

Aus der Medizinischen Klinik III
(Onkologie, Hämatologie und Transfusionsmedizin)
Bereich Sportmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekte eines Ausdauertrainings und einer progressiven
Entspannungstechnik bei Tumorpatienten nach chirurgischer
Intervention
Eine randomisiert kontrollierte Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Felix Klemens Pröpper
aus Kassel

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. F.C. Dimeo
2. Prof. Dr. med. M. Matthias
3. Prof. Dr. med. H.-Chr. Deter

Datum der Promotion: 01.06.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1. Das Erschöpfungssyndrom bei neoplastischen Erkrankungen	6
1.2. Therapiemöglichkeiten des Tumor assoziierten Fatigue-Syndroms	14
2. PATIENTEN UND METHODEN	19
2.1. Trainingsgruppe	23
2.2. Kontrollgruppe	24
2.3. Statistische Auswertung	25
3. ERGEBNISSE	26
3.1. Status vor der Intervention	27
3.2. Effekte der Interventionen auf die Endpunkte	27
3.3. Hämoglobinkonzentration	30
3.4. Körperliche Leistungsfähigkeit	31
4. DISKUSSION	34
5. ZUSAMMENFASSUNG	38
6. ANHANG	39
6.1. Tabellenverzeichnis	39
6.2. Abbildungsverzeichnis	39
6.3. Abkürzungsverzeichnis	40
7. LITERATURVERZEICHNIS	41
8. DANKSAGUNG	48
9. LEBENS LAUF	49
10. ERKLÄRUNG	51

1. EINLEITUNG

Krebserkrankungen und ihre Folgen sind mit 25% (circa 200.000 Patienten im Jahr) nach den Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Die Behandlung einer Krebserkrankung wurde in den letzten Jahren durch neue chemotherapeutische Protokolle, bessere chirurgische Techniken und genauere Kenntnisse der genetischen Mechanismen der Krankheit bereichert. Trotz dieser Fortschritte, treten aufgrund der zugrunde liegenden Krebserkrankung und insbesondere im Rahmen der Behandlung, charakteristische Symptome wie Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Müdigkeit, Leistungseinbuße und Verschlechterung der kognitiven Funktion auf (1). Diese Beschwerden führen zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität von Tumorpatienten. Von allen genannten Symptomen stellt die Müdigkeit das am weitesten verbreitete und vordergründigste Problem dar (2). Bis zu 30% der Krebspatienten berichten noch über Jahre nach der Behandlung über eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit (3, 4). Die Einschränkungen der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit werden seit geraumer Zeit auch im deutschen Sprachraum unter dem Begriff Fatigue (aus dem Lateinischen „fatigatio“, Müdigkeit) zusammengefasst. Die betroffenen Tumorpatienten berichten über Beschwerden, wie geringe Belastbarkeit, Störungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, Einschränkung der Merkfähigkeit, reduzierte Motivation, Reizbarkeit und Schlafstörungen. Aufgrund der Komplexität der Beschwerden und der Tatsache, dass sie sowohl die körperliche Leistungsfähigkeit, als auch die kognitive Funktion betreffen, wird die Fatigue nicht als einzelnes Problem, sondern als Teil eines Syndroms, des so genannten Erschöpfungssyndroms bei Tumorpatienten oder als Tumor assoziiertes Fatigue-Syndrom ("cancer-related fatigue syndrom") betrachtet (5, 6, 7, 8, 9). Nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) zeigt die Prävalenz der Beschwerden bei Tumorpatienten.

Tabelle 1: Prävalenz der Beschwerden bei Tumorpatienten nach Holmes (72)

Müdigkeit	58,8%
Verändertes Aussehen	50,9%
Probleme mit der Stimmung	43,1%
Konzentrationsstörungen	43,1%
Schmerzen	37,3%
Mobilitätseinschränkungen	35,3%
Appetitstörungen	33,3%
Verstopfung	29,9%
Schlafstörungen	23,5%
Übelkeit	13,7%
Durchfall	9,8%

Das Interesse an diesem Phänomen wurde erst Anfang bis Mitte der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts geweckt, als mehrere wissenschaftliche Veröffentlichungen auf die hohe Prävalenz und auf die psychosoziale Relevanz dieses Phänomens hinwiesen. Bis dahin standen andere Probleme der supportiven Therapie wie zum Beispiel die Übelkeit oder der Schmerz im Vordergrund. Die neuen Erkenntnisse führten jedoch zu vermehrten Anstrengungen in der Erforschung der Ursachen, Entstehungsmechanismen, Pathophysiologie und Behandlung des Fatigue-Syndroms.

1.1. Das Erschöpfungssyndrom bei neoplastischen Erkrankungen (Tumor assoziierte Fatigue, cancer related fatigue)

Der Symptomkomplex Fatigue kann bei Patienten mit Tumorerkrankungen in verschiedenen Stadien der Krankheit auftreten. Die Beschwerden sind besonders ausgeprägt bei Patienten nach intensiven Therapieprotokollen. Während die durchschnittliche Prävalenz von Fatigue bei Tumorpatienten bei 70% liegt, berichten ca. 90 bis 100% der Patienten nach intensivierten Chemotherapieprotokollen, wie z.B. im Rahmen einer Stammzellentransplantation, über Fatigue. Die ausgeprägte Müdigkeit stellt auch ein gravierendes Problem bei Patienten nach chirurgisch - onkologischen Interventionen dar (10, 11).

In den letzten Jahren haben mehrere Studien die Ursachen, Ausbreitungen und Manifestationen der Fatigue erforscht. Diese Untersuchungen haben zu einem besseren Verständnis der Müdigkeit der Patienten mit einer Krebserkrankung geführt. Das Fatigue-Syndrom ist sowohl qualitativ als auch quantitativ deutlich zu unterscheiden von der Müdigkeit, die ein jeder von uns kennt und hin und wieder, zum Beispiel nach einer anstrengenden körperlichen Tätigkeit, oder am Ende einer Arbeitswoche erfährt. So ist die Fatigue im Gegensatz zur täglichen Müdigkeit kaum durch Ausruhen, Nachtschlaf und zusätzlichen Schlaf unter Kontrolle zu bringen. Das Fatigue-Syndrom breitet sich auf alle Lebensbereiche des Patienten aus und hat schwerwiegende Auswirkungen auf die Motivation, die Handlungen und die Lebensqualität der Patienten (12, 13, 14). Die Einschränkung der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit hindert die Patienten an der Wiederaufnahme einer Erwerbstätigkeit und erschwert die Integration ins Alltagsleben nach Ende der Therapie (15).

Wegen der Mannigfaltigkeit der Beschwerden hat sich die Diagnose eines Fatigue-Syndroms bei Tumorpatienten als schwierig erwiesen. Einige typische Beschwerden der Tumorpatienten lassen sich jedoch in Komplexe integrieren, welche die körperlichen und mentalen Probleme der Betroffenen erfassen. Daraus entstehen messbare Kriterien für die Diagnose eines Fatigue-Syndroms. Dazu gehört der oben genannte Symptomkomplex, sowie zusätzliche Faktoren (Schlafstörung, Reizbarkeit) von denen

die Patienten sehr häufig berichten und die für sie eine zusätzliche Belastung darstellen.

Tabelle 2: ICD-10 Kriterien für Tumor assoziierte Fatigue

Sechs oder mehr der folgenden Beschwerden waren über zwei aufeinanderfolgende Wochen im vergangenen Monat jeden Tag, oder fast jeden Tag vorhanden:

A: Allgemeine Symptome:

- Relevante Müdigkeit, Energiemangel oder ein vermehrtes Bedürfnis sich auszuruhen, das nicht im Verhältnis zu einer Veränderung des Aktivitätsniveaus steht.
- Generalisierte Müdigkeit oder schwere Glieder.
- Müdigkeit, die mehrere Stunden nach körperlichen Belastungen anhält.
- Unfähigkeit, Aufgaben bis zum Ende zu bringen als Folge der Müdigkeit.
- Verminderte Aufmerksamkeit oder Konzentration.
- Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis.
- Verlust an Motivation oder Interesse an den üblichen Aktivitäten teilzunehmen.
- Notwendigkeit einer übermäßigen Anstrengung, um Tätigkeiten zu beginnen.
- Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafbedürfnis.
- Empfindung, dass der Schlaf nicht erholsam war.
- Deutliche emotionale Reaktion (z.B. Ärger, Frust oder Irritation) zum Gefühl von Fatigue.

B: Diese Beschwerden stellen eine klinisch relevante Belastung dar oder eine Einschränkung innerhalb sozialer, beruflicher oder anderer wichtiger Funktionen.

C: Die Beschwerden sind im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung oder ihrer Therapie entstanden.

D: Die Symptome sind nicht Folge einer psychiatrischen Komorbidität wie Depression, Somatisierung, somatoformer Störung oder Wahn.

Das Fatigue-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine subjektiv empfundene Abgeschlagenheit, Missgefühl und Leistungseinbuße. Oftmals wird Müdigkeit bei Krebspatienten auch als ein Motivationsmangel und Lustlosigkeit beschrieben (2, 9, 15, 16). Die Ursachen der Beschwerden können sowohl physisch, psychisch, sowie emotional als auch umweltbedingt sein. Für die Entstehung der Tumor assoziierten Fatigue sind mehrere pathophysiologische Mechanismen vorgeschlagen worden. Als mögliche Ursachen werden unter anderem Störungen des Muskelstoffwechsels und der neuromuskulären Signalübertragung, vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Veränderungen der Konzentration von Neurotransmittern im zentralen Nervensystem in Erwägung gezogen. Jedoch kann keiner dieser Mechanismen die unterschiedlichen Manifestationen des Fatigue-Syndroms auf körperlicher, mentaler und motivierender Ebene vollständig erklären. Derzeit wird für das Fatigue-Syndrom eine multifaktorielle Genese angenommen. Korrelationsanalysen haben mehrere Faktoren identifiziert, die zur Entstehung eines Tumor-assoziierten Fatigue-Syndroms wesentlich beitragen können. Dazu gehören der chronische Schmerz, die anhaltende mentale Belastung, der emotionale Stress, aber auch organische Faktoren wie Anämie oder Ernährungsmangel, Schlafstörungen, Komorbiditäten (Hypothyreose, Depression, Hypoadosteronismus) und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (1, 2).

Fatigue im Rahmen der Behandlung

Bei den meisten Patienten ist die Müdigkeit jedoch auf eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit als Folge der Tumorerkrankung und ihrer Behandlung zurückzuführen. In der Tat wird sehr häufig bei Patienten mit bzw. nach onkologischen Erkrankungen eine verminderte muskuläre Kraft, sowie eine Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme festgestellt (17, 18). Tatsächlich konnte mehrmals ein enger Zusammenhang zwischen einer geringen körperlichen Ausdauer und einer vermehrten Ausprägung der Fatigue gezeigt werden (16, 20). Dieses Phänomen kann durch die Krankheit selber, oder auch durch ihre Behandlung hervorgerufen werden. Nach chirurgischen Interventionen im Rahmen einer Tumorbehandlung berichten viele

Patienten über eine erhöhte Müdigkeit. In retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass die postoperative Müdigkeit nicht abhängig von der Art und Dauer der Operation oder dem Anaesthesieverfahren ist. Es wurde auch kein Zusammenhang zwischen Müdigkeit, dem Geschlecht und dem allgemeinen Ernährungszustand der Patienten gefunden (20).

Müdigkeit ist auch eine häufige Beschwerde nach einer Chemotherapie. Mehrere Studien berichten über eine Prävalenz dieses Problems von über 70% (21, 22). Love et al. (23) fanden Fatigue bei über 80% der Patienten nach Chemotherapie, dabei stieg die Anzahl der unter Müdigkeit, Verlust an Energie, Kummer und Stress leidenden Patienten im Laufe der sechs Chemotherapie-Zyklen an (24, 25).

Ebenso sind Erschöpfung und Müdigkeit als Nebenwirkung einer Bestrahlungstherapie lange bekannt. In ihrer Studie über die Nebenwirkungen der Bestrahlung bei Tumorpatienten stellten Haylock und Hart 1979 (26) bei 30 Patienten im Laufe der Radiotherapie eine Zunahme der Müdigkeit fest. Diese Beschwerden gingen jedoch an bestrahlungsfreien Wochenenden deutlich zurück. Wie mehrere Studien belegt haben, ist das Müdigkeits-Syndrom nicht mit einer spezifischen Art der Bestrahlung oder einer bestimmten Tumorerkrankung assoziiert (3, 13, 21, 27).

Auch bei anderen Therapieoptionen, wie der allogenen Knochenmark- oder peripheren Blutstammzelltransplantation (KMT, PBSZT) berichtet die Literatur über eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und Müdigkeit bei Langzeitüberlebenden als Hauptproblem. Auch hier können solche Symptome den Patienten einen ungewollten Lebenswandel aufzwingen, so z.B. durch Einbußen der täglichen Aktivitäten oder Aufgabe der Hobbies und somit zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Eine multizentrische Studie von Andrykowski zeigte eine hohe Inzidenz von Fatigue bei Patienten nach Knochenmarktransplantation. Von 200 Patienten die über mindestens 12 Monate nach KMT interviewt wurden, berichteten 78 % über Müdigkeit, 42% fühlten sich schwach und bei 76% war die Fähigkeit zur Verrichtung von körperlich anstrengenden Tätigkeiten eingeschränkt (28, 29, 30).

Mangelernährung, Gewichtsverlust und Kachexie

Unterernährung und Gewichtsverlust können zu Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit führen. Diese Probleme können als Folge, z. B. einer Mucositis bei Radio - und Chemotherapie, der Xerostomie bei lokaler Bestrahlung, dem Verlust an Resorptionsfläche nach Resektionen des Magen-Darm-Traktes oder bei nicht ausreichender Produktion von Enzymen z.B. nach Pankreasresektion auftreten. Durch fehlende Nährstoffzufuhr, Erbrechen und Diarrhoen kann eine Kachexie entstehen, die zu einem Verlust an Muskelmasse führt. Aber auch bei Patienten mit einem weniger ausgeprägten Gewichtsverlust kann es zu einer manifesten Sarkopenie kommen.

Hämatologische und biochemische Veränderungen

Pathologische Abweichungen z. B. der Elektrolytwerte im Blut (Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie), aber auch andere messbare Blutwerte, so z.B. eine Hypoglykämie und/oder Hypothyreose und auch eine (Tumor-) Anämie können Abgeschlagenheit und Schwäche verursachen. Allerdings haben mehrere Studien auf die Tatsache hingewiesen, dass es keine Korrelation zwischen der Ausprägung einer Anämie und der Intensität der Müdigkeit bei Tumorpatienten gibt. In einer Studie über den Nutzen von Blut-Transfusionen zur palliativen Behandlung bei Tumorpatienten, konnte eine statistisch signifikante, wenn auch nur geringfügige und damit klinisch kaum relevante Verbesserung der Müdigkeit bei transfundierten Patienten erreicht werden. Glaspy hingegen berichtete über einen signifikanten Anstieg der „durchschnittlichen Energie“, der Aktivität und der Lebensqualität bei über 2000 Patienten in den USA, die mit rekombinantem Erythropoetin in Assoziation mit einem mittleren Hämoglobinspiegel von 9-11 g/dl behandelt wurden (31).

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei diesen Befunden lassen sich vermutlich durch die Tatsache erklären, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem Fatigue-Syndrom ein unauffälliges Blutbild hat. Obwohl eine ausgeprägte Anämie immer mit

Beschwerden wie Müdigkeit und Einschränkung der Leistungsfähigkeit einhergeht, kann die Fatigue bei Patienten mit onkologischen und hämatologisch neoplastischen Erkrankungen auf zahlreiche unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden.

Immunsuppression, Zytokine, endokrinologische Abweichungen

Krebspatienten, insbesondere im Rahmen einer Leuko- und Neutropenie als Folge einer Chemotherapie oder einer ausgedehnten Bestrahlungstherapie des Knochenmarks, sind immunsupprimiert und damit einhergehend infektionsgefährdet (32, 33). Als Folge eines fieberhaften Infektes kann Müdigkeit und eingeschränkte Belastbarkeit entstehen. Unbekannt ist jedoch der Zusammenhang zwischen einem Fatigue-Syndrom und einer Veränderung der Konzentration von Inflammationsmediatoren. Die Berichte aus diesem Gebiet sind teilweise widersprüchlich. So wurde bei Tumorpatienten mit ausgeprägter Müdigkeit im Serum eine erhöhte Konzentration von Interleukin 1 festgestellt (34). Andere Autoren konnten diesen Zusammenhang nicht belegen. Im Gegensatz dazu wurden in einer anderen Studie wiederum keine erhöhten TNF, IL-1, IL-2 und IL-6 Werte in Zusammenhang mit erhöhter Müdigkeit gefunden (35, 36, 37). Dimeo et al. fanden bei einer Gruppe von Patienten mit hämatologischen neoplastischen Erkrankungen in kompletter Remission, keinen Hinweis auf eine vermehrte Aktivierung des Immunsystems als Ursache des Fatigue-Syndroms (25).

Auch die Anwendung von Zytokinen im Rahmen einer Immuntherapie kann ein Grund für Müdigkeit und eingeschränkte Leistungsfähigkeit sein. Bei der Behandlung mit Interferon berichten 70 bis 100% der Patienten über Müdigkeit. Die Ursachen dieser Beschwerden sind multifaktoriell und können neben dem Fieber und der inflammatorischen Reaktion auch andere Komponenten wie eine endokrine Fehlfunktion, neuropsychiatrische Störungen, Autoimmunreaktionen und Veränderungen der Konzentration oder Aktivität von Zytokinen beinhalten (19, 40, 41, 42).

Die Dysfunktion der Schilddrüse ist ein bekanntes Problem nach myeloablativen Interventionen wie z.B. einer Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer allogenen

peripheren Blutstammzellentransplantation. Da Müdigkeit als Symptom einer Hypothyreose auftreten kann, evaluierten mehrere Untersuchungen den Zusammenhang zwischen der Funktion der Schilddrüse und der Ausprägung der Müdigkeit bei Tumorpatienten. Diese Studien konnten keine Korrelation zwischen beiden Faktoren ermitteln. Die Befunde belegen, dass eine Schilddrüsenunterfunktion zwar bei einigen Patienten zu den Beschwerden eines Fatigue-Syndroms beitragen kann, nicht jedoch die Ursache des Problems bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen ist.

Bewegungsmangel und Immobilisierung

Zahlreiche Faktoren können zu einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Tumorpatienten führen. Es konnte aufgezeigt werden, dass die postoperative Immobilisation mit ansteigender Müdigkeit assoziiert ist (2, 4). Gleichzeitig bewirken multiple Faktoren eine Einschränkung der Sauerstoffzufuhr. Dazu gehören die Hemmung der Hämatopoese, z.B. als Folge der chronischen Entzündung mit Störung des Eisenstoffwechsels und der Chemotherapie, eine Sarkopenie und Myopathie nach Behandlung mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva, der Verlust an Vitalkapazität bei Pleuraergüssen, eine Lungenfibrose nach Bestrahlung oder die Behandlung mit Methotrexat oder Bleomycin und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Behandlung mit kardiotoxischen Agenzien oder mediastinaler Bestrahlung. Die Patienten werden dadurch deutlich weniger belastbar. Parallel dazu schränkt die Mehrheit der Patienten mit neoplastischen Erkrankungen ihre körperliche Aktivität während der Therapie ein. Als Folge entsteht ein Zustand von Bewegungsmangel, der unweigerlich zu einem weiteren Verlust an Muskelkraft und -masse führt. Für die Patienten werden deswegen körperliche Aktivitäten zunehmend anstrengender. Es entsteht ein Teufelskreis von Bewegungsmangel, Verlust an Kondition und rascher Erschöpfung (3). In der Tat haben mehrere Studien den engen Zusammenhang zwischen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Fatigue gezeigt (4, 5). Diese Untersuchungen haben unter anderem auch die Rationale für die Anwendung von körperlicher Aktivität als Therapie des Fatigue-Syndroms bei Tumorpatienten geliefert.

Depression

Müdigkeit, kognitive Einschränkungen und Stimmungsschwankungen sind häufige Manifestationen einer Depression. Zahlreiche Studien haben auf den Zusammenhang zwischen der Ausprägung eines Fatigue-Syndroms und einer affektiven Störung hingewiesen (4, 20, 38, 39). Morant und Smets belegten eine signifikante Korrelation zwischen einer Depression und dem Grad der Müdigkeit bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein sehr komplexer Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen besteht und es sich bei der Müdigkeit und eingeschränkter Belastbarkeit, sowohl um eine Ursache der depressiven Stimmung, als auch um ein Symptom einer affektiven Störung handeln kann. Dimeo et al. berichteten über einen signifikanten Zusammenhang von verminderter körperlicher Aktivität und vermehrter Depression und Ängstlichkeit, sowie von körperlichen Beschwerden bei Tumorpatienten (25).

Persönlichkeitsstruktur

Bestimmte Persönlichkeitstypen weisen eine größere Empfänglichkeit auf eine chronische Müdigkeit zu entwickeln. Die Forschung auf diesem Gebiet erzielte Ergebnisse dahingehend, dass bestimmte ausgeprägte Charakterzüge wie Emotionalität, Perfektionismus und Neurotizität teilweise mit einer größeren Ausprägung von Müdigkeit vergesellschaftet sind (40, 41).

Stress

Der vermehrte psychische Stress, dem Tumorpatienten über eine längere Zeit ausgesetzt sind, kann auch zur Entstehung eines Fatigue-Syndroms beitragen. Im Rahmen einer Stressreaktion kommt es zu zahlreichen metabolischen und funktionellen Veränderungen im Sinne einer Kampf oder Flucht-Reaktion. Bei länger andauerndem Stress, kann es zu einem Mechanismus von Zurückhaltung bzw. Erhaltung von Energie kommen, welches sich wiederum in erhöhter Müdigkeit und verminderter Aktivität widerspiegelt. Ausgehend von diesem Model kann die Müdigkeit bei Krebspatienten

durch mannigfaltige physische, psychische, umweltbedingte und krankheitsbedingte Stressoren erklärt werden. So gibt es Beweise, dass der Grad der Müdigkeit mit dem Grad der Schmerzempfindung, Dyspnoe, Übelkeit und einer emotionalen Sorge um die eigene Gesundheit korreliert (4, 42, 43, 44, 45, 46).

1.2. Therapiemöglichkeiten des Tumor assoziierten Fatigue-Syndroms

Eine lange Zeit gültige Lehrmeinung war, dass die durch Krebserkrankung und die durch deren Therapie entstehenden Symptome und funktionelle Veränderungen, wie verminderte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Luftnot und Tachykardie eher eine Behandlung erfordern, die die Entstehung solcher Symptome verhindert. Diese Einstellung führte zur Empfehlung einer Vermeidung von Anstrengung und körperlicher Aktivität. Erfahrungsgemäß sollten diese Empfehlungen zu einer Besserung des Unbehagens führen. Mittlerweile haben jedoch zahlreiche Untersuchungen belegt, dass diese Maßnahmen einen paradoxen Effekt haben können. Zu viel körperliche Ruhe und Inaktivität führen zu Muskelabbau und dem Verlust der kardio-respiratorischen Leistungsfähigkeit. Das wiederum begründet eine eingeschränkte Kondition und rasche Erschöpfbarkeit. Ein *circulus vitiosus* entsteht und führt zur Chronifizierung des Problems der Tumor assoziierten Fatigue. Dieser Mechanismus könnte das Fortbestehen von Müdigkeit, Erschöpfung und verminderter Leistungsfähigkeit bei Patienten auch noch Jahre nach abgeschlossener Behandlung erklären (19, 47, 48, 49).

Neue Kenntnisse der Forschung auf dem Gebiet der Zusammenhänge von körperlicher Aktivität, Ruhe und Erholung und der Tumor assoziierten Fatigue, haben die oben genannten Ansichten und dahingehende Therapieansätze stark verändert. Mehrere Studienergebnisse belegen, dass sportliche Betätigung zur Vermeidung und Verminderung von Müdigkeit bei Krebspatienten während und nach einer Behandlung, führen kann. Es konnte gezeigt werden, dass Ausdauersport eine positive Wirkung auf die Leistungsfähigkeit von Krebspatienten nach Chemotherapie ausübt und deren Nebenwirkungen entgegenwirken kann (50). Ebenso wurde aufgezeigt, dass aerobes

Training die Müdigkeit von Tumorpatienten reduzieren kann und psychischen Stress und Leiden während bzw. durch eine Chemotherapie mindert (51). Diese Strategien führen zu einer verbesserten Lebensqualität und Stimmung der Patienten (20, 30, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58).

Physische Aktivität resultiert in körperlichen Veränderungen, wie zum Beispiel einem Zuwachs an Muskelmasse und Plasmavolumen, einer verbesserte Lungenventilation und -perfusion, einem Anstieg des Herzindex und einem Konzentrationsanstieg der oxidativen Muskelenzyme. Diese Anpassungen stellen das Gegenteil der oben erwähnten Symptome und funktionellen Veränderungen dar, die als Folge einer Krebserkrankung und deren Behandlung entstehen. Deswegen kann Training und Sport durch die Normalisierung der physischen Leistungsfähigkeit zur Reduzierung der Müdigkeit beitragen (35, 48, 49, 50, 51, 58, 59, 60, 61).

Die positiven Auswirkungen der körperlichen Aktivität bei Patienten mit einem Fatigue-Syndrom wurden bereits in verschiedenen Situationen untersucht. Mehrere Studien haben die Trainingseffekte auf die Müdigkeit bei Krebspatienten während einer Therapie (Chemotherapie, periphere Stammzell-Transplantation, und/oder Bestrahlungstherapie) evaluiert (51, 56, 57, 58). Besonders gut untersucht sind die Effekte eines Ausdauertrainings bei Patientinnen mit Mamakarzinom. Die erste Studie über das Thema wurde von McVicar und Winingham durchgeführt. Bei dieser Untersuchung mit 10 Brustkrebs-Patientinnen konnten sie aufzeigen, dass die Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Müdigkeit aufwies und weniger Stimmungsschwankungen unterlag, auch wenn es sich hierbei nur um eine kleine Anzahl von Studienteilnehmerinnen handelte (60). In einer weiteren Studie berichteten Mock et al. 1997 über 46 Brustkrebs-Patientinnen, die während eines 6-wöchigen Trainings 4-5 mal in der Woche zu Hause ein 30-minütiges Gehtraining absolvierten. Bei diesen Patientinnen konnte eine Abnahme der Müdigkeit im Vergleich zu einer Gruppe von Patientinnen, die nicht trainierten, festgestellt werden. Die Aussagekraft der Studie wurde jedoch dadurch geschwächt, dass bei dieser Erhebung keine genaue Kontrolle über das häusliche Training stattfand, so dass die Qualität in Bezug auf die Wiedergabe

der Informationen nicht beurteilt werden konnte (57). Die Auswirkungen von körperlicher Aktivität bei Patienten nach einer intensivierten Chemotherapie wurden von Dimeo et al. gezeigt (59). In zwei Studien, im Jahre 1997 bei 32 und 1998 bei 5 Knochenmarkstammzelltransplantierten Patienten, die ein Laufbandtraining bei 80% der maximalen Herzfrequenz absolvierten, konnte belegt werden, dass neben einer gesteigerten funktionalen Kapazität der Teilnehmer, auch eine Minderung der Müdigkeit stattfand. Der Mangel an Messinstrumenten zu diesem Zeitpunkt führte dazu, dass die Reduktion der Fatigue nicht durch strukturierte Fragebögen erfasst werden konnte. Dadurch wurde die Aussagekraft der oben genannten Studien erheblich eingeschränkt (15, 50, 69).

Die positiven Auswirkungen von körperlicher Aktivität bei Tumorpatienten sind jedoch nicht alleine auf eine Reduktion der Müdigkeit beschränkt. So berichteten Winningham und McVicar über einen Rückgang der Übelkeit in einer Trainingsgruppe mit 42 Brustkrebs-Patientinnen. McVicar wies eine Steigerung der funktionellen Lungenkapazität in der Trainingsgruppe bei 45 Brustkrebs-Patientinnen nach (60), und wiederum Winningham et. al konnten einen Rückgang des Körperfettes bei trainierenden Patientinnen mit Brustkrebs feststellen (68).

Für die Behandlung des Fatigue-Syndroms kommen auch unterschiedliche psychotherapeutische Methoden in Frage. Abhängig vom Beschwerdebild, vom psychischen Status und von der persönlichen und familiären Situation, können die Patienten von einer Individuellen - oder Gruppentherapie profitieren (65).

Als besonders geeignet für die Behandlung eines Fatigue-Syndroms hat sich die kognitive Verhaltenstherapie herausgestellt. Bei dieser Anwendung erhalten die Patienten in einer ersten Sitzung Informationen über die Entstehungsmechanismen des Fatigue-Syndroms. Die Erkenntnis, dass es sich bei der ausgeprägten Müdigkeit nicht um Einbildung oder Faulheit handelt, sondern um ein genau definiertes und sehr häufiges medizinisches Problem, ist für viele Patienten heilsam. Parallel dazu erhalten die Patienten verschiedene Hausaufgaben, die sie zwischen den Sitzungen erfüllen müssen. Dazu gehören die tägliche Führung eines Tagebuchs mit der Auflistung von

Situationen, die von den Patienten als besonders anstrengend erlebt werden, sowie ausführliche Informationen über Aspekte wie z.B. den Energieaufwand, den sie für die Bewältigung verschiedener Tätigkeiten benötigen. Durch diese Techniken lernen die Patienten, ihren Energieaufwand zu optimieren und nicht über die eigenen Grenzen hinaus zu gehen. Die Patienten erhalten zudem auch Informationsmaterial und werden in Bezug auf mögliche Techniken unterrichtet, die die Ausprägung der Müdigkeit und den Energieverbrauch bei alltäglichen Aktivitäten reduzieren und die eigene Kompetenz und somit die eigene Selbstständigkeit verbessern. Die Effektivität einer kognitiven Verhaltenstherapie nach diesem Muster für die Behandlung eines Fatigue-Syndroms bei Tumorpatienten, wurde bereits durch mehrere Studien belegt (6, 7).

Auch Techniken die den mentalen Stress reduzieren, können sich positiv auf die Ausprägung von Fatigue auswirken. Zu diesen Interventionsmöglichkeiten gehören Techniken wie das progressive Relaxationstraining und die Entspannungsübungen. Ziel dieser Therapieformen ist eine Reduktion der gesamten psychologischen Belastung für die Patienten und dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Wirksamkeit dieser Interventionen wurde bereits durch mehrere Studien belegt. Mittlerweile hat eine Meta-Analyse die positiven Effekte eines progressiven Relaxationstrainings auf die emotionale Stimmung und die behandlungsspezifischen Symptome bei nicht chirurgisch behandelten Krebspatienten aufgezeigt (63). Diese Ergebnisse zeigen wirksame Effekte auf das tumorassoziierte Fatigue-Syndrom hinsichtlich eines weit gefächerten psychotherapeutischen Ansatzes. Die Wirksamkeit anderer Psychotherapieformen ist jedoch umstritten. Studien über die Effektivität einer Einzel- oder Gruppentherapie für die Behandlung des Fatigue-Syndroms bei Tumorpatienten erbrachten gegensätzliche Ergebnisse (64, 65, 66).

Die oben genannten Befunde sprechen für die Anwendung mehrerer Interventionen und unterschiedlicher Therapieansätze für die Behandlung des Fatigue-Syndroms. Es ist jedoch nicht bekannt, ob sich die Effekte der verschiedenen Therapiemöglichkeiten in Hinsicht auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die mentalen Beschwerden und die Lebensqualität der Patienten unterscheiden. Die Auswirkungen eines

Ausdauertrainings, die bis dato am besten untersuchte Therapieform, wurden noch nicht mit den Effekten einer anderen, nicht verwandten Intervention verglichen. Deswegen liegen keine Informationen über die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsformen und Ansätze (körperlicher und mentaler) bezüglich unterschiedlicher Endpunkte vor.

Diese Information ist jedoch relevant für die Praxis und kann über eine differenzierte Anwendung verschiedener Therapieformen bei dem Betroffenen entscheiden. Während ein Trainingsprogramm die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert und somit der Müdigkeit entgegenwirken kann, so könnte ein Verhaltensprogramm respektive eine psychologische Therapie an anderer, mentaler Stelle ansetzen und somit positive Effekte hinsichtlich der bestehenden Symptome haben.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Wirkung eines Ausdauertrainings und eines progressiven Relaxationstrainings auf die physische und psychische Leistungsfähigkeit und auf die Lebensqualität von Krebspatienten mit soliden Tumoren nach chirurgischer Intervention zu überprüfen.

Dieses soll mit Hilfe einer standardisierten Leistungsmessung und schriftlicher Befragung gegenüber einer Kontrollgruppe untersucht werden.

2. Patienten und Methoden

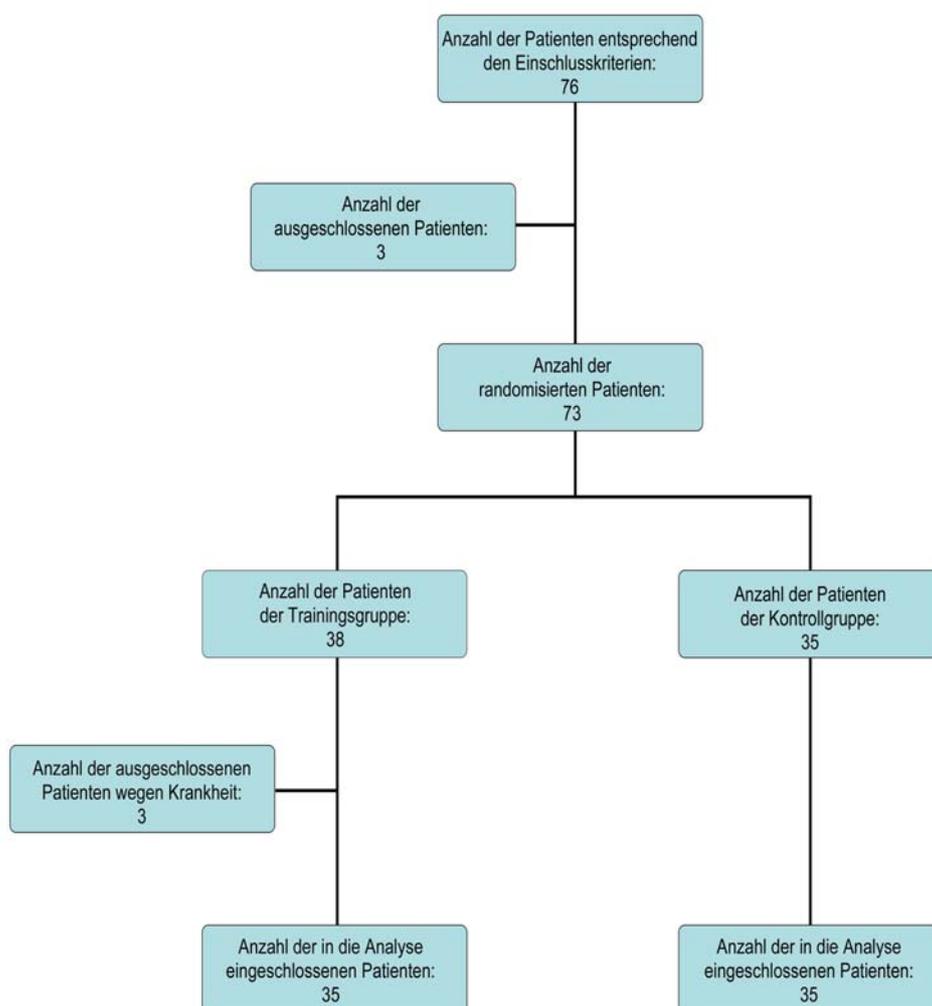
Die Studie wurde in den Jahren 1999 und 2000 in der Rehabilitations-Klinik Buckow in der märkischen Schweiz durchgeführt. Insgesamt nahmen an der Studie 76 Patienten mit soliden Tumoren teil, die eine Operation mit kurativer Intervention erhalten hatten. Das Alter der Patienten lag bei 32 bis 78 Jahren.

Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten der Kontrollgruppe betrug 35, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten der Trainingsgruppe betrug ebenfalls 35 Patienten. 51 der Patienten waren Männer und 19 der Patienten waren Frauen.

Bei 27 Patienten wurde die Diagnose eines Bronchial-Karzinoms gestellt, bei 12 Patienten die eines Magen-Karzinoms und bei 31 Patienten die eines Darmtumors (Colon, n=16; Sigma, n=13; Rectum, n=2).

Achtzehn Patienten erhielten postoperativ eine adjuvante Chemotherapie und elf Patienten postoperativ eine Radiatio. Bei allen Patienten war die Behandlung vor Studienantritt abgeschlossen.

Die Patienten wurden für die Teilnahme an der Studie unmittelbar nach der Aufnahme in die Rehabilitationsklinik befragt. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Freien Universität Berlin genehmigt.

Abbildung 1:**Profil der randomisierten und kontrollierten Studie entsprechend CONSORT – Richtlinien**

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie war eine in kurativer Absicht erfolgte chirurgische Resektion eines soliden, histologisch nachgewiesenen Tumors der Lunge oder des Magen-Darmtraktes, ein Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score von 0 bis 2, ein Alter zwischen 18 - 80 Jahre, Gehfähigkeit und ausreichende Deutschkenntnisse. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene (neoadjuvante) Chemotherapie, eine Anämie mit einer Hämoglobinkonzentration unter 10 g/dl, ein Body Mass Index unter 20 oder über 30, Fernmetastasen, ein unzureichend eingestellter Diabetes mellitus Typ I oder II, eine Psychose oder andere psychiatrische Erkrankungen, Amputationen an den unteren Extremitäten mit Gehunfähigkeit, chronische Erkrankungen, die sich durch eine körperliche Belastung verschlechtern könnten (rheumatische Erkrankungen, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung), dialysepflichtige Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz, Immunsuppression und Erkrankungen oder Beschwerden, die eine Teilnahme an einem regelmäßigen Training verhinderten.

Die Patienten wurden drei Wochen nach ihrer Entlassung aus dem Akutkrankenhaus und unmittelbar nach der Aufnahme in die Rehabilitationsklinik in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden die anthropometrischen Daten (Alter, Größe, Gewicht, Body Mass Index, Geschlecht, Art der Erkrankung, TNM-Stadium) anamnestisch und aus der Krankengeschichte erfasst. Der subjektive Zustand der Patienten wurde mittels des Fragebogens Quality of Life Questionnaire Core Module (EORTC QLQ-C30 Version 2) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer objektiviert. Dieser Fragebogen besteht aus mehreren Skalen zur Erfassung der Beschwerden von Tumorpatienten. Die Skalen ermöglichen eine Evaluation der Funktionen (Funktionsskalen: körperliche, emotionale, kognitive, soziale und Rollenfunktion), der Symptome bzw. Beschwerden (Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Luftnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation/Durchfall und finanzielle Probleme) und der globalen Gesundheit. Dadurch kann eine Erfassung der Lebensqualität der Patienten, der körperlichen und somatischen Beschwerden, der Krankheitssymptome, der Therapienebenwirkungen, der psychischen Belastung und des Aktivitätsniveaus bzw. der beruflichen Tätigkeit der Patienten erfolgen. Bei den

funktionellen Skalen signalisieren höhere Scores eine bessere Funktion und damit geringere Schwierigkeiten oder Beschwerden in den evaluierten Bereichen. Im Gegenteil dazu weisen höhere Werte bei den Symptomskalen auf mehr Probleme beziehungsweise Einschränkungen der Patienten in diesem Bereich hin. Der EORTC ermöglicht auch eine globale Evaluation der Lebensqualität durch zwei weitere Einzelitems, die sowohl gemittelt als auch einzeln betrachtet werden können. Auch bei diesen zwei Items weisen höhere Werte auf eine bessere Lebensqualität hin.

Die Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte standardisiert durch ein Belastungs-EKG auf dem Fahrrad. Die Belastung wurde bei 25 Watt gestartet und um 25 Watt alle 3 Minuten bis zur Erschöpfung erhöht. Eine kontinuierliche Erfassung der Herzfrequenz wurde durchgeführt. Die Patienten wurden alle 3 Minuten nach dem Ausmaß der Anstrengung entsprechend der Borg-Skala zur Selbstbeurteilung befragt (70). Diese Skala ermöglicht eine numerische Einstufung der Anstrengung zwischen einem Wert von 6 („sehr, sehr leicht“) mit allen Mittelstufen bis auf 20 („sehr, sehr anstrengend“) (Borg-Skala, „Rate of perceived exertion, RPE). Die Untersuchung wurde bis zur Erschöpfung fortgesetzt und abgebrochen, falls sich bei den Patienten ein Abbruchkriterium nach den Richtlinien der Fachgesellschaften zeigte.

Die respiratorische Funktion wurde mittels einer Lungenfunktionsdiagnostik mit Evaluation der Vitalkapazität und der FEV1 objektiviert.

Zuletzt erfolgte eine Erfassung der Laborparameter (Hämoglobinkonzentration, Leberfunktion, Nierenfunktion).

Unmittelbar nach Abschluss dieser Untersuchung wurden die Patienten in eine von zwei Gruppen (Trainings- oder Kontrollgruppe) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mithilfe einer Liste von zufallsgenerierten Zahlen, die in der Studienzentrale (Institut für Sportmedizin der Freien Universität Berlin) unter Verschluss lag. Die Zuweisung zur Trainings- oder Kontrollgruppe erfolgte dann telefonisch nach Rücksprache mit der Studienzentrale.

2.1. Trainingsgruppe

Die Patienten der Trainingsgruppe nahmen an einem Fahrradergometertraining für 30 Minuten täglich an fünf Tagen der Woche über vier Wochen teil. Um die Anpassung zu optimieren und das Risiko von Beschwerden zu reduzieren, wurde das Training nach einem Intervall-Prinzip durchgeführt. Dabei absolvierten die Patienten während des Trainings zunehmende Belastungen von anfänglich 5 x 3 Minuten in der ersten Woche, 4 x 5 Minuten in der zweiten Woche, 3 x 8 Minuten in der dritten Woche und letztlich von 3 x 10 Minuten in der vierten und letzten Woche der Studie.

Die Belastungsintensität entsprach 80% der nach dem Belastungs-EKG auf dem Fahrrad ermittelten maximalen Herzfrequenz. Während der Pausen erholten sich die Patienten bei einem Widerstand von 10 Watt. Die Patienten wurden angewiesen, eine Trittfrequenz von 50 Umdrehungen/min einzuhalten. Während des Trainings wurden die Patienten durchgehend ärztlich überwacht; es erfolgte zusätzlich eine kontinuierliche Kontrolle und Erfassung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Die Trainingsintensität wurde bei Veränderungen angepasst und der Widerstand auf dem Fahrrad neu eingestellt, damit die Patienten durchgehend im gezielten Pulsbereich gehalten werden konnten. Im Fall von neu aufgetretenen Schmerzen, körperlichen Beschwerden wie Übelkeit oder Unwohlsein oder Belastungsintoleranz, wurde das Training abgebrochen und am nächsten Tag nach Abklingen der Beschwerden fortgesetzt.

Insgesamt sechs Patienten wurden nicht mit eingeschlossen. Drei Patienten mussten aufgrund eines akuten Krankheitsgeschehens (ein Patient wegen einer tiefen Beinvenenthrombose, ein Patient wegen einer Pneumonie und ein Patient mit einer interkurrenten Erkrankung) in ein Krankenhaus verlegt werden. Bei weiteren drei Patienten der Trainingsgruppe waren die Daten nicht vollständig (fehlende Ergometrie). Da keine Abschlussuntersuchung erfolgen konnte, wurden diese Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Daten dieser Patienten wurden nach der „worst rank assumption“ nach Lachin bewertet (71).

2.2. Kontrollgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe führten eine Entspannungstherapie durch. Das Entspannungsprogramm wurde je 45 Minuten 3 x wöchentlich in 2 Teilen, ebenfalls über vier Wochen, durchgeführt. Der erste Teil bestand aus einer Vorübung über fünf Minuten. Nachdem die Patienten in Entspannungssesseln Platz genommen hatten und sich je nach Bedarf im Sitzen, im Liegen mit erhobenem Oberkörper oder im flachem Liegen positioniert hatten, begann die Vorübung mit der Konzentration auf einzelne Körperpartien, um so eine Beruhigung herbeizuführen. Danach begann der eigentliche Teil der Progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson (74). Die Patienten sollten nach Aufforderung einzelne Körperpartien oder Muskelgruppen – Hände, Arme, Gesicht, Hals, Nacken, Rücken, Bauch, Gesäß, Beine, Füße - jeweils 5 bis 6 Sekunden anspannen und danach wieder 30 bis 60 Sekunden entspannen. Dabei mussten sich die Patienten kontinuierlich auf ihre Atmung konzentrieren. Alle Übungen wurden von einer Psychologin betreut. Die Entspannungsübungen wurden zusammen mit der Therapeutin in der Gruppe bei Entspannungsmusik durchgeführt.

Am Ende der Interventionen erfolgte eine zweite Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit (Belastungs-EKG) sowie der körperlichen Beschwerden und der Lebensqualität mit dem oben genannten Instrument des EORTC-Fragebogens.

Die maximale körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten (maximale Sauerstoffaufnahme) wurde anhand der Formel des American College of Sports Medicine berechnet (75). Diese Ergebnisse wurden mit den Daten bzw. Normwerttabellen der maximalen Leistungsfähigkeit für Erwachsene verglichen (8). Mit Hilfe dieser Tabellen wurden die Patienten zu einer von sechs funktionellen Kategorien (sehr schlecht, schlecht, ausreichend, gut, sehr gut und exzellent) zugeordnet. Diese Kategorien entsprechen annähernd einer funktionellen Kapazität von unter 50%, zwischen 50% und 54%, zwischen 55% und 65%, zwischen 66% und 70%, zwischen 71% und 75% und über 76% der maximalen Werte von gesunden Probanden gleichen Alters und Geschlechts.

2.3. Statistische Auswertung

Der primäre Endpunkt der Studie war die Abnahme der Fatigue im Laufe der Interventionen (Trainingsprogramm beziehungsweise Kontrollgruppe). Ein Unterschied größer als 30% zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe wurde als klinisch relevant angenommen. Die Berechnung der Stichprobengröße zeigte, dass zur Ermittlung dieses Unterschiedes mit der Wahrscheinlichkeit eines alpha-Fehlers und eines beta-Fehlers von 5% und 10%, mindestens jeweils 30 Patienten in die Kontroll- und in die Trainingsgruppe eingeschlossen werden mussten.

Die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse bestand aus einem internen Vergleich der Gruppen (vorher und nachher) sowie aus einem Vergleich beider Gruppen vor und nach der Intervention. Diese Werte wurden mithilfe des Wilcoxon- und des Mann-Whitney-U-Tests für nicht parametrische Werte sowie des Fischer-Tests und des Chi-Quadrat-Tests für Kategorien analysiert. Zur Evaluation des Zusammenhangs zwischen der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Fatigue wurde die Korrelation zwischen den Veränderungen beider Parameter im Verlauf der Intervention mit Hilfe des Spearman-Tests verglichen. Ein Wert für $p < 0,05$ wurde für alle statistischen Tests als signifikant angenommen. Bezüglich der Korrelation wurde ein Wert von $r > 0,30$ als Hinweis auf eine relevante Korrelation angenommen. Die Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

3. ERGEBNISSE

Insgesamt nahmen 70 Patienten an der Untersuchung teil. Am Ende der Studie waren die Daten von 35 Patienten in der Kontrollgruppe und 35 Patienten in der Trainingsgruppe auswertbar. Das Alter der Patienten lag bei 32 bis 78 Jahren, 51 Patienten waren Männer und 19 Patienten waren Frauen (siehe Tabelle 3). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Geschlechterverhältnis (χ^2 nach Pearson = 0,143, $p = 0,71$).

Tabelle 3: Anthropometrische Daten der Studienpatienten (Mittelwerte \pm Standardabweichung, Altersspannweite in Klammern)

	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl	35	35
Alter	55.1 \pm 10 (32–74)	60 \pm 9.5 (36–78)
Geschlecht	26 männl., 9 weibl.	25 männl., 10 weibl.
Body mass index	25.3 \pm 5.3	23.9 \pm 4.2
Diagnosen:		
Bronchialcarcinom	15	12
Magencarcinom	8	4
Sigmoid- und Colonicarcinom	11	18
Rektumcarcinom	1	1
Tage zwischen Diagnosestellung und Rehabilitation	211 \pm 245	174 \pm 156
Tage zwischen Operation und Rehabilitation	126 \pm 153	134 \pm 151
Tumorstadium:		
I	10	8
II	13	15
III	8	8
IV	3	4
Behandlung:		
Chemotherapie	8	10
Radiatio	4	7

3.1. Status vor der Intervention

Die Kontrollgruppe war im Mittel signifikant älter als die Trainingsgruppe (54,9 vs 60,8 Jahre, t-Test für unabhängige Stichproben: $t = 2,42$, $p = 0,018$). Auch in Bezug auf die Beschwerden zeigte die statistische Analyse mehrere Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor dem Beginn der Intervention. Die Patienten in der Kontrollgruppe hatten in der Tat eine größere Ausprägung von Appetitlosigkeit ($t = 2,28$, $p = 0,026$) sowie vermehrte Übelkeit ($t = 3,004$, $p = 0,004$), aber weniger finanzielle Probleme ($t = -2,52$, $p = 0,014$) als die Patienten in der Trainingsgruppe. Die Auswertung der restlichen Skalen zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen am Anfang der Untersuchung.

Die Korrelationsanalyse vor Intervention zeigte auch einen signifikanten Zusammenhang der beiden Gruppen zwischen Alter und der Ausprägung von Beschwerden. Ein höheres Alter war mit einer geringeren Ausprägung von Dyspnoe ($p < 0,05$) und finanziellen Problemen ($p = 0,01$), einer besseren Rollenfunktion ($p = 0,05$) und einer besseren subjektiven Einschätzung von Lebensqualität und globaler Gesundheit ($p < 0,05$) vergesellschaftet.

3.2. Effekte der Interventionen auf die Endpunkte

Beide Interventionen hatten eine positive Auswirkung auf die Endpunkte der Studie (Tab. 4). Bei den Patienten in der Trainingsgruppe wurde nach der vierwöchigen Teilnahme eine statistisch signifikante Reduktion der Fatigue ($t = 2,55$, $p = 0,009$) und eine Verbesserung der emotionalen Funktion ($t = -2,42$, $p = 0,03$) ermittelt. Auch die globale Gesundheit wurde von den Patienten am Ende der Intervention höher eingeschätzt als vorher ($t = -3,19$, $p = 0,001$). Diese Veränderungen führten zu einer Zunahme der Lebensqualität, gemessen als Einzelrating ($t = -3,03$, $p = 0,005$) und als Mittel der beiden Einzelratings Lebensqualität/globaler Gesundheit ($t = -3,3$, $p = 0,002$).

Bei der Auswertung der Funktionsskalen (emotionale Funktion, Rollenfunktion, kognitive, körperliche und soziale Funktion) und der Symptomskalen (globale Gesundheit, Luftnot, Fatigue, Schmerz, Schlaflosigkeit) zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten vor und nach dem Trainingsprogramm (p

für alle nicht signifikant, siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module (EORTC-QLQ-C30) scores

	Vorher	Nachher	p Wert
Kognitive Funktion			
Kontrollgruppe	76 ± 28	80 ± 23	0.19
Trainingsgruppe	74 ± 23	78 ± 25	0.21
Körperliche Funktion			
Kontrollgruppe	72 ± 16	75 ± 16	0.19
Trainingsgruppe	76 ± 16	76 ± 16	0.88
Rollenfunktion			
Kontrollgruppe	56 ± 34	61 ± 36	0.69
Trainingsgruppe	61 ± 31	62 ± 32	0.68
Soziale Funktion			
Kontrollgruppe	63 ± 32	77 ± 24	0.005
Trainingsgruppe	61 ± 32	68 ± 28	0.11
Emotionale Funktion			
Kontrollgruppe	60 ± 28	72 ± 26	0.03
Trainingsgruppe	60 ± 26	69 ± 27	0.03
Schwindel			
Kontrollgruppe	18 ± 23	12 ± 25	0.13
Trainingsgruppe	4 ± 11	9 ± 20	0.27
Luftnot			
Kontrollgruppe	26 ± 33	32 ± 32	0.54
Trainingsgruppe	32 ± 33	30 ± 33	0.67
Fatigue			
Kontrollgruppe	48 ± 25	39 ± 26	0.02
Trainingsgruppe	43 ± 26	34 ± 21	0.009
Schmerz			
Kontrollgruppe	41 ± 29	29 ± 30	0.002
Trainingsgruppe	29 ± 28	30 ± 27	0.82
Schlafstörungen			
Kontrollgruppe	43 ± 38	34 ± 35	0.04
Trainingsgruppe	39 ± 37	31 ± 31	0.18
Globale Gesundheit			
Kontrollgruppe	52 ± 20	62 ± 19	0.004
Trainingsgruppe	52 ± 20	62 ± 20	0.001
Maximale Leistungsfähigkeit ⁽¹⁾			
Kontrollgruppe	96 ± 32	97 ± 34	0.57
Trainingsgruppe	116 ± 35	125 ± 39	0.01

⁽¹⁾: In Watt

Abbildung 2: Symptomskalen (Mittelwerte \pm Standardabweichung), Kontrollgruppe (KG), Trainingsgruppe (TG)

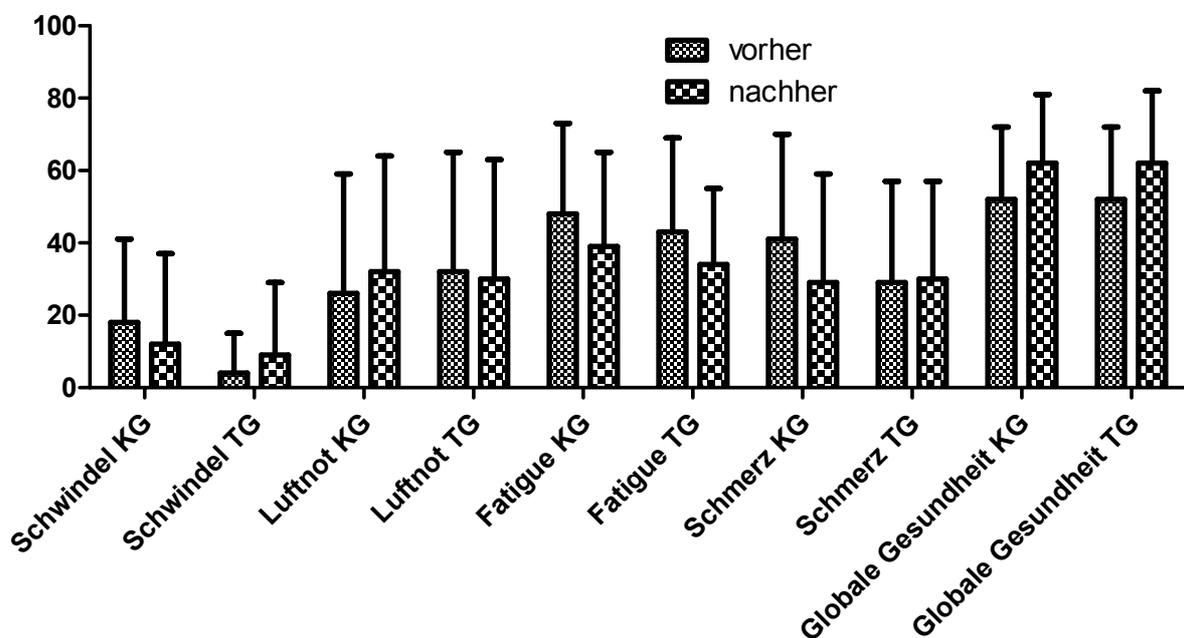
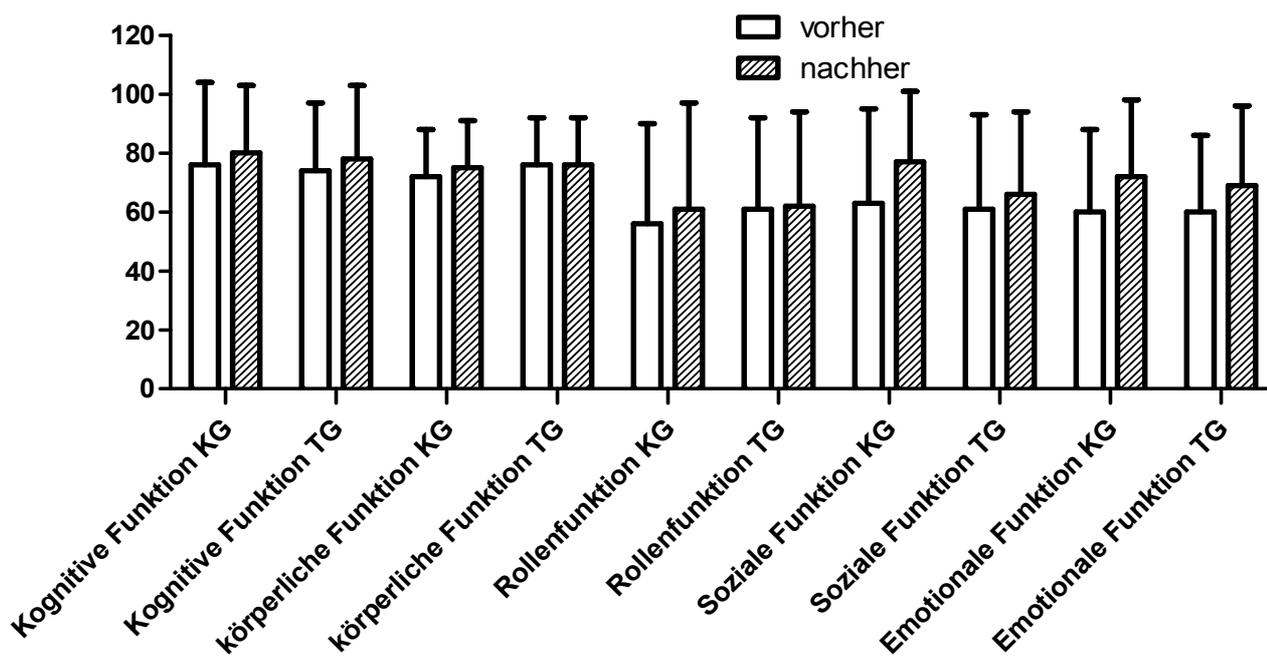


Abbildung 3: Funktionsskalen (Mittelwerte \pm Standardabweichung), Kontrollgruppe (KG), Trainingsgruppe (TG)



Auch bei den Patienten in der Kontrollgruppe (Progressives Relaxationstraining) wurde eine Reduktion der Beschwerden am Ende der Intervention festgestellt. Nach den Angaben der Patienten war die Schwere der Fatigue nach der vierwöchigen Behandlung signifikant geringer als vor Beginn der Studie ($t = 2,55$, $p = 0,02$). Gleichzeitig zeigte sich eine Besserung der emotionalen Funktion ($t = -2,69$, $p = 0,03$) und der gesamten Lebensqualität im Einzelrating ($t = -2,5$, $p = 0,018$). Bei dieser Gruppe wurde auch eine geringere Ausprägung von Appetitverlust ($t = 4,12$, $p = 0,000$) und Schmerz ($t = 3,2$, $p = 0,002$) beobachtet. Die Patienten beurteilten ihre globale Gesundheit insgesamt als besser. Dieses Phänomen wurde sowohl beim Einzelrating ($t = -3,51$, $p = 0,001$) als auch im kombinierten Rating der Indikatoren Lebensqualität/globale Gesundheit beobachtet ($t = -3,12$, $p = 0,004$).

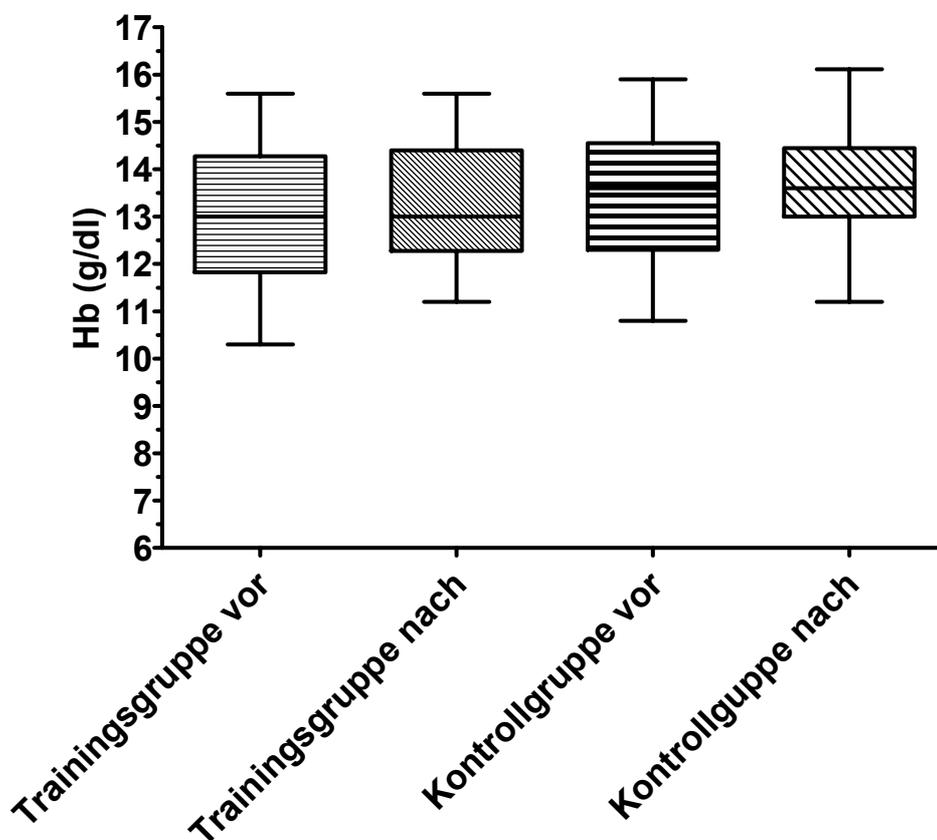
Ähnlich wie bei der Trainingsgruppe zeigte sich in dieser Gruppe bei der Auswertung der Funktionsskalen (emotionale Funktion, Rollenfunktion, kognitive, körperliche und soziale Funktion) und der Symptomskalen (globale Gesundheit, Luftnot, Fatigue, Schlaflosigkeit) kein Unterschied zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten (p für alle nicht signifikant, Tabelle 4). Bei der Kontrollgruppe wurde jedoch am Ende der Intervention eine signifikante Reduktion der Schmerzen festgestellt ($p = 0,002$, Tabelle 4).

Es muss zudem hervorgehoben werden, dass sich bei beiden Gruppen am Ende der Untersuchung, bei keinem der evaluierten Parameter eine Verschlechterung zeigte.

3.3. Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration zeigte keine Veränderung zwischen beiden Gruppen bei den zwei Untersuchungen vor und am Ende der Intervention (Entspannungsübungen vorher (in g/dl, Mittelwerte \pm Standardabweichung): $13,0 \pm 1,4$; nachher: $13,2 \pm 1,3$; Ausdauertraining vorher: $13,4 \pm 1,4$; nachher: $13,6 \pm 1,3$, p für alle Werte nicht signifikant).

Abbildung 4: Hämoglobinwerte (Hb)



3.4. Körperliche Leistungsfähigkeit

Die Daten der Herzfrequenz und die Evaluation der Borg-Skala zeigten eine vergleichbare Anstrengung der Patienten in beiden Gruppen bei den Untersuchungen vor und nach der Intervention. Bezogen auf die maximale Herzfrequenz (berechnet als 220 minus Lebensalter) lag die Herzfrequenz beim Belastungs-EKG der Patienten in der Kontrollgruppe während der Aufnahmeuntersuchung bei $83 \pm 11\%$ und bei der Abschlussuntersuchung bei $85 \pm 13\%$ (p für alle Vergleichswerte nicht signifikant). Die Patienten der Kontrollgruppe erreichten eine Herzfrequenz während der Aufnahmeuntersuchung von $81 \pm 10\%$ des Maximums und bei der Abschlussuntersuchung von $84 \pm 10\%$ der errechneten maximalen Werte (p für alle Vergleichswerte nicht signifikant).

Die Ermittlung der subjektiven Anstrengung mittels der Borg-Skala lag ebenfalls für beide Gruppen vor und nach Studienbeginn im vergleichbaren Bereich ($17 \pm 1\%$ für beide Gruppen vor und nach dem Programm, entsprechend „einer sehr schweren Anstrengung“).

Das vierwöchige Ausdauertraining führte zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bei den Patienten in der Trainingsgruppe. Der durchschnittliche Anstieg der maximalen Leistungsfähigkeit betrug 9 Watt (vor dem Training: 116 ± 35 Watt, nach drei Wochen: 125 ± 39 Watt, $p = 0,01$). Trotz dieser Intervention war jedoch die maximale körperliche Leistungsfähigkeit von 68% der Patienten der Trainingsgruppe und von 75% der Patienten der Kontrollgruppe sehr eingeschränkt, entsprechend der Einstufung „schlecht“ oder „sehr schlecht“ nach den Kriterien der American College of Sports Medicine (8).

Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die kein Ausdauertraining durchführten, blieb die Leistungsfähigkeit nach dem Programm unverändert (am Anfang der Intervention: 96 ± 32 Watt, nach drei Wochen: 97 ± 34 Watt, $p = 0,57$).

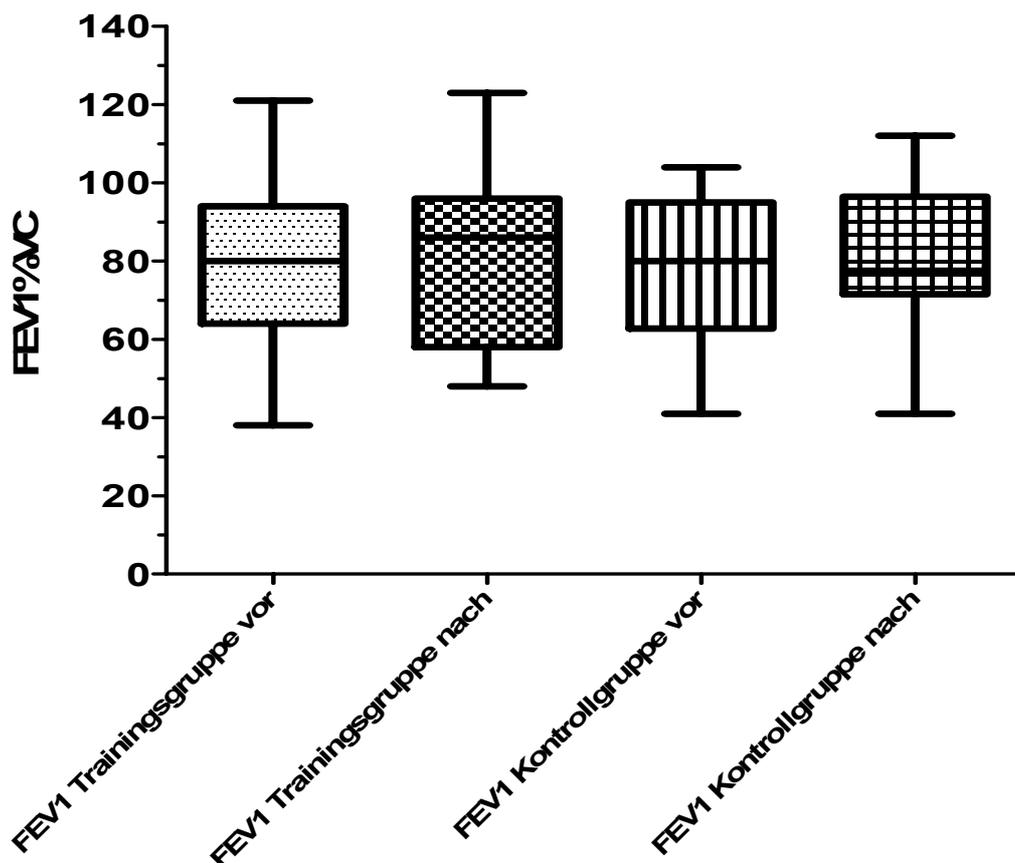
Die Korrelationsanalyse mit dem Spearman-Test ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verbesserung der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit und der Abnahme der Fatigue ($r = 0,13$, $p = 0,27$) oder einer Verbesserung der eingeschätzten globalen Gesundheit ($r = 0,07$, $p = 0,56$) im Verlauf der Studie.

Die Evaluation der Lungenfunktion zeigte bei beiden Gruppen eine unveränderte Vitalkapazität und ein unverändertes forciertes expiratorisches Volumen (FEV1%VC) am Ende der Interventionen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Lungenfunktionswerte (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe
FEV1%VC vorher	79,57 \pm 20,74	78,71 \pm 18,5
FEV1%VC nachher	81,14 \pm 22,34	81,53 \pm 17,68

Abbildung 5: Lungenfunktionswerte



4. DISKUSSION

Das Tumor assoziierte Fatigue-Syndrom ist ein relevantes und schwerwiegendes Problem von Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. Die Müdigkeit und die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit können zu Missempfindungen wie Lustlosigkeit, Depressivität und Reizbarkeit führen. Viele Patienten sind aufgrund der Beschwerden nicht im Stande, nach dem Ende einer Therapie, soziale wie berufliche Tätigkeiten und ein normales Familienleben wieder aufzunehmen. Zudem kann eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit vom Patienten als schlechter Gesundheitszustand interpretiert werden und somit zusätzlich zu psychologischem Stress beitragen.

Obwohl mehrere Untersuchungen die Effekte verschiedener Interventionen auf die Fatigue bei Tumorkranken untersucht haben, fand noch kein direkter Vergleich zwischen unterschiedlichen therapeutischen Anwendungen für die Behandlung des Fatigue-Syndroms statt.

Die vorgelegte Studie evaluiert zum ersten Mal die Effektivität zweier verschiedener Interventionen. Zum einen die eines Ausdauertrainingsprogramms und zum anderen die eines Progressiven Relaxationstrainings, sowohl auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Ausprägung von Fatigue und die somatischen Beschwerden, als auch auf die Lebensqualität von Tumorkranken nach einer chirurgischen Intervention mit Resektion eines Bronchialkarzinoms oder eines Magen-Darmkarzinoms.

Die Befunde dieser Untersuchung zeigen, dass ein Ausdauertrainingsprogramm zu einer klinisch relevanten Verbesserung der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit führt. Diese Zunahme der Belastbarkeit ging in der durchgeführten Untersuchung jedoch nicht mit einer entsprechenden Reduktion der Fatigue einher. In der Tat wurde von uns festgestellt, dass die Abnahme der Fatigue nach einem aeroben Trainingsprogramm nicht größer war als nach dem von der Kontrollgruppe durchgeführten progressiven Entspannungstraining, welches aber zu keiner Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit führte. Zudem konnte innerhalb der Trainingsgruppe keine Beziehung bezüglich der Abnahme des Fatigue-Scores und der Zunahme der maximalen

Sauerstoffaufnahme hergestellt werden.

Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu früheren Befunden, die einen engen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Müdigkeit und der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einem tumorassoziierten Fatigue-Syndrom zeigten (9, 10).

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung sind die verschiedenen Definitionen von Fatigue und die Unterschiede in Bezug auf die Konstruktion von Fragebögen zur Erfassung dieses Syndroms. Obwohl Müdigkeit sehr häufig mit körperlicher Erschöpfung gleichgestellt wird, gehören zum Fatigue-Syndrom andere Beschwerden die unabhängig von der Leistungsfähigkeit sind, wie z.B. ein vermindertes Konzentrationsvermögen, eine Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und Schlafstörungen. Die unterschiedliche Gewichtung dieser Beschwerden bei der Berechnung des Fatigue-Scores mit den vorhandenen Fragebögen kann deswegen zu verschiedenen Ergebnissen führen. Dieses belegt die Komplexität des Fatigue-Syndroms und weist auf seine multifaktorielle Genese hin.

Die Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bleibt jedoch ein Kernproblem des tumorassoziierten Fatigue-Syndroms. Die reduzierte Belastbarkeit geht bei vielen Patienten mit einem vermehrten psychischen Stress, Depression sowie Verlust an Selbstwertgefühl und Selbstständigkeit einher. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten in unserer Studie wurde eine stark eingeschränkte Belastbarkeit festgestellt. Dabei lag die maximale Sauerstoffaufnahme von 68% der Patienten in der Trainingsgruppe und 75% der Patienten in der Kontrollgruppe deutlich unterhalb der erwarteten Werte für Gesunde. Diese Befunde belegen die Bedeutung der körperlichen Aktivität als Mittel der Behandlung des Fatigue-Syndroms bei Tumorpatienten. Gleichzeitig weisen unsere Befunde auf die Notwendigkeit einer längerfristigen Behandlung zur Korrektur dieser Einschränkung hin. Nach vier Wochen regelmäßigen Trainings war die Leistungsfähigkeit bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, trotz der Intervention noch deutlich eingeschränkt.

Mittlerweile liegen die Ergebnisse zahlreicher Studien vor, welche die positiven Auswirkungen körperlicher Aktivität, vor allem in Form eines Ausdauertrainings, auf die

Ausprägung von Fatigue bei Tumorpatienten belegen (15, 16, 23, 42, 43, 68). Ein regelmäßiges Krafttraining zu diesem Zweck scheint weniger effektiv zu sein (49).

Es ist möglich, dass ein kombiniertes Trainingsprogramm, bestehend aus Übungen zur Verbesserung der Ausdauer, der Kraft und der Koordination zu den besten Ergebnissen in Bezug auf die Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und einer Reduktion der Fatigue führt.

Unsere Ergebnisse zeigen auch die positiven Auswirkungen des Progressiven Relaxationstrainings bezüglich der Müdigkeit von Tumorpatienten nach chirurgischen Interventionen auf. Die Effekte dieser Maßnahme sind auf mehrere Mechanismen zurückzuführen. Entspannungsübungen tragen durch eine Reduktion der Ängstlichkeit und der Depression zum Stressabbau bei. Die insgesamt geringere psychische Belastung für die Patienten kann in einer Verminderung der Ausprägung von Fatigue resultieren. So haben mehrere Studien eine Assoziation zwischen psychischem Stress und Müdigkeit bei Tumorpatienten gezeigt.

Da beide Therapieprinzipien, das Ausdauertraining und die progressive Muskelrelaxation, durch unterschiedliche Wirkungsweisen ihre Effekte entfalten, könnte eine Kombination beider Methoden zu einer noch deutlicheren Reduktion der Fatigue führen. Diese Hypothese muss in weiteren Studien überprüft werden.

Obwohl die Patienten in unserer Studie nach vier Wochen eine deutliche Reduktion der Fatigue-Scores zeigten, kann ein Teil dieses Phänomens auf eine spontane Erholung, als Folge der nach der Intervention vergangenen Zeit, zurückzuführen sein. Frühere Studien und die klinische Beobachtung haben gezeigt, dass im Verlauf der Zeit nach einem chirurgischen Eingriff die Abgeschlagenheit abnimmt. Da in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe vorhanden war, die keine therapeutische Intervention zur Reduktion der Fatigue erhielt, ist die genaue Rolle der Zeit seit der Operation bei den beobachteten Veränderungen schwer einzuschätzen.

Für die Beurteilung der Effekte der Intervention auf die körperliche Leistungsfähigkeit, ist eine Vergleichbarkeit beider Gruppen in Bezug auf ihre Anstrengung bei beiden Tests (Belastungs-EKG) ausschlaggebend. Sowohl die objektive Anstrengung (maximale Herzfrequenz unter Belastung) als auch die subjektive (Borg-Skala) waren bei beiden

Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten vergleichbar. Diese Befunde belegen, dass die Zunahme der Leistungsfähigkeit bei der Trainingsgruppe nicht auf einen Gewöhnungseffekt bei wiederholten Tests, sondern auf eine echte Verbesserung der Belastbarkeit als Folge der Therapie zurückzuführen ist. Parallel dazu blieb die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten in der Kontrollgruppe (Entspannungstraining) nach den drei Wochen der Intervention unverändert. Dieser Befund weist sowohl auf die Notwendigkeit eines konsequenten Aufbautrainings für Patienten nach chirurgischen onkologischen Eingriffen hin, sowie auf die Tatsache, dass sich das Fatigue-Syndrom bei zahlreichen Patienten nicht spontan bessert. Die Genese dieses Phänomens wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben (11, 12, 13). Aufgrund der eingeschränkten Leistungsfähigkeit entsteht bei vielen Patienten ein Teufelskreis von Bewegungsmangel, rascher Erschöpfung und geringerer Belastbarkeit. Da körperliche Tätigkeiten für die Patienten sehr anstrengend sind, vermeiden die Patienten Belastungen, so dass ihre Leistungsfähigkeit eine längere Zeit nach Abschluss der Behandlung eingeschränkt bleibt.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie weisen damit auf die Notwendigkeit einer angemessenen Rehabilitationsstrategie für Tumorpatienten unmittelbar nach einer chirurgischen Intervention hin.

Zudem liefert unsere Studie Ergebnisse bezüglich differenzierter Auswirkungen beider Therapieformen, die eines Ausdauertrainings und die von progressiven Entspannungsübungen auf die Beschwerden bei Tumorpatienten.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass aerobes körperliches Training und progressive Entspannungstechniken in der Behandlung eines Tumor assoziierten Fatigue-Syndroms bei Patienten mit soliden Tumoren nach chirurgischen Interventionen als gleichwertig in Bezug auf den Therapieerfolg einzustufen sind. Beide Therapiemöglichkeiten sind auch wirksam, um die Lebensqualität der Tumorpatienten nach chirurgischen Resektionen zu verbessern. Körperliche Aktivität ist jedoch eine erfolgreichere Intervention zur Behandlung der krankheits- und therapieassoziierten körperlichen Defizite, während Entspannungsübungen zu einer besseren Schmerzkontrolle beitragen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Fatigue ist ein häufiges Problem nach chirurgischer Therapie bei Krebspatienten. Frühere Studien weisen auf die Wirksamkeit verschiedener Interventionen, sowohl die eines aeroben Trainings als auch die psychosozialer Maßnahmen als Therapie dieses Syndroms hin. Die Effekte beider Therapieansätze wurden bisher jedoch noch nicht verglichen. 73 Patienten nach Operation eines Lungen- (n=27) oder gastrointestinalen Tumors (n=43) wurden randomisiert und in eine aerobe Trainingsgruppe (stationär überwachte Fahrradergometrie über 30 Minuten täglich an 5 Tagen der Woche) oder in eine Entspannungstrainingsgruppe (45 Minuten Progressives Entspannungstraining nach Jacobson, drei mal wöchentlich) eingeschlossen (3 Patienten wurden bei fehlenden Daten ausgeschlossen). Beide Therapiestrategien wurden über vier Wochen durchgeführt. Zu Beginn und am Ende der Studie wurde jeweils eine Befragung mittels des EORTC-QLQ-C30 bezüglich der psychischen, kognitiven, emotionalen und körperlichen Beschwerden, sowie ein Belastungs-EKG, eine Lungenfunktionsuntersuchung und eine Laboruntersuchung durchgeführt.

Die körperliche maximale Leistungsfähigkeit der Patienten in der Trainingsgruppe verbesserte sich signifikant während der Studie (vorher: 116 ± 35 Watt, nachher: 125 ± 39 Watt, $p = 0,01$), sie blieb jedoch unverändert in der Kontrollgruppe die das Entspannungstraining durchführte (vorher: 96 ± 32 Watt, nachher: 97 ± 34 Watt, $p = 0,56$). Die Fatigue und die globale Gesundheitseinschätzung verbesserten sich in einem vergleichbaren Ausmaß bei beiden Gruppen durch die Interventionen (Fatigue: Kontrollgruppe nachher: 39 ± 26 , $p = 0,02$, Trainingsgruppe nachher: 34 ± 21 , $p = 0,009$; globale Gesundheit: Kontrollgruppe nachher: 62 ± 19 , $p = 0,004$, Trainingsgruppe nachher: 62 ± 20 , $p = 0,001$). Die Ausprägung von Schmerzen nahm bei den Patienten in der Kontrollgruppe im Laufe der Intervention signifikant ab (29 ± 30 , $p = 0,002$) und blieb bei den Patienten in der Ausdauertrainingsgruppe unverändert.

Daraus folgern wir, dass ein aerobes Trainingsprogramm die körperliche Leistungsfähigkeit bei Krebspatienten nach chirurgischer Intervention verbessern kann. In diesem Zusammenhang ist ein progressives Entspannungstraining genauso wirksam zur Reduzierung der Fatigue wie ein aerobes Trainingsprogramm.

ANHANG

6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz der Beschwerden bei Tumorpatienten (nach Holmes, 1991)

Tabelle 2: ICD-10 Kriterien für tumorassoziierte Fatigue

Tabelle 3: Anthropometrische Daten der Studienpatienten (Mittelwerte \pm Standardabweichung, Altersspannweite in Klammern)

Tabelle 4: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module (EORTC-QLQ-C30) scores

Tabelle 5: Lungenfunktionswerte (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Profil der randomisierten und kontrollierten Studie entsprechend CONSORT-Richtlinien

Abbildung 2: Symptomskalen (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Abbildung 3: Funktionsskalen (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Abbildung 4: Hämoglobinwerte

Abbildung 5: Lungenfunktionswerte

6.3. Abkürzungsverzeichnis

p	= P-Wert
χ^2	= Chi-Quadrat nach Pearson
r	= Korrelationskoeffizient nach Spearman
t	= t-Wert
KMT	= Knochenmarktransplantation
PBSZT	= periphere Blutstammzelltransplantation
TNF	= Tumornekrosefaktor
IL-1	= Interleukin 1
IL-2	= Interleukin 2
IL-6	= Interleukin 6
ECOG	= Eastern Cooperative Oncology Group
TNM	= Tumor, Nodus, Metastasen
EORTC	= European Organisation for Research and Treatment of Cancer
QLQ-C30	= Quality of Life Questionnaire Core Module 30
EKG	= Elektrokardiogramm
FEV1	= Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde
Hb	= Hämoglobin in Gramm pro Deziliter
VC	= Vitalkapazität
TG	= Trainingsgruppe
KG	= Kontrollgruppe
RPE	= Rate of perceived exertion
VO ₂ max	= maximale Sauerstoffaufnahme

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Winningham ML, Nail LM, Burke MB, Brophy L, Cimprich B, Jones LS et al. Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncol.Nurs.Forum* 1994;21:23-36.
2. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br.J.Cancer* 1993;68:220-4.
3. Jerezek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2002;41:317-25.
4. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur.J.Cancer* 1998;34:1670-6.
5. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:3385-91.
6. Lucia A, Earnest C, Perez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol.* 2003;4:616-25.
7. Holmes GP. Defining the chronic fatigue syndrome. *Rev.Infect.Dis.* 1991;13 Suppl 1:S53-S55.
8. National Comprehensive Cancer Network (2003). Cancer-related fatigue. <http://www.nccn.org>, (Cited 8 Aug 2004)). 2007.
9. Glaus A. [Pain and fatigue in tumor patients]. *Schweiz.Rundsch.Med.Prax.* 1993;82:251-4.
10. Christensen T, Hjortso NC, Mortensen E, Riis-Hansen M, Kehlet H. Fatigue and anxiety in surgical patients. *Acta Psychiatr.Scand.* 1986;73:76-9.
11. Christensen T, Kehlet H, Vesterberg K, Vinnars E. Fatigue and muscle amino acids during surgical convalescence. *Acta Chir Scand.* 1987;153:567-70.

12. Cleeland CS. Measurement and prevalence of pain in cancer. *Semin.Oncol.Nurs.* 1985;1:87-92.
13. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs.* 1994;17:367-78.
14. Poulson J. Dead tired. *CMAJ.* 1998;158:1748-50.
15. Piper BF. Fatigue and cancer: inevitable companions? *Support.Care Cancer* 1993;1:285-6.
16. Pickard-Holley S. Fatigue in cancer patients. A descriptive study. *Cancer Nurs.* 1991;14:13-9.
17. Christensen T, Stage JG, Galbo H, Christensen NJ, Kehlet H. Fatigue and cardiac and endocrine metabolic response to exercise after abdominal surgery. *Surgery* 1989;105:46-50.
18. Christensen T, Wulff C, Fuglsang-Frederiksen A, Kehlet H. Electrical activity and arm muscle force in postoperative fatigue. *Acta Chir Scand.* 1985;151:1-5.
18. Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med.Sci.Sports Exerc.* 1998;30:475-8.
20. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J. Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann.Oncol.* 1997;8:1251-5.
21. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF, Garssen B, Oldenburger F, van TG et al. Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *Br.J.Cancer* 1998;78:899-906.
22. Simon AM, Zittoun R. Fatigue in cancer patients. *Curr.Opin.Oncol.* 1999;11:244-9. 76.

23. Love RR, Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer*. 1989 Feb 1;
24. Given C, Given B, Rahbar M, Jeon S, McCorkle R, Cimprich B et al. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *J.Clin.Oncol*. 2004;22:507-16.
25. Dimeo F, Schmittel A, Fietz T, Schwartz S, Kohler P, Boning D et al. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Ann.Oncol*. 2004;15:1237-42.
26. Haylock PJ, Hart LK. Fatigue in patients receiving localized radiation. *Cancer Nurs*. 1979;2:461-7.
27. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs*. 1998;21:127-35.
28. Courneya KS, Keats MR, Turner AR. Physical exercise and quality of life in cancer patients following high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Psychooncology*. 2000;9:127-36.
29. Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH, Gingrich R et al. Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *Br.J.Cancer* 1995;71:1322-9.
30. Dimeo F, Bertz H, Finke J, Fetscher S, Mertelsmann R, Keul J. An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18:1157-60.
31. Glaspy J. Anemia and fatigue in cancer patients. *Cancer* 2001;92:1719-24.
32. Yasko JM, Greene P. Coping with problems related to cancer and cancer treatment. *CA Cancer J.Clin*. 1987;37:106-25.
33. Bruera E, MacDonald RN. Overwhelming fatigue in advanced cancer. *Am.J.Nurs*. 1988;88:99-100.

34. Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, Eisenthal S, Carey M. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *J.Pain Symptom.Manage.* 1993;8:196-200.
35. Burks TF. New agents for the treatment of cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92:1714-8.
36. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92:1684-8.
37. Malik UR, Makower DF, Wadler S. Interferon-mediated fatigue. *Cancer* 2001;92:1664-8.
38. Spiegel D, Sands S, Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. *Cancer* 1994;74:2570-8.
39. Valentine AD, Meyers CA. Cognitive and mood disturbance as causes and symptoms of fatigue in cancer patients. *Cancer* 2001;92:1694-8.
40. Blakely AA, Howard RC, Sosich RM, Murdoch JC, Menkes DB, Spears GF. Psychiatric symptoms, personality and ways of coping in chronic fatigue syndrome. *Psychol.Med.* 1991;21:347-62.
41. Magnusson AE, Nias DK, White PD. Is perfectionism associated with fatigue? *J.Psychosom.Res.* 1996;41:377-83.
42. Blesch KS, Paice JA, Wickham R, Harte N, Schnoor DK, Purl S et al. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol.Nurs.Forum* 1991;18:81-7.
43. Brown SC, Rutenber AJ. Lung cancer and plutonium exposure in Rocky Flat waters. *Radiat.Res.* 2005;163:696-7.
44. Knobf MT. Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1986;4:678-84.
45. Nerenz DR, Leventhal H, Love RR. Factors contributing to emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer* 1982;50:1020-7.

46. Peck A, Boland J. Emotional reactions to radiation treatment. *Cancer* 1977;40:180-4.
47. Friedenreich CM, Courneya KS. Exercise as rehabilitation for cancer patients. *Clin.J.Sport Med.* 1996;6:237-44.
48. Dimeo FC. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92:1689-93.
49. Shephard RJ. Physical activity and cancer. *Int.J.Sports Med.* 1990;11:413-20.
50. Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H, Kanz L, Mertelsmann R, Keul J. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997;79:1717-22.
51. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999;85:2273-7.
52. Courneya KS, Friedenreich CM, Quinney HA, Fields AL, Jones LW, Fairey AS. A randomized trial of exercise and quality of life in colorectal cancer survivors. *Eur.J.Cancer Care (Engl.)* 2003;12:347-57.
53. Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE, Handman M. The group psychotherapy and home-based physical exercise (group-hope) trial in cancer survivors: physical fitness and quality of life outcomes. *Psychooncology.* 2003;12:357-74.
54. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003;21:1653-9.
55. Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J et al. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:657-65.
56. Schwartz AL. Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. *Cancer Pract.* 2000;8:16-24.

57. Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol.Nurs.Forum* 1997;24:991-1000.
58. Dimeo F, Schwartz S, Fietz T, Wanjura T, Boning D, Thiel E. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support.Care Cancer* 2003;11:623-8.
59. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997;90:3390-4.
60. MacVicar MG, Winningham ML, Nickel JL. Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs.Res.* 1989;38:348-51.
61. Graydon JE, Bubela N, Irvine D, Vincent L. Fatigue-reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs.* 1995;18:23-8.
62. Mock V. Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer* 2001;92:1699-707.
63. Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology.* 2001;10:490-502.
64. Forester B, Kornfeld DS, Fleiss JL. Psychotherapy during radiotherapy: effects on emotional and physical distress. *Am.J.Psychiatry* 1985;142:22-7.
65. Forester B, Kornfeld DS, Fleiss JL, Thompson S. Group psychotherapy during radiotherapy: effects on emotional and physical distress. *Am.J.Psychiatry* 1993;150:1700-6.
66. Bordeleau L, Szalai JP, Ennis M, Leszcz M, Specia M, Sela R et al. Quality of life in a randomized trial of group psychosocial support in metastatic breast cancer: overall effects of the intervention and an exploration of missing data. *J.Clin.Oncol.* 2003;21:1944-51.

67. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2003;35:1846-52.
68. Winningham ML, MacVicar MG, Bondoc M, Anderson JI, Minton JP. Effect of aerobic exercise on body weight and composition in patients with breast cancer on adjuvant chemotherapy. *Oncol.Nurs.Forum* 1989;16:683-9.
69. Schwartz AL. Patterns of exercise and fatigue in physically active cancer survivors. *Oncol.Nurs.Forum* 1998;25:485-91.
70. Borg G. [Physical training. 3. Perceived exertion in physical work]. *Lakartidningen* 1970;67:4548-57.
71. Lachin JM. Worst-rank score analysis with informatively missing observations in clinical trials. *Control Clin. Trials* 1999;20:408-22.
72. Sprangers MA, Van Dam FS, Broersen J, Lodder L, Wever L, Visser MR et al. Revealing response shift in longitudinal research on fatigue--the use of the thentest approach. *Acta Oncol.* 1999;38:709-18.
73. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer* 2004;100:1302-10.
74. Jacobson E (1938). Progressive relaxation. University of Chicago Press, Chicago.
75. American College of Sports Medicine (1995). Guidelines for exercise testing and prescription. (3rd edn, Lea & Feibiger, Philadelphia). 2007.
76. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1990;82:2286-322.

8. DANKSAGUNG

Herrn PD Dr. med. F. C. Dimeo danke ich für die Überlassung des Themas, seinen Enthusiasmus und seine zahlreichen Anregungen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. M. Matthias und Herrn Dr. F. Thomas aus der Rehabilitations-Klinik „Märkische Schweiz“ bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung.

Bei Frau Cornelia Raabe-Menssen möchte ich mich für die Hilfe bei der Bewertung der psychologischen Scores bedanken.

Dank gilt auch dem gesamten Bereichs der Sportmedizin der Medizinischen Klinik III (Onkologie, Hämatologie und Transfusionsmedizin) der Charite, Campus Benjamin Franklin, für das kollegiale Engagement mit dem sie meine Arbeit gefördert haben.

Außerdem danke ich allen Freunden und der Familie für ihre moralische Unterstützung.

9. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

10. Erklärung

Ich, Felix K. Pröpper, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Effekte eines Ausdauertrainings und einer progressiven Entspannungstechnik bei Tumorpatienten nach chirurgischer Intervention“, 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.“

Datum: 15.09.2007

Unterschrift