

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswirkung einer wiederholten äußeren Anwendung auf die
Herzratenvariabilität bei Patient*innen mit metastasierter
Tumorerkrankung während einer zweiwöchigen palliativen
Bestrahlungstherapie
randomisierte klinische Pilotstudie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Clara Foucré
aus Berlin

Datum der Promotion: 23. März 2024

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Foucré C, Schulz S, Stritter W, von Mackensen I, Luchte J, Ivaki P, Voss A, Ghadjar P, Seifert G. Randomized Pilot Trial Using External Yarrow Liver Compress applications With Metastatic Cancer Patients Suffering From Fatigue: Evaluation Of Sympathetic Modulation by Heart Rate Variability Analysis. *Integr Cancer Ther.* 2022 Jan-Dec;21:15347354221081253.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
ABSTRACT.....	8
1 EINLEITUNG.....	13
1.1 Tumor-assoziierte Symptome und Tumor-assoziierte Fatigue.....	13
1.1.1 <i>Pathogenese der Tumor-assoziierten Fatigue</i>	<i>14</i>
1.2 Integrative Medizin in der Onkologie.....	14
1.2.1 <i>Äußere Anwendungen in der Medizin</i>	<i>15</i>
1.2.2 <i>Stand der Forschung zu wärmenden Kompressen</i>	<i>16</i>
1.2.3 <i>Schafgarbe und Schafgarbe-Leberkompressen.....</i>	<i>18</i>
1.3 Das Autonome Nervensystem.....	19
1.3.1 <i>Das ANS bei onkologischen Erkrankungen.....</i>	<i>19</i>
1.4 Grundlagen der Herzratenvariabilität	20
1.4.1 <i>Physiologische Mechanismen der HRV</i>	<i>20</i>
1.4.2 <i>Interpretation der HRV.....</i>	<i>21</i>
1.5 Ziel der Studie.....	22
2 MATERIAL UND METHODIK.....	22
2.1 Studienteilnehmende	22
2.1.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	<i>23</i>
2.1.2 <i>Risiken.....</i>	<i>24</i>
2.1.3 <i>Studienabbruch</i>	<i>24</i>
2.2 Studiendesign.....	24
2.2.1 <i>Bestrahlungstherapie.....</i>	<i>25</i>
2.2.2 <i>Intervention: Schafgarbe-Leberkompressen</i>	<i>25</i>
2.3 Zielparameter	27
2.4 HRV-Messungen	28
2.4.1 <i>Methoden der HRV.....</i>	<i>29</i>
2.4.1.1 <i>Zeitbereich</i>	<i>29</i>

2.4.1.2	Frequenzbereich.....	30
2.4.1.3	Nichtlineare Parameter und Symbolische Dynamik.....	31
2.4.2	Weitere Messungen.....	32
2.5	Statistische Analyse.....	33
3	ERGEBNISSE	33
3.1	Stichprobencharakterisierung	33
3.2	HRV-Parameter	36
3.2.1	Vergleich der HRV-Parameter der Interventions- und Kontrollgruppe	36
3.2.2	Entwicklung der HRV-Parameter über die Zeit innerhalb der Interventionsgruppe	37
3.2.3	Entwicklung der HRV-Parameter über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe	38
3.2.4	Übersicht der erhobenen HRV-Parameter	40
4	DISKUSSION	44
4.1	Darstellung der zentralen Ergebnisse	45
4.1.1	Messungen zum Zeitpunkt T1 und Referenzwerte	45
4.1.2	Anstieg der SNS-Aktivität in der Interventionsgruppe	46
4.1.3	Anstieg der PNS-Aktivität in der Kontrollgruppe.....	47
4.2	HRV und Tumor-assoziierte Fatigue.....	48
4.3	HRV und das Autonome Nervensystem.....	49
4.4	HRV und äußere Anwendungen.....	52
4.5	Limitationen	53
4.5.1	Studienteilnehmende	53
4.5.2	HRV-Messung	54
4.6	Zusammenfassung.....	55
5	LITERATURVERZEICHNIS	57
6	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	67
7	ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN.....	68
8	LEBENS LAUF	69
9	PUBLIKATIONS LISTE.....	71
10	DANKSAGUNG	72

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	autonome Dysregulation
ANS	Autonomes Nervensystem
a.u.	arbitrary unit
bit	Bits
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
ca.	circa
CRF	Cancer-related Fatigue
cvNN	Coefficient of variation of NN-intervals
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire
g	Gramm
g/dl	Gramm pro Deziliter
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HF	High Frequency
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
IN	Interventionsgruppe
kg/m²	Kilogramm pro Quadratmeter
KON	Kontrollgruppe
LF	Low Frequency
<i>M</i>	Mittelwert
max.	Maximalwert
meanNN	Mittelwert aller NN-Intervalle
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory
min.	Minimalwert

ms	Millisekunden
ms²	Millisekunden zum Quadrat
n	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NN	Normal-to-Normal
p	Signifikanzniveau
P	Power
PNS	Parasympathisches Nervensystem
renyi4	Rényi-Entropie
rmssd	Root Mean Square of Successive Differences
SD	Standardabweichung
sdNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
SNS	Sympathisches Nervensystem
TF	Tumor-assoziierte Fatigue
T1	erster Messzeitraum
T1d	erste Tagessequenz
T1n	erste Nachtsequenz
T2	zweiter Messzeitraum
T2d	zweite Tagessequenz
T2n	zweite Nachtsequenz
ULF	Ultra Low Frequency
VAS	visuelle Analogskalen
VLF	Very Low Frequency
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
°C	Grad Celsius
%	Prozent
‰	Promille

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Einschlusskriterien	23
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	23
Tabelle 3: Materialien zur Anwendung einer Schafgarbe-Leberkomresse	25
Tabelle 4: HRV-Parameter des Zeitbereichs	30
Tabelle 5: HRV-Parameter des Frequenzbereichs	31
Tabelle 6: HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik	32
Tabelle 7: Studienteilnehmenden-Charakteristika	36
Tabelle 8: Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter des Zeitbereichs	40
Tabelle 9: Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter des Frequenzbereichs.....	41
Tabelle 10: Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik	42
Tabelle 11: <i>p</i> -Werte im Verlauf über die Zeit	43

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anlage einer Schafgarbe-Leberkomresse	27
Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der EKG-Messungen.....	28
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie bezogen auf die HRV-Analyse.....	35
Abbildung 4: Signifikante HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik zum Messzeitraum T2d	37
Abbildung 5: Signifikante HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik über die Zeit innerhalb der Interventionsgruppe	38
Abbildung 6: Signifikante HRV-Parameter des Zeitbereichs über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe	39
Abbildung 7: Signifikante HRV-Parameter des Frequenzbereichs über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe	39
Abbildung 8: Signifikante HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe	40

ABSTRACT

Hintergrund: Bei Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen steigt die Nachfrage für komplementärmedizinische Verfahren. Hierzu gehören äußere Anwendungen wie beispielsweise wärmende Schafgarbe-Leberkompressen, welche in naturheilkundlichen Konzepten häufig zusätzlich während onkologischer Therapien angewandt werden. Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen leiden häufig unter Tumor-assoziiertes Fatigue (TF). Diese wird mit einer Dysregulation des Autonomen Nervensystems (ANS) und Veränderungen der Herzratenvariabilität (HRV) in Zusammenhang gebracht.

Ziel: Untersuchung der Auswirkung der äußeren Anwendung von Schafgarbe-Leberkompressen auf die Aktivität des ANS mittels HRV-Analyse bei Patient*innen mit Tumor-assoziiertes Fatigue bei metastasierter Tumorerkrankung, welche eine zweiwöchige Bestrahlungstherapie von ossären oder zerebralen Metastasen erhalten.

Methoden: In einer randomisierten Pilotstudie wurden Patient*innen mit Tumor-assoziiertes Fatigue bei metastasierter Tumorerkrankung, welche im Rahmen ihrer onkologischen Therapie eine stationäre Bestrahlung von entweder ossären oder zerebralen Metastasen erhielten, in zwei Gruppen randomisiert: Eine Interventionsgruppe mit wiederholten Anwendungen von Schafgarbe-Leberkompressen und eine Kontrollgruppe ohne diese Anwendungen. Mittels 24-h-EKG wurden zu Beginn (T1) und zum Ende (T2) des zweiwöchigen Studienzeitraumes Daten für die Analyse der HRV erhoben und jeweils eine Tages- (d) und eine Nachtsequenz (n) extrahiert. Anschließend wurden die HRV-Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs sowie der Nichtlinearen Dynamik analysiert.

Ergebnisse: Im Zeitraum von September 2017 bis August 2019 erfolgte die Randomisierung von 39 Patient*innen. Die Daten von 20 Patient*innen (10 Patient*innen pro Gruppe) gingen in die Auswertung ein. Zwischen den beiden Tagesmesssequenzen im Vergleich über die Zeit (T1d→T2d) konnte in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied der HRV-Parameter beobachtet werden. In der Interventionsgruppe nahmen die HRV und die Komplexität der Regulation der Herzfrequenz ab, als Hinweis auf eine erhöhte Aktivität des Sympathischen Nervensystems (SNS). In der Kontrollgruppe hingegen nahmen die HRV und die Komplexität der Regulation der Herzfrequenz zu, als

Hinweis auf eine erhöhte Aktivität des Parasympathischen Nervensystems (PNS). Im direkten Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den HRV-Parametern, mit Ausnahme des zweiten Tagesmesszeitpunktes (T2d).

Zusammenfassung: In der Interventionsgruppe mit täglicher Anwendung von Schafgarbe-Leberkompressen wurde tagsüber eine Zunahme der sympathischen Aktivität beobachtet, in der Kontrollgruppe ohne äußere Anwendungen hingegen trat tagsüber eine Zunahme der parasympathischen Aktivität auf. Aufgrund von großen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung und Durchführung wurde die Studie vorzeitig beendet, dennoch lässt das Pilotergebnis einige Hypothesen zu. Eine Aktivitätssteigerung des SNS tagsüber könnte beispielsweise eine Verbesserung der Mobilisierung von Energieressourcen darstellen, durch welche die Patient*innen mit TF bei metastasierter Tumorerkrankung profitieren könnten. Insgesamt sind allerdings keine klaren Aussagen möglich und es gilt die aufgestellten Hypothesen in weiteren Studien zu überprüfen.

Background: There is an increasing demand for complementary medicine in patients with oncologic diseases. This includes external applications, which are frequently used in integrative care concepts during oncological therapies. Patients with oncological diseases often suffer from cancer-related fatigue (CRF), which seems to be associated with a dysregulation of the autonomic nervous system (ANS) and alterations of heart rate variability (HRV).

Objective: Investigation of the effect of external application of yarrow liver compresses on ANS-activity using HRV-analysis in patients with CRF due to metastatic tumor disease receiving two weeks of radiation therapy for bone or brain metastases.

Methods: In a randomized pilot study, patients with tumor-associated fatigue due to metastatic cancer disease, who received two weeks of radiotherapy for bone or brain metastases, were randomized into two groups: an intervention group receiving repeated yarrow liver compresses and a control group not receiving these applications. At the beginning (T1) and the end (T2) of the two-week study period, 24-h-ECG data were collected for HRV analysis. For each, one daytime (d) and nighttime sequence (n) was selected. HRV data were analyzed using time domain, frequency domain, and nonlinear dynamics.

Results: Between September 2017 and August 2019, 39 patients were randomized, and HRV data from 20 patients (10 patients per group) were analyzed. In both groups, a significant difference in HRV analyses was observed between the two measurement points during daytime in comparison over time (T1d→T2d). In the intervention group, both HRV and the complexity of heart rate regulation decreased, indicating an increased sympathetic nervous system (SNS) activity. In the control group, HRV and the complexity of heart rate regulation increased, indicating an increase in the activity parasympathetic nervous system (PNS) activity. Direct comparison of the two groups showed no significant difference in HRV parameters, except for the second daytime measurement point (T2d).

Conclusions: In the intervention group with daily application of yarrow liver compresses, there was an increase in SNS activity during the daytime. In the control group, not receiving daily external applications, an increase in PNS activity was observed. Due to difficulties regarding recruitment and conduction, the study was terminated prematurely, nonetheless, the results permit some hypotheses. For instance, patients with CRF could

benefit from the increased sympathetic activity during the daytime that yarrow liver compresses might have caused. However, no clear conclusions can be drawn, and the hypotheses need to be tested in further studies.

1 EINLEITUNG

1.1 Tumor-assoziierte Symptome und Tumor-assoziierte Fatigue

Onkologische Erkrankungen betreffen einen großen Anteil der Weltbevölkerung, denn global betrachtet liegt das Lebenszeitrisko eine maligne Erkrankung zu entwickeln bei 20,2 % (Mattiuzzi und Lippi, 2019). In Deutschland betrug Ende des Jahres 2017 die Anzahl an Personen, welche mit oder bis zu zehn Jahren nach der Diagnose einer Krebserkrankung lebten, 4,65 Millionen (Arndt et al., 2021). Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen sind im Vergleich zu Patient*innen mit anderen Erkrankungen am schwerwiegendsten von klinischen, sozialen und ökonomischen Auswirkungen betroffen (Mattiuzzi und Lippi, 2019). Nahezu alle Patient*innen mit maligner Erkrankung leiden unter einer Vielzahl Tumor-assoziiertes Symptome wie Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Diarrhoen und Obstipation, Fatigue, Schlafstörungen, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Taubheitsgefühl und vielen weiteren Symptomen (Kroenke et al., 2010, Steinmann et al., 2020, Coumbe und Groarke, 2018). Diese Symptome können sowohl direkt durch die maligne Erkrankung selbst bedingt sein als auch als Nebenwirkungen während oder nach einer onkologischen Therapie wie Chemo- oder Bestrahlungstherapie auftreten.

Die Tumor-assoziierte Fatigue (TF) zählt hierbei mit einem Auftreten bei 50 bis 96 % der onkologischen Patient*innen zu den häufigsten Symptomen (Stasi et al., 2003). TF ist geprägt von Gefühlen der Müdigkeit, Kraftlosigkeit, Erschöpfung und verminderter Leistungsfähigkeit (Weis, 2011). Weitere Symptome, die bei TF auftreten können, sind Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Antriebs- und Interessenlosigkeit sowie Mangel an Energie und Abgeschlagenheit (Horneber et al., 2012b). Die Symptome der TF werden durch Erholungsphasen nicht gelindert und führen zu einer Verringerung der früheren Aktivität (Kolak et al., 2017). Bei der Diagnose der TF ist zu beachten, dass zusätzlich eine Depression vorliegen kann und sich die Symptome beider Erkrankungen überschneiden und gegenseitig verstärken können (Jacobsen und Weitzner, 2004). Durch diese erschwerte Abgrenzung der Erkrankungen voneinander kommt der gezielten Erfassung depressiver Symptome bei Patient*innen mit TF mit geeigneten Screening-Verfahren sowie deren adäquater Behandlung eine wichtige Bedeutung bei der Therapie der TF zu (Brown und Kroenke, 2009). TF kann auch nach der Therapie über viele Jahre persistieren, die Einschränkungen, welche die Patient*innen durch die Erkrankung im Alltag erleben, führen häufig zu einer Abnahme der Lebensqualität (Weis, 2011).

1.1.1 Pathogenese der Tumor-assoziierten Fatigue

Bei der Pathogenese der TF spielen viele verschiedene Faktoren eine Rolle, wie Störungen der mitochondrialen und metabolischen Funktion, erhöhte Plasmaspiegel proinflammatorischer Zytokine durch eine gestörte Immunantwort, Störungen neuroendokriner Funktionen durch eine dysfunktionale Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse, Störungen des circadianen Rhythmus, individuelle Faktoren wie Alter, Geschlecht, sozialökonomischer Status und Nebenwirkungen der onkologischen Therapie (Chemo-, Immun-, Hormon- und Bestrahlungstherapie sowie chirurgische Interventionen) (Berger et al., 2010, Saligan et al., 2015). Viele dieser Faktoren werden durch das Autonome Nervensystem (ANS) reguliert oder wirken sich auf das ANS aus (s. 1.3.1). Weiterhin wird angenommen, dass weitere Beschwerden wie die krankheitsbedingte Abnahme der körperlichen Aktivität und Funktion, Kachexie und kognitive Symptome wie Depression, Angst und Abnahme der kognitiven Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit das Auftreten von TF begünstigen. Gleichzeitig kann die TF diese Symptome verstärken (Saligan et al., 2015), sodass hier ein Circulus vitiosus entstehen kann.

Die bisher nicht in Gänze verstandene, multifaktorielle Pathogenese und die dadurch fehlenden Goldstandards zur Therapie der TF begründen die erschwerte, oft erfolglose Behandlung von Patient*innen mit TF (Yang et al., 2019, Bower, 2014). Ein Therapieansatz der TF aus dem Bereich der Komplementärmedizin sind äußere Anwendungen wie beispielsweise Schafgarbe-Leberkompressen, deren Auswirkung auf das Autonome Nervensystem in dieser Arbeit mittels HRV-Analyse untersucht wird.

1.2 Integrative Medizin in der Onkologie

Als komplementärmedizinische Verfahren werden Methoden und Präparaten bezeichnet, welche ergänzend zur konventionellen Medizin, unserer modernen westlichen Medizin, zum Einsatz kommen (Huber, 2014) und meist auf jahrhundertelangen Traditionen beruhen. In der Regel handelt es sich hierbei um nicht-pharmakologische Interventionen wie beispielsweise Mind-Body-Medizin, Massagen, Yoga, Qigong, Musiktherapie und Akupunktur. Haben diese Verfahren in aktuellen Studien Wirksamkeit gezeigt und werden sie ergänzend zur Schulmedizin eingesetzt, so spricht man auch von Integrativer Medizin (Deng, 2019).

Der individuelle und ganzheitliche Ansatz der Komplementärmedizin gewinnt zunehmend an Popularität, sowohl bei Patient*innen als auch bei medizinischem Personal. Besonders in der Onkologie stieg die Nachfrage und Inanspruchnahme von integrativ- und komplementärmedizinischen Verfahren als Ergänzung und Unterstützung zu onkologischen Therapien wie beispielsweise Radio- oder Chemotherapie in den letzten Jahrzehnten stetig (Bosacki et al., 2019, Horneber et al., 2012a). Aktuell nutzen circa 50% der Krebspatient*innen komplementärmedizinische Verfahren zusätzlich zur onkologischen Therapie (Keene et al., 2019). Hauptgründe sind hierbei meist die Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen. Einige Studien zeigen mit 61% bis 81% eine sehr hohe Zufriedenheitsrate bei onkologischen Patient*innen mit in Anspruch genommenen komplementärmedizinischen Verfahren (Gras et al., 2019). Mit dem wachsenden Interesse in der Bevölkerung für die Komplementärmedizin stieg in den letzten Jahrzehnten auch die Anzahl der Publikationen, welche sich mit komplementärmedizinischen Verfahren befassen. Damit Behandelnde und auch Patient*innen in Deutschland diese Verfahren hinsichtlich ihrer Evidenz und Sicherheit besser beurteilen können, erschien im Jahr 2021 die S3-Leitlinie *Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen Patient*innen*. Darüber hinaus wurden einzelne evidenzbasierte komplementärmedizinische Maßnahmen bereits in verschiedene onkologische Leitlinien aufgenommen (Beuth, 2017, Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Nichtsdestotrotz fehlt es oftmals noch an wissenschaftlichen Belegen für die Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien aus dem komplementärmedizinischen Bereich. Umso wichtiger ist es, eine wissenschaftliche Grundlage für die traditionsreichen Therapien und Verfahren der Komplementärmedizin zu schaffen und den Nutzen für Patient*innen wissenschaftlich zu untersuchen.

1.2.1 Äußere Anwendungen in der Medizin

Zu den heutzutage in der Komplementärmedizin häufig angewendeten Verfahren zählen äußere Anwendungen wie Wickelanwendungen, Kompressen und Auflagen. Die Tradition dieser Anwendungen reicht bis weit in die Geschichte zurück. Überlieferungen beschreiben beispielsweise die Anwendung heißen Nilschlammes als Packung in Ägypten um das Jahr 1500 v. Chr. (Fingado, 2012). Ebenfalls finden sich aus dem antiken Griechenland Beschreibungen von Kataplasmen und heißen Umschlägen und auch die Römer sollen feucht-warme Kompressen aus u.a. Kohlblättern angewendet haben

(Bächle-Helde, 2010, Prinz, 2021). In den folgenden Jahrhunderten blieben die Grundlagen dieser Verfahren erhalten, sodass im 19. Jahrhundert Prießnitz und Kneipp unabhängig voneinander im Rahmen der Hydrotherapie verschiedene Arten der äußeren Anwendungen etablierten, von kalten Kompressen auf Basis reinen kalten Wassers bis zu feucht-heißen Kompressen und Auflagen mit unterschiedlichen phytotherapeutischen Zusätzen (Prinz, 2021). Bis heute gibt es eine Vielfalt an Kompressen und Auflagen, welche im Rahmen der Komplementärmedizin, insbesondere in der Naturheilkunde und der anthroposophischen Medizin, bei verschiedensten Indikationen eingesetzt werden. Die Ziele der therapeutischen Kompressen sind so vielfältig wie ihre möglichen Anwendungsgebiete und -formen. Sie bestehen im Lösen von Verspannungen und Krämpfen, Schmerzlinderung bei u.a. rheumatischen Erkrankungen sowie der Anregung und Stärkung des Metabolismus. Die physikalische Wirkung von Wärme oder Kälte auf den Körper spielt hierbei vermutlich eine große Rolle, da sie eine reaktive Veränderung der lokalen Durchblutung bewirkt, welche wiederum über spinale Nervenbahnen über kutiviszzerale Reflexe die Funktion innerer Organe beeinflussen soll (Bachmann und Längler, 2005b, Sonn et al., 2004). Bei der Verwendung phytotherapeutischer Zusätze wird von einer pharmakologischen Wirkung durch die Aufnahme über die Haut ausgegangen (Bachmann und Längler, 2005a). Es gibt einige Studien zur Untersuchung äußerer Anwendungen mit phytotherapeutischen Wirkstoffen. Hierdurch konnten beispielsweise positive Effekte bei malignem Pleuraerguss (Zhang et al., 2021) und eine Verbesserung der Symptome bei Rheumatoider Arthritis (Jiao und Jiang, 2012) beobachtet werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei äußeren Anwendungen ist das Erreichen einer körperlichen Entspannung durch den gesamten Ablauf der Anwendungen, welche in der Regel im Liegen in einer ruhigen Umgebung geschehen und eine Nachruhezeit beinhalten. Auch die Zuwendung durch die Anwendenden und die damit verbundene Nähe werden als wichtige Wirkfaktoren angesehen (Prinz, 2021). Diese Hypothesen sind allerdings bislang nicht hinreichend wissenschaftlich untersucht worden und stützen sich vor allem auf die lange Tradition und die über viele Jahrhunderte in der Praxis gesammelten positiven Erfahrungen mit Kompressen.

1.2.2 Stand der Forschung zu wärmenden Kompressen

Studien zu wärmenden Kompressen oder Auflagen sind in der aktuellen Literatur nur in begrenzter Anzahl zu finden, hier eine Auswahl einiger relevanter Erkenntnisse:

- Heiße Kompressen mit Zusatz von Rhabarber und Mirabilit können in Kombination mit der inneren Anwendung eines Rhabarber-Suds bei Patient*innen mit akuter Pankreatitis die Absorption von pankreatischem Exsudat beschleunigen und die Zeit bis zur Genesung verkürzen (Wang et al., 2017)
- Warme Schlamm packungen wirken sich bei Patient*innen mit Osteoarthritis positiv auf Knieschmerzen, Funktion des Knies und Lebensqualität aus (Király et al., 2020, Tefner et al., 2013)
- Lumbale und abdominale wärmende Kompressen führen zu kurzfristigen Veränderungen in der Aktivität des Autonomen Nervensystems gemessen an der HRV (Nagashima et al., 2011, Nagashima et al., 2006)
- Heiße Brustkompressen mit pflanzlichen Zusätzen von Ingwer- oder Senfmehl führen zu einem starken Gefühl der Entspannung und Wahrnehmung einer besonderen Qualität der Wärme (Stritter et al., 2020) sowie zu kurzfristig messbaren Veränderungen der Herzratenvariabilität (HRV) (Schulz et al., 2022)
- Heiße Kompressen über der Leberregion können die Exkretionsleistung der Leber verstärken (Huber et al., 2007)
- In einer publizierten Einzelfallstudie konnte durch die begleitende Anwendung von Leberkompressen mit dem Zusatz von *Achillea millefolium* (Schafgarbe) eine Linderung der Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Geschmacksverlust erzielt werden (Schier und Bruchner, 2016)

Insgesamt betrachtet gibt es einige Hinweise auf positive Effekte verschiedener äußerer Anwendungen, jedoch gibt es nur eine begrenzte Anzahl an Studien und auch größere Studien fehlen bislang. Aktuell bilden positive Berichte und Erfahrungen der Patient*innen sowie der Anwendenden die Grundlage für die weite Verbreitung von therapieergänzenden Kompressen und Wickelanwendungen in Kliniken und Kureinrichtungen. Beispielsweise ergab eine Umfrage unter Patient*innen eines Akutspitals in der Schweiz, dass eine deutliche Mehrheit der Patient*innen durch Wickelanwendungen eine subjektive Verbesserung des Gesundheitszustandes erfuhr, die Patient*innen fühlten sich erholter und stuften die Wickelanwendungen insgesamt als wirksam und erfolgreich ein (Simões-Wüst et al., 2012). Ein Beispiel für eine in Kliniken verbreitete Wickelanwendung ist die Verwendung von wärmenden Leberkompressen,

insbesondere heißen Leberkompressen mit dem phytotherapeutischen Zusatz von *Achillea millefolium* (Schafgarbe), welche häufig als unterstützende Therapie bei onkologischen Erkrankungen eingesetzt werden (Fingado, 2012, vom Hagen, 2015, Mühlenpfordt et al., 2020).

1.2.3 Schafgarbe und Schafgarbe-Leberkompressen

Achillea millefolium (Schafgarbe) ist eine Pflanze der Gattung der Asteraceae, welche in der traditionellen Medizin in Europa, Nordamerika und Nordasien seit Jahrtausenden zur Therapie verschiedenster Erkrankungen und Verletzungen eingesetzt wird (Ali et al., 2017). Extrakte der Schafgarbe zur oralen Anwendung und zur Verwendung als Salbe finden auf traditionell-erfahrungsheilkundlicher Grundlage eine breite Anwendung in der Therapie von Leberfunktionsstörungen, gastrointestinalen, gynäkologischen, rheumatischen und auch neurodegenerativen Erkrankungen sowie zur Förderung der Wundheilung (Ayoobi et al., 2017, Okay et al., 2021, Salehi et al., 2020, Jenabi und Fereidoony, 2015). Eine wissenschaftliche Basis für die traditionelle Anwendung der Schafgarbe als Heilpflanze wird in der Literatur durch klinische und experimentelle Studien geschaffen, welche in vitro und in vivo die analgetischen, antiproliferativen, antioxidativen, antiinflammatorischen, antiphlogistischen, antibakteriellen, spasmolytischen und hepatoprotektiven Eigenschaften der verschiedenen Bestandteile der Schafgarbe untersuchen (Stojanović et al., 2005, Benedek et al., 2007, Mahady et al., 2005, Lemmens-Gruber et al., 2006, Yaeesh et al., 2006). Beispielsweise konnte in einer doppelt verblindeten Studie eine antiinflammatorische Wirkung eines Schafgarben-Öl-Extrakts bei Anwendung auf gereizter Haut festgestellt werden (Tadić et al., 2017). Inwiefern bestimmte Verbindungen der Schafgarbe auch bei äußerer Anwendung über die Haut aufgenommen werden können und ob dadurch eine pharmakologische Wirkung erzeugt werden kann, ist bisher nicht belegt.

In der Naturheilkunde wird *Achillea millefolium* häufig als Zusatz für äußere Anwendungen verwendet und insbesondere heißen Schafgarbe-Leberkompressen wird, zusätzlich zu den oben genannten Eigenschaften der Schafgarbe, eine aktivierende Wirkung attribuiert (Fingado, 2012, Deckers, 2015). Die heißen Kompressen über der Leberregion sollen über kutiviszerale Reflexe den Leberstoffwechsel und damit die Entgiftungsfunktion der Leber anregen. Der Zusatz der als hepatoprotektiv geltenden Schafgarbe soll diese Funktion weiter verstärken. Eine publizierte Einzelfallstudie beschreibt bei einem 40-jährigen Patienten mit Seminom eine Linderung der

Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Geschmacksverlust durch die begleitende Anwendung von Schafgarbe-Leberkompressen (Schier und Bruchner, 2016). Größere Studien, welche die Wirksamkeit therapeutischer Schafgarbe-Leberkompressen belegen, fehlen bislang jedoch.

1.3 Das Autonome Nervensystem

Das Autonome Nervensystem (ANS) ist ein Teil des Nervensystems, welcher nicht direkt willentlich beeinflusst werden kann und eine wichtige regulierende Funktion auf die homöostatischen Systeme des menschlichen Körpers ausübt (Simó et al., 2018). Dies geschieht über die Regulation verschiedener Körperfunktionen wie z.B. Herzfrequenz, Blutdruck, Schweißsekretion und Thermoregulation. Um die Homöostase der verschiedenen Organsysteme zu erhalten, adaptieren das Sympathische (SNS) und das Parasympathische Nervensystem (PNS) immerfort an auf den Körper wirkende exogene Stimuli sowie endogene Einflüsse wie Gedanken und Gefühlslagen (Simó et al., 2018). Bei hohen Energieanforderungen durch die Umwelt, der sogenannten ergotropen Reaktionslage, wirkt das SNS durch die Mobilisierung von Energie und Ressourcen aktivitäts- und leistungssteigernd. Beispiele hierfür sind Steigerung der Atem- und Pulsfrequenz, Erhöhung des Blutdrucks, Weitung der Pupillen und vermehrte Schweißproduktion. Das PNS hingegen kann während trophotroper Reaktionslagen, d.h. zu Zeiten der Ruhe, die Regenerations- und Aufbaufunktionen regulieren, wie beispielsweise die Verarbeitung und Speicherung von Energieressourcen. Beispiele für Funktionen des PNS sind die Steigerung der Motilität und Sekretion des gastrointestinalen Trakts und die Reduktion von Atem- und Pulsfrequenz (Thayer et al., 2010, Recordati, 2003, McCorry, 2007, Gramann und Schandry, 2009).

1.3.1 Das ANS bei onkologischen Erkrankungen

Bei onkologischen Erkrankungen können sowohl der Primarius selbst als auch Metastasen, chirurgische Eingriffe, die Bestrahlungstherapie und neurotoxische Effekte der Chemotherapie zu direkten und indirekten strukturellen Schädigungen des ANS führen (Coumbe und Groarke, 2018, Simó et al., 2018). Ein geschädigtes ANS kann zu einem Ungleichgewicht zwischen SNS und PNS führen und somit in einer autonomen Dysregulation (AD) resultieren. AD kann entweder nur das SNS oder PNS oder aber

beide Teile des ANS betreffen (Fadul et al., 2010) und ist mit einem Mangel an dynamischer Flexibilität, d.h. Anpassungsfähigkeit des Organismus an seine Umwelt, und einem reduzierten Gesundheitszustand assoziiert (Zygmunt und Stanczyk, 2010, Thayer und Brosschot, 2005). Mehrere kleinere Studien und Einzelfallstudien beschreiben onkologische Erkrankungen und deren Therapie als eine mögliche Ursache von AD, jedoch fehlen in der aktuellen Literatur hierzu größer angelegte Studien (Coumbe und Groarke, 2018, Walsh und Nelson, 2002).

Weiterhin werden Funktionsstörungen des ANS wie die AD mit der Entwicklung von TF assoziiert (Coumbe und Groarke, 2018, Crosswell et al., 2014, Walsh und Nelson, 2002). Ein Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass dem ANS hinsichtlich der Regulation vieler Systeme des Körpers, welche in der Pathogenese der TF eine Rolle spielen (z.B. Hormonhaushalt, Immunantwort, metabolische Funktionen), eine wichtige Funktion zukommt (s. 1.1.1), allerdings wurde auch dieser Zusammenhang bisher nicht in größeren Studien untersucht.

1.4 Grundlagen der Herzratenvariabilität

1.4.1 Physiologische Mechanismen der HRV

Um die Funktion des ANS zu beurteilen, hat sich die Analyse der Herzratenvariabilität (HRV) als zuverlässiges, nicht-invasives, informatives und kostengünstiges Verfahren etabliert (Zygmunt und Stanczyk, 2010). Die HRV beschreibt bei einem Sinusrhythmus die Schwankungen der zeitlichen Abstände zwischen den aufeinanderfolgenden Herzaktionen um den Mittelwert (Birkhofer et al., 2005). Diese Schwankungen resultieren zu einem großen Teil aus einer konstanten Modulation der Herzfrequenz durch die Wirkung des ANS auf den Sinusknoten, dem primären Schrittmacherzentrum des Herzens (Thayer et al., 2010, McCraty und Shaffer, 2015, Zygmunt und Stanczyk, 2010, Lombardi, 2011). Am Sinusknoten finden prä- und postsynaptisch komplexe Interaktionen der sympathischen und parasympathischen Nervenendigungen statt (Cowley Jr und Franchini). Die Regulation der Transmitterausschüttung am Herzen (Noradrenalin an den sympathischen, Acetylcholin an den parasympathischen Nervenendigungen) findet größtenteils über die Efferenzen des Kreislaufzentrums der *Formatio reticularis* statt. Dort werden wiederum die Informationen zahlreicher Afferenzen, beispielsweise des Hypothalamus, dem wichtigsten und höchsten übergeordneten Steuerzentrum autonomer Funktionen, des Großhirnkortex, der

Hirnnervenkerne, des Herzens und der Gefäße, integriert (Trepel, 2008). Somit ergibt sich die Herzfrequenz und damit auch die Variabilität der Herzfrequenz aus einer dynamischen Interaktion vieler komplexer Regelsysteme des zentralen und peripheren Nervensystems (Shaffer et al., 2014). Beispielsweise führt eine gesteigerte sympathische Aktivität durch sportliche Betätigung zu einer kurzfristigen Beschleunigung der Herzfrequenz und zu einer Abnahme der HRV. Im Gegensatz hierzu führt eine Steigerung der Aktivität des PNS durch z.B. Ruhephasen oder Schlaf zu einer Abnahme der Herzfrequenz und zu einer Zunahme der HRV (Sacha, 2014).

1.4.2 Interpretation der HRV

Die HRV kann interindividuell stark variieren, da sie von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, zirkadiane Rhythmik, Body-Mass-Index (BMI), sportliche Aktivität, und akute und chronische Erkrankungen sowie deren Medikation (Fouradoulas et al., 2019, Sammito und Böckelmann, 2016a). Eine insgesamt hohe HRV, das heißt eine große Variabilität der Zeitintervalle der aufeinanderfolgenden Herzschläge, weist auf ein gesundes kardiovaskuläres System hin, welches durch ein anpassungsfähiges, flexibles, seinen regulierenden und adaptiven Funktionen nachkommendes ANS gesteuert wird (McCraty und Shaffer, 2015, Shaffer et al., 2014). Dementsprechend spiegelt sich ein Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus in einer insgesamt verminderten HRV wider (McCraty und Shaffer, 2015, Birkhofer et al., 2005). Mehrere Studien konnten bei Patient*innen mit onkologischer Erkrankung eine insgesamt verminderte HRV im Vergleich zu gesunden Proband*innen nachweisen (De Couck und Gidron, 2013, Kim et al., 2010). Darüber hinaus diskutieren weitere Studien die Verwendung der HRV-Analyse in der Prognosebestimmung bezüglich des Überlebens bei onkologischen Patient*innen (Guo et al., 2015, Wang et al., 2013, Chiang et al., 2013). Allerdings sind die zugrundeliegenden Mechanismen bisher weitestgehend ungeklärt. Auch bei anderen Erkrankungen konnte ein Zusammenhang der HRV mit dem Überleben beispielsweise nach einem Myokardinfarkt (Hayano et al., 2021) und bei einer COVID-19-Erkrankung (Mol et al., 2021) gezeigt werden. In einigen Studien wird außerdem die Verwendung der HRV-Analyse zur Prognosebestimmung bei chronischer Nierenerkrankung (Zhang und Wang, 2014), beim ischämischen Schlaganfall (Carandina et al., 2021) und bei Diabetes Mellitus (Schönauer et al., 2008) als geeignet diskutiert. Daher wäre es denkbar, dass allgemeine Verschlechterungen des Gesundheitszustandes aufgrund unterschiedlicher

Erkrankungen zu Veränderungen der ANS-Funktion führen und dies durch HRV-Analyse quantifiziert werden kann.

Hinsichtlich der Auswirkung wärmender Kompressen auf die HRV gibt es nur sehr wenige Studien (Miltner, 2021, Nagashima et al., 2006) (s. 1.2.2), diese untersuchen jeweils die kurzfristigen Auswirkungen einmaliger Anwendungen auf die HRV. In dieser Arbeit wird erstmals die Auswirkung von wiederholten wärmenden Kompressen auf die HRV über einen längeren Zeitraum (zwei Wochen) in einer Pilotstudie untersucht.

1.5 Ziel der Studie

In dieser Arbeit wird in einer Pilotstudie mittels HRV-Analyse die Auswirkung der äußeren Anwendung von Schafgarbe-Leberkompressen auf die Aktivität des ANS bei Patient*innen mit TF bei metastasierter Tumorerkrankung untersucht, welche eine zweiwöchige Bestrahlungstherapie von ossären oder zerebralen Metastasen erhalten.

2 MATERIAL UND METHODIK

Die Durchführung der Studie fand mit vorliegender Genehmigung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von September 2017 bis August 2019 statt (Registrierungsnummer EA1/078/17). Die Studie wird im Cochrane Central Register of Controlled Trials unter der Nummer DRKS00012999 aufgeführt und wurde durch den Christophorus Stiftungsfond¹ (Förderungsnummer 277CST) und die Stiftung Helixor² (Förderungsnummer 57/16 und 45/17) drittmittelgefördert.

2.1 Studienteilnehmende

Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erfolgte in der Klinik für Strahlentherapie der Charité am Campus Virchow Klinikum. Im Folgenden werden die Kriterien für eine Studienteilnahme dargestellt.

¹ Christophorus Stiftungsfond, GLS Treuhand, Kernerplatz 2, 70182 Stuttgart

² Stiftung Helixor, Fischermühle 1, 72348 Rosenfeld

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Alter zwischen 18 und 99 Jahren• Mindestens leichte Fatigue im Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)• Lebenserwartung > 3 Monate• Karnofsky-Index ≥ 60• Indikation zur stationären palliativen Ganzhirn- oder Knochenbestrahlung über mindestens zwei Wochen• Ausreichende Deutschkenntnisse• Schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmenden• Schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmenden in die Weitergabe pseudonymisierter Daten im Rahmen der Dokumentation

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Schwerwiegende psychiatrische Vor- oder Begleiterkrankungen• Bekannte Allergie gegen Schafgarbe oder andere Korbblütler• Bekannte Pflasterallergie• Bekannte Erkrankungen, welche Fatigue verursachen können:<ul style="list-style-type: none">- unbehandelte Hypothyreose- Schlafapnoe- Insomnie- Anämie mit Hb < 8 g/dl- Kachexie mit einem BMI < 18,5 kg/m²- chronisches Nierenversagen- akute depressive Episode• Studienteilnehmende mit multipler Lebermetastasierung und Leberkapselschmerz

- Bestehende Erkrankungen, Hautveränderungen und Gesundheitszustände, welche eine Behandlung der Studienteilnehmenden nach Studienplan beeinträchtigen könnten
- Teilnahme an anderen Studien, sollte diese eine Behinderung an der Studienteilnahme darstellen
- Bestrahlung von sowohl ossären als auch zerebralen Metastasen

2.1.2 Risiken

Zu den möglichen Risiken einer Studienteilnahme gehörten zuvor unbekannte allergische Reaktionen, Unverträglichkeiten oder Empfindlichkeiten der Haut gegenüber *Achillea millefolium* oder Bestandteilen der verwendeten EKG-Klebelektroden. Hierüber wurden die Studienteilnehmenden informiert sowie über die Möglichkeit des Auftretens von Leberkapselschmerzen durch die lokal wärmende Anwendung über der Leberregion. Ein Abbruch der Anwendungen in diesem Falle war jederzeit möglich.

2.1.3 Studienabbruch

Mögliche Kriterien für einen Studienabbruch waren eine Zurücknahme der schriftlichen Einwilligungserklärung, Notwendigkeit der Verlegung auf eine andere Station, Abbruch der Bestrahlungstherapie oder ein Wechsel von der stationären zu einer ambulanten Behandlung. Ebenfalls führte ein nach Einschluss in die Studie festgestelltes Zutreffen der Ausschlusskriterien oder fehlendes Zutreffen der Einschlusskriterien aufgrund beispielsweise unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch.

2.2 Studiendesign

Die prospektive Studie wurde als randomisierte, nicht-verblindete, kontrollierte Pilotstudie durchgeführt. Alle Studienteilnehmenden erhielten im Rahmen ihrer onkologischen Therapie eine zweiwöchige stationäre palliative Bestrahlung von ossären oder zerebralen Metastasen. Nach Einschluss in die Studie gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Randomisierung der Proband*innen in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe. Die Studienteilnehmenden der Interventionsgruppe erhielten täglich, möglichst zur Mittagszeit, eine Schafgarbe-Leberkomresse. Über den gesamten Zeitraum von zwei Wochen erhielten sie diese äußere Anwendung insgesamt mindestens

sieben Mal. Die Studienteilnehmenden in der Kontrollgruppe erhielten keine äußere Anwendung.

2.2.1 Bestrahlungstherapie

Alle Studienteilnehmenden erhielten im Rahmen ihrer regulären onkologischen Therapie eine stationäre Bestrahlungstherapie von entweder ossären oder zerebralen Metastasen. Die Bestrahlung wurde wochentags durchgeführt und fand an insgesamt mindestens 10 Tagen statt. Somit befanden sich die Studienteilnehmenden in der Regel für 14 Tage in stationärer Behandlung in der Klinik für Strahlentherapie am Campus Virchow Klinikum der Charité.

2.2.2 Intervention: Schafgarbe-Leberkompressen

Tabelle 3: Materialien zur Anwendung einer Schafgarbe-Leberkomresse

Materialien zur Anwendung einer Schafgarbe-Leberkomresse
<ul style="list-style-type: none">• Schafgarbenkraut (ca. 7g pro Anwendung)• 1 Teefilterbeutel• 1 Musselin-Tuch als Innentuch (ca. 70 cm x 70 cm)• 1 Frotteehandtuch als Zwischentuch (ca. 40 cm x 60 cm)• 1 Wickeltuch (ca. 80 cm x 180 cm)• 1 Wringtuch (ca. 40 cm x 50 cm)• 1 Schüssel• 1 Wasserkocher• 1 Teekanne oder anderes wärmebeständiges Gefäß• 1 Wärmflasche• 1 Thermometer

Die Schafgarbe-Leberkompressen wurden auf der Station der Klinik für Strahlentherapie im Zimmer des/der jeweiligen Studienteilnehmenden durchgeführt. Das geschulte Studienpersonal traf die Vorbereitungen hierfür in einem separaten Raum. Es gab zunächst einen Esslöffel (ca. 7g) Schafgarbentee in einen Teefilterbeutel und übergoss diesen mit 500 ml siedendem Wasser. Der Tee beinhaltete sowohl die Blätter als auch die Stängel und Blüten von *Achillea millefolium*. Während der Aufguss 10 Minuten lang

zog, faltete das Studienpersonal ein weiches, als Komresse dienendes Innentuch (Musselin-Wickeltuch, 70 cm x 70 cm) zunächst zu einem Quadrat (ca. 20 cm x 20 cm), welches anschließend zusammengerollt und in ein Wringtuch einwickelt wurde. Mittels eines Thermometers wurde kontrolliert, dass die Temperatur des Schafgarbentees nach Abkühlen bei Raumtemperatur 60 °C betrug.

Nach Abschluss dieser Vorbereitungen brachte das Studienpersonal alle notwendigen Materialien in das Zimmer der Studienteilnehmenden und legte das breite Wickeltuch (ca. 80 cm x 180 cm) vorbereitend unter die auf dem Rücken liegenden Studienteilnehmenden auf Höhe der unteren Brustwirbelsäule und des thorakolumbalen Übergangs. Die Rolle aus Wring- und Innentuch wurde in eine Schüssel gelegt, mit dem Schafgarbentee übergossen und anschließend kräftig ausgewrungen. Das Studienpersonal entfernte das nun mit Schafgarbentee benetzte Innentuch aus dem Wringtuch und platzierte es vorsichtig auf die Leberregion (im Bereich des rechten Oberbauchs und des rechten Rippenbogens) der Studienteilnehmenden. Empfanden die Studienteilnehmenden das Innentuch als unangenehm heiß, wurde dieses gefächert und erst bei einem angenehmen Wärmegrad aufgelegt. Anschließend legte das Studienpersonal ein auf eine Größe von ca. 30 x 20 cm gefaltetes Frotteehandtuch auf das Innentuch (Abbildung 1 (A)) und umwickelte die Studienteilnehmenden mit dem Wickeltuch (Abbildung 1 (B)). Zuletzt wurde eine Wärmflasche (70 °C) über den Bereich der Komresse gelegt, welche auf Wunsch der Studienteilnehmenden jederzeit entfernt werden konnte (Abbildung 1 (C)).

Mit dem anschließenden Zudecken der Studienteilnehmenden begann die Ruhezeit von ca. 20-25 Minuten (Abbildung 1 (D)). Nach Ablauf dieser Ruhezeit entfernte das Studienpersonal vorsichtig das feuchte Innentuch und die Studienteilnehmenden blieben für die Nachruhezeit weitere 30 Minuten liegen. Das Aus- oder Stummschalten elektronischer Geräte, ein Schild an der Zimmertür und das Bitten eventuell anwesender Zimmernachbar*innen um Ruhe sollte gewährleisten, dass sie während der gesamten Zeit ungestört blieben. Nach Abschluss der Nachruhezeit entfernte das Studienpersonal alle Materialien aus dem Patient*innenzimmer.

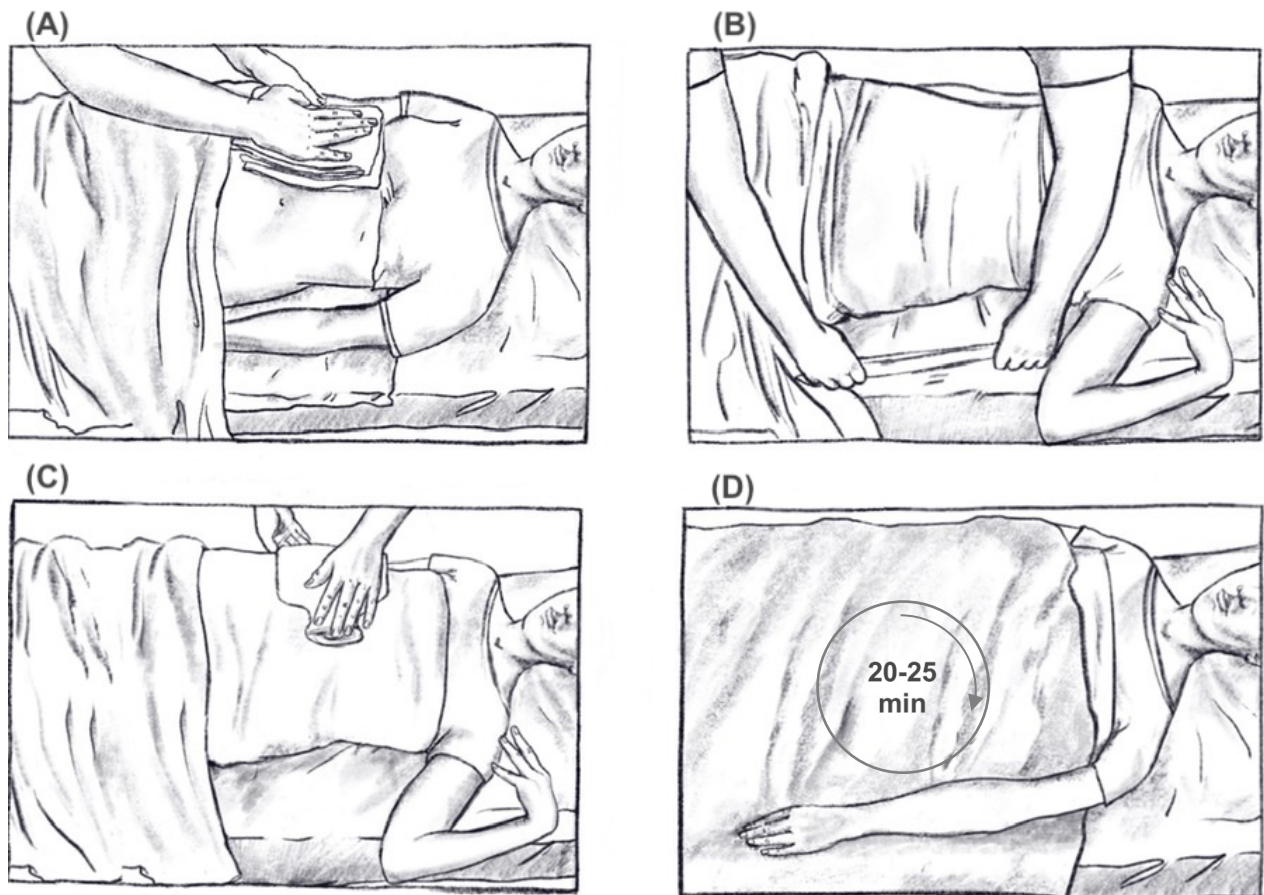


Abbildung 1: Anlage einer Schafgarbe-Leberkomresse (modifizierte Abbildungen aus (Ghadjar et al., 2021))

2.3 Zielparameter

Der Hauptzielparameter der durchgeführten Studie war die TF, erhoben durch die deutsche Fassung des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). Die Auswertung diesbezüglich ist nicht Teil der vorliegenden Arbeit. Nebenzielparameter der Studie waren die Parameter der HRV, die Lebensqualität, erhoben durch den European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), die Psychosoziale Belastung, erhoben durch die deutsche Version des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Distress-Thermometers und die qualitative Analyse der Interventionen mittels visueller Analog-Skalen (VAS).

In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich die Erhebung und Analyse der HRV-Parameter dargestellt und diskutiert.

2.4 HRV-Messungen

Bei allen Studienteilnehmenden wurde zu Beginn und zum Ende des zweiwöchigen stationären Aufenthaltes mit einem EKG-Sensor (tragbares EKG-Gerät Faros 180, Aufnahmefrequenz 500 Hz) die Herzfrequenz über 24 Stunden aufgezeichnet. Der EKG-Sensor wurde mittels Einmal-Elektroden durch das geschulte Studienpersonal standardisiert auf reizloser Haut angelegt. Die Elektroden kamen im zweiten Intercostalraum links parasternal und fünften Intercostalraum links medioclavicular zu liegen.

Die erste EKG-Anlage (T1) erfolgte bei allen Studienteilnehmenden einen Tag vor Beginn der Bestrahlungstherapie, die Abnahme am darauffolgenden Tag nach ca. 24 Stunden, vor dem ersten Bestrahlungstermin. Bei den Studienteilnehmenden der Interventionsgruppe erfolgte die EKG-Anlage folglich ebenfalls einen Tag vor Beginn der äußeren Anwendungen und die Abnahme am darauffolgenden Tag, noch vor der Anlage der ersten Leberkomresse. Die zweite EKG-Anlage (T2) erfolgte in beiden Gruppen nach dem letzten Bestrahlungstermin, bei Studienteilnehmenden der Interventionsgruppe ebenfalls nach der letzten äußeren Anwendung. Die EKG-Abnahme erfolgte am darauffolgenden Tag nach ca. 24 Stunden (Abbildung 2).

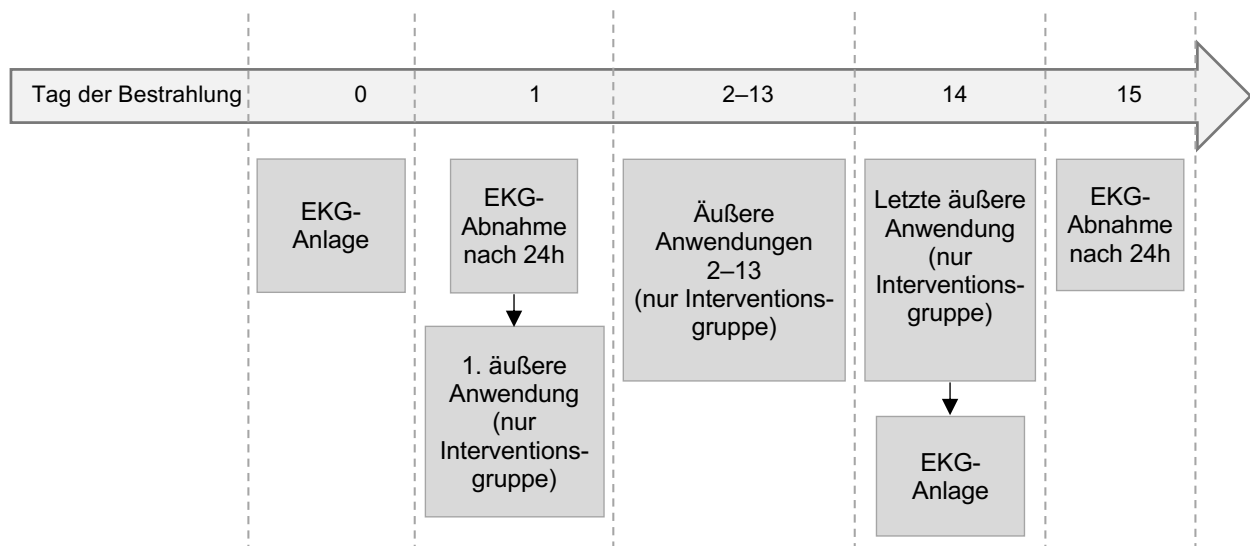


Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der EKG-Messungen

Somit lagen von allen Studienteilnehmenden zwei jeweils 24 Stunden lange EKG-Messungen vor. In der Auswertungsphase wurden aus der ersten 24-h-Messung zu Beginn des stationären Aufenthaltes (T1) jeweils eine Tagessequenz (T1d) und eine Nachtsequenz (T1n) von vier Stunden Länge entnommen. Ebenso wurden aus der

zweiten 24-h-Messung zum Ende des stationären Aufenthalts (T2) jeweils eine vierstündige Tagessequenz (T2d) und eine vierstündige Nachtsequenz (T2n) entnommen. Die Vorauswahl dieser Sequenzen erfolgte visuell im European Data Format Browser, um mögliche Störfaktoren (hervorgerufen durch beispielsweise Bewegungen oder Ablösen der Elektroden) aus den Sequenzen auszuschließen. Aus jeder vierstündigen Sequenz erfolgte anschließend durch eine hausinterne Software (programming environment MATLAB® R2011b) die automatisierte Extraktion eines 30-minütigen Segments, welches die beste Stationarität aufwies. Hierdurch wurde gewährleistet, dass die Segmente aus den bestehenden Ruhephasen eine ausreichende Signalstärke und möglichst wenig Artefakte beinhalteten. Anschließend wurden die Intervalle zwischen den R-Zacken des EKGs (RR-Abstände) bestimmt und die RR-Abstand-Kolonnen durch einen Algorithmus zur adaptiven Varianzschätzung gefiltert, welcher ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen erkennt, entfernt und interpoliert. Hieraus resultierten bereinigte, konstante RR-Intervalle, welche als NN- (Normal-to-Normal) Intervalle bezeichnet werden (Wessel et al., 2000) und in der vorliegenden Arbeit für die Analyse der HRV-Parameter verwendet wurden.

2.4.1 Methoden der HRV

In der Analyse der HRV werden sowohl die linearen Parameter, hierzu gehören der Zeit- und der Frequenzbereich, sowie die Nichtlineare Dynamik betrachtet. Viele Publikationen legen die Eignung dieser Parameter zur Untersuchung kardiovaskulärer Regulationsmechanismen als Ausdruck der Funktion und Dynamik des SNS und PNS dar (Malik M, 1996, Voss et al., 2009, Schulz und Voss, 2017). Die linearen Parameter wurden durch die Berechnung des Zeit- und Frequenzbereichs gemäß den Empfehlungen der *Task Force of the European Society of Cardiology* quantifiziert (Malik M, 1996). Durch die Analyse der Nichtlinearen Dynamik können zusätzlich von den linearen Parametern unabhängige Aspekte der kardiovaskulären Regulation erfasst werden (Voss et al., 2009).

2.4.1.1 Zeitbereich

Grundlage für die Berechnung der Parameter des Zeitbereichs sind die NN-Intervalle, also die Abstände zwischen den aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen (RR-Intervalle),

welche aus einer Sinusknotendepolarisation resultieren. Die Standard-HRV-Indizes des Zeitbereichs, welche in dieser Arbeit verwendet wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: HRV-Parameter des Zeitbereichs

Zeitbereich	
meanNN	Durchschnittswert der NN-Intervalle [ms] Negative Korrelation mit der mittleren Herzfrequenz, u.a. Hinweis auf ökonomische Arbeitsweise des Herzens (Lohninger, 2017)
sdNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle [ms] Beinhaltet die periodischen Komponenten der HRV (Birkhofer et al., 2005), Reflektion der Gesamtvariabilität
cvNN	Variationskoeffizient der NN-Intervalle Quotient aus sdNN und meanNN
rmssd	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen [ms] Reflektion kurzfristiger Veränderungen der Herzfrequenz, Indikator der PNS-Aktivität (Buchheit, 2014)
renyi4	Rényi-Entropie, geschätzt aus α-gewichteten Wahrscheinlichkeitsverteilungen ($\alpha = 4$) [bit] Maß für die Komplexität der NN-Intervalle

2.4.1.2 Frequenzbereich

Die Parameter des Frequenzbereichs geben Aufschluss über die Art und Intensität der sich periodisch ändernden Herzschlagfolge und damit Informationen über die Verteilung der Power, beziehungsweise der Varianz und Amplitude der Rhythmen der NN-Intervallreihe als Funktion der Frequenz (Lohninger, 2017, Shaffer et al., 2014). Für die Frequenzanalyse wird zur Überführung der Signale des Zeitbereichs in den Frequenzbereich die Spektralanalyse durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde hierzu die Fast Fourier Transformation angewendet. Dieser Algorithmus wandelt die rhythmischen und nicht-rhythmischen Schwankungen der NN-Intervallreihen in frequenzabhängige Oszillationen um, sodass sie in verschiedene Frequenzen und Amplituden aufgeschlüsselt werden können (Sammito et al., 2014). Zur Vermeidung von

Leck-Effekten wurde die Blackman Harris Fensterfunktion angewendet. Die unterschiedlichen Frequenzbereiche bilden verschiedene physiologische Prozesse und Regelsysteme des ANS ab (Lohninger, 2017). In Tabelle 5 sind die verwendeten Standard-HRV-Indizes des Frequenzbereichs aufgeführt.

Tabelle 5: HRV-Parameter des Frequenzbereichs

Frequenzbereich	
HF	High-frequency power der NN-Intervalle [ms^2] Leistungsdichtspektrum im Frequenzbereich von 0,15 bis 0,4 Hz Reflektion der parasympathischen Modulation des ANS (Burr, 2007)
LF	Low-frequency power der NN-Intervalle [ms^2] Leistungsdichtspektrum im Frequenzbereich von 0,04 bis 0,15 Hz Reflektion der sympathischen Modulation des ANS (Burr, 2007)
VLF	Power im very-low frequency Band der NN-Intervalle [ms^2] Leistungsdichtspektrum im Frequenzbereich von 0,003 bis 0,15 Hz Bedeutung nicht abschließend geklärt, am ehesten Ausdruck intrinsischer kardialer Feedbackmechanismen moduliert durch sympathische Aktivität (Shaffer et al., 2014)
ULF	Power im ultra-low frequency Band der NN-Intervalle [ms^2] Leistungsdichtspektrum im Frequenzbereich unter 0,003 Hz Bedeutung nicht abschließend geklärt, am ehesten Ausdruck langsamer zirkadianer Regulationsprozesse (Shaffer et al., 2014)
P	Total power, Gesamtleistung der NN-Intervalle [ms^2] Energiedichte aller Frequenzbereiche von 0,00001 bis 0,4 Hz Reflektion der Gesamtvariabilität

2.4.1.3 Nichtlineare Parameter und Symbolische Dynamik

Die Analyse der Parameter der Symbolischen Dynamik beschreiben nichtlineare Aspekte innerhalb der Folge der NN-Intervalle und werden für die Beurteilung komplexer Systeme verwendet (Voss et al., 1996, Voss et al., 2009). Hierzu werden die NN-Intervallreihen zunächst in eine Symbolsequenz bestehend aus vier verschiedenen Symbolen (hier die Ziffern 0, 1, 2, 3) transformiert, um dynamische Veränderungen zu klassifizieren. Hierbei

stehen die Symbole 0 und 2 für eine geringe Abweichung vom Mittelwert der NN-Intervalle, die Symbole 1 und 3 hingegen für eine große Abweichung. Anschließend werden aus der Aneinanderreihung dieser Symbole „Wörter“ aus drei aufeinanderfolgenden Ziffern gebildet, welche der Veranschaulichung der Komplexität des Systems dienen. Die berechneten Parameter der Symbolischen Dynamik sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik

Symbolische Dynamik	
wpsum02	Relativer Anteil (Summe/Gesamt) der ausschließlich aus den Symbolen '0' und '2' bestehenden Wörter [a.u.] Maß für eine reduzierte HRV (Schulz und Voss, 2017)
wpsum13	Relativer Anteil (Summe/Gesamt) der ausschließlich aus den Symbolen '1' und '3' bestehenden Wörter [a.u.] Maß für eine erhöhte HRV (Schulz und Voss, 2017)
wsdvar	Standardabweichung der Wortsequenz [a.u.]
pWxxx	Wahrscheinlichkeit bestimmter Wörter [%]
Shannon	Shannon-Entropie der Wort-Typ-Verteilung [bit] Als Maß für die Komplexität der Wort-Typ-Verteilung

2.4.2 Weitere Messungen

Zusätzlich zu den in dieser Arbeit beschriebenen Messungen der HRV wurde in beiden Gruppen zu drei Zeitpunkten – zu Beginn des stationären Aufenthaltes (bei der Interventionsgruppe vor der ersten Anwendung), nach ca. einer Woche und zum Ende des stationären Aufenthaltes – psychometrische Daten mithilfe des MFI-20, des EORTC QLQ-C30 und des NCCN Distress-Thermometer erhoben. Vor der Anlage der ersten Leberkomresse und jeweils morgens nach Anwendung am Vortag wurden visuelle Analogskalen zu Stimmung, emotionalem Befinden, Entspannung, Atmung und Körpergefühl ausgefüllt. Die Analyse dieser psychometrischen Daten ist Bestandteil einer separaten Arbeit.

2.5 Statistische Analyse

Es handelt sich hier um eine randomisierte, nicht-verblindete klinische Pilotstudie. Eine erste Analyse der erfassten Daten und eine anschließende erneute Fallzahlkalkulation sollte nach einer Pilotphase ($n = 34$) erfolgen. Basis für die erneute Fallzahlkalkulation war eine Reduktion der TF im MFI-20 um mindestens 3 Punkte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am Ende der zweiwöchigen Behandlung. Bei einer gemeinsamen Standardabweichung von 3 Punkten, einem Alpha von 0,05 und einer Power von 80% ergab sich für einen zweiseitigen ungepaarten t-Test eine initiale Fallzahl von 34 Studienteilnehmenden (17 pro Gruppe). Unter Berücksichtigung von ca. 10% Drop-outs sollten initial 38 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Die Fallzahlberechnung erfolgte mit G*Power Version 3.1.3.

Die Studienteilnehmenden wurden mittels stratifizierter Blockrandomisierung der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte für die Bestrahlungsart (Ganzhirn- vs. Knochenbestrahlung) mit einer Allokationsrate von 1:1 und einer Blockgröße von 4 TN.

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics 25.0 und Microsoft® Excel (Version 16.57). Zunächst wurden die linearen und nichtlinearen HRV-Parameter mittels Shapiro-Wilk-Test auf ihre Normalverteilung getestet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für die statistische Analyse signifikanter univariater Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten (T1d, T1n, T2d, T2n) angewendet. Mittels nonparametrischem Wilcoxon-Test wurde innerhalb der Interventions- und Kontrollgruppe auf signifikante univariate Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten (T1d vs. T2d, T1n vs. T2n) getestet. Univariate Werte von $p < 0,05$ wurden als signifikant betrachtet. Es erfolgte keine Alpha-Adjustierung, da es sich um eine nicht-verblindete, nicht-konfirmatorische Studie handelt, bei welcher die p -Werte exploratorisch betrachtet werden. Deskriptive Analysen dienten der Beschreibung grundlegender Merkmale wie Mittelwerte und Standardabweichungen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Stichprobencharakterisierung

Während der Durchführung der Studie ergaben sich große Schwierigkeiten bei der Gewinnung von Studienteilnehmenden aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien, darüber hinaus gab es einige Studienabbrüche. Somit wurde die

Studie im September 2019 vor Erreichen der angestrebten Anzahl an Studienteilnehmenden beendet.

Insgesamt wurden 79 Patient*innen im Zeitraum von September 2017 bis August 2019 gescreent, 39 dieser Patient*innen wurden in die Studie aufgenommen und durch Randomisierung der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt. Nach Drop-out von 19 Proband*innen konnten die Daten von 20 Proband*innen – jeweils 10 in der Interventions- und 10 in der Kontrollgruppe – ausgewertet werden (Abbildung 3). Die Studienteilnehmenden-Charakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt.

Der Median der Anzahl an Anwendungen von Schafgarbe-Leberkompressen in der Interventionsgruppe beträgt 10,5 (8-14).

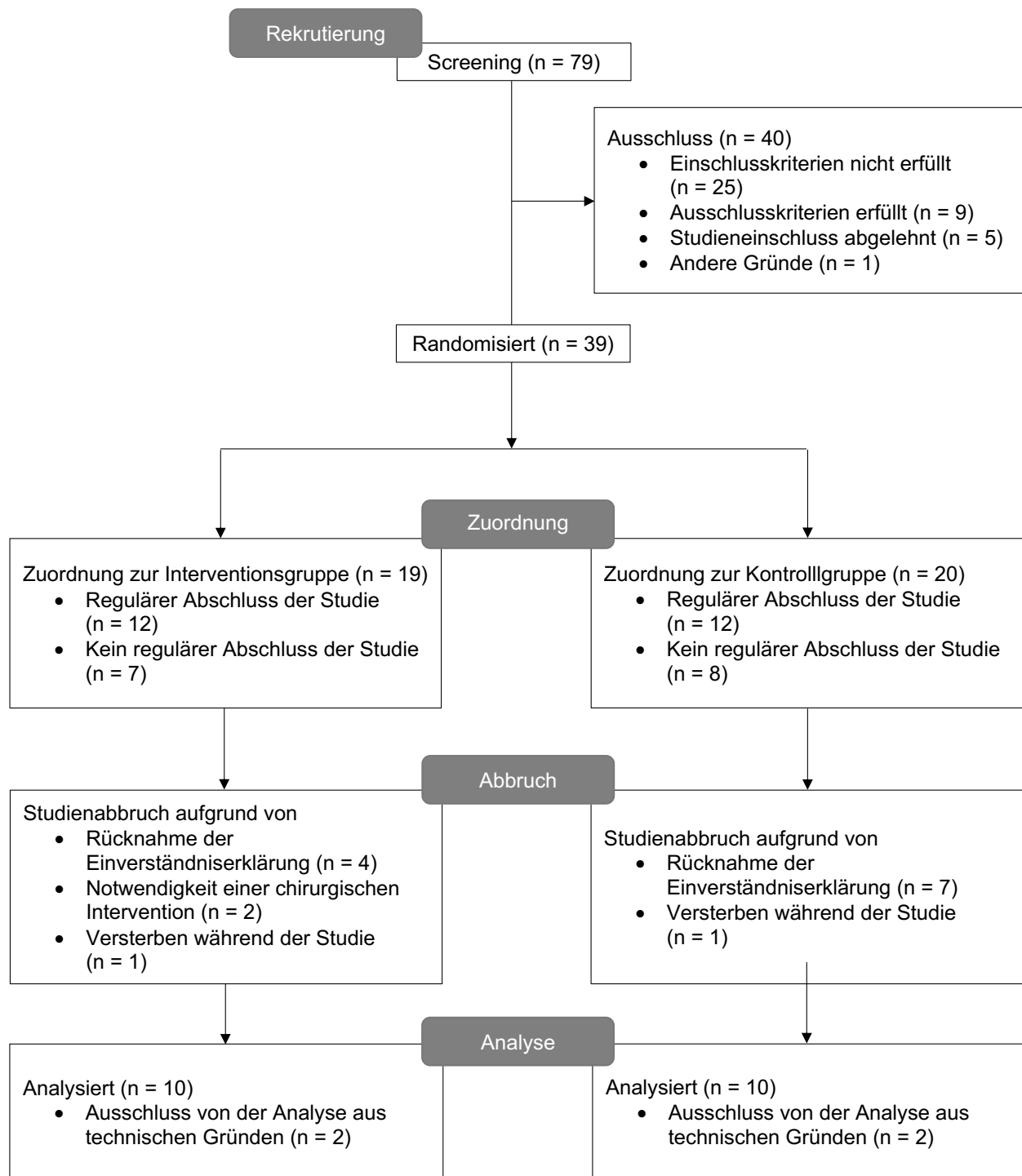


Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie bezogen auf die HRV-Analyse; Modifiziert aus (Foucre et al., 2022)

Tabelle 7: Studienteilnehmenden-Charakteristika

	Bestrahlung (n = 10)	Bestrahlung und Leberkompressen (n = 10)	Gesamt (n = 20)
Geschlecht			
Weiblich	7 (70%)	8 (80%)	15 (75%)
Männlich	3 (30%)	2 (20%)	5 (25%)
Alter			
Median (min.-max.)	57 (49-83)	56,5 (34-68)	57 (34-83)
Bestrahlungsgebiet			
Knochen	6 (60%)	6 (60%)	12 (60%)
Ganzhirn	4 (40%)	4 (40%)	8 (40%)
Karnofsky-Index			
Median (min.-max.)	75 (60-100)	70 (60-90)	70 (60-100)
80-100	5 (50%)	4 (40%)	9 (45%)
70	4 (40%)	3 (30%)	7 (35%)
60	1 (10%)	3 (30%)	4 (20%)
Baseline Fatigue*			
Median (min.-max.)	14 (10-19)	15,5 (10-18)	14,5 (10-19)

*Untersucht anhand der Subskala *General Fatigue* des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)
Modifiziert aus (Foucre et al., 2022)

3.2 HRV-Parameter

3.2.1 Vergleich der HRV-Parameter der Interventions- und Kontrollgruppe

Im Zeit- und Frequenzbereich ergab die statistische Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den HRV-Parametern der Interventions- und Kontrollgruppe in keiner der verschiedenen Messesequenzen (T1d, T1n, T2d, T2n). In der Symbolischen Dynamik fanden sich signifikant niedrigere Werte in den Parametern pW300 ($p = 0,0216$),

pW302 ($p = 0,0325$), pW303 ($p = 0,0325$) der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Messsequenz T2d (Abbildung 4).

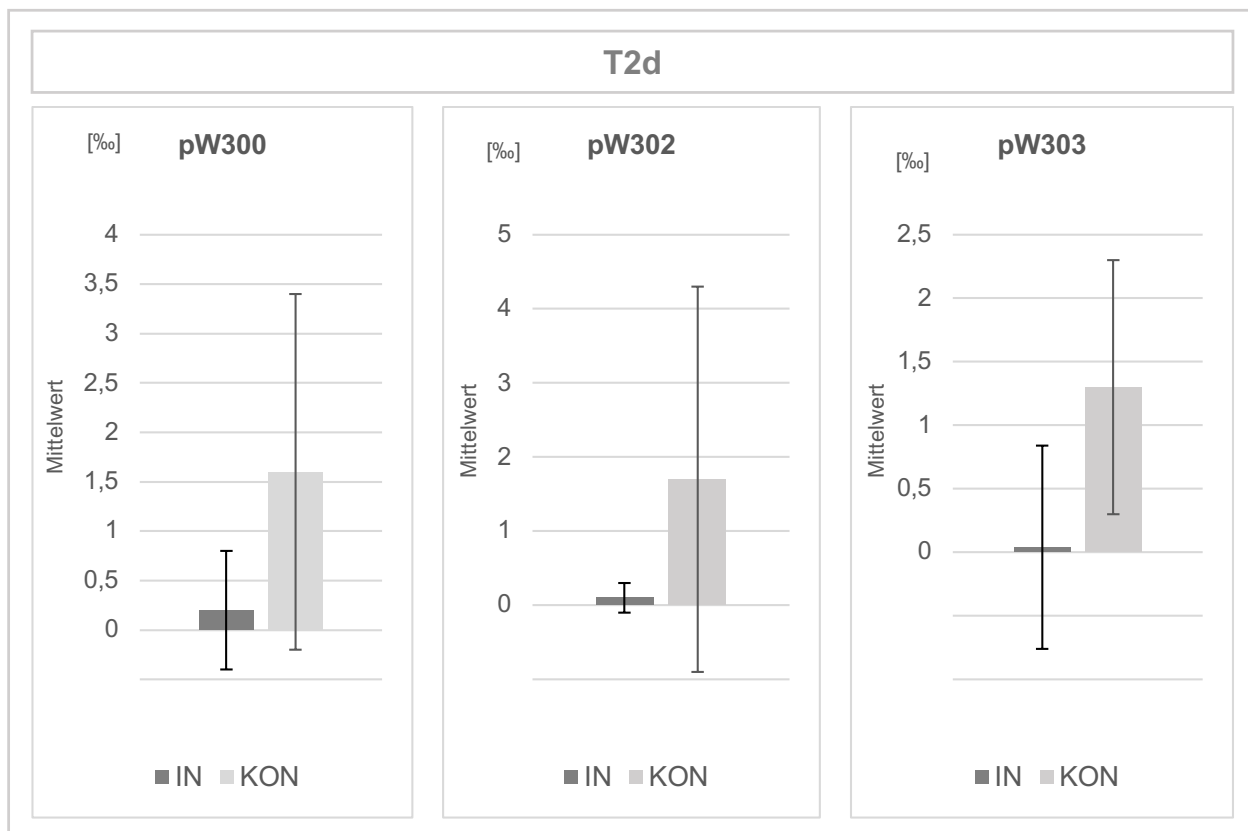


Abbildung 4: Signifikante HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik zum Messzeitraum T2d; pWxxx: Wahrscheinlichkeit bestimmter Wörter; IN: Interventionsgruppe; KON: Kontrollgruppe; pW300: IN: $0,2 \pm 0,6$, KON: $1,6 \pm 1,8$; pW302: IN: $0,1 \pm 0,2$, KON: $1,7 \pm 2,6$; pW303: IN: $0,04 \pm 0,1$, KON: $1,3 \pm 2,4$; Fehlerbalken: \pm SD

3.2.2 Entwicklung der HRV-Parameter über die Zeit innerhalb der Interventionsgruppe

Die statistische Analyse der HRV-Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs ergab innerhalb der Interventionsgruppe (Tabelle 11) in keiner der Messsequenzen über die Zeit (T1d→T2d; T1n→T2n) signifikante Unterschiede, ebenso wenig für die Untergruppen Knochen- und Ganzhirnbestrahlung.

In einigen HRV-Parametern der Symbolischen Dynamik (Shannon, pW010, pW012, pW232) fand sich eine signifikante Abnahme zwischen der ersten (T1d) und zweiten (T2d) Tagesmesssequenz innerhalb der Interventionsgruppe (Abbildung 5, Tabelle 11). Dieser signifikante Unterschied ließ sich ebenfalls innerhalb der Untergruppe der Knochenbestrahlung nachweisen (Shannon, $p = 0,0313$; pW010, $p = 0,0313$). Zwischen den Messsequenzen T1n und T2n ließen sich keine signifikanten Veränderungen nachweisen.

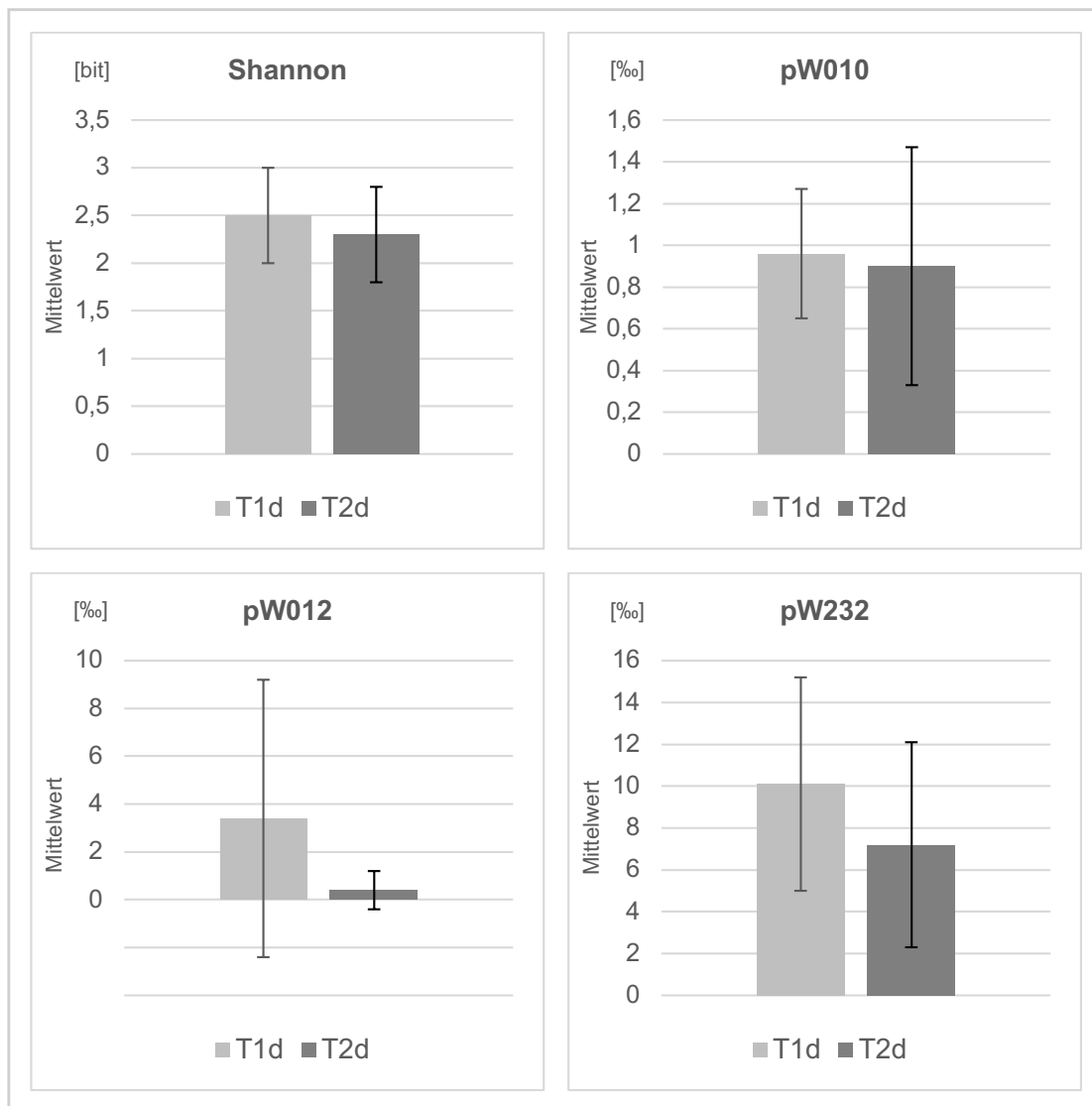


Abbildung 5: Signifikante HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik über die Zeit innerhalb der Interventionsgruppe; Shannon: Shannon-Entropie der Wort-Typ-Verteilung; pWxxx: Wahrscheinlichkeit bestimmter Wörter [%]; T1d: erste Tagesmesssequenz; T2d: zweite Tagesmesssequenz; Fehlerbalken: +/- SD

3.2.3 Entwicklung der HRV-Parameter über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe ergaben sich in der Auswertung zwischen den Messsequenzen T1d und T2d signifikante Unterschiede in allen betrachteten Bereichen. Im Zeitbereich wurde ein signifikanter Anstieg der Parameter sdNN, cvNN und reyi4 beobachtet (Abbildung 6, Tabelle 8, Tabelle 11). Im Frequenzbereich zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Parameter ULF und P (Abbildung 7, Tabelle 9, Tabelle 11). In der Symbolischen Dynamik fand sich eine signifikante Abnahme von wpsum02 und ein signifikanter Anstieg der Parameter wsdvar, pW011, pW101 und pW111 (Abbildung 8, Tabelle 10, Tabelle 11).

In den Untergruppen (Knochen- und Ganzhirnbestrahlung) gab es keine signifikante Veränderung der HRV-Parameter über die Zeit.

Zwischen den beiden Nachtsequenzen (T1n und T2n) ergab die statistische Analyse der HRV-Parameter in keinem der betrachteten Bereiche (Zeitbereich, Frequenzbereich und Symbolische Dynamik) signifikante Unterschiede über die Zeit weder für die gesamte Kontrollgruppe (Tabelle 11) noch für die Untergruppen (Knochen- und Ganzhirnbestrahlung).

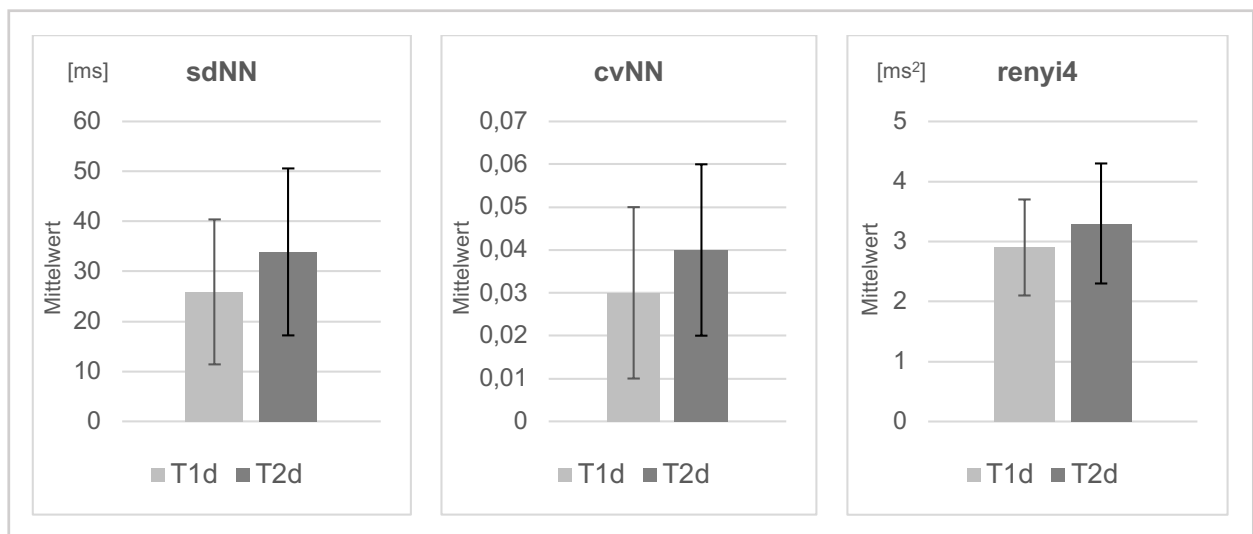


Abbildung 6: Signifikante HRV-Parameter des Zeitbereichs über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe; sdNN: Standardabweichung der NN-Intervalle [ms]; cvNN: Quotient aus sdNN und meanNN (durchschnittliches NN-Intervall); renyi4: Rényi-Entropie; Fehlerbalken: +/- SD

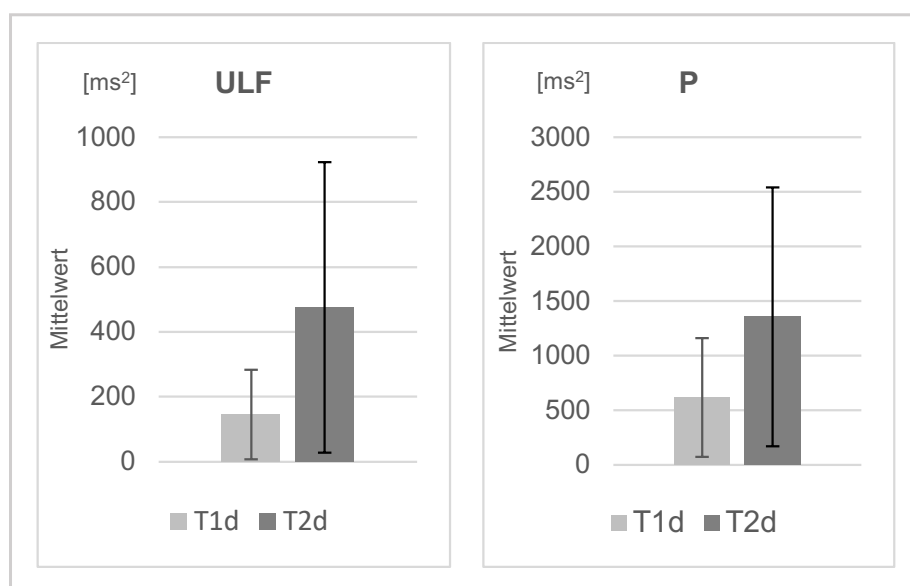


Abbildung 7: Signifikante HRV-Parameter des Frequenzbereichs über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe; ULF: Ultra Low Frequency [ms²], P: Power gesamt [ms²]; Fehlerbalken: +/- SD

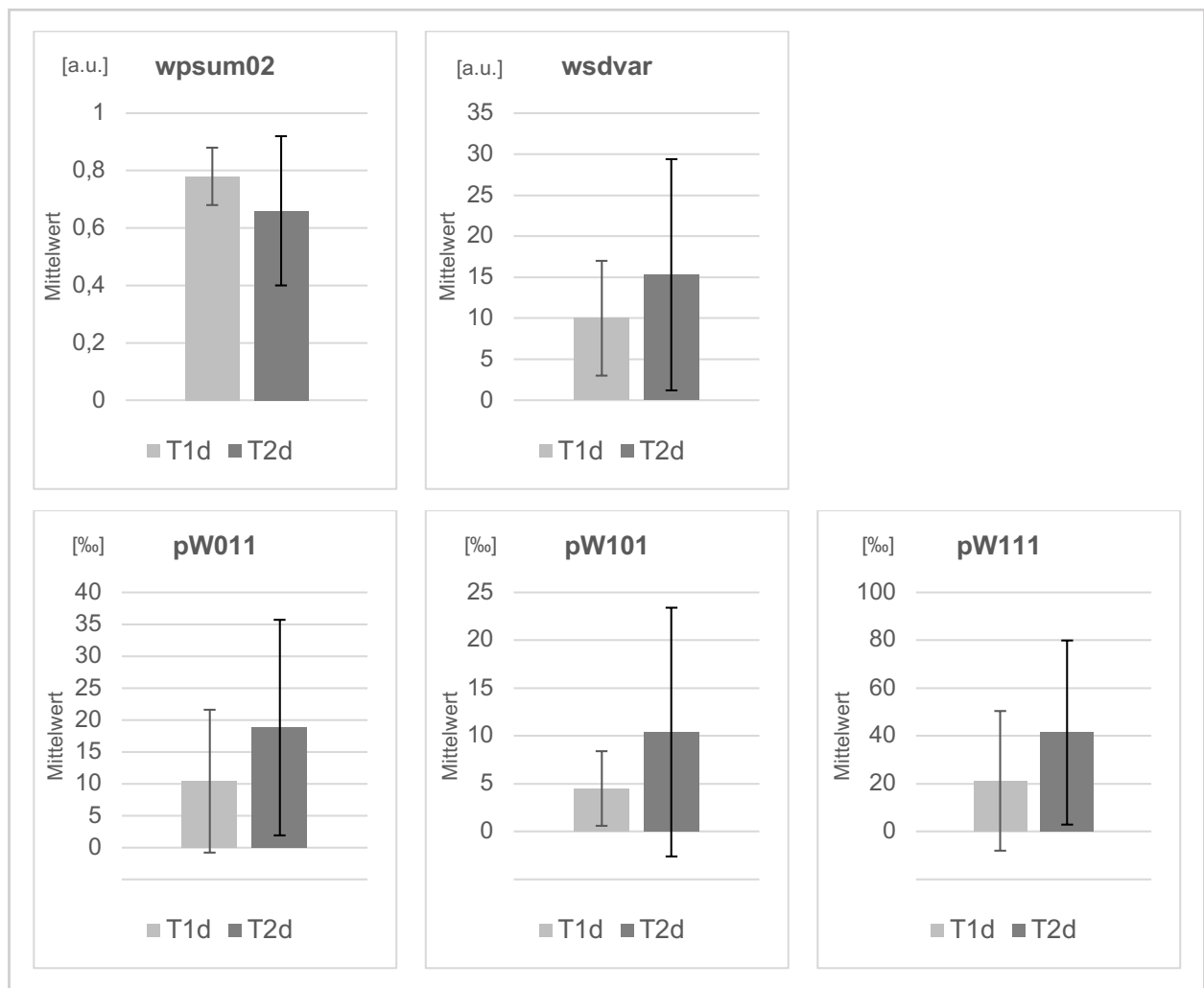


Abbildung 8: Signifikante HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik über die Zeit innerhalb der Kontrollgruppe; wpsum02: Relativer Anteil (Summe/Gesamt) der ausschließlich aus den Symbolen '0' und '2' bestehenden Wörter; wsdvar: Standardabweichung der Wortsequenz; pWxxx: Wahrscheinlichkeit bestimmter Wörter [%]; Fehlerbalken: +/- SD

3.2.4 Übersicht der erhobenen HRV-Parameter

Im Folgenden sind die erhobenen HRV-Parameter tabellarisch dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter des Zeitbereichs

		meanNN ($M \pm SD$) [ms]	sdNN ($M \pm SD$) [ms]	cvNN ($M \pm SD$)	rmssd ($M \pm SD$) [ms]	renyi4 ($M \pm SD$) [bit]
T1d	KON	774,9 ± 152,3	25,9 ± 14,5	0,03 ± 0,02	17,9 ± 12,4	2,9 ± 0,8
	IN	787,8 ± 162,0	31,2 ± 15,3	0,04 ± 0,01	19,4 ± 13,1	3,3 ± 0,6

T2d	KON	783,0 ± 99,5	33,9 ± 16,7	0,04 ± 0,02	20,4 ± 12,2	3,3 ± 1,0	
	IN	790,9 ± 150,9	30,3 ± 19,7	0,04 ± 0,02	14,5 ± 8,2	3,2 ± 0,9	
T1n	KON	889,3 ± 200,6	32,7 ± 21,2	0,03 ± 0,02	22,8 ± 14,4	3,1 ± 1,0	
	IN	894,1 ± 241,5	28,8 ± 12,7	0,03 ± 0,01	19,8 ± 15,6	3,2 ± 0,6	
T2n	KON	875,4 ± 153,8	31,2 ± 20,1	0,03 ± 0,02	20,7 ± 12,2	3,1 ± 1,0	
	IN	866,0 ± 175,7	28,9 ± 10,6	0,03 ± 0,01	19,9 ± 10,1	3,4 ± 0,5	
p-Wert	T1d	KON vs. IN	0,9705	0,4813	0,3930	0,6305	0,5288
	T2d	KON vs. IN	0,7959	0,4359	0,6305	0,6842	0,9705
	T1n	KON vs. IN	0,9118	0,9118	0,8534	0,6842	0,7940
	T2n	KON vs. IN	0,8534	0,9705	0,8534	0,9705	0,6305

Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter des Zeitbereichs für die Kontroll- (KON) und Interventionsgruppe (IN) für alle Messsequenzen (T1d, T2d, T1n, T2n) dargestellt als Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD); p -Wert Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test
Modifiziert aus (Foucre et al., 2022)

Tabelle 9: Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter des Frequenzbereichs

		VLF ($M \pm SD$) [ms ²]	ULF ($M \pm SD$) [ms ²]	LF ($M \pm SD$) [ms ²]	HF ($M \pm SD$) [ms ²]	P ($M \pm SD$) [ms ²]
T1d	KON	290,74 ± 279,72	145,7 ± 137,9	114,8 ± 111,8	66,0 ± 90,7	617,2 ± 543,6
	IN	540,33 ± 629,52	314,8 ± 421,7	206,3 ± 275,6	118,5 ± 164,6	1179,9 ± 1275,9
T2d	KON	499,07 ± 486,09	475,7 ± 447,5	259,5 ± 305,3	121,3 ± 166,8	1355,5 ± 1185,0
	IN	610,64 ± 761,15	326,3 ± 452,9	203,7 ± 231,1	73,9 ± 104,1	1214,5 ± 1392,7
T1n	KON	481,05 ± 657,36	91,7 ± 104,3	390,1 ± 630,7	127,9 ± 123,6	1090,3 ± 1267,8
	IN	347,62 ± 286,99	177,4 ± 318,7	143,4 ± 107,6	88,4 ± 110,5	756,1 ± 671,7
T2n	KON	515,92 ± 678,90	321,2 ± 797,6	236,1 ± 286,4	128,6 ± 125,1	1201,1 ± 1776,8
	IN	474,91 ± 554,90	52,5 ± 26,6	220,5 ± 142,2	98,4 ± 85,2	846,3 ± 613,7

p-Wert	T1d	KON vs. IN	0,3930	0,4359	0,4813	0,5288	0,4813
	T2d	KON vs. IN	0,9118	0,3930	0,9705	0,4813	0,5787
	T1n	KON vs. IN	0,9118	0,4813	0,5787	0,6842	0,9118
	T2n	KON vs. IN	0,7959	0,3930	0,6305	0,8534	0,7394

Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter des Frequenzbereichs für die Kontroll- (KON) und Interventionsgruppe (IN) für alle Messsequenzen (T1d, T2d, T1n, T2n) dargestellt als Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD); p -Wert Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test
Modifiziert aus (Foucre et al., 2022)

Tabelle 10: Ergebnisse der Analyse der HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik

			Shannon ($M \pm SD$) [bit]	wpsum02 ($M \pm SD$) [a.u.]	wpsum13 ($M \pm SD$) [a.u.]	wsdvar ($M \pm SD$) [a.u.]	pW010 ($M \pm SD$) [%]
T1d	KON		2,4 \pm 0,5	0,78 \pm 0,19	0,06 \pm 0,07	10,0 \pm 7,0	0,77 \pm 0,55
	IN		2,5 \pm 0,5	0,73 \pm 0,18	0,07 \pm 0,05	14,1 \pm 8,1	0,96 \pm 0,31
T2d	KON		2,6 \pm 0,6	0,66 \pm 0,26	0,10 \pm 0,08	15,3 \pm 14,1	1,06 \pm 0,58
	IN		2,3 \pm 0,5	0,76 \pm 0,25	0,08 \pm 0,10	9,3 \pm 6,9	0,9 \pm 0,57
T1n	KON		2,5 \pm 0,6	0,77 \pm 0,22	0,05 \pm 0,05	11,3 \pm 9,7	0,75 \pm 0,52
	IN		2,3 \pm 0,5	0,82 \pm 0,14	0,06 \pm 0,06	10,6 \pm 8,2	0,77 \pm 0,40
T2n	KON		2,5 \pm 0,6	0,75 \pm 0,25	0,06 \pm 0,11	11,9 \pm 11,0	0,76 \pm 0,65
	IN		2,5 \pm 0,4	0,78 \pm 0,12	0,05 \pm 0,06	11,8 \pm 4,7	0,84 \pm 0,32
p-Wert	T1d	KON vs. IN	0,6842	0,5288	0,2714	0,3818	0,6150
	T2d	KON vs. IN	0,1655	0,3527	0,5787	0,4813	0,3527
	T1n	KON vs. IN	0,4359	0,9118	0,6842	0,9118	0,9705
	T2n	KON vs. IN	0,7959	0,9705	0,5639	0,6150	0,9525

			pW011 (<i>M</i> ± <i>SD</i>) [‰]	pW012 (<i>M</i> ± <i>SD</i>) [‰]	pW101 (<i>M</i> ± <i>SD</i>) [‰]	pW111 (<i>M</i> ± <i>SD</i>) [‰]	pW223 (<i>M</i> ± <i>SD</i>) [‰]	pW232 (<i>M</i> ± <i>SD</i>) [‰]
T1d	KON		10,4 ± 11,2	1,4 ± 2,4	4,5 ± 3,9	21,2 ± 29,2	13,6 ± 11,8	7,9 ± 6,7
	IN		12,4 ± 11,5	3,4 ± 5,8	6,8 ± 6,0	24,1 ± 22,7	15,3 ± 8,5	10,1 ± 5,1
T2d	KON		18,8 ± 16,9	2,9 ± 4,4	10,4 ± 13,0	41,4 ± 38,5	17,2 ± 13,0	10,6 ± 6,1
	IN		16,6 ± 22,7	0,4 ± 0,8	5,8 ± 9,3	30,6 ± 40,7	12,6 ± 7,5	7,2 ± 4,9
T1n	KON		12,6 ± 14,0	1,4 ± 2,2	5,3 ± 6,4	17,9 ± 23,6	13,2 ± 11,4	9,3 ± 9,1
	IN		7,2 ± 8,0	2,1 ± 3,8	3,7 ± 3,6	17,9 ± 28,1	9,2 ± 7,6	5,6 ± 5,7
T2n	KON		13,4 ± 14,4	1,2 ± 1,8	5,5 ± 5,5	28,3 ± 50,0	15,4 ± 14,7	10,8 ± 10,5
	IN		11,1 ± 7,1	2,1 ± 3,9	4,9 ± 4,0	19,2 ± 27,1	16,0 ± 7,0	11,6 ± 6,9
p-Wert	T1d	KON vs. IN	0,5639	0,3585	0,5281	0,4803	0,6150	0,3818
	T2d	KON vs. IN	0,7959	0,1454	0,3244	0,5288	0,4813	0,2799
	T1n	KON vs. IN	0,6150	0,9318	0,7389	1,0000	0,5787	0,4813
	T2n	KON vs. IN	0,8939	0,9955	0,8939	0,6680	0,7225	0,7225

HRV-Parameter der Symbolischen Dynamik für die Kontroll- (KON) und Interventionsgruppe (IN) für die Messsequenzen T1d, T1n, T2d und T2n dargestellt als Mittelwert (*M*) ± Standardabweichung (*SD*); *p*-Wert Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test
Modifiziert aus (Foucre et al., 2022)

Tabelle 11: *p*-Werte im Verlauf über die Zeit

	p-Wert			
	IN		KON	
	T1d→T2d	T1n→T2n	T1d→T2d	T1n→T2n
Zeitbereich				
meanNN	1,0000	0,9219	0,6250	0,8457
sdNN	0,7695	0,9219	0,0098	0,6953
cvNN	0,3750	0,7695	0,0371	0,8457

rmssd	0,1309	0,8457	0,6953	0,7695
renyi4	0,5566	0,3750	0,0273	0,6953
Frequenzbereich				
ULF	0,7695	0,3750	0,0098	0,8457
LF	0,4922	0,2754	0,0840	0,2754
HF	0,2754	0,7695	0,2324	1,0000
P	1,0000	0,8457	0,0098	1,0000
Symbolische Dynamik				
Shannon	0,0195	0,2324	0,2324	1,0000
wpsum02	0,2754	0,4922	0,0371	0,8457
wpsum13	0,6953	0,7695	0,0547	1,0000
wsdvar	0,5566	0,6953	0,0117	1,0000
pW010	0,0273	0,3223	0,0742	0,9102
pW011	0,5566	0,2754	0,0273	1,0000
pW012	0,0313	0,9375	0,3828	0,9453
pW101	0,4961	0,4316	0,0039	0,5703
pW111	0,6250	1,0000	0,0195	0,3594
pW223	0,1055	0,0488	0,1289	1,0000
pW232	0,0273	0,0488	0,3008	1,0000

p-Werte im Vergleich der Messesequenzen (T1d vs. T2d, T1n vs. T2n) innerhalb der Kontroll- (KON) und Interventionsgruppe (IN); *p*-Wert Berechnung mittels nonparametrischem Wilcoxon-Test
Modifiziert aus (Foucre et al., 2022)

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung der wiederholten Anwendung von Schafgarbe-Leberkompressen auf die HRV von Patient*innen mit metastasierter Tumorerkrankung untersucht, welche eine zweiwöchige palliative Bestrahlungstherapie erhielten. Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe konnten signifikante Veränderungen des Aktivitätsmusters des ANS beobachtet werden, diese sind im Folgenden dargestellt. Die Hauptergebnisse beziehen sich jeweils auf die gesamte Interventions- bzw. Kontrollgruppe, da es zu wenig Studienteilnehmende gab, um für die jeweiligen Untergruppen, Erhalt von Ganzhirn- oder Knochenbestrahlung, eine statistisch signifikante Aussage zu treffen.

4.1 Darstellung der zentralen Ergebnisse

In den vor der Intervention stattgefundenen Messungen der Tages- und Nachtsequenzen (T1d, T1n) gab es im direkten Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe sowie im Vergleich der jeweiligen Untergruppen (Knochen- und Ganzhirnbestrahlung) keine signifikanten Unterschiede. Dies schafft eine Grundlage für die Vergleichbarkeit der im Folgenden diskutierten Ergebnisse.

Im Vergleich beider Gruppen zeigten sich für die zweite Tagesmessesequenz (T2d) in der Interventionsgruppe signifikant niedrigere Werte in einigen HRV-Parametern der Symbolischen Dynamik (pW300, pW302, pW303) als in der Kontrollgruppe. Dies spricht für eine geringere Komplexität der HRV am Tage in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine verminderte Komplexität wiederum ist ein Hinweis auf eine gesteigerte Aktivität des SNS (Viola et al., 2011) beziehungsweise eine verringerte Aktivität des PNS.

Die Veränderungen der Aktivität des ANS sind bei Betrachtung der HRV-Parameter innerhalb der jeweiligen Gruppe im zeitlichen Verlauf über den Studienzeitraum (T1→T2) am stärksten zu erkennen. Innerhalb der Interventionsgruppe wurden zwischen den Messesequenzen T1d und T2d signifikante Veränderungen einiger HRV-Parameter, welche auf eine Zunahme der Aktivität des SNS hinweisen, beobachtet (s. 4.1.2). In der Kontrollgruppe weisen im Gegensatz hierzu die signifikanten Veränderungen der HRV-Parameter bei Betrachtung über die Zeit zwischen den Messesequenzen T1d und T2d auf eine erhöhte PNS-Aktivität hin (s. 4.1.3). Weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe konnten im Vergleich der Nachtmessesequenzen T1n und T2n signifikante Unterschiede zwischen den HRV-Parametern im zeitlichen Verlauf (T1n→T2n) festgestellt werden.

4.1.1 Messungen zum Zeitpunkt T1 und Referenzwerte

In der HRV-Analyse gibt es noch immer keine allgemeingültigen Referenzwerte, sodass eine Gegenüberstellung der erhobenen Werte des Messzeitraumes T1 mit Referenzwerten nicht möglich war. Allerdings gibt es einige Publikationen, in welchen der Versuch unternommen wurde, bei gesunden Proband*innen Referenzwerte der HRV festzulegen (Malik M, 1996, Nunan et al., 2010, Dantas et al., 2018, Sammito und Böckelmann, 2016b), wovon Dantas et al. (2018) die größte Anzahl an Proband*innen

untersuchten. Im Vergleich mit den von Dantas et al. (2018) erhobenen Referenzwerten der HRV liegt bei den Studienteilnehmenden der vorliegenden Arbeit in allen vergleichbaren Messwerten eine Verminderung der HRV-Parameter vor. Damit stehen die zum ersten Messzeitpunkt (T1) erhobenen Ergebnisse der HRV-Analyse im Einklang mit anderen Publikationen, welche bei onkologischen Erkrankungen und bei TF eine insgesamt verminderte HRV beschreiben (Coumbe und Groarke, 2018, Kloter et al., 2018, Crosswell et al., 2014). Thayer et al. (2010) beschreiben darüber hinaus eine Assoziation einer erniedrigten HRV sowohl mit Inflammation und Funktionsstörungen des Immunsystems als auch mit mehreren Krankheitsbildern, unter anderem mit verschiedenen Krebserkrankungen. Eine verminderte HRV wiederum ist ein Zeichen für das Vorliegen von AD (Kloter et al., 2018).

4.1.2 Anstieg der SNS-Aktivität in der Interventionsgruppe

In der Interventionsgruppe wurde im Vergleich der Tagessequenzen im zeitlichen Verlauf (T1d→T2d) eine statistisch signifikante Abnahme der Komplexität (Shannon↓, pW010↓, pW012↓, pW232↓) beobachtet. Eine Reduktion in der Komplexität der HRV ist mit einer Verschiebung des autonomen Gleichgewichts in Richtung vermehrter sympathischer Aktivität und einer Vereinfachung kardiovaskulärer Regulation assoziiert (Viola et al., 2011). Dies lässt darauf schließen, dass die zweiwöchige tägliche Anwendung von Schafgarbe-Leberkompressen zu einer Zunahme der sympathischen Aktivität in autonomen Regulationsprozessen am Tage geführt haben könnte. Ob die tagsüber gemessene sympathische Dominanz allerdings durch die Wärme der äußeren Anwendung, durch den Zusatz der Schafgarbe, durch die täglichen ca. 50-minütigen Ruhephasen während der Anwendung oder durch einen Placebo-Effekt und die vermehrte Aufmerksamkeit, welche die Studienteilnehmenden der Interventionsgruppe während der Anwendungen erhielten, bedingt sein könnte, kann aufgrund der fehlenden Verblindung des Studiendesigns und ohne Placebo-Anwendungen nicht abschließend beurteilt werden. Eine Placebo-kontrollierte Studie mit trockenen und feucht-wärmenden Kompressen könnte Aufschluss darüber geben, welche dieser Aspekte den wichtigsten Faktor für Veränderungen der Aktivität des ANS darstellen könnte.

Im zeitlichen Verlauf der Nachtsequenzen hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ersten (T1n) und zweiten (T2n) Messequenz, lediglich eine Tendenz zu einem Anstieg der HRV-Parameter HF (korreliert mit der Aktivität des PNS) und P (Gesamtvariabilität). Eine Erhöhung dieser Parameter könnte auf eine Zunahme

der parasympathischen Aktivität in der Nacht hindeuten. Dies wiederum wird mit einer Verbesserung der regenerativen und aufbauenden Funktionen des Organismus in Zusammenhang gebracht, wie beispielweise der Speicherung von Energieressourcen.

4.1.3 Anstieg der PNS-Aktivität in der Kontrollgruppe

Im Gegensatz zur Abnahme der Komplexität in der Interventionsgruppe wurde in der Kontrollgruppe, in welcher die Studienteilnehmenden ebenfalls eine Bestrahlungstherapie, aber keine äußere Anwendung erhielten, im Zeit- und Frequenzbereich sowie in der Symbolischen Dynamik in verschiedenen Parametern der HRV ein Anstieg der Variabilität ($sdNN\uparrow$, $cvNN\uparrow$, $ULF\uparrow$, $P\uparrow$, $wpsum02\downarrow$, $wsdvar\uparrow$) und der Komplexität ($renyi4\uparrow$, $pW010\uparrow$, $pW011\uparrow$, $pW111\uparrow$) beobachtet. Diese signifikant erhöhte HRV und Komplexität deuten auf eine vermehrte Aktivität des PNS hin. In einer Studie, welche den Zusammenhang zwischen Bestrahlungstherapie und TF untersuchte, konnte gezeigt werden, dass TF eine unerwünschte Wirkung der Bestrahlungstherapie darstellen oder während der Bestrahlungstherapie zunehmen kann (Hickok et al., 2005). Weiterhin gibt es in einigen Studien Hinweise darauf, dass eine gesteigerte Aktivität des PNS eine wichtige Rolle in der Genese der TF spielt (Wang, 2008, O'Higgins et al., 2018, Ryan et al., 2007). Es fehlen jedoch größere Studien, welche diesen Zusammenhang untersuchen. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Verschiebung der Aktivität des ANS in Richtung parasympathischer Dominanz in der Kontrollgruppe könnte also einen Hinweis auf eine erhöhte vagale Aktivität oder erniedrigte sympathische Aktivität als Faktor in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Symptomen der TF darstellen. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Verschiebung der sympatho-vagalen Balance in Richtung Erhöhung der PNS-Aktivität könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Patient*innen während des stationären Aufenthaltes tagsüber weniger aktiv gewesen sein könnten. Eine Abnahme der Aktivität stellt eine Folge der Symptome der TF dar (Kolak et al., 2017) und könnte somit für eine Verstärkung der TF-assoziierten Symptome stehen. Um diesen Zusammenhang in weiteren Studien zu untersuchen, müssten zusätzlich zu den HRV-Parametern psychometrische Endpunkte erhoben und Protokolle über tägliche Aktivitäten geführt werden.

Im Widerspruch zu dieser Hypothese steht eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer geringeren Aktivität des PNS, systemischen Entzündungszeichen und Fatigue bei Brustkrebsüberlebenden, welche zeigt, dass eine geringere HRV mit stärkerer Fatigue einhergeht (Crosswell et al., 2014). Verglichen mit der vorliegenden

Arbeit unterscheidet sich das Studiendesign, beispielweise hinsichtlich der Patient*innencharakteristika, bei Crosswell et al. (2014) allerdings sehr stark. Außerdem gibt es insgesamt betrachtet kaum Studien, welche sich mit der HRV bei Patient*innen mit TF bei ausschließlich metastasierten Tumorerkrankungen auseinandersetzen, dies erschwert die Einordnung der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten.

4.2 HRV und Tumor-assoziierte Fatigue

Sowohl die genaue Pathogenese der TF als auch die mögliche Rolle der HRV in der Ätiologie und Pathophysiologie der TF bleibt in der aktuellen Literatur weitestgehend ungeklärt. Jedoch werden in verschiedenen Studien Veränderungen der HRV und ein Ungleichgewicht des ANS als ätiologische Faktoren der TF diskutiert sowie ein Zusammenhang zwischen HRV und TF hergestellt. Beispielsweise konnte in mehreren Studien beobachtet werden, dass Patient*innen mit TF Veränderungen in der Aktivität des ANS im Sinne einer verminderten HRV aufweisen (Coumbe und Groarke, 2018, Park et al., 2019). Als mögliche Faktoren werden hier die Schädigung des ANS durch onkologische Therapien sowie depressive Symptome und schlechte Schlafqualität diskutiert. Ähnliche Schlüsse wurden aus einer weiteren Studie gezogen, in welcher die Autoren folgerten, dass eine geringe HRV und erhöhte Noradrenalin-Werte mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit zusammenhängen können und Fatigue als Symptom ein Warnsignal für andere Erkrankungen darstellen kann (Fagundes et al., 2011). Weiterhin beobachteten Crosswell et al. (2014) bei Brustkrebsüberlebenden einen Zusammenhang verminderter HRV mit höheren zirkulierenden Konzentrationen der Inflammationsmarker Interleukin-6 und C-reaktives-Protein und kamen zu dem Schluss, dass eine niedrige HRV einen potenziellen Faktor in der Entstehung von TF darstellt.

Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass bei onkologischen Patient*innen eine Assoziation von verminderter HRV mit AD besteht und dass die HRV-Analyse ein hilfreiches, non-invasives Mittel darstellen kann, um die Prognose von Krebspatient*innen zu evaluieren (Kloter et al., 2018). Eine andere Studie mit 47 männlichen Patienten legte eine Assoziation von AD mit einer kürzeren Lebenszeit bei fortgeschrittener Tumorerkrankung dar (Fadul et al., 2010). Ein Zusammenhang von AD und TF ist also denkbar und eine Studie diesbezüglich und hinsichtlich der Therapie beider Erkrankungen könnte hier neue Erkenntnisse bringen.

Insgesamt betrachtet wird eine Zunahme der HRV bei onkologischen Patient*innen mit und ohne TF in einigen Studien als positiv bewertet. Diese Erkenntnisse stehen zunächst

im Widerspruch zu den Beobachtungen von Wang (2008), O'Higgins et al. (2018) und Ryan et al. (2007), welche eine Zunahme der Aktivität des PNS als pathophysiologischen Faktor der TF diskutieren. Ebenso scheinen die Erkenntnisse aus den oben dargestellten Studien im Widerspruch mit den Hypothesen der vorliegenden Arbeit zu stehen. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass sich diese Studien im Studiendesign und den Studienteilnehmenden-Charakteristika von der vorliegenden Arbeit stark unterscheiden und die Erkenntnisse somit nur begrenzt vergleichbar sind. Im Folgenden wird die beobachtete Zunahme der Aktivität des SNS in der Interventionsgruppe am Tage in die aktuelle Studienlage eingeordnet.

4.3 HRV und das Autonome Nervensystem

In der aktuellen Literatur wird eine gesteigerte sympathische Aktivität, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit im Vergleich der Tagesmessesequenzen bei der Interventionsgruppe beobachtet wurde, meist als Indikator für vermehrtes Stresserleben interpretiert. In Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist es allerdings wichtig zu beachten, dass diese Erkenntnisse hauptsächlich auf Studien mit gesunden Proband*innen beruhen und dass Veränderungen in der HRV häufig abhängig von den Ausgangswerten der HRV der Patient*innen sind (Voss et al., 2009). Dementsprechend muss bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden, dass die HRV-Parameter der Studienteilnehmenden bereits zu Beginn der Studie in allen Bereichen als vermindert betrachtet werden können.

Bei den Studienteilnehmenden der vorliegenden Arbeit konnte nun interessanterweise innerhalb der Interventionsgruppe im Vergleich der Tagesmessesequenzen über die Zeit (T1d→T2d) ein signifikanter Anstieg der sympathischen Aktivität beobachtet werden. Das SNS spielt eine wichtige Rolle bei der Anpassung des Organismus an Umweltfaktoren, somit könnte die beobachtete Zunahme der Aktivität des SNS in der Interventionsgruppe auf eine verbesserte Antwort auf tagsüber vorhandene äußere Stressoren hindeuten. Da bei Patient*innen mit TF ein Mangel an Energie ein zentrales Symptom darstellt, könnte eine Zunahme der sympathischen Aktivität also durchaus einen positiven Effekt, beispielsweise durch eine vermehrte Energiebereitstellung durch das SNS, bewirken. Somit ist es möglich, dass die tagsüber stattfindende Aktivierung des SNS durch die äußeren Anwendungen im Verlauf über die Zeit zu einer Verringerung TF-assoziiierter Symptome führt. Dies würde ebenso der Theorie entsprechen, dass Schafgarbe und Schafgarbe-Leberkompressen einen aktivierenden Effekt auf den menschlichen

Organismus haben sollen (Akram, 2013, Deckers, 2015). Allerdings untersuchen die meisten Studien zur Schafgarbe ihre Effekte bei oraler Einnahme oder äußerer Anwendung als Salbe.

Eine denkbare Erklärung für den positiven Effekt einer kurzfristigen Steigerung der sympathischen Aktivität ist, dass diese nach dem Prinzip der Hormesis bestimmte gegensätzliche Immunantworten im Körper auslöst. Hormesis ist ein Dosis-Wirkungs-Konzept, welches beschreibt, dass Substanzen oder Zustände, welche in hohen Dosen toxische Effekte haben, in geringeren Dosen einen umgekehrt positiven Effekt durch das Triggern adaptiver Prozesse im Organismus bewirken (Mattson, 2008, Li et al., 2019). Eine Erklärung hierfür ist, dass es durch eine geringe Dosis zu einer kurzfristigen Störung der Homöostase kommt, welche über eine Anpassungsreaktion diese Prozesse aktiviert (Mattson, 2008). Das Nervensystem reagiert, ebenso wie das Immun- und das endokrine System, auf diese Störungen besonders sensitiv, da ihm eine wichtige Funktion in der Wahrnehmung von Änderungen der Umweltbedingungen und deren Signalisierung an den gesamten Organismus zukommt (Li et al., 2019). Auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezogen könnte eine kurzfristige Steigerung der sympathischen Aktivität, welche einer Erhöhung der temporären Leistungsfähigkeit des Organismus dient (Gramann und Schandry, 2009), somit im Anschluss reaktiv zu einer längerfristigen Aktivitätssteigerung des PNS führen. Diesem werden wiederum regenerative Funktionen zugeschrieben. Eine solche Verbesserung der Regulationsmechanismen des PNS durch ein „Auffüllen der Energiespeicher“ könnte zu einer Reduktion von Fatigue beitragen.

In eine ähnliche Richtung weisen andere Studien, welche sich mit dem Zusammenhang von Sport, körperlicher Aktivität und Fatigue beschäftigen. Es ist allgemein bekannt, dass es während sportlicher Betätigung zu einer Aktivierung des SNS kommt (Laeremans et al., 2018, Li et al., 2019, Clark und Mach, 2016) und somit auch zu einer kurzfristigen Verminderung der HRV. Betrachtet man langfristige Effekte von sportlicher Aktivität, führt diese zu einer insgesamt höheren HRV. Dies folgern mehrere Studien, welche die HRV von trainierten und untrainierten Probanden vergleichen (Achten und Jeukendrup, 2003). Nach dem Hormesis-Prinzip könnte dies eine Reaktion auf die immer wiederkehrenden kurzfristigen Erhöhungen der SNS-Aktivität darstellen, welche reaktiv zur Aktivierung der Regenerationsfunktionen des PNS führen. Einige Studien zeigen, dass sportliche Aktivität eine Reduktion der TF bewirken kann (Cramp und Byron-Daniel, 2012) und dass therapeutische Eurythmie langfristig zu einer Erhöhung der HRV führen kann (Seifert et al., 2013, Seifert et al., 2012).

Auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit übertragen, könnte dies bedeuten, dass die beobachtete Zunahme der sympathischen Aktivität eine kurzfristige Folge der äußeren Anwendungen darstellen könnte und nach dem Prinzip der Hormesis längerfristig allerdings reaktiv zu einer Zunahme der vagalen Aktivität, bzw. einer Zunahme der HRV, führen müsste. Auch wenn statistisch nicht signifikant, deuten in der Interventionsgruppe in der Messesequenz T2n im Vergleich mit der Messesequenz T1d eine Erhöhung von HF (korreliert mit der Aktivität des PNS) und eine Erhöhung der Gesamtvariabilität (P) auf eine gesteigerte parasympathische Aktivität in der Nacht hin. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Schafgarbe-Leberkompressen als längerfristigen Effekt durchaus die regenerativen Funktionen des PNS aktiviert haben könnten. Dies würde der Theorie der Hormesis entsprechen, dass die kurzfristige Störung der Homöostase, welche in diesem Falle durch eine temporäre Aktivierung des SNS bewirkt wird, über Regulationsmechanismen eine Antwort im Organismus auslöst, die längerfristig positive Effekte besitzt, in diesem Falle eine längerfristige Aktivierung des PNS. Um zu prüfen, ob die beobachtete nächtliche Aktivierung des PNS auch statistische Signifikanz erreichen kann, wäre es interessant in zukünftigen Studien eine größere Anzahl an Studienteilnehmenden sowie einen längeren Studienzeitraum zu wählen.

Zu den wichtigen Zielen einer onkologischen Therapie gehört die Verbesserung des Event-free Survivals (ereignisfreien Überlebens) und des Gesamtüberlebens (Overall Survival). Da eine langfristige Erhöhung der HRV bei Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen mit einer längeren Lebenserwartung zusammenhängen kann (Fadul et al., 2010, Kim et al., 2010), wird in aktuellen Studien eine Verbesserung der HRV und der Funktion des ANS bei diesen Patient*innen als erstrebenswert diskutiert (Niederer et al., 2013). Da es in der Therapie der AD bei Patient*innen mit TF bisher kaum erfolgversprechende Ansätze gibt, könnten Schafgarbe-Leberkompressen eine mögliche zusätzliche Therapieoption darstellen. Zur Erfassung der TF werden bisher verschiedene Fragebögen verwendet, wie beispielsweise der MFI-20, deren Ausfüllen für TF-Patient*innen eine große Anstrengung darstellen kann. Die HRV-Analyse als zuverlässiges, non-invasives und leicht zu handhabendes Verfahren könnte in Verbindung mit psychometrischen Endpunkten einen gut objektivierbaren Surrogat-Parameter zur Diagnostik und Evaluation des Therapieerfolges der TF darstellen. Um festzustellen, ob die HRV-Analyse hierfür tatsächlich geeignet ist, sind jedoch zunächst weitere Studien zur Korrelation von TF und HRV notwendig.

4.4 HRV und äußere Anwendungen

Bezüglich der Wirksamkeit wärmender Kompressen gibt es in der aktuellen Literatur nur wenige relevante Publikationen und diese beziehen sich meist auf gesunde Proband*innen. Beispielsweise untersuchten Huber et al. (2007), ob die Anwendung einer wärmenden abdominellen Komresse bei gesunden Proband*innen zu einer gesteigerten Durchblutung der Leber führt. Diesen erwarteten Effekt konnten die Autoren nicht nachweisen. Sie legen aber dar, dass diese Kompressen nichtdestotrotz die Exkretionsleistung der Leber beschleunigen und positive Effekte bei Patient*innen mit Erkrankungen der Leber haben könnten. Weiterhin berichten sie, dass die Studienteilnehmenden die Anwendung als angenehm empfanden und dass viele währenddessen einschliefen (Huber et al., 2007). Dies könnte auf einen entspannenden Effekt der äußeren Anwendungen auf die Proband*innen hinweisen. In einer anderen Studie konnte während der einmaligen Anwendung von entweder lumbal oder abdominell angewendeten Wärme- und Dampfkompressen bei Frauen mit moderater Obstipation ohne weitere Erkrankungen eine Steigerung der PNS-Aktivität beobachtet werden (Nagashima et al., 2011). Diese Zunahme der vagalen Aktivität weist ebenfalls auf einen entspannenden Effekt äußerer Anwendungen hin. Nagashima et al. (2011) konnten diesen Effekt 25 Minuten nach der Entfernung der Kompressen allerdings nicht mehr nachweisen.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessene Steigerung der sympathischen Aktivität in der zweiten Tagesmessesequenz (T2d) in der Interventionsgruppe scheint den Erkenntnissen von Nagashima et al. (2011) zwar zu widersprechen, allerdings waren die Messzeiträume, die Studiendauer und die Anzahl der äußeren Anwendungen sehr unterschiedlich. Es erscheint plausibel, dass in der vorliegenden Arbeit die äußere Anwendung der wärmenden Schafgarbe-Leberkompressen analog zu den Erkenntnissen von Nagashima et al. (2011) ebenfalls zu einer erhöhten vagalen Aktivität und Entspannung geführt haben. Während der äußeren Anwendungen wurde die HRV in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht erhoben.

Die beobachtete allgemeine Reduktion aller HRV-Parameter zu Beginn der vorliegenden Studie, weist darauf hin, dass das ANS der Studienteilnehmenden sowohl hinsichtlich seiner Funktion zur Regeneration (PNS) als auch in der Kapazität zur Anpassung an äußere Anforderungen (SNS) reduziert ist. Wenn durch die äußeren Anwendungen eine tägliche Phase der Entspannung über den Zeitraum von zwei Wochen hypothetisch zu einer täglichen kurzen Regeneration der Energiespeicher führte, könnte dies bewirken,

dass durch eine anschließende Steigerung der Aktivität des SNS mehr Energie zur Bewältigung der alltäglichen Anforderungen an den Organismus zur Verfügung gestellt werden kann. Dementsprechend könnten bei den Studienteilnehmenden die tagsüber beobachtete Steigerung der sympathischen Aktivität zu einer Verbesserung der Antwort des Organismus auf äußere Stressoren und gegebenenfalls zu mehr körperlicher oder geistiger Aktivität geführt haben. Eine erhöhte SNS-Aktivität am Tage wiederum könnte nachts reflektorisch zu einer Steigerung der parasympathischen Aktivität und damit zu einer Verbesserung regenerativer Funktionen führen. Um diese Hypothese in zukünftigen Studien zu überprüfen, müssten zusätzlich zu den 24-h-EKG-Messungen weitere kürzere EKG-Messungen im Zeitraum vor, während und nach der Applikation der äußeren Anwendung stattfinden. Zusätzlich sollten mittels geeigneter psychometrischer Messinstrumente der Grad der TF und der Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung sowie Protokolle über die täglichen Aktivitäten und das Schlafverhalten mit in die Analysen eingeschlossen werden, um Korrelationen mit der HRV untersuchen zu können.

Insgesamt bleiben die Ergebnisse aufgrund zahlreicher Limitationen schwer einzuordnen und es können keine klaren Aussagen getroffen werden. Nach Abbruch der Studie aufgrund von Schwierigkeiten in der Rekrutierung und zahlreichen Studienabbrüchen sollte diese Pilotstudie allerdings, neben der Evaluation von Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und Akzeptanz bei Patient*innen und Personal, auch der Generierung von Hypothesen dienen. Die in der vorliegenden Arbeit aufgestellten Hypothesen gilt es in weiteren Studien zu überprüfen.

4.5 Limitationen

4.5.1 Studienteilnehmende

Die wichtigste Limitation der Studie besteht in der kleinen Anzahl an Studienteilnehmenden, da eine große Schwierigkeit bei der Durchführung der Studie in der Rekrutierung von Patient*innen bestand. Schon im Screeningprozess konnten viele Patient*innen aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden. Beispielsweise galten viele Komorbiditäten, welche bei Patient*innen mit metastasierter Tumorerkrankung häufig auftreten, als Ausschlusskriterium sowie ein Karnofsky-Index von weniger als 60. Auch dies kommt bei Patient*innen mit metastasierter Tumorerkrankung häufig vor. Weiterhin gab es einige

Studienabbrüche aufgrund einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patient*innen mit Abbruch der strahlentherapeutischen Behandlung oder Verlegung auf eine andere Station aufgrund der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder im Gegenteil der Wechsel von einer stationären zu einer ambulanten Behandlung, sodass die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt waren. Um die Auswirkungen der untersuchten äußeren Anwendung auf das ANS von Patient*innen mit TF besser zu verstehen sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Studienteilnehmenden notwendig. Durch das Screenen einer größeren Anzahl an Patient*innen, in beispielsweise mehreren oder größeren Zentren könnte dies erreicht werden, allerdings gestaltete sich die Logistik des Screenings und der Vorbereitung der Anwendungen auch mit der Beschränkung auf ein Zentrum schwierig. Trotz der strengen Ein- und Ausschlusskriterien waren viele der Patient*innen aufgrund ihrer schweren onkologischen Grunderkrankung und Komorbiditäten in einem insgesamt stark reduzierten Gesundheitszustand. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass der Karnofsky-Index bei 55% der Patient*innen 60 oder 70 betrug. Durch eine Änderung der Patient*innengruppe zu beispielsweise insgesamt jüngeren TF-Patient*innen, welche potentiell einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand und weniger Komorbiditäten aufweisen, könnte die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Screenings erhöht und die eines Studienabbruchs verringert werden.

Weiterhin ist beim Betrachten der Ergebnisse zu beachten, dass es sich bei den Studienteilnehmenden um palliativ behandelte Tumorpatient*innen handelt, bei welchen man bereits zu Beginn der Studie von Veränderungen der HRV ausgehen muss. In einer weiteren Studie wäre der Vergleich der Baseline HRV der Studienteilnehmenden mit gesunden Kontrollen denkbar und sinnvoll. Ergänzend ist zu erwähnen, dass in dieser Studie die Art des Primärtumors, dessen Ausdehnung und die Metastasierung in weitere Organe nicht berücksichtigt wurden, sondern lediglich zwei Orte der Metastasierung (Knochen und Gehirn). Um eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen Parameter zu erreichen, könnten in einer weiteren Studie Patient*innen mit gleichem Primarius und ähnlichem Tumorstadium ausgewählt werden.

4.5.2 HRV-Messung

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Studienteilnehmenden während der 24-h-EKG-Messungen kein Protokoll über tägliche Aktivitäten führten, somit war es im Nachhinein nicht möglich in Erfahrung zu bringen, ob die zur Analyse ausgewählte

stationäre Messesequenz an liegenden oder sitzenden Studienteilnehmenden erfolgte, ob kurz vorher eine körperliche Anstrengung (wie z.B. Treppensteigen oder ein Gang über den Flur) erfolgte, ob eine Mahlzeit eingenommen worden war oder ähnliches. Da dies Faktoren sind, welche eine Auswirkung auf das ANS haben können, sollten Studienteilnehmende in zukünftigen Studien während der EKG-Messungen Protokoll über ihre täglichen Aktivitäten führen oder es sollten gezielt Rahmenbedingungen festgelegt werden, unter denen die Tagesmessesequenzen erfolgen, um vergleichbare Messbedingungen zu schaffen.

Ferner ist zu beachten, dass sowohl Begleiterkrankungen und deren Medikation als auch das Alter neben Geschlecht, zirkadianer Rhythmik, BMI und weiteren Faktoren wichtige Einflussfaktoren auf die HRV darstellen (Fouradoulas et al., 2019, Sammito und Böckelmann, 2016a). In weiteren Studien könnten daher die HRV-Messungen zu einheitlichen Tageszeiten erfolgen, die Altersspanne eingegrenzt und weitere Faktoren mit Einfluss auf die HRV, wie beispielsweise Medikation und BMI erfasst werden. Weiterhin galten bekannte Herzrhythmusstörungen nicht als Ausschlusskriterium, diese können jedoch zu Ungenauigkeiten in der HRV-Analyse führen. Bei der Aufbereitung der Rohdaten für die HRV-Analyse erfolgte durch das Studienpersonal visuell die erste Auswahl einer geeigneten Sequenz. Offensichtliche Herzrhythmusstörungen wären hier erkannt worden, allerdings sollten Herzrhythmusstörungen in zukünftigen Studien bereits als Ausschlusskriterium aufgeführt werden und durch ein 12-Kanal-EKG zu Beginn der Studie überprüft werden.

Bisherige Studien betrachten vorwiegend kurzfristige Auswirkungen von äußeren Anwendungen auf die HRV. Mit der Untersuchung langfristiger Effekte von äußeren Anwendungen auf die HRV verfolgt die vorliegende Studie einen neuen Ansatz. Um die Erkenntnisse dieser Studie besser im Vergleich zu anderen Studien einordnen zu können und den Zusammenhang zwischen langfristigen und kurzfristigen Effekten zu verstehen, wäre es in einer zukünftigen Studie hilfreich, auch HRV-Parameter während der Anwendungen zu erheben.

4.6 Zusammenfassung

Bei der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Studie handelt es sich um eine Pilotstudie, zu deren Ergebnissen keine abschließenden klaren Aussagen getroffen werden können. Aufgrund ihres Pilotcharakters sollte die Studie, neben der Evaluation von Umsetzbarkeit und Akzeptanz, vor allem der Hypothesenbildung dienen. Die Auswertung der

vorliegenden HRV-Daten ermöglicht eine Konkretisierung der Hypothese, dass äußere Anwendungen von Schafgarbe-Leberkompressen über einen Zeitraum von zwei Wochen bei Patient*innen mit TF bei metastasierter Tumorerkrankung, welche eine stationäre palliative Bestrahlungstherapie erhalten, tagsüber zu einer Steigerung der sympathischen Aktivität führen können. Im Gegensatz hierzu steht die tagsüber beobachtete Steigerung der parasympathischen Aktivität in der Kontrollgruppe, welche ebenfalls eine Bestrahlungstherapie, jedoch keine Schafgarbe-Leberkomresse erhielt. Zieht man andere Studien in Betracht, in welchen während der Zeitspanne der Durchführung von wärmenden äußeren Anwendungen mittels HRV-Analyse eine erhöhte Aktivität des PNS gemessen wird, könnte die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Steigerung der Aktivität des SNS eine Reaktion auf diese Entspannungsphase darstellen. Die täglichen Entspannungsphasen könnten zu einer Verbesserung der Antwort des ANS auf äußere Stressoren geführt haben, sodass sich die Patient*innen mit TF tagsüber aktiver verhalten konnten. Weiterhin gab es Hinweise auf eine gesteigerte PNS-Aktivität in der Nacht und damit auf eine verbesserte Regeneration und Erholung, wenn auch statistisch nicht signifikant. Insgesamt könnten Patient*innen mit TF bei metastasierter Tumorerkrankung von der tagsüber gesteigerten Aktivität des SNS durch die Anwendung wärmender Schafgarbe-Leberkompressen profitieren, dies gilt es in weiteren Studien mit einer confirmatorischen Studienplanung, mehreren kurz- und langfristigen HRV-Messesequenzen und geeigneten Fragebögen zur Erhebung der täglichen Aktivität und der TF zu untersuchen.

5 LITERATURVERZEICHNIS

- ACHTEN, J. & JEUKENDRUP, A. E. 2003. Heart Rate Monitoring. *Sports Medicine*, 33, 517-538.
- AKRAM, M. 2013. Minireview on *Achillea millefolium* Linn. *J Membr Biol*, 246, 661-3.
- ALI, S. I., GOPALAKRISHNAN, B. & VENKATESALU, V. 2017. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review. *Phytother Res*, 31, 1140-1161.
- ARNDT, V., DAHM, S. & KRAYWINKEL, K. 2021. Krebsprävalenz in Deutschland 2017. *Der Onkologe*, 27, 717-723.
- AYOOBI, F., SHAMSIZADEH, A., FATEMI, I., VAKILIAN, A., ALLAHTAVAKOLI, M., HASSANSHAHI, G. & MOGHADAM-AHMADI, A. 2017. Bio-effectiveness of the main flavonoids of *Achillea millefolium* in the pathophysiology of neurodegenerative disorders- a review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20, 604-612.
- BÄCHLE-HELDE, B. 2010. *Komplementäre Pflegemethoden und Evidenzbasierung: Eine Literaturstudie am Beispiel von Wickel und Auflagen*, Saarbrücken, VDM Verlag Dr. Müller.
- BACHMANN, S. & LÄNGLER, A. 2005a. Grundlagen von Hydro- und Thermotheapie. *In: Hausmittel in der modernen Medizin: Tees, Wickel, Bäder & Co.* München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag, pp. 45.
- BACHMANN, S. & LÄNGLER, A. 2005b. Wickel und Auflagen. *In: Hausmittel in der modernen Medizin: Tees, Wickel, Bäder & Co.* 1. Aufl. ed. München: Elsevier, Urban&Fischer Verlag, pp. 59-79.
- BENEDEK, B., KOPP, B. & MELZIG, M. F. 2007. *Achillea millefolium* L. sl–Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition? *Journal of ethnopharmacology*, 113, 312-317.
- BERGER, A. M., ABERNETHY, A. P., ATKINSON, A., BARSEVICK, A. M., BREITBART, W. S., CELLA, D., CIMPRICH, B., CLEELAND, C., EISENBERGER, M. A. & ESCALANTE, C. P. 2010. Cancer-related fatigue. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8, 904-931.
- BEUTH, J. 2017. Komplementäre Behandlungsmethoden bei Krebserkrankungen. *best practice onkologie*, 12, 174-183.
- BIRKHOFFER, A., SCHMIDT, G. & FORSTL, H. 2005. [Heart and brain -- the influence of psychiatric disorders and their therapy on the heart rate variability]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 73, 192-205.
- BOSACKI, C., VALLARD, A., GRAS, M., DAGUENET, E., MORISSON, S., MÉRY, B., JMOUR, O., GUY, J. B. & MAGNÉ, N. 2019. [Complementary and alternative medicines in cancer patients]. *Bull Cancer*, 106, 479-491.

- BOWER, J. E. 2014. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*, 11, 597-609.
- BROWN, L. F. & KROENKE, K. 2009. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics*, 50, 440-7.
- BUCHHEIT, M. 2014. Monitoring training status with HR measures: do all roads lead to Rome? *Front Physiol*, 5, 73.
- BURR, R. L. 2007. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep*, 30, 913-9.
- CARANDINA, A., LAZZERI, G., VILLA, D., DI FONZO, A., BONATO, S., MONTANO, N. & TOBALDINI, E. 2021. Targeting the Autonomic Nervous System for Risk Stratification, Outcome Prediction and Neuromodulation in Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*, 22.
- CHIANG, J.-K., KUO, T. B., FU, C.-H. & KOO, M. 2013. Predicting 7-day survival using heart rate variability in hospice patients with non-lung cancers. *PLoS One*, 8, e69482.
- CLARK, A. & MACH, N. 2016. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*, 13, 43.
- COUMBE, B. G. T. & GROARKE, J. D. 2018. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Cancer. *Curr Cardiol Rep*, 20, 69.
- COWLEY JR, A. W. & FRANCHINI, K. G. Autonomic Control of Cardiac Function. *Primer on the Autonomic Nervous System*, 134.
- CRAMP, F. & BYRON-DANIEL, J. 2012. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD006145.
- CROSSWELL, A. D., LOCKWOOD, K. G., GANZ, P. A. & BOWER, J. E. 2014. Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 58-66.
- DANTAS, E. M., KEMP, A. H., ANDREÃO, R. V., DA SILVA, V. J. D., BRUNONI, A. R., HOSHI, R. A., BENSENOR, I. M., LOTUFO, P. A., RIBEIRO, A. L. P. & MILL, J. G. 2018. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health—ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*, 55, e13052.
- DE COUCK, M. & GIDRON, Y. 2013. Norms of vagal nerve activity, indexed by Heart Rate Variability, in cancer patients. *Cancer Epidemiology*, 37, 737-741.
- DECKERS, B. 2015. Von der Sinnfrage der Krebskrankheit zur Pflege der Sinne. In: *Anthroposophische Pflegepraxis*. Berlin: Salumed: R. Heine, pp. 411–453.
- DENG, G. 2019. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *Cancer J*, 25, 343-348.

- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K. 2021. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, 2021* [Online]. Available: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/> [Accessed 11.11.2022].
- FADUL, N., STRASSER, F., PALMER, J. L., YUSUF, S. W., GUO, Y., LI, Z., ALLO, J. & BRUERA, E. 2010. The association between autonomic dysfunction and survival in male patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage*, 39, 283-90.
- FAGUNDES, C. P., MURRAY, D. M., HWANG, B. S., GOUIN, J. P., THAYER, J. F., SOLLERS, J. J., 3RD, SHAPIRO, C. L., MALARKEY, W. B. & KIECOLT-GLASER, J. K. 2011. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: more evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1137-47.
- FINGADO, M. 2012. *Therapeutische Wickel und Kompressen: Handbuch aus der Ita Wegman Klinik*, Natura-Verlag.
- FOUCRE, C., SCHULZ, S., STRITTER, W., VON MACKENSEN, I., LUCHTE, J., IVAKI, P., VOSS, A., GHADJAR, P. & SEIFERT, G. 2022. Randomized Pilot Trial Using External Yarrow Liver Compress Applications With Metastatic Cancer Patients Suffering From Fatigue: Evaluation of Sympathetic Modulation by Heart Rate Variability Analysis. *Integr Cancer Ther*, 21, 15347354221081253.
- FOURADOULAS, M., VON KÄNEL, R. & SCHMID, J.-P. 2019. Herzfrequenzvariabilität—Stand der Forschung und klinische Anwendbarkeit. *Praxis*, 461-468.
- GHADJAR, P., STRITTER, W., VON MACKENSEN, I., MEHRHOF, F., FOUCRÉ, C., EHRHARDT, V. H., BECK, M., GEBERT, P., KALINAUSKAITE, G., LUCHTE, J. S., STROMBERGER, C., BUDACH, V., EGGERT, A. & SEIFERT, G. 2021. External application of liver compresses to reduce fatigue in patients with metastatic cancer undergoing radiation therapy, a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*, 16, 76.
- GRAMANN, K. & SCHANDRY, R. 2009. Steuerung vegetativer Funktionen. In: *Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens (3. Aufl.)*. Weinheim: Beltz PVU, pp. 162-176.
- GRAS, M., VALLARD, A., BROSSE, C., BENETON, A., SOTTON, S., GUYOTAT, D., FOURNEL, P., DAGUENET, E., MAGNÉ, N. & MORISSON, S. 2019. Use of Complementary and Alternative Medicines among Cancer Patients: A Single-Center Study. *Oncology*, 97, 18-25.
- GUO, Y., KOSHY, S., HUI, D., PALMER, J. L., SHIN, K., BOZKURT, M. & YUSUF, S. W. 2015. Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients With Cancer. *J Clin Neurophysiol*, 32, 516-20.
- HAYANO, J., UEDA, N., KISOHARA, M., YUDA, E., CARNEY, R. M. & BLUMENTHAL, J. A. 2021. Survival Predictors of Heart Rate Variability After Myocardial Infarction

- With and Without Low Left Ventricular Ejection Fraction. *Front Neurosci*, 15, 610955.
- HICKOK, J. T., ROSCOE, J. A., MORROW, G. R., MUSTIAN, K., OKUNIEFF, P. & BOLE, C. W. 2005. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer*, 104, 1772-1778.
- HORNEBER, M., BUESCHEL, G., DENNERT, G., LESS, D., RITTER, E. & ZWAHLEN, M. 2012a. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther*, 11, 187-203.
- HORNEBER, M., FISCHER, I., DIMEO, F., RUFFER, J. U. & WEIS, J. 2012b. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 109, 161-71.
- HUBER, R. 2014. Allgemeine Grundlagen. Begriffsbestimmung. In: HUBER, R. & MICHALSEN, A. (Hrsg.) *Checkliste Komplementärmedizin*. Georg Thieme Verlag, pp. 43-45.
- HUBER, R., WEISSER, S. & LUEDTKE, R. 2007. Effects of abdominal hot compresses on indocyanine green elimination--a randomized cross over study in healthy subjects. *BMC Gastroenterol*, 7, 27.
- JACOBSEN, P. & WEITZNER, M. 2004. Fatigue and depression in cancer patients: conceptual and clinical issues. *Fatigue in cancer*, 223-241.
- JENABI, E. & FERREDOONY, B. 2015. Effect of Achillea Millefolium on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 28, 402-4.
- JIAO, J. & JIANG, Q. 2012. [External application of compound Tripterygium wilfordii decreased the activity of rheumatoid arthritis]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 32, 1470-2, 1476.
- KEENE, M. R., HESLOP, I. M., SABESAN, S. S. & GLASS, B. D. 2019. Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*, 35, 33-47.
- KIM, D. H., KIM, J. A., CHOI, Y. S., KIM, S. H., LEE, J. Y. & KIM, Y. E. 2010. Heart rate variability and length of survival in hospice cancer patients. *Journal of Korean Medical Science*, 25, 1140-1145.
- KIRÁLY, M., KÓVÁRI, E., HODOSI, K., BÁLINT, P. V. & BENDER, T. 2020. The effects of Tizzasüly and Kolop mud pack therapy on knee osteoarthritis: a double-blind, randomised, non-inferiority controlled study. *Int J Biometeorol*, 64, 943-950.
- KLOTTER, E., BARRUETO, K., KLEIN, S. D., SCHOLKMANN, F. & WOLF, U. 2018. Heart Rate Variability as a Prognostic Factor for Cancer Survival - A Systematic Review. *Front Physiol*, 9, 623.

- KOLAK, A., KAMINSKA, M., WYSOKINSKA, E., SURDYKA, D., KIESZKO, D., PAKIELA, M. & BURDAN, F. 2017. The problem of fatigue in patients suffering from neoplastic disease. *Contemp Oncol (Pozn)*, 21, 131-135.
- KROENKE, K., ZHONG, X., THEOBALD, D., WU, J., TU, W. & CARPENTER, J. S. 2010. Somatic symptoms in patients with cancer experiencing pain or depression: prevalence, disability, and health care use. *Arch Intern Med*, 170, 1686-94.
- LAEREMANS, M., DONS, E., AVILA-PALENCIA, I., CARRASCO-TURIGAS, G., ORJUELA, J. P., ANAYA, E., COLE-HUNTER, T., DE NAZELLE, A., NIEUWENHUIJSEN, M. & STANDAERT, A. 2018. Short-term effects of physical activity, air pollution and their interaction on the cardiovascular and respiratory system. *Environment international*, 117, 82-90.
- LEMMENS-GRUBER, R., MARCHART, E., RAWNDUZI, P., ENGEL, N., BENEDEK, B. & KOPP, B. 2006. Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *Achillea millefolium* s.l. on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittelforschung*, 56, 582-8.
- LI, X., YANG, T. & SUN, Z. 2019. Hormesis in Health and Chronic Diseases. *Trends Endocrinol Metab*, 30, 944-958.
- LOHNINGER, A. 2017. Grundlagen der HRV. In: *Herzratenvariabilität: Das HRV-Praxis-Lehrbuch*. Wien: Facultas Verlags-und Buchhandels AG, pp. 37-78.
- LOMBARDI, F. 2011. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. *Frontiers in physiology*, 2, 95.
- MAHADY, G. B., PENDLAND, S. L., STOIA, A., HAMILL, F. A., FABRICANT, D., DIETZ, B. M. & CHADWICK, L. R. 2005. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 19, 988-991.
- MALIK M, B. J., CAMM AJ, KLEIGER RE, MALLIANI A, MOSS AJ 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*, 17, 354-81.
- MATTIUZZI, C. & LIPPI, G. 2019. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*, 9, 217-222.
- MATTSON, M. P. 2008. Hormesis defined. *Ageing Res Rev*, 7, 1-7.
- MCCORRY, L. K. 2007. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*, 71, 78.
- MCCRATY, R. & SHAFFER, F. 2015. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med*, 4, 46-61.

- MILTNER, D. 2021. *Wie beeinflussen wärmende Wickelanwendungen durch Stimulation der Herzratenvariabilität das physiologische Herzkreislaufsystem?* Dissertation, Humanmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin.
- MOL, M. B. A., STROUS, M. T. A., VAN OSCH, F. H. M., VOGELAAR, F. J., BARTEN, D. G., FARCHI, M., FOUORAINE, N. A. & GIDRON, Y. 2021. Heart-rate-variability (HRV), predicts outcomes in COVID-19. *PLoS One*, 16, e0258841.
- MÜHLENPFORDT, I., STRITTER, W., BERTRAM, M., BEN-ARYE, E. & SEIFERT, G. 2020. The power of touch: external applications from whole medical systems in the care of cancer patients (literature review). *Support Care Cancer*, 28, 461-471.
- NAGASHIMA, Y., IGAKI, M., SUZUKI, A., TSUCHIYA, S., YAMAZAKI, Y., HISHINUMA, M., OH-ISHI, S. & MAJIMA, M. 2011. Application of a heat- and steam-generating sheet increases peripheral blood flow and induces parasympathetic predominance. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 965095.
- NAGASHIMA, Y., ODA, H., IGAKI, M., SUZUKI, M., SUZUKI, A., YADA, Y., TSUCHIYA, S., SUZUKI, T. & OHISHI, S. 2006. Application of heat-and steam-generating sheets to the lumbar or abdominal region affects autonomic nerve activity. *Autonomic neuroscience*, 126, 68-71.
- NIEDERER, D., VOGT, L., THIEL, C., SCHMIDT, K., BERNHÖRSTER, M., LUNGWITZ, A., JÄGER, E. & BANZER, W. 2013. Exercise effects on HRV in cancer patients. *Int J Sports Med*, 34, 68-73.
- NUNAN, D., SANDERCOCK, G. R. & BRODIE, D. A. 2010. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*, 33, 1407-17.
- O'HIGGINS, C. M., BRADY, B., O'CONNOR, B., WALSH, D. & REILLY, R. B. 2018. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Support Care Cancer*, 26, 3353-3364.
- OKKAY, U., FERAH OKKAY, I., AYDIN, I. C., BAYRAM, C., ERTUGRUL, M. S., GEZER, A. & HACIMUFTUOGLU, A. 2021. Effects of Achillea millefolium on cisplatin induced ocular toxicity: an experimental study. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 40, 214-220.
- PARK, H. Y., JEON, H. J., BANG, Y. R. & YOON, I. Y. 2019. Multidimensional Comparison of Cancer-Related Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome: The Role of Psychophysiological Markers. *Psychiatry Investig*, 16, 71-79.
- PRINZ, B. K. 2021. Wickel und Auflagen. In: *Naturheilkundliche Anwendungen in der Pflege: Praxistipps für den Pflegealltag*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 41-95.
- RECORDATI, G. 2003. A thermodynamic model of the sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Auton Neurosci*, 103, 1-12.

- RYAN, J. L., CARROLL, J. K., RYAN, E. P., MUSTIAN, K. M., FISCELLA, K. & MORROW, G. R. 2007. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 22-34.
- SACHA, J. 2014. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 19, 207-216.
- SALEHI, B., SELAMOGLU, Z., SEVINDIK, M., FAHMY, N. M., AL-SAYED, E., EL-SHAZLY, M., CSUPOR-LÖFFLER, B., CSUPOR, D., YAZDI, S. E., SHARIFI-RAD, J., ARSERIM-UÇAR, D. K., ARSERIM, E. H., KARAZHAN, N., JAHANI, A., DEY, A., AZADI, H., VAKILI, S. A., SHAROPOV, F., MARTINS, N. & BÜSSELBERG, D. 2020. Achillea spp.: A comprehensive review on its ethnobotany, phytochemistry, phytopharmacology and industrial applications. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 66, 78-103.
- SALIGAN, L. N., OLSON, K., FILLER, K., LARKIN, D., CRAMP, F., YENNURAJALINGAM, S., ESCALANTE, C. P., DEL GIGLIO, A., KOBER, K. M., KAMATH, J., PALESH, O. & MUSTIAN, K. 2015. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer*, 23, 2461-78.
- SAMMITO, S. & BÖCKELMANN, I. 2016a. Factors influencing heart rate variability. *International Cardiovascular Forum Journal*, 6.
- SAMMITO, S. & BÖCKELMANN, I. 2016b. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm*, 13, 1309-1316.
- SAMMITO, S., THIELMANN, B., SEIBT, R., KLUSSMANN, A., WEIPPERT, M. & BÖCKELMANN, I. 2014. Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. *AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin*, 2, 042.
- SCHIER, J. & BRUCHNER, N. 2016. Schafgarbe-Tee-Leberwickel bei Chemotherapie-assoziierten Beschwerden bei einem 40-jährigen Patienten mit Seminom – eine Kasuistik. *Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin*, 69, 134-138.
- SCHÖNAUER, M., THOMAS, A., MORBACH, S., NIEBAUER, J., SCHÖNAUER, U. & THIELE, H. 2008. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*, 5, 336-44.
- SCHULZ, S., STRITTER, W., GROSS, M. M., MILTNER, D., RAPP, D., WILDE, B., EGGERT, A., SCHROEDER, R., VOSS, A. & SEIFERT, G. 2022. Quantification of Cardiovascular Regulation Applying Heart Rate Variability Analyses for Different Warm and Moist Chest Compresses in Healthy Subjects. *J Integr Complement Med*, 28, 268-277.
- SCHULZ, S. & VOSS, A. 2017. Symbolic dynamics, Poincaré plot analysis and compression entropy estimate complexity in biological time series. *In: Complexity and Nonlinearity in Cardiovascular Signals*. Springer, pp. 45-85.
- SEIFERT, G., KANITZ, J.-L., PRETZER, K., HENZE, G., WITT, K., REULECKE, S. & VOSS, A. 2013. Improvement of Circadian Rhythm of Heart Rate Variability by

- Eurythmy Therapy Training. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 564340.
- SEIFERT, G., KANITZ, J. L., PRETZER, K., HENZE, G., WITT, K., REULECKE, S. & VOSS, A. 2012. Improvement of heart rate variability by eurythmy therapy after a 6-week eurythmy therapy training. *Integr Cancer Ther*, 11, 111-9.
- SHAFFER, F., MCCRATY, R. & ZERR, C. L. 2014. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*, 5, 1040.
- SIMÓ, M., NAVARRO, X., YUSTE, V. J. & BRUNA, J. 2018. Autonomic nervous system and cancer. *Clin Auton Res*, 28, 301-314.
- SIMÕES-WÜST, A. P., SALTZWEDEL, G., HERR, I. S. & RIST, L. 2012. Wie Patienten Wickelanwendungen (ein)schätzen: Ergebnisse einer Umfrage in einem anthroposophischen Akutspital. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin / Swiss Journal of Integrative Medicine*, 24, 299-305.
- SONN, A., BAUMGÄRTNER, U. & BEST, B. 2004. *Wickel und Auflagen*, Georg Thieme Verlag.
- STASI, R., ABRIANI, L., BECCAGLIA, P., TERZOLI, E. & AMADORI, S. 2003. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer*, 98, 1786-801.
- STEINMANN, D., VORDERMARK, D., GERSTENBERG, W., ASCHOFF, R., GHARBI, N., MÜLLER, A., SCHÄFER, C., THEODOROU, M., WYPIOR, H.-J., GEINITZ, H. & QUALITY OF LIFE WORKING GROUP OF THE GERMAN RADIATION ONCOLOGY, S. 2020. Quality of life in patients with limited (1–3) brain metastases undergoing stereotactic or whole brain radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 196, 48-57.
- STOJANOVIĆ, G., RADULOVIĆ, N., HASHIMOTO, T. & PALIĆ, R. 2005. In vitro antimicrobial activity of extracts of four *Achillea* species: The composition of *Achillea clavennae* L.(Asteraceae) extract. *Journal of ethnopharmacology*, 101, 185-190.
- STRITTER, W., GROSS, M. M., MILTNER, D., RAPP, D., WILDE, B., EGGERT, A., STECKHAN, N. & SEIFERT, G. 2020. More than just warmth-The perception of warmth and relaxation through warming compresses. *Complement Ther Med*, 54, 102537.
- TADIĆ, V., ARSIĆ, I., ZVEZDANOVIĆ, J., ZUGIĆ, A., CVETKOVIĆ, D. & PAVKOV, S. 2017. The estimation of the traditionally used yarrow (*Achillea millefolium* L. Asteraceae) oil extracts with anti-inflammatory potential in topical application. *J Ethnopharmacol*, 199, 138-148.
- TEFNER, I. K., GAÁL, R., KOROKNAI, A., RÁTHONYI, A., GÁTI, T., MONDUK, P., KISS, E., KOVÁCS, C., BÁLINT, G. & BENDER, T. 2013. The effect of Neydharting mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study. *Rheumatology International*, 33, 2569-2576.

- THAYER, J. F. & BROSSCHOT, J. F. 2005. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 1050-8.
- THAYER, J. F., YAMAMOTO, S. S. & BROSSCHOT, J. F. 2010. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*, 141, 122-31.
- TREPEL, M. 2008. Vegetatives Nervensystem. In: *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. München, Jena: Urban & Fischer, pp. 317-327.
- VIOLA, A. U., TOBALDINI, E., CHELLAPPA, S. L., CASALI, K. R., PORTA, A. & MONTANO, N. 2011. Short-term complexity of cardiac autonomic control during sleep: REM as a potential risk factor for cardiovascular system in aging. *PLoS One*, 6, e19002.
- VOM HAGEN, U. 2015. Wickel und Auflagen in der onkologischen Pflege. *Heilberufe*, 67, 30-33.
- VOSS, A., KURTHS, J., KLEINER, H. J., WITT, A., WESSEL, N., SAPARIN, P., OSTERZIEL, K. J., SCHURATH, R. & DIETZ, R. 1996. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*, 31, 419-33.
- VOSS, A., SCHULZ, S., SCHROEDER, R., BAUMERT, M. & CAMINAL, P. 2009. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 367, 277-96.
- WALSH, D. & NELSON, K. A. 2002. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer*, 10, 523-8.
- WANG, X. S. 2008. Pathophysiology of cancer-related fatigue. *Clin J Oncol Nurs*, 12, 11-20.
- WANG, Y., ZHANG, X. & LI, C. 2017. Applying Hot Compresses with Rhubarb and Mirabilite to Reduce Pancreatic Leakage Occurrence in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *Iran J Public Health*, 46, 136-138.
- WANG, Y. M., WU, H. T., HUANG, E. Y., KOU, Y. R. & HSEU, S. S. 2013. Heart rate variability is associated with survival in patients with brain metastasis: a preliminary report. *Biomed Res Int*, 2013, 503421.
- WEIS, J. 2011. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 11, 441-6.
- WESSEL, N., VOSS, A., MALBERG, H., ZIEHMANN, C., VOSS, H. U., SCHIRDEWAN, A., MEYERFELDT, U. & KURTHS, J. 2000. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*, 11, 159-173.
- YAEESH, S., JAMAL, Q., KHAN, A. U. & GILANI, A. H. 2006. Studies on hepatoprotective, antispasmodic and calcium antagonist activities of the aqueous-methanol extract of *Achillea millefolium*. *Phytother Res*, 20, 546-51.

- YANG, S., CHU, S., GAO, Y., AI, Q., LIU, Y., LI, X. & CHEN, N. 2019. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells*, 8, 738.
- ZHANG, H., JIANG, M., GAO, L. & LIN, Z. 2021. The clinical efficacy of external application of mirabilite and rhubarb combined with intrathoracic chemotherapy in treating malignant pleural effusion: A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*, 100, e24758.
- ZHANG, J. & WANG, N. 2014. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 46, 19-25.
- ZYGMUNT, A. & STANCZYK, J. 2010. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci*, 6, 11-8.

6 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Clara Foucré, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Auswirkung einer wiederholten äußeren Anwendung auf die Herzratenvariabilität bei Patient*innen mit metastasierter Tumorerkrankung während einer zweiwöchigen palliativen Bestrahlungstherapie – randomisierte klinische Pilotstudie; Effect of repeated external applications on the heart rate variability in patients with metastatic cancer disease receiving palliative radiation therapy for two weeks - A randomised pilot trial* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Clara Foucré hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Foucré C, Schulz S, Stritter W, von Mackensen I, Luchte J, Ivaki P, Voss A, Ghadjar P, Seifert G. Randomized Pilot Trial Using External Yarrow Liver Compress applications With Metastatic Cancer Patients Suffering From Fatigue: Evaluation Of Sympathetic Modulation by Heart Rate Variability Analysis. *Integr Cancer Ther.* 2022 Jan-Dec;21:15347354221081253.

Beitrag im Einzelnen: In der Studienplanung gemeinsam mit Prof. Dr. med. G. Seifert, Prof. Dr. med. P. Ghadjar und Dr. rer. medic. W. Stritter die Festlegung der Messzeitpunkte zur Erhebung der Herzratenvariabilitätsdaten. In der Durchführung der Studie die Datengewinnung durch Anlage der EKG-Messgeräte und die Anlage der Kompressen. In der Auswertung der Daten die Vorbereitung der Rohdatensätze und anschließende Auswertung der HRV-Datensätze gemeinsam mit Steffen Schulz, ebenso wie das Verfassen der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 LEBENSLAUF

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

9 PUBLIKATIONSLISTE

- Foucré C, Schulz S, Stritter W, von Mackensen I, Luchte J, Ivaki P, Voss A, Ghadjar P, Seifert G. Randomized Pilot Trial Using External Yarrow Liver Compress applications With Metastatic Cancer Patients Suffering From Fatigue: Evaluation Of Sympathetic Modulation by Heart Rate Variability Analysis. *Integr Cancer Ther.* 2022 Jan-Dec;21:15347354221081253.

10 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Georg Seifert, für die Überlassung des Themas und die konstruktive Betreuung sowie für das wertvolle Feedback zu dieser Arbeit bedanken.

Wiebke Stritter danke ich besonders für die zuverlässige und herzliche Betreuung während der Studie und ihre stete Erreichbarkeit bei jeglichen Fragen. Auch für das mühevollte Korrekturlesen möchte ich mich an dieser Stelle sehr bedanken.

Besonders danke ich Steffen Schulz für die Zusammenarbeit am Paper, die Hilfe im Hinblick auf die Analyse der HRV-Daten sowie für den wertvollen Austausch bezüglich der Interpretation der Daten.

Besonderen Dank schulde ich dem gesamten Studienteam und dem Stationspersonal, denn ohne sie wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen. Insbesondere meiner Mitstreiterin Irina von Mackensen möchte ich meinen Dank aussprechen für die gemeinsame Bewältigung der vielen, teils sehr herausfordernden Phasen von Beginn der Durchführung der Studie an bis zur Fertigstellung dieser Arbeit. Besonders herzlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freund*innen für die vielfältige Unterstützung während meines gesamten Studiums und in allen Lebenslagen.