

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus den Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts Krankenhaus,  
Abteilung Innere V, Naturheilkunde und Integrative Medizin

**Randomisierte klinische Interventionsstudie zum Einfluss von Walking und  
einer naturheilkundlichen Intervention auf Erschöpfung, psychologische  
und immunologische Parameter von Brustkrebsüberlebenden mit  
Tumorassoziierter Fatigue**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von  
Charlotte Kennemann, geb. Wollschläger  
aus Bonn

2008

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herrn Prof. Dr. med. G. J. Dobos

2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. (TR) Y. Erim

Tag der mündlichen Prüfung: 20. April 2009

# Forschende Komplementärmedizin

Wissenschaft • Praxis • Perspektiven

## Research in Complementary Medicine

Research • Practice • Perspectives

### International Congress on Complementary Medicine Research

Munich, May 11-13, 2007

#### ABSTRACTS

#### POSTER-Veröffentlichung

Editors

*Dieter Melchart,*  
Munich, Zurich  
*George Lewith,*  
Southampton  
*Wolfgang Weidenhammer,*  
*Klaus Linde,* Munich



S. Karger  
Medical and Scientific Publishers  
Basel · Freiburg · Paris ·  
London · New York ·  
Bangalore · Bangkok ·  
Singapore · Tokyo · Sydney

**KARGER**

PG6-05

#### **RCT in breast cancer patients affected by severe chronic tumour-associated fatigue**

*Kennemann C, Lüdtke R, Franken U, Paul A, Dobos G, Spahn G*

Chair of Complementary Medicine, University of Duisburg-Essen;  
Department of Internal and Integrative Medicine, Kliniken Essen-Mitte,  
Germany

We conducted a randomised controlled intervention study in 55 breast cancer patients (aged 33-75) who showed high fatigue scores more than three months after active tumour treatment. 25 patients were allocated to a home-based pulse controlled walking group under the supervision of a sport instructor (duration 10 weeks, minimal 3 × 30 min of moderate walking exercise per week), 30 patients took part in a 10 weeks multimodal mind-body programme including moderate walking exercise, hydrotherapy, nutrition, relaxation, stress reduction, cognitive restructuring and an introduction to techniques of mindfulness (MBSR) by a multiprofessional team. Fatigue, anxiety and depression, life quality and functional well-being were assessed with standard questionnaires for oncology patients (MFI-20, FAQ subscales, EORTC-QLQ C30, Menopausal rating scale, HADS) at the entry and the end of the study and also three months post-intervention. Fatigue in a homogeneous study population of breast cancer patients suffering of chronic fatigue was markedly reduced in both the control group (exercise only) and the multimodal intervention group without significant differences between the two groups. Marked improvement was also seen in parameters of life quality and general functional well-being. Fatigue patients who suffered of pain or anxiety showed a better outcome after the multimodal intervention with significantly reduced scores in these symptoms compared to the control group.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1	Epidemiologie der Brustkrebserkrankung .....	6
1.2	Erschöpfung als tumorassoziertes Symptom .....	6
1.3	Diagnosekriterien der „Tumorassozierten Fatigue“ .....	7
1.4	Anhaltende Form der Tumorassozierten Fatigue bei Brustkrebs .....	8
1.5	Ätiologie der anhaltenden Form der Tumorassozierten Fatigue bei Brustkrebs.....	8
1.6	Interventionen gegen die anhaltende Tumorassozierte Fatigue.....	9
1.6.1	<i>Moderates Ausdauertraining</i> .....	9
1.6.2	<i>Psychologisch-educativ wirkende Interventionen</i> .....	10
1.7	Fragestellung unserer Studie .....	11
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>11</b>
2.1	Statistical Power.....	11
2.2	Studienablauf .....	12
2.3	Patientinnen, Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.4	Interventionsgruppen .....	14
2.4.1	<i>Multimodale naturheilkundlich-tagesklinische Intervention</i> .....	14
2.4.2	<i>Alleinige moderate Ausdauerbelastung durch Walking</i> .....	15
2.5	Datenerfassung durch Fragebögen.....	15
2.5.1	<i>EORTC QLQ-C30</i> .....	16
2.5.2	<i>Visuelle Analog-Skalen der Erschöpfung</i> .....	16
2.5.3	<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i> .....	17
2.5.4	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> .....	17
2.5.5	<i>Menopausal Rating Scale</i> .....	17
2.5.6	<i>Anamnestiche und Demographische Daten</i> .....	18
2.6	Laborwerte .....	18
2.6.1	<i>Blutbild</i> .....	18
2.6.2	<i>Lymphozytensubpopulationen</i> .....	18
2.7	Statistik .....	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
3.1	Auswertbare Daten .....	20
3.2	Erfassung der Teilnahme an den Interventionen .....	21
3.3	Komplikationen durch die Interventionen .....	22
3.4	Daten der Baseline.....	23

3.4.1	<i>Medizinisch-Anamnestische Daten</i> .....	23
3.4.2	<i>Soziodemographische Daten</i> .....	24
3.4.3	<i>Baselinewerte der Fragebögen</i> .....	25
3.4.4	<i>Baselinewerte der Laborwerte</i> .....	25
3.5	<b>Effekte der Interventionen</b> .....	27
3.5.1	<i>Erschöpfung und Tumorassoziierte Fatigue</i> .....	27
3.5.2	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionsskalen</i> .....	30
3.5.3	<i>Psychologische Effekte der Interventionen</i> .....	31
3.5.4	<i>Einzelsymptome: Schmerz, Schlaflosigkeit und Kurzatmigkeit</i> ...	34
3.5.5	<i>Menopausale Symptome</i> .....	37
3.5.6	<i>Gewichtsentwicklung</i> .....	38
3.5.7	<i>Erwerbstätigkeit</i> .....	38
3.5.8	<i>Medikationen</i> .....	38
3.5.9	<i>Laborwerte</i> .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>45</b>
4.1	Zentrale Fragestellung.....	45
4.2	Labordaten.....	53
4.3	Einschränkungen.....	57
4.4	Ausblick.....	58
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Danksagungen</b> .....	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>68</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Epidemiologie der Brustkrebserkrankung**

Brustkrebs ist der weltweit häufigste bösartige Tumor der Frau mit einer Million Neuerkrankungen pro Jahr. In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen auf über 55 000 geschätzt, es erkrankt etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Bezogen auf die Normalbevölkerung lag die errechnete relative 5-Jahres-Überlebensrate nach 1994 bei 83% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 70% (Engel et al. 2005). Während die USA und England ein Rückgang der Mortalitätsrate von 20% seit Ende der 1980er Jahre verzeichneten, lässt das Fehlen eines flächendeckenden deutschen Tumorregisters nur Schätzungen zu. Nach diesen ist auch die deutsche Mortalitätsrate für Brustkrebs bei etwa gleichbleibender Inzidenz seit der Mitte der 1990er Jahre rückläufig. Dies wird der Verbesserung der Früherkennung und der adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms zugeschrieben (Wuttke et al. 2003). Unter Berücksichtigung des Tumorstadiums werden im Bereich des seit 1978 geführten Tumorregisters München statistische 10-Jahres-Überlebensraten zwischen 30,7% (pT4) und 90,3% (pT1a) angegeben (Engel et al. 2005).

Die verlängerte Überlebenszeit der Brustkrebspatientinnen macht es notwendig, den Blick der betreuenden Ärzte und der onkologischen Forschung auch auf die Lebensqualität während und nach der Akuttherapie zu richten.

## **1.2 Erschöpfung als tumorassoziertes Symptom**

Übermäßige Müdigkeit oder Erschöpfung (franz./engl. „fatigue“) ist das häufigste Symptom von Krebspatienten und Krebsüberlebenden (Curt et al. 2000; Ahlberg et al. 2003; Lawrence et al. 2004; Arndt et al. 2005; Hofman et al. 2007).

Begleitende Symptome wie Schmerzen, psychische Störungen, Schlafstörungen und mental/kognitive Störungen schränken die körperliche, psychische und soziale Funktion ein (Dow et al. 1996; Portenoy und Itri 1999; Ahlberg et al. 2003; Lawrence et al. 2004; Hofman et al. 2007). Weit mehr als andere Faktoren bestimmt das Ausmaß der Erschöpfung die begleitend oft große Beeinträchtigung der Lebensqualität (Dow et al. 1996; Arndt et al. 2005; Hofman et al. 2007).

Dieser bei Krebspatienten häufig auftretende Symptomenkomplex wurde zu einer medizinischen Diagnose, der „Tumorassoziierten Fatigue“ (engl. „Cancer-Related Fatigue“) zusammengefasst und fand Eingang in die Internationale Diagnoseverschlüsselung ICD-10 (Cella et al. 2001).

### **1.3 Diagnosekriterien der „Tumorassoziierten Fatigue“**

*Sechs (oder mehr) der folgenden Symptome sind täglich oder fast täglich innerhalb von 14 Tagen eines Monats nachweisbar, wobei eines mindestens das Symptom der auffälligen Müdigkeit A1 ist.*

- A1. Müdigkeit, Energiemangel oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis*
  - A2. Gefühl der generalisierten Schwäche oder Gliederschwere*
  - A3. Verminderung von Konzentration und Aufmerksamkeit*
  - A4. Mangel an Motivation oder Interesse, normalen Alltagstätigkeiten nachzugehen*
  - A5. Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)*
  - A6. Erleben des Schlafes als wenig erholsam*
  - A7. Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen*
  - A8. Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung, beispielsweise Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit*
  - A9. Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltages*
  - A10. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses*
  - A11. Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein*
- B. Die Symptome führen klinisch zu Belastung und Beeinträchtigung im sozialen, beruflichen oder einem anderen wichtigen funktionellen Bereich*
- C. Es gibt anamnestische, körperliche oder labormedizinische Befunde, dass die Symptome Folgen von Krebs oder der Krebsbehandlung sind*
- D. Die Symptome sind nicht primär Folge einer psychiatrischen Erkrankung, wie Depression, Somatisierungsstörung oder Delirium.*

## **1.4 Anhaltende Form der Tumorassoziierten Fatigue bei Brustkrebs**

Inzwischen wird für die Tumorassoziierte Fatigue die akute, tumor- und behandlungsbegleitende Phase und die chronisch-anhaltende Form der Tumorassoziierten Fatigue unterschieden (Hofman et al. 2007).

Etwa ein Drittel der Brustkrebspatientinnen ist auch nach Abschluss der primären Krebstherapie und ohne einen weiteren Tumornachweis von der anhaltenden Form der Erschöpfung betroffen und gegenüber Gesunden deutlich in ihrer Lebensqualität, Alltagsbewältigung und Berufsausübung eingeschränkt (Broeckel et al. 1998; Bower et al. 2000; Arndt et al. 2005; Hofman et al. 2007). Bis zu einem Jahrzehnt nach Tumorersttherapie untersucht und nachweisbar, bleibt anhaltende Erschöpfung 2-10 Jahre nach der Brustkrebstherapie das häufigste und am stärksten belastende Symptom Brustkrebsüberlebender, ohne einer Korrelation zum Alter zu folgen (Berglund et al. 1991). Es ist keine Korrelation zur durchgeführten Tumorthherapie, zur Hormontherapie, zur Zeit seit der primären Krebstherapie oder zur ursprünglichen Tumorlast oder Operationsform nachzuweisen (Andrykowski et al. 1998; Bower et al. 2000; Servaes et al. 2002).

Korrelationen zu psychoaffektiven Faktoren wie Depressivität und Ängstlichkeit (Bower et al. 2000; Okuyama et al. 2000; Bennett et al. 2004; Hofman et al. 2007) und Schmerz sind nachgewiesen (Bower et al. 2000; Morrow et al. 2005; Nieboer et al. 2005). Schlafstörungen - als Schlaflosigkeit, kurze Schlafdauern, schlechte Schlafqualität und fehlende Erholung durch Schlaf - bestehen oft bei diesen anhaltend erschöpften brustkrebsüberlebenden Frauen (Broeckel et al. 1998; Okuyama et al. 2000; Morrow et al. 2005; Ryan et al. 2007).

## **1.5 Ätiologie der anhaltenden Form der Tumorassoziierten Fatigue bei Brustkrebs**

Die Ätiologie dieser Form der Tumorassoziierten Fatigue ist noch unklar. Für die Entstehung wird aufgrund der Vielfältigkeit des Symptomenkomplexes ein multifaktorielles Geschehen angenommen (Portenoy und Itri 1999; Lawrence et al. 2004; Ryan et al. 2007). Fehlregulationen einer zytokingesteuerten Homöostase,

der hormonellen oder vagal-neuronale Immunsteuerung, von Serotonin oder Adenosintriphosphat werden diskutiert (Ahlberg et al. 2003; Ryan et al. 2007).

## **1.6 Interventionen gegen die anhaltende Tumorassoziierte Fatigue**

Die Empfehlungen zu Interventionen gegen diese Erschöpfungsform unterliegen einer Reihe von Einschränkungen. Die Anzahl randomisierter Interventionsstudien ist noch klein (National-Institute-of-Health 2002; Mustian et al. 2007), Studienpopulationen sind oft klein oder fassen verschiedene Tumorentitäten zusammen (Ahlberg et al. 2003; Lawrence et al. 2004; Kuhn et al. 2005).

Erst in den letzten Jahren wird zunehmend neben dem Diagnoseabstand auch der Therapieabstand angegeben, so dass die Trennung in „Ersttherapiebegleitende“ und „anhaltende“ Erschöpfung möglich wird. Es überwiegt bei den Reviews zur Behandlung der Erschöpfung ein Transfer von Erkenntnissen aus den Studien während der Brustkrebstherapie auf die posttherapeutische Phase von *Brustkrebsüberlebenden*. Unterschiedliche benutzte Befragungsinstrumente schränken zusätzlich die internationale Vergleichbarkeit ein (Ahlberg et al. 2003; Lawrence et al. 2004; Jean-Pierre et al. 2007).

Im Management der anhaltenden Form der Tumorassoziierten Fatigue sind mit diesen Einschränkungen nach Ausschluss behandelbarer laborchemischer Abweichungen wie zum Beispiel Anämie zwei häufiger untersuchte und evidenzbasiertere Therapiewege möglich: die Durchführung eines moderaten Ausdauertrainings und psychologisch-edukativ wirkende Interventionen (Portenoy und Itri 1999; Ahlberg et al. 2003; Lawrence et al. 2004; Mustian et al. 2007).

### **1.6.1 Moderates Ausdauertraining**

Moderates Ausdauertraining bewirkt eine positive Beeinflussung der Stimmung bei Brustkrebspatientinnen (Peters et al. 1994; Segar et al. 1998) und ist eine sichere, von Krebsüberlebenden gut tolerierte Behandlungsmaßnahme (Mustian et al. 2007). Die kardiopulmonale Situation, Lebensqualitäts-Parameter und auch die Erschöpfung von Brustkrebsüberlebenden werden verbessert (Courneya et al. 2003; Pinto und Trunzo 2004; Milne et al. 2007).

Bis 2006 lagen nur zwei randomisiert durchgeführte Studien zur Besserung der Erschöpfung durch ein moderates Ausdauertraining vor, welche den Zeitraum nach Abschluss der primären Krebstherapie erfassten (McNeely et al. 2006). Eine weitere wurde 2007 aus Australien veröffentlicht (Milne et al. 2007). Zusammenfassend ist moderates Ausdauertraining eine wirksame Intervention gegen Erschöpfung bei Brustkrebsüberlebenden, einhergehend mit Verbesserungen der Lebensqualität, der kardiopulmonalen Situation und der körperlichen Fitness.

Eine Trennung erschöpfter von nichterschöpften Brustkrebsüberlebenden in den Studienpopulationen erfolgte bisher nicht. Interessant ist aber, dass in der kanadischen Studie von Courneya et al. die bereits in der Baseline differierenden Fatiguewerte bestimmend für das Ausmaß der erreichten Verbesserungen waren (Courneya et al. 2003) und dass in der australischen Studie von Milne et al. höhere Fatiguewerte mit einer schlechteren Teilnahme am Trainingsprogramm und schlechteren Erfolgen assoziiert waren (Milne et al. 2007).

Hier besteht die Notwendigkeit, die Wirksamkeit ausdauersportlicher Interventionen insbesondere für Patientinnen zu erforschen, welche von der anhaltenden Form der Tumorassoziierten Fatigue stärker betroffen sind.

### **1.6.2 Psychologisch-educativ wirkende Interventionen**

Der langfristig als belastend empfundene Stress durch die Erstdiagnose und Ersttherapie eines Brustkrebses (Dow et al. 1996) und die Häufung psychosozialer Störungen begründen psychologische und edukative Hilfestellungen für erschöpfte Tumorpatienten (Lawrence et al. 2004). Interventionen, welche Stress reduzierten und die psychologische Situation von Krebspatienten besserten, zeigten eine Abnahme der Erschöpfung meist als eine Komponente der Besserung der Stimmungslage (Ahlberg et al. 2003). Die Annahme, dass Ängstlichkeit als Verstärker einer Erschöpfung wirken kann, lässt eine Verbesserung und Erleichterung durch Verfahren wie Relaxation und Stressreduzierende Techniken vermuten (Portenoy und Itri 1999). Ein breites Spektrum von Studien mit psychologisch-wirkenden Interventionen lassen erwarten, dass die Krebspatienten während und nach der Tumortherapie von diesen Behandlungsmaßnahmen auch mit einer Abnahme der Erschöpfung profitieren (Mustian et al. 2007). Dennoch

fehlen randomisierte Studien auch zu den psychologisch-educativen Interventionen, welche als primären Zielparameter das Ausmaß der Erschöpfung von nach Abschluss der Tumorresttherapien anhaltend fatiguierten Brustkrebsüberlebenden verfolgen (Mustian et al. 2007).

Eine Pilotstudie unserer Klinik konnte zeigen, dass Brustkrebspatientinnen durch eine 10 wöchige multidimensionale psychoeducative naturheilkundlich-tagesklinische Intervention eine deutliche Verbesserung von Erschöpfung und Rollenfunktion erreichten (Spahn et al. 2003).

### **1.7 Fragestellung unserer Studie**

Es ergibt sich die folgende Fragestellung unserer Studie:

In einer randomisierten zweiarmigen Interventionsstudie ist zu klären, ob die psychologisch-educativ wirkende multimodale naturheilkundliche Intervention kombiniert mit einem moderaten ausdauersportlichen Training die anhaltende Erschöpfung Brustkrebsüberlebender und ihre begleitenden psychologischen und immunologischen Parameter stärker verbessern kann als das alleinige ausdauersportliche Training.

Aus ethischen Gründen kann den zu untersuchenden stärker erschöpften Brustkrebsüberlebenden eine wirksame Intervention nicht vorenthalten werden, es verbietet sich daher im randomisierten Studiendesign ein Kontrollarm ohne eine ausdauersportliche Intervention für die chronisch-erschöpften Brustkrebsüberlebenden.

## **2 *Material und Methoden***

### **2.1 Statistical Power**

Die Pilotuntersuchung der durchführenden Klinik für Naturheilverfahren und Integrative Medizin ergab, dass eine multimodale naturheilkundliche tagesklinische Intervention bei 20 Brustkrebspatientinnen eine relevante Abnahme der Erschöpfung bewirkte (Spahn et al. 2003). Dargestellt wurde diese auf der 10 cm langen Visuellen Analogskala des Fatigue Assessment Questionnaires (FAQ) mit einer Abnahme der „Unüblichen Müdigkeit im letzten Monat“ um 2,3 cm bei

einer Standardabweichung von ebenfalls 2,3 cm. Der Selbstbefragungsbogen des Fatigue Assessment Questionnaires erhebt 20 Werte in den Dimensionen Kognition, Affekt und körperliche Befindlichkeit bei Krebspatientinnen, er wurde im deutschsprachigen Raum an 154 Probanden getestet (77 Krebserkrankte/ 77 Gesunde) und weist eine hohe interne Konsistenz auf ( $\alpha = 0,88$ ) (Glaus 1998). Dieser Fragebogen wurde in der Pilotstudie bei 20 Brustkrebspatientinnen in drei zeitlich aufeinander folgenden Behandlungsgruppen in 2002 und 2003 eingesetzt und zeigte als konsistentes Ergebnis in allen drei Gruppen eine signifikante Verbesserung der „unüblichen Müdigkeit im letzten Monat“ in der visuellen Analogskala bei Abschluss der Intervention. Diese Ergebnisse wurden Basis der Fallzahlschätzung mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 5%, die für die Erfassung einer klinischen Relevanz für die Änderung der Erschöpfung eine Mindestanzahl von 54 zu randomisierenden Patientinnen ergab.

## **2.2 Studienablauf**

Die Studie wurde als randomisierte, kontrollierte, offene und monozentrische klinische Interventions-Studie geplant, der Prüfplan von der zuständigen Ethik-Kommission geprüft und genehmigt (Bearbeitungs-Nummer 04-2575, Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen). Bedingt durch die möglichen Gruppengrößen der tagesklinischen Intervention wurde die Studie in drei gleichartigen Blöcken durchgeführt. Der erste Studienblock fand von Oktober bis Dezember 2004 statt, der zweite von Mai bis Juli 2005, der dritte von Oktober bis Dezember 2005. Die Nachbefragungen wurden bis April 2006 durchgeführt.

Die Patientinnen wurden überwiegend über wiederholte Zeitungsartikel rekrutiert, ebenso über Rundfunk- und Fernsehauftritte der Lokalsender und Informationsveranstaltungen der umliegenden Brustkrebszentren, einige Patientinnen wurden von den behandelnden Onkologen vermittelt. Dabei wurden 335 an der Studie interessierte Patientinnen zu ihrer Erschöpfung telefonisch befragt und über die Studie informiert. 183 Patientinnen entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien, 51 Patientinnen gaben an, nicht so viel Zeit einsetzen zu können, 21 Patientinnen war die Anreise zu weit, 11 Patientinnen waren unter der genannten Telefonnummer nicht erreichbar, 3 Patientinnen stimmten einer Randomisierung

nicht zu, 2 Patientinnen gaben zu starke Erschöpfung als Grund der Nicht-Teilnahme an.

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden alle 64 Patientinnen, auf welche die Kriterien zutrafen und die der Teilnahme und Randomisierung zustimmten, zu einem weiteren persönlichen Gespräch eingeladen. Nach ausführlicher schriftlicher Information und intensiver mündlicher Erläuterung fand nach der schriftlichen Einwilligung die Randomisierung in eine der beiden Interventionsgruppen statt.

Eine ärztliche Untersuchung und Anamneseerhebung folgte und unmittelbar vor Beginn der Intervention wurde die Blutabnahme und Beantwortung der initialen Fragebögen durchgeführt. Eine weitere Blutabnahme und Fragebogenabfrage fand am Ende der Intervention statt, drei Monate nach Abschluss der Intervention wurden die Fragebögen per Post mit Rückumschlag versandt.

### **2.3 Patientinnen, Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden erschöpfte Brustkrebspatientinnen im Alter von 18 – 80 Jahren, die seit mindestens 3 Monaten die primären Tumorbehandlungen (Operation und/oder Chemotherapie und/oder Strahlentherapie) abgeschlossen hatten.

Die erlebte Erschöpfung musste auf der visuellen Analogskala für die „unübliche Müdigkeit im letzten Monat“ mindestens 4 cm der 10 cm langen Skala betragen.

Die Patientinnen mussten körperlich, geistig und zeitlich in der Lage und bereit sein, über 10 Wochen mindestens 3 mal pro Woche 30 Minuten zu walken und je nach Randomisierung ggf. zusätzlich einmal wöchentlich an der 6-stündigen tagesklinischen Intervention teilzunehmen.

Ausschlusskriterien waren eine Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), eine Einschränkung für das Ausdauertraining (bekannte Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Stoffwechselerkrankungen oder Formen der Neuropathie, die nicht im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung oder deren Behandlung standen, einschränkende Erkrankungen des Bewegungsapparates)

und nicht ausreichende Deutschkenntnisse. Um einen Interventionseffekt unabhängig vom vorbestehenden Trainingszustand zu machen, wurden Patientinnen ausgeschlossen, die eine ausdauernde sportliche Betätigung von 3 mal 30 Minuten und mehr pro Woche oder die Anwendung von Entspannungstechniken über 3 mal 30 Minuten und mehr pro Woche angaben.

Die Medikation der Patientinnen, einschließlich der komplementären Medikation wie z.B. Misteltherapie, sollte nach Möglichkeit unverändert bleiben, sie wurde aber auch in allen Fragebogenblocks erfasst. Als unerlaubte Begleitbehandlungen wurden eine zusätzlich begonnene psychotherapeutische Behandlung und die additive Behandlung mit Stimulantien wie Amphetaminen und Methylphenidat oder die Einnahme von Erythropoetin definiert.

## **2.4 Interventionsgruppen**

### **2.4.1 *Multimodale naturheilkundlich-tagesklinische Intervention***

Die multimodale naturheilkundliche tagesklinische Intervention umfasste Anteile der klassischen Naturheilverfahren mit den ordnungstherapeutischen Elementen Ernährung, Entspannung, Bewegung, Stressbewältigung, Verbesserung der Eigenkompetenz der Patientinnen sowie Kneipp'sche Wasseranwendungen und naturheilkundliche Selbsthilfemöglichkeiten. Die Integration der Achtsamkeit (Mindfulness Based Stress Reduction - MBSR nach J. Kabat-Zinn) als Element der Stressbewältigung und der Kompetenzgewinnung im Patientinnenalltag hatte daran besonderen Anteil. Über den Interventionszeitraum von 10 Wochen nahmen die in diesen Interventionsarm randomisierten Patientinnen einmal wöchentlich für sechs Stunden an einem tagesklinischen Programm teil. Die Anteile der einzelnen Elemente der Intervention sind dem folgenden Plan zu entnehmen. Die multimodale naturheilkundlich-tagesklinische Intervention erfolgte durch ein erfahrenes multi-professionelles Mitarbeiterteam.

Die Teilnehmerinnen der Tagesklinik verpflichteten sich zusätzlich, das Walking-Ausdauerprogramm nach der Anleitung durch einen erfahrenen Sporttherapeuten mit einem minimalen Pensum von 3 mal 30 Minuten pro Woche im Interventionszeitraum durchzuführen.

<u>Übersichtsplan der naturheilkundlichen tagesklinischen Intervention</u>										
Zeiten	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8	Woche 9	Woche 10
9.30.-10.00	Ankommen und Bewegung									
10.00 – 11.15	Wochenrückblick und Visite									
11.15 – 12.00	Walking Einweisung	Hydrotherapie	Fatigue und Bewegung	Theorie: Ernährung	Ernährung:	naturheilkundliche Hausmittel	Feldenkrais methode	Reflektorische Atemtherapie	Achtsamkeit	Auswertung
12.15 – 13.00	Mittagessen				Lehrküche Gemeinsam Kochen und Essen 10.00 – 14.00	Mittagessen				
13.00 – 13.45	Entspannung im Raum der Stille					Entspannung im Raum der Stille				
13.45 – 14.00	Teepause					Teepause				
14.00 – 15.30	Gesprächs-Gruppe  Programm-überblick Achtsamkeit Tagebucharbeit	Gesprächs-Gruppe  Bedeutung von Stress und Umgang damit	Gesprächs-Gruppe  Sensibilisierungs-training Yoga	Gesprächs-Gruppe  Umgang mit belastenden Gedanken	Entspannung 14.00 – 14.30  Visite 14.30 – 15.30	Gesprächs-Gruppe  Leben im Augenblick	Gesprächs-Gruppe  Umgang mit dem sozialen Netz	Gesprächs-Gruppe  Umgang mit schwierigen Gefühlen	Gesprächs-Gruppe  Zeit der Achtsamkeit	Gesprächs-Gruppe  Rückblick und Ausblick

Abbildung 1 Übersichtsplan der multimodalen naturheilkundlich-tagesklinischen Intervention

### 2.4.2 Alleinige moderate Ausdauerbelastung durch Walking

Die vergleichend stattfindende alleinige moderate Ausdauerbelastung wurde als selbstorganisiertes häusliches pulskontrolliertes Walking-Training unter dreimaliger Anleitung (in Woche 1, Woche 3 und Woche 10) durch einen erfahrenen Sporttherapeuten durchgeführt. Die Teilnehmerinnen verpflichteten sich, über den Interventionszeitraum von 10 Wochen das Walking-Ausdauertraining mit einer Mindest-Intensität von 3 mal 30 Minuten pro Woche durchzuführen.

### 2.5 Datenerfassung durch Fragebögen

Die folgenden Fragebögen und Daten wurden an den drei Abfragezeitpunkten – Interventionsbeginn, Interventionsende und 3 Monate nach Interventionsende – von den teilnehmenden Patientinnen erhoben.

### **2.5.1 EORTC QLQ-C30**

Der EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items), Version 3.0 wurde als krebsspezifisches multi-dimensionales, international eingesetztes und gut validiertes Selbstbefragungsinstrument (Aaronson et al. 1993) eingesetzt. Die folgenden Skalen wurden daraus erhoben: globale gesundheitsbezogene Lebensqualitäts (aus 2 Fragen addiert), fünf funktionale Skalen („Körperliche Funktion“ aus 5 Fragen, „Emotionale Funktion“ aus 4 Fragen, „Kognitive Funktion“ aus 2 Fragen, „Soziale Funktion“ aus 2 Fragen und „Rollenfunktion“ aus 2 Fragen), drei Symptomskalen („Fatigue“ aus 3 Fragen, „Übelkeit und Erbrechen“ aus 2 Fragen, „Schmerz“ aus 2 Fragen) und sechs Einzelsymptomfragen („Kurzatmigkeit“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitminderung“, „Durchfall“, „Verstopfung“, „finanzielle Schwierigkeiten“). Die Ergebnisse werden in Werten von 0-100 angegeben, höhere Werte der Funktionsskalen zeigen eine bessere Funktion und höhere Werte der Symptomskalen und der Einzelsymptome eine stärkere Beeinträchtigung an.

### **2.5.2 Visuelle Analog-Skalen der Erschöpfung**

Die Visuelle Analog-Skala ist zur Erfassung von Erschöpfung eine der meistgenutzten Methoden (Lawrence et al. 2004; Jean-Pierre et al. 2007) und ein geeignetes Instrument für Verlaufs- und Interventionsstudien (Jean-Pierre et al. 2007). Drei Visuelle Analog-Skalen des deutschsprachigen „Fatigue Assessment Questionnaire“ (FAQ) wurden verwendet. Der FAQ wurde im deutschsprachigen Raum an 154 Probanden getestet (77 Krebserkrankte/ 77 Gesunde) und weist eine hohe interne Konsistenz auf ( $\alpha = 0,88$ ) (Glaus 1998). Den Patientinnen wurden die folgenden Fragen als Visuelle Analogskalen mit freier Markierungsmöglichkeit einer Skala von 0-10 cm vorgelegt:

*1. Wie stark fühlten Sie sich unüblich müde? (Unüblich bedeutet ungewöhnlich für Sie) a) in der letzten Woche? b) im letzten Monat ? und 2. Wenn Sie sich in einer dieser Zeitspannen unüblich müde fühlten, wie stark litten Sie darunter?*

Der Wert 0 bedeutet „überhaupt nicht“, der Wert 10 „extrem, komplett“ betroffen.

### **2.5.3 Multidimensional Fatigue Inventory**

Der Multidimensional Fatigue Inventory mit 20 Fragen (MFI-20) ist ein speziell für Krebspatienten entwickelter, international häufig publizierter Selbstbefragungsbogen. In deutscher Übersetzung wurde er an 2037 Personen im Alter von 14-92 Jahren als Normstichprobe in der deutschen Bevölkerung evaluiert (Schwarz et al. 2003). Die Multidimensionalität der Tumorassoziierten Fatigue wird in fünf Skalen dargestellt („Allgemeine Erschöpfung“, „Körperliche Erschöpfung“, „Reduzierte Aktivität“, „Reduzierte Motivation“ und „Mentale Erschöpfung“, aus je fünf Fragen, Werte zwischen 4 und 20, bei höheren Werten stärkere Beeinträchtigung).

### **2.5.4 Hospital Anxiety and Depression Scale**

Der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein bei Krebspatienten validiertes und international oft publiziertes Instrument zum Screening von Depressivität und Ängstlichkeit (Hinz und Schwarz 2001). 1983 zuerst auf Englisch publiziert, folgte die deutsche Version 1995. Das 14 Fragen umfassende Selbstbefragungsinstrument bildet aus je 7 Fragen die Skalen „Depressivität“ und „Ängstlichkeit“ mit Wertangaben von 0 bis 21. Das Testmanual gibt geschlechtergetrennte Normwerte für ein gesundes Vergleichskollektiv an. Auf beiden Skalen werden Werte bis 7 als „normal“ bewertet, Werte zwischen 8 und 10 lassen eine psychische Beeinträchtigung vermuten, Werte über 11 zeigen eine wahrscheinliche Störung bei diesem Screeningtest.

### **2.5.5 Menopausal Rating Scale**

Ein umfassender, auch international genutzter und validierter Fragebogen zur Erfassung menopausaler Symptome ist der 11 Fragen umfassende Menopausal Rating Scale (MRS) (Heinemann et al. 2003). Er enthält eine Gesamtskala der Menopausalen Symptome mit Wertebereichen von 0-44 sowie die Summenskalen „Psychologische Symptome“ und „Somato-Vegetative Symptome“ (je vier Fragen, Werte von 0-16) und die Skala „Urogenitale Symptome“ (drei Fragen, Werte von 0-12). Je höher der erreichte Wert desto höher ist die Beeinträchtigung.

### **2.5.6 Anamnestische und Demographische Daten**

Die anamnestischen Daten zur Krankengeschichte erfassten Zeitpunkte und Ausmaß des Brustkrebses und der Tumortherapien sowie Begleitbehandlungen und Medikationen, Größe, Gewicht und Rauchverhalten der Patientinnen. Als demographische Daten gingen ein: Alter der Patientinnen, Fragen zur Schul- und Ausbildung, Familienstand, Haushaltsgröße und Erwerbstätigkeit.

## **2.6 Laborwerte**

### **2.6.1 Blutbild**

Allen Patientinnen wurde vor Beginn und am Ende der Intervention vormittags ein 5 ml EDTA-Röhrchen Blut abgenommen und 50µl Vollblut für die Blutbild-Analyse der automatisierten fotometrischen Zellzählung zugeführt (Gerät: Sysmex KX-21N).

### **2.6.2 Lymphozytensubpopulationen**

Bei 19 Patientinnen der Walkinggruppe und 16 Patientinnen der tagesklinischen Interventionsgruppe wurden die lymphozytären Subgruppen bestimmt, die Messung der Aktivierungen der Lymphozytenanteil konnten bei je 16 Patientinnen beider Gruppen durchgeführt werden.

Die lymphozytären Subgruppen wurden nach Inkubation von 100µl EDTA-Blut mit konjugierten monoklonalen Antikörpern (Becton Dickinson, USA) dreifarbig-multiparametrisch mittels automatisierter Flowzytometrie (FACSCalibur™ System, Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) ermittelt und differenziert. Folgende Antikörper wurden benutzt: CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56, CD25, CD69 und HLA-DR. Die Lymphozyten und ihre Subtypen wurden folgendermaßen definiert: CD45<sup>+</sup> für Leukozyten, CD3<sup>+</sup> für T-Lymphozyten, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> für zytotoxische T<sub>C</sub>-Lymphozyten, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> für T<sub>H</sub>-Lymphozyten, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> für NK-Zellen, CD19<sup>+</sup> für B-Lymphozyten. Als Aktivierungen wurde definiert: CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> für aktivierte T<sub>C</sub>-Lymphozyten, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> für aktivierte T<sub>H</sub>-Lymphozyten, CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> für aktivierte NK-Zellen, CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> für aktivierte B-Lymphozyten.

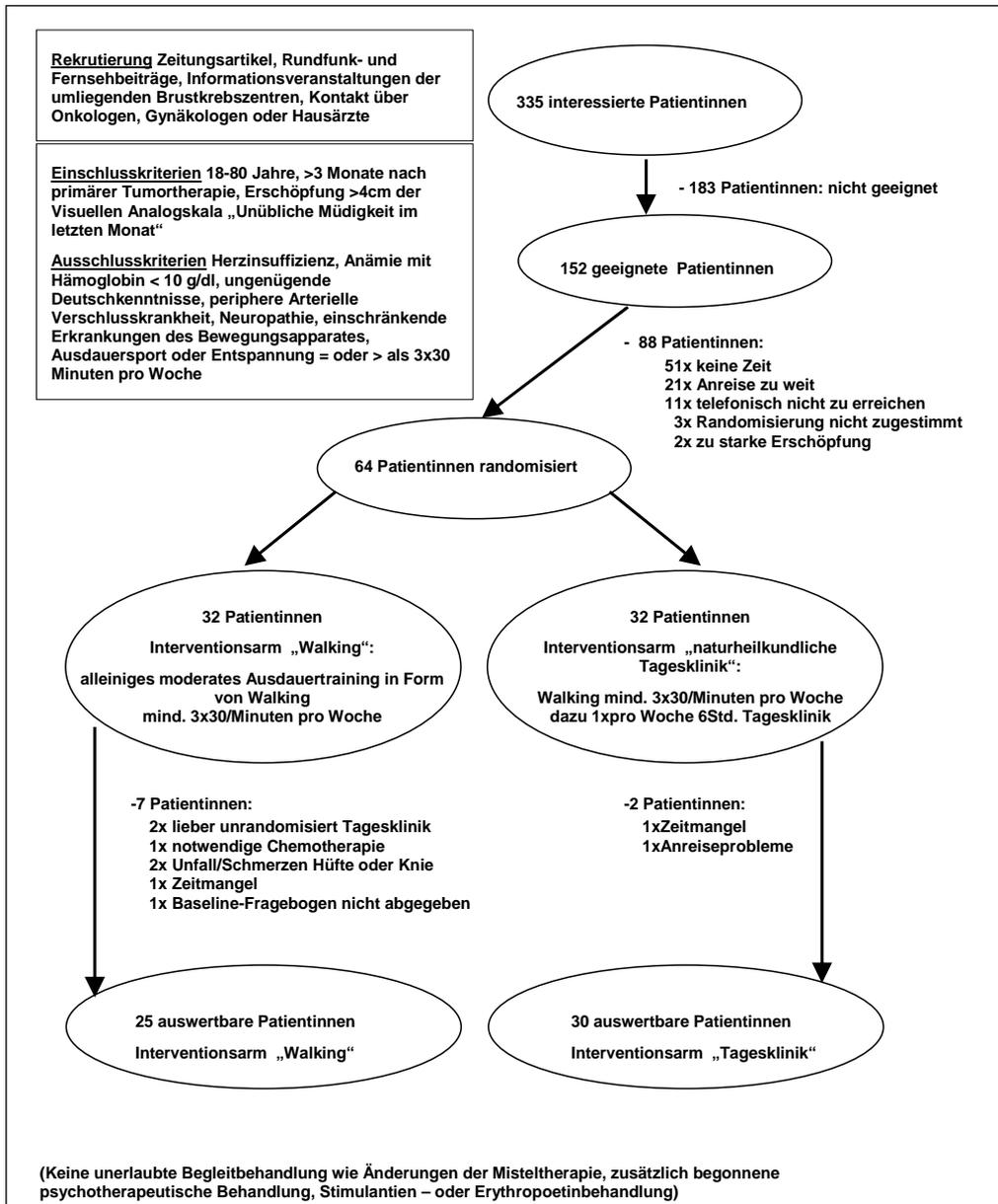
## 2.7 Statistik

Die Baselinewerte der Patientinnen wurden durch Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwert sowie Angabe des oberen und unteren Quartils erfasst und zur Analyse von Gruppenunterschieden bei nominalen Merkmalen mit Hilfe von  $\chi^2$ -Tests und bei ordinalen oder stetigen Merkmalen mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen. Alle Verlaufsauswertungen erfolgten auf der Basis der intention-to-treat-Population, so dass alle Patientinnen in der ihnen zurandomisierten Gruppe ausgewertet wurden. Fehlten die Angaben in Einzelfragen eines Fragebogens, wurden diese gemäß den Vorgaben des Handbuchs des jeweiligen Fragebogens ersetzt. Fehlende Gesamtscores oder Einzelfragen einer Follow-up-Untersuchung wurden nach dem Prinzip der multiplen Imputationen mehrfach ersetzt (Rubin 1987) und die jeweiligen Ergebnisse geeignet zusammengefasst. An die Daten wurden verallgemeinerte lineare Modelle angelegt, in denen Interventionsgruppe und Erhebungszeitpunkt als Einflussvariablen geführt wurden. Die Ergebnisse wurden innerhalb dieser Modelle bezüglich der jeweiligen Baselinewerte des Rauchverhaltens (Raucher ja/nein) und des Rezidivstatus bei Studienbeginn (Rezidive ja/nein) in der ANCOVA-Analyse adjustiert. Der Vergleich der beiden Interventionsarme beruhte auf geeigneten F-Tests innerhalb der angelegten linearen Modelle und wurde mit dem statistischen Analysepaket SAS® durchgeführt (SAS Institute).

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Auswertbare Daten**

64 Patientinnen wurden randomisiert zu je 32 Patientinnen in die beiden Interventionsarme verteilt. Die Daten von 9 Patientinnen konnten bereits zu Beginn der Interventionen nicht erhoben werden, 2 Patientinnen davon waren zu der tagesklinischen Intervention randomisiert worden, sagten jedoch wegen Zeitmangel und Anreiseproblemen ab, und 7 Patientinnen zum Ausdauertraining. Zwei dieser in die Walkinggruppe randomisierte Patientinnen zogen doch die unrandomisierte Teilnahme an der Tagesklinik vor, bei einer Patientin wurde eine Metastasierung festgestellt, bei zwei Patientinnen verschlechterten sich zum Teil durch Unfall Hüft- und Knieprobleme, sodass die Teilnahme am Walking vor Beginn schon nicht möglich war, eine Patientin gab unerwarteten Zeitmangel an, eine Patientin gab den initialen Fragebogen trotz Nachfrage nicht ab. Von den verbleibenden 55 Patientinnen (30 Patientinnen der naturheilkundlich-tagesklinischen Intervention und 25 Patientinnen der Walking-Intervention) konnten die Daten erhoben und ausgewertet werden.



**Abbildung 2 Flussdarstellung des Studienablaufs mit Patientinnen-Anzahlen**

### 3.2 Erfassung der Teilnahme an den Interventionen

Es wurde die Anwesenheit an der tagesklinischen Intervention erfasst. Die tatsächliche weitere Durchführung der den Patientinnen vorgestellten Praktiken der Entspannung, Stressbewältigung und anderer situativer Techniken, der naturheilkundlichen Selbsthilfemethoden und der verschiedenen nicht-ausdauerbetonten Bewegungs- und Körperwahrnehmungselemente wurde der Eigenregie der Patientinnen überlassen. Die Anwesenheitskontrolle der multimodalen tagesklinischen Intervention ergab für die in diesen Interventionsarm randomisierten auswertbaren Patientinnen eine Anwesenheitsrate von 92,7%.

Auch die Durchführung des Walkingtrainings wurde dem Studiendesign entsprechend der Eigenorganisation der Patientinnen im eigenen häuslichen Umfeld überlassen. Eine subjektive Verbesserung ihrer körperlichen Fitness gaben am Studienende 76% der Patientinnen der multimodalen naturheilkundlichen tagesklinischen Gruppe und 80% der Patientinnen der Walkinggruppe an. In der Abschlussbefragung beklagten 3 Patientinnen der Tagesklinikgruppe (10%) und 4 Patientinnen der Walkinggruppe (16%), schlecht mit dem Walkingtraining zurechtgekommen zu sein.

Effekte, die dem von beiden Gruppen durchgeführten moderaten Ausdauertraining zuzuordnen sind, sind dadurch möglicherweise abgeschwächt dargestellt.

### **3.3 Komplikationen durch die Interventionen**

Es traten keine Komplikationen durch die durchgeführten Interventionen auf. Unerlaubte Begleitbehandlungen wurden nicht durchgeführt.

### 3.4 Daten der Baseline

#### 3.4.1 Medizinisch-Anamnestische Daten

Tabelle 1

<b>Medizinisch-anamnestische Daten</b>		<b>Walking-Intervention</b>		<b>Tagesklinische Intervention</b>	
		MW (SD) Anzahl(%)	Bereich	MW (SD) Anzahl(%)	Bereich
<b>Alter</b>	[Jahre]	55,3 (11,4)	33-75	58,1 (8,5)	38-74
<b>Erstdiagnose des Brustkrebses</b>	Zeit seit Erstdiagnose [Monate]	39,7 (30,6)	9,0-125	61,9 (76,9)	5,0-350
	Stadium I	12 (48,0%)		9 (30,0%)	
	Stadium II	11 (44,0%)		17 (56,7%)	
	Stadium III A	0 (0%)		2 (6,7%)	
<b>Lokalisation des Brustkrebses bei Erstdiagnose</b>	links	9 (36%)		16 (53,3%)	
	rechts	13 (52%)		12 (40,0%)	
	beidseits	3 (12%)		2 (6,7%)	
<b>Primäre Tumorthapien</b>	nur brusterhaltende Operation	1 (4,0%)		1 (3,3%)	
	brusterhaltende Operation und Axilladissektion	15 (60,0%)		16 (53,3%)	
	Ablatio mammae und Axilladissektion	9 (36,0%)		13 (43,3%)	
	nur Operation	0 (0%)		2 (6,7%)	
	Operation und Chemotherapie	4 (16,0%)		5 (16,7%)	
	Operation und Strahlentherapie	8 (32,0%)		2 (6,7%)	
	Operation und Chemotherapie und Strahlentherapie	13 (52,0%)		21 (70,0%)	
	Zeit seit Abschluss der primären Tumorthapie [Monate]	34,2 (31,0)	4-125	52,9 (69,5)	3-335
<b>Rezidive oder Zweitumore seit Erstdiagnose</b>	[Anzahl]	1 (4,0%) *		6 (6,7%) *	
	Zeit seit dem letztem Rezidiv/ Zweitumor [Monate]	20,0 (0)	20	58,7 (41,3)	5-127
	Zeit seit Abschluss der letzten Krebsbehandlung [Monate]	33,4 (31,2)	4-125	34,8 (33,3)	3-134
<b>Raucherinnen</b>	[Anzahl]	0 (0%) *		4 (13,4%) *	
<b>Erschöpfung im letzten Monat (Visuelle Analog Skala)</b>	[0-10]	6,7 (1,9)		6,5 (1,6)	

\* Statistischer Gruppenunterschied in der Baseline, daher Eingang in die ANCOVA-Analyse als adjustierender Faktor

Der Zeitabstand zur Erstdiagnose des Brustkrebses war in beiden Interventionsgruppen mit mittleren drei bis fünf Jahren hoch und unterschied sich im Chi<sup>2</sup>-Test nicht signifikant. Der Abstand zur Erstdiagnose umschließt Extreme von knapp 30 Jahren in der tagesklinischen Gruppe. Im zeitlichen Abstand zur letzten Brustkrebs-bedingten Tumorthapie unterschieden sich die beiden Interventionsgruppen nicht. Unter Einbeziehung der seit der Erstdiagnose aufgetretenen

Zweitumoren der Brust zeigte sich eine Häufung in der tagesklinischen Gruppe, die dann als zu adjustierender Faktor in die weiteren statistischen Gruppenvergleiche mit ANCOVA einging.

Das exakte Brustkrebsstadium bei Erstdiagnose war bei jeweils 2 Patientinnen beider Gruppen nicht eruierbar, was auf fehlenden Detailangaben der Arztbriefe oder der histologischen Befunde der behandelnden Kliniken zurückzuführen oder auch bei Migrationshintergrund durch fehlende Unterlagen verursacht war.

Die medizinisch-anamnestischen Daten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen bezüglich des Stadiums des Ersttumors, der maximalen Tumorgöße, der Lokalisation des Tumors, des Ausmaßes des Lymphknotenbefalls, des Hormonrezeptorbefundes, der durchgeführten Operationen, der Durchführung einer Chemotherapie, der Art der Hormontherapie oder der Durchführung einer Misteltherapie. Auch in den folgenden medizinischen Erhebungen fehlten signifikante Unterschiede der Baseline zwischen den Interventionsgruppen: in der Zeit seit Abschluss der Ersttherapie oder der letzten Tumorthherapie, Angabe von Schmerzen und Einnahme von Schmerzmitteln, Einnahme von Mitteln zur Nahrungsergänzung, Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme, dem Folgen ärztlicher Medikamenten-Verordnung oder der Betroffenheit mit einem Lymphödem. Gewicht und Body-Mass-Index zeigten keinen Unterschied der Baselinewerte im Gruppenvergleich. Für das Rauchverhalten wurde festgestellt, dass alle der 6 rauchenden Studienpatientinnen in die tagesklinische Gruppe randomisiert wurden. Deshalb wurde das Rauchverhalten als adjustierender Faktor in die ANCOVA-Berechnung einbezogen. Eine Raucherentwöhnung fand während des Interventionszeitraums nicht statt. Im dreimonatigen Nachbeobachtungszeitraum nach Abschluss der Interventionen beendete eine Patientin mit zuvor niedrigem Zigarettenkonsum (3 Zigaretten täglich) das Rauchen.

### **3.4.2 Soziodemographische Daten**

Die Gruppen glichen sich statistisch auch in den folgenden soziodemographischen und anamnestischen Daten: Alter, Haushaltsgröße, Anzahl der Kinder, Personen

im Haushalt, Familienstand, Partnerschaft, Krankschreibung oder Veränderungen der Erwerbstätigkeit in den letzten drei Monaten, Schul- und Berufsausbildung.

### **3.4.3 Baselinewerte der Fragebögen**

Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede der Baseline in den Skalen des EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität, Funktionsskalen, Symptomskalen und Einzelsymptomfragen), des MFI-20 (Skalen der Allgemeinen Erschöpfung, der Körperlichen und Mentalen Erschöpfung, der Reduzierten Aktivität und Motivation), im HADS (Ängstlichkeit und Depressivität), im MRS (Skalen Menopausaler Symptome, Psychologische, Somatovegetative und Urogenitale Symptome) und in den Visuellen Analogskalen zur unüblichen Müdigkeit in der letzten Woche, im letzten Monat sowie des Leidens darunter.

### **3.4.4 Baselinewerte der Laborwerte**

In der Blutbildanalyse fanden sich Gruppenunterschiede der Baseline in der Anzahl der Neutrophilen Granulozyten mit einem in der Walkinggruppe innerhalb der Normwerte liegenden höheren Ausgangswert ( $p=0.007$  im Kruskal-Wallis-Test). Der prozentuale Anteil der Neutrophilen Granulozyten unterschied sich nicht. Die tagesklinische Interventionsgruppe wies einen höheren aber auch normwertigen prozentualen Anteil der vom Analysegerät nicht einteilbaren und als „Mixed“ bezeichneten weißen Blutkörperchen auf (Kruskal-Wallis:  $p=0.005$ ). Ihre absolute Zahl unterschied sich statistisch zwischen den Gruppen nicht. Alle gemittelten Werte der Blutbildanalysen lagen zu beiden Zeitpunkten der Messung (Baseline und Interventionsende) im Normbereich. Ohne Gruppenunterschiede der Baseline waren die folgenden Blutbildwerte: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobinwert, Thrombozyten, Lymphozyten-Anzahl und -Anteil, Anteil der Neutrophilen Granulozyten, Anzahl der „Mixed“-Leukozyten (vergleiche Tabelle 16, Kapitel 3.5.9.1).

Für die Werte der Lymphozyten-Subpopulationen fanden sich auf die Leukozyten bezogen keine Gruppenunterschiede im Anteil der T-Zellen und der Helfer- und Suppressorzellen, im Anteil der B-Zellen oder NK-Zellen. Die Summe der

erkannten Lymphozyten, der Quotient von T-Helferzellen zu Supressorzellen und die Anzahl der Monozyten unterschieden sich nicht im Gruppenbasisvergleich.

Baseline-Gruppenunterschiede ergaben sich bei den Aktivierungen. Die tagesklinische Gruppe zeigte signifikant höhere anteilige Werte der aktivierten T-Helfer-Zellen, bezogen auf die Lymphozyten, auf alle T-Helfer-Zellen und auf alle T-Zellen (Kruskal-Wallis:  $p=0,009$ ,  $p=0,022$  und  $p=0,029$ ). Die Anteile der aktivierten T-Supressor-Lymphozyten waren ohne Gruppenunterschiede im Bezug auf Lymphozyten, auf alle T-Supressor-Zellen und auf alle T-Zellen (vergleiche Tabelle 15, Kapitel 3.5.9.2). Die aktivierten B-Zellen, bezogen auf Lymphozyten und auf alle B-Zellen, lagen in der Baseline für die tagesklinische Interventionsgruppe signifikant über denen der Walkinggruppe (Kruskal-Wallis:  $p=0,040$  und  $p<0,001$ ), die aktivierten NK-Zellen in Bezug auf Lymphozyten und alle NK-Zellen signifikant über denen der Walkinggruppe (Kruskal-Wallis:  $p=0,032$  und  $p=0,010$ ). Alle Aktivierungsparameter lagen dabei im Normbereich (vergleiche Tabelle 17, Kapitel 3.5.9.2).

## **3.5 Effekte der Interventionen**

### **3.5.1 Erschöpfung und Tumorassoziierte Fatigue**

Die Erschöpfung wurde im Sinne des Einzelsymptoms durch die drei Visuellen Analogskalen des Fatigue Assessment Questionnaire und als Symptomenkomplexes der Tumorassoziierten Fatigue durch den Multidimensional Fatigue Inventory und die aus drei Fragen gebildete Skala „Müdigkeit“ im EORTC QLQ-C30 erfasst und dargestellt.

In allen diesen Skalen zeigt sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Gruppenunterschied des Interventionseffektes. Alle Erschöpfungsskalen stellen eine deutliche Besserung beider Interventionsgruppen über den Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum dar.

Die **Visuelle Analogskala des Fatigue Assessment Questionnaire** zur „Unüblichen Müdigkeit im letzten Monat“ war Grundlage der Fallzahlschätzung.

Die in der Pilotstudie beobachtete Gruppe von 20 Brustkrebspatientinnen hatte im Verlauf der naturheilkundlich-tagesklinischen Intervention eine Abnahme der „Unüblichen Müdigkeit im letzten Monat“ von 2,3 cm der 10-cm-Skala bei einer Standardabweichung von 2,3 cm gezeigt.

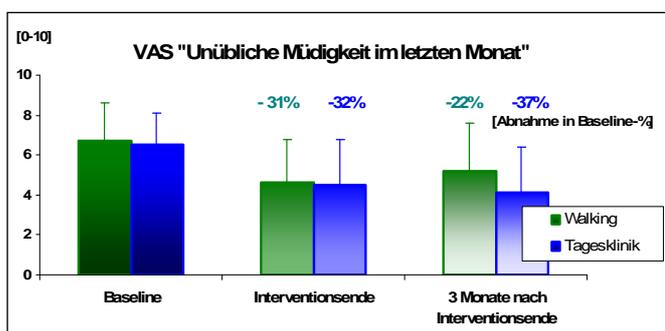
Für die in unserer aktuellen Studie beobachtete naturheilkundlich-tagesklinische Interventionsgruppe ist die Abnahme über den Interventionszeitraum 2,1 cm (Standardabweichung 2,5 cm). Über den gesamten Studienzeitraum besteht für die tagesklinisch-naturheilkundliche Interventionsgruppe eine Abnahme der „Unüblichen Müdigkeit im letzten Monat“ von 2,4 cm der 10 cm Skala bei einer Standardabweichung von 2,3 cm.

Die Abnahme der Müdigkeit in beiden Interventionsgruppen zeigt eine Besserung der Müdigkeit um 30% und erreicht damit klinische Relevanz.

**Tabelle 2**

<b>Visuelle Analog-Skalen Erschöpfung</b> <i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen) und Interventionseffekten</i>						
Alle [0-10]	Intervention	Baseline	Interventionsende		3 Monate nach Interventionsende	
	Walking n=25; Tagesklinik n=30		Effekt		Effekt	
<b>Unübliche Müdigkeit im letzten Monat</b>	Walking	6,7 (1,9)	4,6 (2,2)	- 2,1 (2,6)	5,2 (2,4)	- 1,5 (2,6)
	Tagesklinik	6,5 (1,6)	4,5 (2,3)	- 2,1 (2,5)	4,1 (2,3)	- 2,4 (2,3)
<b>Unübliche Müdigkeit in der letzten Woche</b>	Walking	6,8 (1,7)	4,6 (2,6)	- 2,3 (2,7)	5,2 (2,9)	- 1,6 (3,2)
	Tagesklinik	6,1 (2,4)	4,1 (2,1)	- 1,9 (2,7)	4,6 (2,5)	- 1,5 (2,5)
<b>Leiden unter der Müdigkeit</b>	Walking	6,3 (2,4)	4,6 (2,7)	- 1,7 (2,8)	5,2 (3,0)	- 1,1 (3,5)
	Tagesklinik	5,7 (2,9)	4,4 (2,8)	- 1,2 (2,9)	4,0 (2,7)	- 1,7 (3,3)

Keine signifikanten Gruppenunterschiede der Baseline, keine signifikanten Gruppenunterschiede der Interventionseffekte



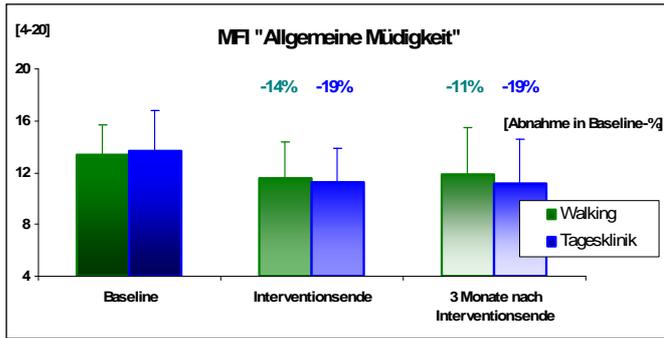
**Abbildung 3**  
Visuelle Analogskala « Unübliche Müdigkeit im letzten Monat » des Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ)

Der **Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)** erhebt mit addierten Skalen die Komplexität der Diagnose „Tumorassoziierte Fatigue“. Alle seine Skalen („Allgemeine Erschöpfung“, „Körperliche Erschöpfung“, „Mentale Erschöpfung“, „Reduzierte Aktivität“ und „Reduzierte Motivation“) bestätigen die Besserung beider Interventionsgruppen ohne einen signifikanten Gruppenunterschied.

**Tabelle 3**

<b>Multidimensional Fatigue Inventory:</b> <i>Mittelwerte und Interventionseffekte(Standardabweichungen)</i>						
Alle [4-20]	Intervention	Baseline	Interventionsende		3 Monate nach Interventionsende	
	Walking n=25 Tagesklinik n=30		Effekt		Effekt	
<b>Allgemeine Erschöpfung</b>	Walking	13,4 (2,3)	11,5 (2,9)	- 1,9 (3,2)	11,8 (3,7)	- 1,5 (3,6)
	Tagesklinik	13,7 (3,1)	11,2 (2,7)	- 2,6 (3,7)	11,1 (3,5)	- 2,6 (4,0)
<b>Körperliche Erschöpfung</b>	Walking	13,3 (2,5)	10,7 (3,1)	- 2,7 (3,8)	11,6 (3,9)	- 1,7 (4,0)
	Tagesklinik	13,2 (3,4)	10,6 (3,3)	- 2,6 (3,5)	11,3 (3,4)	- 1,9 (4,0)
<b>Reduzierte Aktivität</b>	Walking	12,8 (2,4)	10,0 (3,5)	- 2,8 (3,4)	10,4 (4,1)	- 2,4 (3,7)
	Tagesklinik	13,9 (3,5)	10,4 (3,1)	- 3,5 (2,9)	10,8 (3,4)	- 3,0 (2,9)
<b>Reduzierte Motivation</b>	Walking	10,2 (4,0)	8,8 (3,1)	- 1,4 (4,1)	8,8 (3,7)	- 1,4 (3,3)
	Tagesklinik	10,3 (3,1)	8,5 (3,3)	- 1,8 (3,3)	8,7 (3,3)	- 1,6 (3,7)
<b>Mentale Erschöpfung</b>	Walking	11,9 (2,7)	9,9 (3,2)	- 2,0 (2,5)	10,5 (3,4)	- 1,4 (3,2)
	Tagesklinik	13,0 (3,4)	10,2 (2,8)	- 2,8 (3,3)	10,5 (3,5)	- 2,5 (3,5)

Keine signifikanten Gruppenunterschiede der Baseline, keine signifikanten Gruppenunterschiede der Interventionseffekte



Die prozentuale Abnahme zeigt die für beide Gruppen deutliche Besserung der Erschöpfung in den Skalen des MFI-20.

Abbildung 4  
Multidimensional Fatigue Inventory: Skala „Allgemeine Erschöpfung“

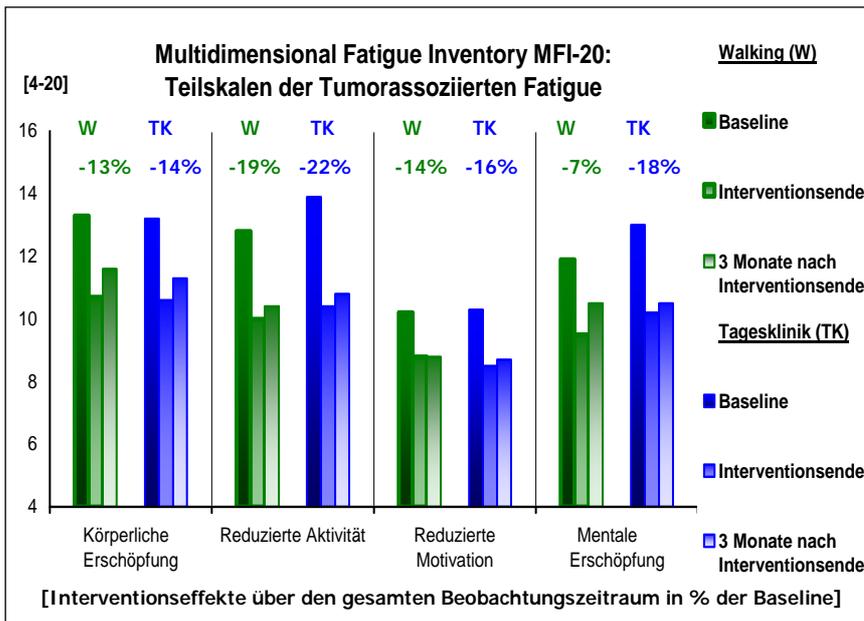


Abbildung 5  
Multidimensional Fatigue Inventory: Teilskalen der Tumorassoziierten Fatigue

Auch die aus drei Fragen zusammengefasste **EORTC-Skala „Müdigkeit“** nimmt für beide Gruppen parallel deutlich ab und zeigt mit den erreichten absoluten und prozentualen Effekten von etwa 30 bis 40% klinische Relevanz.

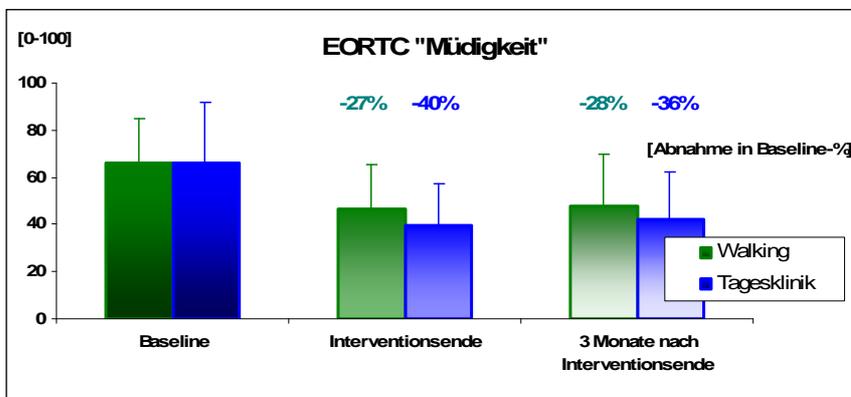


Abbildung 6  
EORTC QLQ-C30: Skala der "Müdigkeit" (aus 3 Fragen)

**Tabelle 4**

<b>EORTC QLQ 30C Unterskala „Müdigkeit“ (aus 3 Fragen)</b>						
<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen) und Interventionseffekten</i>						
Alle [0-100]	Intervention	Baseline	Interventionsende		3 Monate nach Interventionsende	
	Walking n=25; Tagesklinik n=30		Effekt		Effekt	
<b>Müdigkeit</b>	Walking	66,2 (18,8)	46,7 (18,7)	- 19,6 (18,8)	47,6 (21,9)	- 18,7 (20,5)
	Tagesklinik	65,9 (25,9)	39,6 (17,7)	- 26,3 (24,5)	42,2 (20,1)	- 23,7 (23,3)

Keine signifikanten Gruppenunterschiede der Baseline, keine signifikanten Gruppenunterschiede der Interventionseffekte

### 3.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionsskalen

Die „Globale Lebensqualität“ und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen zu keinem Zeitpunkt Gruppenunterschiede des Interventionseffektes.

**Tabelle 5**

<b>EORTC QLQ 30C Lebensqualität und Funktionsskalen</b>						
<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen) und Interventionseffekten</i>						
Alle [0-100]	Intervention	Baseline	Interventionsende		3 Monate nach Interventionsende	
	Walking n=25; Tagesklinik n=30		Effekt		Effekt	
<b>Lebensqualität</b>	Walking	46,0 (14,5)	59,7 (18,9)	13,7 (18,8)	57,7 (20,5)	11,7 (17,8)
	Tagesklinik	54,4 (14,1)	68,1 (15,9)	13,6 (15,5)	68,9 (16,5)	14,4 (15,2)
<b>Körperliche Funktion</b>	Walking	69,1 (16,8)	76,1 (15,6)	7,0 (14,1)	74,9 (17,0)	5,9 (15,2)
	Tagesklinik	69,0 (13,0)	78,4 (13,3)	9,4 (12,9)	78,7 (13,7)	9,7 (13,5)
<b>Rollenfunktion</b>	Walking	48,7 (28,4)	62,0 (24,8)	13,3 (25,9)	64,0 (25,3)	15,3 (33,7)
	Tagesklinik	54,4 (27,0)	63,3 (27,8)	8,9 (29,9)	64,4 (23,5)	10,0 (23,4)
<b>Emotionale Funktion</b>	Walking	40,8 (21,4)	54,0 (20,1)	13,2 (15,1)	61,3 (24,5)	20,6 (20,3)
	Tagesklinik	50,5 (28,5)	67,4 (27,0)	16,9 (20,7)	67,7 (26,6)	17,2 (20,2)
<b>Kognitive Funktion</b>	Walking	59,3 (32,7)	70,0 (26,4)	10,7 (21,5)	67,3 (25,7)	8,0 (16,7)
	Tagesklinik	54,4 (29,0)	65,6 (25,1)	11,1 (26,0)	67,2 (26,8)	12,8 (21,7)
<b>Soziale Funktion</b>	Walking	48,7 (30,0)	72,7 (23,0)	24,0 (25,0)	76,7 (28,1)	28,0 (30,0)
	Tagesklinik	62,8 (29,3)	71,1 (24,7)	8,3 (30,2)	72,8 (28,9)	10,0 (25,7)

Keine signifikanten Gruppenunterschiede der Baseline, keine signifikanten Gruppenunterschiede der Interventionseffekte

Alle diese Skalen des EORTC QLQ-30C zeigen parallele Besserungen beider Interventionsgruppen über den Interventions- und Studienzeitraum an.

Die körperliche Funktion hat in beiden Gruppen in der Baseline die höchsten Werte um 70%. Sie wird über den Interventionszeitraum durch das moderate Ausdauertraining um 10% des Baselinewertes verbessert.

In den anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sind die Patientinnen stärker beeinträchtigt.

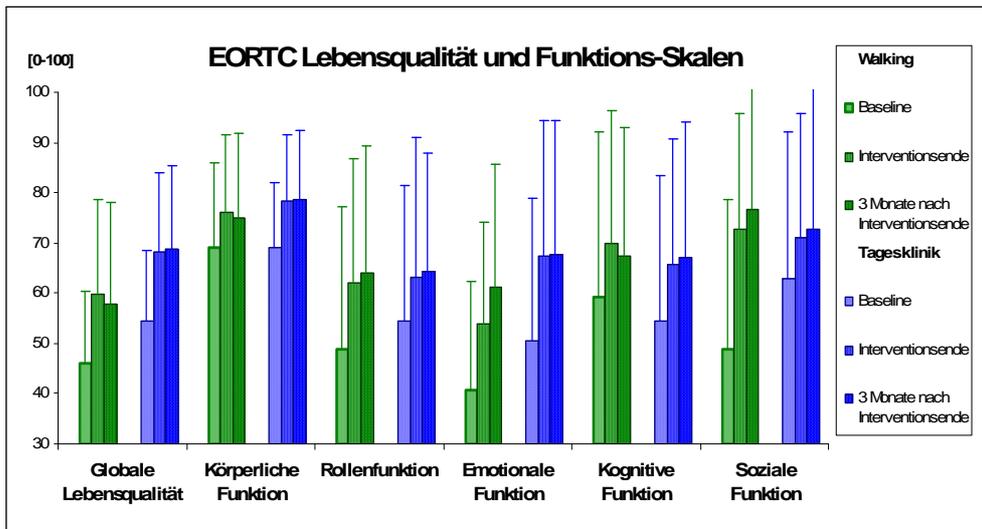


Abbildung 7  
EORTC  
QLQ-C30  
Globale  
Lebens-  
qualität und  
Funktions-  
skalen

Beide Interventionsgruppen erreichen für die „Rollenfunktion“ bei Studienbeginn nur Werte um 50 von 100. Diese können im Studienzeitraum auf Werte um 64 verbessert werden und

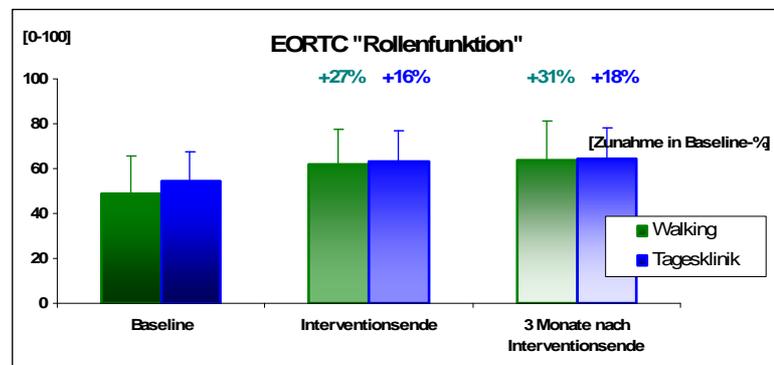


Abb. 8 EORTC QLQ-C30: Skala Rollenfunktion (2 Fragen)

zeigen damit Steigerungen von 31% und 18% der statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Baseline (Walking- versus Tagesklinikgruppe, vergl. Tabelle 5).

Es bleibt festzuhalten, dass trotz der erreichten deutlichen und damit klinisch relevanten Verbesserungen der Funktionswerte aufgrund der schlechten Ausgangswerte der gewählten Studienpopulation auch bei Studienende weiter erkennbare Einschränkungen der Lebensqualität und der Funktionen vorliegen.

### 3.5.3 Psychologische Effekte der Interventionen

Die psychologische Effekte wurden in drei Skalen erfasst: als „Ängstlichkeit“ und „Depressivität“ des Hospital Anxiety and Depression Scale (aus je 7 Fragen) und als „Psychologische Symptome“ des Menopausal Rating Scale (aus vier Fragen).

Die Skalen der „Ängstlichkeit“ und der „Depressivität“ des **Hospital Anxiety and Depression Scale** bieten Screeningdaten zur gewählten Studienpopulation.

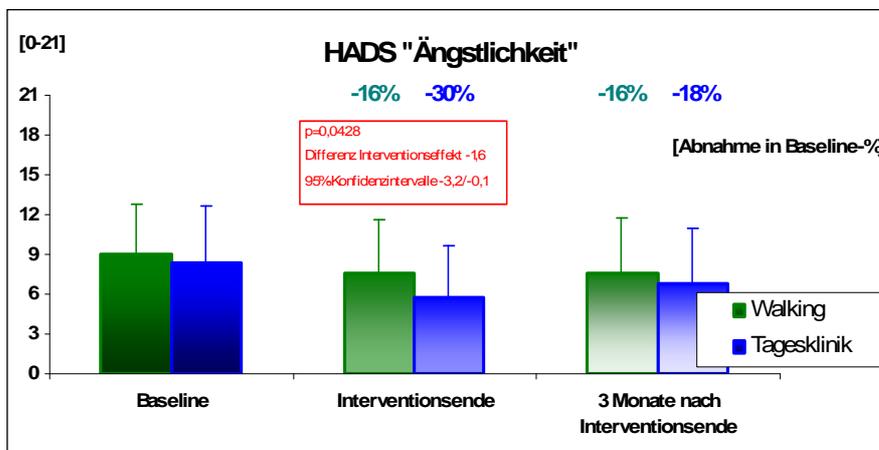
**Tabelle 6**

<b>Hospital Anxiety and Depression Scale</b> Mittelwerte mit (Standardabweichungen) und Interventionseffekten						
Alle [0-21]	Intervention	Baseline	Interventionsende		3 Monate nach Interventionsende	
	Walking n=25; Tagesklinik n=30			Effekt		Effekt
<b>Ängstlichkeit</b>	Walking	9,0 (3,8)	7,6 (4,0)	- 1,4 (3,2) *	7,6 (4,2)	- 1,4 (3,0)
	Tagesklinik	8,3 (4,3)	5,7 (3,9)	- 2,5 (2,8) *	6,8 (4,2)	- 1,5 (3,6)
<b>Depressivität</b>	Walking	6,4 (3,4)	5,7 (3,4)	- 0,7 (3,0)	6,0 (4,3)	- 0,4 (2,7)
	Tagesklinik	5,3 (3,6)	3,8 (3,7)	- 1,5 (2,4)	5,3 (4,3)	0,0 (3,6)

(keine Signifikanzen im Baseline-Gruppenvergleich)  
\* Signifikanz im Gruppenvergleich des Therapie-Effektes  $p < 0,05$

Die Basiswerte für **Depressivität** liegen so niedrig, dass für beide Interventions-Gruppen keine klinische Betroffenheit nachzuweisen ist. Die Depressivität bleibt über den ganzen Studienzeitraum für beide Gruppen auf diesem sehr niedrigen Niveau recht stabil.

Dagegen ist die **Ängstlichkeit** in unserer Studienpopulation bereits bei der Baseline-Untersuchung das wichtigere Symptom. Die Werte der Ängstlichkeit erreichen dabei keinen sicher pathologischen Bereich, sondern gerade den Bereich einer möglichen klinischen Beeinträchtigung.



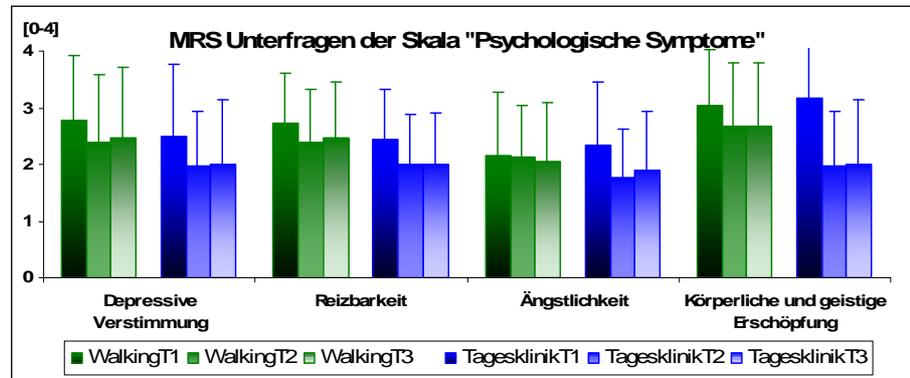
Beide Gruppen zeigen im Verlauf eine Besserung der Ängstlichkeit, die Patientinnen der tagesklinik-naturheilkundlichen Intervention profitieren

**Abb.9 Hospital Anxiety and Depression Scale: „Ängstlichkeit“** signifikant stärker über den Interventionszeitraum durch eine deutlichere Abnahme der Ängstlichkeit ( $p = 0,0428$ , Differenz des Interventionseffektes von 1,6 cm und 95%-Konfidenzintervallen von -3,2/-0,1). Dieser Effektunterschied ist über den Nachbeobachtungszeitraum nicht mehr nachweisbar.

Im **Menopausal Rating Scale** wird die Skala „**Psychologische Symptome**“ aus 4 Fragen zusammengefasst. Sie nimmt über den Interventionszeitraum und über den gesamten Studienzeitraum in beiden Interventionsgruppen deutlich ab.

Die „Körperliche und geistige Erschöpfung“ der Baseline ist in beiden Gruppen ein vorrangiges Symptom. Die Ausgangswerte der „Ängstlichkeit“ liegen hier unter denen der „Depressiven Verstimmung“ und der „Reizbarkeit“.

**Abbildung 10**  
Menopausal Rating Scale: Verlauf der Unterfragen der Skala „Psychologische Symptome“ (T1: Baseline, T2: Interventionsende, T3: 3 Monate nach Interventionsende)



Es gibt aber im Fragetext eine unterschiedliche Anzahl beispielhafter Stimmungen.

**Wortlaute der Einzelfragen des Menopausal Rating Scale „Psychologische Symptome“**

**Depressive Verstimmung** (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)  
**Reizbarkeit** (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)  
**Ängstlichkeit** (innere Unruhe, Panik)  
**Körperliche und geistige Erschöpfung** (allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit)

**Tabelle 7**

Zusätzlich zur Besserung beider Interventionsgruppen zeigt sich für die Patientinnen der multimodalen naturheilkundlichen tagesklinischen Intervention eine signifikant stärkere Besserung der „Psychologischen Symptome“ bei Interventionsende ( $p=0,0293$  bei einer Differenz des Interventionseffektes von  $-1,5$  und 95%-Konfidenzintervallen von  $-2,9/-0,2$ ) und bis zur Nachuntersuchung ( $p=0,0353$  mit einer Differenz des Interventionseffektes von  $-1,5$  und 95%-Konfidenzintervallen von  $-2,8/-0,1$ ).

**Tabelle 8**

<b>Menopausal Rating Scale</b>		<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen)</i>				
	Intervention	Baseline	Interventionsende		3 Monate nach Interventionsende	
	Walking n=25 Tagesklinik n=30			<b>Effekt</b>		<b>Effekt</b>
<b>Psychologische Symptome</b> [0-16]	Walking	6,7 (3,1)	5,6 (3,2)	- 1,1 (2,9) *	5,7 (3,8)	- 1,1 (2,8) *
	Tagesklinik	6,5 (3,3)	4,2 (3,2)	- 2,3 (2,8) *	4,3 (3,6)	- 2,1 (2,5) *

(keine Signifikanzen im Baseline-Gruppenvergleich)  
 \* Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte  $p<0,05$

Die Werte bessern sich in der tagesklinischen Gruppe um ein Drittel der Baseline.

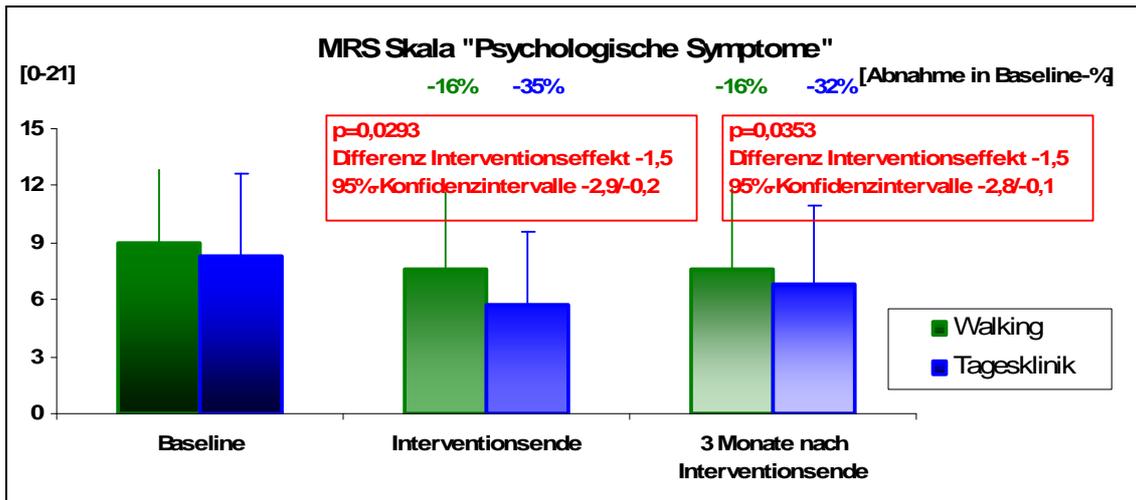


Abbildung 11 Menopausal Rating Scale: Summenskala "Psychologische Symptome"

### 3.5.4 Einzelsymptome: Schmerz, Schlaflosigkeit und Kurzatmigkeit

Die im **EORTC QLQ-C30** abgefragte Skala für „Schmerz“ (aus 2 Fragen) zeigt einen signifikanten Unterschied des Interventionseffekts zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 9

<b>EORTC QLQ 30C Symptomskala Schmerz</b>		Mittelwerte mit (Standardabweichungen) und Interventionseffekten				
	Intervention	Baseline	Interventionsende	3 Monate nach Interventionsende		
Alle [0-100]	Walking n=25; Tagesklinik n=30					
				Effekt		Effekt
<b>Schmerzskala</b>	Walking	45,3 (33,5)	41,3 (29,7)	- 4,0 (32,0)	46,0 (31,7)	0,7 (35,8) *
	Tagesklinik	45,6 (30,6)	35,0 (27,5)	- 10,6 (26,1)	32,8 (24,9)	- 12,8 (25,0) *

(keine Signifikanzen im Baseline-Gruppenvergleich)  
\* Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte p<0,05

Die naturheilkundlich-tagesklinische Interventionsgruppe erreicht über die gesamte Beobachtungsdauer eine deutliche Senkung der Schmerzempfindung um 28% des Baselinewertes, während die Walking-Interventionsgruppe nahezu keine Änderung des Schmerzempfindens zeigt. Diese Entwicklung ist bereits beim Interventionsende erkennbar, wird er aber erst zum Ende des gesamten Beobachtungszeitraums statistisch signifikant im Gruppenvergleich (p=0,0314 bei einer Differenz des Interventionseffektes von -14,6 und 95%-Konfidenzintervallen von -27,8/-1,5).

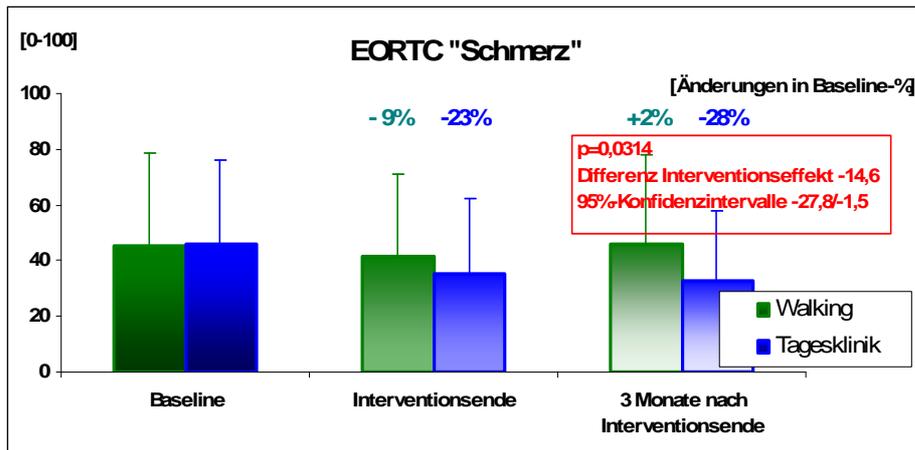


Abbildung 12  
EORTC QLQ-C30:  
Schmerzskala (zwei  
Fragen)

Alle anderen erfassten Effekte auf **Einzelsymptome und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30** unterscheiden sich nicht im Gruppenvergleich.

Tabelle 10

<b>EORTC QLQ 30C Einzelsymptome</b>		<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen) und Interventionseffekte</i>				
	<b>Intervention</b> Walking n=25; Tagesklinik n=30	<b>Baseline</b>	<b>Interventionsende</b>	<b>Effekt</b>	<b>3 Monate nach Interventionsende</b>	<b>Effekt</b>
Alle [0-100]						
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	Walking	9,3 (13,7)	4,0 (8,7)	- 5,3 (12,5)	6,7 (12,7)	- 2,7 (12,4)
	Tagesklinik	10,0 (23,4)	8,9 (18,4)	- 1,1 (26,2)	3,9 (12,9)	- 6,1 (21,2)
<b>Kurzatmigkeit</b>	Walking	53,3 (33,3)	40,0 (25,5)	- 13,3 (33,3)	28,0 (28,3)	- 25,3 (38,8)
	Tagesklinik	52,2 (27,2)	42,2 (33,8)	- 10,0 (30,5)	35,6 (33,8)	- 16,7 (34,7)
<b>Schlaflosigkeit</b>	Walking	61,3 (35,6)	54,7 (31,7)	- 6,7 (25,5)	46,7 (33,3)	- 14,7 (25,6)
	Tagesklinik	70,0 (39,5)	53,3 (33,4)	- 16,7 (33,6)	51,1 (32,4)	- 18,9 (31,2)
<b>Appetitlosigkeit</b>	Walking	16,0 (21,8)	13,3 (21,5)	- 2,7 (19,1)	13,3 (23,6)	- 2,7 (23,4)
	Tagesklinik	13,3 (24,1)	4,4 (11,5)	- 8,9 (23,0)	5,6 (12,6)	- 7,8 (16,8)
<b>Verstopfung</b>	Walking	21,3 (30,2)	14,7 (23,7)	- 6,7 (28,9)	13,3 (23,6)	- 8,0 (27,7)
	Tagesklinik	17,8 (32,4)	10,0 (19,9)	- 7,8 (24,3)	10,0 (19,9)	- 7,8 (22,6)
<b>Durchfall</b>	Walking	8,0 (19,9)	2,7 (9,2)	- 5,3 (18,5)	6,7 (21,5)	- 1,3 (15,2)
	Tagesklinik	7,8 (18,9)	7,8 (20,9)	- 0,0 (12,4)	7,8 (22,6)	- 0,0 (12,4)
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>	Walking	30,7 (35,9)	24,0 (28,1)	- 6,7 (23,6)	21,3 (28,7)	- 9,3 (28,1)
	Tagesklinik	37,8 (42,6)	35,6 (37,1)	- 2,2 (28,9)	34,4 (38,6)	- 3,3 (32,0)

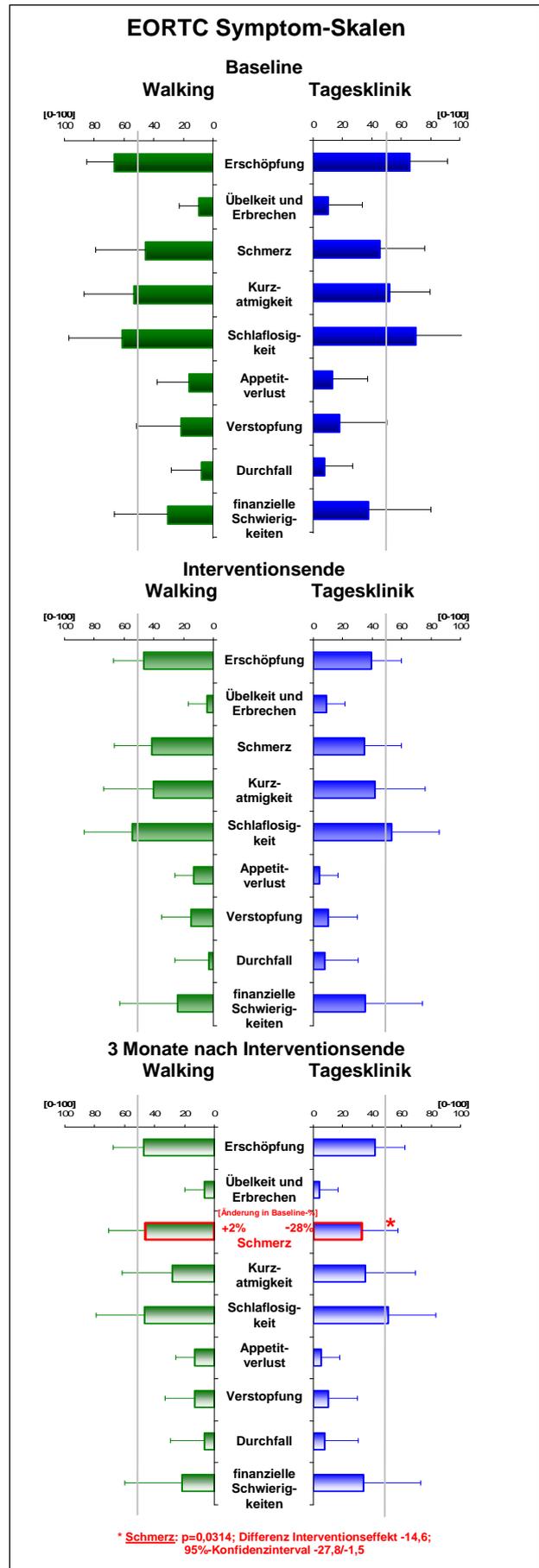
(keine Signifikanzen im Baseline-Gruppenvergleich)  
(keine Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte)

Für die neben der Müdigkeit am stärksten belastenden „**Schlaflosigkeit**“ werden bei beiden Interventionsgruppen Besserungen um 25% der Baseline erreicht, sie bleibt aber auch zum Zeitpunkt der Nachbefragung ein prägendes Symptom der untersuchten Patientinnen. Die „**Kurzatmigkeit**“ zeigt den Trainingseffekt des durchgeführten moderaten Ausdauertrainings durch die deutliche Besserung beider Interventionsgruppen.

In Hinblick auf die Besonderheit der Studienpopulation – der anhaltend von Erschöpfung betroffenen Brustkrebs-überlebenden – ist hervorzuheben, dass unsere Patientinnen die typisch das Symptom der Erschöpfung begleitenden Beeinträchtigungen im Sinne des Komplexes der Tumorassoziierten Fatigue zeigen und zu Beginn der Studie neben der starken Müdigkeit „Schlaflosigkeit“ auch die „Kurzatmigkeit“ und der „Schmerz“ für unsere Patientinnen besonders belastend waren. Bis zur Nachbefragung zeigt sich eine deutliche Besserung der stärksten Symptome.

Durch die unterschiedliche Entwicklung des Schmerzempfindens – zugunsten der tagesklinischen Gruppe – gibt es zwischen den Gruppen beim Ende des Beobachtungszeitraumes Unterschiede in der Wertigkeit der Symptome.

Abb. 13 EORTC QLQ-C30: Verlauf der Einzelsymptome und Symptomskalen



### 3.5.5 Menopausale Symptome

Die im **Menopausal Rating Scale** gebildeten **somato-vegetativen** und **urogenitalen Skalen** zeigen wie der addierte **Gesamtscore** in ihrem Verlauf keinen Unterschied zwischen den Interventionsgruppen bei leichten Besserungen beider Gruppen über den Interventionszeitraum.

Tabelle 11

<b>Menopausal Rating Scale</b>		<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen)</i>				
	Intervention Walking n=25 Tagesklinik n=30	Baseline	Interventionsende	Effekt	3 Monate nach Interventionsende	Effekt
<b>MRS-Gesamtscore</b> [0-44]	Walking	19,0 (7,2)	16,6 (6,3)	- 2,4 (5,5)	16,9 (8,7)	- 2,1 (5,3)
	Tagesklinik	18,8 (8,3)	14,3 (8,5)	- 4,3 (6,7)	14,4 (8,7)	- 4,1 (5,4)
<b>Somato-vegetative Symptome</b> [0-16]	Walking	7,7 (3,1)	7,1 (2,9)	- 0,6 (2,2)	7,0 (3,7)	- 0,7 (2,1)
	Tagesklinik	7,6 (3,2)	6,5 (3,4)	- 1,1 (2,7)	6,8 (3,5)	- 0,7 (2,1)
<b>Urogenitale Symptome</b> [0-12]	Walking	4,5 (2,9)	3,7 (2,6)	- 0,7 (2,4)	4,1 (2,8)	- 0,4 (2,2)
	Tagesklinik	4,5 (3,4)	3,3 (2,8)	- 1,2 (2,7)	3,3 (2,9)	- 1,3 (2,8)

(keine Signifikanzen im Baseline-Gruppenvergleich)  
(keine Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte)

Beide Gruppen geben für die im EORTC QLQ-C30 nicht abgefragten Bereiche „Hitzewallungen, Schwitzen“ und „Gelenk- und Muskelbeschwerden“ ähnlich hohe Werte an wie für „Schlafstörungen“. Die Betroffenheit für die einzelnen Symptome der Skala „**Urogenitale Symptome**“ liegt meist unter der der somatovegetativen Symptome.

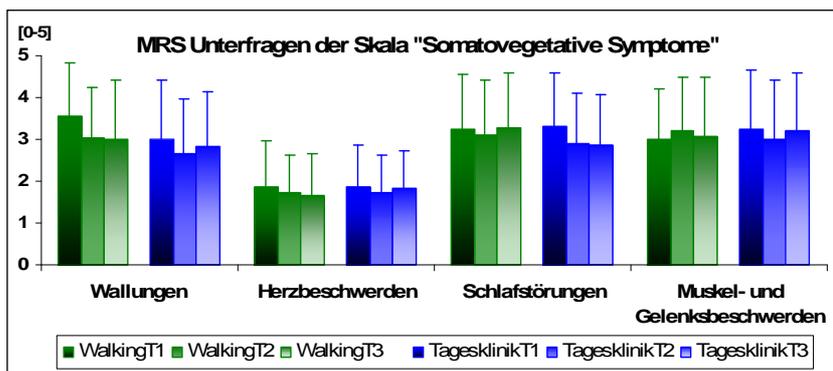
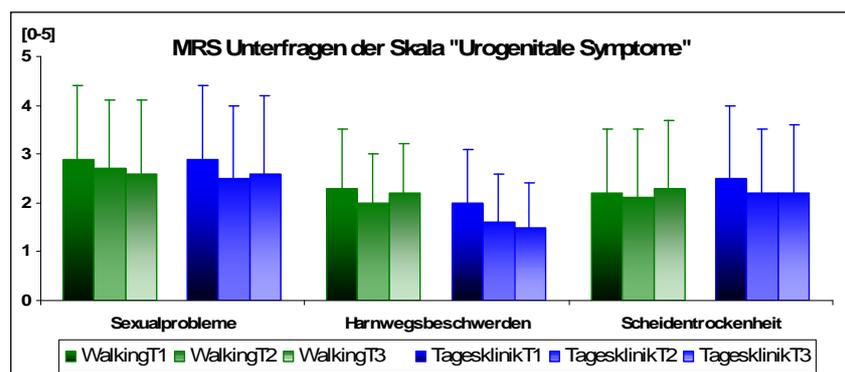


Abbildung 14  
Menopausal Rating  
Scale:  
Somatovegetative  
Symptome  
(T1: Baseline, T2:  
Interventionsende, T3: 3  
Monate nach  
Interventionsende)

Abbildung 15  
Menopausal Rating  
Scale:  
Urogenitale Symptome  
(T1: Baseline,  
T2: Interventionsende,  
T3: 3 Monate nach  
Interventionsende)



### 3.5.6 Gewichtsentwicklung

Das mittlere Gewicht und der Body-Mass-Index ändern sich in beiden Gruppen nicht.

Tabelle 12

<b><u>Gewicht und Body-Mass-Index</u></b>		<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen)</i>				
	<b>Intervention</b> Walking n=25; Tagesklinik n=30	<b>Baseline</b>	<b>Interventionsende</b>	<b>Effekt</b>	<b>3 Monate nach Interventionsende</b>	<b>Effekt</b>
<b>Gewicht</b> [kg]	Walking	73,7 (12,7)	73,5 (12,7)	- 0,2 (2,5)	73,7 (12,9)	- 0,2 (3,3)
	Tagesklinik	73,5 (12,9)	73,4 (12,4)	- 0,1 (1,1)	73,4 (12,6)	- 0,1 (1,5)
<b>BMI</b> [m <sup>2</sup> /kg]	Walking	26,6 (4,1)	26,5 (3,9)	- 0,1 (1,0)	26,5 (4,0)	- 0,1 (1,3)
	Tagesklinik	26,9 (4,3)	26,8 (4,1)	- 0,1 (0,5)	26,8 (4,2)	- 0,1 (0,7)

Keine signifikanten Gruppenunterschiede der Baseline, keine signifikanten Gruppenunterschiede im Vergleich der Interventions-Effekte

### 3.5.7 Erwerbstätigkeit

In den abgefragten Zeiträumen wurden keine Effekte auf die Erwerbstätigkeit der Interventionsgruppen festgestellt.

### 3.5.8 Medikationen

Die Patientinnen hatten die Vorgabe, ihre regelmäßigen Medikationen über den Studienzeitraum nach Möglichkeit unverändert zu lassen. Dies war aufgrund der langen Beobachtungszeit von drei Monaten bis zur Zweitbefragung und sechs Monaten bis zur Nachbefragung nicht immer realisierbar. Zur Beurteilung des Verlaufs der Medikation wurden das Absetzen der Hormontherapie, die Steigerung einer Betablockertherapie und die Änderung einer Psychopharmaka-Medikation als möglicherweise Fatigue-beeinflussend und damit als wesentliche Änderungen der Medikation gewertet.

Eine solche Änderung der Medikation gab am Ende der Intervention je eine Patientin der Tagesklinik und der Walkinggruppe an (3 versus 4%).

Bei der Patientin der tagesklinischen Interventionsgruppe wurde die Antihormontherapie wegen rheumatischer Nebenwirkungen durch den betreuenden Gynäkologen abgesetzt, bei der Patientin der Walkinggruppe wurde die Dosis des bereits eingenommenen Betablockers erhöht.

Bei drei Patientinnen der Walkinggruppe waren allerdings die Angaben der zum Zeitpunkt des Interventionsendes eingenommenen Medikation ungenau oder nicht vollständig bezüglich der Angabe des Präparate-Namens oder der genauen Dosierung. Eine Bewertung wird daher nicht vorgenommen.

Zur Zeit der Nachbefragung drei Monate nach Interventionsende waren die über den Postweg erfragten Daten bei 5 der 30 Tagesklinikpatientinnen (20%) und 6 der 25 Walkingpatientinnen (24%) in diesem Bereich partiell oder ganz unvollständig. Von den 25 tagesklinischen Patientinnen mit vollständigen Medikationsdaten gaben 3 Patientinnen bei der Nachbefragung eine mögliche Fatigue-beeinflussende Änderung der Medikation an, in der Walkinggruppe dagegen keine der 19 Patientinnen (12 versus 0%). Eine Bewertung der Medikation zum Zeitpunkt der Nachbefragung ist aufgrund der fehlenden Daten nicht sinnvoll.

#### 3.5.8.1 Schmerzmittleinnahme

Neben der von den behandelnden Ärzten verschriebenen Medikation wurde auch die Häufigkeit einer Schmerzmittleinnahme abgefragt.

Zu Interventionsbeginn machten fast alle Patientinnen Angaben über die Einnahmehäufigkeit von Schmerzmitteln (96,0 % der Walking- und 93,3% der Tagesklinikgruppe), auch zum Interventionsende liegen fast alle Daten vor (92,0% der Walking- und 96,7% der Tagesklinikgruppe).

Betrachtet man die Angaben mit Hilfe einer Gruppierung in zwei Einnahmerhythmen (1mal pro Woche oder häufiger oder 1mal pro Monat oder seltener), so zeigt sich für den Verlauf der Intervention für die tagesklinische Interventionsgruppe eine Abnahme der wöchentlichen oder häufigeren Schmerzmittelleinnahme, bei der Walkinggruppe eine geringe Zunahme.

**Tabelle 13**

<b><u>Einnahme von Schmerzmitteln</u></b>				
<i>Patientinnen [Anzahl(%)]</i>	<b>Intervention</b>	<b>Baseline</b>	<b>Interventionsende</b>	<b>3 Monate nach Interventionsende</b>
	Walking n=25 Tagesklinik n=30			
<b>1xWoche oder häufiger</b>	Walking	6 (24,0 %)	7 (28,0 %)	5 (20,0 %)
	Tagesklinik	6 (20,0 %)	3 (10,0 %)	4 (13,3 %)
<b>1xMonat oder seltener</b>	Walking	18 (72,0 %)	16 (64,0 %)	13 (52,0 %)
	Tagesklinik	22 (73,3 %)	26 (86,7 %)	20 (66,7 %)
<b>keine Angabe</b>	Walking	1 (4,0 %)	2 (8,0 %)	7 (28,0 %)
	Tagesklinik	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	6 (20,0 %)

Über den Nachbefragungszeitraum ist aufgrund der zum Zeitpunkt der Erhebung 3 Monate nach Ende der Interventionen fehlenden Angaben zur Verteilung der Schmerzmedikation eine Bewertung von Änderungen im Einnahmerhythmus der Schmerzmedikation nicht sinnvoll.

### 3.5.8.2 Misteltherapie

In der Walking- und in der naturheilkundlichen Tagesklinik-Gruppe gaben je 4 Teilnehmerinnen und damit 16,0 versus 13,3 % eine laufende Misteltherapie an. Bei allen Patientinnen, die zu Studienbeginn eine Misteltherapie wahrnahmen, fand diese über den Interventionszeitraum weiter statt.

Für den Nachbeobachtungszeitraum fehlen bei einer Tagesklinikpatientin und bei zwei Walking-Patientinnen die exakten Angaben zur Misteltherapie.

Fragt man sich, ob die mit Mistelpräparaten behandelten Patientinnen möglicherweise die stärker von Tumorassoziierter Fatigue betroffenen Patientinnen sind, so liegt eine kurze Beobachtung der Fatigue-Werte der entsprechenden Patientinnen-Unterauswahl nahe.

In fast allen der beispielhaft ausgewählten Erschöpfungswerte haben die mit Mistelpräparaten behandelten Patientinnen höhere Werte als der Gruppenschnitt, wobei die Streubreiten meist eingehalten werden (vergl. Kapitel 3.5.1).

**Tabelle 14**

<b>Erschöpfungswerte der Patientinnen mit Misteltherapie</b>		<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen)</i>		
	<b>Intervention</b> Walking n=4 Tagesklinik n=4	<b>Baseline</b>	<b>Interventionsende</b>	<b>3 Monate nach Interventionsende</b>
<b>„Allgemeine Erschöpfung“ des MFI-20</b> [4-20]	Walking	17,5 (2,9)	12,3 (4,8)	13,8 (4,8)
	Tagesklinik	14,5 (4,1)	13,8 (1,0)	12,8 (1,7)
<b>„Müdigkeit“ des EORTC QLQ-30C</b> [0-100]	Walking	69,5 (23,2)	44,5 (20,3)	55,6 (20,3)
	Tagesklinik	75,0 (22,9)	47,2 (16,7)	50,0 (14,4)
<b>VAS „unübliche Müdigkeit in der letzten Woche“</b> [0-10]	Walking	7,8 (1,5)	4,6 (3,7)	7,3 (1,3)
	Tagesklinik	5,4 (3,7)	6,0 (2,3)	6,5 (2,6)
<b>VAS „unübliche Müdigkeit im letzten Monat“</b> [0-10]	Walking	7,2 (2,2)	4,9 (3,2)	7,0 (1,4)
	Tagesklinik	6,7 (2,0)	5,6 (2,6)	5,8 (2,5)
<b>VAS „Leiden unter der unüblichen Müdigkeit“</b> [0-10]	Walking	8,0 (2,0)	6,7 (3,4)	7,8 (1,9)
	Tagesklinik	6,1 (3,9)	7,2 (1,6)	5,6 (3,7)

Trotz des höheren Niveaus zeigen sich auch bei dieser Patientinnen-Auswahl deutliche Interventionseffekte, die sich über den Interventions- und den Beobachtungszeitraum als Abnahme der Erschöpfung und des Leidensdrucks darstellen.

### 3.5.8.3 Nahrungsergänzungsmittel

Fast alle Patientinnen machten zu Interventionsbeginn Angaben über die Einnahmehäufigkeit von Nahrungsergänzungsmitteln (100 % der Walking- und 96,7% der Tagesklinikgruppe), auch zum Interventionsende liegen fast alle Daten vor (92,0% der Walking- und 93,3% der Tagesklinikgruppe).

Etwa die Hälfte der Patientinnen beider Interventionsgruppen nahm zu Studienbeginn einmal pro Woche oder häufiger Nahrungsergänzungsmittel ein. Über den Interventionszeitraum sinkt für die tagesklinische Interventionsgruppe der Anteil, während er in der Walking-Gruppe ansteigt.

**Tabelle 15**

<b>Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln</b>		<i>[Patientinnen-Anzahl(%)]</i>		
	<b>Intervention</b> Walking n=25 Tagesklinik n=30	<b>Baseline</b>	<b>Interventionsende</b>	<b>3 Monate nach Interventionsende</b>
<b>1x/Woche oder häufiger</b>	Walking	12 (48,0 %)	14 (56,0 %)	11 (44,0 %)
	Tagesklinik	16 (53,3 %)	12 (40,0 %)	13 (43,3 %)
<b>1x vierzehntägig oder seltener</b>	Walking	13 (52,0 %)	9 (36,0 %)	8 (32,0 %)
	Tagesklinik	13 (43,3 %)	16 (53,3 %)	12 (40,0 %)
<b>keine Angabe</b>	Walking	0 (0 %)	2 (8,0 %)	6 (24,0 %)
	Tagesklinik	1 (3,3 %)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)

Wirksam wird hier möglicherweise die in der tagesklinischen Intervention stattfindende theoretische und praktische Ernährungsberatung zugunsten einer bewussten Nährstoffzufuhr über eine vollwertige Kost.

Aufgrund der zum Zeitpunkt der Nachbefragung bei 6 Walking- und bei 5 tagesklinischen Patientinnen fehlenden Angaben zur Verteilung der Nahrungsergänzungsmittel und damit 24 versus 16,7 % fehlenden Angaben (Walking- vs. Tagesklinik-Gruppe) ist eine Bewertung von Änderungen der Einnahmeintervalle zum Zeitpunkt der Nachbefragung nicht sinnvoll.

### **3.5.9 Laborwerte**

#### **3.5.9.1 Blutbild**

In den folgenden Tabellen ist ein Vergleich der Ausgangswerte und der Effektrichtungen eingearbeitet, um die klinische Relevanz der berechenbaren Unterschiede des Interventionseffektes zwischen den Gruppen bewertbar zu machen.

Die Leukozytenanzahlen liegen für beide Gruppen zu beiden Zeitpunkten im Normbereich und führt bei differenten Baselinewerten (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,054$ ) auf nahezu gleiche Endwerte beider Gruppen. Die Anzahlen der Neutrophilen Granulozyten zeigen einen statistisch signifikanten Baseline-Gruppenunterschied (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,007$ ) und eine Angleichung der Werte innerhalb des Normbereiches im Verlauf. Bewertungen der Blutbildveränderungen werden durch den hohen Anteil der vom Analysegerät nicht einteilbaren und als „Mixed“ bezeichneten weißen Blutkörperchen eingeschränkt, die ein Mehrfaches der gemessenen Anzahl der Lymphozyten und der neutrophilen Granulozyten beträgt und einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied in der Baseline aufweist ( $p =0,005$ ).

Zusammenfassend sind für die Blutbildwerte im Vergleich der Interventionsgruppen keine klinisch relevanten Effekt-Unterschiede feststellbar.

Auch relevante gleichgerichtete Veränderungen im Sinne einer Auswirkung des moderaten Ausdauertrainings oder als Auswirkung einer Abnahme der Erschöpfung auf die Blutkörperchenzusammensetzung finden sich nicht.

**Tabelle 16**

<b>Blutbild</b>		<i>Mittelwerte mit (Standardabweichungen)</i>		
	<b>Intervention</b>	<b>Baseline</b>	<b>Interventionsende</b>	
	Walking n=24; Tagesklinik n=30		<b>Effekt</b>	<b>Effektrichtung</b>
<b>Leukozyten</b>	Walking	5,7 (1,4)	- 0,1 (1,0)***	Angleichung innerhalb der Normwerte, ungleicher Basiswert, daher Unterschied der Effektrichtung
[x10 <sup>9</sup> /µl]	Tagesklinik	5,2 (1,2)	0,3 (0,8)***	
<b>Erythrozyten</b>	Walking	4,2 (0,4)	0,0 (0,2)	
[x10 <sup>9</sup> /µl]	Tagesklinik	4,2 (0,2)	0,1 (0,2)	
<b>Hämoglobin</b>	Walking	13,3 (0,7)	0,1 (0,5)	
[mg/ml]	Tagesklinik	12,9 (1,0)	0,1 (0,5)	
<b>Thrombozyten</b>	Walking	201,9 (46,6)	- 2,9 (21,4)	
[x10 <sup>9</sup> /µl]	Tagesklinik	201,6 (52,0)	5,7 (33,5)	
<b>Lymphozyten</b>	Walking	27,6 (7,8)	1,2 (5,7) *	Angleichung innerhalb der Normwerte, ungleicher Basiswert, daher Unterschied der Effektrichtung
[%]	Tagesklinik	29,8 (8,6)	- 1,1 (7,6) *	
<b>„Mixed“-Zellen</b>	Walking	10,3 (3,0)##	0,7 (2,1)	
[%]	Tagesklinik	11,5 (2,8)##	- 0,9 (2,6)	
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	Walking	62,1 (9,4)	- 2,5 (5,5) *	Angleichung innerhalb der Normwerte, ungleicher Basiswert, daher Unterschied der Effektrichtung
[%]	Tagesklinik	58,9 (8,9)	0,8 (6,0) *	
<b>Lymphozyten</b>	Walking	1,5 (0,4)	0,0 (0,2)	
[x10 <sup>9</sup> /µl]	Tagesklinik	1,5 (0,6)	0,0 (0,3)	
<b>„Mixed“-Zellen</b>	Walking	0,6 (0,2)	0,0 (0,2)	
[x10 <sup>9</sup> /µl]	Tagesklinik	0,6 (0,2)	0,0 (0,1)	
<b>Neutrophile Granulozyten</b>	Walking	3,6 (1,3)##	- 0,2 (0,9) *	Angleichung innerhalb der Normwerte, ungleicher Basiswert, daher Unterschied der Effektrichtung
[x10 <sup>9</sup> /µl]	Tagesklinik	3,1 (1,0)##	0,2 (0,8) *	

# Signifikanz im Baseline-Gruppenvergleich p<0,05  
## Signifikanz im Baseline-Gruppenvergleich p<0,01

\* Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte p<0,05  
\*\* Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte p<0,001  
\*\*\* p=0,050 im Gruppenvergleich der Interventionseffekte

### 3.5.9.2 Immunologische Effekte

Die Tendenz der Angleichung unterschiedlicher Werte beider Interventions-Gruppen ist auch bei den immunologischen Untersuchungen nachweisbar.

Für zwei Zelltypen zeigt sich ein rechnerisch statistischer Unterschied der Interventionseffekte im Vergleich der Interventionsgruppen: für den Anteil der zytotoxischen T-Zellen (T<sub>C</sub>-Zellen) an allen Leukozyten und für den Anteil der aktivierten NK-Zellen an allen NK-Zellen.

**Tabelle 17**

<b>Immunologiewerte</b>		<b>Intervention</b>	<b>Baseline</b>	<b>Interventionsende</b>	
Mittelwerte mit (Standardabweichungen)		Walking n=19; Tagesklinik n=16 (Aktivierungen beide n=16)			
				<b>Effekt</b>	<b>Effektrichtung</b>
<b>Leukozyten</b>		Walking	5,8 (1,1)	- 0,2 (1,1)	
	[x10 <sup>3</sup> /µl]	Tagesklinik	5,2 (1,0)	0,6 (0,7)	
<b>Monozyten</b>		Walking	2,1 (0,6)	0,0 (0,3)	
	[x10 <sup>3</sup> /µl]	Tagesklinik	2,0 (0,4)	0,1 (0,3)	
<b>% T-Zellen an Leukozyten</b> (CD3 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	66,6 (8,9)	0,0 (6,1)	
		Tagesklinik	64,3 (11,7)	- 1,3 (2,8)	
<b>% T<sub>C</sub>-Lymphozyten an Leukozyten</b> (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	24,3 (7,3)	- 0,7 (3,9) *	Abnahme beider Gruppen, Tagesklinik stärker bei höherem Ausgangswert
		Tagesklinik	25,4 (9,4)	- 1,3 (3,1) *	
<b>% T<sub>H</sub>-Lymphozyten an Leukozyten</b> ( CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	40,3 (7,9)	0,4 (4,6)	
		Tagesklinik	38,1 (9,1)	0,0 (3,6)	
<b>% NK-Zellen an Leukozyten</b> (CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	16,5 (5,7)	- 1,3 (5,2)	
		Tagesklinik	16,0 (7,4)	- 1,5 (3,7)	
<b>% B-Zellen an Leukozyten</b> (CD19 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	15,8 (6,2)	1,5 (3,7)	
		Tagesklinik	18,2 (7,9)	2,4 (5,2)	
<b>T-Helfer/T-Suppressor-Quotient</b> (T <sub>C</sub> -Zellen/ T <sub>H</sub> -Zellen)		Walking	1,8 (0,7)	0,1 (0,5)	
		Tagesklinik	1,8 (1,1)	0,0 (0,3)	
<b>% aktivierte T<sub>H</sub>-Zellen an Lymphozyten</b> (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> % Lymphozyten)	[%]	Walking	1,4 (1,6) #	1,1 (1,8)	
		Tagesklinik	3,2 (2,1) #	0,7 (2,8)	
<b>% aktivierte T<sub>H</sub>-Zellen an T<sub>H</sub>-Zellen</b> (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> % CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	3,3 (3,3) #	2,6 (3,9)	
		Tagesklinik	8,5 (4,7) #	1,1 (7,5)	
<b>% aktivierte T<sub>H</sub>-Zellen an T-Zellen</b> (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> % CD3 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	2,0 (1,9) #	1,7 (2,7)	
		Tagesklinik	5,3 (3,5) #	0,6 (5,0)	
<b>% aktivierte T<sub>C</sub>-Zellen an Lymphozyten</b> (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> %Lymphozyten)	[%]	Walking	1,3 (0,9)	0,1 (1,8)	
		Tagesklinik	2,2 (1,9)	- 0,8 (1,6)	
<b>% aktivierte T<sub>C</sub>-Zellen an T<sub>C</sub>-Zellen</b> (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> % CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	5,8 (4,8)	0,0 (6,8)	
		Tagesklinik	9,1 (6,0)	- 3,1 (4,8)	
<b>% aktivierte T<sub>C</sub>-Zellen an T-Zellen</b> (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> % CD3 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	1,9 (1,3)	0,1 (2,3)	
		Tagesklinik	3,4 (3,1)	- 1,3 (2,6)	
<b>% aktivierte NK-Zellen an Lymphozyten</b> (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD69 <sup>+</sup> % Lymphozyten)	[%]	Walking	0,2 (0,4) #	0,4 (0,8)	
		Tagesklinik	0,6 (0,6) #	- 0,1 (1,0)	
<b>% aktivierte NK-Zellen an NK-Zellen</b> (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD69 <sup>+</sup> % CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	1,3 (1,4) #	3,0 (5,3) *	Anstieg beider Gruppen, Walkinggruppe stärker bei kleinerem Ausgangswert
		Tagesklinik	4,0 (3,2) #	0,3 (5,4) *	
<b>% aktivierte B-Zellen an Lymphozyten</b> (CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD69 <sup>+</sup> % Lymphozyten)	[%]	Walking	0,1 (0,3) #	0,6 (0,6)	
		Tagesklinik	0,9 (0,7) #	0,3 (1,7)	
<b>% aktivierte B-Zellen an B-Zellen</b> (CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD69 <sup>+</sup> % CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> )	[%]	Walking	1,7 (2,2) ##	3,9 (3,6)	
		Tagesklinik	3,9 (2,6) ##	1,3 (6,1)	

# Signifikanzen im Baseline-Gruppenvergleich p<0,05  
## Signifikanzen im Baseline-Gruppenvergleich p<0,001  
\* Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte p<0,05  
\*\* Signifikanz im Gruppenvergleich der Interventions-Effekte p<0,01

Bei den zytotoxischen T<sub>C</sub>-Zellen nehmen die Werte beider Gruppen etwas ab, wobei die tagesklinische Interventionsgruppe bei etwas höherem Ausgangswert etwas stärker abnimmt, eine Angleichung findet von einer Differenz von 1,1% auf eine Differenz von 0,5% der anteilig bei 25% gemessenen T<sub>C</sub>-Zellen statt. In beiden Gruppen bleibt der Quotient zwischen T-Helfer- und T-Supressorzellen unverändert. Eine klinische Relevanz kann hier nicht angenommen werden.

Rechnerisch unterschiedlich sind auch die Interventionseffekte auf den Anteil der aktivierten NK-Zellen an allen NK-Zellen. Unterschiede der Baseline (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,010$ ) und die bei gleichgerichteten Änderungen stattfindende Angleichung der Werte beider Gruppen ergeben ebenso keine klinische Relevanz. Der Anteil der aktivierten NK-Zellen an allen Lymphozyten bleibt zudem statistisch im Gruppenvergleich unauffällig.

Zusammenfassend finden sich keine relevanten Unterschiede der Effekte auf die Lymphozyten-Subpopulationen im Vergleich zwischen den Interventionsgruppen.

Als gleichgerichtete Änderungen der Immunwerte zeigen beide Gruppen die Abnahme zytotoxischer Zellen ( $T_C$ -Lymphozyten und NK-Zellen) und einen Anstieg des Anteils der B-Lymphozyten.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zentrale Fragestellung**

Eine konkrete Fragestellung der Studie war, ob die psychologisch-educativ wirkende multimodale naturheilkundlich-tagesklinische Intervention kombiniert mit ausdauersportlichem Training die anhaltende Form der Erschöpfung Brustkrebsüberlebender und ihre begleitenden psychologischen und immunologischen Parameter stärker verbessern kann als das alleinige moderate Ausdauertraining.

Die Abnahmen der Erschöpfung – für beide Interventionsgruppen deutlich dargestellt - waren zwar in fast allen Skalen der Erschöpfung in der naturheilkundlich-tagesklinischen Interventionsgruppe stärker, erreichten aber im statistischen Gruppenvergleich der Interventionseffekte keinen signifikanten Unterschied (vergl. Tabellen 2,3 und 4, Kapitel 3.5.1).

Dies entspricht zunächst nicht den Erkenntnissen der Pilotstudie (Spahn et al. 2003), in der eine gleichartige multimodale, naturheilkundlich-tagesklinische Intervention auf die Erschöpfung signifikant wirksam war. Diese Diskrepanz kann darauf zurückgeführt werden, dass die klassischen Naturheilverfahren die Bewegungstherapie als einen wesentlichen Anteil eines Gesundheits- und Gesunderhaltungsprozesses beinhalten (Melchert et al. 2002) und die

Patientinnen entsprechend auch im Programm der Pilotuntersuchung zu regelmäßiger Bewegung, auch als Ausdauerbelastung, angeleitet wurden (Spahn et al. 2003). In der Pilotstudie fehlte der vergleichende rein ausdauersportliche Interventionsarm, so dass es möglich ist, dass die 2003 festgestellten Effekte auch einer Zunahme von ausdauersportlichen Aktivitäten der Patientinnen zuzuordnen sind. Dafür spricht, dass das Ausmass der Besserung der tagesklinischen Interventionsgruppe in der aktuellen Studie sehr wohl der in der statistischen Powerberechnung erwarteten Besserung der Erschöpfung entspricht (vergl. Kapitel 2.1 und 3.5.1).

Die Studienpopulation wurde von „Brustkrebspatientinnen“ in der Pilotstudie auf „tumorfremde stärker erschöpfte Brustkrebsüberlebende“ in der vorliegenden Studie eingeeengt, um einen methodischen Fehler durch die unklaren ätiologischen Mechanismen in den verschiedenen Krankheitsphasen mit ihrer unterschiedlichen Tumor- und Behandlungslast zu vermeiden. Die der Pilotuntersuchung entsprechend erreichten Verbesserungen der Erschöpfung in der tagesklinischen Interventionsgruppe sprechen aber dafür, dass die Einengung der Studienpopulation nicht Ursache eines fehlenden Effektnachweises war.

Trotz der engen Ein- und Ausschlusskriterien ist es gelungen, eine der Fallzahlschätzung entsprechende Anzahl an stark erschöpften Brustkrebsüberlebenden zu rekrutieren. Dies kann bei randomisiert durchgeführten Studiendesigns zu Ausdauerinterventionen bei Brustkrebsüberlebenden schwierig sein, wie die Daten anderer Studien zeigen, in denen nur ein Anteil von 40% der geeigneten Patientinnen randomisiert werden konnte (Heim et al. 2007; Milne et al. 2007). Die Konzentration auf die schwerer von Erschöpfung Betroffenen bildete sicher eine weitere Hürde für die Rekrutierung zu einem zunächst zeitlich und körperlich belastenden Studien-Programm.

In der hier untersuchten Studienpopulation lag der mittlere Abstand zur letzten Tumortherapie bei knapp drei Jahren, wodurch wesentliche Einflüsse der Tumortherapien oder des natürlichen Heilungsverlaufs auf das Ausmaß der Tumorassoziierten Fatigue auszuschließen sind. Daher sind die in beiden Interventionsgruppen parallel auftretenden Veränderungen als Folge des von allen Patientinnen neu begonnenen oder intensivierten ausdauersportlichen Trainings

zu bewerten. Diese in beiden Gruppen parallel festgestellten Verbesserungen finden sich im Bereich der Erschöpfungsparameter, der Lebensqualität, der psychologischen Parameter und für Symptome wie die Schlaflosigkeit und die Kurzatmigkeit.

Alle erhobenen Erschöpfungswerte zeigen im Interventions- und Nachbeobachtungszeitraum deutliche Effekte des moderaten Ausdauertrainings für unsere besondere – anhaltend stärker erschöpfte – Studiengruppe. Dies ist hervorzuheben, da bisher Interventionstudien fehlen, welche die 30% der Brustkrebsüberlebenden untersuchen, die an dieser anhaltenden Form der Erschöpfung leiden. Zudem ist die Anzahl von randomisiert durchgeführten Studien gering, welche die Erschöpfung als primären Zielparameter definieren (Mustian et al. 2007). Da aber die Erschöpfung als weitaus stärkster Faktor erheblich die Funktionen und die Lebensqualität der betroffenen etwa 30% der Brustkrebsüberlebenden einschränkt (Arndt et al. 2005), ist es nicht zuletzt auch aus gesundheits- und erwerbspolitischer Sicht notwendig, erschöpfungsbessernde Interventionen für diese stärker Betroffenen zu erforschen.

In der hier vorliegenden Studie ist es erstmals gelungen, einen deutlich bessernden Effekt des alleinigen (und von den Patientinnen selbst häuslich durchgeführten) moderaten Ausdauertrainings auf die Erschöpfung, die Lebensqualität und die Funktionsbereiche dieser chronisch betroffenen Brustkrebsüberlebenden aufzuzeigen. Beispielhaft liegen die Besserungen der Erschöpfung in den Visuellen Analogskalen und auf der Fatigue-Skala des EORTC zwischen knapp 30% und 40% (Kapitel 3.5.1) und erreichen damit eine beachtliche klinische Relevanz.

Auch für den Gesamtkomplex der die Erschöpfung umgebenden Symptome der Tumorassoziierten Fatigue zeigt sich, im Multidimensional Fatigue Inventory und den Skalen „Schlaflosigkeit“ und „Kurzatmigkeit“ des EORTC QLQ-C30 dargestellt, für unsere besondere Studienpopulation eine deutliche Besserung des Fatiguekomplexes durch das moderate Ausdauertraining (Kapitel 3.5.1, 3.5.3 und 3.5.4).

Die globale Lebensqualität und die Funktionsbereiche (Kapitel 3.5.2) folgen diesem Schema mit beachtlichen Steigerungen von 25 bis 30 % bei der globalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aus den wenigen bisherigen randomisierten Studien zu Ausdauer-Interventionen konnte man zwar Besserungen erwarten (Courneya et al. 2003; McNeely et al. 2006; Milne et al. 2007), es erfolgte aber in diesen Studien keine Trennung der erschöpften von nichterschöpften Brustkrebsüberlebenden und zwei dieser drei Studien gaben an, dass die zu Beginn bestehenden Erschöpfungsausmaße der Patientinnen Einfluß auf die erreichten Verbesserungen hatten. Die Besonderheit der hier vorgestellten Studie mit der auf chronisch stärker erschöpfte Brustkrebsüberlebende reduzierten Studienpopulation ist daher angesichts der erreichten Verbesserungen von Erschöpfung, Lebensqualität und Funktionsbereichen erneut hervorzuheben.

Neben der gebesserten kardiopulmonalen Situation spielt möglicherweise auch die vom Studiendesign bedingte Selbstorganisation des moderaten Ausdauertrainings eine Rolle bei der Verbesserung der Lebensqualität. Dadurch wurde den Patientinnen ein Gefühl der Kontrolle ihrer Symptome ermöglicht. Nach einer Untersuchung von Dow et al. im Mittel sechs Jahre nach Erstdiagnose eines Brustkrebses ist das Gefühl der Kontrolle ein Hauptfaktor für die Varianz der Lebensqualität (Dow et al. 1996).

Überraschend ist der für unsere besondere Studienpopulation relativ gute Ausgangswert der Skala „Körperliche Funktion“ des EORTC QLQ-C30 mit Werten von fast 70 der möglichen 100 in beiden Interventionsgruppen. Er widerspricht damit ätiologischen Überlegungen, die für anhaltende Form der Tumorassoziierten Fatigue ursächlich eine sich selbst verstärkende übermäßige Schonung verantwortlich machen. Das moderate Ausdauertraining konnte eine weitere Besserung um 10 % des Baselinewertes erreichen. Die Werte aller anderen Funktionsbereiche lagen bei unserer Studienpopulation deutlich unter denen der körperlichen Funktion, wurden aber durchweg gebessert. Sie zeigten aber trotz dieser Verbesserungen eine verbleibende Einschränkung bei Studienende. Auch die anderen rehabilitative Studien zeigen, dass die trainingsbedingte Verbesserung körperlicher Parameter mit der Besserung der Erschöpfung, der

Lebensqualität und der Funktionswerte assoziiert war (Courneya et al. 2003; van Weert et al. 2006; Milne et al. 2007).

Durch das randomisierte Studiendesign ist es uns in unserer jetzt vorgestellten Studie anders als bei anderen Rehabilitationsmaßnahmen möglich, den Effekt des psychologisch-educativ wirkenden Interventionsanteils von dem des moderaten Ausdauertrainings zu trennen.

Die durchgeführte psychologisch-educativ wirkende naturheilkundlich-tagesklinische Intervention hatte einen deutlich stärker bessernden Einfluss auf die psychologischen Parameter. Die „Ängstlichkeit“ des Hospital Anxiety and Depression Scale konnte ebenso wie die Unterskala „Psychologische Symptome“ des Menopausal Rating Scale signifikant größere bessernde Effekte der tagesklinischen Interventionsgruppe nachweisen (Kapitel 3.5.3). Auch die signifikant bessere Wirksamkeit der naturheilkundlichen Intervention auf das Schmerzempfinden ist in den Bereich psychologisch beeinflusster Parameter einzuordnen (Kapitel 3.5.4.). Das Ausmaß der Verbesserung erreicht mit einer Minderung der Symptomlast um ein Drittel eine beachtliche klinische Relevanz.

Wegen des Hintergrundes der Studienpopulationsbesonderheit werden die Werte und Verläufe der psychologischen Parameter genauer betrachtet.

Die von anderen Untersuchern beschriebene Korrelation zwischen Depressivität und Erschöpfung (Bower et al. 2000) findet sich in unserer Studie bei chronisch stärker erschöpften Brustkrebsüberlebenden nicht wieder. Die Skala „Depressivität“ zeigt für unsere Patientinnen zunächst, dass die Werte mit Baselinewerten von 6 des möglichen Bereichs von 0 bis 21 niedrig sind und damit nicht in einem krankheitsrelevanten Bereich liegen.

Die Werte der Depressivität liegen stets deutlich unter den Werten der Ängstlichkeit, welche mit Werten von 8 bis 9 der möglichen 21 zumindest den mittleren Bereich einer möglichen klinischen Relevanz erreichte.

Eine Häufung der Ängstlichkeit bei Brustkrebsüberlebenden ist psychologisch verständlich und in zahlreichen Studien gesichert (Dow et al. 1996; Broeckel et al. 1998; Okuyama et al. 2000; Servaes et al. 2002; Geinitz et al. 2004). In unserer

Patientinnenpopulation wurde die Ängstlichkeit durch die naturheilkundliche tagesklinische Intervention über den Interventionszeitraum mit einer Abnahme um 30% (Walkinggruppe 16%) deutlich gesenkt, der Effektunterschied war im Gruppenvergleich statistisch signifikant und bestätigt andere Untersuchungen zur Wirkung psychologischer Interventionen bei Krebspatienten auf die Ängstlichkeit (Speca et al. 2000; Adamsen et al. 2004).

Der Verlauf der Werte des Schmerzempfindens, in dessen Ätiologie anerkannt psychologische Faktoren hineinwirken, unterscheidet sich zwischen den beiden Interventionsgruppen. Schon die anfängliche Betroffenheit unserer Patientinnen mit 45 auf der Skala von möglichen 0 bis 100 ist durchaus beachtlich. Dies entspricht in der onkologischen Forschung festgestellten Korrelationen zwischen Erschöpfung und Schmerz bei erschöpften Brustkrebsüberlebenden (Bower et al. 2000; Okuyama et al. 2000; Arndt et al. 2005). Der nur in der tagesklinischen Interventionsgruppe nachweisbare bessernde Effekt auf das Schmerzempfinden deutet sich bereits bei Interventionende an und wird durch eine andere Beobachtung über diesen Zeitraum bestätigt: Die Einnahmeintervalle der Schmerzmittel verlängern sich in der tagesklinischen Interventionsgruppe über diesen Zeitraum (vergleiche Kapitel 3.5.8.1).

Dass das Schmerzempfinden der Patientinnen der naturheilkundlich-tagesklinischen Intervention erst bis zum Ende des Beobachtungs-Zeitraumes signifikant gebessert wird, mag daran liegen, dass die in der Tagesklinik vermittelte Selbst- und Körperwahrnehmung und die dort erlernten Techniken der Situations- und Stressbewältigung zunehmend wirksam geworden sind. Das Schmerzempfinden der naturheilkundlich-tagesklinischen Interventionsgruppe nimmt dabei um knapp 30% des Baselinewertes ab, während es in der Walking-Gruppe unverändert ist. Mit der damit erreichten klinischen Relevanz ist die Empfehlung einer naturheilkundlichen tagesklinischen Intervention als Option für schmerzbetreffene erschöpfte Patientinnen in der langfristigen Brustkrebsnachsorge begründet.

Die ätiologische Verankerung von Schmerzen im psychologischen Symptomenkreis und die in unserer randomisiert durchgeführten Studie festgestellte Wirksamkeit der naturheilkundlichen Tagesklinik auf psychologische

Parameter begründet ebenso individualisierte Interventions-Empfehlungen für von Ängstlichkeit oder psychologischen Symptomen betroffene chronisch-erschöpfte Brustkrebsüberlebende.

Aufgrund fehlender anderer randomisierter Interventionsstudien zu psychologisch wirkenden Interventionen bei chronisch erschöpften Brustkrebsüberlebenden ist dieses Ergebnis wegweisend für weitere Forschungskonzepte zu den begleitenden Symptomen einer Tumorassoziierten Fatigue.

Es ist interessant, hervorzuheben, dass sich in unserer Studienpopulation die Werte der Erschöpfung unabhängig von denen der psychologischen Symptome und auch von denen des Schmerzes entwickelten. Dies wäre aufgrund der international beschriebenen Korrelationen zwischen Schmerz und Erschöpfung (Bower et al. 2000; Arndt et al. 2005; Nieboer et al. 2005) sowie der zwischen psychologischen Symptomen und Erschöpfung (Broeckel et al. 1998; Bower et al. 2000; Jean-Pierre et al. 2007) zu erwarten gewesen. Zumindest in unserer Studienpopulation der Langzeitbetroffenen erschöpften Brustkrebsüberlebenden ist kein direkter Zusammenhang erkennbar. Die Vermutung von Portenoy und Itri (1999), dass Ängstlichkeit als Verstärker einer Erschöpfung wirke, ist für unsere Studienpopulation abzulehnen.

Die Kombination der Symptome - insbesondere Erschöpfung, Schmerz, Schlaflosigkeit und Kurzatmigkeit - unserer Patientinnen entspricht der des Symptomenkomplexes der Tumorassoziierten Fatigue (Curt et al. 2000; Cella et al. 2001; Arndt et al. 2005; Hofman et al. 2007; Ryan et al. 2007). Die Symptomenauflistung der Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 für unsere Patientinnen (Abbildung 13, Kapitel 3.5.4) zeigt zu Studienbeginn eindrücklich, dass auch bei den von uns untersuchten anhaltend erschöpften Brustkrebsüberlebenden die mit Abstand größte Betroffenheit bei diesen Symptomen vorhanden war. Trotz der durch die Interventionen erreichten wesentlichen Ergebnisse - Besserung der Erschöpfung, der Kurzatmigkeit und der Schlaflosigkeit durch das moderate Ausdauertraining und die Besserung psychologischer Parameter und des Schmerzes durch die tagesklinisch-naturheilkundliche Intervention - bleiben in der untersuchten Studienpopulation weiter erhebliche Belastungen bestehen (Abb.13, Kapitel 3.5.4). Hier ist zugunsten der Betroffenen sicher weiterer Forschungsbedarf gegeben.

Kritik an einer fehlenden Kontrollierbarkeit eines selbstorganisierten moderaten Ausdauertrainings sind verschiedene Erwägungen entgegenzuhalten. Zunächst zeigt sich in der erreichten Verbesserung der Kurzatmigkeit eine Verbesserung der kardiopulmonalen Situation. Auch gaben - qualitativ befragt - 80% der Walkinggruppen-Patientinnen und 76% der Patientinnen der tagesklinischen Interventionsgruppe eine Verbesserung ihrer körperlichen Fitness an, sodass diese Daten zusammengefasst für eine überwiegend ausreichende Trainingsleistung der Patientinnen sprechen. Die ein Kontrollgefühl über die eigenen Krankheitssymptome vermittelnde Selbstorganisation des Trainings ist für die zu erreichenden Effekte möglicherweise mitentscheidend (Dow et al. 1996) und bei einer geplant lebensstilverändernden Intervention durchaus erwünscht. Die durch das selbstorganisierte moderate Ausdauertraining in dieser Studie erreichten messbaren Verbesserungen geben unseren konzeptionellen Überlegungen Recht.

Im Kontrast dazu ist die fehlende Gewichtsabnahme beider Gruppen zu sehen. Die fehlenden Veränderungen des Gewichtes unserer Patientinnen widersprechen damit Untersuchungen von Brustkrebspatientinnen unter laufender adjuvanter Chemotherapie, welche einen moderierenden Einfluss eines Ausdauertrainings auf die Gewichtsentwicklung maßen (Schwartz 2000), andererseits zeigt sich die fehlende Gewichtsabnahme durch Ausdauertraining auch bei anderen Untersuchungen mit Brustkrebsüberlebenden (Courneya et al. 2003; Pinto et al. 2005). Auch die theoretische und praktische Ernährungsanleitung der tagesklinischen Gruppe fand in der Gewichtsentwicklung und im BMI keinen Niederschlag. Anhand der dargestellten Änderungen im Einnahmeverhalten von Nahrungsergänzungsmitteln lässt sich aber aufzeigen, dass die Ernährungsanleitungen doch Effekte auf das Alltagsverhalten der Patientinnen bewirkten (vergl. Kap. 3.5.8.3). Andere - stärker das Gewicht beeinflussende - Parameter werden hier wirksam geworden sein und sind auch bei einer gewichtsorientierten Empfehlung und Beratung zugunsten eines moderaten Ausdauertrainings in der Krebsnachsorge zu bedenken.

Betrachtet man die kleine Untergruppe der eine Misteltherapie durchführenden Patientinnen genauer, so zeigt sich ein über dem Gruppendurchschnitt liegender Erschöpfungswert bei diesen Patientinnen. Eine Bewertung der Ursachen ist

aufgrund der geringen Anzahl der mit Mistelpräparaten behandelten Studienpatientinnen (je vier Teilnehmerinnen) nicht sinnvoll, denkbar wäre neben einer stärkeren Betroffenheit auch eine andere Körperwahrnehmung im Rahmen einer komplementärmedizinischen Orientierung und Schulung dieser Patientinnen. Die Interventionseffekte der Gesamtgruppe sind jedoch auch für diese Untergruppe über Interventions- und Beobachtungszeitraum als Abnahme der Erschöpfung und des Leidensdrucks erkennbar.

## **4.2 Labordaten**

Um die Entwicklungen der Labordaten zu bewerten, muss man drei wichtige Einflusswege auf die Werte theoretisch von einander trennen: der Einfluss der Erschöpfung, der des Ausdauertrainings und der bei der tagesklinischen Interventionsgruppe möglicherweise zu erwartende Einfluss einer psychologisch-educativen Intervention.

Zunächst ergibt sich angesichts der fehlenden relevanten Gruppenunterschiede kein laborchemisches Korrelat für die Wirkung der naturheilkundlich-tagesklinischen Intervention, auch nicht als Auswirkung der im Studienverlauf reduzierten Belastung der Patientinnen durch psychologische Parameter oder den Schmerz.

Während gleichgerichtete Änderungen für die Blutbild-Bestandteile fehlen, nehmen in beiden Interventionsgruppen die Anteile der zytotoxischen Lymphozytenanteile ( $T_C$ -Lymphozyten und NK-Zellen) ab, während der Anteil der B-Lymphozyten steigt.

Diese Ergebnisse stimmen nicht durchweg mit denen anderer Untersucher überein. Obwohl ein Schwerpunkt der naturheilkundlich-tagesklinischen Intervention auch die Vermittlung von Relaxations- und Stressbewältigungsanteilen ist, blieb ein Anstieg der Lymphozyten damit anders als in der Untersuchung von Schedlowski et al. als beschriebenes Korrelat einer Relaxationsintervention (Schedlowski und Tewes 1996) aus.

Die unveränderten Lymphozytenzahlen widersprechen auch einer engen Verbindung zwischen erhöhter Lymphozytenzahl und Erschöpfung (Bower et al.

2002). Unterschiede der Definition der Erschöpfung oder der gewählten Studienpopulation könnten diese Unterschiede begründen.

Die Betrachtungen der gruppenparallelen Veränderungen der Lymphozyten-Subpopulationen sind angesichts der für immunologische Aussagen doch kleinen Patientenzahl unserer Studie vorsichtig vorzunehmen.

Eine Verschiebung der Lymphozytenanteile fanden wir als Effekt der psychologisch-educativ wirkenden tagesklinischen Intervention nicht. Anderes ergab eine Untersuchung, bei welcher unter einer 6-wöchigen strukturierten psychiatrischen Gruppenintervention bei Patienten mit Malignem Melanom ein Anstieg von NK-Zellzahl und Aktivität sowie eine Abnahme des T<sub>H</sub>-Zellanteils gemessen wurde (Fawzy et al. 1990), mit direkter Proportionalität der NK-Zell-Aktivität zur Betroffenheit mit Depressivität, Ängstlichkeit und Wut (Fawzy et al. 1990). Auch eine alleinige Zunahme der NK-Zell-Aktivität gab es trotz des Durchführens von Entspannungstechniken anders als bei Kiecolt-Glaser et al. (1985) bei unserer tagesklinischen Gruppe nicht. Ebenso wenig zeigt sich im Verlauf unserer Immunwerte eine Koppelung der Anzahl der T<sub>H</sub>-Zellen zur Ängstlichkeit, wie als Korrelation bei Brustkrebspatientinnen vorbeschrieben ist (van der Pompe et al. 1997). Da das Zeitfenster von 13 Monaten in der niederländischen Studie (van der Pompe et al. 1997) doppelt so lang wie das unserer Studie ist, ist es möglich, dass die von Fawzy et al. (1990) beschriebene Verzögerung in der Wirkung - erst 6 Monaten nach der psychologischen Intervention zeigte sich der statistisch auffallende Anstieg der NK-Zellen und ihrer Aktivität – darauf hinweist, dass das in unserer Studie gewählte Zeitfenster zu kurz war. Unsere Daten bestätigen aber Studien, die bei Krebspatienten während psychologisch wirkender Interventionen keine Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen trotz einer Besserung psychologischer Symptome vorfanden (Okuyama et al. 2000; Carlson et al. 2003).

Als in beiden Interventionsgruppen gleichgerichtete Effekte beobachteten wir eine Zunahme der B-Zellen und ihrer Aktivierung und eine Abnahme der zytotoxischen NK-Zellen, weniger auch der T<sub>C</sub>-Zellen. Die Aktivitäten der NK-Zellen und der T-Helfer-Zellen, diese bei gleichbleibendem Anteil, stiegen dabei an – mit

entsprechender Vorsicht der Bewertung der Aktivierungen aufgrund der bestehenden Baselineunterschiede.

Die Zunahme der NK-Zell-Aktivität durch ein durchgeführtes Ausdauertraining ist für Brustkrebspatientinnen bereits beschrieben (Peters et al. 1994; Fairey et al. 2005) ohne eine Änderung der Zusammensetzung der anderen Immunzellen (Fairey et al. 2005). Zwar konnten diese Veränderungen in anderen Untersuchungen nach 6 Wochen Ausdauertraining noch nicht (Peters et al. 1994), sondern erst nach 6 bzw 7 Monaten (Peters et al. 1994; Courneya et al. 2003) nachgewiesen werden, unser Kontrollzeitpunkt liegt aber mit drei Monaten zwischen diesen Intervallen. Die Zunahme der NK-Zell-Aktivität kann somit der Zunahme der ausdauersportlichen Belastung zugeordnet werden.

Für die anderen gleichgerichteten Veränderungen der Lymphozytenanteile sind Erschöpfung und Schlaflosigkeit als Einflussfaktoren zu diskutieren. Diese Effekte beinhalten eine Zunahme der B-Zellen und eine Abnahme der zytotoxischen Zellen ( $T_C$ -Zellen und NK-Zellen).

Bei stärker erschöpften Brustkrebsüberlebenden wurde im Vergleich zu den Nichterschöpften erhöhte Anzahlen und Anteile der naiven T-Zellen mit erhöhten Anteilen der  $T_H$ -Zellen beschrieben, während sich die Anzahl der  $T_C$ -Zellen, der B-Zellen und der NK-Zellen bis auf eine anteiligen Minderung der NK-Zellen nicht unterschied (Bower et al. 2003). Geringe Patientenzahlen schränken in der amerikanischen Untersuchung (20 erschöpfte Patientinnen) und in unserer Verlaufsuntersuchung (35 Patientinnen) eine Bewertung der Differenzen ein.

Als möglicher Mechanismus hinter den von uns festgestellten gleichgerichteten Änderungen der Lymphozytensubpopulationen ist eine vermehrte Aktivierung von  $T_H2$ -Zellen zu nennen. Diese bei chronischer Stimulierung gebildete Untergruppe der Helferzellen sezerniert insbesondere das früher „B-Zell-stimulierender Faktor“ genannte Interleukin-6 (IL-6) und vermittelt über das antiinflammatorische IL-10 die Abnahme der zytotoxischen  $T_C$ -Zellen und der NK-Zellen (Roitt et al. 1995). Für den löslichen Rezeptor des IL-6 wurde eine signifikante positive Korrelationen mit der Erschöpfung Brustkrebsüberlebender festgestellt (Collado-Hidalgo et al. 2006), ebenso für die ex vivo Expression von IL-6 durch Monozyten.

Andererseits fanden sich auch circadiane Verschiebungen des IL-6-Niveaus und eine fehlende Rhythmizität als Ursache einer Schlaflosigkeit mit Erschöpfung am Tag und Einschlafproblemen bei chronisch Schlaflosen (Vgontzas AN et al. 2002). Eine bisher unklare, vermutlich T-Zell-gebundene proinflammatorisch wirkende immunologische Ursache der Erschöpfung wurde postuliert und dafür wurden verschiedene Ursachen zur Diskussion gestellt: ein T-Zell-vermittelter inflammatorischer Prozess (Bower et al. 2003), eine Veränderung der T-Zell-Homöostase, latente Infektionen oder ein „Alterungsprozess“ durch den Tumor oder seine Therapien (Collado-Hidalgo et al. 2006).

Die Realisation der experimentellen Konditionierbarkeit menschlicher Immunzellen (Goebel et al. 2002) und das Wissen um zytokininduzierte schwere Fatigue-Symptome aus der onkologischen Immuntherapie (Dantzer und Kelley 2007; Ryan et al. 2007) geben aber Anlass für neue ätiologische Überlegungen zur Entstehung der chronisch anhaltenden Form der Tumorassoziierten Fatigue.

Sie begründen ein Nachdenken darüber, welche vielleicht zufällig „trainierten“ Stimuli möglicherweise im Fall der anhaltenden Tumorassoziierten Fatigue immunologische Veränderungen mit einem assoziierten Krankheitsverhalten weiter wirken lassen und welche therapeutischen Ansätze dem entgegensteuern könnten.

Psychologisch wirkende Ansätze – zur möglichen Neukonditionierung? - gehören auch in Zukunft dazu.

### 4.3 Einschränkungen

Wie jede Studie unterliegt auch unsere den ihr eigenen Einschränkungen.

Die ethisch begründete Beschränkung auf ein zweiarmiges Design ohne eine interventionsfreie Patientinnengruppe führt dazu, dass wir die ausdauertrainings-abhängigen Veränderungen nur deskriptiv und nicht statistisch bewertet darstellen.

Die Auswahl an interventionswilligen und -fähigen Patienten in einem Walking-betontes Design bringt eine Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf alle erschöpften Krebsüberlebenden mit sich (Oldervoll et al. 2004).

Der hohe Anteil an Patientinnen, die bereits eine Vielzahl von verschiedenen Rehabilitationsmaßnahmen, Hilfen oder Informationen (Moschèn et al. 2001) zu dieser Beeinträchtigung gesammelt haben, führt möglicherweise zu einem reduzierten messbaren Effekt der psychologisch-wirkenden Intervention.

Der Anteil der signifikanten Unterschiede des Interventionseffekts lässt bei der Zahl der erhobenen Daten theoretisch an eine statistisch zufällige Signifikanz denken. Da die signifikant besseren Interventionseffekte der psychologisch-educativen Intervention aber nicht zufällig verteilt sind, sondern durchweg im Bereich der psychologischen oder psychologisch beeinflussten Skalen liegen, erlauben wir uns, diesen Gedanken zu verwerfen und nur am Rande auf die dem gleichen Fehler theoretisch folgenden möglicherweise nicht erhobenen statistisch signifikanten Ergebnisse zu verweisen.

Die immunologischen Untersuchungen unterliegen wie so oft den Beschränkungen der Gruppengröße. Möglicherweise wären hier durch Ausweitung der Untersuchungen auf die Nachbeobachtungszeit oder auf andere Parameter (Zytokinanteile) immunologische Effekte oder regulatorische Effekte (Glukocorticoide) aufspürbar gewesen.

#### **4.4 Ausblick**

Es ist zu hoffen, dass die anhaltende Form der Tumorassoziierten Fatigue als Entität vermehrt ins Bewusstsein onkologischer Forschung kommt. Es wurde wiederholt deutlich, dass sich zwischen Krebspatienten und medizinischen Betreuern die Wahrnehmung des Ausmaßes von Erschöpfung erheblich unterscheidet (Vogelzang et al. 1997; Curt et al. 2000). Die Empfehlung einer sportlichen Belastung wurde noch vor kurzem nur in 5% der Verordnungen ausgesprochen (Curt et al. 2000). Hier war auch in den Gesprächen mit unseren Patientinnen ein Nachholbedarf der Vermittlung wahrzunehmen.

Auch wenn sich im Bereich der belastenden Symptome die Interventionen durchaus effektiv zeigten – Walking gegen Erschöpfung, Schlaflosigkeit und Kurzatmigkeit und die tagesklinisch-naturheilkundliche Intervention gegen psychologische Symptome und Schmerz –, ist nicht zu vernachlässigen, dass unsere untersuchten Brustkrebsüberlebenden auch weiterhin eine Symptomlast höheren Ausmaßes zu bewältigen haben.

Weitere Forschung ist – auch zur Überprüfung der hier vorgelegten Ergebnisse - erforderlich.

## **5 Zusammenfassung**

Ein Drittel der Brustkrebsüberlebenden leidet über Jahre nach einer erfolgreichen Krebstherapie unter einer anhaltenden Form der „Tumorassozierten Fatigue“, deren mentale, kognitive und affektive Anteile der Erschöpfung sich auf Lebensqualität und Funktionen auswirken. Die Ätiologie ist unklar, vermutet multifaktoriell. Zur Behandlung dieser anhaltenden Erschöpfungsform werden ein moderates Ausdauertraining und psychologisch-edukative Interventionen empfohlen. Randomisierte Studien fehlen weitgehend. Eine Pilotstudie der durchführenden Klinik hatte die Erschöpfung von Brustkrebspatientinnen durch eine 10-wöchige naturheilkundlich-tagesklinische Intervention signifikant bessern können.

Die hier dargestellte randomisierte zweiarmige Interventionsstudie sollte klären, ob diese multimodale naturheilkundliche Intervention kombiniert mit Ausdauertraining die anhaltende Erschöpfung Brustkrebsüberlebender und ihre begleitenden Parameter stärker bessern kann als ein alleiniges körperliches Training. Von 64 randomisierten stärker erschöpften Brustkrebsüberlebenden konnten die Daten von 55 Patientinnen im Mittel knapp 3 Jahre nach Abschluss der Tumorthherapie ausgewertet werden. Alle führten ein selbst organisiertes moderates Walking-training über 10 Wochen durch, 30 der Patientinnen wurden zusätzlich in der 10-wöchigen naturheilkundlich-tagesklinischen Intervention Elemente der Ernährung, Entspannung, Bewegung, Stressbewältigung, Kneipp'schen Wasseranwendungen, der Eigenkompetenz und Achtsamkeit vermittelt.

Multidimensionale Erschöpfungsparameter, globale Lebensqualität, Funktionen und psychologische Parameter wurden vor und nach den Interventionen und drei Monate nach Interventionsende erfasst, Blutbild und Lymphozytensubgruppen vor und nach den Interventionen bestimmt.

Die naturheilkundlich-tagesklinische Intervention konnte die Ängstlichkeit, psychologische Symptome und das Schmerzempfinden signifikant reduzieren. Das moderate Ausdauertraining bewirkte eine relevante Besserung der Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Kurzatmigkeit und von Lebensqualität und Funktionen. Die Besonderheit der Studienpopulation von anhaltend stärker erschöpften Brustkrebsüberlebenden ist aus gesundheits- und erwerbspolitischer Sicht besonders angesichts der erreichten Verbesserungen hervorzuheben.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Aaronson, N., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S., de Haes, J., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M. und F., T. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. . Journal of the National Cancer Institute. 85 365-376.
- 2 Adamsen, L., Midtgaard, J., Andersen, C., Quist, M., Moeller, T. und Roerth, M. (2004): Transforming the nature of fatigue through exercise: qualitative findings from a multidimensional exercise programme in cancer patients undergoing chemotherapy. Eur J Cancer Care (Engl). 13 (4), 362-70.
- 3 Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F. und Mock, V. (2003): Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. Lancet. 362 (9384), 640-50.
- 4 Andrykowski, M. A., Curran, S. L. und Lightner, R. (1998): Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. J Behav Med. 21 (1), 1-18.
- 5 Arndt, V., Merx, H., Stegmaier, C., Ziegler, H. und Brenner, H. (2005): Persistence of restrictions in quality of life from the first to the third year after diagnosis in women with breast cancer. J Clin Oncol. 23 (22), 4945-53.
- 6 Bennett, B., Goldstein, D., Lloyd, A., Davenport, T. und Hickie, I. (2004): Fatigue and psychological distress--exploring the relationship in women treated for breast cancer. Eur J Cancer. 40 (11), 1689-95.
- 7 Berglund, G., Bolund, C., Fornander, T., Rutqvist, L. E. und Sjoden, P. O. (1991): Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. Eur J Cancer. 27 (9), 1075-81.
- 8 Bower, J. E., Ganz, P. A., Aziz, N. und Fahey, J. L. (2002): Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. Psychosom Med. 64 (4), 604-11.
- 9 Bower, J. E., Ganz, P. A., Aziz, N., Fahey, J. L. und Cole, S. W. (2003): T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. J Natl Cancer Inst. 95 (15), 1165-8.
- 10 Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E. und Belin, T. R. (2000): Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. J Clin Oncol. 18 (4), 743-53.
- 11 Broeckel, J. A., Jacobsen, P. B., Horton, J., Balducci, L. und Lyman, G. H. (1998): Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 16 (5), 1689-96.

- 12 Carlson, L. E., Speca, M., Patel, K. D. und Goodey, E. (2003): Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosom Med.* 65 (4), 571-81.
- 13 Cella, D., Davis, K., Breitbart, W. und Curt, G. (2001): Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol.* 19 (14), 3385-91.
- 14 Collado-Hidalgo, A., Bower, J. E., Ganz, P. A., Cole, S. W. und Irwin, M. R. (2006): Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 12 (9), 2759-66.
- 15 Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J. und Fairey, A. S. (2003): Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol.* 21 (9), 1660-8.
- 16 Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., Johnson, D. H., Miaskowski, C., Scherr, S. L., Portenoy, R. K. und Vogelzang, N. J. (2000): Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.* 5 (5), 353-60.
- 17 Dantzer, R. und Kelley, K. W. (2007): Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity.* 21 153-160.
- 18 Dow, K. H., Ferrell, B. R., Leigh, S., Ly, J. und Gulasekaram, P. (1996): An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 39 (3), 261-73.
- 19 Engel, J., Hölzel, D. und Schubert-Fritschle, G. (2005): Epidemiologie. In: München, T.: *Manual Mammakarzinome.* 10. 1-11. München: Zuckschwerdt.
- 20 Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W. und Mackey, J. R. (2005): Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol.* 98 (4), 1534-40.
- 21 Fawzy, F. I., Kemeny, M. E., Fawzy, N. W., Elashoff, R., Morton, D., Cousins, N. und Fahey, J. L. (1990): A structured psychiatric intervention for cancer patients. II. Changes over time in immunological measures. *Arch Gen Psychiatry.* 47 (8), 729-35.
- 22 Geinitz, H., Zimmermann, F. B., Thamm, R., Keller, M., Busch, R. und Molls, M. (2004): Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol.* 130 (6), 327-33.
- 23 Glaus, A. (1998): Fatigue in patients with cancer. Analysis and assessment. *Recent Results Cancer Res.* 145 I-XI, 1-172.

- 24 Goebel, M. U., Trebst, A. E., Steiner, J., Xie, Y. F., Exton, M. S., Frede, S., Canbay, A. E., Michel, M. C., Heemann, U. und Schedlowski, M. (2002): Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *Faseb J.* 16 (14), 1869-73.
- 25 Heim, M. E., v d Malsburg, M. L. und Niklas, A. (2007): Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue. *Onkologie.* 30 (8-9), 429-34.
- 26 Heinemann, L., Potthoff, P. und Schneider, H. (2003): International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes.* 1 (1), 28.
- 27 Hinz, A. und Schwarz, R. (2001): Anxiety and depression in the general population: normal values in the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 51 (5), 193-200.
- 28 Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P. und Morrow, G. R. (2007): Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist.* 12 Suppl 1 4-10.
- 29 Jean-Pierre, P., Figueroa-Moseley, C. D., Kohli, S., Fiscella, K., Palesh, O. G. und Morrow, G. R. (2007): Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *Oncologist.* 12 Suppl 1 11-21.
- 30 Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Williger, D., Stout, J., Messick, G., Sheppard, S., Ricker, D., Romisher, S. C., Briner, W., Bonnell, G. und et al. (1985): Psychosocial enhancement of immunocompetence in a geriatric population. *Health Psychol.* 4 (1), 25-41.
- 31 Kuhn, K. G., Boesen, E., Ross, L. und Johansen, C. (2005): Evaluation and outcome of behavioural changes in the rehabilitation of cancer patients: a review. *Eur J Cancer.* 41 (2), 216-24.
- 32 Lawrence, D. P., Kupelnick, B., Miller, K., Devine, D. und Lau, J. (2004): Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* (32), 40-50.
- 33 McNeely, M. L., Campbell, K. L., Rowe, B. H., Klassen, T. P., Mackey, J. R. und Courneya, K. S. (2006): Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj.* 175 (1), 34-41.
- 34 Melchert, D., Brenke, R., Dobos, G., Gaisbauer und Saller (2002): *Naturheilverfahren, Leitfaden für die ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildung.* Schattauer, F.K. Verlag.
- 35 Milne, H. M., Wallman, K. E., Gordon, S. und Courneya, K. S. (2007): Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.*

- 36 Morrow, G. R., Shelke, A. R., Roscoe, J. A., Hickok, J. T. und Mustian, K. (2005): Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest.* 23 (3), 229-39.
- 37 Moschèn, R., Kemmler, G., Schweigkofler, H., Holzner, B., Dünser, M., Richter, R., Fleischhacker, W. und Sperner-Unterweger, B. (2001): Use of alternative/complementary therapy in breast cancer patients - a psychological perspective. *Support Care Cancer.* 9 267-274.
- 38 Mustian, K. M., Morrow, G. R., Carroll, J. K., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P. und Williams, G. C. (2007): Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist.* 12 Suppl 1 52-67.
- 39 National-Institute-of-Health. (2002): Symptom Management in Cancer: Pain, Depression, and Fatigue. 2002, Online-Publikation; <http://consensus.nih.gov/2002/2002CancerPainFatigueSOS022Programm.pdf>.
- 40 Nieboer, P., Buijs, C., Rodenhuis, S., Seynaeve, C., Beex, L. V., van der Wall, E., Richel, D. J., Nooij, M. A., Voest, E. E., Hupperets, P., Mulder, N. H., van der Graaf, W. T., TenVergert, E. M., van Tinteren, H. und de Vries, E. G. (2005): Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *J Clin Oncol.* 23 (33), 8296-304.
- 41 Okuyama, T., Akechi, T., Kugaya, A., Okamura, H., Imoto, S., Nakano, T., Mikami, I., Hosaka, T. und Uchitomi, Y. (2000): Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer.* 8 (3), 215-22.
- 42 Oldervoll, L. M., Kaasa, S., Hjermland, M. J., Lund, J. A. und Loge, J. H. (2004): Physical exercise results in the improved subjective well-being of a few or is effective rehabilitation for all cancer patients? *Eur J Cancer.* 40 (7), 951-62.
- 43 Peters, C., Lotzerich, H., Niemeier, B., Schule, K. und Uhlenbruck, G. (1994): Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res.* 14 (3A), 1033-6.
- 44 Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J. und Marcus, B. H. (2005): Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 23 (15), 3577-87.
- 45 Pinto, B. M. und Trunzo, J. J. (2004): Body esteem and mood among sedentary and active breast cancer survivors. *Mayo Clin Proc.* 79 (2), 181-6.
- 46 Portenoy, R. K. und Itri, L. M. (1999): Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist.* 4 (1), 1-10.

- 47 Roitt, I., Brostoff, J. und Male, D. (1995): Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Stuttgart, New York: Thieme.
- 48 Ryan, J. L., Carroll, J. K., Ryan, E. P., Mustian, K. M., Fiscella, K. und Morrow, G. R. (2007): Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 12 Suppl 1 22-34.
- 49 Schedlowski, M. und Tewes, U. (1996): Psychoneuroimmunologie. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum, Akad.Verl.
- 50 Schwartz, A. L. (2000): Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract.* 8 (5), 231-7.
- 51 Schwarz, R., Krauss, O. und Hinz, A. (2003): Fatigue in the general population. *Onkologie*. 26 (2), 140-4.
- 52 Segar, M. L., Katch, V. L., Roth, R. S., Garcia, A. W., Portner, T. I., Glickman, S. G., Haslanger, S. und Wilkins, E. G. (1998): The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 25 (1), 107-13.
- 53 Servaes, P., Verhagen, S. und Bleijenberg, G. (2002): Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol*. 13 (4), 589-98.
- 54 Spahn, G., Lehmann, N., Franken, U., Paul, A., Langhorst, J., Michalsen, A. und Dobos, G. J. (2003): Improvement of fatigue and role function of cancer patients after an outpatient integrative mind/body intervention. *FACT*. 8 540.
- 55 Specia, M., Carlson, L. E., Goodey, E. und Angen, M. (2000): A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med*. 62 (5), 613-22.
- 56 van der Pompe, G., Duivenvoorden, H. J., Antoni, M. H., Visser, A. und Heijnen, C. J. (1997): Effectiveness of a short-term group psychotherapy program on endocrine and immune function in breast cancer patients: an exploratory study. *J Psychosom Res*. 42 (5), 453-66.
- 57 van Weert, E., Hoekstra-Weebers, J., Otter, R., Postema, K., Sanderman, R. und van der Schans, C. (2006): Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation. *Oncologist*. 11 (2), 184-96.
- 58 Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A und GP, C. (2002): Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism*. 51 (7), 887-92.
- 59 Vogelzang, N. J., Breitbart, W., Cella, D., Curt, G. A., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., Johnson, D. H., Scherr, S. L. und Portenoy, R. K. (1997): Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related

fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol.* 34 (3 Suppl 2), 4-12.

- 60 Wuttke, W., Jarry, H., Becker, T., Schultens, A., Christoffel, V., Gorkow, C. und Seidlova-Wuttke, D. (2003): Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas.* 44 Suppl 1 S9-20.

## **7 Abkürzungsverzeichnis**

EORTC QLQ-C30	European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), Quality of Life - Core 30 (30 items)
FAQ	Fatigue Assessment Questionnaire
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory (20 items)
MRS	Menopausal Rating Scale
VAS	Visuelle Analogskala
CD	Cluster of differentiation – Marker der Lymphozytensubtypen
IL	Interleukin
T <sub>H</sub> -Zellen	T-Helfer-Zellen, Untergruppen: T <sub>H</sub> 1- und T <sub>H</sub> 2-Zellen

## **8 Danksagungen**

Ich freue mich, an dieser Stelle all denen danken zu können, die meine Arbeit intensiv unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Gustav J. Dobos, dessen wissenschaftlicher Ideenreichtum eine wichtige Grundlage dieser Arbeit darstellt. Herrn Dr. med. Günther Spahn danke ich für die umfangreiche Unterstützung und Geduld, die er mir bei der Umsetzung dieser Arbeit zukommen ließ, Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Frauke Musial bin ich für ihren geleisteten Rat zu meiner Arbeit dankbar.

Mein Dank gilt der Karl und Veronica Carstens-Stiftung für ihre finanzielle Unterstützung und dort Herrn Dipl.-Stat. Rainer Lüdtker für seine tatkräftige Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Befunde und Frau Dipl.-Biol. Beate Stock-Schröder für ihre logistische Unterstützung.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Klaus Rainer Kimmig und Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Sabine Kasimir-Bauer sowie dem Wissenschaftlichen Labor der Universitäts-Frauenklinik, Essen, für die Durchführung der laborchemischen Untersuchungen.

Danken möchte ich auch den ÄrztInnen und MitarbeiterInnen der Naturheilkundlichen Onkologischen Tagesklinik des Knappschafts-Krankenhauses, Essen, und nicht zuletzt auch allen Patientinnen für die motivierte und engagierte Mitarbeit, die sie in diese Studie einbrachten.

## 9 *Lebenslauf*

Personalien: Charlotte Kennemann, geb. Wollschläger

wohnhaft in Essen

geboren 14. September 1963 in Bonn

Schulbildung: 1969-73      Grundschule in Mettmann-Metzkausen

1973-82      Heinrich-Heine-Gymnasium in Mettmann, Abitur

Studium:      1982-83      Studium der Chemie, Universität Düsseldorf

ab SS 1983      Studium der Humanmedizin, Universität Düsseldorf

Oktober 1989 3. Staatsexamen, Wuppertal-Barmen, Wahlfach  
Augenheilkunde

Ärztliche Tätigkeit: 1990 - 91 Ärztin im Praktikum, Chirurgie, Wuppertal

1991 - 92      Assistenzärztin, Urologische Klinik, Wuppertal

1992 - 93      Assistenzärztin, Urologische Klinik, Koblenz

1994              Weiterbildung Allgemeinarztpraxis, Schopfheim

1994 – 2002 Assistenzärztin, Inneren Abteilung, Wülfrath

davon Erziehungs„urlaub“ von 10/ 1995 - 3/ 2002 (3 Kinder)

2003              A-Diplom der Akupunktur

2003 – 2004 Naturheilkunde und Integrative Medizin,  
Ambulanz für Traditionelle Chinesische Medizin,  
Knappschafts Krankenhaus, Essen