikos. In der 52 Kohorten- und Fallkontrollstudien umfassenden Übersichtsarbeit wurde durchschnittlich eine 24%ige Risikoreduktion ermittelt (RR = 0.76; 95%-KI = 0.74-0.79) (317).

Neben Senkung der krebsassoziierten Sterblichkeit (318, 319) verbessert ein aktiver Lebensstil auch die Überlebensprognose hinsichtlich Begleiterkrankungen, wie Diabetes, Herz-Kreislaufkrankungen und Übergewicht (320).

Während einer Krebserkrankung hilft körperliches Training die unerwünschten Begleiterscheinungen der Erkrankung und der Behandlung, wie Nausea oder Fatigue, besser zu überwinden. In den Empfehlungen der deutschen Krebsgesellschaft („Bewegung und Sport bei Krebs“ - Stand 2016) wird deshalb diagnoseübergreifend (321) zu einem minimalen Bewegungspensum von 60 Minuten an drei Tagen pro Woche geraten.

Die Cochrane Analyse von Williams (2018) wertete elf interventionelle Fallkontrollstudien an Krebspatienten (n = 835) aus, die nach körperlichem Training und „usual care“ randomisiert wurden. Es fanden sich Hinweise für verbesserte Kraft, Flexibilität, Balancefähigkeit in den Interventionskohorten. Gleichzeitig betont Williams die limitierte Aussagekraft seiner zusammengefassten Studienergebnisse wegen geringer Fallzahlen, Heterogenität der Studienteilnehmer, Settings und Interventionen,

sowie Verzerrungen durch fehlende Verblindung der Kohorten (322). Cramps (2012) Cochrane- Datenanalyse kann zumindest für die tumorassoziierte Fatigue in der Auswertung 56 randomisierter Fallkontrollstudien (n = 4068) signifikant positive Effekte durch ein aerobes Ausdauertraining nachweisen (323).

Auch gesundheitsbezogene Lebensqualität (Ängstlichkeit, Depression, Schlafstörungen) bei Krebspatienten in Behandlung sind durch ein sportliches Übungsprogramm (324) positiv zu beeinflussen. Kolorektale Krebserkrankte profitieren besonders bei multiplen Komorbiditäten (325). Bedenken, dass ein aktiverer Lebensstil eine Sturzgefährdung per se darstellt, räumt Buchner (111) in seiner prospektiven einjährigen Beobachtungsstudie älterer Frauen aus (n = 5500): ein höheres Sturzrisiko zeigte sich eher bei Personen mit niedrigem Bewegungsausmaß pro Tag (IRR = 1.26; 95%-KI = 1.08-1.48) im Vergleich zu den körperlich Aktiveren. Es gilt also vielmehr, ältere Menschen mit Krebsdiagnose dazu zu ermutigen, den täglichen Bewegungsumfang ausweiten. Hinsichtlich der Motivation haben Aktive nach einer Krebsdiagnose geringere Adhärenzprobleme einen sportlichen Lebensstil beizubehalten (326). Demgegenüber stellen therapie- und tumorassoziierte Beschwerden natürliche Barrieren für eine Intensivierung des täglichen Bewegungsausmaßes dar (327) und sollten zuvor ärztlich eingeschätzt werden.

Gesundheitsbezogene Verhaltensweisen unterscheiden sich nicht wesentlich vor und nach einer Krebsdiagnose (328), weshalb Personen mit geringem gesundheitsbewussten Lebensstil umso mehr individuelle Beratung zu Lebensstilinterventionen und entsprechender Unterstützung bedürfen.

Ormel et al. (2018) zeigten in ihrer Interventionsstudie an jungen Krebspatienten (n = 32), dass allein die selbstständige Dokumentation körperlicher Betätigung (per Handy App) das tägliche Bewegungspensum innerhalb von sechs Wochen um 50% erhöhen kann (299). Es ist zu überprüfen, ob eine intrinsisch motivierte „Bewegungserziehung“ in dieser Form auch bei älteren Personen während ihrer zytostatischen Behandlung anwendbar ist. Wir empfehlen die Bahnung passender Zugangswege zu Sportmaßnahmen bei Tumordiagnose durch den behandelnden Onkologen, z.B. durch Flyer, Selbsthilfegruppen (321).

9.9.3.2 Einfluss körperlicher Aktivität auf CIPN

In Streckmanns (232) interventioneller Fallkontrollstudie an Lymphom Patienten verbesserte ein halbjähriges Kraft-, Ausdauer- und sensomotorisches

Vibrationstraining neben motorischen Fähigkeiten auch CIPN -Symptome in der Interventionsgruppe signifikant: 87.5% der Teilnehmer der Interventionskohorte gaben verringerte neuropathische Beschwerden gegenüber 0% der Kontrollgruppe ($p = <0.001$) an. Als möglichen sturzvorbeugenden Effekt in der Interventionsgruppe verkürzte sich die motorische Reaktionszeit bei Gleichgewichtsverlust signifikant ($p = 0.04$). Eine Folgestudie dieser Autorin zeigte den positiven Einfluss einer sechswöchigen sportlichen Intervention speziell auf die CIPN-Qualitäten Tiefensensibilität ($p = 0.010$) und Schmerzen ($p = 0.043$) (200). Beide Studien fanden während einer zytostatischen Behandlung statt. Gezieltes Training kann zu einem gewissen Maß neuropathische Veränderungen der CIPN kompensieren und den neurotoxischen Schaden durch Beüben propriozeptiver und motorischer Funktionen begrenzen. Park und Goldstein (2013) fassen in ihrer Übersichtsarbeit zusammen, dass milde CIPN Symptome unvermeidbar bei allen Oxaliplatin-Behandelten zu erwarten sind (329), weswegen gezielte Übungen in Richtung Propriozeption- und Gleichgewichtsschulung sinnvolle Begleitmaßnahmen sein könnten.

Die hier vorgestellten Daten der körperlich aktiven Studienteilnehmer bestätigen die allgemeinen Empfehlungen der S3-Versorgungsleitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“: Es besteht Expertenkonsens darüber, dass regelmäßiges Funktionstraining zur Vermeidung von Funktionseinschränkungen, speziell CIPN bedingt, jedem Patienten während einer chemotherapeutischen Behandlung empfohlen werden soll (330). Langfristige Effekte auf die Lebensqualität, psychische Verfassung und Sturzrisikoreduktion sind erreichbar (235, 331).

9.10 Limitationen der Studie

Studiendesign

Die monozentrische Probandenrekrutierung und -auswertung und die eng gefassten Einschlusskriterien, die ausschließlich Personen mit geplanter Oxaliplatintherapie berücksichtigten, führten zu einer geringen Kohortengröße und entsprechend geringen statistischen Power der Ergebnisse. Die getroffenen Überlegungen zum CIPN assoziierten Sturzrisiko sollten wegen ihrer hohen klinischen Relevanz an einer weitaus größeren onkologischen Stichprobe im Rahmen einer multizentrisch angelegten Erhebung unter Einschluss mehrerer Platinderivate untersucht werden.

Der aufwendige Untersuchungsablauf ergab eine intraindividuell große Datenmenge, die Hinweise zum multifaktoriellen und dynamischen Sturzrisikoprofil im Einzelfall lieferte. Die damit verbundene hohe körperliche und zeitliche Belastung der Teilnehmer zumeist am ChemotherapieTag führte jedoch zum vorzeitigen Ausscheiden vor allem körperlich beeinträchtigter Personen. Möglicherweise stellte sich so ein Selektionsbias innerhalb der Studienpopulation in Richtung physisch fitterer Probanden ein. Dies wurde in der Ergebnisdiskussion einerseits kritisch berücksichtigt und andererseits als protektiver Faktor/Ressource zur Überwindung behandlungsassoziierter Nebenwirkungen diskutiert.

Messinstrumente

Zur vereinfachten Darstellung des Allgemeinzustands unserer Studienteilnehmer hätten übliche onkologische Scores (Karnofsky Index; Klassifizierung des Tumorstadiums) aufgrund ihres hohen klinischen Verbreitungsgrad auch in unserer Studie neben dem PASE miteinbezogen werden sollen. Andererseits konnten insbesondere durch den PASE alltagsrelevante Defizite in der Teilhabe ermittelt werden. Der PASE sollte im ambulanten Bereich vermehrt eingesetzt werden, um z.B. den Bedarf an häuslicher Versorgung, Hilfs- oder Heilmittel individuell einzuschätzen.

Der Großteil der in dieser Studie angewandten Funktionstests wurde ursprünglich für das geriatrische Sturzrisikoassessment entwickelt. Es wurde in der Ergebnisdiskussion mehrfach auf die Limitationen dieser Testungen in der Anwendung an einer jüngeren und körperlich weniger beeinträchtigten Personengruppe hingewiesen, um reliable und valide Ergebnisse bezüglich Mobilitätseinschränkung und Sturzrisiko zu bestimmen.

Zusammenfassend lassen alle Tests eine orientierende Einschätzung der Mobilitätsgefährdung bei klinisch deutlichem Risikoprofil zu. Für spezielle Personengruppen, wie junge oder körperlich und sportlich aktive onkologische Patienten, sollten klinische und technische Messverfahren etabliert und validiert werden, wie sie in der Leistungsdiagnostik sportwissenschaftlicher Fragestellungen bereits zum Einsatz kommen.

10 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit untersuchte prospektiv den Einfluss einer oxaliplatin-basierten Chemotherapie auf das funktionelle Sturzrisiko von Personen mit gastrointestinalen Tumoren ab Beginn ihrer Zytostatikatherapie. Neben weiteren behandlungs- und krankheitsassoziierten Faktoren verringert die CIPN den Allgemeinzustand und die Lebensqualität der betroffenen Personen. Ursächlich hierfür sind nicht zuletzt Mobilitätseinschränkungen, Stürze und deren z.T. fatale Folgen wie Immobilisierung oder Pflegebedürftigkeit.

Das Probandenkollektiv dieser Studie setzte sich aus 20 Personen mit gastrointestinalen Tumoren zusammen, die im Verlauf von sechs Monaten ab dem ersten Oxaliplatinzyklus an bis zu vier Messzeitpunkten hinsichtlich ihres intrinsischen und extrinsischen Risikoprofils zu Stürzen untersucht wurden. Die Ausprägung sensibler neuropathischer Defizite und der kumulativen Zytostatikadosis nach zwölf Wochen wurde in Korrelation gesetzt zur Änderung des funktionellen Sturzrisikotests (Tinetti). Eine Auswertung über 24 Wochen erfolgte aufgrund der geringen Kohortengröße nur explorativ und fand keine Verschlechterung der individuellen Risikoprofile bei diesen acht Teilnehmern.

Eine Besonderheit dieser Sturzrisikostudie ist das prospektive Studiendesign, das es ermöglichte, bei chemotherapienaiven Personen mögliche frühe toxisch-neuropathische Oxaliplatineffekte zu erfassen und gegenüber bereits bestehender Sturzrisikofaktoren abzugrenzen. Konfundierende Einflüsse durch retrospektiv ungenau wiedergegebene Daten (recall bias) konnten so minimiert werden. Ebenso gelang eine hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch das Studiendesign mit definierten Follow-ups, einheitlichem Zytostatikaregime (Oxaliplatin), monozentrischer Rekrutierung und geringer Inter-Ratervariabilität.

Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl und entsprechend geringen statistischen Power der Ergebnisse der Hauptfragestellungen, zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Sturzrisiko abhängig von der Zunahme sensomotorischer Symptome schon in den ersten zwölf Wochen eines Therapiezyklus. Eine hohe Chemotherapiegesamtdosis war ebenfalls mit Sturzereignissen assoziiert. Der als klinisches Messinstrument zur Sturzrisikoerfassung eingesetzte Tinetti Test erwies sich in unserer Kohorte mit nur geringer Mobilitätseinschränkung als nicht ausreichend sensitiv.

In Übereinstimmung mit Daten aus der allgemeinen Sturzforschung (55, 56) scheinen multimodale Faktoren zu körperlichen Einschränkungen und damit Stürzen während einer zytostatischen Behandlung zu führen. So lagen bei drei von vier Gestürzten unserer Studienkohorte mehrere Risikomerkmale vor: vorausgehende Immobilisierung, höheres Lebensalter (>65J), fortgeschrittenes Krebsstadium, Übergewicht, sensomotorische Defizite, sturzassoziierte Medikation, Nutzen einer Gehhilfe und Komorbiditäten. Damit reiht sich diese Kohortenanalyse in die Ergebnisse klinischer Sturzevaluationen im onkologischen Behandlungssetting ein, die Krebserkrankte und Personen mit CIPN als besondere Sturzrisikogruppe sehen (80) (326).

Klinisch bedeutsame Hinweise zum Auftreten unerwünschter Ereignisse im Rahmen einer Zytostatikatherapie zeigten sich bereits zu Studienbeginn in den Risikoprofilunterschieden unserer Drop-Out Gruppe im Vergleich zu den Studienvollendern: statistisch auffällige Unterschiede der beiden Personengruppen zeigten sich in signifikant erhöhten Angstwerten (HADS-A: 7,5 Punkte; $p = 0,031$), Sturzbedenken (FES-I: 21,75 Punkte; $p = 0,025$) und Polypharmazierate ($n = 5$; $p = 0,045$) der späteren Studienausscheider. In dieser Subgruppe traten während der Beobachtungsdauer mehr unerwünschte Ereignisse auf (gravierende Verschlechterung des Allgemeinzustands: $n = 5$; Todesfälle: $n = 2$; Gestürzte: $n = 3$). Personen mit vorbestehender guter körperlicher Verfassung hingegen konnten erkrankungs- und behandlungsassoziierte Belastungen leichter überwinden, was sich im besseren Abschneiden in den Mobilitäts- und Krafttests an allen vier Messzeitpunkten und letztlich in der vollständigen Studienteilnahme über sechs Monate zeigte.

Die in dieser Studie eingesetzten Mobilitätstests, -fragebögen und die psychometrischen Screeninginstrumente, wie der PASE, FES-I, HADS, TUG, Chair Rising Test, stellen eine geeignete Erweiterung bereits etablierter onkologischer Scores (Karnofsky-Index oder ECOG-Status) dar. Sie ermöglichen individuelle Empfehlungen (z.B. Hilfsmittelversorgung, medikamentöse Prophylaxe einer CIPN, indikationsspezifische Physiotherapie, begleitende psychoonkologische Versorgung) und liefern zusätzliche Hinweise auf erhöhte Morbidität, Zytostatikaunverträglichkeit und sogar Mortalität während einer zytostatischen Behandlung.

Die in dieser Beobachtungsstudie erhobenen Hinweise zum Einfluss peripherer sensorischer Defizite auf das Sturzrisiko führen zur Empfehlung, den Neuropathie Defizit Score (NDS) als Screeningverfahren bei geplanter Oxaliplatintherapie für Personen mit hohem Risikoprofil für Sturzereignisse einzusetzen.

Perspektivisch wäre eine multizentrisch angelegte Studie mit größerer Probandenzahl sinnvoll, um diese vorsichtig interpretierten monozentrischen Ergebnisse auf ihre Relevanz im ambulanten onkologischen Behandlungsalltag zu überprüfen.

11 Literaturverzeichnis

1. Ocean A, Vahdat L. Chemotherapie-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. . Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2004;12:619-25.
2. Pasetto L, D'Andrea M, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? Crit Rev Oncol Hematol 2006;59(2):159-68.
3. Stolze H. Gangstörung in der Neurologie. Nervenarzt. 2008;2008(79):485–99.
4. Richardson JK, Hurvitz EA. Peripheral Neuropathy. A True Risk Factor for Falls. Journal of Gerontology. 1995;50A(4):M211-M5.
5. DeMott TK, Richardson JK, Thies SB, Ashton-Miller JA. Falls and gait characteristics among older persons with peripheral neuropathy. American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists. 2007;86(2):125-32.
6. Fabre J. Falls Risk Factors and a Compendium of Falls Risk Screening Instruments. J Geriatr Phys Ther. 2010;33:184-97.
7. Robert Koch-Institut B. Sturzunfälle in Deutschland. Faktenblatt zu GEDA 2010: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010« Berlin: Robert Koch Institut; 2016.
8. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2012;20(3):583-9.
9. Bundesamt S. Todesursachen in Deutschland. In: Wiesbaden SB, editor. 2008.
10. Rubenstein LZ, Josephson KR, Robbins AS. Falls in the nursing home. Annals of internal medicine. 1994;121(6):442-51.
11. Heinze C, Halfens RJ, Dassen T. Falls in German in-patients and residents over 65 years of age. Journal of clinical nursing. 2007;16(3):495-501.
12. Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. The New England journal of medicine. 1997;337(18):1279-84.
13. Stöckle U, Lucke M, Haase N. Der Oberschenkelhalsbruch. Deutsches Arzteblatt 2005;49:3426.
14. Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, Becker C, König HH. Service use and costs of incident femoral fractures in nursing home residents in Germany: the Bavarian Fall and Fracture Prevention Project (BF2P2). Journal of the American Medical Directors Association. 2011;12(6):459-66.
15. American Geriatrics Society /British Geriatrics Society aAAoospafp. Guidelines for the prevention of falls in older persons. Journal of the American Geriatrics Society. 2001;49(5):664-72.
16. Runge M. Sturzgefährdung im Alter, Risikofaktoren und Prophylaxe. In: Casser H, Forst R, editors. Mobilität im Alter Herausforderung für Orthopädie und Unfallchirurgie: Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2006.
17. Tideiksaar R. Stürze und Sturzprävention. Assessment-Prävention-Management. Bern, Huber Verlag.: Verlag Hans Huber; 2008.

18. Rosen T, Mack KA, Noonan RK. Slipping and tripping: fall injuries in adults associated with rugs and carpets. *Journal of injury & violence research*. 2013;5(1):61-9.
19. Robinovitch SN, Feldman F, Yang Y, Schonnop R, Leung PM, Sarraf T, et al. Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study. *The Lancet*. 2013;381(9860):47-54.
20. Cauley JA, Lui LY, Genant HK, Salamone L, Browner W, Fink HA, et al. Risk factors for severity and type of the hip fracture. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(5):943-55.
21. Stevens JA, Mack KA, Paulozzi LJ, Ballesteros MF. Self-reported falls and fall-related injuries among persons aged ≥ 65 years--United States, 2006. *Journal of safety research*. 2008;39(3):345-9.
22. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12 Reihe 4, Gesundheit- Todesursachen in Deutschland 2015, Destatis; 2017.
23. Endres HG, Dasch B, Lungenhausen M, Maier C, Smektala R, Trampisch HJ, et al. Patients with femoral or distal forearm fracture in Germany: a prospective observational study on health care situation and outcome. *BMC public health*. 2006;6:87.
24. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *The New England journal of medicine*. 1988;319(26):1701-7.
25. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. *The New England journal of medicine*. 1991;324(19):1326-31.
26. Dr P Dargent-Molina P, , F Favier, MD_b, H Grandjean, MD_c, C Baudoin, MD_d, AM Schott, MD_e, E Hausherr, MD_a, PJ Meunier, MD_e, G Bréart, MD_a, EPIDOS Group. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *The Lancet*. 1996;348(9021):145-9.
27. Ontario MAS. Prevention of falls and fall-related injuries in community-dwelling seniors: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2008;8(2):1-78.
28. Freeman C, Todd C, Camilleri-Ferrante C, Laxton C, Murrell P, Palmer CR, et al. Quality improvement for patients with hip fracture: experience from a multi-site audit. *Quality & safety in health care*. 2002;11(3):239-45.
29. Scheffer AC, Schuurmans MJ, van Dijk N, van der Hooft T, de Rooij SE. Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age and ageing*. 2008;37(1):19-24.
30. Benzinger P, Rixt Zijlstra GA, Lindemann U, Nicolai S, Hoffrichter R, Jamour M, et al. Depressive symptoms and fear of falling in previously community-dwelling older persons recovering from proximal femoral fracture. *Aging clinical and experimental research*. 2011;23(5-6):450-6.
31. Martin FC, Hart D, Spector T, Doyle DV, Harari D. Fear of falling limiting activity in young-old women is associated with reduced functional mobility rather than psychological factors. *Age and ageing*. 2005;34(3):281-7.

32. Cumming R, Salkeld G, Thomas M, Szonyi G. Prospective study of the impact of fear of falling on activities of daily living, SF-36 scores, and nursing home admission. 2000.
33. Lachman M, Howland J, Tennstedt S, Jette A, Assmann S, Peterson E. Fear of falling and activity restriction: the survey of activities and fear of falling in the elderly (SAFE). *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53(1):43-50.
34. Jefferis B. How are falls and fear of falling associated with objectively measured physical activity in a cohort of community-dwelling older men? *BMC geriatrics*. 2014;14:114.
35. Woollacott M, Shumway-Cook A, Nashner L. Aging and posture control: changes in sensory organization and muscular coordination. *Int J Aging Hum Dev* 1986;23(2):97-114.
36. Shumway-Cook A, Woollacott M. *Motor Control Translating Research into Clinical Practice*. 3 ed 2001.
37. Hirtz P, Hotz A, Ludwig G. *Gleichgewicht (Praxisideen - Schriftenreihe für Bewegung, Spiel und Sport)* Hofmann-Verlag GmbH & Co. KG; 2000.
38. Kramer A, Dettmers C, Gruber M. Gleichgewichtstraining in der neurologischen Rehabilitation. *NeuroGeriatric*. 2013;1:27-33.
39. Granacher U, Muehlbauer T, Gruber M. A qualitative review of balance and strength performance in healthy older adults: impact for testing and training. *J Aging Res* 2012:1-16.
40. Excellence NifHaC. Clinical practice guideline for the assessment and prevention of falls in older people. . In: (NCC-NSC) NCCfNaSC, editor. Manchester: Centre for Clinical Practice at NICE; 2013.
41. Stalenhoef PA, Diederiks JP, Knottnerus JA, Kester AD, Crebolder HF. A risk model for the prediction of recurrent falls in community-dwelling elderly: a prospective cohort study. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(11):1088-94.
42. Elble R, Hughes L, Higgins C. The syndrome of senile gait. *J Neurol*. 1992;239(2):71-5.
43. Winter DA. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait and Posture*. 1995;5:193-214.
44. Horak F, Nashner L, Diener H. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. . *Exp Brain Res*. 1990;82:167–77.
45. Rogers M, Evans W. Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 1993;21:65-102.
46. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(5):889-96.
47. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2001;137(4):231-43.
48. Stalenhoef PA, Diederiks JP, de Witte LP, Schirricke KH, Crebolder HF. Impact of gait problems and falls on functioning in independent living persons of 55 years and over: a community survey. *Patient education and counseling*. 1999;36(1):23-31.

49. Beauchet O, Fantino B, Allali G, Muir SW, Montero-Odasso M, Annweiler C. Timed Up and Go test and risk of falls in older adults: a systematic review. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(10):933-8.
50. Duncan PW, Studenski S, Chandler J, Prescott B. Functional reach: predictive validity in a sample of elderly male veterans. *J Gerontol*. 1992;47(3):M93-8.
51. Stel VS, Smit JH, Pluijm SM, Lips P. Balance and mobility performance as treatable risk factors for recurrent falling in older persons. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(7):659-68.
52. Wuehr M, Schniepp R, Schlick C, Huth S, Pradhan C, Dieterich M, et al. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait & posture*. 2014;39(3):852-8.
53. Muir SW, Berg K, Chesworth B, Klar N, Speechley M. Quantifying the magnitude of risk for balance impairment on falls in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 2010;63(4):389-406.
54. Runge M, Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2005;5(2):127-34.
55. Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297(1):77-86.
56. Oliver D, Daly F, Martin FC, McMurdo ME. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. *Age and ageing*. 2004;33(2):122-30.
57. Bueno-Cavanillas A, Padilla-Ruiz F, Jimenez-Moleon JJ, Peinado-Alonso CA, Galvez-Vargas R. Risk factors in falls among the elderly according to extrinsic and intrinsic precipitating causes. *European journal of epidemiology*. 2000;16(9):849-59.
58. van Doorn C, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Hebel JR, Port CL, Baumgarten M, et al. Dementia as a risk factor for falls and fall injuries among nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(9):1213-8.
59. Campbell AJ, Spears GF, Borrie MJ. Examination by logistic regression modelling of the variables which increase the relative risk of elderly women falling compared to elderly men. *Journal of clinical epidemiology*. 1990;43(12):1415-20.
60. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(5):658-68.
61. Tinetti ME, Doucette J, Claus E. The Contribution of Predisposing and Situational Risk Factors to Serious Fall Injuries. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1207–13.
62. Ward PR, Wong MD, Moore R, Naeim A. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. *Journal of geriatric oncology*. 2014;5(1):57-64.
63. Greenspan SL, Myers ER, Kiel DP, Parker RA, Hayes WC, Resnick NM. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *The American journal of medicine*. 1998;104(6):539-45.
64. Duckham R. Sex differences in circumstances and consequences of outdoor and indoor falls in older adults in the MOBILIZE Boston cohort study. *BMC geriatrics*. 2013;13:133.

65. group Ws. Nutritional Anaemias. In: WHO, editor.: WHO Technical report series; 1968.
66. Bowling CB, Muntner P, Bradbury BD, Kilpatrick RD, Isitt JJ, Warriner AH, et al. Low hemoglobin levels and recurrent falls in U.S. men and women: prospective findings from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *The American journal of the medical sciences*. 2013;345(6):446-54.
67. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
68. Wilson MJ, Dekker JWT, Harlaar JJ, Jeekel J, Schipperus M, Zwaginga JJ. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment. *International journal of colorectal disease*. 2017;32(11):1617-24.
69. Herold G. Hämatologie. Innere Medizin. Köln: Dr. med Gerd Herold; 2013. p. 24-146.
70. Owusu C. Anemia and Functional Disability in Older Adults with Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(10):1233–9.
71. Ludwig H, Muldur E, Endler G, Hubl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(7):1886-92.
72. Penninx Bea. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(5):719-24.
73. Lord SR, Menz HB. Visual contributions to postural stability in older adults. *Gerontology*. 2000;46(6):306-10.
74. Lord SR. Visual risk factors for falls in older people. *Age and ageing*. 2006;35 Suppl 2:ii42-ii5.
75. Whipple R, Wolfson L, Derby C, Singh D, Tobin J. Altered sensory function and balance in older persons. *J Gerontol*. 1993;48 Spec No:71-6.
76. Lord SR, Dayhew J. Visual risk factors for falls in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(5):508-15.
77. Ivers RQ, Norton R, Cumming RG, Butler M, Campbell AJ. Visual impairment and risk of hip fracture. *American journal of epidemiology*. 2000;152(7):633-9.
78. Kulmala J, Viljanen A, Sipila S, Pajala S, Parssinen O, Kauppinen M, et al. Poor vision accompanied with other sensory impairments as a predictor of falls in older women. *Age and ageing*. 2009;38(2):162-7.
79. Brannan S, Dewar C, Sen J, Clarke D, Marshall T, Murray PI. A prospective study of the rate of falls before and after cataract surgery. *The British journal of ophthalmology*. 2003;87(5):560-2.
80. Desapriya E, Subzwari S, Scime-Beltrano G, Samayawardhena LA, Pike I. Vision improvement and reduction in falls after expedited cataract surgery Systematic review and metaanalysis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2010;36(1):13-9.
81. Doherty TJ. The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2001;4(6):503-8.

82. Lexell J, Taylor CC. Variability in muscle fibre areas in whole human quadriceps muscle: effects of increasing age. *Journal of anatomy*. 1991;174:239-49.
83. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1995;50 Spec No:11-6.
84. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2005;60(3):324-33.
85. Wickham C, Cooper C, Margetts BM, Barker DJ. Muscle strength, activity, housing and the risk of falls in elderly people. *Age and ageing*. 1989;18(1):47-51.
86. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(7):1121-9.
87. Komatsu H, Yagasaki K, Hamamoto Y, Takebayashi T. Falls and Physical Inactivity in Patients with Gastrointestinal Cancer and Hand-Foot Syndrome. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*. 2018;5(3):307-13.
88. Bylow K, Dale W, Mustian K, Stadler WM, Rodin M, Hall W, et al. Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Urology*. 2008;72(2):422-7.
89. Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2013;56(3):407-15.
90. Wildes TM, Dua P, Fowler SA, Miller JP, Carpenter CR, Avidan MS, et al. Systematic review of falls in older adults with cancer. *Journal of geriatric oncology*. 2015;6(1):70-83.
91. Hammond T, Wilson A. Polypharmacy and Falls in the Elderly: A Literature Review. *Nurs Midwifery Stud* 2013;2(2):171-5.
92. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *Oncologist*. 2010;15(5):507-22.
93. de Visser M. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr;19(4):371e1-371e9. 2017.
94. de Vries M. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr;19(4):371e11-371e17. 2017.
95. de Vries M. all-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc* 2018 Apr;19(4):372e1-372e8. 2017.
96. Landi F. Psychotropic Medications and Risk for Falls Among Community-Dwelling Frail Older People: An Observational Study. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2005;60A(5):622-6.
97. Thapa PB, Gideon P, Fought RL, Ray WA. Psychotropic drugs and risk of recurrent falls in ambulatory nursing home residents. *American journal of epidemiology*. 1995;142(2):202-11.

98. Letts L, Moreland J, Richardson J, Coman L, Edwards M, Ginis KM, et al. The physical environment as a fall risk factor in older adults: Systematic review and meta-analysis of cross-sectional and cohort studies. *Australian occupational therapy journal*. 2010;57(1):51-64.
99. Hill AM, Hoffmann T, Haines TP. Circumstances of falls and falls-related injuries in a cohort of older patients following hospital discharge. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:765-74.
100. Rapp K, Becker C, Cameron ID, Konig HH, Buchele G. Epidemiology of falls in residential aged care: analysis of more than 70,000 falls from residents of bavarian nursing homes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(2):187 e1-6.
101. Becker C, Chiari L. What videos can tell us about falling. *Lancet*. 2013;381(9860):8-9.
102. Cummings S, Nevitt M, Kidd S. Forgetting falls. The limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(7):613-6.
103. Ganz DA, Higashi T, Rubenstein LZ. Monitoring falls in cohort studies of community-dwelling older people: effect of the recall interval. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(12):2190-4.
104. Perell KL, Nelson A, Goldman RL, Luther SL, Prieto-Lewis N, Rubenstein LZ. Fall risk assessment measures: an analytic review. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(12):M761-6.
105. Nordin E, Lindelof N, Rosendahl E, Jensen J, Lundin-Olsson L. Prognostic validity of the Timed Up-and-Go test, a modified Get-Up-and-Go test, staff's global judgement and fall history in evaluating fall risk in residential care facilities. *Age and ageing*. 2008;37(4):442-8.
106. Blankevoort CG, van Heuvelen MJ, Scherder EJ. Reliability of six physical performance tests in older people with dementia. *Physical therapy*. 2013;93(1):69-78.
107. Schülein S. Comparison of the performance-oriented mobility assessment and the Berg balance scale. *Assessment tools in geriatrics and geriatric rehabilitation. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2014;47(2):153164.
108. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *The American journal of medicine*. 1985;78(1):77-81.
109. Buckinx Fea. Reliability of muscle strength measures obtained with a hand-held dynamometer in an elderly population. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(3):332-40.
110. Thapa PB, Gideon P, Brockman KG, Fought RL, Ray WA. Clinical and biomechanical measures of balance as fall predictors in ambulatory nursing home residents. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1996;51(5):M239-46.
111. Buchner DM, Rillamas-Sun E, Di C, LaMonte MJ, Marshall SW, Hunt J, et al. Accelerometer-Measured Moderate to Vigorous Physical Activity and Incidence Rates of Falls in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(11):2480-7.
112. Lindemann U, Lundin-Olsson L, Hauer K, Wengert M, Becker C, Pfeiffer K. Maximum step length as a potential screening tool for falls in non-disabled older adults living in the community. *Aging clinical and experimental research*. 2008;20(5):394-9.

113. Kavanagh J, Menz H. Accelerometry: A technique for quantifying movement patterns during walking. *Gait & Posture* 28. 2008;28(1):1-15.
114. Lin JS, OCE, Rossom RC, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2013.
115. Hsu T, Chen R, Lin SC, Djalalov S, Horgan A, Le LW, et al. Pilot of three objective markers of physical health and chemotherapy toxicity in older adults. *Current oncology*. 2015;22(6):385-91.
116. Dawson N, Dzurino D, Karleskint M, Tucker J. Examining the reliability, correlation, and validity of commonly used assessment tools to measure balance. *Health science reports*. 2018;1(12):e98.
117. Steffen T, Hacker T, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Phys Ther* 2002;82(2):128-37.
118. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Physical therapy*. 2000;80(9):896-903.
119. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1986;34(2):119-26.
120. Canbek J, Fulk G, Nof L, Echternach J. Test-retest reliability and construct validity of the tinetti performance-oriented mobility assessment in people with stroke. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. 2013;37(1):14-9.
121. Kegelmeyer DA, Kloos AD, Thomas KM, Kostyk SK. Reliability and validity of the Tinetti Mobility Test for individuals with Parkinson disease. *Physical therapy*. 2007;87(10):1369-78.
122. Sterke CS, Huisman SL, van Beeck EF, Looman CW, van der Cammen TJ. Is the Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment (POMA) a feasible and valid predictor of short-term fall risk in nursing home residents with dementia? *International psychogeriatrics / IPA*. 2010;22(2):254-63.
123. Köpke S, Meyer G. The Tinetti test: Babylon in geriatric assessment. *Z Gerontol Geriatrie* 2006;39(4):288–91.
124. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1989;261(18):2663-8.
125. Bohannon R, Smith JL, Hull Dea. Deficits in lower extremity muscle and gait performance among renal transplant candidates. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995;76:547–51.
126. Cheng P, Liaw M, Wong Mea. The sit-to-stand movement in stroke patients and its correlation with falling. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;79:1043–6.
127. Whitney SL, Wrisley DM, Marchetti GF, Gee MA, Redfern MS, Furman JM. Clinical measurement of sit-to-stand performance in people with balance disorders: validity of data for the Five-Times-Sit-to-Stand Test. *Physical therapy*. 2005;85(10):1034-45.
128. Orr R. Contribution of muscle weakness to postural instability in the elderly. A systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2010;46(2):183-220.

129. Taylor ME, Delbaere K, Lord SR, Mikolaizak AS, Brodaty H, Close JC. Neuropsychological, physical, and functional mobility measures associated with falls in cognitively impaired older adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2014;69(8):987-95.
130. Spink MJ, Fotoohabadi MR, Wee E, Hill KD, Lord SR, Menz HB. Foot and ankle strength, range of motion, posture, and deformity are associated with balance and functional ability in older adults. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011;92(1):68-75.
131. Xu W, Chen DW, Jin YB, Dong ZJ, Zhang WJ, Chen JW, et al. Incidence and related clinical factors of falls among older Chinese veterans in military communities: a prospective study. *Journal of physical therapy science*. 2015;27(2):331-9.
132. Mong Y, Teo TW, Ng SS. 5-repetition sit-to-stand test in subjects with chronic stroke: reliability and validity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010;91(3):407-13.
133. Alam U, Riley DR, Jugdey RS, Azmi S, Rajbhandari S, D'Aout K, et al. Diabetic Neuropathy and Gait: A Review. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(6):1253-64.
134. Mille M, Johnson M, Martinez K, Rogers M. Age-dependent differences in lateral balance recovery through protective stepping. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2005 20(6):607-16.
135. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(7):643-51.
136. Liu RD, Buffart LM, Kersten MJ, Spiering M, Brug J, van Mechelen W, et al. Psychometric properties of two physical activity questionnaires, the AQuAA and the PASE, in cancer patients. *BMC medical research methodology*. 2011;11:30.
137. Washburn RA, Ficker JL. Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): the relationship with activity measured by a portable accelerometer. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 1999;39(4):336-40.
138. Granger C, Parry S, Denehy L. The self-reported Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) is a valid and clinically applicable measure in lung cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(11):3211-8.
139. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol*. 1990;45(6):P239-43.
140. Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age and ageing*. 2005;34(6):614-9.
141. Kempen GI, Todd CJ, Van Haastregt JC, Zijlstra GA, Beyer N, Freiberger E, et al. Cross-cultural validation of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in older people: results from Germany, the Netherlands and the UK were satisfactory. *Disability and rehabilitation*. 2007;29(2):155-62.
142. Dias N, Kempen GI, Todd CJ, Beyer N, Freiberger E, Piot-Ziegler C, et al. [The German version of the Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I)]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. 2006;39(4):297-300.

143. Neurologie DGf. Diagnostik bei Polyneuropathien. In: Neurologie DGf, editor. 2015.
144. Loscher W, Iglseder B. [Polyneuropathy in the elderly]. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 2017;50(4):347-61.
145. Feldman E, Nave K, Jensen T, Bennett D. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. Neuron. 2017;22(6):1296-313.
146. Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. Mayo Clinic proceedings. 2015;90(7):940-51.
147. Bergmann F. Alkoholfolgeerkrankungen. In: Berlit P, editor. Klinische Neurologie. Berlin: Springer Verlag; 2005. p. 1239-48.
148. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. Deutsches Ärzteblatt Online. 2018.
149. Neurologie DGf. Diagnostik neuropathischer Schmerzen. In: Neurologie DGf, editor. 2008.
150. Ziegler D. Diagnostik bei diabetischer Polyneuropathie. Info Diabetologie 2. 2008; Nr. 346-56.
151. Sudarsky L. Gait disorders: prevalence, morbidity, and etiology. Adv Neurol. 2001;87(111-117).
152. Richardson JK, Thies SB, DeMott TK, Ashton-Miller JA. Gait analysis in a challenging environment differentiates between fallers and nonfallers among older patients with peripheral neuropathy. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2005;86(8):1539-44.
153. Adams R, Victor M, Ropper A. Disorders of stance and gait. : McGraw-Hill; 1997.
154. Simoneau GG, Ulbrecht JS, Derr JA, Becker MB, Cavanagh PR. Postural instability in patients with diabetic sensory neuropathy. Diabetes care. 1994;17(12):1411-21.
155. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Duong S, MaWhinney S, Kohrt WM, et al. Risk factors for falls in HIV-infected persons. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2012;61(4):484-9.
156. Findling O, van der Logt R, Nedeltchev K, Achtnichts L, Allum JHJ. A comparison of balance control during stance and gait in patients with inflammatory and non-inflammatory polyneuropathy. PloS one. 2018;13(2):e0191957.
157. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. Oncologist. 2015;20(4):411-32.
158. Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2014;22(7):1999-2007.
159. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. . Semin Oncol. 2002;29(5):21-33.
160. Karam C, Dyck PJ. Toxic Neuropathies. Seminars in neurology. 2015;35(4):448-57.

161. Boyette-Davis JA, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain management*. 2015;5(4):285-96.
162. Vass A, Grisold W. Chemotherapie-induzierte Neuropathien (CIN). *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2009;10(2):44-7.
163. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford T, Simmons-O'Brien E, Griffin J. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology*. 2009;60(2).
164. Argyriou AA. Updates on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity (OXAIPN). *Toxics*. 2015;3(2):187-97.
165. Louvet Cea. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4543-8.
166. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin and axonal Na⁺ channel function in vivo. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(15):4481-4.
167. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003;30(4):5-13.
168. Geber C, Breimhorst M, Burbach B, Egenolf C, Baier B, Fechir M, et al. Pain in chemotherapy-induced neuropathy – More than neuropathic? *Pain*. 2013.
169. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(13):1359-67.
170. NCI. Surveillance epidemiology and end results stat fact sheets. 2018. Available from: [http:// seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html)
171. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol* 2001(85):5.
172. Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na⁽⁺⁾ channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol* 2000;406(1):25-32.
173. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, Velasco R, Bruna J, Campagnolo M, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer*. 2013;119(2):438-44.
174. Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, Hochster H, Kennedy P, Benson A, et al. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4753-61.
175. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47. .
176. Misset J. Oxaliplatin in practice. *British journal of cancer*. 1998;77:47.
177. Krishnan A, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan M. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve* 2005;32(1):51-60.

178. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer*. 2014;120(12):1890-7.
179. Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol* 2006;56(1):13-6.
180. Choi J, Kong K, Mozaffar T, Holcombe R. Delayed oxaliplatin-associated neurotoxicity following adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Anticancer Drugs*. 2006;17(1):103-5.
181. Kim SH, Kim W, Kim JH, Woo MK, Baek JY, Kim SY, et al. A Prospective Study of Chronic Oxaliplatin-Induced Neuropathy in Patients with Colon Cancer: Long-Term Outcomes and Predictors of Severe Oxaliplatin-Induced Neuropathy. *Journal of clinical neurology*. 2018;14(1):81-9.
182. Park SB ea. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. . *Oncologist* 2011. 2011;16(5):708-16.
183. Briani C, Argyriou Aea. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19(4):299-306.
184. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, Ossenkoppele GJ, Vermorken JB, Aaronson NK. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 1998;9(7):739-44.
185. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(2):454-62.
186. Griffith KA, Couture DJ, Zhu S, Pandya N, Johantgen ME, Cavaletti G, et al. Evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using current perception threshold and clinical evaluations. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(5):1161-9.
187. Cavaletti G. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11(2):135-41.
188. Kandula T, Farrar MA, Kiernan MC, Krishnan AV, Goldstein D, Horvath L, et al. Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy-induced neuropathy in cancer. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2017;128(7):1166-75.
189. Ezendam N, Pijlman B, Bhugwandass C, Pruijt J, Mols F, Vos M, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol* 2014;135(3):510-7.
190. Eckhoff L, Knoop A, Jensen M, Ewertz M. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur J Cancer* 2015;51(3):292-300.
191. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone Aea. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology*. 2003;61(9):1297-300.

192. Osmani K, Vignes S, Aissi M, Wade F, Milani P, Lévy B, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1- to 13-year evaluation. *J Neurol* 2012 Sep; doi: 101007/s00415-012-6442-5 Epub 2012 Feb 17. 2012;259(9):1936-43.
193. Chen TY, Janke MC. Predictors of falls among community-dwelling older adults with cancer: results from the health and retirement study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013.
194. Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X, Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(1):17-25.
195. Wasner Gea. Diagnostik neuropathischer Schmerzen. In: *Neurologie DGf*, editor. Kiel: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2012.
196. Geber C, Breimhorst M, Burbach B, Egenolf C, Baier B, Fechir M, et al. Pain in chemotherapy-induced neuropathy-more than neuropathic? *Pain*. 2013;154(12):2877-87.
197. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(7):2059-66.
198. Kolb NA, Smith AG, Singleton JR, Beck SL, Stoddard GJ, Brown S, et al. The Association of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Symptoms and the Risk of Falling. *JAMA neurology*. 2016;73(7):860-6.
199. Winters-Stone K, Horak F. Falls, Functioning, and Disability among women with persistent symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathie. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2604ff.
200. Streckmann F, Balke M, Lehmann HC, Rustler V, Koliyamitra C, Elter T, et al. The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies - STOP. *BMC cancer*. 2018;18(1):62.
201. Tofthagen CS, McMillan SC, Kip KE. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tool. *Cancer nursing*. 2011;34:E10–E20.
202. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine*. 2009;169(21):1952-60.
203. Schwesig Rea. Prospektiver Vergleich von Assessments zur Beurteilung der Sturzgefahr bei Pflegeheimbewohnern. *Z Gerontol Geriatrie*. 2009 (42:):473–8.
204. Bischoff HA, Stahelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age and ageing*. 2003;32(3):315-20.
205. Mitchell A. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2010;126(3):335-48.

206. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *Journal of clinical epidemiology*. 1993;46(2):153-62.
207. Bundesvereinigung) ÄZfrQtidMGEvBruKr. Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter -Nationale Versorgungs Leitlinie. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinienApril 2012.
208. Haslbeck M RM, Parandeh-Shab F, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. In: Diabetes-Gesellschaft D, editor. 2000.
209. Gaus W, Muche R. Medizinische Statistik: Schattauer; 2017.
210. Reuben DB, Siu A, Kimpau S. The predictive validity of self-report and performance- based measures of function and health. *Gerontology*. 1992;47:M106-M10.
211. Khan C et al. Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter -Nationale Versorgungs Leitlinie. Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012; 7(4): 243-285
212. Harada N, Chiu V, Damron-Rodriguez J, Fowler E, Siu A, Reuben DB. Screening for Balance and Mobility Impairment in Elderly Individuals Living in Residential Care Facilities. *Physical therapy*. 1995;75:462-9.
213. Raïche Mea. Screening older adults at risk of falling with the Tinetti balance scale. *The Lancet* 2000;356(9234):1001 - 2.
214. Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *The New England journal of medicine*. 1989;320(16):1055-9.
215. Cipriany-Dacko LMea. Interrater reliability of the tinetti balance scores in novice and experienced physical therapy clinicians. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1997;78(10):1160 - 4.
216. Behrman AL, Light KE, Miller GM. Sensitivity of the Tinetti Gait Assessment for detecting change in individuals with Parkinson's disease. *Clinical rehabilitation*. 2002;16(4):399-405.
217. Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH, Lamb SE. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7636):130-3.
218. Gates S, Smith L, JD. F, Lamb S. Systematic review of accuracy of screening instruments for predicting fall risk among independently living older adults. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet] York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK)*. 2008.
219. Panzer VP, Wakefield DB, Hall CB, Wolfson LI. Mobility assessment: sensitivity and specificity of measurement sets in older adults. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011;92(6):905-12.
220. Faber MJ, Bosscher RJ, van Wieringen PCW. Clinimetric properties of the performance-oriented mobility assessment. *Physical therapy*. 2006;86:944-54.
221. Marks D. Assessment: Tinetti-Test Sturzrisiko erkennen. *Physiopraxis*. 2006;2:4-5.

222. Oswald W, Lehr U, Sieber C, Kornhuber J. Gerontologie: Medizinische, psychologische und sozialwissenschaftliche Grundbegriffe: Kohlhammer Verlag; 2006.
223. Uwah AN, Ackler J, Leighton JC, Jr., Pomerantz S, Tester W. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Clinical colorectal cancer*. 2012;11(4):275-9.
224. Vatandoust S, Joshi R, Pittman KB, Esterman A, Broadbridge V, Adams J, et al. A descriptive study of persistent oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(2):513-8.
225. Vincenzi B, Frezza AM, Schiavon G, Spoto C, Silvestris N, Addeo R, et al. Identification of clinical predictive factors of oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in colorectal cancer patients treated with adjuvant Folfox IV. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(5):1313-9.
226. Suchtfragen DHf. DHS Jahrbuch Sucht 2018 In: e.V. DHfS, editor. Hamm: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. ; 2018.
227. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70.
228. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1941-67.
229. Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;90(3):377-87.
230. Ben-Horin I, Kahan P, Ryvo L, Inbar M, Lev-Ari S, Geva R. Acupuncture and Reflexology for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer. *Integrative cancer therapies*. 2017;16(3):258-62.
231. Duregon F, Vendramin B, Bullo V, Gobbo S, Cugusi L, Di Blasio A, et al. Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;121:90-100.
232. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, Baumann FT, Kleber M, Ihorst G, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(2):493-9.
233. Schwenk M, Grewal GS, Holloway D, Muchna A, Garland L, Najafi B. Interactive Sensor-Based Balance Training in Older Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Gerontology*. 2016;62(5):553-63.
234. Cammisuli S, Cavazzi E, Baldissaro E, Leandri M. Rehabilitation of balance disturbances due to chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2016;52(4):479-88.

235. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast cancer research and treatment*. 2016;159(2):327-33.
236. Postma T, Aaronson N. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer*. 2005;41(8):1135-9.
237. Lavoie Smith EM, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(10):2787-99.
238. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies IS, Postma TJ, Frigeni B, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(1):257-64.
239. Haryani H, Fetzer SJ, Wu CL, Hsu YY. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tools: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum*. 2017;44(3):E111-E23.
240. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc JF, Ceccaldi J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3877-82.
241. Pautex S, Herrmann FR, Zulian GB. Factors associated with falls in patients with cancer hospitalized for palliative care. *Journal of palliative medicine*. 2008;11(6):878-84.
242. Overcash JA, Rivera HR, Jr. Physical performance evaluation of older cancer patients: a preliminary study. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;68(3):233-41.
243. Mohile SG, Fan L, Reeve E, Jean-Pierre P, Mustian K, Peppone L, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1458-64.
244. De Moor M, Beem A, Stubbe J, Boomsma D, De Geus E. Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Prev Med* 2006;42(4):273-9.
245. Heinze C. Expertenstandard Sturzprophylaxe in der Pflege. In: Osnabrück H, editor. Osnabrück: Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP); 2013.
246. Jacobi L, Petzold T, Hanel A, Albrecht M, Eberlein-Gonska M, Schmitt J. Epidemiology and prediction of the risk of falling in patients in acute care settings: Analysis of routine data from a university hospital. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2017;120:9-15.

247. vonRenteln-Kruse W, Krause T. Fall events in geriatric hospital in-patients. Results of prospective recording over a 3 year period. *Z Gerontol Geriatr* 2004;37(1):9-14.
248. Burns ER, Stevens JA, Lee R. The direct costs of fatal and non-fatal falls among older adults - United States. *Journal of safety research*. 2016;58:99-103.
249. Davis JC. International comparison of cost of falls in older adults living in the community: a systematic review. *Osteoporosis International*. 2010;21(8):1295-306.
250. Gostynsky Mea. Epidemiologische Analyse der Stürze bei Betagten in Zürich und Genf. *Schweizer Medizinische Wochenschrift*. 1999;129:270-5.
251. Schumacher J, Pientka L, Trampisch U, Moschny A, Hinrichs T, Thiem U. The prevalence of falls in adults aged 40 years or older in an urban, German population. Results from a telephone survey. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2014;47(2):141-6.
252. Potter P, Olsen S, Kuhrik M, Kuhrik N, Huntley L. A DVD program on fall prevention skills training for cancer family caregivers. *J Cancer Educ*. 2012;27(1):83-90.
253. Walle Vd. Fall predictors in older cancer patients: a multicenter prospective study. *BMC geriatrics*. 2014;14:135.
254. Herndon J. Chronic medical conditions and risk of fall injury events at home in older adults. *Journal of American Geriatrics Society*. 1997;45:739-43.
255. Stone CA, Lawlor PG, Savva GM, Bennett K, Kenny RA. Prospective study of falls and risk factors for falls in adults with advanced cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2128-33.
256. Himes CL, Reynolds SL. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(1):124-9.
257. Pearse H, Nicholson L, Bennet M. Falls in hospices: A cancer network observational study of fall rates and risk factors. *Palliat Med* 2004;18:478-81.
258. Paillaud Eea. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumour site and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. *Clin Nutr* 2014;33(2):330-5.
259. Stevens JA. Circumstances and outcomes of falls among high risk community-dwelling older adults. *Injury Epidemiology*. 2014;1(5).
260. Liu-Ambrose T. The Influence of Back Pain on Balance and Functional Mobility in 65- to 75-Year-Old Women with Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2002;13:868-73.
261. Hubscher M, Vogt L, Schmidt K, Fink M, Banzer W. Perceived pain, fear of falling and physical function in women with osteoporosis. *Gait & posture*. 2010;32(3):383-5.
262. Diegisser A. Der Einfluss von Wirbelsäulenschmerz, Wirbelsäulenstatik und Wirbelsäulenbeweglichkeit auf das Sturzrisiko-eine Evaluation von Osteoporosepatienten [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2013.

263. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *British journal of cancer*. 2011;105 Suppl 1:S29-37.
264. Evans D, Hodgkinson B, Lambert L, Wood J. Falls risk factors in the hospital setting: a systematic review. *Int J Nurs Pract* 2001;7(1):38-45.
265. Kron M, Loy S, Sturm E, Nikolaus T, Becker C. Risk indicators for falls in institutionalized frail elderly. *American journal of epidemiology*. 2003;158(7):645-53.
266. Ward P, Wong M, Moore R, Naeim A. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. *Journal of geriatric oncology*. 2014;5(1):57-64.
267. Toomey A, Friedman L. Mortality in cancer patients after a fall-related injury: The impact of cancer spread and type. *Injury*. 2014;45(11):1710-6.
268. Sattar S, Alibhai SM, Spoelstra SL, Fazelzad R, Puts MT. Falls in older adults with cancer: a systematic review of prevalence, injurious falls, and impact on cancer treatment. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(10):4459-69.
269. Li W, Keegan TH, Sternfeld B, Sidney S, Quesenberry CP, Jr., Kelsey JL. Outdoor falls among middle-aged and older adults: a neglected public health problem. *American journal of public health*. 2006;96(7):1192-200.
270. Bath P. Differential risk factor profiles for indoor and outdoor falls in older people living at home in Nottingham, UK. *European journal of epidemiology*. 1999(15):65-73.
271. Bleijlevens MH, Diederiks JP, Hendriks MR, van Haastregt JC, Crebolder HF, van Eijk JT. Relationship between location and activity in injurious falls: an exploratory study. *BMC geriatrics*. 2010;10:40.
272. Freiburger E, Menz HB. [Characteristics of falls in physically active community-dwelling older people: findings from the "Standfest im Alter" study]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. 2006;39(4):261-7.
273. Schwenk M, Hauer K, Zieschang T, Englert S, Mohler J, Najafi B. Sensor-derived physical activity parameters can predict future falls in people with dementia. *Gerontology*. 2014;60(6):483-92.
274. Dilley LB. An educational video to promote multi-factorial approaches for fall and injury prevention in long-term care facilities. *BMC Medical Education*. 2014;14:102.
275. Vu MQ, Weintraub N, Rubenstein LZ. Falls in the nursing home: are they preventable? *Journal of the American Medical Directors Association*. 2004;5(6):401-6.
276. Roeing KL, Hsieh KL, Sosnoff JJ. A systematic review of balance and fall risk assessments with mobile phone technology. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2017;73:222-6.
277. Kuhlenschmidt M. Tailoring Education to Perceived Fall Risk in Hospitalized Patients With Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2016;20(1).
278. Lalli P, Chan A, Garven A, Midha N, Chan C, Brady S, et al. Increased gait variability in diabetes mellitus patients with neuropathic pain. *Journal of diabetes and its complications*. 2013;27(3):248-54.
279. Stubbs B. Musculoskeletal pain characteristics associated with lower balance confidence in community-dwelling older adults. *Physiotherapy* 2016;102(2):152-8.

280. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM, et al. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(20):2214-21.
281. Lee WK, Kong KA, Park H. Effect of preexisting musculoskeletal diseases on the 1-year incidence of fall-related injuries. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2012;45(5):283-90.
282. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of neurology*. 2017;81(6):772-81.
283. Spoelstra S, Given B, Schutte D, Sikorskii A, You M, Given C. Do older adults with cancer fall more often? A comparative analysis of falls in those with and without cancer. *Oncol Nurs Forum* 2013;40(2):69-78.
284. Silver JK, Gilchrist LS. Cancer rehabilitation with a focus on evidence-based outpatient physical and occupational therapy interventions. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2011;90(5 Suppl 1):S5-15.
285. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(2):142-8.
286. Bohannon RW, Eriksrud O. What measure of lower extremity muscle strength best explains walking independence? *J Phys Ther Sci* 2001;13(1):1-3.
287. Neuhoff PD. Sturzprävalenz und Sturzrisiken bei Patienten älter als 40 Jahre mit Kniebeschwerden im Rahmen der Herner Arthrose-Studie (HER-AS) [Dissertation]: Ruhr-Universität Bochum; 2010.
288. Fuchs J. Körperliche und geistige Funktionsfähigkeit bei Personen im Alter von 65 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*. 2013;56:723.
289. Mikos V, Yen SC, Tay A, Heng CH, Chung CLH, Liew SHX, et al. Regression analysis of gait parameters and mobility measures in a healthy cohort for subject-specific normative values. *PloS one*. 2018;13(6):e0199215.
290. Herssens N. Do spatiotemporal parameters and gait variability differ across the lifespan of healthy adults? A systematic review. *Gait and Posture*. 2018;64(181-190).
291. DachverbandOsteologie. DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen 2014.
292. Nakazono T. The Reference Values for the Chair Stand Test in Healthy Japanese Older People: Determination by Meta-analysis. *J Phys Ther*. 2014;26:1729–31.
293. Bohannon R. Reference values for the five-repetition sit-to-stand test: a descriptive meta-analysis of data from elders. *Percept Mot Skills* 2006;103(1):215-22.
294. Tiedemann A, Shimada H, Sherrington C, Murray S, Lord S. The comparative ability of eight functional mobility tests for predicting falls in community-dwelling older people. *Age and ageing*. 2008;37(4):430-5.
295. Chad K, Reeder B, Harrison E, Ashworth N, Sheppard S, Schultz S, et al. Profile of physical activity levels in community-dwelling older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(10):1774-84.

296. Baraké R, Weiler H, Payette H, Gray-Donald K. Vitamin D status in healthy free-living elderly men and women living in Quebec, Canada. *J Am Coll Nutrition*. 2010;29(1):25-30.
297. Hagiwara A, Ito N, Sawai K, Kazuma K. Validity and reliability of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) in Japanese elderly people. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8(3):143-51.
298. Su C, Lee K, Yeh C, Kao C, Lin C. Measurement of physical activity in cancer survivors: a validity study. *J Cancer Surviv* 2014;8(2):205-12.
299. Ormel HL, van der Schoot GGF, Westerink NL, Sluiter WJ, Gietema JA, Walenkamp AME. Self-monitoring physical activity with a smartphone application in cancer patients: a randomized feasibility study (SMART-trial). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(11):3915-23.
300. van Nieuwenhuizen AJ, Buffart LM, van Uden-Kraan CF, van der Velden LA, Lacko M, Brug J, et al. Patient-reported physical activity and the association with health-related quality of life in head and neck cancer survivors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(4):1087-95.
301. Ni J, Denehy L, Feng J, Xu L, Wu Y, Granger CL. Physical Activity Behavior After a Diagnosis of Lung Cancer Differs Between Countries: An Observational Cohort Study. *Integrative cancer therapies*. 2018;17(2):493-502.
302. Hopman-Rock M, van Hirtum H, de Vreede P, Freiburger E. Activities of daily living in older community-dwelling persons: a systematic review of psychometric properties of instruments. *Aging clinical and experimental research*. 2018.
303. Rajasekaran T, Tan T, Ong WS, Koo KN, Chan L, Poon D, et al. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) based risk factors for increased caregiver burden among elderly Asian patients with cancer. *Journal of geriatric oncology*. 2016;7(3):211-8.
304. Guirguis-Blake J, Michael Y, Perdue L, Coppola E, Beil T, Thompson J. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. In: 2018. *MAfHRaQ*, editor.: Evidence Synthesis No. 159. AHRQ Publication No. 17-05232- EF-1. Rockville; 2018.
305. Hopewell S, Adedire O, Copsey B, Boniface G, Sherrington C, Clemson L, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(7).
306. Perrin P. Effects of physical and sporting activities on balance control in elderly people. *British journal of sports medicine*. 1999;33:121-6.
307. Buffart LM, Thong MS, Schep G, Chinapaw MJ, Brug J, van de Poll-Franse LV. Self-reported physical activity: its correlates and relationship with health-related quality of life in a large cohort of colorectal cancer survivors. *PloS one*. 2012;7(5):e36164.
308. Fhon JR, Rodrigues RA, Neira WF, Huayta VM, Robazzi ML. Fall and its association with the frailty syndrome in the elderly: systematic review with meta-analysis. *Revista da Escola de Enfermagem da U S P*. 2016;50(6):1005-13.
309. Wingert JR, Welder C, Foo P. Age-related hip proprioception declines: effects on postural sway and dynamic balance. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014;95(2):253-61.

310. Van de Winckel A, Tseng YT, Chantigian D, Lorant K, Zarandi Z, Buchanan J, et al. Age-Related Decline of Wrist Position Sense and its Relationship to Specific Physical Training. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;11:570.
311. Tamburella F. Reliability, validity, and effectiveness of center of pressure parameters in assessing stabilometric platform in subjects with incomplete spinal cord injury: a serial cross-sectional study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2014;11(86).
312. Ghai S, Ghai I, Effenberg AO. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:557-77.
313. El-Khoury F, Cassou B, Latouche A, Aegerter P, Charles MA, Dargent-Molina P. Effectiveness of two year balance training programme on prevention of fall induced injuries in at risk women aged 75-85 living in community: Ossebo randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h3830.
314. El-Khoury F, Cassou B, Charles M-A, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults. *British journal of sports medicine*. 2015;49(20):1348.
315. Wen CPea. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2011;378 (9798):1244 - 53.
316. Walter V, Jansen L, Knebel P, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H. Physical activity and survival of colorectal cancer patients: Population-based study from Germany. *Int J Cancer*. 2017;140(9):1985-97.
317. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2009;100(4):611-6.
318. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(22):3527-34.
319. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(1):62-7.
320. Lynch BM, Dunstan DW, Vallance JK, Owen N. Don't take cancer sitting down: a new survivorship research agenda. *Cancer*. 2013;119(11):1928-35.
321. Krebsgesellschaft SDKuuD. Bewegung und Sport bei Krebs In: Krebsgesellschaft SDKuuD, editor.: Stiftung Deutsche Krebshilfe; 2016.
322. Williams AD, Bird ML, Hardcastle SG, Kirschbaum M, Ogden KJ, Walters JA. Exercise for reducing falls in people living with and beyond cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2018;10:CD011687.
323. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14.
324. Mishra S, Scherer R, Snyder C, Geigle P, Berlanstein D, Topaloglu O. Exercise interventions on health - related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8).
325. Van Roekel Eea. Light Physical Activity Is Associated with Quality of Life after Colorectal Cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(12):2493-503.

326. Kampshoff C. Determinants of exercise adherence and maintenance among cancer survivors: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 2014;11:80.
327. van Putten M, Husson O, Mols F, Luyer MDP, van de Poll-Franse LV, Ezendam NPM. Correlates of physical activity among colorectal cancer survivors: results from the longitudinal population-based profiles registry. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(2):573-83.
328. Mayer D, Terrin N, Menon U, Kreps G, McCance K, Parsons S, et al. Health behaviors in cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2007;34(3):643-51.
329. Park S, Goldstein D, Krishnan A, Lin C, Friedlander M, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63(6):419-37.
330. Onkologie L. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. In: *Onkologie L*, editor. 2017.
331. Miaskowski C, Mastick J, Paul SM, Topp K, Smoot B, Abrams G, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. *Journal of pain and symptom management*. 2017;54(2):204-18 e2.
332. Dias N, Kempen GI, Todd CJ, Beyer N, Freiburger E, Piot-Ziegler C, et al. [The German version of the Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I)]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2006;39(4):297-300.
333. Herrmann C, Buss U, Snaith R. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D). Manual. Bern: Verlag Hans Huber; 1995.

12 Anhang

Zum Kapitel 5.1.: Erhebung der Sturzrisikofaktoren:

Tinetti Test

Der Tinetti-Test		Schrittlänge und Schritthöhe Fuß linkes Schwungbein	
0	lehnt sich zur Seite oder rutscht im Stuhl	0	kommt nicht vor rechten Standfuß beim Gang
1	sicher, stabil	1	kommt vor rechten Standfuß
0	linker Fuß hebt nicht vollständig vom Boden ab	0	linker Fuß hebt nicht vollständig vom Boden ab
1	linker Fuß hebt vollständig vom Boden ab	1	linker Fuß hebt vollständig vom Boden ab
Sitzbalance		Gangsymmetrie	
0	ohne Hilfe nicht möglich	0	rechte und linke Schrittlänge erscheinen nicht gleich
1	möglich, aber braucht die Arme	1	rechte und linke Schrittlänge erscheinen gleich
2	möglich, ohne Einsatz der Arme		
Aufstehen		Schrittkontinuität	
0	unmöglich ohne Hilfe	0	Anhalten oder Diskontinuität zwischen Schritt
1	möglich, aber braucht mehr als einen Versuch	1	Schritte erscheinen kontinuierlich
2	möglich, in einem Versuch		
Versuche, aufzustehen		Wegabweichung	
0	unmöglich ohne Hilfe	0	deutliche Deviation
1	möglich, aber braucht mehr als einen Versuch	1	leichte Deviation oder benötigt Hilfsmittel
2	möglich, in einem Versuch	2	gerade, ohne Hilfsmittel
Unmittelbare Stehbalance (erste 5 Sekunden)		Rumpfstabilität	
0	unsicher (kleine Schritte, deutliche Rumpfbewegungen)	0	ausgeprägtes Schwanken oder benutzt Hilfsmittel
1	sicher, aber benötigt Stock oder anderes Hilfsmittel zum Stehen	1	kein Schwanken aber vornüber gebeugt oder braucht Arme zum Balancieren beim Gehen
2	sicher, ohne Hilfsmittel	2	kein Schwanken, nicht vornüber gebeugt, muss sich nicht halten
Stehbalance (Füße nahe beieinander halten)		Schrittbreite	
0	unsicher	0	Gang breitbeinig (mehr als 5cm)
1	sicher, aber Füße weit voneinander (mehr als 10 cm) oder benötigt Hilfsmittel	1	Füße berühren sich beinahe beim Gehen
2	sicher, ohne Hilfsmittel		
Stoß (dreimal mit Handteller auf Sternum des Patienten)		Drehung um 360°	
0	würde ohne Hilfe umfallen	0	diskontinuierliche Schritte
1	macht Ausweichschritte, muss sich halten, fällt aber nicht um	1	kontinuierliche Schritte
2	sicher	0	unsicher
		1	sicher
Augen geschlossen (Füße so nahe beieinander wie möglich)		Absitzen	
0	unsicher	0	unsicher (schätzt Distanz falsch ein, fällt in Stuhl)
1	sicher	1	benutzt Arme oder macht grobe Bewegung
		2	sicher, mit feiner Bewegung
Beginn des Gangs (unmittelbar nach dem Befehl, zu gehen)		= Summe Bewertung Gleichgewicht (max. 16 Punkte)	
0	Zögern oder verschiedene Versuche	= Summe Bewertung Gang (max. 12 Punkte)	
1	kein Zögern	= Gesamtsumme (max. 28 Punkte)	
Schrittlänge und Schritthöhe Fuß rechtes Schwungbein			
0	kommt nicht vor linken Standfuß beim Gang		
1	kommt vor linken Standfuß		
0	rechter Fuß hebt nicht vollständig vom Boden ab		
1	rechter Fuß hebt vollständig vom Boden ab		

Anhang 1: Bewertungsskala Tinetti Test nach Marks (221)

Neuropathie Defizit Score (NDS)

Neuropathie-Defizit-Score (NDS)

<u>Achillessehnenreflex</u>	rechts	links
normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
abschwächt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
fehlend	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2

Vibrationsempfindung (Messung am Fußrücken)

normal ($\geq 5/8$)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
abgeschwächt/fehlend ($< 5/8$)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Schmerzempfindung (Messung am Fußrücken)

normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
abgeschwächt/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Temperaturempfindung (Messung am Fußrücken)

normal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
abgeschwächt/fehlend	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Gesamtscore: _____ Punkte

Anhang 2: Bewertungsskala NDS nach der Nationalen Versorgungsleitlinie: Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (211)

Fall Efficacy Scale

Aktivitäten	keinerlei Bedenken	einige Bedenken	ziemliche Bedenken	sehr große Bedenken
1 Den Hausputz machen (z.B. kehren, staubsaugen oder staubwischen)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2 Sich an- oder ausziehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3 Einfache Mahlzeiten zubereiten	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4 Ein Bad nehmen oder duschen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5 In einem Laden einkaufen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6 Von einem Stuhl aufstehen oder sich hinsetzen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7 Eine Treppe hinauf- oder hinuntergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8 In der Nähe der Wohnung draußen umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
9 Etwas erreichen, was sich oberhalb des Kopfes oder auf dem Boden befindet	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10 Das Telefon erreichen, bevor es aufhört zu klingeln	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
11 Auf einer rutschigen Oberfläche gehen (z. B. wenn es nass oder vereist ist)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
12 Einen Freund oder Verwandten besuchen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
13 In einer Menschenmenge umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
14 Auf unebenem Boden gehen (z. B. Kopfsteinpflaster, ungepflegter Gehweg)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
15 Eine Steigung hinauf- oder hinuntergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
16 Eine Veranstaltung besuchen (z.B. ein Familientreffen, eine Vereinsversammlung oder einen Gottesdienst)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Total				
Gesamttotal				

Anhang 3: Bewertungsbogen FES-I; deutsche Version nach Dias (332)

Physical Activity Scale of the Elderly

Freizeitaktivitäten:

1. An wie vielen Tagen der letzten Woche haben Sie sich außerhalb Ihres Betts sitzend beschäftigt, mit Tätigkeiten wie z.B. Lesen, Fernsehen, Telefonieren oder Handarbeit?

0 nie 1 selten (1-2 T) 2 manchmal (3-4 T) 3 oft (5-7 T)

1a. Was waren das für Aktivitäten: _____

1b. Wie viele Stunden etwa haben Sie sich an diesen Tagen sitzend beschäftigt?

1 weniger als 1 Stunde 2 1 Stunde, aber weniger als 2 Stunden
3 2 - 4 Stunden 4 mehr als 4 Stunden

2. An wie vielen Tagen der letzten Woche waren Sie aus irgendwelchen Gründen zu Fuß außerhalb Ihrer Wohnung unterwegs wie z.B. zum Spazieren gehen, Einkaufen, für Besuche oder andere Tätigkeiten?

0 nie 1 selten (1-2 T) 2 manchmal (3-4 T) 3 oft (5-7 T)

2a. Wie viele Stunden etwa gingen Sie an diesen Tagen zu Fuss?

1 weniger als 1 Stunde 2 1 Stunde, aber weniger als 2 Stunden
3 2 - 4 Stunden 4 mehr als 4 Stunden

3. An wie vielen Tagen der letzten Woche haben Sie leichte Sportarten oder Freizeitaktivitäten wie z.B. Lockerungsübungen, Schwimmen, Kegeln, Angeln, Golf o.ä. betrieben?

0 nie 1 selten (1-2 T) 2 manchmal (3-4 T) 3 oft (5-7 T)

3a. Was waren das für Aktivitäten: _____

3b. Wie viele Stunden etwa haben Sie sich an diesen Tagen solche leichten Sportarten oder Freizeitaktivitäten getrieben?

1 weniger als 1 Stunde 2 1 Stunde, aber weniger als 2 Stunden
3 2 - 4 Stunden 4 mehr als 4 Stunden

4. An wie vielen Tagen der letzten Woche haben Sie mäßig anstrengenden Sport getrieben, wie z.B. Gymnastik, Schwimmen, Tanzen, Wandern, Radfahren zum Einkaufen oder zum Vergnügen o.ä.?

0 nie 1 selten (1-2 T) 2 manchmal (3-4 T) 3 oft (5-7 T)

4a. Was waren das für Aktivitäten: _____

4b. Wie viele Stunden etwa haben Sie sich an diesen Tagen solche mäßig anstrengenden Sportarten getrieben?

1 weniger als 1 Stunde 2 1 Stunde, aber weniger als 2 Stunden
3 2 - 4 Stunden 4 mehr als 4 Stunden

5. An wie vielen Tagen der letzten Woche haben Sie stark anstrengenden Sport getrieben, wie z.B. Joggen, Sportschwimmen, Radfahren, Tennis, Aerobic, Ballsport, Skifahren o.ä.?

0 nie 1 selten (1-2 T) 2 manchmal (3-4 T) 3 oft (5-7 T)

5a. Was waren das für Aktivitäten: _____

5b. Wie viele Stunden etwa haben Sie sich an diesen Tagen solche stark anstrengende Sportarten getrieben?

1 weniger als 1 Stunde 2 1 Stunde, aber weniger als 2 Stunden
3 2 - 4 Stunden 4 mehr als 4 Stunden

6. An wie vielen Tagen der letzten Woche haben Sie spezielles Muskeltraining durchgeführt, wie z.B. Hanteltraining, Gewichtheben, Liegestütz, Krafttrainingsgeräte o.ä.?

0 nie 1 selten (1-2 T) 2 manchmal (3-4 T) 3 oft (5-7 T)

6a. Was waren das für Aktivitäten: _____

6b. Wie viele Stunden etwa haben Sie sich an diesen Tagen spezielles Muskeltraining durchgeführt?

1 weniger als 1 Stunde 2 1 Stunde, aber weniger als 2 Stunden
3 2 - 4 Stunden 4 mehr als 4 Stunden

Haushaltsaktivitäten:

7. Haben Sie in der letzten Woche leichte Arbeiten am eigenen Haushalt durchgeführt, wie z.B. Staubwischen, Wäsche

waschen, Bügeln, Geschirrspülen o.ä.?

0 Nein 1 Ja

8. Haben Sie in der letzten Woche **schwere** Arbeiten am eigenen Haushalt durchgeführt, wie z.B. Staubsaugen, Fußböden reinigen, Fenster putzen o.ä.?

0 Nein 1 Ja

9. Haben Sie in der letzten Woche Arbeiten am eigenen Haushalt durchgeführt, wie:

- | | | | | | |
|------|---|----------------------------|------|----------------------------|----|
| 9 a. | Reparaturarbeiten wie Malen, Tapezieren, Installation? | <input type="checkbox"/> 0 | Nein | <input type="checkbox"/> 1 | Ja |
| 9 b. | schwere Gartenarbeit wie Rasenmähen, Umgraben, Holzhacken? | <input type="checkbox"/> 0 | Nein | <input type="checkbox"/> 1 | Ja |
| 9 c. | leichtere Gartenarbeit wie Laubrechen, Beet- oder Grabpflege? | <input type="checkbox"/> 0 | Nein | <input type="checkbox"/> 1 | Ja |
| 9 d. | anstrengende pflegerische Verrichtungen wie Kinderbetreuung, Pflege des hilfsbedürftigen Partners oder eines anderen Erwachsenen? | <input type="checkbox"/> 0 | Nein | <input type="checkbox"/> 1 | Ja |

Berufliche Aktivitäten

10. Haben Sie in der letzten Woche **außerhalb** ihres Haushaltes gegen Bezahlung und/ oder unentgeltlich/ ehrenamtlich gearbeitet?

0 Nein 1 Ja

10 a. Wie viele Stunden pro Woche haben Sie gegen Bezahlung und/ oder unentgeltlich/ ehrenamtlich gearbeitet? _____ Stunden/Woche

10 b. Welche der folgenden Beschreibung trifft am besten auf das Ausmaß an körperlicher Tätigkeit bei der Arbeit außerhalb Ihres Haushaltes zu?

- 1 hauptsächlich sitzende Tätigkeiten (z.B. Bürotätigkeit, Busfahrer, Kassierer, o.ä.)
- 2 im Sitzen und Stehen mit einigen Gängen (z.B. Verkäufer, Berater, o.ä.)
- 3 Umhergehen mit Handhabung von Materialien weniger als 20 kg (z.B. Postbote, Putztätigkeit, Kinderbetreuung)
- 4 Umhergehen mit Handhabung von Materialien mehr als 20 kg (z.B. Möbelpacker, Facharbeite, o.ä.)

Anhang 4: PASE Bewertungsbogen; deutsche Version nach Washburn (206)

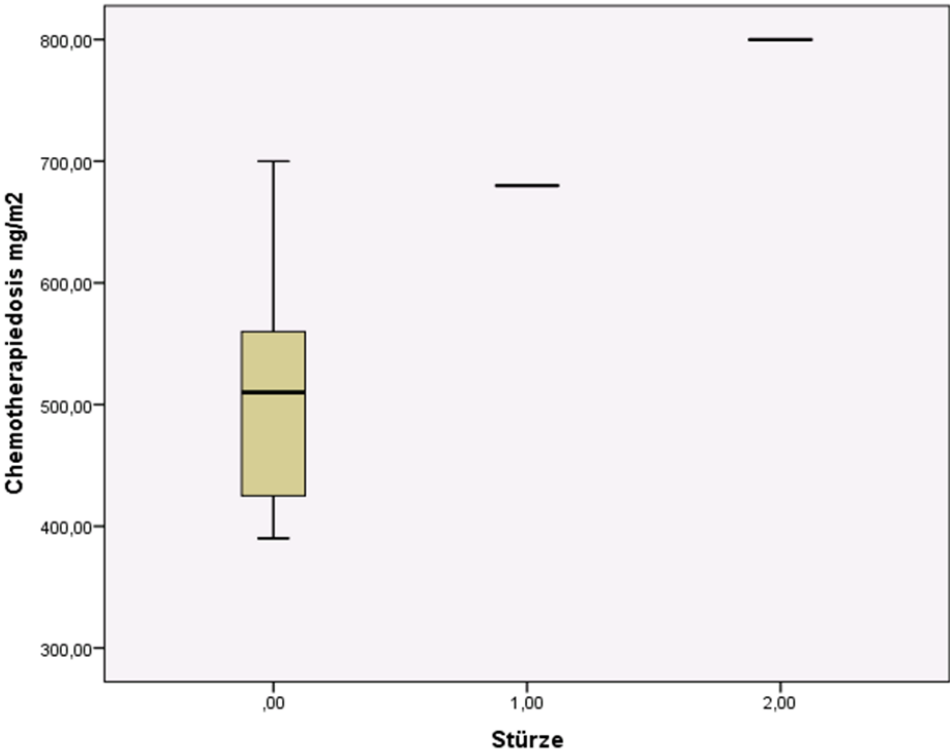
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Ich fühle mich angespannt oder überreizt <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst <input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich kann mich heute noch so freuen wie früher <input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht	Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft
Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte <input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren <input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer
Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen <input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf <input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie	Ich blicke mit Freude in die Zukunft <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht
Ich fühle mich glücklich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens	Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen <input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten

Anhang 5: HADS Bewertungsbogen; Deutsche Version (HADS-D) nach Hermann (333)

Zum Kapitel 9.1.2: Deskriptive Statistik

Boxplotdiagramm: Kumulierte Oxaliplatinosis und Stürze



Anhang 6: Stürze nach 12 Wochen in Abhängigkeit der Chemotherapiedosis.

Zum Kapitel 9.3.2: Zusammenhangsanalyse CIPN und Sturzrisiko innerhalb von zwölf Wochen:

Erweiterte statistische Auswertung mittels exaktem Test nach Fisher

Zur Feststellung signifikanter Unterschiede des Sturzrisikos bei Probanden mit und ohne Änderung der Intensität polyneuropathischer Symptome nach zwölf Wochen wurde der exakte Fisher Test benutzt. Die Änderung der NDS Scores nach drei Monaten wurde als kategoriale Variable betrachtet genauso wie das Erreichen des Tinetti-cut-offs.

Es war keine statistisch signifikante Änderung des Sturzrisikos ($p=0,167$) zwischen Probanden mit gleichbleibendem NDS Score gegenüber Personen mit Änderung des NDS Scores für diesen Zeitraum festzustellen.

Verarbeitete Fälle

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Tinetti cut-off zu NDS Score	12	60,0%	8	40,0%	20	100,0%

Kreuztabelle

Anzahl

		Polyneuropathie-Score (NDS)		Gesamt
		gleich	Änderung	
Sturzrisiko cut off	nein	10	1	11
	ja	0	1	1

Gesamt	10	2	12
--------	----	---	----

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,455 ^a	1	,020		
Kontinuitätskorrektur ^b	,873	1	,350		
Likelihood-Quotient	4,111	1	,043		
Exakter Test nach Fisher				,167	,167
Zusammenhang linear-mit-linear	5,000	1	,025		
Anzahl der gültigen Fälle	12				

Zum Kapitel 9.3.2: Zusammenhangsanalyse CIPN und Sturzrisiko innerhalb von zwölf Wochen:

Erweiterte statistische Auswertung mittels Mann-Whitney-U Test

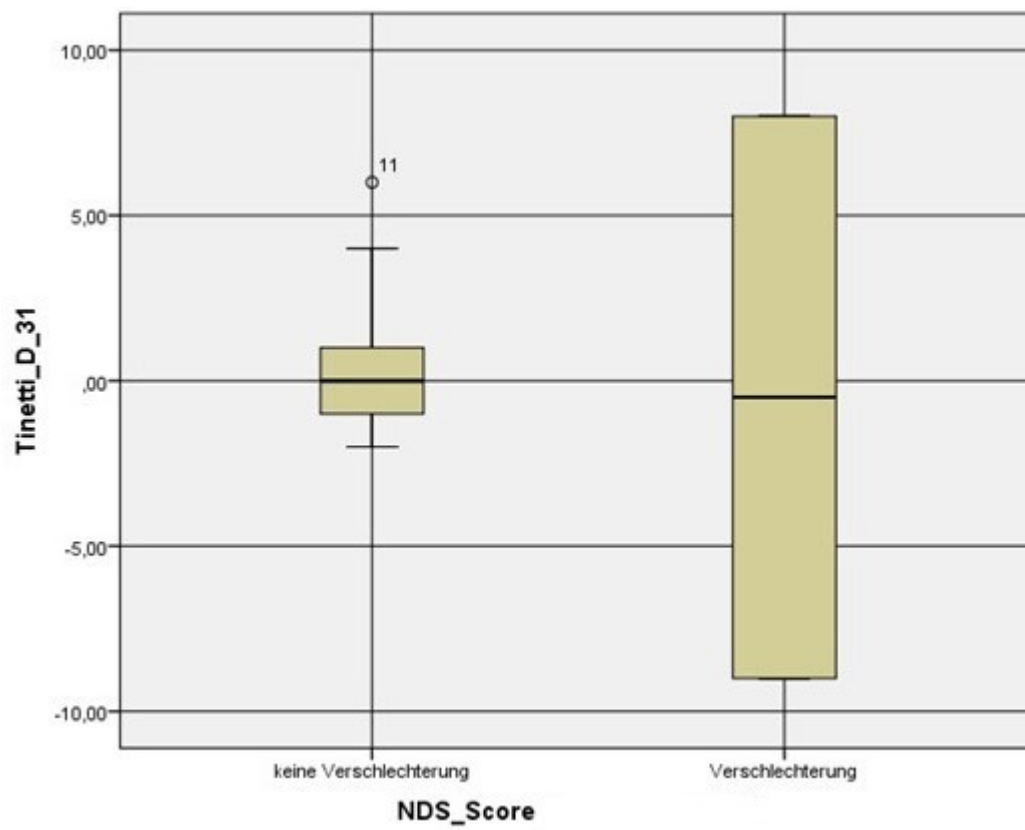
Unterschiede in der absoluten Differenz des Sturzrisikos bei Probanden mit und ohne NDS Score Änderung nach zwölf Wochen wurde mit dem Mann-Whitney-U Test untersucht. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der Sturzrisikoänderung in diesen beiden Gruppen ($p=1$).

Ränge

	NDS Score Änderung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Sturzrisiko	erreicht	2	6,50	13,00
	nicht erreicht	10	6,50	65,00
	Gesamt	12		

Statistik für Test^a

	Tinetti_Differenz_31
Mann-Whitney-U	10,000
Wilcoxon-W	13,000
Z	,000
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	1,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	1,000 ^b



Anhang 7: Boxplotmodell zur Änderung des Sturzrisikos in Abhängigkeit vom NDS Score
 X-Achse: NDS-Score Änderung ja/nein; Y-Achse: Differenz des Tinetti Test Summenwerts nach drei Monaten

13 Danksagung

14 Lebenslauf

