

Aus der Medizinischen Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Effektivität klassischer Massage bei Mammakarzinompatientinnen
auf körperliche, psychische und endokrinologische Parameter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Miriam Listing

aus Berlin

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Rauchfuß
2. Priv.-Doz. Dr. med. K. Weidner
3. Prof. Dr. med. U. Gieler

Datum der Promotion: 19.11.2010

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. EINLEITUNG | 5 |
| 1.1. MEDIZINISCHER HINTERGRUND | 5 |
| 1.2. LEBENSQUALITÄT DER MAMMAKARZINOMPATIENTINNEN..... | 6 |
| 1.3. THEORIEN UND FORSCHUNGSSTAND ÜBER DIE PATHOPHYSIOLOGIE DER PSYCHISCHEN KOMORBIDITÄTEN VON MAMMAKARZINOMPATIENTINNEN..... | 8 |
| 1.3.1. Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und des sympathischen Nervensystems | 8 |
| 1.3.2. Neuroendokrinologische Veränderungen bei Depressionen..... | 12 |
| 1.3.3. Veränderungen des Cortisolspiegels beim Fatiguesyndrom..... | 14 |
| 1.4. MASSAGETHERAPIE | 14 |
| 1.4.1. Die geschichtliche Entwicklung der Massagetherapie | 14 |
| 1.4.2. Durchführung und Techniken der klassischen Massage..... | 15 |
| 1.4.3. Wirkmechanismen der Massagetherapie | 16 |
| 1.4.4. Sicherheit der Massagetherapie bei Tumorpatienten | 19 |
| 1.4.5. Forschungsstand der Massagetherapie bei onkologischen Erkrankungen | 19 |
| 2. AUFGABENSTELLUNG UND ZIELSETZUNG | 23 |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 25 |
| 3.1. PATIENTEN | 25 |
| 3.2. STUDIENDESIGN | 26 |
| 3.3. KLASSISCHE MASSAGETHERAPIE..... | 27 |
| 3.4. MESSINSTRUMENTE..... | 28 |
| 3.4.1. Ermittlung psychischer und physischer Beeinträchtigungen mittels standardisierter Fragebögen | 28 |
| 3.4.1.1. Short Form-8 Health Survey (SF-8™) | 28 |
| 3.4.1.2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire breast module (EORTC QLQ-BR23)..... | 29 |
| 3.4.1.3. Gießener Beschwerdebogen (GGB)..... | 29 |
| 3.4.1.4. Berliner Stimmungsfragebogen (BSF) | 30 |
| 3.4.1.5. Perceived Stress Questionnaire (PSQ) | 30 |
| 3.4.2. Bestimmung der Hormonspiegel im Serum mit Hilfe von Enzymimmunoassays | 31 |
| 3.4.2.1. Probensammlung und Blutprobenaufbereitung | 31 |
| 3.4.2.2. Analyse der Cortisolkonzentration | 32 |
| 3.4.2.3. Analyse der Serotoninkonzentration..... | 33 |
| 3.5. STATISTIK..... | 34 |
| 4. ERGEBNISSE | 36 |
| 4.1. STICHPROBENZUSAMMENSETZUNG..... | 36 |
| 4.2. PATIENTENCHARAKTERISTIK ZUM STUDIENBEGINN | 38 |
| 4.2.1. Soziodemographische und klinische Daten..... | 38 |
| 4.2.2. Vergleich der mittels standardisierter Fragebögen erhobenen Ausgangswerte in | |

| | |
|--|-----------|
| beiden Studiengruppen..... | 40 |
| 4.2.3. Vergleich der Ausgangswerte der Hormonkonzentrationen in beiden Studiengruppen | 42 |
| 4.2.4. Physische Beeinträchtigungen und Erschöpfung zum Studienbeginn bei den Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung | 42 |
| 4.3. TESTUNG DER HYPOTHESEN | 44 |
| 4.3.1. Die Effektivität der Massagetherapie auf die körperlichen Beschwerden..... | 44 |
| 4.3.2. Die Effektivität der Massagetherapie auf körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung im SF-8 | 46 |
| 4.3.3. Die Effekte der Massagetherapie auf die Erschöpfung und die Nebenwirkungen der Tumorthherapie | 48 |
| 4.3.4. Die Effektivität der klassischen Massagetherapie auf die Stimmung und der Einfluss des Therapeuten..... | 49 |
| 4.3.5. Die Wirkung der Massage auf das subjektive Stresserleben | 53 |
| 4.3.6. Der Einfluss der Massage auf den Cortisol- und Serotoninspiegel | 56 |
| 4.3.7. Responder und Non-Responder | 57 |
| 4.4. NEBENWIRKUNGEN DER MASSAGETHERAPIE | 61 |
| 4.5. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE..... | 61 |
| 5. DISKUSSION | 62 |
| 5.1. WIRKSAMKEIT DER KLASSISCHEN MASSAGE AUF DIE SUBJEKTIVE SCHMERZWAHRNEHMUNG UND DIE BRUSTKREBSSPEZIFISCHEN SYMPTOME IM ARM- UND BRUSTBEREICH..... | 62 |
| 5.2. WIRKUNG DER KLASSISCHEN MASSAGE AUF KÖRPERLICHE FUNKTIONSFÄHIGKEIT, KÖRPERLICHE ROLLENFUNKTION UND ALLGEMEINE GESUNDHEITSWAHRNEHMUNG | 65 |
| 5.3. EFFEKTE DER KLASSISCHEN MASSAGE AUF DIE NEBENWIRKUNGEN DER TUMORTHERAPIE UND DIE ERSCHÖPFUNG..... | 66 |
| 5.4. DIE WIRKSAMKEIT DER KLASSISCHEN MASSAGE AUF DIE STIMMUNGSSTÖRUNGEN UND SEROTONINKONZENTRATION SOWIE DER EINFLUSS DES THERAPEUTEN AUF DEN EFFEKT DER MASSAGETHERAPIE | 68 |
| 5.5. EFFEKTE DER KLASSISCHEN MASSAGE AUF DIE SUBJEKTIVE STRESSWAHRNEHMUNG UND DEN CORTISOLSPIEGEL | 72 |
| 5.6. NEBENWIRKUNGEN UND THERAPIESICHERHEIT | 76 |
| 5.7. METHODISCHE LIMITATIONEN..... | 76 |
| 5.8. KLINISCHE IMPLIKATIONEN..... | 77 |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG | 78 |
| 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 80 |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS..... | 81 |
| 9. DANKSAGUNG | 92 |
| 10. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT | 93 |
| 11. CURRICULUM VITAE | 94 |
| 12. PUBLIKATIONSLISTE..... | 94 |

1. Einleitung

1.1. Medizinischer Hintergrund

Das Mammakarzinom stellt mit 57.000 Neuerkrankungen jährlich und einem Anteil von 27,8% an den Krebsneuerkrankungen der Frauen die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau in Deutschland dar [1]. Das Risiko im Laufe des Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln, betrifft demnach etwa jede 8. bis 10. Frau. Obwohl die Mortalität mit 26,8 Fällen pro 100.000 Einwohnern aufgrund der Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapien seit 1997 leicht rückläufig ist, steigt die Inzidenz mit 104,6 Fällen pro 100.000 Einwohnern seit 1970 stetig an [1]. Die Fünf- Jahresüberlebensrate des Mammakarzinoms beträgt derzeit für alle Stadien 81%. Dennoch gehörte das Mammakarzinom mit ca. 17.000 Sterbefällen im Jahre 2007 zu den 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland [2].

Heute wird zwar die Mehrzahl der Mammakarzinompatientinnen (über 70%) brusterhaltend operiert und kann gezielt entsprechend dem Rezeptorstatus behandelt werden, jedoch implizieren die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten (Operation, Strahlentherapie, Chemo- und Hormontherapie) in vielen Fällen Folgestörungen unterschiedlichen Schweregrades [3;4], die Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen zeigen [5;6]. Dies begründet die Notwendigkeit gezielter und umfassender rehabilitativer und psychoonkologischer Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen mit Mammakarzinom. Dabei stehen die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, die Krankheitsverarbeitung, die erfolgreiche Anpassung an die krankheits- und therapieassoziierten Veränderungen, die Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit und die Erhaltung einer selbstbestimmten Lebensführung im Vordergrund [7]. Eine mögliche Intervention zur Verbesserung der Lebensqualität stellt die klassische Massage, eine der bekanntesten physiotherapeutischen und komplementärmedizinischen Therapien, dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, in einer kontrollierten, randomisierten Studie die Effektivität der klassischen Massage auf die körperliche Beschwerdesymptomatik, die psychische Verfassung, das Stresserleben und den Cortisol- und Serotoninspiegel bei Mammakarzinompatientinnen mit Erstdiagnose zu untersuchen.

1.2. Lebensqualität der Mammakarzinompatientinnen

In den letzten Jahren hat die Untersuchung der Lebensqualität der betroffenen Frauen an Bedeutung gewonnen. Verschiedene neuere Studien konstatierten übereinstimmend eine signifikant herabgesetzte Lebensqualität und stärkere Belastung bei den befragten Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zu Gesunden oder Patientinnen mit gutartiger Tumorerkrankung der Brust [8-10].

Eines der häufigsten körperlichen Symptome, auch noch ein Jahr nach Diagnosestellung, sind Schmerzen [11-13], welche vor allem im Brust- und Armbereich lokalisiert sind [14]. Janz et al. [15] untersuchten die Prävalenz von Symptomen im Arm- und Brustbereich bei 1372 Mammakarzinompatientinnen durchschnittlich sechs Monate nach der Operation. Sie stellten fest, dass 55,6 % der an einem Mammakarzinom des Stadiums 0-II erkrankten Frauen Beschwerden im Armbereich und 77,1% Beeinträchtigungen im Brustbereich in dem European Organization of Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire breast module (EORTC QLQ BR-23) äußerten [15]. Aufgrund der postoperativ persistierenden Schmerzen [11;13] können durch Schonhaltungen Funktionsminderungen des Schultergelenks [16] und ein erhöhter Muskeltonus im Schulter-Nacken-Bereich entstehen. Hack et al. [17] berichteten in ihrer bei 222 Mammakarzinompatientinnen durchgeführten Studie, dass 73% der Frauen nach einer axillären Lymphknotendissektion eine eingeschränkte Schulter- und Armbeweglichkeit in der körperlichen Untersuchung aufwiesen. Zudem können die betroffenen Frauen, insbesondere nach axillärer Lymphadenektomie Level I – III, Lymphödeme im Bereich des Armes, der Brust und Thoraxwand entwickeln [18;19]. Bei umfangreichen operativen Eingriffen sind außerdem Verletzungen der Nn. thoracodorsalis, thoracicus longus et intercostobrachialis möglich, die postoperativ Sensibilitätsminderungen verursachen können [5;20]. Die sich anschließende Strahlentherapie kann zu Hautirritationen mit Pigmentveränderungen und Parästhesien im Bestrahlungsgebiet sowie Narbenkontrakturen führen [13;21-23].

Eine andere sehr häufige Nebenwirkung der Mammakarzinombehandlungen ist die Fatigue [3;24-26], welche sich als ein signifikanter Prädiktor der Lebensqualität ein Jahr nach Diagnosestellung [12] und als ein signifikanter Prädiktor der Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidives [27] herausgestellt hat. Die Angaben zur Prävalenz der Fatigue variieren in den verschiedenen Studien [25;26;28]. Kim et al. [25] befragten 1.933 Mammakarzinompatientinnen im Mittel vier Jahre nach der Operation und stellten fest,

dass 66,1% von ihnen mäßige bis starke Fatiguesymptome äußerten. Fünf bis 10 Jahre nach der Diagnosestellung gaben 34% der, von Bower et al. [26] befragten, 763 Mammakarzinompatientinnen Fatiguesymptome an. Zu den Symptomen der Fatigue gehören Müdigkeit, Erschöpfung und ein Verlust an Energie. Daneben haben einige Patientinnen Schlafstörungen [29], welche Ihre Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigen. Reuter et al. [24] konnten einen Zusammenhang zwischen Schmerz, Depression und Fatigue zeigen.

Die psychische Anpassungsleistung stellt zusätzlich zur Wiedererlangung des körperlichen Wohlbefindens eine emotionale Herausforderung für die Patientinnen dar. Neben der Auseinandersetzung mit einer lebensbedrohlichen Krankheit sind die betroffenen Frauen mit einer Beeinträchtigung ihrer weiblichen Identität und Sexualität konfrontiert [30;31]. Trotz der plastischchirurgischen Möglichkeiten assoziieren viele Frauen mit der Mastektomie einen Verlust von Weiblichkeit und Attraktivität, verbunden mit der Angst, den Partner zu verlieren [32]. Dabei berichten verschiedene Autoren, dass besonders junge und mit einer Mastektomie behandelte Frauen Schwierigkeiten haben, ihr verändertes körperliches Erscheinungsbild in ihr Selbstbild und ihre sozialen Beziehungen zu integrieren [30;33;34]. Bei den von Bloom et al. [35] befragten jungen Patientinnen mit Mammakarzinom zeigte sich, dass diese 6-7 Monate nach der Diagnosestellung noch unzufriedener mit ihrem Körperbild waren als postoperativ. Dabei spielen für die Zufriedenheit mit der sexuellen Aktivität der Mammakarzinompatientinnen die Nebenwirkungen der Chemotherapie und hormonellen Therapie (z.B. Erschöpfung, Haarausfall und Verringerung der vaginalen Drüsensekretbildung) sowie das Verständnis des Partners für die Gefühle der Patientin eine entscheidende Rolle [30;32].

Die psychische Reaktion der Patientin auf die Diagnose Mammakarzinom variiert und ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem Tumorstadium, den Auswirkungen der sich anschließenden Therapien, der Persönlichkeit der Patientin und ihren Vorerfahrungen sowie der Verfügbarkeit sozialer Ressourcen [36]. Für jede betroffene Frau stellt jedoch die Mitteilung der Diagnose und die nachfolgende Behandlung ein Stress auslösendes Lebensereignis dar, welches spezieller Anpassungsprozesse bedarf. Dabei ist dieses zumeist nicht als ein einmaliges Ereignis, sondern als anhaltender Stressor zu betrachten. Verschiedene Studien [37-39] belegen, dass die Patientinnen diese Situation mit einem erhöhten subjektiven Stresserleben wahrnehmen.

Die häufigsten psychischen Komorbiditäten sind Depressionen und Angsterkrankungen [36;40-43]. Diese treten vorwiegend 1-3 Monate postoperativ auf und persistieren anschließend durchschnittlich über 16 Monate. Mehnert et al. [40] untersuchten die Prävalenz von Angst und Depression bei 127 Patientinnen mit Erstdiagnose Mammakarzinom. Nach den postoperativen Werten der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) war mit HADS-Werten ≥ 8 eine Angststörung bei 39,6% der Frauen und eine Depression bei 16,0% der Frauen möglich oder wahrscheinlich [40]. Bei Frauen mit fortgeschrittener Mammakarzinomerkrankung (Stadium IV) fanden Grabsch et al. [43] eine höhere Prävalenz von depressiven Erkrankungen. Sie untersuchten 227 Frauen und klassifizierten nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV bei 25,6% eine Minor- Depression, bei 7% eine Major- Depression und bei 6,2% der Patientinnen eine Angststörung.

1.3. Theorien und Forschungsstand über die Pathophysiologie der psychischen Komorbiditäten von Mammakarzinompatientinnen

1.3.1. Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und des sympathischen Nervensystems

Obwohl die wissenschaftliche Forschung in den letzten Jahrzehnten versucht hat, die Komplexität der Entstehung psychopathologischer Veränderungen zu ergründen, konnten die genauen Mechanismen, die beispielsweise zum Auftreten depressiver Symptome führen, derzeit nicht umfassend geklärt werden. Eine häufig untersuchte Theorie bezieht als Erklärungsmodell die Dysregulationen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHNA) und des autonomen Nervensystems (ANS) [44-48] sowie deren Verbindungen zum Locus coeruleus (LC) und dem limbischen System ein. Um die Dysregulationstheorie besser verstehen zu können, sollen die Zusammenhänge zwischen den in die Regulation der Stressantwort involvierten Systemen im Vorfeld kurz skizziert werden (siehe Abbildung 1).

Eine stressbedingte HHNA Aktivierung ist insbesondere dann zu beobachten, wenn eine Situation als neu und unvorhersehbar wahrgenommen wird wie z.B. die Mitteilung einer Tumordiagnose [49]. Die in dieser Situation aktivierten neurosensorischen Signale werden in den LC und den Nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus weitergeleitet, woraufhin vermehrt Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) freigesetzt

wird, welches den Hypophysenvorderlappen zu einer Sekretion des adrenokortikotropen Hormon (ACTH) stimuliert. Das freigesetzte ACTH bewirkt eine verstärkte Ausschüttung von Cortisol aus der Nebennierenrinde [45;46;50]. Wenn der Cortisolspiegel im Blut einen bestimmten Schwellenwert übersteigt, führt dies zu einer Hemmung der CRH und ACTH-Freisetzung aus dem Hypothalamus und der Hypophyse. Des Weiteren kann CRH eine Aktivierung des LC und der Raphe Kerne bewirken, welches zu einer verstärkten Ausschüttung von Noradrenalin und zu einer Stimulation serotonerger Bahnen führt, die mit dem Hippokampus und der Amygdala in Verbindung stehen [45;50]. Das limbische System, das eine wichtige Rolle bei der emotionalen Situationsbewertung, Gefühlsentstehung und Gedächtnisleistung spielt, steht über den Hippokampus und die Amygdala wiederum mit dem LC und den Raphe-Kernen sowie dem Hypothalamus in Verbindung. Die Stressantwort wird somit über Projektionen aus dem LC und den Raphe-Kernen sowie indirekt über das limbische System moduliert [45;49;51].

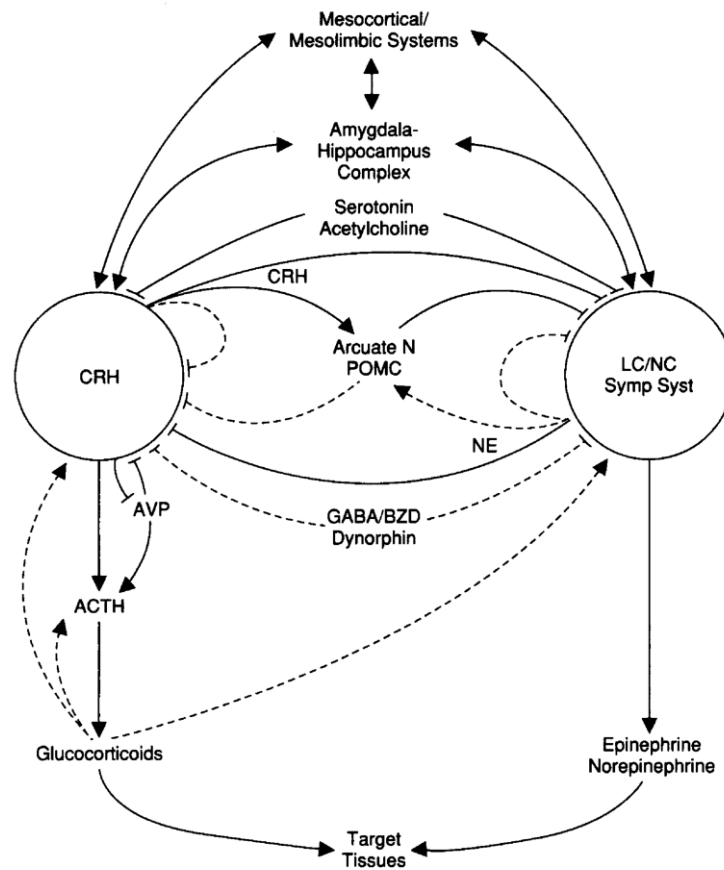


Abbildung 1: Darstellung der HHNA und des ANS (Symp Syst) und deren funktionelle Verbindungen untereinander sowie deren Beziehungen zu anderen Teilen des zentralen Nervensystems, die in die Stressantwort involviert sind (Gold and Chrousos, 1992) [45]

NE-Noradrenalin, GABA γ -Aminobuttersäure, BZD Benzodiazepine, ACTH adrenokortikotrophen Hormon, AVP Arginin-Vasopressin, CRH Corticotropin-Releasing-Hormon

Die wissenschaftlichen Forschung hat gezeigt, dass anhaltende Stressbelastungen und die damit in Verbindung gebrachten Erkrankungen (z.B. Neurodermitis, Anorexia nervosa, Depression, Fibromyalgie) mit einer Dysregulation der HHNA im Sinne einer Hyperaktivität oder im Sinne einer Hypoaktivität des Systems assoziiert sein können [45;49;52]. Die Theorie der Hyperaktivität der HHNA postuliert, dass chronische Stressbelastungen zu einer anhaltenden Aktivierung der HHNA und des zentralen und peripheren sympathischen Nervensystems führen, die eine Hypersekretion von Glukokortikoiden nach sich ziehen [46;49;50] und in deren Folge sich die Anzahl und Sensitivität der CRH-Rezeptoren verändern kann. Der Anstieg der Cortisolkonzentration soll dabei mit einer schrittweisen Desensibilisierung der Glukokortikoidrezeptoren und einer verminderten Sensitivität auf die Feedbackinhibition durch Cortisol verbunden sein. Die Hypoaktivität der HHNA soll dagegen mit einem Hypocortisolismus aufgrund

eines vermuteten CRH/ACTH-Mangels oder einer Cortisolresistenz der Zielzellen verbunden sein [49;52]. Dies kann zu einer vermehrten Bildung von entzündungsfördernden Prostaglandinen und einer verringerten Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B bei malignen oder entzündlichen Prozessen führen und soll mit den Symptomen Müdigkeit und erhöhte Schmerzempfindlichkeit assoziiert sein [49]. Die Widersprüchlichkeit der Forschungsergebnisse führt man auf eine erhebliche interindividuelle Variabilität in der Adaptationsfähigkeit des Systems und der basalen und stimulierten Aktivität der HHNA zurück.

Im Folgenden soll die von Miller et al. [53] vertretene Theorie zur Erklärung der Entstehung psychopathologischer Komorbiditäten bei Tumorpatienten exemplarisch dargestellt werden. Demnach aktivieren die Mammakarzinomtherapien durch die operative und bestrahlungsinduzierte Gewebedestruktion verschiedene Entzündungsmediatoren wie Bradykinin und das aus Mastzellen freigesetzte Histamin. Der Entzündungsprozess führt zu einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten im Gewebe sowie einer erhöhten Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) und IL-2 durch T-Helferzellen Typ 1 und einem Anstieg der Akute-Phase-Proteine [44]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass dauerhafte Stressoren, Serotonin, Histamin, Leukotriene und Prostaglandine eine verstärkte Ausschüttung von CRH stimulieren können [46]. In der von Miller et al. [53] vertretenen Theorie (siehe Abbildung 2) führen die Auswirkungen der Tumortherapien, der anhaltenden Stressbelastungen und initialen Zytokinausschüttungen zu Schlafrhythmusveränderungen mit verlängerten Einschlafzeiten und erhöhten Aufwachreaktionen, welche in Veränderungen der endokrinen Regelkreise, insbesondere der HHNA und des autonomen Nervensystems, münden. Aus diesen Veränderungen resultieren verschiedene pathophysiologische Mechanismen, die z.B. eine beeinträchtigte Cortisoltagessrhythmik und Verringerung des Serotoninspiegels herbeiführen und eine wichtige Rolle in der Entstehung von Depression und Fatigue spielen [53]. Die von Miller et al. [53] dargestellten Zusammenhänge konnten jedoch bisher nicht eindeutig geklärt werden, da Untersuchungen auf diesem Gebiet zum Teil widersprüchlich sind. Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über den aktuellen Wissensstand im neuroendokrinen Bereich der Depressions- und Fatiguerforschung insbesondere im Hinblick auf die Studienergebnisse bei Tumorpatienten.

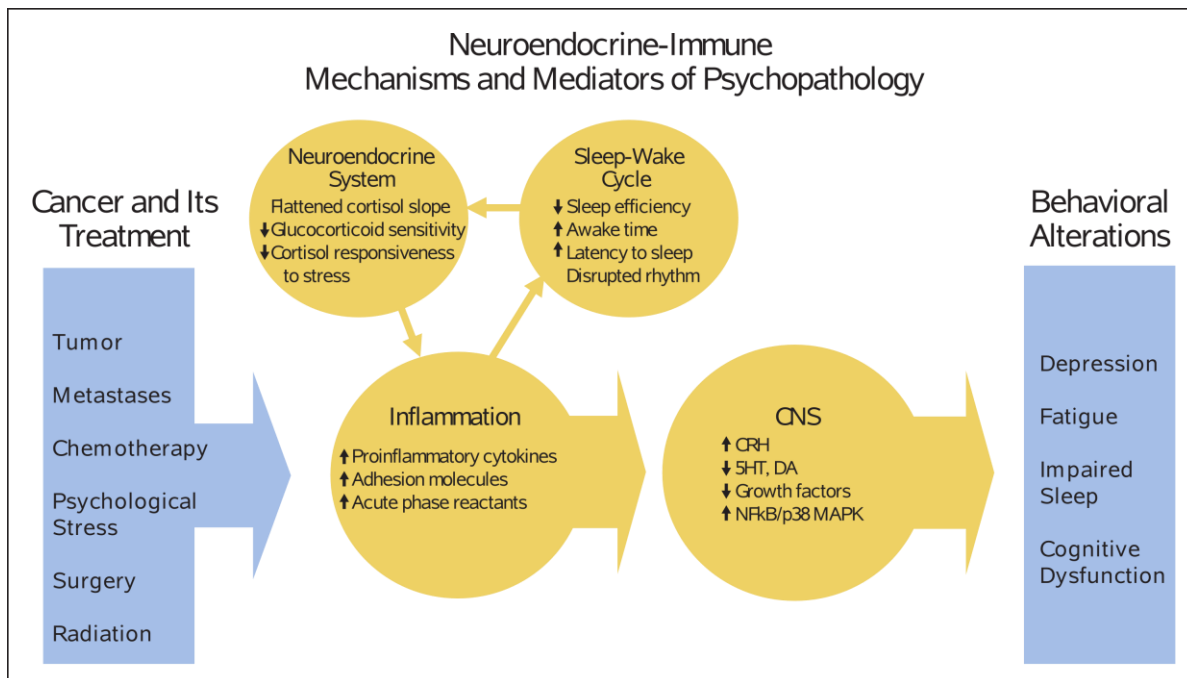


Abbildung 2: Neuroendokrinoimmunologische und immunologische Mechanismen, die an der Entstehung psychopathologischer Komorbiditäten beteiligt sein sollen aus Miller et al.[53]

1.3.2. Neuroendokrinoimmunologische Veränderungen bei Depressionen

Depressive Störungen gehen mit einer gedrückten Stimmung, Antriebsarmut sowie Interessen- und Freudlosigkeit einher. Weitere häufige Symptome sind Konzentrations-, Schlaf- und Appetitstörungen. Neuere Theorien beschreiben die depressive Erkrankung als ein Ergebnis der Interaktionen zwischen psychologischem Stress und einer genetischen und umweltbedingten Prädisposition, in welcher der HHNA eine besondere Bedeutung zukommt [54;55]. Auch Veränderungen des Serotoninsystems (Serotoninspiegel, Rezeptorsensibilität) sind in die Entstehung, Aufrechterhaltung und Regulation des Krankheitsprozesses involviert [54]. Eine Vielzahl an Studien [54;56;57] demonstrierte eine Hyperaktivität der HHNA bei depressiven Patienten, die mit einem Verlust der affektiven und kognitiven Flexibilität sowie Beeinträchtigung von vegetativen Prozessen wie Schlaf und Sexualität verbunden sei. Darüber hinaus wird die ansteigende Aktivität der Oxytocin neurone im PVN mit Essstörungen bei Depressionen in Verbindung gebracht. Da Cortisol, welches bei depressiven Patienten oft erhöht ist, die Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), Luteinisierungshormon (LH) und Östradiol inhibiert, sind die Östrogenspiegel bei depressiven Störungen häufig vermindert und die weibliche Reproduktivität kann eingeschränkt sein [45;54]. Die

erhöhten Plasmacortisolspiegel scheinen auch die Aktivität der Nucleus suprachiasmaticus zu inhibieren und die Vasopressinausschüttung zu beeinflussen, wodurch die zirkadiane Rhythmik gestört sein kann und die Schlafstörungen bei Depressionen erklärbar wären [54].

Jedoch können die Aktivitätsänderungen der HHNA bei depressiven Patienten individuell erheblich variieren. Young et al. [58] zeigten z.B. einen Anstieg der basalen Plasmacortisolspiegel nur bei ca. 25% und eine Nonsuppression von Cortisol auf Dexamethason bei ungefähr 66% der depressiven Patienten.

Derzeit liegen nur wenige Untersuchungsergebnisse zu den endokrinologischen Veränderungen bei Depressionen, speziell bei Tumorkranken, vor. Beispielsweise untersuchten Jehn et al. [59] Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen (ca. 50% mit Mammakarzinom) und stellten einen Zusammenhang zwischen Depressivität und erhöhten Cortisolkonzentrationen am Morgen und Abend fest, die mit einer reduzierten relativen Cortisoltagesvarianz bei den depressiven Patienten verbunden waren. Zwei andere Studien [60;61] bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen legen darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen einem flacheren Cortisolanstieg im Cortisoltagesprofil und erhöhter Ängstlichkeit, Ärger und Defensivität nahe. Des Weiteren untersuchten Abercombie et al. [62] metastasierte Mammakarzinompatientinnen im Vergleich mit gesunden Probanden und stellten bei Ersteren ein allgemein verändertes Cortisoltagesprofil und höhere Cortisolwerte am Abend fest. Dabei scheint nach einer Studie von Spiegel et al. [63] dieses veränderte Cortisoltagesprofil bei metastasierten Mammakarzinompatientinnen auf eine verringerte Feedbackhemmung durch Cortisol hinzudeuten.

Ferner wurde erkannt, dass Zytokine wie Interferon- α (IFN- α) und IL-6 über eine Induktion des Enzyms Indolamin-2,6 Dioxygenase den Abbau von Tryptophan erhöhen und somit die Serotoninkonzentration verringern können [53]. Capuron et al. [64] zeigten eine Reduktion des Tryptophanspiegels bei onkologischen Patienten nach Therapie mit IL-2 und IFN- α , die mit dem Auftreten von depressiven Symptomen bei den Patienten korrelierte. Huang et al. [65] beschreiben bei onkologischen Patienten einen niedrigeren Tryptophanspiegel, welcher mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert sein soll. Insgesamt lässt sich festhalten, dass zurzeit nur wenige Untersuchungen zu den endokrinologischen Veränderungen der Depressivität bei Tumorkranken vorliegen. Die vorhandenen Studien lassen jedoch ein verändertes Cortisoltagesprofil bei Tumorkranken mit Depressionen und Ängstlichkeit vermuten.

1.3.3. Veränderungen des Cortisolspiegels beim Fatiguesyndrom

Fatigue ist ein multidimensionales Krankheitsbild, welches durch Symptome wie Müdigkeit, Erschöpfbarkeit und Abgeschlagenheit charakterisiert ist und mit psychischen Symptomen wie Angst und Depressivität, aber auch Schmerz assoziiert ist. Die Ätiologie des Krankheitsbildes Fatigue bei onkologischen Patienten konnte bisher nicht geklärt werden, da weder psychische und biologische (z.B. Anämie) Faktoren noch die Nebenwirkungen der onkologischen Therapien (z.B. Chemotherapie) die Symptomatik der Fatigue vollständig erklären können.

Neuere Studienergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen inflammatorischen Markern und Fatigue hin [53]. Beispielsweise konnten Wratten et al. [66] eine Korrelation zwischen CRP, IL-6 und Fatigue bei Mammakarzinompatientinnen während der Bestrahlung zeigen. Allerdings existieren auch gegenteilige Studienergebnisse wie die von Greinitz et al. [67], die keine Zusammenhänge zwischen immunologischen Parametern und Fatigue bei Mammakarzinompatientinnen während der Radiatio gefunden haben. Bower et al. [68;69] untersuchten in verschiedenen Studien Mammakarzinompatientinnen mit persistierender Fatigue nach Abschluss der primären Therapien. Sie demonstrierten bei den Patientinnen mit Fatigue einen abgeflachteren Verlauf der Cortisoltagesprofilkurve, einen geringeren Abfall des Cortisolspiegels am Abend sowie eine Minderung der Cortisolausschüttung nach psychosozialer Stressexposition gegenüber den Nicht-Fatigue-Patientinnen. Alexander et al. [70] fanden dagegen keine Veränderungen der Cortisolkonzentrationen im Urin bei Mammakarzinompatientinnen mit und ohne Fatigue.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Ätiologie der Fatigue trotz einiger bekannter psychosozialer und biophysiologicaler Einflussfaktoren ungeklärt bleibt. Aufgrund der fehlenden Kenntnisse ist die Behandlung für viele Patientinnen daher nur eingeschränkt möglich.

1.4. Massagetherapie

1.4.1. Die geschichtliche Entwicklung der Massagetherapie

Die Ursprünge der Massage, als eines der ältesten Heilverfahren in der Geschichte der Menschheit, werden in Asien (Persien, China) und in Afrika (Ägypten) angenommen.

Erste Erwähnungen finden sich in Aufzeichnungen aus China ca. 2600 v. Chr. In Europa geben die Aufzeichnungen des Hippokrates um 400 v. Chr. Aufschluss über die damals angewandten Massagebehandlungen [71;72]. Im Mittelalter verwendete der französische Chirurg Ambroise Paré (1517 – 1590) verschiedene Massagetechniken, um eine bessere Wundheilung nach Operationen zu erzielen. Noch heute sind viele Begriffe in der Massagetherapie durch den französischen Einfluss (Effleuragen, Petrissagen, etc.) geprägt. In der Neuzeit entwickelte der schwedische Gymnastiklehrer Pehr Henrik Ling (1776 – 1839) die so genannte „Schwedische Massage“, auch klassische Massage genannt, deren Techniken er in einem von ihm gegründeten Zentralinstitut für Heilgymnastik und Massage lehrte und verbreitete [71;73]. In den folgenden Jahren wurden die Techniken der klassischen Massage u.a. von dem holländischen Arzt Johann G. Metzger (1839-1901) weiterentwickelt und von der medizinischen Wissenschaft anerkannt [71;73]. In Deutschland wurde die klassische Massage durch den Orthopäden Albert Hoffa (1859-1907) Ende des 19. Jahrhunderts in die medizinische Praxis eingeführt. Die Techniken der klassischen Massage haben sich von Europa aus bis nach Amerika verbreitet und sind heute Bestandteil der bekanntesten und anerkanntesten medizinischen Massagemethode.

1.4.2. Durchführung und Techniken der klassischen Massage

Die klassische Massage ist eine befundorientierte und manuelle Behandlungstechnik. Die Griffreihenfolge und Intensität der Behandlung wird dabei an den aktuellen Befund individuell angepasst und sollte nicht schmerzhaft sein.

In der klassischen Massage werden vorwiegend folgende Handgriffe verwendet: Effleurage (Streichung), Petrissage (Knetung), Friktion (Reibung), Tapotement (Klopfung) und Vibration [71;74]. Während die mit der Handfläche ausgeführte großflächige Effleurage am Beginn und Ende der Behandlung beruhigend auf den Patienten wirkt, steigert die Petrissage des Muskelbauches die Durchblutung und verbessert die Gewebeverschieblichkeit. Friktion und Vibration bewirken in unterschiedlicher Muskeltiefe eine Detonisierung, wogegen die Tapotements tonisierend auf die Muskulatur wirken [71;74].

1.4.3. Wirkmechanismen der Massagetherapie

Durch den mechanischen Reiz der Massage wird in unterschiedlicher Gewebetiefe der Haut, der Muskulatur und des Bindegewebes über die verstärkte Ausschüttung verschiedener Mediatorstoffe wie z.B. Histamin eine Steigerung der Durchblutung erzielt. Im Gegensatz zu dem klinisch gesicherten Effekt der gesteigerten Hautdurchblutung liegen für die Muskeldurchblutung keine eindeutigen Aussagen vor [74]. Insbesondere Massagetechniken wie Knetungen und Rollungen bewirken eine Mobilisation des Gewebes, wodurch Adhäsionen, fibröses Gewebe und Verklebungen gelöst werden können. Darüber hinaus regt die klassische Massage den Muskelstoffwechsel an, verbessert die Oxygenierung der Muskulatur [75] und verkürzt die Erholungsphase nach der Muskelarbeit. Die während der Massage ausgeführte Dehnung der Sehnen bewirkt über die Stimulierung der Golgi-Rezeptoren und sensible Afferenzen eine Hemmung der α -Motoneuronen und damit eine Detonisierung der Muskulatur [71;74].

Die meisten Studien zur Wirkung der Massagetherapie untersuchten die Effektivität der klassischen Massage auf das Schmerzempfinden bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Diese Studien [76-79] konnten eine Verringerung der subjektiven Schmerzwahrnehmung nach der klassischen Massagebehandlung nachweisen. Die Effektivität der klassischen Massage in diesem Bereich konnte auch bei verschiedenen anderen Krankheitsbildern aus dem neurologischen, rheumatologischen und gynäkologischen Fachgebiet bestätigt werden [72;80-82].

Als mögliche Erklärung werden dabei neuronale (Gate-Control-Theorie), biochemische (Serotonin, Substanz P) und lokale (Mikrozirkulation) Wirkungsmechanismen der Massagetherapie diskutiert [75]. Einige Autoren erklären die schmerzlindernde Massagewirkung mit der von Melzack und Wall [83] entwickelten Gate-Control-Theorie [72;73]. Diese besagt, dass die Aktivierung hemmender Interneurone auf Rückenmarksebene durch taktil stimulierte afferente A- β Fasern zu einer segmentalen Hemmung des nociceptiven Inputs führt. Die von Melzack und Wall [83] postulierte präsynaptische Hemmung wurde mittlerweile widerlegt [84]. Dennoch wird die Gate-Control-Theorie in abgewandelter Form als Erklärung für die, in der klinischen Praxis beobachteten, analgetischen Effekte von einigen Autoren [72;73] herangezogen. Des Weiteren wird die schmerzlindernde Massagewirkung über eine verstärkte Aktivität deszendierender Bahnen aus den Raphe-Kernen und dem periaquäduktalen Grau

sowie der dadurch hervorgerufenen Freisetzung von Serotonin und endogenen Opioidpeptiden (Endorphine, Enkephaline) erklärt [72;73;85]. Außerdem ist eine schmerzreduzierender Wirkung der Massage über eine Desensibilisierung der Nozirezeptoren denkbar, welche durch eine gesteigerte lokale Mikrozirkulation und einen vermehrten Abtransport schmerzerzeugender Substanzen wie z.B. Laktat begünstigt wird [86]. Dabei können die Abnahme des Substanz P- Spiegels, die Verbesserung des Muskelstoffwechsels und die Detonisierung der Muskulatur ebenfalls zur Verringerung der Schmerzwahrnehmung beitragen [72;75;86]. Die durch die Massageanwendung hervorgerufene Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und Abnahme myofaszialer Triggerpunkte (überempfindlicher, schmerzausstrahlender Punkt innerhalb eines Skelettmuskels) können zusätzlich die körperlichen Beschwerden der Patienten lindern [85;86]. Die Anwendung zusätzlicher Grifftechniken aus der Manuellen Therapie könnte den Massageerfolg auf die beiden genannten Parameter wahrscheinlich noch steigern. In der physiotherapeutischen Praxis werden selten die reinen klassischen Massagegriffe allein angewendet, meist werden Kombinationen mit anderen Heilmitteln eingesetzt [71;74]. Ferner haben sich im Verlaufe der Zeit in den unterschiedlichen Ländern sehr verschiedene Massageformen entwickelt (siehe [71]), die direkt oder indirekt reflektorisch auf den Körper Einfluss nehmen und in der Literatur alle unter dem Begriff Massagetherapie subsummiert sind. Da diese Massageformen nicht im Fokus dieser Arbeit stehen, soll an dieser Stelle auf eine ausführliche Darstellung verzichtet werden.

Trotz der vielen Unterschiede zwischen den einzelnen Massagearten und Anwendungen ist ihnen doch eines gemeinsam. Sie postulieren einen psychischen Effekt, dessen Mechanismen noch weitgehend ungeklärt und vermutlich Folge eines multifaktoriellen Geschehens sind. Die psychische Wirkung der Massagetherapie wurde, besonders im Hinblick auf die Ausprägung von Ängstlichkeit und Depressivität, in vielen Studien bei unterschiedlichen Erkrankungen untersucht. Dabei wurde oft eine Minderungen dieser Befindensstörungen festgestellt [79;87-91]. Die anxiolytischen Effekte der Massage wurden z.B. bei der Behandlung von depressiven Schwangeren und Erstgebärenden vor, während und nach der Geburt genutzt. Sie führten bei den Frauen zu einer Verringerung an Geburtskomplikationen, Frühgeburten und postpartalen Depressionen [80;81;90]. Als Erklärung für die empirisch gemessenen anxiolytischen und relaxierenden Effekte der Massage werden verschiedene physiologische Untersuchungsparameter herangezogen und diskutiert [71-73;85;90]. Zu

diesen Parametern zählen:

- die Senkung des Cortisol- und Noradrenalinspiegels [81;90-92],
- der Anstieg des Oxytocinspiegels [93;94],
- die verstärkte Messung von δ -Wellen im EEG bei der mit moderatem Druck ausgeführten Massage [95],
- die Steigerung der Blutzirkulation in occipitalen und parietalen Gehirnregionen im PET [96],
- die Senkung der Herzfrequenz [87;96],
- und die signifikant rückläufigen Werte des systolischen Blutdrucks [87;97] nach der Massagebehandlung.

Diese in verschiedenen Studien gemessenen Ergebnisse können für sich genommen die anxiolytische und relaxierende Wirkung der Massage nahelegen und unterstützen. Allerdings können über die kausalen Zusammenhänge und Mechanismen zwischen der taktilen Stimulation und den gefundenen Untersuchungsergebnissen nach wie vor nur Vermutungen angestellt werden. Eine, von verschiedenen Autoren [73;98] postulierte, Hypothese basiert auf der Annahme des regulierenden Einflusses der Massage auf das autonome Nervensystem mit einer Herstellung oder Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Sympathikus und Parasympathikus zugunsten der Parasympathikusaktivität. Über Verbindungen des Nervus vagus zur Formatio reticularis, dem Locus coeruleus und dem limbischen System [99] ist ein Einfluss der Massage auf die depressiven Symptome und die Stimmungslage vorstellbar. Diese Hypothese basiert auf den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen. Zum einen wurde eine Erhöhung der Serotonin- und Dopaminspiegel im Blut und Urin [79;88;90;92] bei den mit Massage behandelten Personen gezeigt, und zum anderen fanden z.B. Diego et al. [98] eine erhöhte Vagusaktivität bei Frühgeborenen während der Massagebehandlung, welche sie über eine Stimulation von Druckrezeptoren erklären. Insgesamt scheinen die bisherigen Studienergebnisse darauf hinzudeuten, dass die Wirkungen der Massagetherapie auf den Hormonhaushalt, die Stimmung und das Stresserleben mit der Aktivität der HHNA und des autonomen Nervensystems in Verbindung stehen. Ein anderes Erklärungsmodell für die Massageeffekte entwickelten Moyer et al. [73] in ihrer Metaanalyse, in welcher sie zu dem Schluss gelangen, dass Massagetherapie ähnliche Effekte wie eine Psychotherapie habe und als solche genutzt werden könnte.

1.4.4. Sicherheit der Massagetherapie bei Tumorpatienten

Die klassische Massagetherapie kann als sicheres Therapieverfahren angesehen werden, wenn sie von einem ausgebildeten Therapeuten durchgeführt wird. Nebenwirkungen treten äußerst selten auf [100]. Die wenigen beschriebenen Nebenwirkungen wie Hämatome, vorübergehender Anstieg der Muskelschmerzen und allergische Reaktionen auf die Massagelotion waren gutartig und selbstlimitierend.

Derzeit gibt es keinen Nachweis dafür, dass die Massagetherapie zu einer Streuung von Tumorzellen führt, wobei ein direkter Druck auf den Tumor während der Massage kontraindiziert ist [75;101]. Das Risiko der Massagetherapie für die Tumorpatienten schätzen Corbin [101] und Sagar [75] als insgesamt sehr gering ein, wenn ein ausgebildeter Therapeut bei Beachtung der Kontraindikationen auf die spezielle Situation der Tumorpatienten eingeht.

1.4.5. Forschungsstand der Massagetherapie bei onkologischen Erkrankungen

Obwohl die Popularität alternativer Therapien bei Tumorpatienten in den letzten Jahren signifikant angestiegen ist, blieb die Zahl der kontrollierten, randomisierten Studien zur Untersuchung der Massagewirkung bei diesen Patienten und die Qualität dieser Studien nach den Kriterien der Good Clinical Practice immer noch sehr gering [71]. Die wenigen auf diesem Gebiet existierenden randomisierten, kontrollierten Studien wurden bei Tumorpatienten mit unterschiedlichen Diagnosen und Stadien durchgeführt. Viele dieser Studien erfolgten in der palliativen Versorgung, so dass die eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung oft weitere Therapien wie Chemotherapie und Analgetika erhielten [71]. Das bedeutet, dass die Studien zur Untersuchung der Effektivität von Massagetherapie mehrere methodische Mängel aufweisen: geringe Patientenzahlen, unzureichende statistische Vergleiche, ungenügende Kontrolle von verzerrenden Faktoren wie zusätzlicher Chemo- oder Strahlentherapie und nicht-standardisierte eindeutig definierte Applikation einer bestimmten Massageart.

Dennoch existieren Studien mit weitaus weniger methodischen Einschränkungen wie z.B. diejenige von Hernandez-Reif et al. [102], welche die Wirkung der Massage bei Mammakarzinompatientinnen in der Nachsorge überprüft hat (siehe Tabelle 1, und [71]) und die neuere Studie von Kutner et al. [80], die die Effektivität der Massage mit der

einfachen Berührung, als so genannter Scheinbehandlung, bei 380 onkologischen Patienten verglichen hat.

Die Datenlage zur Wirksamkeit der Massage bei onkologischen Patienten lässt sich dahingehend zusammenfassen, dass in den bisher durchgeführten kontrollierten, randomisierten Studien am häufigsten die Effektivität der Massagetherapie im Hinblick auf die Schmerzwahrnehmung und Ängstlichkeit untersucht und eine schmerzreduzierende und anxiolytische Wirkung nachgewiesen wurde [102-109]. Ein relaxierender Effekt der Massage kann nach dem derzeitigen Forschungsstand zwar angenommen [105;109;110], jedoch nur unzureichend belegt werden. Die Studienergebnisse legen darüber hinaus eine Verbesserung der Fatiguesymptome [104;105;111] und Übelkeit [105;110;111] durch die Massage nahe, wobei die Aussagekraft aufgrund der geringen Studienzahl begrenzt bleibt. Über die Effektivität der Massage auf die Schlafstörungen lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der unzureichenden Ergebnisse in den derzeit publizierten Studien keine Aussage treffen [71;109;112]. Auf der physiologischen Ebene lassen die vorliegenden Daten Anstiege der NK-Zellen [102], des Serotonin- und Dopaminspiegels [92;102] sowie eine Senkung des Blutdrucks [103-105] und der Herzfrequenz [103;104] als Effekte der Massagetherapie vermuten. Bisherige Studien konnten allerdings nicht die Frage klären, wie die einzelnen Massageeffekte physiologisch zu erklären sind. Gibt es zum Beispiel einen Zusammenhang zwischen dem relaxierenden Effekt der Massage und dem Cortisolspiegel?

Betrachtet man alle bisherigen Studienergebnisse zur Wirkung der Massagetherapie auf den Cortisolspiegel, so zeigen sich bei onkologischen wie auch bei anderen Erkrankungen sehr widersprüchliche Ergebnisse [73;102;113;114]. Da in diesen Studien nicht nur Patienten mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen [73] einbezogen wurden, sondern auch die Cortisolspiegel in sehr verschiedenen Körperflüssigkeiten (Urin [102], Speichel [113] und Blut [114]) bestimmt wurden, ist eine vergleichende Aussage letztendlich nicht möglich.

Die Studienergebnisse, die den Einfluss der Massage auf die Depressivität von onkologischen Patienten betreffen, sind ebenfalls nicht konsistent [102;105;108;112]. Somit konnte die von Field et al. [90] aufgestellte Hypothese, dass die Verringerung der Depressivität auf eine ebenfalls in ihrer Studie gefundene Serotoninerhöhung nach der Massage zurückzuführen sei, bisher nicht eindeutig belegt oder widerlegt werden.

Interessant sind diese Fragestellungen insbesondere im Hinblick auf neuere

Forschungsergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen der endogenen Stressreaktion und Inflammation sowie der Entstehung von Komorbiditäten wie Fatigue und Depressivität bei onkologischen Patienten vermuten lassen [53;60;69].

Die nachfolgend in Tabelle 1 aufgeführte Literatur zur Massagetherapie beschränkt sich auf die Darstellung der kontrollierten, randomisierten Studien bei onkologischen Patienten, die klassische Massagegrifftechniken angewendet und in ihrer statistischen Analyse einen Gruppenvergleich durchgeführt haben.

| Studie | Patientenzahlen und somatische Therapie | Interventionen | Messinstrumente | Ergebnisse |
|------------------------------------|---|------------------------------|------------------------------|---|
| Corner et al. (1995) [108] | 52 ^{*(1,2)} ‡(1) | Massage versus med. Standard | HADS, QoL- and- SDS von HD | Angst ↓, Depressivität n.s. Stress n.s. Schmerz ↓ |
| Ahles et al. (1999) [105] | 35 ^{*(3)} | Massage versus med. Standard | STAI, POMS, BDI, NRS | Angst ↓, RR diast. ↓, Atemfrequenz n.s., Stress ↓ Fatigue ↓, Schmerz n.s. Depressivität n.s., Stimmungsstörungen n.s. |
| Smith et al. (2002) [109] | 41 ^{*(1,2)} ‡(1) | Massage versus Gespräch | STAI, VSH, SDS, NRS | Schmerz ↓, Stress ↓ Schlaf n.s., Angst n.s. |
| Post-White et al. (2003) [104] | 164 ^{*(2)} ‡(1) | Massage versus Ruhe | VAS, POMS | RR ↓, Puls ↓, Atemfrequenz ↓, Schmerz ↓, Stimmungsstörungen ↓ Fatigue ↓, Ängstlichkeit ↓, NSAI ↓ |
| Soden et al. (2004) [112] | 42 ‡(2) | Massage versus med. Standard | HADS, VAS, RSCL, VSH | Schlafstörungen: ↓, Schmerz n.s., Lebensqualität n.s. Ängstlichkeit n.s., Depressivität n.s. |
| Hernandez-Reif et al. (2005) [102] | 53 ^{!!} | Massage versus med. Standard | POMS, STAI, SCL-90-R, SF-MPQ | Depressivität ↓, Ärger ↓ + Vitalität ↑ Angst ↓, Schmerz ↓ Dopamin ↑ + Serotonin ↑ + Cortisol im Urin n.s. |
| Billhult et al. (2008) [113] | 22 ^{!!} ^{*(1)} | Massage versus Gespräch | STAI HADS | Cortisol im Speichel n.s., Oxytocin im Plasma n.s. Ängstlichkeit und Depressivität n.s. |
| Stringer et al (2008) [114] | 39 ^{*(2)} | Massage versus Ruhe | | Cortisol im Serum ↓ Prolaktin im Serum ↓ |
| Kutner et al. (2008) [115] | 380 ^{*(4)} ‡(2) | Massage versus simple touch | MPAC MSAS | Schmerz ↓ Stimmung ↑ |

Tabelle 1: Studien über Massagewirkung bei onkologischen Patienten

POMS (Profile of Mood States), BPI (Brief Pain Inventory), Verran and Snyder- Halpern Sleep Scale (VSH), Symptom Distress Scale (SDS), BDI (Beck Depression Inventory), Quality of life and Symptom Distress Scale von Holmes and Dickerson (QoL- and SDS von HD), Rotterdam Symptom Checklist (RSCL), Symptom Checklist-90-revised (SCL-90-R), Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), State Trate Anxiety Inventory (STAI), visuelle Analogskala (VAS), numerische Ratingskala (NRS), Memorial Pain Assessment Card (MPAC), Memorial System Assessment Scale (MSAS), NSAI= Gebrauch nichtsteroidaler Antiphlogistika, med=medizinisch, ↓ = signifikante Reduktion, ↑ = signifikanter Anstieg, n.s.= nicht signifikant, * = zusätzliche onkologische Therapien (1= Strahlentherapie, 2=Chemotherapie, 3= Knochenmarkstransplantation, 4= medikamentöse Therapie), ‡ = einschließlich (1) oder ausschließlich (2) fortgeschrittene Krankheitsstadien mit Fernmetastasen, !! = nur Mammakarzinompatientinnen

2. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die Anwendung der klassischen Massage als unterstützende Therapiemethode zur Verbesserung der Lebensqualität und zum Symptommanagement bei Tumorpatienten, ist in den letzten Jahren signifikant angestiegen. Die klassische Massage ist bei richtiger Indikationsstellung eine sichere, befundorientierte und sanfte körpertherapeutische Behandlungsmethode, die insbesondere bei Mammakarzinompatientinnen dazu geeignet scheint, die oben geschilderten Beeinträchtigungen zu lindern. Die Therapie bietet die Möglichkeit, die Nebenwirkungen der onkologischen Therapien zu reduzieren, die Compliance zu steigern und die Wiederaufnahme der beruflichen und sozialen Aktivitäten für die Frauen zu erleichtern. Da derzeit nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirkung der Massagetherapie bei Tumorpatienten durchgeführt wurden, die Nutzung alternativ komplementärer Verfahren in der Therapie von Tumorpatienten jedoch steigt, besteht die Notwendigkeit die Effektivität der klassischen Massage zu überprüfen, um diese Patienten gezielt informieren und behandeln zu können. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität der klassischen Massagetherapie bei Patientinnen mit Erstdiagnose Mammakarzinom auf die körperlichen Beschwerden, die Erschöpfung, das subjektive Stresserleben, die Stimmung, den Cortisol- und Serotoninspiegel zu untersuchen. Folgende Hypothesen (H) wurden formuliert:

Die mit klassischer Massagetherapie behandelten Mammakarzinompatientinnen weisen

- (H1) geringere körperliche Beschwerden (brustkrebsspezifische Arm- und Brustsymptome, Gliederschmerzen, körperliche Schmerzen) am Ende des Interventionszeitraumes und sechs Wochen danach gegenüber der Kontrollgruppe auf,
- (H2) eine Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion, der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung am Ende des Interventionszeitraumes und sechs Wochen danach gegenüber der Kontrollgruppe auf,
- (H3) geringere Erschöpfung und Nebenwirkungen der Tumorthherapie am Ende des

Interventionszeitraumes und sechs Wochen danach gegenüber der Kontrollgruppe auf,

- (H4) eine Reduktion der Stimmungsstörungen (z.B. ängstliche Depressivität) am Ende des Interventionszeitraumes und sechs Wochen danach gegenüber der Kontrollgruppe auf, wobei die durchgehend von einem Masseur therapierten Patientinnen den von wechselnden Therapeuten behandelten Frauen hinsichtlich der Verbesserung der Stimmungsstörungen überlegen sind;
- (H5) eine Verringerung des subjektiven Stresserlebens am Ende des Interventionszeitraumes und sechs Wochen danach gegenüber der Kontrollgruppe auf;
- (H6) eine Reduktion des Cortisolspiegels sowie einen Anstieg des Serotoninspiegels am Ende des Interventionszeitraumes im Vergleich zum Studienbeginn auf;
- (H7) einen größeren Anstieg der Serotoninkonzentration auf, wenn sie gleichzeitig auch hinsichtlich der Stimmung profitiert haben und weisen eine größere Reduktion des Cortisolspiegels auf, wenn sie gleichzeitig hinsichtlich des subjektiven Stresserlebens profitiert haben.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden am Brustzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt. Wichtige Einschlusskriterien waren eine Mamma-karzinomerstdiagnose in den letzten vier Jahren, eine Tumorklassifikation TNM, \leq T2 (Tumorgröße 2 bis 5 cm), \leq N2 (\leq 9 positive axilläre Lymphknoten), M=0 (keine Fernmetastasen) und die mindestens drei Monate zurückliegende, abgeschlossene Primärtherapie (Operation, Strahlen- und Chemotherapie). Zum Ausschluss von der Studie führten das Vorliegen eines Arm- und Brustlymphödems, Entzündungen der Haut im zu behandelnden Areal, Behandlung mit Antikoagulantien, Alkohol- und Drogenabusus, psychiatrische Erkrankungen sowie mangelhafte Kenntnisse der deutschen Sprache wegen der Fragebogenerhebungen (siehe [116]). Zusätzliche Kriterien wurden für die labortechnische Datenerhebung festgelegt, aufgrund dessen ebenfalls Patientinnen von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, die mit Antidepressiva, Kortikosteroiden, Opioiden und Zytostatika therapiert wurden (siehe [117]). Die Studienvoraussetzungen wurden anhand der dokumentierten Patientenakten überprüft und die, hinsichtlich des histopathologischen Befundes, des Tumorstaging, der Operationsberichte und der anschließend durchgeführten therapeutischen Interventionen, geeigneten Patientinnen ermittelt. Diese Patientinnen wurden von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin angeschrieben und ausführlich über die Studienbedingungen, das Studiendesign und die Interventionen informiert. Interessierte Patientinnen konnten sich daraufhin per Telefon einen Termin für ein Aufnahmegespräch geben lassen, indem nochmals das Studiendesign dargestellt wurde und die Patientinnen die Gelegenheit bekamen, offene Fragen zu klären. Im Anschluss an dieses Gespräch wurden bei weiterhin interessierten Patientinnen eine Anamneseerhebung, ein psychologisches Gespräch und eine ärztliche körperliche Untersuchung durchgeführt, um die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie zu überprüfen. Nach umfassender Studieninformation und Eignungsprüfung unterschrieben alle Studienteilnehmerinnen eine Einverständniserklärung. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Charité genehmigt und anschließend in dem Zeitraum zwischen Februar 2005 und Dezember 2006 in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2. Studiendesign

Es wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt (siehe Abbildung 3) bei der eine klassische Massagegruppe (Intervention) und eine Wartelistengruppe (Kontrolle) miteinander verglichen wurden. Die Aufteilung der Studienteilnehmerinnen in die Massage- oder Kontrollgruppe erfolgte mittels einfacher Randomisierung. Die Studie wurde in sechs Zyklen organisiert, um eine optimale Patientenbetreuung zu gewährleisten. In jedem Studienzyklus erfolgte die Datenerhebung anhand standardisierter Fragebögen zu Beginn der Studie (T1), am Ende des Interventionszeitraumes (T2) und 6 Wochen nach dem Ende des Interventionszeitraumes (T3). Neben der Verteilung der Fragebögen fanden in dem 5. und 6. Studienzyklus Blutentnahmen an den drei Messzeitpunkten (T1, T2, T3) statt. Nach Abschluss der Datenerhebung erhielten die Studienteilnehmerinnen der Massagegruppe über einen Zeitraum von 5 Wochen, zweimal in der Woche, eine klassische Massagetherapie des Rückens und des Schulter-Nacken-Bereiches nach einem standardisierten Protokoll (siehe [116]). Jede Patientin erhielt damit 10 Massagen, die in den Zyklen 1,4-6 von einer ausgebildeten Therapeutin und in den Zyklen 2,3 von wechselnden ausgebildeten Therapeutinnen ausgeführt wurden. Die Kontrollgruppe erhielt über den gesamten Studienzeitraum von 11 Wochen keine zusätzlichen Behandlungen außer der konventionellen ärztlichen Betreuung (Abbildung 1). Nach Ablauf der 11 Wochen wurde der Kontrollgruppe als motivierender Anreiz die Teilnahme an progressiven Muskelrelaxationsübungen nach Jacobson angeboten, wobei darüber keine Datenerhebung erfolgte.

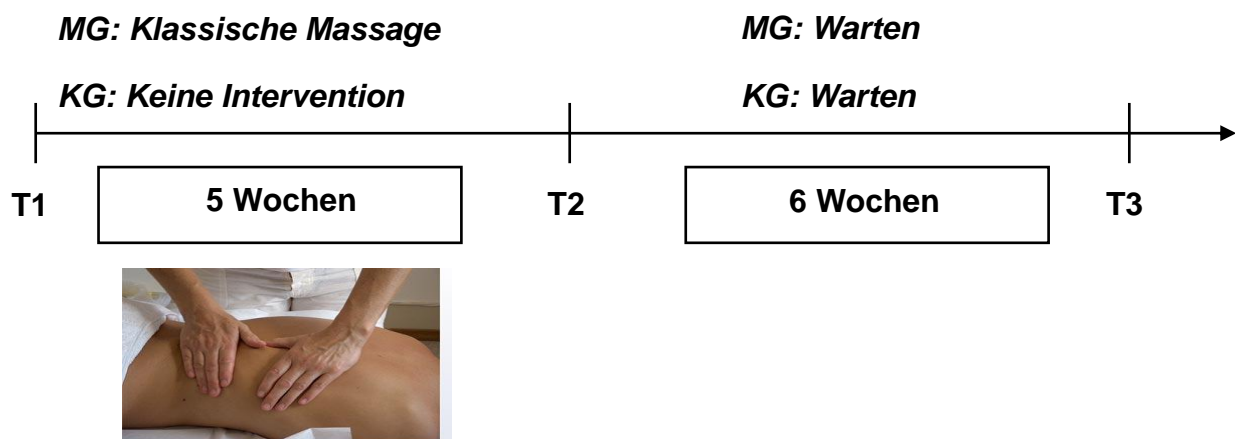


Abbildung 3: Studiendesign (MG: Massagegruppe, KG: Kontrollgruppe)

3.3. Klassische Massagetherapie

Die klassische Massagetherapie wurde nach einem standardisierten Protokoll von ausgebildeten Physiotherapeutinnen und der Promovendin selbst, einer ausgebildeten Masseurin und medizinischen Bademeisterin, durchgeführt. Die Behandlung fand in einem ruhigen und separaten Raum mit Komforttemperatur statt. Die Intensität der klassischen Massagegriffe wurde individuell befundorientiert angepasst, so dass eine schmerzfreie Behandlung gewährleistet werden konnte.

Folgende Massagetechniken wurden in einem gleichmäßigen, ruhigen Tempo angewendet:

- Streichungen (Effleuragen) ausgeführt mit zwei Händen, einer Hand, der Handfläche, dem Handballen, dem Daumen und den Fingerspitzen
 - Crista iliaca → Schultern → Hinterhaupt → Crista iliaca
 - paravertebrale zirkulierende Streichungen und flächige Streichungen entlang der Crista iliaca von der Wirbelsäule zur Spina iliaca anterior superior
 - über die Muskuli (Mm.) glutei maximi
 - Hüfte → Axilla → Crista iliaca und dem Os sacrum → Scapula
 - entlang der Scapula
 - Scapula → Hinterhaupt → Hinterkopf und den Schläfen → Stirn
 - Stirn → lateralen Gesichtshälfte und dem Gesicht → Nacken
 - entlang des Nackenbereiches
 - Hinterhaupt → Schultern → Oberarmen → Lendenwirbelsäule (LWS) → Crista iliaca

- Knetungen (Petrissagen) ausgeführt mit einer oder beiden Händen
 - autochtone Rückenmuskulatur
 - Mm. latissimi dorsi
 - Mm. trapezii
 - Mm. sternocleidomastoidei

- Friktionen mit den Daumen und den Fingerkuppen
 - autochtone Rückenmuskulatur
 - entlang der Wirbelsäule und Crista iliaca
 - Mm. rhomboidei, supraspinatii, teres majores und levator scapulae
 - Hinterhaupt zu den Ohren
 - Ansatz des M. pectorales majores

- Triggerpunktbehandlung der Mm. levatores scapulae, rhomboidei und supraspinatii

- Nackendehnungen und Herabdrücken der Schultern mit den Handflächen

- Dehnungen im LWS-Bereich

3.4. Messinstrumente

3.4.1. Ermittlung psychischer und physischer Beeinträchtigungen mittels standardisierter Fragebögen

3.4.1.1. Short Form-8 Health Survey (SF-8 TM)

Der SF-8 TM [118] ist eine Kurzform des SF-36 TM Fragebogens, bei dem jede der acht Dimensionen des SF-36 TM durch ein Item des SF-8 TM repräsentiert ist. Der SF-8 TM dient der Erhebung des subjektiven Gesundheitszustandes von Erwachsenen in Bezug auf körperliche, psychische und soziale Aspekte. Dabei wurden in der vorliegenden Arbeit die Items: „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ausgewertet. Die dazugehörigen Fragen können auf einer fünf- oder sechsstufigen Likertskala beantwortet werden. Sie beziehen sich auf die letzten 4 Wochen und lauten wie folgt: „Wie sehr haben Sie Probleme mit der körperlichen Gesundheit bei normalen körperlichen Tätigkeiten eingeschränkt?“; „Inwieweit hatten Sie wegen Ihrer körperlichen Gesundheit Schwierigkeiten bei der Ausübung Ihrer täglichen Arbeit zu

Hause oder außer Haus?; „Wie stark waren Ihre Schmerzen?“, „Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?“. Höhere Werte in allen Skalen geben eine bessere körperliche Funktion an.

3.4.1.2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire breast module (EORTC QLQ-BR23)

Im Rahmen des vom EORTC initiierten Forschungsprojekts zur Ermittlung, Evaluation und Messung der Lebensqualität von Krebspatienten wurde ein brustkrebspezifisches Fragemodul, der QLQ-BR23, konzipiert, der insbesondere die Aspekte der Diagnose Mammakarzinom berücksichtigt. Der EORTC QLQ-BR23 [119] besteht aus 23 Items, welche der Erfassung vier funktioneller und vier symptombezogener Skalen dienen, von denen nur die drei Skalen „Symptome im Brustbereich“, „Symptome im Armbereich“ und „Nebenwirkungen der Tumortherapie“ in dieser Arbeit ausgewertet wurden. Die Mammakarzinompatientin wird bei den Symptomen im Brustbereich gefragt, ob sie in der letzten Woche „Schmerzen“ sowie „Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust“ gehabt hat und ob der „Bereich der betroffenen Brust angeschwollen“ sowie „überempfindlich“ gewesen ist. Zu den Symptomen im Armbereich werden der betroffenen Frau Fragen gestellt, die beinhalten, ob in der letzten Woche „ihr Arm oder ihre Hand geschwollen“, „das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert“ waren, und ob sie „Schmerzen in Arm oder Schulter“ verspürt hat. Die Nebenwirkungen der Tumortherapie umfassen z.B. die Fragestellungen zum Auftreten von Mundtrockenheit, Hitzewallungen, Kopfschmerzen und Krankheitsgefühl. Die Befragte gibt mit Hilfe der vierstufigen Likert-Skala für jedes Item an, inwiefern das Gesagte auf sie zutrifft, dabei steht 1 für „gar nicht“, 2 für „etwas“, 3 für „ziemlich viel“ und 4 für „sehr viel“. Höhere Werte in den drei ausgewerteten Skalen bedeuten stärkere Symptome.

3.4.1.3. Gießener Beschwerdebogen (GGB)

Der GGB ist ein von Brähler und Scheer [120;121] entwickeltes Verfahren zur Erfassung von körperlichen Beschwerden. Die Kurzform des GGB enthält 24 Items, wobei jeweils aus sechs Items vier faktorenanalytisch gewonnene Skalen „Erschöpfung“, „Magenbeschwerden“, „Gliederschmerzen“ und „Herzbeschwerden“ gebildet werden. In

die statistische Analyse dieser Arbeit wurden nur die Bereiche Erschöpfung und Gliederschmerzen einbezogen. Die Skala „Erschöpfung“ umfasst die sechs Bereiche: „Schwächegefühl“, „übermäßiges Schlafbedürfnis“, „rasche Erschöpfbarkeit“, „Müdigkeit“, „Mattigkeit“ und „Gefühl der Benommenheit“. Die Skala „Gliederschmerzen“ beinhaltet neben dem gleichnamigen Item, die „Rücken-, oder Kreuzschmerzen,“ und „Nacken- oder Schulterschmerzen“, „Schweregefühl oder Müdigkeit in den Beinen“, „Druckgefühl im Kopf“ und „Kopfschmerzen“. Die Befragte gibt mit Hilfe der fünfstufigen Likert-Skala an, inwiefern sie sich von den aufgeführten Beschwerden belästigt fühlt, dabei steht 0 für „nicht“, 1 für „kaum“, 2 für „einigermaßen“, 3 für „erheblich“ und 4 für „stark“. Höhere Werte bedeuten stärkere Symptome.

3.4.1.4. Berliner Stimmungsfragebogen (BSF)

Dieser validierte und etablierte Fragebogen, wurde von Hörhold und Klapp [122] entwickelt und ist eine kurze und reskalierte Form des mehrdimensionalen Stimmungsfragebogen von Hecheltjen und Mertesdorf [123], der eine Übersetzung der Mood Adjective List von Nowlis [124] darstellt. Die 30 Items des BSF messen die sechs verschiedenen Stimmungszustände „Ärger“, „ängstliche Depressivität“, „Teilnahmslosigkeit“, „Müdigkeit“, „gehobene Stimmung“ und „Engagement“. Jede Skala umfasst 5 Stimmungseigenschaften, z.B. beinhaltet „Ärger“: „gereizt“, „aggressiv“, „angriffslustig“, „kribbelig“, „geladen“, „ängstliche Depressivität“: „beunruhigt“, „besorgt“, „unsicher“, „deprimiert“ und „betrübt“, während die Skala „gehobene Stimmung“ nach den Gefühlen „gelöst“, „fröhlich“, „heiter“, „ausgeglichen“ und „vergnügt“ fragt. Die Befragte gibt an, inwieweit diese Gefühle auf ihre Person zutreffen, indem sie diese mit einer fünfstufigen Likertskala bewertet. 0 bedeutet „gar nicht“, 1 „etwas“, 2 „ziemlich“, 3 „überwiegend“ und 4 steht für „ganz“. Dabei zeigen niedrige Werte geringen Ärger, ängstliche Depressivität, Teilnahmslosigkeit und Müdigkeit an, wohingegen höhere Werte ein höheres Engagement und eine gehobenere Stimmung bedeuten.

3.4.1.5. Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

Der PSQ ist ein von Levenstein et al. [125] entwickeltes Instrument zur Erfassung von subjektiv stress- und belastungsreich erlebten Situationen und Reaktionen sowohl auf

kognitiver als auch auf emotionaler Ebene. In der hier dargestellten Studie wurde die deutschsprachige 20 Item-Version des Fragebogens verwendet, welche von Fliege et al. [126] anhand der Daten von 2.458 Patienten validiert wurde.

Der PSQ setzt sich aus den vier Skalen: „Sorgen“, „Anspannung“, „Freude“ und „Anforderungen“ zusammen. Dabei werden bei der Skala „Sorgen“ die „Zukunftsängste“, „Frustrationsgefühle“, „Sorgen“ und „sich auftürmende Probleme“ der Patientinnen ermittelt. Während die Skala „Anspannung“ nach der „Unausgeglichenheit“, „Erschöpfung“ und dem „Fehlen körperlicher Entspannung“ fragt, spricht die Skala „Freude“ positive Gefühle wie „Spaß“, „Energie“ und „Sicherheit“ an. Die vierte Skala „Anforderungen“ erfasst die wahrgenommenen externen Anforderungen wie „Zeitmangel“, „Termindruck“ und „Aufgabenbelastung“. Zu jeder Skala werden fünf Aussagen aufgeführt, zu denen die Befragte mit Hilfe der vierstufigen Likert-Skala angibt, inwieweit das Gesagte auf sie in den letzten vier Wochen zutrifft, dabei steht 1 für „fast nie“, 2 für „manchmal“, 3 für „häufig“ und 4 für „meistens“. Niedrige Werte auf den Skalen „Anspannung“, „Anforderung“ und „Sorgen“ sowie hohe Werte auf der Skala „Freude“ sprechen für eine geringe Belastung und subjektive Stresswahrnehmung.

3.4.2. Bestimmung der Hormonspiegel im Serum mit Hilfe von Enzymimmunoassays

3.4.2.1. Probensammlung und Blutprobenaufbereitung

Zu Beginn der Studie (10 Minuten vor der Verteilung der Fragebögen), am Ende des Interventionszeitraumes (10 Minuten nach dem Interventionsende) und sechs Wochen nach dem Ende des Interventionszeitraumes (10 Minuten vor der Verteilung der Fragebögen) fanden bei den 34 Patientinnen der letzten beiden Zyklen Blutentnahmen statt. Sämtliche Blutentnahmen wurden bei jeder Patientin zu allen drei Messzeitpunkten zur gleichen Tageszeit zwischen 8 und 12 Uhr morgens durchgeführt. Die für die Hormonanalyse bestimmten Blutproben wurden in einem Serumröhrchen (Monovette (9 ml), Sarstedt, Nürmbrecht, Deutschland) gesammelt, die direkt vor der Blutentnahme mit 450 µl Aprotinin (Trasylool 0,5; 500.000 kIU), einem Proteaseinhibitor versetzt wurden. Nach der Blutentnahme wurden die Serumröhrchen (500 kIU Aprotinin/ml Blut) gleichmäßig geschwenkt und kühl auf Eis gelagert, um eine optimale Durchmischung des Blutes mit Aprotinin zu gewährleisten und einem enzymatischen

Abbau von Oxytocin und Substanz P entgegenzuwirken, wobei die Auswertung dieser Ergebnisse nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit sind. Danach wurden die Serumröhrchen bei ca. 2500 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten zentrifugiert und die auf diese Weise gewonnenen Überstände in Reaktionsgefäße (Aliquots a 500 µl) pipettiert. Diese mit der Studiennummer der Patientinnen versehenen Röhrchen wurden bis zur biochemischen Analyse bei -80°C tiefgefroren.

3.4.2.2. Analyse der Cortisolkonzentration

Der quantitative Nachweis von Cortisol erfolgte mittels eines kommerziell erhältlichen, kompetitiven Enzymimmunoassays (ParameterTM, Cortisol assay, KGE 008, R&D Systems, USA).

Zu Beginn der Auswertung wurden die tiefgefrorenen Aliquots aufgetaut und 20 µl jeder Patientenprobe mit 380 µl Pufferlösung (Calibrator - Dilent RD5-43) versetzt, um eine 20-fache Verdünnung herzustellen.

Zusätzlich wurde zur Erstellung der Eichkurve eine Verdünnungsreihe aus der Mischung von 100 µl einer Cortisolstandardlösung (100 ng/ml) und 900 µl einer Pufferlösung hergestellt, die den Konzentrationsbereich 10 ng/ml bis 0,156 ng/ml umfasste.

Im Anschluss daran wurden je 100 µl der Standards, Kontrollen und verdünnten Proben in Doppelansätzen in die Mikrotiterplatten pipettiert, welche mit einem polyklonalen von der Ziege stammenden anti-Maus-IgG-Antikörper beschichtet waren. Durch das Hinzufügen von 50 µl an Meerrettich-Peroxidase gebundenem Cortisol und 50 µl eines für Cortisol spezifischen monoklonalen Maus-IgG-Antikörpers wurde während der folgenden zweistündigen Inkubationszeit der monoklonale Maus-IgG-Antikörper gegen Cortisol an den polyklonalen von der Ziege stammenden anti-Maus-IgG-Antikörper der Mikrotiterplatte gebunden. Darüber hinaus trat das Cortisol der Proben mit dem mit Meerrettich-Peroxidase markierten Cortisol in Konkurrenz um die Bindungsstellen am monoklonalen anti-Cortisol-Antikörper. Nach der Inkubationsphase wurde durch mehrmaliges Waschen nicht gebundenes Cortisol der Proben und des Konjugats entfernt. Mit Hilfe des Enzymkonjugats wurden die anschließend dazugegebenen 200 µl Substratlösung (Tetramethylbenzidin) zu einem blauen Farbstoff umgesetzt, dessen Farbentwicklung nach 30-minütiger Inkubationsphase mit Hilfe von 50 µl 2N

Schwefelsäure gestoppt wurde. Die dabei entstandene Farbintensität war umgekehrt proportional zur Cortisolkonzentration in den Standards und den Proben und wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm gemessen. Die untere Nachweisgrenze für Cortisol des Enzymimmunoassays (ELISA) lag bei 0,071 ng/ml. Die Intra- und Intervariationskoeffizienten des ELISAs rangierten zwischen 5,4% – 9,2% bzw. 10,4% -21,1%.

3.4.2.3. Analyse der Serotoninkonzentration

Für die Serotoninbestimmung wurde ein kommerziell erhältlicher, kompetitiver Enzymimmunoassay verwendet (Serotonin ELISA, RE59121, IBL-Hamburg, Deutschland). Vor der Testdurchführung musste das Serotonin der Proben und Kontrollen quantitativ in N-Acyl-Serotonin umgewandelt werden. Dafür wurden je 20 µl der Patientenproben und Kontrollen mit 100 µl Pufferlösung gemischt, geschüttelt und mit 25 µl Acylierungsreagenz (3% Acetanhydrid) versetzt. Anschließend wurden die acylierten Proben und Kontrollen 15 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert, mit 4 ml Pufferlösung vermischt und 10 Minuten bei 1500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die durch die Zentrifugation gewonnenen Überstände wurden in Reaktionsgefäße überführt und zu je 50 µl zusammen mit den Standards in die Wells der Mikrotiterplatte pipettiert, die mit einem von einer Ziege stammenden anti-Kaninchen-Ig-Antiserum beschichtet war. Nach dem Versetzen der Wells mit 50 µl biotinylierten Serotonin und 50 µl des für N-Acyl-Serotonin spezifischen Kaninchen-Antiserums konkurrierten biotinyliertes und unmarkiertes N-Acyl-Serotonin um die begrenzte Anzahl an Bindungsstellen des inzwischen an den polyklonalen Antikörper der Mikrotiterplatte gebundenen Kaninchen-anti-N-Acyl-Serotonin-Antikörper. Nach der 18-stündigen Inkubationszeit bei 2 - 8 °C wurde durch mehrmaliges Waschen das freie vom gebundenen N-Acyl-Serotonin getrennt und jedem Well 150 µl eines frisch hergestellten Enzymkonjugats (mit alkalischer Phosphatase konjugierter von der Ziege stammender anti-Biotin IgG-Antikörper) zugesetzt. In der sich anschließenden 120-minütigen Inkubationsphase lagerte die Mikrotiterplatte bei 18°C - 25°C und 500 U/min auf einem Orbitalschüttler, während das Enzymkonjugat an den Antigen-Antikörper-Komplex gebunden wurde. Darauf folgten erneute wiederholte Waschschrte, das Pipettieren von 200 µl der p-Nitrophenylphosphatlösung und das erneute Inkubieren über einen

Zeitraum von 60 Minuten. Abschließend wurde die Substratreaktion durch das Hinzufügen von 50 µl 1M Natriumhydroxid gestoppt. Die in den Wells bei 405 nm gemessene optische Dichte reflektierte die Menge des gebundenen biotinylierten Serotonin und stand somit im reziproken Verhältnis zu dem im Serum vorhandenen Serotonin. Anhand der Messwerte der Standardproben wurde die Eichkurve erstellt, die zur Ermittlung der Serotoninkonzentrationen der Patientinnen diente. Der Variationskoeffizient für die Intraassay Beziehung lag zwischen 3,2 und 6,2 Prozent, und für den Interassay Vergleich bei 6,9 bis 14,9 Prozent.

3.5. Statistik

Alle verwendeten Fragebogenskalen wurden anhand der entsprechenden Benutzerhandbücher berechnet und zur Verbesserung der Vergleichbarkeit und Anschaulichkeit linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Die endokrinologischen Daten wurden mittels des Softwarepakets Optima 2.10 (BMG Labtech GmbH, Deutschland) ausgewertet und die Hormonkonzentrationen ermittelt.

Die Studienhypothesen wurden in einer bestimmten Reihenfolge nach einem festgelegten Protokoll im Gruppenvergleich überprüft. Als primärer Zielparameter der Studie wurde die Wirkung der Massagetherapie auf die körperlichen Beschwerden im Gruppenvergleich zum Ende des Interventionszeitraumes und 6 Wochen danach untersucht. Die Prüfung erfolgte auf multivariatem Level mittels multiplen Endpunkttests (H1) [127]. In die Messung der körperlichen Beschwerden wurden folgende 4 Skalen einbezogen: „körperliche Schmerzen“ (SF-8), „Gliederschmerzen“ (GGB) und „Arm- und Brustsymptome“ (EORTC QLQ-BR23). Für diese multivariate Analyse wurden die um T1 adjustierten Mittelwertsdifferenzen (T2-T1 und T3-T1) der vier Skalen standardisiert. Zusätzlich wurden in der vorliegenden Arbeit die vier Skalen einzeln mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. Es wurde geprüft, ob unter Berücksichtigung möglicher Unterschiede in den Ausgangswerten beider Studiengruppen sich eine signifikante Behandlungswirkung der Massagetherapie verglichen mit der Kontrollgruppe am Ende des Interventionszeitraumes und sechs Wochen später nachweisen lässt. Die weiteren Hypothesen (H2-5) wurden als sekundäre Zielparameter explorativ im Gruppenvergleich ebenfalls mittels ANCOVA evaluiert, wobei T1 als Kovariable fungierte.

Zusätzlich wurde der gepaarte t-test für den Vorher-Nachher-Vergleich der

logarithmisch transformierten Cortisol- und Serotoninkonzentrationen (H6) sowie von Fragebogendaten (PSQ) innerhalb der Gruppen angewendet. Darüber hinaus wurden die Patientinnen der Massagegruppe mit endokrinologischen Daten (n=16) in eine Gruppe mit Patientinnen, die von der Massagetherapie hinsichtlich des subjektiven Stressempfindens und der Stimmung profitiert haben und eine andere Gruppe, die Nicht-Profitierenden, aufgeteilt. Dabei wurden diejenigen Patientinnen als Profitierende, sogenannte Responder definiert, die eine 20% Verbesserung in 2 von 4 PSQ-Skalen und in vier von sechs BSF-Skalen zum Ende des Interventionszeitraumes erzielt hatten. Diese Aufteilung wurde vorgenommen, um herauszufinden, ob sich die Hormonkonzentrationsveränderungen während des Interventionszeitraumes der PSQ- und BSF-Responder von denen der PSQ- und BSF-Nonresponder unterscheiden. Der Gruppenvergleich zwischen Respondern und Non-Respondern erfolgte mittels eines von Brunner [128] entwickelten nicht-parametrischen Testverfahrens (H7).

Die soziodemographischen und klinischen Daten zu T1 wurden mit Hilfe des Pearsons Chi-Quadrat-Tests bzw. Mann-Whitney-Tests und die ermittelten Skalenwerte der standardisierten Fragebögen und endokrinologischen Daten mittels ANOVA verglichen. Des Weiteren wurden die altersangeglichenen Normwerte der SF-8 Skalen und der GBB-Skalen den ermittelten Mittelwerten der betreffenden Skalen der Mammakarzinompatientinnen zu T1 gegenübergestellt und mittels t-test verglichen.

Das Softwarepaket SPSS 14.0 wurde verwendet. Als statistisch signifikante Veränderungen wurden *p*-Werte $< 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenszusammensetzung

Zwischen Januar 2005 und September 2006 wurden 240 Mammakarzinompatientinnen angeschrieben, von denen sich 115 zurückmeldeten und in eine Massagegruppe (klassische Massage) oder Kontrollgruppe randomisiert wurden. Nach der Randomisierung mussten 16 Patientinnen von der Studie ausgeschlossen werden, da bei diesen Frauen während der Wiederholungsbegutachtung Verletzungen der Ein- und Ausschlusskriterien festgestellt wurden. Des Weiteren revidierten 13 Frauen wegen terminlicher oder privater Gründe ihre Entscheidung an der Studie teilzunehmen, so dass insgesamt 86 Patientinnen (siehe Abbildung 4) in die Studie eingeschlossen wurden. 34 der 86 Patientinnen wurden in dem 5. und 6. Studienzyklus eingeschlossen. Bei diesen Frauen erfolgten zusätzlich Blutentnahmen zu allen drei Messzeitpunkten. Von den 86 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen beendeten 72 Patientinnen den Interventionszeitraum und 62 Patientinnen, davon 29 Patientinnen mit Labordaten, den gesamten Studienzeitraum.

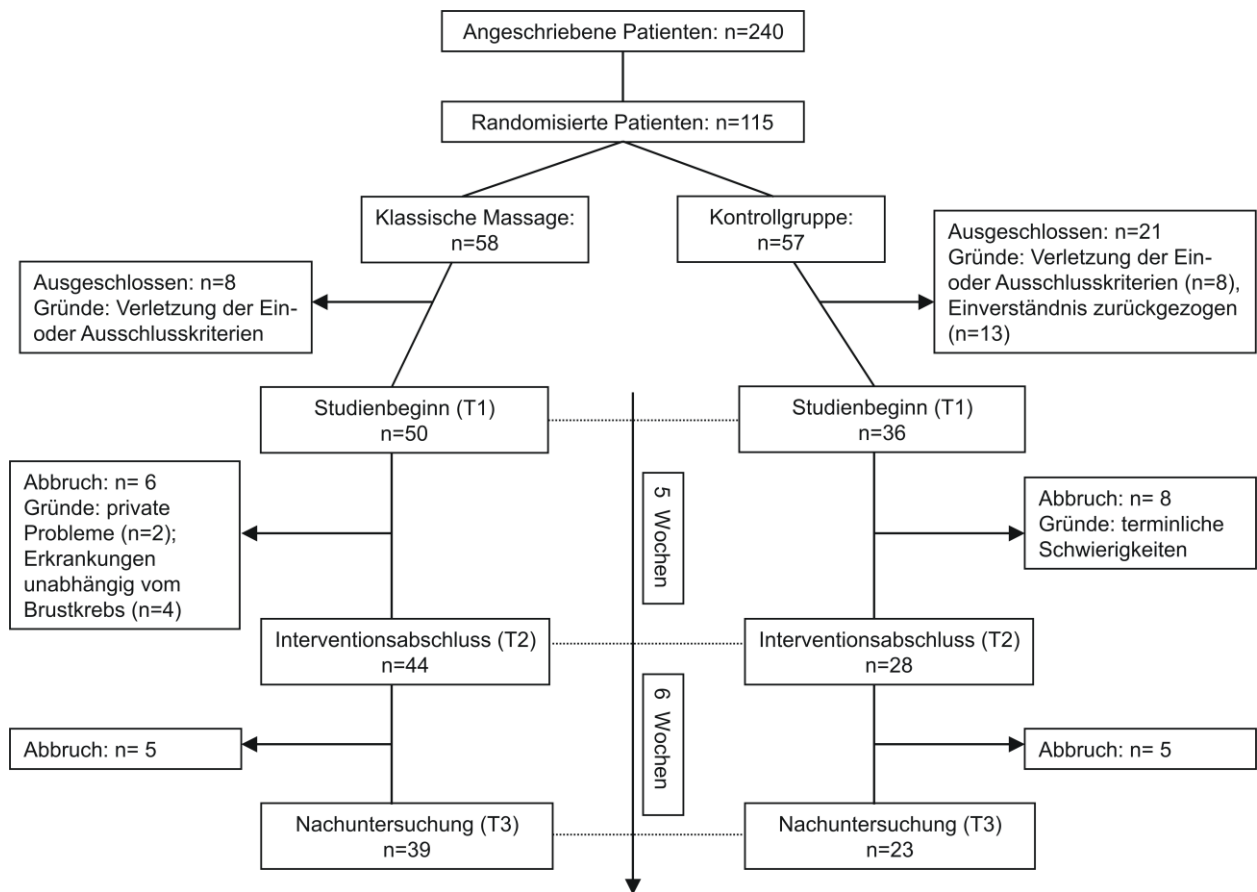


Abbildung 4: Flussdiagramm

4.2. Patientencharakteristik zum Studienbeginn

4.2.1. Soziodemographische und klinische Daten

In Tabelle 1 sind die soziodemographischen und klinischen Daten zu Beginn der Studie (T1) dargestellt. An der Studie nahmen 86 Mammakarzinompatientinnen mit Erstdiagnose (mittleres Alter 59 Jahre) teil. Der Großteil der Patientinnen lebte in einer Partnerschaft (71%) und hatte einen Gymnasial- oder Realschulabschluss (71%). Über die Hälfte der Patientinnen war zum Studienzeitpunkt nicht berufstätig (66%), wobei von diesen 68% Rentner waren. Bei den meisten Frauen wurde das Mammakarzinom bei einer Tumorgroße $\leq 2\text{cm}$ (50%) und negativem Nodalstatus (73%) diagnostiziert.

Eine brusterhaltende Operation wurde bei 59 (69%) Frauen und eine Mastektomie bei 41 (31%) durchgeführt. Dabei lag für 55 Frauen die Operation weniger als ein Jahr und für 27 weniger als zwei Jahre zurück. Im Anschluss an die Operation erhielten 55 Patientinnen (64%) eine Strahlentherapie.

Die Massage- und Kontrollgruppe unterschieden sich zu Beginn der Studie nicht signifikant hinsichtlich der klinischen und soziodemographisch erhobenen Daten (siehe Tabelle 2). Dennoch ist auffällig, dass die Patientinnen der Massagegruppe im Mittel etwas jünger als diejenigen der Kontrollgruppe waren. Dementsprechend waren tendenziell mehr berufstätige Frauen in der Massagegruppe zu finden.

| | | Massagegruppe (n=50) | Kontrollgruppe (n=36) | p-Wert |
|----------------------|---|-------------------------|--------------------------|--------|
| Alter (Jahre) | Mittelwert (Standardabw.) | 57,6 (10,8) | 61,4 (10,9) | 0,09 |
| Familienstand | Verheiratet | 24 (48%) | 23 (64%) | |
| | Geschieden | 9 (18%) | 5 (14%) | |
| | Verwitwet | 9 (18%) | 6 (17%) | |
| | Ledig | 8 (16%) | 2 (5%) | 0,37 |
| Schulbildung | Volks- oder Hauptschulabschluss | 13 (26%) | 11 (31%) | |
| | Mittlere Reife | 12 (24%) | 9 (25%) | |
| | Abitur/Fachabitur | 24 (48%) | 16 (44%) | 0,91 |
| Berufstätigkeit | Ja | 21 (42%) | 8 (22%) | |
| | Nein | 29 (58%) | 28 (78%) | 0,06 |
| Brustkrebsstadium | DCIS | 9 (18%) | 7 (19%) | |
| | T1(TumorgroÙe ≤ 2cm) | 24 (48%) | 19 (53%) | |
| | T2 (TumorgroÙe 2-5cm) | 17 (34%) | 10 (28%) | 0,83 |
| Lymphknotenstatus | N0 | 36 (72%) | 27 (75%) | |
| | N1 (≤ 3 positive axilläre Lymphknoten) | 8 (16%) | 6 (17%) | |
| | N2 (≤ 9 positive axilläre Lymphknoten) | 6 (12%) | 3 (8%) | 0,86 |
| Differenzierungsgrad | I | 11 (22%) | 9 (25%) | |
| | II | 17 (34%) | 14 (39%) | |
| | III | 16 (32%) | 8 (22%) | 0,80 |
| | Unbekannt | 6 (12%) | 5 (14%) | 0,80 |
| Art der Operation | Brusterhaltend | 36 (72%) | 23 (64%) | |
| | Mastektomie | 14 (28%) | 13 (36%) | 0,42 |
| | Sentinel-Lymphonodektomie | 20 (40%) | 13 (36%) | |
| | Axilläre Lymphadenektomie | 21 (42%) | 17 (47%) | 0,89 |
| Weitere Therapien | Strahlentherapie | 32 (64%) | 23 (64%) | 0,99 |
| | Chemotherapie | 17 (34%) | 13 (36%) | 0,84 |
| | Strahlentherapie und Chemotherapie | 14 (28%) | 9 (25%) | |
| | Keine | 15 (30%) | 9 (25%) | 0,76 |
| Brustkrebsmedikation | Tamoxifen | 18 (36%) | 16 (44%) | |
| | Goserelin + Tamoxifen | 6 (12%) | 2 (6%) | |
| | Exemestan | 1 (2%) | 1 (3%) | |
| | Anastrozol | 7 (14%) | 5 (14%) | 0,84 |

Tabelle 2: Soziodemographische und klinische Daten zum Studienbeginn (T1)

Angegeben sind jeweils Anzahl, prozentualer Anteil innerhalb der Gruppe und p-Wert des Chi-Quadrat-Tests.

4.2.2. Vergleich der mittels standardisierter Fragebögen erhobenen Ausgangswerte in beiden Studiengruppen

Die Massage- und Kontrollgruppe unterschieden sich, außer in der Skala „Anforderungen“ des PSQ, nicht signifikant hinsichtlich der ermittelten Fragebogendaten zu Beginn der Studie (siehe Tabelle 3). Die Patientinnen der Massagegruppe äußerten zum Studienbeginn signifikant höhere „Anforderungen“. Obwohl die anderen Unterschiede nicht signifikant sind, fällt bei näherer Betrachtung der Daten dennoch ein erhöhtes subjektives Stresserleben auf den anderen Skalen des PSQ, ein erhöhter „Ärger“ und eine tendenziell vermehrte „ängstliche Depressivität“ der Mammakarzinompatientinnen in der Massagegruppe gegenüber denjenigen in der Kontrollgruppe auf.

Eine anschließende Untersuchung zur Ursachenabklärung der signifikant unterschiedlichen Ausgangswerte im PSQ ergab, dass die vergleichsweise höhere Anzahl jüngerer Frauen in der Massagegruppe wahrscheinlich den signifikanten Unterschied der Ausgangswerte herbeigeführt hat. Es zeigte sich, dass die Frauen aus der Massage- und Kontrollgruppe unterhalb des 60. Lebensjahres deutlich höhere „Sorgen“, „Anspannungen“ und „Anforderungen“ äußerten als diejenigen oberhalb des 60. Lebensjahres.

| Fragebogen | Skalen | Massagegruppe (n=50) | Kontrollgruppe (n=36) | p-Wert |
|------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|
| SF-8 | Körperliche Schmerzen | 45,6 (9,5) | 47,8 (9,5) | 0,31 |
| | Körperliche Funktionsfähigkeit | 41,0 (9,5) | 43,9 (7,0) | 0,14 |
| | Körperliche Rollenfunktion | 42,4 (9,1) | 43,1 (7,6) | 0,73 |
| | Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | 43,0 (6,2) | 43,5 (4,8) | 0,68 |
| GBB | Gliederschmerzen | 46,4 (22,4) | 43,3 (21,5) | 0,53 |
| | Erschöpfung | 38,8 (25,3) | 36,9 (19,8) | 0,71 |
| QLQ-BR23 | Brustsymptome | 25,2 (22,6) | 36,1 (27,2) | 0,23 |
| | Armsymptome | 36,1 (27,2) | 34,9 (28,2) | 0,85 |
| | Nebenwirkungen der Tumortherapie | 29,6 (19,4) | 35,1 (16,7) | 0,18 |
| BSF | Ärger | 21,4 (21,7) | 14,4 (14,9) | 0,11 |
| | Ängstliche Depressivität | 26,8 (19,4) | 21,5 (15,1) | 0,18 |
| | Teilnahmslosigkeit | 8,8 (11,8) | 7,8 (11,4) | 0,71 |
| | Müdigkeit | 35,7 (21,7) | 29,4 (18,9) | 0,17 |
| | Gehobene Stimmung | 42,2 (24,5) | 44,9 (24,5) | 0,64 |
| | Engagement | 51,6 (17,5) | 56,3 (16,1) | 0,22 |
| PSQ | Anspannung | 48,3 (23,4) | 42,0 (19,0) | 0,19 |
| | Anforderung | 40,3 (23,9) | 29,3 (22,0) | 0,03 |
| | Sorgen | 40,4 (22,5) | 35,6 (17,7) | 0,29 |
| | Freude | 53,6 (24,1) | 58,9 (20,1) | 0,29 |

Tabelle 3: Basisdaten zu T1 der standardisierten Fragebögen in der Massage- und Kontrollgruppe (n=86).

Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Fragebogenskalen.

Zum Vergleich der Fragebogendaten des GBB und SF-8: siehe 4.2.4.

Zum Vergleich der Fragebogendaten des PSQ und BSF: Mittelwerte (Standardabweichungen) einer gesunden Vergleichsstichprobe:

PSQ: Anspannung 34 (21), Anforderung 36 (21), Sorgen 26 (20), Freude 62 (21) [126]

BSF: Ärger: 28,3 (22,3), Ängstliche Depressivität 20,5 (17,8), Teilnahmslosigkeit 26,8 (20,0), Müdigkeit 44,5 (23,8), Gehobenen Stimmung 42,3 (22,3), Engagement 51,5 (14,5) [116]

4.2.3. Vergleich der Ausgangswerte der Hormonkonzentrationen in beiden Studiengruppen

Hinsichtlich der Hormonkonzentrationen zum Studienbeginn fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Massage- und Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4).

| Hormone | Massagegruppe (n=16) | Kontrollgruppe (n=13) | p-Wert |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| Cortisolkonzentration ng/ml | 56,91 (34,46) | 46,79 (20,63) | 0,36 |
| Serotoninkonzentration ng/ml | 185,57 (77,28) | 144,67 (37,24) | 0,09 |

Tabelle 4: Basisdaten zu T1 der mittleren Hormonkonzentrationen in der Massage- und Kontrollgruppe (n=29)

4.2.4. Physische Beeinträchtigungen und Erschöpfung zum Studienbeginn bei den Mammakarzinompatientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung

Die Mammakarzinompatientinnen gaben im Vergleich zu den gleichaltrigen gesunden Frauen signifikant stärkere körperliche Beschwerden an (siehe Abbildung 5 und 6). Sowohl die „körperlichen Schmerzen“, als auch die „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Rollenfunktion“ waren deutlich beeinträchtigt und lagen unterhalb des altersangepassten Niveaus der Frauen aus der Normalbevölkerung. Die Studienteilnehmerinnen verspürten eine signifikant geringere „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (siehe Abbildung 5) und höhere „Erschöpfung“ (siehe Abbildung 6) als gesunde gleichaltrige Frauen.

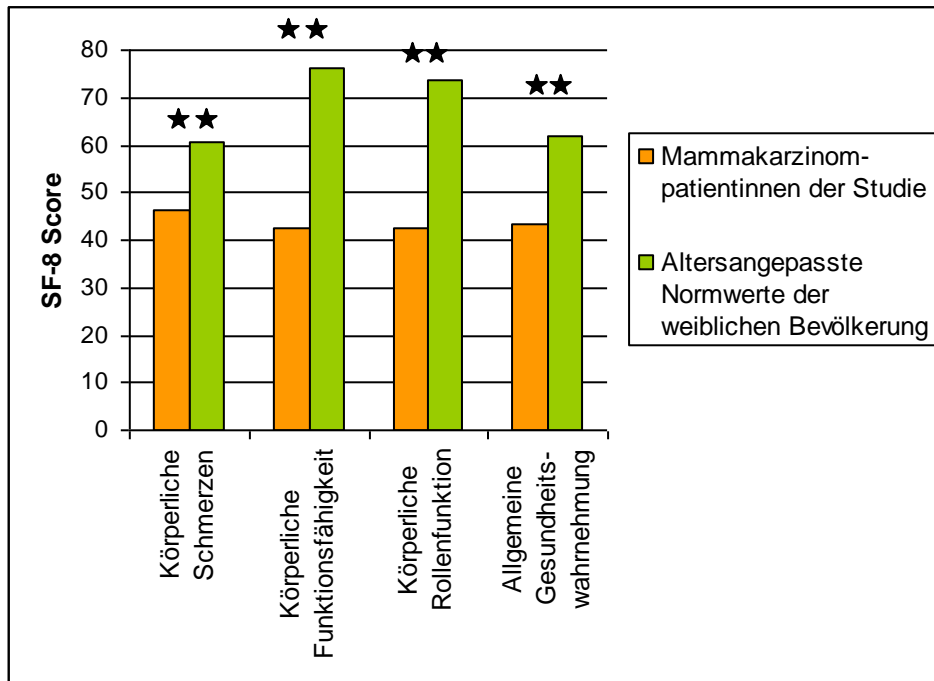


Abbildung 5: Vergleich der Mittelwerte der Fragebogenskalen des SF-8 der Studienteilnehmerinnen zu T1 und der altersangepassten Mittelwerte bei Frauen der Normalbevölkerung. Höhere Werte der SF-8 Skalen bedeuten eine geringere Schmerzen, eine bessere Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion und Gesundheitswahrnehmung. **p<0,001

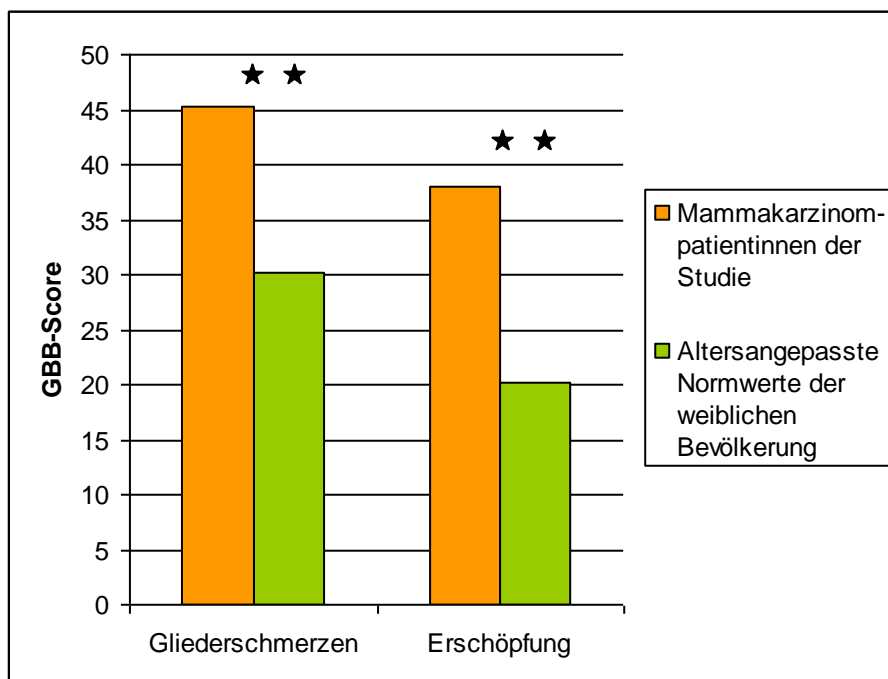


Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte der Fragebogenskalen des GBB der Studienteilnehmerinnen zu T1 und der altersangepassten Mittelwerte bei Frauen der Normalbevölkerung. Höhere Werte der GBB-Skalen bedeuten stärkere Schmerzen und eine höhere Erschöpfung. **p<0,001

4.3. Testung der Hypothesen

4.3.1. Die Effektivität der Massagetherapie auf die körperlichen Beschwerden

Die multivariate Analyse der körperlichen Beschwerden beinhaltete die Symptomkomplexe Schmerz (gemessen mit den „körperlichen Schmerzen“ des SF-8 und der Skala „Gliederschmerzen“ des GBB) und die mit der Mammakarzinom-erkrankung assoziierten Symptome („Brustsymptome“ und „Armsymptome“ des EORTC QLQ-BR23). Als Ergebnis der multivariaten Analyse zeigte sich eine signifikante Verringerung der körperlichen Beschwerden in der Massagegruppe am Ende des Interventionszeitraumes im Vergleich zur Kontrollgruppe (mittlere Differenz= -2,18; 95% Konfidenzintervall (KI): [-3,47 bis -0,89]; $p=0,001$). Die univariate Analyse der vier Einzelskalen mittels ANCOVA ergab, dass die Behandlungen mit klassischer Massagetherapie bei den Mammakarzinompatientinnen der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Reduktion der „körperlichen Schmerzen“ des SF-8, „Gliederschmerzen“ des GBB und „Brustsymptome“ des QLQ-BR23 jedoch nicht der „Armsymptome“ des QLQ-BR23 am Ende des Interventionszeitraumes geführt haben (siehe Tabelle 5). Dieser Massageeffekt hielt auch nach dem Ende der Intervention an, so dass sechs Wochen später in der Massagegruppe eine signifikante Reduktion der körperlichen Beschwerden in der multivariaten Analyse (mittlere Differenz= -1,48; KI: [-2,88 bis -0,08]; $p=0,038$) nachgewiesen werden konnte (siehe [116]). Dabei konnte auf den Einzelskalen nur eine anhaltende Verringerung der „körperliche Schmerzen“ in der Massagegruppe gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden (siehe Abbildung 7).

| Fragebogen | Skalen | Adjustierte Mittelwertsdifferenzen M-K [95% KI] | | p-Wert | |
|-------------------|-----------------------|--|----------------------------|---------------|-----------|
| | | T2 | T3 | T2 | T3 |
| SF-8 | Körperliche Schmerzen | 5,78 [2,58 bis 8,98] | 4,24 [0,88 bis 7,61] | 0,001 | 0,01 |
| GBB | Glieder-schmerzen | -7,11 [-13,56 bis -0,66] | -3,91 [-10,71 bis 2,98] | 0,03 | 0,25 |
| QLQ-BR23 | Armsymptome | -4,06 [-11,79 bis 3,67] | -1,81 [-11,32 bis 7,70] | 0,3 | 0,7 |
| | Brustsymptome | -7,97 [-15,67 bis -0,27] | -4,75 [-13,68 bis 4,19] | 0,04 | 0,29 |

Tabelle 5: Gruppenvergleiche zwischen Massagegruppe und Kontrollgruppe in Bezug auf die körperlichen Beschwerden.

Die Differenzen der Mittelwerte von Massagegruppe (M) und Kontrollgruppe (K) zu T2 (Ende des Interventionszeitraumes) und T3 (sechs Wochen nach dem Ende des Interventionszeitraumes) wurden mittels ANCOVA um die Ausgangswertsunterschiede adjustiert. 95% Konfidenzintervalle (KI) für diese Differenzen wurde berechnet. Negative Werte der Differenzen bedeuten niedrigere Mittelwerte in der Massagegruppe. Höhere Werte bedeuten eine bessere physische Funktion in der dargestellten Skala des SF-8. Niedrigere Werte in den zwei Skalen des QLQ-BR23 und der Skala des GBB bedeuten weniger Symptome.

Körperliche Schmerzen

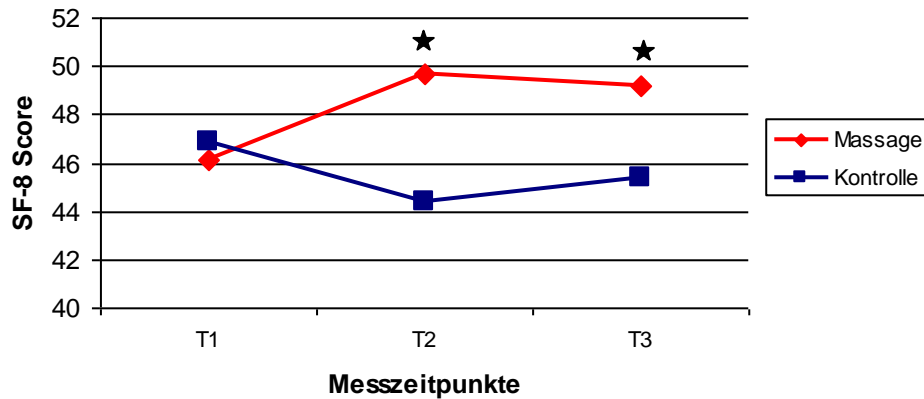


Abbildung 7: „Körperliche Schmerzen“ des SF-8. Für die Darstellung wurden die Mittelwerte zum Beginn der Studie (T1), Ende des Interventionszeitraumes (T2), sechs Wochen nach Ende des Interventionszeitraumes (T3) verwendet. Höhere Werte bedeuten eine bessere physische Funktion. * $p < 0,05$

4.3.2. Die Effektivität der Massagetherapie auf körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung im SF-8

Am Ende des Interventionszeitraumes gaben die Patientinnen der Massagegruppe eine signifikante Verbesserung der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ im Vergleich zur Kontrollgruppe an (siehe Tabelle 6 und Abbildung 8). Die „körperliche Funktionsfähigkeit“ nahm zwar durch die Massagetherapie zu, jedoch war der Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Auf der Skala „körperliche Rollenfunktion“ fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 6).

| Fragebogen | Skalen | Adjustierte Mittelwertsdifferenzen M-K [95% KI] | | p-Wert | |
|------------|-----------------------------------|---|---------------------------|--------|------|
| | | T2 | T3 | T2 | T3 |
| SF-8 | Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | 2,55 [0,39 bis 4,72] | -0,16 [-3,45 bis 3,13] | 0,02 | 0,92 |
| | Körperliche Funktionsfähigkeit | 2,65 [-0,43 bis 5,73] | -0,45 [-4,44 bis 3,56] | 0,09 | 0,82 |
| | Körperliche Rollenfunktion | 0,26 [-2,37 bis 2,89] | -2,5 [-6,14 bis 1,14] | 0,85 | 0,17 |

Tabelle 6. Gruppenvergleiche zwischen Massagegruppe und Kontrollgruppe in Bezug auf die Lebensqualität.

Die Differenzen der Mittelwerte von Massagegruppe (M) und Kontrollgruppe (K) zu T2 (Ende des Interventionszeitraumes) und T3 (sechs Wochen nach dem Ende des Interventionszeitraumes) wurden um die Ausgangswertsunterschiede adjustiert. 95% Konfidenzintervalle (KI) für diese Differenzen wurde berechnet. Positive Werte der Differenzen bedeuten höhere Mittelwerte in der Massagegruppe. Höhere Werte bedeuten eine bessere physische Funktion in den dargestellten Skalen des SF-8.

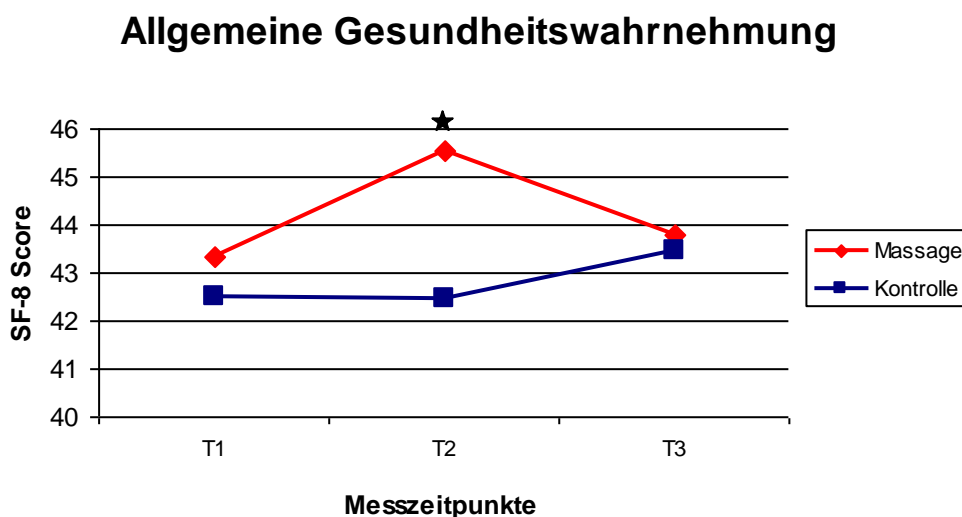


Abbildung 8: „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-8. Für die Darstellung wurden die Mittelwerte zum Beginn der Studie (T1), Ende des Interventionszeitraumes (T2), sechs Wochen nach Ende des Interventionszeitraumes (T3) verwendet. Höhere Werte bedeuten eine bessere physische Funktion. * $p < 0,05$

4.3.3. Die Effekte der Massagetherapie auf die Erschöpfung und die Nebenwirkungen der Tumortherapie

Die von den Patientinnen der Massagegruppe geäußerten Erschöpfungssymptome im GBB nahmen im Studienverlauf ab, wohingegen die Werte der Kontrollgruppe auf der Skala „Erschöpfung“ stabil blieben. Dabei verfehlte der Unterschied zwischen der Massage- und Kontrollgruppe zum Ende des Interventionszeitraumes (adjustierte mittlere Differenz= -6,8; KI: [-13,9 bis 0,3]; $p=0,06$) knapp das Signifikanzniveau. Da der Massageeffekt jedoch über das Ende des Interventionszeitraumes hinaus anhielt, erreichte der Gruppenunterschied sechs Wochen später mit einem p -Wert von 0,048 das Signifikanzniveau (adjustierte mittlere Differenz= -6,9; KI: [-13,7 bis -0,1]; siehe Abbildung 9).

Des Weiteren führte die Massagetherapie zu einer signifikanten Reduktion der „Nebenwirkungen der Tumortherapie“ im EORTC QLQ-BR23 (adjustierte mittlere Differenz= -6,9; KI: [-13,11 bis -0,72]; $p=0,029$) in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am Ende des Interventionszeitraumes, wobei insbesondere das Krankheitsgefühl durch die Massageanwendung gelindert werden konnte (siehe Abbildung 10).

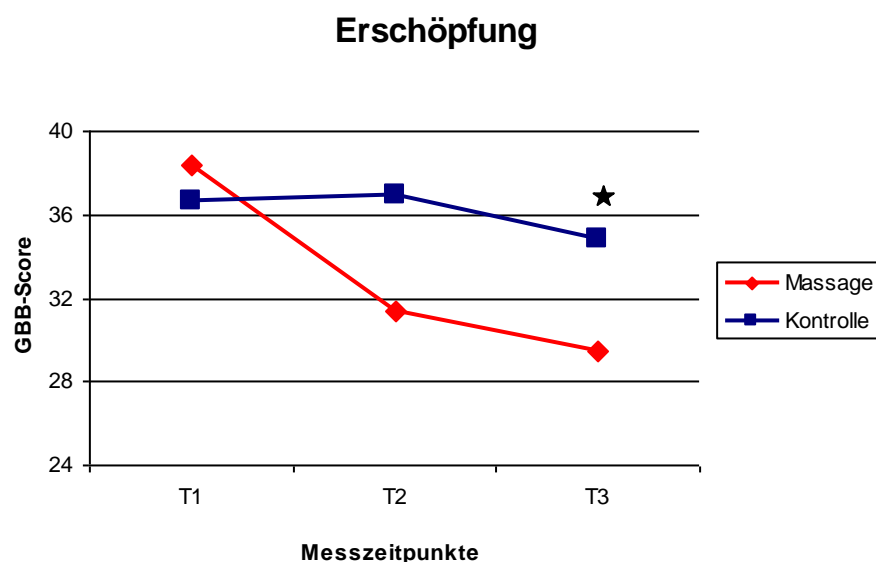


Abbildung 9: Gruppenvergleiche zwischen Massagegruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Skala „Erschöpfung“ des GBB. Für die Darstellung wurden die Mittelwerte zum Beginn der Studie (T1), Ende des Interventionszeitraumes (T2), sechs Wochen nach Ende des Interventionszeitraumes (T3) verwendet. Höhere Werte des GBB- Scores bedeuten ein stärkeres Erschöpfungsgefühl. * $p<0,05$

Nebenwirkungen der Tumorthherapie

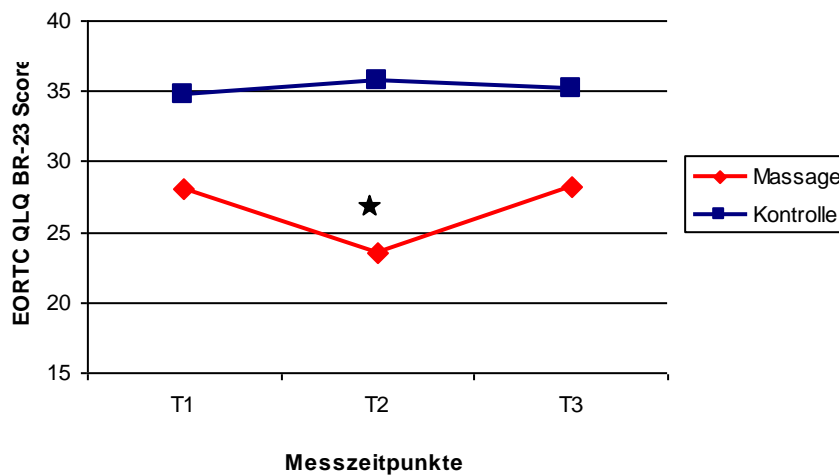


Abbildung 10: Gruppenvergleiche zwischen Massagegruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Skala „Nebenwirkungen der Tumorthherapie“ des EORTC QLQ BR-23. Für die Darstellung wurden die Mittelwerte zum Beginn der Studie (T1), Ende des Interventionszeitraumes (T2), sechs Wochen nach Ende des Interventionszeitraumes (T3) verwendet (adjustierte mittlere Differenz T3-T1= -2,0; KI: [-8,71 bis 4,65]; $p=0,55$). Höhere Werte bedeuten stärkere Symptome auf der Skala des EORTC QLQ-BR23. * $p<0,05$

4.3.4. Die Effektivität der klassischen Massagetherapie auf die Stimmung und der Einfluss des Therapeuten

In der Massagegruppe zeigte sich eine signifikante Stimmungsverbesserung am Ende des Interventionszeitraumes auf den Skalen „Ärger“ ($p=0,002$) und „Teilnahmslosigkeit“ ($p=0,009$) des BSF im Vergleich zur Kontrollgruppe. Jedoch hielt dieser Effekt der klassischen Massagetherapie nach dem Ende des Interventionszeitraumes nicht an, so dass sechs Wochen später kein signifikanter Gruppenunterschied mehr nachgewiesen werden konnte (siehe Tabelle 7). Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Massage- und Kontrollgruppe wurden bezüglich der „ängstliche Depressivität“ (siehe Abbildung 11), der „Müdigkeit“, des „Engagements“ und der „gehobenen Stimmung“ weder am Ende des Interventionszeitraumes noch sechs Wochen später gefunden.

Um zu überprüfen, ob die Interaktion zwischen Therapeut und Patientin einen Einfluss auf die Studienergebnisse bezüglich der Stimmungsstörungen hat, wurden die Mammakarzinompatientinnen der Massagegruppe, die von einer Therapeutin

kontinuierlich behandelt wurden mit denen, welche innerhalb des Interventionszeitraumes von wechselnden Therapeuten ihre Massagebehandlungen erhielten, verglichen. Dabei haben wir feststellen können, dass die Massageuntergruppe, die von einer Therapeutin behandelt wurde (n=34), eine signifikant stärkere Reduktion von "Müdigkeit", "Ärger", "ängstlicher Depressivität" (siehe Abbildung 11) und eine signifikant stärkere Verbesserung der "gehobenen Stimmung" zeigte als die Massageuntergruppe, die von wechselnden Therapeuten behandelt wurde (n=10) (siehe Tabelle 8).

Dieser Effekt eines einzelnen Therapeuten hat dazu geführt, dass in der Massageuntergruppe (n=34), die nur von einer Masseurin therapiert wurde, im Vergleich zur Kontrolluntergruppe der gleichen Zyklen (n=21) ein zusätzlicher signifikanter Unterschied auf der Skala "ängstliche Depressivität" (p=0,037) gefunden wurde (siehe Abbildung 11).

| Skalen des BSF | Adjustierte Mittelwertsdifferenzen M-K [95%KI] | | p-Wert | |
|-----------------------------|---|-------------------------|---------------|-----------|
| | T2 | T3 | T2 | T3 |
| Ärger | -9,36 [-15,30 bis -3,41] | - 2,88 [-8,89 bis 3,12] | 0,002 | 0,34 |
| Ängstliche Depressivität | -3,51 [-9,22 bis 2,20] | 0,18 [-5,14 – 5,51] | 0,22 | 0,95 |
| Teilnahmslosigkeit | -5,55 [-9,69 bis -1,40] | 2,05 [-1,94 bis 6,04] | 0,009 | 0,31 |
| Müdigkeit | -2,92 [-9,06 bis 3,22] | -4,89 [-11,46 bis 1,68] | 0,35 | 0,14 |
| Engagement | -3,40 [-10,07 bis 3,28] | -2,60 [-10,66 bis 5,45] | 0,31 | 0,52 |
| Gehobene Stimmung | 1,14 [-6,09 bis 8,37] | -1,36 [-9,79 bis 7,07] | 0,75 | 0,75 |

Tabelle 7: Vergleich Massage- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Stimmungszustände.

Die Differenzen der Mittelwerte von Massagegruppe (M) minus Kontrollgruppe (K) zu T2 (Ende des Interventionszeitraumes) und T3 (sechs Wochen nach Ende des Interventionszeitraumes) wurden mittels ANCOVA um die Ausgangswertunterschiede adjustiert. 95% Konfidenzintervalle (KI) für diese Differenzen wurde berechnet. Höhere Werte bedeuten eine bessere gehobene Stimmung und Engagement sowie stärkeren Ärger, Teilnahmslosigkeit, Müdigkeit und ängstliche Depressivität in den dargestellten Skalen des BSF.

| Skalen des BSF | Adjustierte Mittelwertsdifferenzen T2 [95%KI] | p-Wert |
|--------------------------|--|---------------|
| Müdigkeit | - 8,49 [-15,98 bis -1,00] | 0,03 |
| Ärger | - 9,58 [- 17,62 bis -1,55] | 0,02 |
| Ängstliche Depressivität | - 10,99 [-18,84 bis -3,14] | 0,007 |
| Teilnahmslosigkeit | -2,02 [-7,74 bis 3,70] | 0,48 |
| Engagement | 2,14 [-8,25 bis 12,53] | 0,68 |
| Gehobene Stimmung | 12,66 [2,52 bis 22,80] | 0,016 |

Tabelle 8: Vergleich der Patientinnen der Massagegruppe, welche von einem Therapeuten (n=34) mit denjenigen, welche von wechselnden Therapeuten (n=10) behandelt wurden.

Die Differenzen der mittleren Skalenwerte zu T2 und T3 von Patienten, die von einer Therapeutin behandelt wurden und derjenigen, die von wechselnden Therapeuten behandelt wurden. Die Differenzen wurden mittels ANCOVA um die Ausgangswertunterschiede adjustiert. Negative Differenzen bedeuten niedrigere Skalenwerte in der Gruppe, die von einem Therapeuten behandelt wurde. 95% Konfidenzintervalle (KI) für diese Differenzen wurde berechnet. Höhere Werte bedeuten eine bessere gehobene Stimmung und Engagement sowie stärkeren Ärger, Teilnahmslosigkeit, Müdigkeit und ängstliche Depressivität in den dargestellten Skalen des BSF.

Der Einfluss des Therapeuten dargestellt anhand der Skala „ängstliche Depressivität“

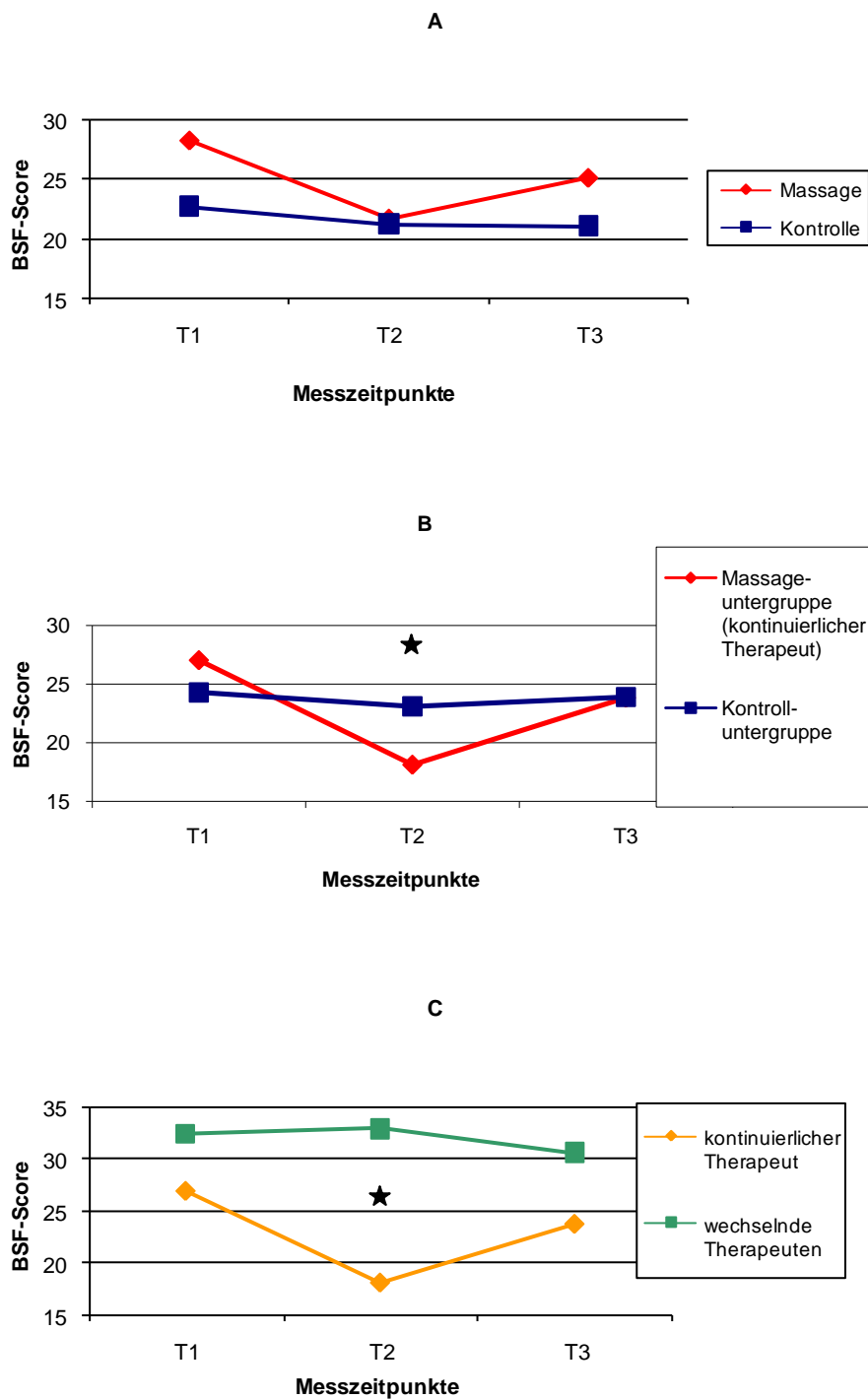


Abbildung 11: „Ängstliche Depressivität“ des BSF. **A** Gruppenvergleich zwischen Massagegruppe und Kontrollgruppe. **B** Gruppenvergleich zwischen Massageuntergruppe (n=34), die von einem Therapeuten kontinuierlich behandelt wurde und Kontrolluntergruppe der gleichen Zyklen (n=21), **C** Gruppenvergleich zwischen der Massageuntergruppe, welche von einem Therapeuten (n=34) und derjenigen, welche von wechselnden Therapeuten (n=10) behandelt wurde. Für die Darstellung wurden die Mittelwerte zu Studienbeginn (T1), Ende des Interventionszeitraumes (T2), sechs Wochen nach Ende des Interventionszeitraumes (T3) verwendet. Höhere Werte bedeuten stärkere Depressivität. *p<0,05

4.3.5. Die Wirkung der Massage auf das subjektive Stresserleben

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Massage- und Kontrollgruppe am Ende des Interventionszeitraumes (T2) und sechs Wochen später in allen vier Skalen des PSQ (Abbildungen 12-15).

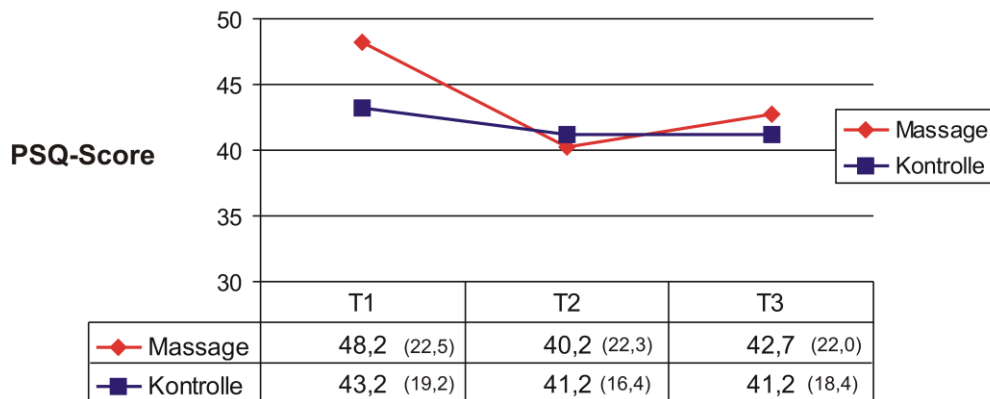
Aus der Abbildung 12 wird deutlich, dass sich die von den Patientinnen der Massagegruppe geäußerte „Anspannung“ während des Interventionszeitraumes reduzierte. Dies führte jedoch aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte der Massage- und Kontrollgruppe nur dazu, dass der Mittelwert der Massagegruppe auf das Niveau der Kontrollgruppe gefallen ist. Auf der Skala „Anforderungen“ wurden schon zum Beginn der Studie signifikant höhere Werte in der Massagegruppe als in der Kontrollgruppe angegeben, dieser Unterschied blieb, trotz Annäherung der beiden Gruppen, auch am Ende des Interventionszeitraumes bestehen.

Bei der Betrachtung der grafischen Abbildungen 14,15 ist auffällig, dass das subjektive Stresserleben auf den Skalen „Sorgen“ und „Freude“ im Interventionszeitraum in beiden Gruppen gleichermaßen abgenommen hat, wodurch fast parallele Kurvenverläufe in den Abbildungen 14 und 15 zu beobachten sind.

Aufgrund der signifikant unterschiedlichen Ausgangswerte im PSQ wurde zusätzlich ein gepaarter t-test innerhalb der Gruppen durchgeführt, um den Interventionseffekt über die Zeit beurteilen zu können. Der Vorher- Nachher- Vergleich innerhalb der Massagegruppe zeigte eine signifikante Verbesserung des subjektiven Stresserlebens in allen vier Skalen des PSQ („Anspannung“ $p=0,001$; „Anforderungen“ $p=0,045$; „Sorgen“ $p=0,000$; „Freude“ $p=0,017$) am Ende des Interventionszeitraumes im Vergleich zum Studienbeginn. Innerhalb der Kontrollgruppe ergab der Vorher- Nachher- Vergleich zwischen dem Ende des Interventionszeitraumes und dem Studienbeginn jedoch ebenfalls eine signifikante Abnahme der Sorgen ($p=0,028$).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Frauen in der Massagegruppe zu Beginn der Studie ihr Leben subjektiv stress- und belastungsreicher erlebt haben als die Frauen in der Kontrollgruppe und dass die Studienteilnahme zu einer Verringerung der persönlichen Stresswahrnehmung in beiden Gruppen geführt hat.

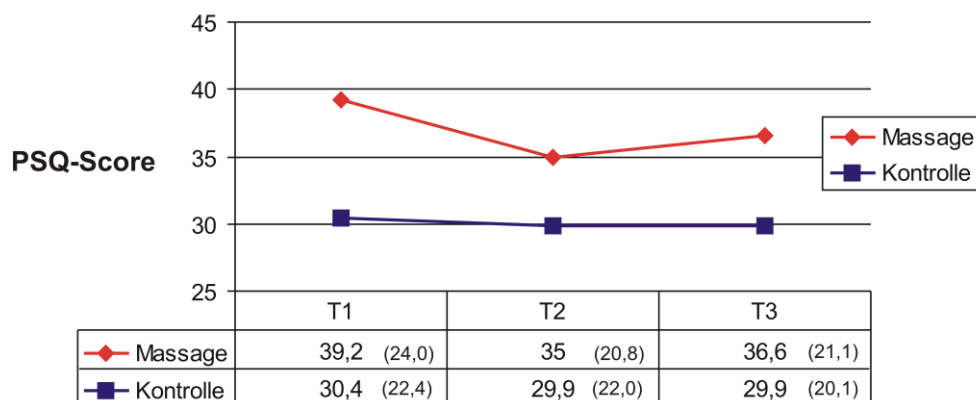
Anspannung



Messzeitpunkte

Abbildung 12: Vergleich Massage- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Skala „Anspannung“ des PSQ. Dargestellt sind Mittelwerte (in Tabelle mit Standardabweichungen) zu Beginn (T1), am Ende des Interventionszeitraumes (T2) und sechs Wochen danach (T3). Niedrigere Werte bedeuten ein geringeres subjektives Stresserleben.

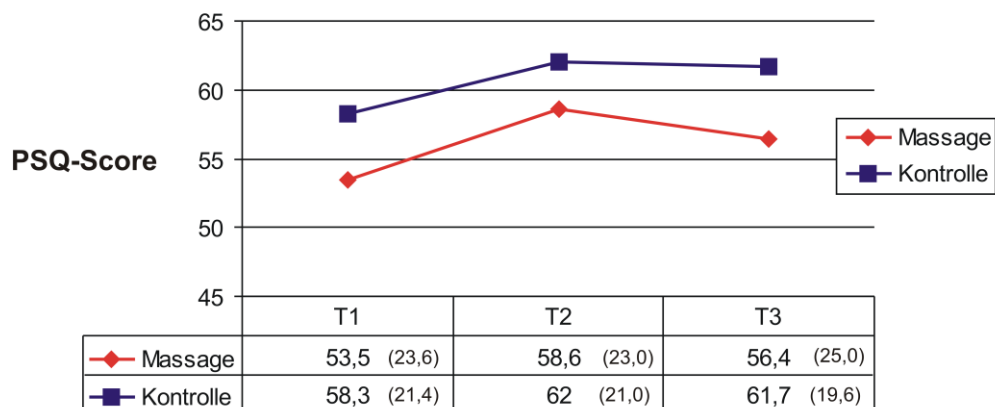
Anforderungen



Messzeitpunkte

Abbildung 13: Vergleich Massage- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Skala „Anforderungen“ des PSQ. Dargestellt sind Mittelwerte (in Tabelle mit Standardabweichungen) zu Beginn (T1), am Ende des Interventionszeitraumes (T2) und sechs Wochen danach (T3). Niedrigere Werte bedeuten ein geringeres subjektives Stresserleben.

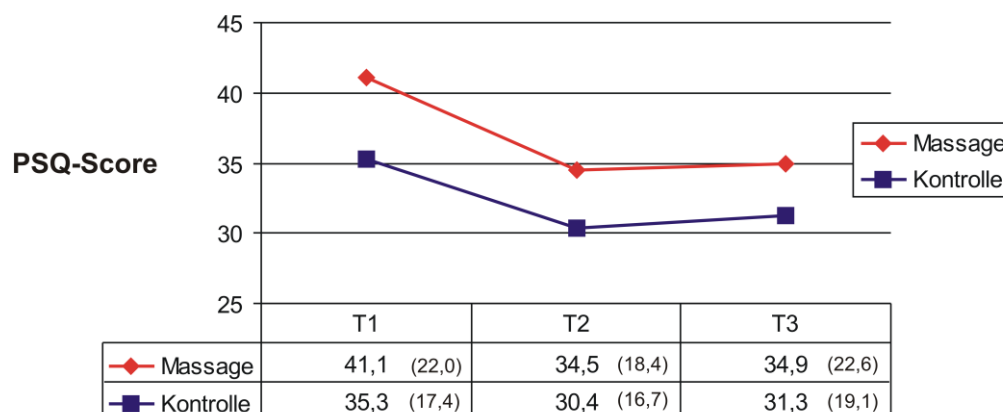
Freude



Messzeitpunkte

Abbildung 14: Vergleich Massage- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Skala „Freude“ des PSQ. Dargestellt sind Mittelwerte (in Tabelle mit Standardabweichungen) zu Beginn (T1), am Ende des Interventionszeitraumes (T2) und sechs Wochen danach (T3). Höhere Werte bedeuten ein geringeres subjektives Stresserleben.

Sorgen



Messzeitpunkte

Abbildung 15: Vergleich Massage- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Skala „Sorgen“ des PSQ. Dargestellt sind Mittelwerte (in Tabelle mit Standardabweichungen) zu Beginn (T1), am Ende des Interventionszeitraumes (T2) und sechs Wochen danach (T3). Niedrigere Werte bedeuten ein geringeres subjektives Stresserleben.

4.3.6. Der Einfluss der Massage auf den Cortisol- und Serotoninspiegel

Am Ende des Interventionszeitraumes verringerte sich der Cortisolspiegel signifikant in der Massagegruppe (n=16) im Vergleich zu dem Beginn der Studie ($p=0,03$). Sechs Wochen später stieg der Cortisolspiegel jedoch wieder auf das Ausgangsniveau an. In der Kontrollgruppe (n=13) zeigten sich demgegenüber keine Veränderungen (Abbildung 16).

Der Serotoninspiegel veränderte sich weder in der Massage- noch in der Kontrollgruppe signifikant im gesamten Studienverlauf (siehe Abbildung 17).

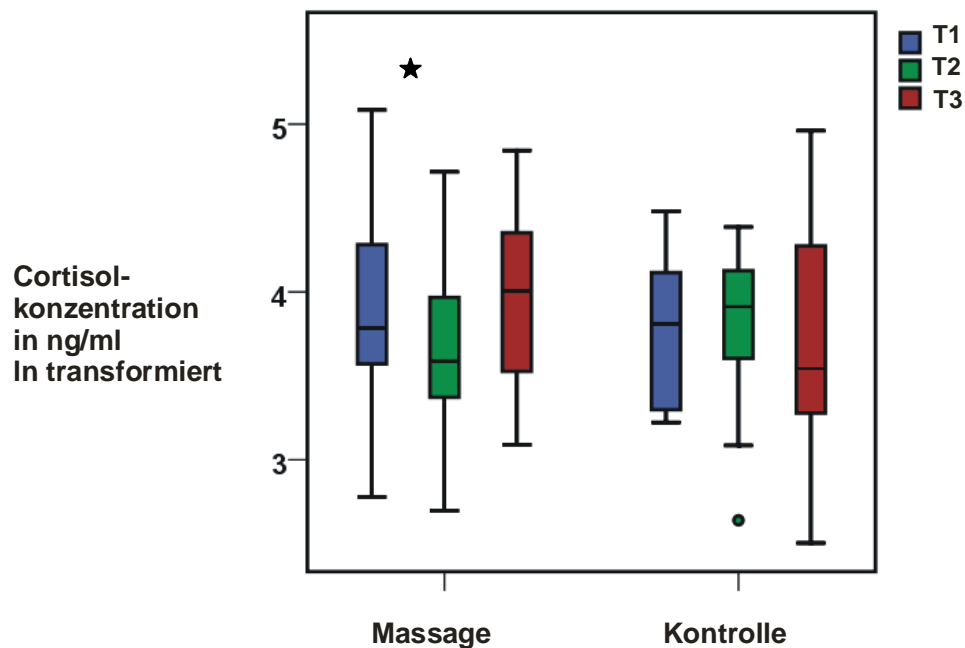


Abbildung 16: Es sind die Medianwerte der logarithmisch (ln) transformierten Cortisolkonzentrationen zum Studienbeginn (T1), zum Ende des Interventionszeitraumes (T2) und sechs Wochen danach (T3) in der Massage- und Kontrollgruppe dargestellt. * $p<0,05$

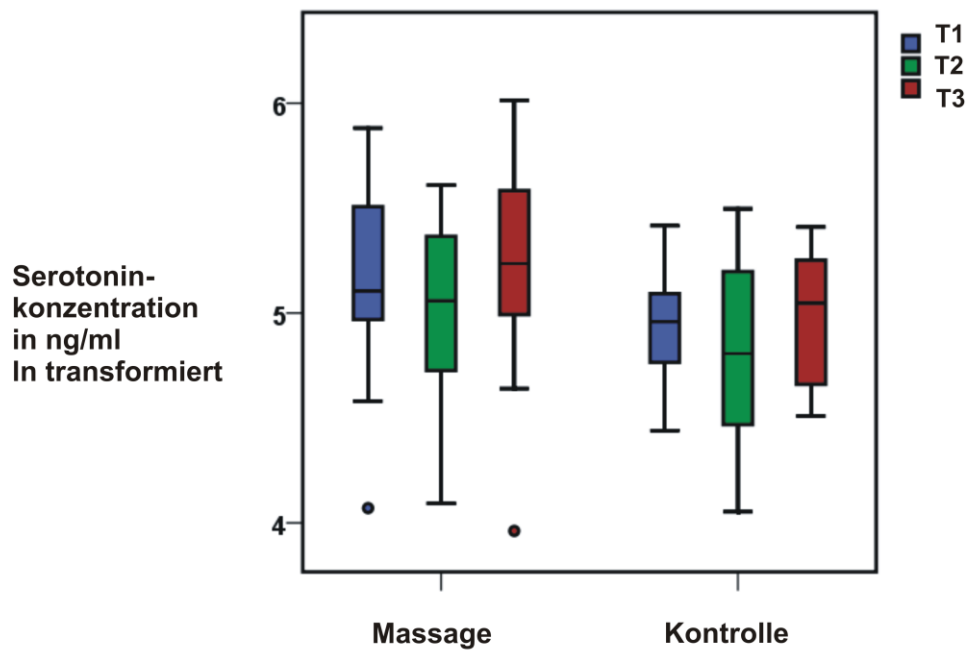


Abbildung 17: Es sind die Medianwerte der logarithmisch (ln) transformierten Serotoninkonzentrationen zum Studienbeginn (T1), zum Interventionsabschluss (T2) und sechs Wochen danach (T3) in beiden Gruppen dargestellt.

4.3.7. Responder und Non-Responder

Die Patientinnen der Massagegruppe, bei denen eine Blutentnahme durchgeführt wurde, wurden wie unter Punkt 3.5. beschrieben in PSQ- Responder und PSQ- Non-Responder bzw. BSF-Responder und BSF- Non- Responder unterteilt. Damit sollte überprüft werden, ob sich die Cortisol- und Serotoninkonzentrationsveränderungen während des Interventionszeitraumes der als Responder definierten Patientinnen von denjenigen, welche als Non-Responder definiert wurden, unterscheiden. Wir definierten diejenigen Mammakarzinompatientinnen als Responder, die in zwei oder vier Skalen des PSQ oder BSF eine 20%ige Verbesserung nach der Massagetherapie nachweisen konnten und diejenigen, die dieses Kriterium nicht erfüllen, als Nonresponder (siehe Tabelle 9 und 10). Während sich die PSQ-Responder und PSQ-Non-Responder im PSQ Ausgangswert unterschieden (Tabelle 9) fanden sich entsprechende Differenzen bei den BSF-Respondern und BSF-Non-Respondern nicht (Tabelle 10).

Beim Vergleich der PSQ-Responder mit den PSQ- Non- Respondern fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Veränderungen der Cortisolkonzentration während des Interventionszeitraumes ($p=0,25$). Aus der Abbildung 18 wird dennoch ersichtlich,

dass sich bei den PSQ Respondern tendenziell ein stärkerer Abfall der Cortisolkonzentration als bei den Non-Respondern zeigte. Bei der Betrachtung der Ausgangswerte der PSQ Responder und Non-Responder wird deutlich, dass die PSQ-Responder insbesondere auf den Skalen „Anforderungen“ und „Sorgen“ deutlich höhere Werte zum Studienbeginn aufwiesen als die PSQ-Non-Responder (siehe Tabelle 9). Die Veränderungen der Serotoninkonzentration während des Interventionszeitraumes unterschieden sich fast signifikant ($p= 0,056$) zwischen den BSF-Respondern und BSF-Non-Respondern. Die Abbildung 19 zeigt, dass die Serotoninkonzentration der BSF-Non-Responder während des Interventionszeitraumes abfällt, wohingegen bei den BSF-Respondern eine Serotoninkonzentrationszunahme zu verzeichnen war.

| Fragebogen | Skalen | | T1 | T2 |
|------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
| PSQ | Anforderung | Responder | 40,67 (23,40) | 34,00 (23,40) |
| | | Non-Responder | 24,45 (9,11) | 23,33 (8,17) |
| | Anspannung | Responder | 43,33 (23,15) | 28,67 (20,86) |
| | | Non-Responder | 36,67 (19,21) | 34,45 (10,68) |
| | Freude | Responder | 58,00 (22,89) | 66,00 (22,32) |
| | | Non-Responder | 66,67 (21,50) | 63,33 (23,0) |
| | Sorgen | Responder | 43,34 (20,91) | 34,67 (11,68) |
| | | Non-Responder | 27,78 (15,44) | 25,56 (16,56) |

Tabelle 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der PSQ-Responder (n=10) und PSQ-Non-Responder (n=6)

| Fragebogen | Skalen | | T1 | T2 |
|------------|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| BSF | Ärger | Responder | 21,25 (11,88) | 6,25 (6,94) |
| | | Non-Responder | 18,13 (22,35) | 10,00 (12,25) |
| | Ängstliche Depressivität | Responder | 22,50 (14,14) | 12,50 (7,56) |
| | | Non-Responder | 21,88 (11,32) | 17,86 (13,50) |
| | Müdigkeit | Responder | 31,88 (9,98) | 18,13 (13,08) |
| | | Non-Responder | 27,50 (19,64) | 19,29 (16,69) |
| | Teilnahms- losigkeit | Responder | 9,38 (13,48) | 4,38 (8,63) |
| | | Non-Responder | 10,63 (16,13) | 7,86 (11,85) |
| | Engagement | Responder | 50,00 (16,48) | 61,25 (12,17) |
| | | Non-Responder | 55,00 (24,50) | 57,86 (22,70) |
| | Gehobene Stimmung | Responder | 44,38 (13,74) | 64,38 (16,35) |
| | | Non-Responder | 51,88 (26,85) | 59,29 (24,40) |

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der BSF-Responder (n=8) und BSF-Non-Responder (n=8)

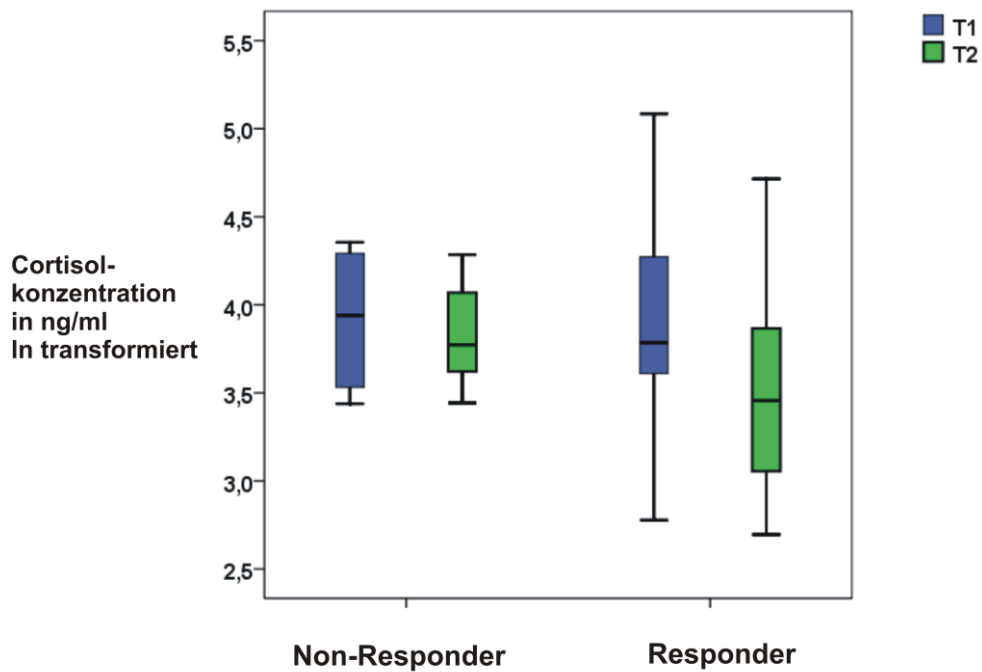


Abbildung 18: Es sind die Medianwerte der logarithmisch (ln) transformierten Cortisolkonzentrationen zum Studienbeginn (T1) und zum Ende des Interventionszeitraumes (T2) der PSQ-Responder und der PSQ-Non-Responder dargestellt.

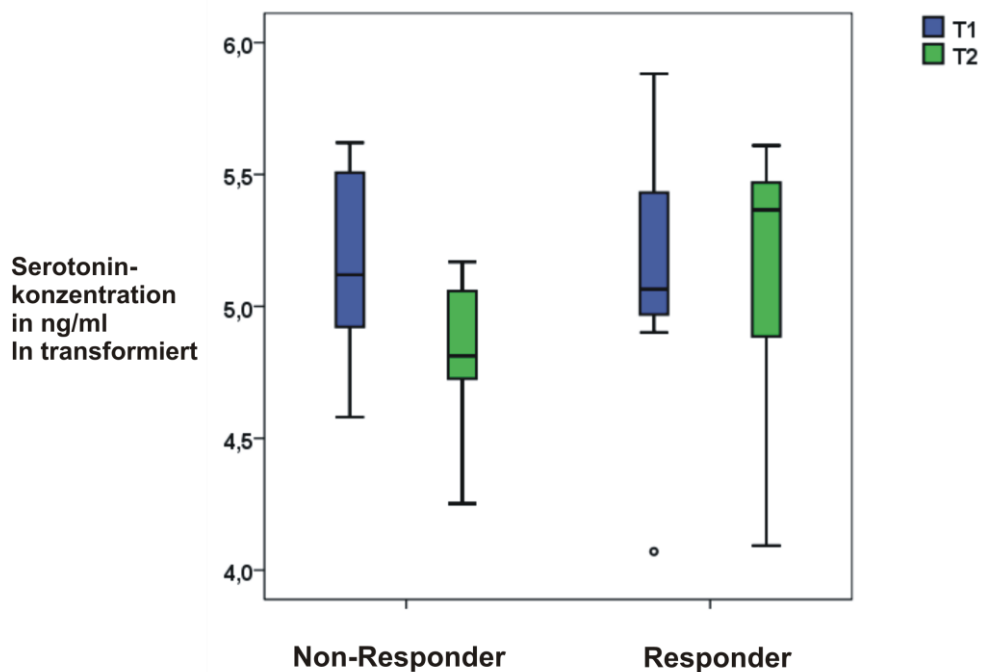


Abbildung 19: Es sind die Medianwerte der logarithmisch (ln) transformierten Serotoninkonzentrationen zum Studienbeginn (T1) und zum Interventionsende (T2) der BSF-Responder und der BSF-Non-Responder dargestellt.

4.4. Nebenwirkungen der Massagetherapie

Folgende Nebenwirkungen wurden von drei Patientinnen während der Massagetherapie angegeben: Schmerzen im behandelten Areal (2x) und erhöhter Blutdruck (1x). Alle Nebenwirkungen waren selbstlimitierend und bestanden maximal 2 Tage.

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Studie war es, die Effektivität der klassischen Massagetherapie bei Mammakarzinompatientinnen mit Erstdiagnose in einer randomisierten, kontrollierten Studie zu untersuchen. Dabei wurde eine kurz- und längerfristige Reduktion der körperlichen Beschwerden und eine anhaltende schmerzlindernde Wirkung der Massagetherapie nachgewiesen. Des Weiteren fand sich eine Überlegenheit der Massagetherapie gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich der Stimmungsverbesserung am Ende der Interventionsperiode jedoch nicht sechs Wochen nach Abschluß der Interventionsphase. Dabei zeigte sich, dass die Massagewirkung auf die Stimmung durch die durchgehende Behandlung von einem Therapeuten im Vergleich zur Therapie durch wechselnde Physiotherapeutinnen noch gesteigert werden kann. Interessanterweise fand sich eine signifikante langfristige Verringerung der Erschöpfungssymptome in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dagegen konnte kein Unterschied in der subjektiven Stresswahrnehmung zwischen der Massage- und Kontrollgruppe gefunden werden. Dennoch zeigte sich innerhalb der Massagegruppe am Ende des Interventionszeitraumes im Vergleich zum Beginn der Studie eine signifikante Senkung des subjektiven Stresserlebens und ein signifikanter Abfall der Cortisolkonzentration. Diese Verringerung des Cortisolspiegels war zwar bei den PSQ-Responderinnen größer als bei den PSQ-Non-Responderinnen, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus ergab die Analyse der Serotoninkonzentrationen keinen Unterschied zwischen der Massage- und Kontrollgruppe bzw. dem Ende des Interventionszeitraumes und dem Beginn der Studie innerhalb der Massagegruppe. Die zusätzliche Untersuchung der Serotoninkonzentrationsveränderungen bei den BSF-Respondern im Vergleich zu den BSF-Non-Respondern zeigte einen tendentiellen Unterschied. Dabei fand sich bei den BSF-Respondern ein Serotoninanstieg, wohingegen sich bei den BSF-Non-Respondern ein Serotoninabfall demonstrieren ließ.

5. Diskussion

5.1. Wirksamkeit der klassischen Massage auf die subjektive Schmerzwahrnehmung und die brustkrebsspezifischen Symptome im Arm- und Brustbereich

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass die klassische Massagetherapie effektiv die körperlichen Beschwerden von Mammakarzinompatientinnen kurz- und längerfristig lindern kann. Insbesondere konnten die körperlichen Schmerzen signifikant reduziert werden. Interessant ist, dass auch die mit der Mammakarzinomkrankung verbundenen Symptome im Bereich der betroffenen Brust wie „Hypersensibilität“, „Schwellungsneigung“ und „Schmerz“ durch die Massagebehandlung signifikant verringert werden konnten. Bezüglich der brustkrebsspezifischen „Symptome im Armbereich“ („Schwellung“ und „Schmerzen im Arm“, „Abduktionsbewegung in der betroffenen Schulter“) konnte keine signifikante Wirkung nachgewiesen werden. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass die Wirksamkeit der klassischen Massage auf die Beweglichkeit und damit die Verbesserung der Abduktionsbewegung im betroffenen Schultergelenk eingeschränkt ist (siehe 5.2). Eine Verringerung der Itemsausprägung „Schwellung im Arm- und Handbereich“ war durch den Studienausschluss von Patientinnen mit Armlymphödem nahezu ausgeschlossen. Erwähnt werden sollte, dass auch keine Zunahme der Schwellungsneigung während der Massagebehandlung beobachtet wurde.

Wie wichtig die Behandlung der körperlichen Beschwerdesymptomatik ist, verdeutlichen die Ergebnisse von Arndt et al. [12], die ein Jahr nach der Diagnosestellung Mammakarzinom von anhaltenden Schmerzen bei den befragten Frauen berichteten. Die vorliegenden Studienergebnisse belegen die von Arndt et al. [12] gefundenen Ergebnisse. Der Vergleich der „körperlichen Schmerzen“ und „Gliederschmerzen“ der Mammakarzinompatientinnen zu Studienbeginn mit der Normstichprobe gesunder Frauen des gleichen Alters ergab, dass die Studienpatientinnen hochsignifikant stärkere Schmerzen wahrnehmen. Diese Ergebnisse legen eine Chronifizierung der Schmerzsymptomatik nahe. Dabei können verschiedene Faktoren sich begünstigend auf die anhaltende Schmerzsymptomatik auswirken: z.B. Schonhaltungen, Vermeidung von Belastungen, Fehlhaltungen mit begleitendem Muskelhypertonus und sich ausbildenden Triggerpunkten. Auch sind psychopathologische Komorbiditäten, fehlende

Copingstrategien, primärer und sekundärer Krankheitsgewinn und andere soziale Faktoren zu berücksichtigen. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, die anhaltende körperliche Beschwerdesymptomatik frühzeitig zu behandeln, um den sich aus den verschiedenen Faktoren zusammensetzenden Circulus vitiosus zu durchbrechen. Umso interessanter ist die Fragestellung, ob die klassische Massage eine geeignete Therapieoption darstellen kann, welches im Anschluss diskutiert werden soll.

Die sich in der vorliegenden Studie gezeigte schmerzreduzierende Wirkung der Massagetherapie belegen auch andere Studien, die mit Patienten unterschiedlicher Erkrankungen z.B. chronischen Rückenschmerzen [76;77], Apoplex [87], Fibromyalgie [82] durchgeführt wurden. Auch Untersuchungen bei onkologischen Patienten zeigen eine kurzfristige Schmerzlinderung nach der Massagetherapie auf der visuellen Analogskala oder numerischen Ratingskala [102-104;106-111;115]. Viele dieser Studien fanden eine Schmerzreduktion während der Strahlen- und Chemotherapie [103;104;108;109]. Dabei wurde oft die Wirkung der Massage bei onkologischen Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium in der Palliativmedizin untersucht [104;108;109;115]. Eine Verringerung der Schmerzwahrnehmung zeigte sich nicht nur bei der Anwendung der klassischen Massage, sondern auch nach der Applikation der Fußreflexzonenbehandlung [103;106;107;110]. Neben dem Vergleich der Massagetherapie mit der medizinischen Standardtherapie oder Ruhebedingungen untersuchten Kutner et al. [115] in ihrer Studie den Effekt der Massagetherapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung. Sie fanden eine signifikante kurzfristige Schmerzreduktion nach der Massagetherapie bei Patienten mit fortgeschrittener, metastasierter Tumorerkrankung. Diese Wirkung der Massagetherapie unterstützen nicht nur Studienergebnisse bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen, sondern auch die speziell bei Mammakarzinompatientinnen durchgeführte Studie von Hernandez-Reif et al. [102;129], die eine kurzfristige Schmerzreduktion nach der Massage zeigte. Anzumerken ist, dass einige Studien bei onkologischen Patienten nur den Kurzeiteffekt der einzelnen Massageanwendung und nicht den kumulativen Effekt über den Zeitraum von mehreren Behandlungen untersuchten [112;130]. Daraus resultierten große Schwankungen zwischen den einzelnen Massagesitzungen in den Prä/Post-Differenzen der Schmerzintensitäten im Verlauf der gesamten Behandlungsphase. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der ersten Massagebehandlung im Vergleich zu den letzten Massageanwendungen eine stärkere Schmerzreduktion erzielt werden kann, da die schon erreichten niedrigen Ausgangswerte für die Schmerzstärke vor den letzten

Massagebehandlungen eine Limitierung des Massageeffektes bedingen. In der Folge führte dies zu signifikanten Ergebnissen nach den ersten beiden Behandlungen, die im späteren Verlauf nicht belegt werden konnten. Des Weiteren gibt es kaum Untersuchungen, die den anhaltenden Massageeffekt bei onkologischen Patienten nach Interventionsabschluss überprüften. Kutner et al. [115] untersuchten die Wirkung der Massagetherapie auf die Schmerzwahrnehmung 1,5 Wochen nach Interventionsende und fanden keine signifikanten Unterschiede. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass Kutner et al. [115], im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, onkologische Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und anhaltenden Schmerzen untersuchten. Die vorliegende Studie ist unserem Wissen nach die Erste, welche die Wirksamkeit der Massagetherapie bei onkologischen Patienten sechs Wochen nach dem Ende des Interventionszeitraumes untersuchte und dabei erstmalig eine längerfristige Senkung der Schmerzwahrnehmung nachweisen konnte. Eine langfristige Reduktion des Schmerzempfindens wurde bisher nur bei chronischen Rückenschmerzpatienten nach der Anwendung der Massagetherapie gefunden [76;77].

Diesen schmerzlindernden Massageeffekt erklären verschiedene Autoren über eine Desensibilisierung der Schmerzrezeptoren [75;82], eine deszendierende Hemmung und die Gate-Control-Theorie [72;73;85]. Über eine verstärkte Aktivität deszendierender Bahnen aus den Raphe-Kernen und dem periaquäduktalen Grau sowie der dadurch hervorgerufenen Freisetzung von Serotonin und endogenen Opioidpeptiden (Endorphine, Enkephaline) wäre eine Verringerung der Schmerzwahrnehmung denkbar [72;92]. Außerdem werden eine gesteigerte lokale Mikrozirkulation und eine Verbesserung des Muskelstoffwechsels als Erklärung für die schmerzlindernde Massagewirkung herangezogen. Des Weiteren induzieren die Manipulationen an Muskeln und Faszien Mechanorezeptorstimulationen, die wahrscheinlich die neuronale Aktivität auf segmentaler Rückenmarksebene beeinflussen [75]. Durch die Modulierung neuronaler Transmissionen ist eine Einflussnahme auf die Aktivität der subkortikalen Nuclei und des limbischen Systems denkbar [75], womit ein Einfluss auf die affektive und emotionale Komponente des Schmerzerlebens vorstellbar wäre. Die lokalen biochemischen Veränderungen [75], die Detonisierung der Muskulatur [74] und die Abnahme von Verklebungen des Bindegewebes können ebenfalls zur Verringerung der körperlichen Beschwerdesymptomatik beitragen. Die Linderung der „geschwollenen“, „schmerzhaften“ und „überempfindlichen“ Symptome im Brustbereich kann beispielsweise durch eine vermehrte Vagusaktivität, Reduktion der Triggerpunkte und

erhöhte Resorptionsfähigkeit durch die Massagebehandlung erklärt werden [116]. Insgesamt können zwar nur Vermutungen zu den Mechanismen der schmerzlindernden Wirkung der Massagetherapie angestellt werden, an deren Effektivität auf diesem Gebiet bestehen jedoch kaum noch Zweifel. Dies wird durch die vorliegenden Studienergebnisse bestätigt. Darüber hinaus konnten die vorliegenden Studienergebnisse erstmals zeigen, dass die Wirksamkeit der Massagetherapie hinsichtlich der Linderung körperlicher Beschwerden auch sechs Wochen nach Therapieabschluss noch nachweisbar war.

5.2. Wirkung der klassischen Massage auf körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion und allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Die klassische Massage verbesserte signifikant die „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ der Mammakarzinompatientinnen am Ende des Interventionszeitraumes, wobei dieser Effekt sechs Wochen nach dem Interventionsabschluss nicht mehr nachweisbar war.

Soden et al. [112], Corner et al. [108] und Wilkie et al. [130] untersuchten den Effekt der Massagetherapie auf die Lebensqualität onkologischer Patienten mittels Rotterdam Symptom Checklist (RSCL), Quality of life and Symptom Distress Scale von Holmes and Dickerson (QoL- and SDS von HD) und Graham`s Quality of life tool. Alle drei Studien [108;112;130] konnten keine signifikante Wirkung der Massagetherapie auf die Lebensqualität von Tumorpatienten nachweisen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist darauf zu achten, dass in den von Soden et al. [112] und Wilkie et al. [130] durchgeführten Studien sich die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in einem fortgeschrittenen Tumorstadium ihrer Erkrankung befunden haben. Aufgrund der sehr unterschiedlichen onkologischen Krankheitsstadien und der sich unterscheidenden Fragebögen sind die Studienergebnisse von Soden et al. [112] und Wilkie et al. [130] mit denen der vorliegenden Studie nur begrenzt vergleichbar.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Massage- und Kontrollgruppe in den SF-8 Skalen „körperliche Rollenfunktion“ und „körperliche Funktionsfähigkeit“ gefunden werden. Dennoch konnte eine tendenzielle Zunahme der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ nach den Massagebehandlungen beobachtet werden. Die Effektstärke der Massagetherapie reichte jedoch bei der

vorliegenden Patientenzahl nicht aus, um einen signifikanten Unterschied zu erzielen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die Massagetherapie zwar eine geeignete Methode darstellt, den Muskeltonus herabzusetzen und die Schmerzen zu reduzieren, jedoch als passive Anwendung nur unzureichend wirksam ist, um eine Verbesserung der Beweglichkeit herbeizuführen. Dies spricht dafür, dass die klassische Massage eine geeignete Behandlung ist, die Voraussetzung für aktive Bewegungsübungen zu schaffen. Damit liegt die Vermutung nahe, dass eine Kombination aus Massageanwendungen und aktiven physiotherapeutischen Bewegungsübungen wahrscheinlich besser geeignet wäre, die körperliche Funktionsfähigkeit zu verbessern. Bestätigt wird diese Hypothese durch die Studienergebnisse von Beurskens et al. [131], die eine Erweiterung des Bewegungsausmaßes im Schultergelenk bei Mammakarzinompatientinnen nach der Kombination dieser physiotherapeutischen Methoden gezeigt haben. In der physiotherapeutischen Praxis wird die klassische Massage aus diesem Grunde auch häufig als vorbereitende schmerzlindernde Maßnahme eingesetzt, um eine schmerzarme Bewegung sowie eine Erweiterung des Bewegungsausmaßes zu ermöglichen.

5.3. Effekte der klassischen Massage auf die Nebenwirkungen der Tumorthherapie und die Erschöpfung

Die Patientinnen, die mit klassischer Massage behandelt wurden, fühlten sich längerfristig signifikant weniger erschöpft als die Patientinnen der Kontrollgruppe. Außerdem führte die klassische Massage am Ende des Interventionszeitraumes zu einer signifikanten Verringerung der „Nebenwirkungen der Tumorthherapie“ in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine Reduktion der Fatigue in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrolle zeigten schon Ahles et al. [105] und Post-White et al. [104] in ihren bei onkologischen Patienten durchgeführten Studien. Jedoch erhielten deren onkologische Patienten während der Studiendurchführung eine Chemotherapie, so dass die Bedingungen nur begrenzt vergleichbar sind. Interessant ist, dass in der vorliegenden Studie die Massagetherapie nach dem Abschluss der Primärtherapien die anhaltende Erschöpfung der Mammakarzinompatientinnen sogar längerfristig senken konnte. Auffällig ist dabei, dass

bei den anderen in der vorliegenden Studie untersuchten Parametern wie Stimmung, Stresserleben und Gesundheitswahrnehmung die Wirkung der Massagetherapie nach Abschluss der Massagebehandlungen nachließ, während der Massageeffekt auf die Erschöpfungssymptome auch sechs Wochen nach Therapieabschluss unverändert anhielt. Dieses Ergebnis ist deshalb so bedeutsam, weil die Mammakarzinompatientinnen auch nach dem Abschluss der Primärtherapien von signifikant stärker ausgeprägten, anhaltenden Symptomen der „Erschöpfung“ im Vergleich zu altersgleichen gesunden Frauen berichteten. Damit bestätigen die vorliegenden Daten die Ergebnisse früherer Studien [12;24-26;28], die eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die anhaltenden Fatiguesymptome bei Mammakarzinompatientinnen gefunden haben. Die hohe Prävalenz des Erkrankungsbildes und der Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen verdeutlichen die Bedeutung einer adäquaten Therapie der Fatigue. Die vorliegenden Studienergebnisse zur Wirkung der Massagetherapie lassen erhoffen, dass mit dieser Behandlung eine langfristige Senkung der anhaltenden Fatiguesymptome für die Brustkrebspatientinnen möglich ist. Diese Ergebnisse sollten jedoch in weiteren Studien bestätigt werden.

Ob die Verringerung der „Erschöpfung“ durch die Massagetherapie aufgrund des schmerzlindernden und entspannenden Effektes der Behandlung oder sogar aufgrund des regulierenden Einflusses der Massage auf den Cortisolspiegel zurückzuführen ist, bleibt vorerst hypothetisch, da weder die Mechanismen der Massagetherapie noch die Ätiologie der Fatigue bisher eindeutig aufgeklärt werden konnten. Eine Untersuchung der Wirkmechanismen der Massage auf die Fatigue in zukünftigen Studien erscheint unter diesen Gesichtspunkten aussichtsreich.

Da keine der existierenden Studien zur Massagetherapie den EORTC QLQ-BR23 zur Wirksamkeitsuntersuchung herangezogen hat, fehlen bezüglich der Skala „Nebenwirkungen der Tumorthherapie“ vergleichbare Studienergebnisse. Zusätzlich soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass sich zu Beginn der Studie ähnliche Werte wie in der Studie von Montazeri et al. [132] zeigten, die Mammakarzinompatientinnen 3 Monate nach den Primärtherapien befragt haben. Die Werte auf der Skala „Nebenwirkungen der Tumorthherapie“ zu Studienbeginn waren jedoch höher als diejenigen der Patienten von Lee et al. [133], welche ihre Befragung nach der Bestrahlung durchgeführt haben. Zu den Symptomen der Skala zählen „Krankheitsgefühl“, „Mundtrockenheit“, „Kopfschmerzen“, „Hitzewallungen“ und

„Haarverlust“, wobei die Massagetherapie in der vorliegenden Studie insbesondere das „Krankheitsgefühl“ der Patientinnen verbessert hat. Ein Einfluss der Massage auf den nur von wenigen Patientinnen geäußerten „Haarverlust“ kann dagegen mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Skala „Nebenwirkungen der Tumorthherapie“ sind die unterschiedlichen Ausgangswerte der Patientinnen in der Massagegruppe und Kontrollgruppe auffällig. Dies wirft die Frage auf, ob der Unterschied zwischen den beiden Gruppen durch die Wirkung der Massagetherapie allein reproduzierbar ist oder nur aufgrund der begünstigenden, niedrigeren Ausgangswerte in der Massagegruppe zustande gekommen ist. Diese Fragestellung zu klären, bleibt zukünftigen Studien vorbehalten.

5.4. Die Wirksamkeit der klassischen Massage auf die Stimmungsstörungen und Serotoninkonzentration sowie der Einfluss des Therapeuten auf den Effekt der Massagetherapie

Bei der Untersuchung des Einflusses der Massage auf die Stimmungsstörungen zeigte sich eine signifikante Reduktion des „Ärgers“ und der „Teilnahmslosigkeit“ nach der Massagetherapie im Vergleich zur Kontrolle am Ende des Interventionszeitraumes. Sechs Wochen nach dem Abschluss der Interventionsphase war dieser Effekt nicht mehr nachweisbar. Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den beiden Gruppen auf den vier anderen Skalen des BSF („Müdigkeit“, „ängstliche Depressivität“, „gehobene Stimmung“, „Engagement“).

Hernandez-Reif et al. [102] zeigten wie die vorliegenden Studienergebnisse eine Reduktion des Ärgers in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus fanden sie bei den von ihnen untersuchten Mammakarzinompatientinnen auch eine Verbesserung der depressiven Stimmung und der Vitalität in dem Profile of Mood Status (POMS) nach der Massagetherapie [102]. Ähnliche Ergebnisse demonstrierten Kutner et al. [115], die einen Anstieg der Stimmung nach der Massagetherapie im Vergleich zur Scheinbehandlung bei onkologischen Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung beobachtet haben. Im Gegensatz dazu verbesserten sich die Stimmungsstörungen im POMS bei Post-White et al. [104] in allen drei Interventionsgruppen (Massage, heilende Berührung und Ruhe) gegenüber der Kontrolle. Bei Ahles et al. [105] verringerten sich sowohl in der Massage- als auch in der Kontrollgruppe die

Stimmungsstörungen, so dass keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im POMS nachweisbar waren. Ahles et al. [105] diskutierten für die Stimmungsverbesserungen in ihrer Kontrollgruppe den Placeboeffekt und Post-White et al. [104] erklären ihre Ergebnisse mit der Anwesenheit eines fürsorglichen Fachmanns. Diese Überlegungen stimmen mit den vorliegenden Studienergebnissen überein, in denen sich gezeigt hat, dass die Patientinnen, welche kontinuierlich von einer Therapeutin behandelt wurden, mehr von der Massagetherapie hinsichtlich der Stimmungsstörungen profitiert haben, als diejenigen, welche von wechselnden Therapeuten behandelt wurden. Die von einer Therapeutin kontinuierlich behandelten Mammakarzinompatientinnen zeigten eine stärkere Verringerung des „Ärgers“, der „ängstlichen Depressivität“, der „Müdigkeit“ und eine größere Verbesserung der „gehobenen Stimmung“ im Vergleich zu den Patientinnen, die von wechselnden Therapeuten behandelt wurden. Die Wirkung des einzelnen Therapeuten hat dazu geführt, dass sich die „ängstliche Depressivität“ der Patientinnen der Massageuntergruppe, die kontinuierlich von einer Therapeutin behandelt wurden, am Ende des Interventionszeitraumes gegenüber denjenigen der dazugehörigen Kontrolluntergruppe (der gleichen Studienzyklen) signifikant reduzierte.

Obwohl die vorliegenden Studienergebnisse, wie diejenigen von Hernandez-Reif et al. [102;129], eine Stimmungsverbesserung in der Massagegruppe gezeigt haben, fanden sich im Gegensatz zu der Studie von Hernandez-Reif et al. [102;129] in den vorliegenden Daten keine Serotoninkonzentrationsveränderungen bei den Patientinnen der Massagegruppe am Ende des Interventionszeitraumes im Vergleich zum Studienbeginn. Drei andere Studien [79;88;90], die bei älteren Menschen, chronischen Rückenschmerzpatientinnen und depressiven Schwangeren durchgeführt wurden, beobachteten in Übereinstimmung mit Hernandez-Reif et al. [102;129] eine Erhöhung der Serotoninkonzentration nach der Massagetherapie. Eine Erklärung für die von den vorhergehenden Studiendaten abweichenden Ergebnisse in unsere Studie könnte ein Publikationsbias sein. Abweichende Ergebnisse können auch durch die unterschiedliche Bestimmung der Serotoninkonzentrationen im Urin [102;129] bzw. Serum mitverursacht worden sein. Zu beachten ist weiterhin, dass in der vorliegenden Studie bei vier Patientinnen der Massagegruppe relativ hohe Serotoninkonzentrationen (über 200 ng/ml) zu Studienbeginn und Studienende sowie ein starker Serotoninkonzentrationsabfall (um ca. 100 ng/ml) während der Interventionsphase beobachtet wurden. Als präanalytische Fehlerquellen kommen Nicht-Einhaltung der

Nahrungskarenz serotoninhaltiger Lebensmittel (wie z.B. Bananen) und Induktion der Gerinnung bei der venösen Blutentnahme mit vermehrtem Übertritt von Serotonin aus den Thrombozyten ins Plasma in Betracht. Auffällig ist, dass drei der vier Patientinnen nach der Diagnosestellung Mammakarzinom depressive Symptome zeigten, die niedrige Serotoninspiegel vermuten lassen würden. Der Abfall des Serotoninspiegels korrelierte auch nicht mit dem Verlauf im BSF (drei BSF-Non-Responder). Wegen der geringen Fallzahl (n=16) hatten die Werte dieser vier Patientinnen einen starken Einfluss auf den Mittelwert der Serotoninkonzentration in der Massagegruppe. Um die Verzerrung der Daten zu minimieren, wurden die Serotoninkonzentrationen logarithmisch transformiert.

Im Vergleich der BSF-Responder und Non-Responder zeigte sich ein tendentieller Unterschied hinsichtlich der Veränderungen der Serotoninkonzentration über den Interventionszeitraum. Die Serotoninkonzentration der BSF-Non-Responder fiel während des Interventionszeitraumes ab, wohingegen sie bei den BSF-Respondern zunahm. Damit kann ein Zusammenhang zwischen der relativen Zunahme der Serotoninkonzentration und der Verbesserung der Stimmung vermutet werden. Aufgrund der geringen Fallzahl und der fünföchigen Interventionsperiode sind jedoch unbekannte Einflussfaktoren und zufällige Fluktuationen der Serotoninkonzentration keinesfalls auszuschließen. Es bleibt zukünftigen Studien vorbehalten zu klären, inwieweit die Massagetherapie den Serotoninspiegel beeinflussen kann.

Es gibt verschiedene Theorien und Konzepte, wie die Massagetherapie eine Verbesserung der Stimmung herbeiführen kann. Eine Hypothese geht davon aus, dass die Massagetherapie vorrangig zu einer Erhöhung der Parasympathikusaktivität führt [72;73], die über Verbindungen des Nervus vagus mit der *Formatio reticularis*, dem *Locus coeruleus* und dem limbischen System eine Verbesserung der Stimmung herbeiführen kann [99]. Andere Studien berichten nach Berührung von einer verstärkten Ausschüttung von Serotonin [88;102;129] und einer Aktivierung des Opiatsystems [134]. Über eine vermehrte Endorphinausschüttung und Erhöhung des Serotoninspiegels wäre eine Anhebung der Stimmung ebenfalls vorstellbar [72].

Eine andere Erklärung bezieht die Reduktion des Cortisolspiegels [72;92] und die damit verbundene Veränderung der Sensibilität der Glukokortikoidrezeptoren [135;136] mit ein, worüber wiederum Aktivitätsänderungen der HHNA und des Cortisoltagesprofilverlaufs vorstellbar wären. Da Hyperaktivitäten der HHNA und abgeflachtere Cortisoltagesprofilverläufe bei depressiven Patienten gefunden wurden

[54;61-63], kann eine Veränderung des Cortisolspiegels auch mit einer Reduktion der depressiven Symptomatik verbunden sein. Unterstützt wird diese Vermutung durch Studienergebnisse, die nach der Behandlung mit Antidepressiva eine Normalisierung der Glukokortikoidrezeptorexpression in Tierstudien gefunden haben [137]. Andererseits wäre über eine Verringerung der CRH-Ausschüttung, die in einer Senkung der Aktivität des Locus coeruleus und der dorsalen Raphekerne mündet, eine Veränderung der Sensibilität der 5- Hydroxytryptamin- Rezeptoren und des sympathischen Nervensystems denkbar [50]. Darüber wäre auch eine Abnahme der Ängstlichkeit erklärbar [50].

Eine andere Hypothese postuliert [73], dass die Massagewirkung mit dem Effekt der Psychotherapie vergleichbar ist. Der Effekt der Massagebehandlung resultiert in dieser Theorie aus der interpersonellen Interaktion und Kommunikation, dem persönlichen Charakter des Therapeuten, der Einstellung des Patienten zur Massage und den positiven Erwartungen des Patienten [73]. Demnach wären die einzelnen Massagetechniken weniger bedeutsam [73]. Moyer et al. [73] entwickelten in ihrer Metaanalyse zur Wirkung der Massagetherapie die Schlussfolgerung, dass die Effektivität der Massage nicht auf die mechanische Manipulation, sondern auf die interpersonelle Interaktion ähnlich der Wirkung einer Psychotherapie zurückzuführen sei. Unterstützt wird diese Hypothese durch Studienergebnisse, die unterschiedliche Behandlungserfolge bei verschiedenen Psychotherapeuten feststellten. Hyland [138] diskutierte den Einfluss des Therapeuten auf den Behandlungserfolg komplementärmedizinischer Verfahren. Er führt aus, dass die Wirkungsweise des Verfahrens für den Behandlungserfolg zweitrangig ist, da kaum Unterschiede zwischen der komplementären Behandlung und der Scheinbehandlung gefunden wurden [138]. Dies impliziert, dass die Persönlichkeit des Therapeuten und die interpersonelle Interaktion eine wichtige Rolle für die Wirksamkeit komplementärer Verfahren wie der Massage spielen. Dem ist zu entgegnen, dass auch gegenteilige Studienergebnisse wie diejenigen von Kutner et al. [115] vorliegen, welche eine Überlegenheit der Massage gegenüber der Scheinbehandlung hinsichtlich der Verbesserung der Stimmungsstörungen gezeigt haben. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, dass sich die verschiedenen komplementärmedizinischen Verfahren und Psychotherapiemodelle in ihrer Herangehensweise grundsätzlich unterscheiden. Die Psychotherapieverfahren erfordern die Einhaltung einer professionellen, körperlichen Distanz, welche bei der Applikation der Massagetherapie nicht eingehalten werden kann. Insbesondere diese

körperliche Berührung während der Massagetherapie kann für den Patienten eine Nähe und Intimität entstehen lassen, welche für den Beziehungsaufbau und die persönliche Interaktion zwischen Therapeut und Patient förderlich sein kann. Die angenehme Atmosphäre und körperliche Entspannung während der Massagebehandlung erzeugen bei vielen Patienten ein Gefühl von Akzeptanz und Geborgenheit. Dabei spielt das Einfühlungsvermögen des Therapeuten eine entscheidende Rolle. Dennoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Massagebehandlung keine professionelle Psychotherapie ersetzen kann und soll. Die Behandlung einer psychopathologischen Störung z.B. Depression erfordert neben einer ärztlichen medikamentösen Therapie die Analyse der Störung und Entwicklung von Problembewältigungsstrategien, welche unter professioneller psychotherapeutischer Anleitung erfolgen sollten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vorliegenden Studienergebnisse einen so genannten „Therapeuteneffekt“ nahe legen. Damit belegen sie, dass die interpersonelle Interaktion, der Beziehungsaufbau während der Therapie und die Persönlichkeit des Therapeuten eine wichtige Rolle für die Verbesserung der Stimmungsstörungen nach der Massage spielen. Die Prüfung der Frage, ob dieser Effekt jedoch allein oder in Kombination mit der Wirkung der mechanischen Manipulation die psychischen Veränderungen nach der Massage erklären kann, bleibt zukünftigen Studien überlassen.

5.5. Effekte der klassischen Massage auf die subjektive Stresswahrnehmung und den Cortisolspiegel

Die vorliegenden Studienergebnisse stimmen mit anderen Studien überein, die ebenfalls eine Verringerung der subjektiven Stresswahrnehmung nur im Vorher-Nachher- Vergleich innerhalb der Massagegruppe zeigen konnten [108;110]. In der vorliegenden Studie wie in der Studie von Corner et al. [108] verringerte sich das Stresserleben in der Massagegruppe und der Kontrollgruppe über den Interventionszeitraum. Die Verbesserung der subjektiven Stresswahrnehmung in der Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie kann durch einen Placeboeffekt, die menschliche Zuwendung im Gespräch mit der Psychologin oder die Erwartungshaltung auf die sich anschließende PMR erklärbar sein. Im Gegensatz dazu zeigten Ahles et al. [105] und Smith et al. [109] in ihren Studien eine signifikante Reduktion des subjektiven

Stresserlebens in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe während der Chemo- oder Strahlentherapie. Vermutlich sind die abweichenden Studienergebnisse durch die unterschiedlichen Stresslevel erklärbar, da Patienten mit höherem Stresslevel von Interventionen zum Stressmanagement stärker profitieren [139]. Dabei können höhere Stressbelastungswerte während der Chemo- oder Strahlentherapie und ein niedrigeres Level des subjektiven Stresserlebens nach Therapieabschluss unterstellt werden. Mit dieser Überlegung übereinstimmend, ließ sich in der vorliegende Studie keine erhöhte Stressbelastung bei den Mammakarzinompatientinnen feststellen, da die PSQ Skalenwerte der Patientinnen zu Studienbeginn mit denen gesunder Erwachsener vergleichbar waren. Millar et al. [39] beobachteten ebenfalls eine Abnahme des subjektiven Stresserlebens im Verlaufe der 12 Monate postoperativ. Während der Strahlentherapie zeigten Sehlen et al. [37] eine Zunahme des Stresserlebens, die ein erhöhte subjektive Stresswahrnehmung während der Mammakarzinomtherapien bestätigt. Da höhere Werte des subjektiven Stresserlebens besser reduziert werden können als niedrige, lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Patienten während der Chemo- und Strahlentherapie mehr von der Massagetherapie hinsichtlich des Stresserlebens profitieren können.

Bei dem Vergleich der Studienergebnisse zur Wirkung der Massagetherapie auf die subjektive Stresswahrnehmung ist die Vergleichbarkeit der eingesetzten Messinstrumente zu berücksichtigen. Die vorliegende Studie verwendete den PSQ, der die Patientinnen nach dem subjektiven Stresserleben in den letzten vier Wochen befragt. Dagegen setzten Ahles et al. [105] und Smith et al. [109] numerische Ratingskalen ein, welche die momentane Stressempfindung im Anschluss an die Massage gemessen haben.

Andererseits sind die unterschiedlichen Studienergebnisse auch dadurch erklärbar, dass sich die Ausgangswerte zwischen Massage- und Kontrollgruppe hinsichtlich des subjektiven Stresserlebens in den vorliegenden Daten signifikant unterschieden haben. Aufgrund der höheren Ausgangswerte in der Massagegruppe führte die durch die Massage bewirkte Verringerung des subjektiven Stressempfindens nur zu einem Absinken der Werte auf das Mittelwertsniveau der Kontrollgruppe. Bei der weiteren Betrachtung der vorliegenden Daten ist auffällig, dass die Patientinnen der Massagegruppe im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe jünger waren. Es zeigte sich, dass die jüngeren Patientinnen (<60. Lebensjahr) im Vergleich zu den älteren Patientinnen (>60. Lebensjahr) ein deutlich höheres subjektives Stresserleben

äußerten. Die ungleichmäßige Altersverteilung in den Gruppen kann die unterschiedlichen Ausgangswerte hinsichtlich des subjektiven Stresserlebens in beiden Gruppen erklären. Dies führte zu einer reduzierten Trennschärfe der statistischen Testverfahren, die mitverantwortlich ist, dass kein signifikanter Gruppenunterschied gefunden wurde. Zukünftige Studien sollten durch altersstratifizierte Blockrandomisierung diese Fehlerquelle minimieren.

Auf der physiologischen Ebene zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Abfall des Cortisolspiegels nach der Massagebehandlung. Hernandez-Reif et al. [102;129] fanden derartige Veränderungen im Urin ihrer untersuchten Mammakarzinompatientinnen nicht. Andere Studien [90;140;141] mit verschiedenen Patientengruppen fanden sehr inkonsistente Ergebnisse für die Veränderung der Cortisolkonzentration im Urin nach der Massage. Moraska et al. [142] schließen in ihrem Review eine Massagewirkung auf den Cortisolspiegel im Urin aus. Die in der wissenschaftlichen Forschung etablierteste Methode der Cortisolbestimmung ist die Messung der Konzentration im Speichel, bei der die Ergebnisse zur Wirkung der Massagetherapie auch wesentlich eindeutiger ausfallen. Verschiedene Autoren [143-146] haben eine Reduktion der Cortisolkonzentration im Speichel nach der Massage festgestellt. Moraska et al. [142] fassen die Ergebnisse dahingehend zusammen, dass eine gute Evidenz für die kurzfristige Senkung des Cortisolspiegels im Speichel durch die Massage zu konstatieren ist. Neuere Studien [96;114] zur Massagetherapie fanden wie die Ergebnisse in den vorliegenden Daten eine Reduktion des Cortisolspiegels im Serum. Die Untersuchungen zur Wirksamkeit der Massagetherapie auf den Cortisolspiegel sind jedoch dadurch, dass sie sich auf verschiedene Erkrankungen und applizierte Massagearten beziehen, nur begrenzt vergleichbar.

Neben der Prüfung der Wirkung der Massagetherapie auf den Cortisolspiegel wurden auch deren Effekte auf andere physiologischen Stressparameter wie Puls, Atemfrequenz und Blutdruck untersucht. Bei onkologischen Patienten berichteten drei Autoren [103;104;130] eine signifikante Verringerung von Puls und Atemfrequenz. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Senkung des Blutdrucks [103-105] nach der Massagetherapie.

Obwohl die vorliegenden Studienergebnisse sich nicht eindeutig für einen stressreduzierenden Massageeffekt aussprechen, legen die Ergebnisse anderer Autoren [105;109] eine relaxierende Wirkung der Massage nahe. Insgesamt kann damit aufgrund der derzeitigen Studienlage eine entspannende Massagewirkung unterstellt

werden.

Die stressreduzierende Wirkung der Massagetherapie kann durch verschiedene Mechanismen im zentralen Nervensystem erklärt werden. Eine mögliche Erklärung ist Aktivierung von parietalen und occipitalen Hirnregionen, die in den Relaxationsprozess während der Massage involviert sind. Ouchi et al. [96] fanden eine Zunahme des Blutflusses im Precuneus und der Occipitalregion in der Positronenemissionstomographie (PET) nach der Massagetherapie. Während der zerebrale Blutfluss sich verstärkte, reduzierte sich die Vigilanz und es zeigten sich langsame Wellen im EEG [96]. Ähnliche Ergebnisse fanden Diego et al. [95], die nach der Massagetherapie verstärkt δ -Wellen im EEG nachweisen konnten. Andere Studien postulieren eine Zunahme der Parasympathikusaktivität durch die Massagetherapie [72;73]. Unterstützt wird diese Hypothese durch Ergebnisse von Diego et al. [98], welche eine ansteigende Aktivität des Nervus vagus bei Neugeborenen nach der Massagetherapie berichtet haben. Andererseits hat sich gezeigt, dass körperliche Berührung mit einer vermehrten Ausschüttung von Oxytocin [93;94] in Zusammenhang steht, welches eine wichtige Rolle in der Modulation der Stressantwort spielt. Über den inhibitorischen Einfluss von Oxytocin auf die stressinduzierte Aktivität der HHNA [147] wäre eine relaxierende Wirkung der Massage vorstellbar. Verschiedene Studien an Tieren und Menschen während der Laktationsphase [148;149], in der vermehrt Oxytocin ausgeschüttet wird, haben eine neuroendokrine Unterempfindlichkeit in physischen und psychischen Stresssituationen gezeigt. Diese zog eine verringerte Sekretion von Katecholaminen und Glukokortikoiden nach sich [147]. Obwohl die genauen Mechanismen bisher nicht geklärt werden konnten, scheint die Massage die psychische Stressantwort über eine Aktivierung neuroendokriner Systeme, die mit der HHNA im Zusammenhang stehen, zu verringern. Neuere Forschungsprojekte sollten klären, welche Mechanismen der Massagewirkung auf das Stresserleben und den Cortisolspiegel zugrunde liegen und ob spezielle Gehirnregionen durch die Massage stimuliert werden können. Des Weiteren ist die Fragestellung interessant, ob die Aktivierung neuronaler Strukturen über rein mechanische Stimuli oder die psychische Beeinflussung mittels interpersonaler Interaktion zwischen Patient und Therapeut herbeigeführt wird.

5.6. Nebenwirkungen und Therapiesicherheit

Die klassische Massagetherapie kann als sicheres Therapieverfahren auch bei onkologischen Patienten angesehen werden, da es derzeit keinen Nachweis dafür gibt, dass Massagetherapie zu einer Streuung von Tumorzellen führt, wobei ein direkter Druck auf den Tumor während der Massage kontraindiziert ist. Die in der vorliegenden Studie aufgetretenen Nebenwirkungen waren mild und selbstlimitierend.

5.7. Methodische Limitationen

Die vorliegende Studie ist eine kontrollierte, randomisierte Studie. Die einfache Randomisierung der Patientinnen erfolgte nach telefonischer Rückmeldung auf das Studienanschreiben. Die Patientinnen wurden nach der Randomisierung zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien einbestellt. In der Folge mussten insbesondere Patientinnen der Kontrollgruppe von der Studie ausgeschlossen werden. Dreizehn Frauen der Kontrollgruppe widerriefen darüber hinaus ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Dadurch sind sehr unterschiedliche Patientenzahlen in der Massage- und Kontrollgruppe entstanden. Die Massagepatientinnen waren im Mittel etwas jünger, unterschieden sich aber hinsichtlich der soziodemographischen Daten nicht signifikant von den Kontrollpatientinnen, so dass eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen dennoch gewährleistet war. Eine altersstratifizierte Blockrandomisierung nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ist für zukünftige Studien empfehlenswert. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Einzelmessungen von Cortisol lassen nur eine sehr begrenzte Aussagekraft zu, da der Cortisolspiegel tageszeitliche Fluktuationen aufweist. Um die intrapersonellen Fluktuationen zu begrenzen, wurden die Blutentnahmen bei jeder Studienteilnehmerin an allen drei Messzeitpunkten zu der gleichen Tageszeit zwischen 8 und 12 Uhr durchgeführt. Um die endokrinologischen Daten zukünftig besser interpretieren zu können, wäre die Erhebung eines Cortisoltagesprofils wünschenswert. Der Vergleich der endokrinologischen Daten der Mammakarzinompatientinnen mit denen einer gesunden Kontrollgruppe könnte die Aussagekraft zusätzlich steigern.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass die endokrinologischen Parameter in der vorliegenden Studie nur bei 29 Patientinnen ausgewertet werden konnten, was zu einer

geringeren Power der statistischen Analysen geführt hat. Nicht ausreichend war die Power für die Responder/Non-Responder-Vergleiche, so dass insbesondere diese Ergebnisse eine weitere Überprüfung erfordern.

Insgesamt ist es notwendig, unsere Studienergebnisse in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit größeren Patientenzahlen zu überprüfen.

5.8. Klinische Implikationen

Die klassische Massagetherapie ist eine effektive Methode, um bei primärerkrankten Mammakarzinompatientinnen eine kurz- und längerfristige Reduktion körperlicher Beschwerden, insbesondere der Schmerzen, herbeizuführen. Sie bewirkt eine kurzfristige Verbesserung der Stimmung und längerfristige Verringerung der Erschöpfung bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der Primärtherapien.

Die klassische Massage trägt damit zur Verbesserung der Lebensqualität und zum Symptommanagement bei Brustkrebspatientinnen bei. Die Wiederaufnahme des Berufes und der Wiedereinstieg in den Lebensalltag kann für die betroffenen Frauen erleichtert werden.

Dabei soll darauf hingewiesen werden, dass klassische Massagetherapie bei Einhaltung der Kontraindikationen und Durchführung der Therapie durch einen ausgebildeten Therapeuten als sichere Behandlung bei Brustkrebspatientinnen angesehen werden kann.

Derzeit ist die Massagetherapie als Behandlungskonzept für Brustkrebspatientinnen in Deutschland vorwiegend Bestandteil der stationären Rehabilitation. Die vorliegenden Studienergebnisse erscheinen sehr vielversprechend, so dass die Integration der klassischen Massagetherapie in ein umfassendes ambulantes Nachsorgeprogramm für die Mammakarzinompatientinnen wünschenswert wäre.

6. Zusammenfassung

Obwohl die Massagetherapie eines der ältesten Heilverfahren ist, existieren derzeit kaum kontrollierte, randomisierte Studien zur Untersuchung der Effektivität dieser Therapie bei Karzinompatienten. Deshalb wurde in der vorliegende Studie die kurz- und längerfristige Wirksamkeit der klassischen Massagetherapie bei Mammakarzinompatientinnen hinsichtlich der folgenden Parameter untersucht:

1. körperliche Beschwerden und Erschöpfung,
2. subjektive Stimmung und Stresserleben,
3. Cortisol- und Serotoninspiegel.

Zur Prüfung dieser Fragestellungen wurden Patientinnen mit Erstdiagnose Mammakarzinom in eine Massage- und Kontrollgruppe randomisiert. Die Massagegruppe erhielt über einen Zeitraum von fünf Wochen zweimal in der Woche eine dreißigminütige klassische Massagebehandlung des Rückens und des Schulter-Nacken-Bereiches. Die Kontrollgruppe erhielt keine zusätzlichen Therapien. Zu Beginn der Studie (T1), am Ende des fünföchigen Interventionszeitraumes (T2) und 6 Wochen nach dem Ende der Intervention (T3) wurden die Patientinnen gebeten, verschiedene standardisierte Fragebögen (SF-8, EORTC QLQ-BR23, PSQ, BSF, GBB) auszufüllen. 86 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen. Bei 34 der aufgenommenen Patientinnen erfolgte zu allen drei Messzeitpunkten eine Blutentnahme.

Am Ende des Interventionszeitraumes und sechs Wochen später wurde eine kurz- und längerfristige Reduktion der körperlichen Beschwerden in der Massagegruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe nachgewiesen. Des Weiteren fand sich eine Überlegenheit der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich der Verbesserung der Stimmung und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung am Ende der Interventionsperiode jedoch nicht sechs Wochen nach Abschluss der Interventionsphase. Dabei zeigte sich, dass die Massagewirkung auf die Stimmung durch die durchgehende Behandlung von einer Therapeutin im Vergleich zur Therapie durch wechselnde Physiotherapeutinnen noch gesteigert werden kann. Interessanterweise konnte eine signifikante langfristige Verringerung der Erschöpfungssymptome in der Massagegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Dagegen wurde kein Unterschied in der subjektiven Stresswahrnehmung zwischen der Massage- und Kontrollgruppe gefunden. Dennoch

zeigte sich innerhalb der Massagegruppe am Ende des Interventionszeitraumes im Vergleich zum Beginn der Studie eine signifikante Senkung des subjektiven Stresserlebens und ein signifikanter Abfall der Cortisolkonzentration. Die Analyse der Serotoninkonzentrationen ergab keinen Unterschied zwischen der Massage- und Kontrollgruppe.

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Studienergebnissen ableiten, dass die Patientinnen von der schmerzlindernden, erschöpfungsmindernden und stimmungsanhebenden Wirkung der Massagetherapie profitieren. Damit kann die Massage zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Mammakarzinompatientinnen beitragen. Im Bereich der psychosozialen Versorgung in Akutkrankenhäusern, insbesondere in den Brustzentren, und in der ambulanten Nachsorge von Brustkrebspatientinnen ist eine Integration der klassischen Massage in einem interdisziplinären Therapieansatz für die betroffenen Frauen sinnvoll.

7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| ACTH | Adrenocorticotropen Hormon |
| ANS | Autonomes Nervensystem |
| BSF | Berliner Stimmungsfragebogen |
| CRH | Corticotropin-Releasing-hormones |
| DCIS | Ductales carcinoma in situ |
| EORTC QLQBR-23 | European Organization of Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire breast module |
| GBB | Giessener Beschwerdebogen |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| HHNA | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse |
| ICH | International Conference of Harmonisation |
| IgG | Immunglobulin G |
| IL | Interleukin |
| IFN | Interferon |
| LC | Locus coeruleus |
| LH | Luteinisierungshormon |
| NK | Natürliche Killerzellen |
| PMR | Progressive Muskelrelaxation |
| PSQ | Perceived Stress Questionnaire |
| PVN | Nucleus paraventricularis |
| SF-8™ | Short Form-8 Health Survey™ |

8. Literaturverzeichnis

1. Robert- Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.). Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Berlin: 2008.
2. Statistisches Bundesamt. Fachserie 12/ Reihe 4. Todesursachen in Deutschland. Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2007. Wiesbaden: 2008.
3. Byar KL, Berger AM, Bakken SL, Cetak MA. Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncol Nurs Forum* 2006; 33:E18-E26.
4. Ishiyama H, Niino K, Hosoya T, Hayakawa K. Results of a questionnaire survey for symptom of late complications caused by radiotherapy in breast conserving therapy. *Breast Cancer* 2006; 13:197-201.
5. Winzer KJ. [Diagnosis and treatment of breast cancer]. *Chirurg* 2005; 76:803-16.
6. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DGK) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Hrsg.). München: Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2008.
7. Weis J, Domann U. [Interventions in the rehabilitation of breast cancer patients--a critical literature review of the state of the art]. *Rehabilitation (Stuttg)* 2006; 45:129-45.
8. Yen JY, Ko CH, Yen CF, Yang MJ, Wu CY, Juan CH et al. Quality of life, depression, and stress in breast cancer women outpatients receiving active therapy in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60:147-53.
9. Lu W, Cui Y, Zheng Y, Gu K, Cai H, Li Q et al. Impact of newly diagnosed breast cancer on quality of life among Chinese women. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102:201-10.
10. Grimm A, Voigt B, Schneider A, Winzer KJ, Reissauer A, Klapp BF et al. Psychosocial results in psychooncological care for patients with breast cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2006; 66:51-8.
11. Saxena AK, Kumar S. Management strategies for pain in breast carcinoma patients: current opinions and future perspectives. *Pain Pract* 2007; 7:163-77.
12. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. A population-based study of the impact of specific symptoms on quality of life in women with breast cancer 1 year after diagnosis. *Cancer* 2006; 107:2496-503.

13. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Groenvold M, Christiansen P, Moller S et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain* 2009; 13:478-85.
14. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzel D. Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79:47-57.
15. Janz NK, Mujahid M, Chung LK, Lantz PM, Hawley ST, Morrow M et al. Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *J Womens Health* 2007; 16:1348-61.
16. Saied GM, Kamel RM, Dessouki NR. The effect of mastectomy and radiotherapy for breast carcinoma on soft tissues of the shoulder and its joint mobility among Egyptian patients. *Tanzan Health Res Bull* 2007; 9:121-5.
17. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:143-9.
18. Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J* 2004; 10:405-11.
19. Hinrichs CS, Watroba NL, Rezaishiraz H, Giese W, Hurd T, Fassel KA et al. Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:573-80.
20. Santos MS, Panobianco MS, Mamede MV, Meirelles MC, Barros VM. [Tactile sensibility in arm of women subjected to the axillary lymph node dissection for breast cancer]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31:361-6.
21. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:543-9.
22. Tasmuth T, Blomqvist C, Kalso E. Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:38-43.
23. Knobf MT, Sun Y. A longitudinal study of symptoms and self-care activities in women treated with primary radiotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs* 2005; 28:210-8.
24. Reuter K, Classen CC, Roscoe JA, Morrow GR, Kirshner JJ, Rosenbluth R et al. Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15:772-9.
25. Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang JH, Lee S et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35:644-55.

26. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006; 106:751-8.
27. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105:209-19.
28. Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res* 2007; 16:947-60.
29. Koopman C, Nouriani B, Erickson V, Anupindi R, Butler LD, Bachmann MH et al. Sleep disturbances in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2002; 8:362-70.
30. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D'Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15:579-94.
31. Yurek D, Farrar W, Andersen BL. Breast cancer surgery: comparing surgical groups and determining individual differences in postoperative sexuality and body change stress. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:697-709.
32. Cohen MZ, Kahn DL, Steeves RH. Beyond body image: the experience of breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25:835-41.
33. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3322-30.
34. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134:1311-8.
35. Bloom JR, Stewart SL, Johnston M, Banks P. Intrusiveness of illness and quality of life in young women with breast cancer. *Psychooncology* 1998; 7:89-100.
36. Rauchfuss M, Blohmer JU, Neisses M, Danzer G, Klapp BF. Psycho-oncological care in breast cancer center. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2004;1158-66.
37. Sehlen S, Hollenhorst H, Schymura B, Herschbach P, Aydemir U, Firsching M et al. Psychosocial stress in cancer patients during and after radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:175-80.
38. Golden-Kreutz DM, Thornton LM, Wells-Di GS, Frierson GM, Jim HS, Carpenter KM et al. Traumatic stress, perceived global stress, and life events: prospectively predicting quality of life in breast cancer patients. *Health Psychol* 2005; 24:288-96.
39. Millar K, Purushotham AD, McLatchie E, George WD, Murray GD. A 1-year prospective study of individual variation in distress, and illness perceptions, after treatment for breast cancer. *J Psychosom Res* 2005; 58:335-42.

40. Mehnert A, Koch U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. *Psychooncology* 2007; 16:181-8.
41. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330:702.
42. Alderete E, Juarbe TC, Kaplan CP, Pasick R, Perez-Stable EJ. Depressive symptoms among women with an abnormal mammogram. *Psychooncology* 2006; 15:66-78.
43. Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care* 2006; 4:47-56.
44. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5:617-25.
45. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244-52.
46. Kirschbaum C, Hellhammer D. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In: Kirschbaum C, Hellhammer D, eds. *Enzyklopädie der Psychologie. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. Band 3.* Göttingen: Hogrefe, 1999: 79-140.
47. Spiegel D, Sephton SE. Psychoneuroimmune and endocrine pathways in cancer: effects of stress and support. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6:252-65.
48. Lightman SL. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J Neuroendocrinol* 2008; 20:880-4.
49. Schommer N, Hellhammer D. Psychobiologische Beiträge zum Verständnis stressbezogener Erkrankungen. In: Reinecker H., ed. *Lehrbuch der Klinischen Psychologie: Modelle psychischer Störungen.* Göttingen: Hogrefe: 2003: 62-72.
50. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2005; 20 Suppl 3:S302-S306.
51. Heisler LK, Pronchuk N, Nonogaki K, Zhou L, Raber J, Tung L et al. Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *J Neurosci* 2007; 27:6956-64.
52. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:1-35.
53. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:971-82.

54. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4:141-94.
55. Shelton RC. The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30:1-11.
56. Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Vecsei P, Heuser I. Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1133-6.
57. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, van Gastel A, Delmeire L et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98:328-35.
58. Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:267-76.
59. Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC et al. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* 2006; 107:2723-9.
60. Giese-Davis J, Dimiceli S, Sephton S, Spiegel D. Emotional expression and diurnal cortisol slope in women with metastatic breast cancer in supportive-expressive group therapy: a preliminary study. *Biol Psychol* 2006; 73:190-8.
61. Giese-Davis J, Sephton SE, Abercrombie HC, Duran RE, Spiegel D. Repression and high anxiety are associated with aberrant diurnal cortisol rhythms in women with metastatic breast cancer. *Health Psychol* 2004; 23:645-50.
62. Abercrombie HC, Giese-Davis J, Sephton S, Epel ES, Turner-Cobb JM, Spiegel D. Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29:1082-92.
63. Spiegel D, Giese-Davis J, Taylor CB, Kraemer H. Stress sensitivity in metastatic breast cancer: analysis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:1231-44.
64. Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002; 7:468-73.
65. Huang A, Fuchs D, Widner B, Glover C, Henderson DC, Allen-Mersh TG. Tryptophan and quality of life in colorectal cancer. *Adv Exp Med Biol* 2003; 527:353-8.
66. Wratten C, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, Hamilton CS, O'Brien PC et al. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:160-7.
67. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, Kaffenberger W, Ansorg K et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:691-8.

68. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:92-100.
69. Bower JE, Ganz PA, Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom Med* 2005; 67:277-80.
70. Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P. A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *Eur J Cancer* 2009; 45:384-92.
71. Listing M, Voigt B, Neumann M, Klapp BF, Rauchfuss M. Massage for breast cancer patients. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67:182.
72. Field TM. Massage therapy effects. *Am Psychol* 1998; 53:1270-81.
73. Moyer CA, Rounds J, Hannum JW. A meta-analysis of massage therapy research. *Psychol Bull* 2004; 130:3-18.
74. Reissbauer A. Massagetherapie. In: Gutenbrunner C, Glaeser J-J, eds. *Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren*. Heidelberg: Springer Verlag, 2007: 61-4.
75. Sagar SM, Dryden T, Wong RK. Massage therapy for cancer patients: a reciprocal relationship between body and mind. *Curr Oncol* 2007; 14:45-56.
76. Cherkin DC, Eisenberg D, Sherman KJ, Barlow W, Kaptchuk TJ, Street J et al. Randomized trial comparing traditional Chinese medical acupuncture, therapeutic massage, and self-care education for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2001; 161:1081-8.
77. Preyde M. Effectiveness of massage therapy for subacute low-back pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2000; 162:1815-20.
78. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Hart S, Brucker B, Field T et al. Spinal cord patients benefit from massage therapy. *Int J Neurosci* 2002; 112:133-42.
79. Hernandez-Reif M, Field T, Krasnegor J, Theakston H. Lower back pain is reduced and range of motion increased after massage therapy. *Int J Neurosci* 2001; 106:131-45.
80. Field T, Hernandez-Reif M, Taylor S, Quintino O, Burman I. Labor pain is reduced by massage therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18:286-91.
81. Field T, Hernandez-Reif M, Hart S, Theakston H, Schanberg S, Kuhn C. Pregnant women benefit from massage therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999; 20:31-8.
82. Field T, Diego M, Cullen C, Hernandez-Reif M, Sunshine W, Douglas S. Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. *J Clin Rheumatol* 2002; 8:72-6.

83. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-9.
84. Schmidt RF. Die Gate-Control-Theorie des Schmerzes: eine unwahrscheinliche Hypothese. In: Janzen R, Kreidel WD, Herz A, Steichele ED, eds. *Schmerz*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1972: 133-5.
85. Muschinsky B. Wirkprinzipien der Massage. In: Muschinsky B., ed. *Massagelehre in Theorie und Praxis. Klassische Massage, Bindegewebsmassage, Unterwasserdruckstrahlmassage*. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer Verlag, 1992: 22-34.
86. Mörlner J. Wirkungen der Massagetherapie. In: Hüter-Becker A, Dölken M, eds. *Physikalische Therapie, Massage, Elektrotherapie und Lymphdrainage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007: 42-51.
87. Mok E, Woo CP. The effects of slow-stroke back massage on anxiety and shoulder pain in elderly stroke patients. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2004; 10:209-16.
88. Song RH, Kim DH. [The effects of foot reflexion massage on sleep disturbance, depression disorder, and the physiological index of the elderly]. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2006; 36:15-24.
89. Puustjarvi K, Airaksinen O, Pontinen PJ. The effects of massage in patients with chronic tension headache. *Acupunct Electrother Res* 1990; 15:159-62.
90. Field T, Diego MA, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C. Massage therapy effects on depressed pregnant women. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004; 25:115-22.
91. Ironson G, Field T, Scafidi F, Hashimoto M, Kumar M, Kumar A et al. Massage therapy is associated with enhancement of the immune system's cytotoxic capacity. *Int J Neurosci* 1996; 84:205-17.
92. Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, Schanberg S, Kuhn C. Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. *Int J Neurosci* 2005; 115:1397-413.
93. Uvnas-Moberg K, Petersson M. [Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing]. *Z Psychosom Med Psychother* 2005; 51:57-80.
94. Grewen KM, Girdler SS, Amico J, Light KC. Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, norepinephrine, and blood pressure before and after warm partner contact. *Psychosom Med* 2005; 67:531-8.
95. Diego MA, Field T, Sanders C, Hernandez-Reif M. Massage therapy of moderate and light pressure and vibrator effects on EEG and heart rate. *Int J Neurosci* 2004; 114:31-44.

96. Ouchi Y, Kanno T, Okada H, Yoshikawa E, Shinke T, Nagasawa S et al. Changes in cerebral blood flow under the prone condition with and without massage. *Neurosci Lett* 2006; 407:131-5.
97. Olney CM. The effect of therapeutic back massage in hypertensive persons: a preliminary study. *Biol Res Nurs* 2005; 7:98-105.
98. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Vagal activity, gastric motility, and weight gain in massaged preterm neonates. *J Pediatr* 2005; 147:50-5.
99. Rush AJ, Linden M, Zobel A. [Vagus nerve stimulation. A potential therapy for chronic/recurrent depression?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70:297-302.
100. Ernst E. The safety of massage therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1101-6.
101. Corbin L. Safety and efficacy of massage therapy for patients with cancer. *Cancer Control* 2005; 12:158-64.
102. Hernandez-Reif M, Field T, Ironson G, Beutler J, Vera Y, Hurley J et al. Natural killer cells and lymphocytes increase in women with breast cancer following massage therapy. *Int J Neurosci* 2005; 115:495-510.
103. Quattrin R, Zanini A, Buchini S, Turello D, Annunziata MA, Vidotti C et al. Use of reflexology foot massage to reduce anxiety in hospitalized cancer patients in chemotherapy treatment: methodology and outcomes. *J Nurs Manag* 2006; 14:96-105.
104. Post-White J, Kinney ME, Savik K, Gau JB, Wilcox C, Lerner I. Therapeutic massage and healing touch improve symptoms in cancer. *Integr Cancer Ther* 2003; 2:332-44.
105. Ahles TA, Tope DM, Pinkson B, Walch S, Hann D, Whedon M et al. Massage therapy for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18:157-63.
106. Stephenson N, Dalton JA, Carlson J. The effect of foot reflexology on pain in patients with metastatic cancer. *Appl Nurs Res* 2003; 16:284-6.
107. Stephenson NL, Weinrich SP, Tavakoli AS. The effects of foot reflexology on anxiety and pain in patients with breast and lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2000; 27:67-72.
108. Corner J, Cawley N, Hildebrand S. An evaluation of the use of massage and essential oils on the wellbeing of cancer patients. *Int J Palliat Nurs* 1995; 1:67-73.
109. Smith MC, Kemp J, Hemphill L, Vojir CP. Outcomes of therapeutic massage for hospitalized cancer patients. *J Nurs Scholarsh* 2002; 34:257-62.
110. Grealish L, Lomasney A, Whiteman B. Foot massage. A nursing intervention to modify the distressing symptoms of pain and nausea in patients hospitalized with cancer. *Cancer Nurs* 2000; 23:237-43.

111. Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28:244-9.
112. Soden K, Vincent K, Craske S, Lucas C, Ashley S. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med* 2004; 18:87-92.
113. Billhult A, Lindholm C, Gunnarsson R, Stener-Victorin E. The effect of massage on cellular immunity, endocrine and psychological factors in women with breast cancer -- a randomized controlled clinical trial. *Auton Neurosci* 2008; 140:88-95.
114. Stringer J, Swindell R, Dennis M. Massage in patients undergoing intensive chemotherapy reduces serum cortisol and prolactin. *Psychooncology* 2008; 17: 1024-31.
115. Kutner JS, Smith MC, Corbin L, Hemphill L, Benton K, Mellis BK et al. Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:369-79.
116. Listing M, Reissbauer A, Krohn M, Voigt B, Tjahjono G, Becker J et al. Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer. *Psychooncology* 2009; 18:1290-9.
117. Listing M, Krohn M, Liezmann C, Kim I, Reissbauer A, Peters E et al. The efficacy of classical massage on stress perception and cortisol following primary treatment of breast cancer. *Arch Womens Ment Health* 2010.
118. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B. How to score and interpret single-item health status measures: A manual for users of the SF-8™ Health Survey. Lincoln (RI): Quality Metric Inc. 2001.
119. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996; 14:2756-68.
120. Braehler E, Scheer JW. Der Giessener Beschwerdefragebogen (GBB). Bern: Huber, 1983.
121. Braehler E, Schumacher J, Braehler C. [First all-Germany standardization of the brief form of the Giessen Complaints Questionnaire GBB-24]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2000; 50:14-21.
122. Hörhold M, Klapp BF. Testing the invariance and hierarchy of a multidimensional model of mood by means of repeated measurement with student and patient sample. *Zeitschrift für medizinische Psychologie* 1993; 1:27-35.
123. Hecheltjen K-G, Mertesdorf F. Entwicklung eines mehrdimensionalen Stimmungsfragebogen. *Gruppendynamik* 1973; 40:110-22.
124. Nowlis V. Research with the mood adjective list. In: Tomkins SS, Jzard CE, eds. *Affect, Cognition and Personality*. New York: Springer, 1965.

125. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C et al. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res* 1993; 37:19-32.
126. Fliege H, Rose M, Arck P, Walter OB, Kocalevent RD, Weber C et al. The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosom Med* 2005; 67:78-88.
127. Läuter J. Exact tests for analysing studies with multiple endpoints. *Biometrics* 1996; 52:964-970.
128. Brunner, E. und Langer, F. Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. München Wien: Oldenbourg-Verlag 1999.
129. Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, Hurley J, Katz G, Diego M et al. Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. *J Psychosom Res* 2004; 57:45-52.
130. Wilkie DJ, Kampbell J, Cutshall S, Halabisky H, Harmon H, Johnson LP et al. Effects of massage on pain intensity, analgesics and quality of life in patients with cancer pain: a pilot study of a randomized clinical trial conducted within hospice care delivery. *Hosp J* 2000; 15:31-53.
131. Beurskens CH, van Uden CJ, Strobbe LJ, Oostendorp RA, Wobbes T. The efficacy of physiotherapy upon shoulder function following axillary dissection in breast cancer, a randomized controlled study. *BMC Cancer* 2007; 7:166.
132. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer* 2008; 8:330.
133. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Pendlebury SC, Beith JM, Lee MJ. Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008; 16:399-405.
134. Kalin NH, Shelton SE, Lynn DE. Opiate systems in mother and infant primates coordinate intimate contact during reunion. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20:735-42.
135. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49:391-404.
136. Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7:985-94, 924.
137. Yau JL, Hibberd C, Noble J, Seckl JR. The effect of chronic fluoxetine treatment on brain corticosteroid receptor mRNA expression and spatial memory in young and aged rats. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 106:117-23.

138. Hyland ME. A tale of two therapies: psychotherapy and complementary and alternative medicine (CAM) and the human effect. *Clin Med* 2005; 5:361-7.
139. Krischer MM, Xu P, Meade CD, Jacobsen PB. Self-administered stress management training in patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4657-62.
140. Bost N, Wallis M. The effectiveness of a 15 minute weekly massage in reducing physical and psychological stress in nurses. *Aust J Adv Nurs* 2006; 23:28-33.
141. Taylor AG, Galper DI, Taylor P, Rice LW, Andersen W, Irvin W et al. Effects of adjunctive Swedish massage and vibration therapy on short-term postoperative outcomes: a randomized, controlled trial. *J Altern Complement Med* 2003; 9:77-89.
142. Moraska A, Pollini RA, Boulanger K, Brooks MZ, Teitlebaum L. Physiological Adjustments to Stress Measures Following Massage Therapy: A Review of the Literature. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008.
143. Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. *Ann Behav Med* 2006; 32:50-9.
144. Hart S, Field T, Hernandez-Reif M, Nearing G, Shaw S, Schanberg S et al. Anorexia nervosa symptoms are reduced by massage therapy. *Eat Disord* 2001; 9:289-99.
145. Field T, Schanberg S, Kuhn C, Field T, Fierro K, Henteleff T et al. Bulimic adolescents benefit from massage therapy. *Adolescence* 1998; 33:555-63.
146. Field T, Peck M, Krugman S, Tuchel T, Schanberg S, Kuhn C et al. Burn injuries benefit from massage therapy. *J Burn Care Rehabil* 1998; 19:241-4.
147. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1389-98.
148. Heinrichs M, Meinlschmidt G, Neumann I, Wagner S, Kirschbaum C, Ehlert U, Hellhammer DH. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4798-804.
149. Lightman SL, Young WS, III. Lactation inhibits stress-mediated secretion of corticosterone and oxytocin and hypothalamic accumulation of corticotropin-releasing factor and enkephalin messenger ribonucleic acids. *Endocrinology* 1989; 124:2358-64.

9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt all denjenigen Personen, die diese Arbeit unterstützt und möglich gemacht haben. In erster Linie möchte ich mich ganz besonders bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Martina Rauchfuß für die Überlassung des Themas, die konstruktiven Gespräche und Diskussionen sowie ihre freundliche Unterstützung bedanken. Weiterhin danke ich Frau PD Dr. Eva Peters für ihren Beistand, die hilfreichen Fachgespräche sowie die Bereitstellung der labortechnischen Materialien und Geräte. Für organisatorische und vielfältige andere freundliche Unterstützung sowie die Kooperation von Seiten der Physikalischen Medizin und Rehabilitation danke ich Frau Dr. Anett Reißhauer und Angelika Baack.

Herrn Prof. Dr. Burghard Klapp und Frau Prof. Dr. Petra Arck möchte ich dafür danken, dass sie die Durchführung der Studie ermöglicht und die Laborräumlichkeiten zur Verfügung gestellt haben.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. Michaela Krohn, Barbara Voigt, und Monika Gracia Tjahjono für den persönlichen Beistand, die konstruktiven Gespräche und die Hilfe bei der Durchführung der Studie bedanken. Bei Melanie Krauß möchte ich mich für die Durchführung der Massagetherapie im ersten Studienzyklus und die persönlichen Gespräche bedanken. Ich danke Christiane Liezmann für ihre Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Durchführung der labortechnischen Bestimmungen.

Des Weiteren gilt mein ganz persönlicher und besonderer Dank meinen Eltern, die mich liebevoll bei der Promotionsarbeit begleitet haben.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt allen Patientinnen für ihre Teilnahme, die interessanten und offenen Gespräche.

10. Erklärung an Eides Statt

„Ich, Miriam Listing, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Effektivität Klassischer Massage bei Mammakarzinompatientinnen auf körperliche, psychische und endokrinologische Parameter“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 18.03.2010

Miriam Listing

11. Curriculum vitae

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

12. Publikationsliste

1. Listing M, Reissbauer A, Voigt B, Klapp BF, Rauchfuss M. Massage in der Versorgung von Brustkrebspatientinnen - Eine systematische Analyse der aktuellen Studienlage. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2008; 68: 359-369.
2. Listing M, Reissbauer A, Krohn M, Voigt B, Tjahjono G, Becker J, Klapp BF, Rauchfuss M. Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer. *Psychooncology* 2009;18: 1290-9.
3. Listing M, Krohn M, Liezmann C, Kim I, Reissbauer A, Peters E, Klapp BF, Rauchfuss M. The efficacy of classical massage on stress perception and cortisol following primary treatment of breast cancer. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13:165-73.
4. Krohn M, Listing M, Tjahjono G, Reissbauer A, Peters E, Klapp BF, Rauchfuss M. Depression, mood, stress and Th1/Th2 immune balance in primary breast cancer undergoing classical massage therapy. *Supportive Care in Cancer* 2010.