

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie  
Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der Prävalenz und der Korrelation von Tumor-assoziiierter  
Fatigue und Depression sowie der Effekte körperlicher Aktivität auf  
Tumor-assoziierte Fatigue bei Krebspatientinnen und Krebspatienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadine Marino

aus Bochum

**Datum der Promotion:** 26.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Tumor-assoziierte Fatigue / Cancer related Fatigue (CrF)</b> .....	<b>11</b>
1.1.1 Hintergrund .....	11
1.1.2 Terminologie und Definition .....	12
1.1.3 Diagnostik .....	13
1.1.4 Prävalenz .....	15
1.1.5 Ätiologie und Klinik.....	15
1.1.6 Risikofaktoren .....	16
1.1.7 Abgrenzung CrF und Depression.....	17
<b>1.2 Therapieoptionen</b> .....	<b>18</b>
1.2.1 Körperliche Aktivität .....	18
1.2.2 Körper- und Geistinterventionen / Achtsamkeit / allgemein gesundheitsförderndes Verhalten.....	19
1.2.3 Fatigue individuell bewältigen Schulungsmanual = FIBS.....	19
1.2.4 Medikamentöse Intervention.....	20
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>22</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Evaluation der Fragebögen</b> .....	<b>23</b>
3.1.1 Einschlusskriterien für die Evaluation der Fragebögen.....	23
3.1.2 Ausschlusskriterien für die Evaluation der Fragebögen.....	23
3.1.3 Evaluation von Tumor-assoziiertes Fatigue, Depression, psychischer Erkrankung, Status Raucherinnen und Raucher, Status sportliche Aktivität .....	23
<b>3.2 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität</b> .....	<b>27</b>
3.2.1 Einschlusskriterien für die Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität.....	27
3.2.2 Ausschlusskriterien für die Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität.....	27
3.2.3.1 Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität .....	28
3.2.3.2 Walking und Zirkeltraining .....	29
3.2.3.4 Progressive Muskelentspannung nach Jacobson .....	29
3.2.3.5 Messinstrumente der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung .....	29
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1 Studienpopulation</b> .....	<b>32</b>
4.1.1 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Evaluation der Fragebögen .....	32
4.1.2 Datenerhebung aus den Fragebögen .....	32
4.1.2.1 Daten und Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und Patienten mit CrF .....	32
4.1.2.2 Daten und Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und Patienten ohne CrF .....	37
4.1.2.3 Angaben zu psychischen Erkrankungen.....	39

4.1.3	Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für das Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität.....	40
4.1.4	Datenerhebung vor Beginn des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität.....	41
<b>4.2</b>	<b>Statistische Auswertung der Fragebögen.....</b>	<b>42</b>
4.2.1	Korrelation der Fatigue-Intensität mit einer Depression bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF.....	43
4.2.2	Korrelation der Fatigue-Intensität und Angst bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF.....	46
4.2.3	Korrelation von Depression und psychischer Erkrankung.....	48
4.2.3.1	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF.....	48
4.2.4	Korrelation von Angst und psychischer Erkrankung.....	49
4.2.4.1	Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF.....	49
4.2.5	Unterschiede in der Intensität der Fatigue.....	51
4.2.6	Unterschiede in der Intensität der Angst.....	59
4.2.7	Unterschiede in der Intensität der Depression.....	61
<b>4.3</b>	<b>Zielparameter der Intervention.....</b>	<b>64</b>
4.3.1	Ergebnisse der Abschlussuntersuchung.....	64
4.3.2	Primärer Endpunkt Veränderung der CrF.....	66
4.3.2.1	FACIT-Fatigue.....	66
4.3.2.2	BFI.....	67
4.3.2.3	MFIS.....	68
4.3.3	Sekundäre Endpunkte: Veränderung der körperlichen, kognitiven und emotionalen Dimension der Fatigue.....	69
4.3.3.1	6-Minuten-Gehtest.....	69
4.3.3.2	MoCA.....	72
4.3.3.3	PHQ9.....	73
<b>5.</b>	<b><i>Diskussion</i>.....</b>	<b>75</b>
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen.....	75
5.2	Zusammenfassung der Ergebnisse des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität.....	76
5.3	Stärken und Schwächen der Auswertung der Fragebögen.....	77
5.4	Stärken und Schwächen der Evaluation des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität.....	78
5.5	Diskussion der Ergebnisse der Evaluation der Fragebögen und Vergleich mit anderen Studien.....	78
5.6	Diskussion der Ergebnisse des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität und Vergleich mit anderen Studien.....	79
5.7	Schlussfolgerungen.....	80
<b>6.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i>.....</b>	<b>83</b>
<b>7.</b>	<b><i>Eidesstattliche Versicherung</i>.....</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b><i>Lebenslauf</i>.....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b><i>Danksagung</i>.....</b>	<b>96</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelationsdiagramm der Werte von PHQ9 und FACIT-Fatigue bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF .....	43
Abbildung 2: Korrelationsdiagramm der Werte von GAD7 und FACIT-Fatigue bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF .....	47
Abbildung 3: Auswertung PHQ9 und psychische Erkrankung bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF .....	48
Abbildung 4: Auswertung PHQ9 Medianwerte der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	49
Abbildung 5: Auswertung GAD7 und psychische Erkrankung bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF .....	50
Abbildung 6: Auswertung GAD7 Medianwerte der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	51
Abbildung 7: Auswertung FACIT-Fatigue der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	52
Abbildung 8: Auswertung FACIT-Fatigue psychisch erkrankte und nicht psychisch erkrankte Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose CrF .....	53
Abbildung 9: Auswertung FACIT-Fatigue Raucher und Nichtraucher der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	55
Abbildung 10: Auswertung FACIT-Fatigue Sportler/Nichtsportler der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF .....	57
Abbildung 11: Auswertung FACIT-Fatigue Medianwerte für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	58
Abbildung 12: Auswertung GAD7 geschlechterspezifisch der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF .....	59
Abbildung 13: Auswertung GAD7 Raucher/Nichtraucher der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF .....	60
Abbildung 14: Auswertung GAD7 Sportler und Nichtsportler der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF .....	61
Abbildung 15: Auswertung PHQ9 geschlechterspezifisch für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF .....	62
Abbildung 16: Auswertung PHQ9 Raucher und Nichtraucher der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	63

Abbildung 17: Auswertung PHQ9 Sportler und Nichtsportler der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	64
Abbildung 18: Veränderungen der Werte für Fatigue gemessen mit dem FACIT- Fatigue Fragebogen .....	67
Abbildung 19: Veränderungen der Werte für Fatigue gemessen mit dem BFI- Fragebogen .....	68
Abbildung 20: Veränderung der Werte für Lebensqualität und Fatigue gemessen mit dem MFIS Fragebogen.....	69
Abbildung 21: Auswertung der zurückgelegten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest.	70
Abbildung 22: Auswertung der Laktatwerte nach dem 6-Minuten-Gehtest. ....	70
Abbildung 23: Auswertung des Maximalpulses während des 6-Minuten-Gehtests ....	71
Abbildung 24: Auswertung des Durchschnittspulses des 6-Minuten Gehtests .....	72
Abbildung 25: Auswertung der Ergebnisse des MoCA .....	73
Abbildung 26: Auswertung PHQ9 der Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität .....	74

### **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Daten der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte mit der Diagnose einer CrF .....	34
Tabelle 2: Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte mit der Diagnose einer CrF .....	36
Tabelle 3: Daten der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte ohne die Diagnose einer CrF .....	38
Tabelle 4: Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte ohne die Diagnose einer CrF .....	39
Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer psychischen Erkrankung in der Gesamtkohorte .....	40
Tabelle 6: Patientinnen und Patienten mit CrF und einer psychischen Erkrankung .	40
Tabelle 7: Eingangsuntersuchung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität .....	42
Tabelle 8: statistische Auswertung der Korrelation der Werte von FACIT Fatigue und PHQ9 bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF .....	44
Tabelle 9: Korrelationsmatrix .....	45

Tabelle 10: Regressionsmodell FACIT Fatigue als unabhängige Variable .....	45
Tabelle 11: Regressionsmodell zur Korrelation zwischen FACIT-Fatigue und PHQ9 .....	46
Tabelle 12: Korrelation FACIT-Fatigue und GAD7.....	47
Tabelle 13: Korrelationsmatrix vorbekannte psychische Erkrankung.....	49
Tabelle 14: Korrelationsmatrix vorbekannte psychische Erkrankung.....	51
Tabelle 15: Gruppenstatistik FACIT-Fatigue für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF .....	52
Tabelle 16: T-Test FACIT-Fatigue geschlechterspezifisch.....	53
Tabelle 17: Gruppenstatistik: psychisch erkrankte Teilnehmerinnen und Teilnehmer und FACIT Fatigue .....	54
Tabelle 18: T-Test FACIT-Fatigue in den Gruppen psychisch erkrankte und nicht psychisch erkrankte Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit CrF .....	54
Tabelle 19: Gruppenstatistik Raucherinnen und Raucher und FACIT-Fatigue .....	55
Tabelle 20: T -Test Raucherinnen und Raucher und FACIT-Fatigue.....	56
Tabelle 21: Gruppenstatistik Sport und FACIT-Fatigue .....	57
Tabelle 22: T-Test-Sport und FACIT-Fatigue.....	58
Tabelle 23: Abschlussuntersuchung Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität in der Interventionsgruppe .....	65
Tabelle 24: Abschlussuntersuchung der Teilnehmerinnen am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität / Kontrollgruppe.....	66

## Abkürzungsverzeichnis

atyp.	Atypisch
BFI	Brief Fatigue Inventory
bzw.	beziehungsweise
C	Chemotherapie
Ca.	Karzinom
ca.	circa
CML	Chronische myeloische Leukämie
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CrF	Cancer - related Fatigue
EORTC-QLQ-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core-30
ESMO	European Society for Medical Oncology
et. al.	et alii
FACIT F	Functional Assessment of Chronical Illnes Therapy Fatigue
FIBS	Fatigue individuell bewältigen Schulungsmaterial
GAD7	Generalized Anxiety Disorder Scale-7
LASA	Lineare analoge Selbsteinschätzungsskala
m	männlich
mmol/l	Millimol pro Liter
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
n	Teilstichprobe
NA	keine Angabe
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non Hodgkin Lymphom
Nr.	Nummer
OP	Operation
PHQ9	Personal Health Questionnaire 9
R	Radiatio
SF	Short Form
Sign.	Signifikanz
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

## Abstrakt

**Einleitung:** Tumor-assoziierte Fatigue (Cancer related Fatigue = CrF) ist ein multidimensionales Symptom während und nach einer Krebserkrankung bzw. -therapie. Es ist das Symptom der Krebserkrankung, das für die Patientinnen und Patienten als das am meisten belastende beschrieben wird und geht möglicherweise einher mit einem erhöhten Risiko, an einer Depression zu erkranken. Ziel dieser Arbeit war es zum einen, die Prävalenz von Depression bei Patientinnen und Patienten mit CrF zu erfassen und zum anderen die Auswirkungen eines kombinierten Ausdauer- und Krafttraining mit abschließender progressiven Muskelentspannung nach Jacobson auf die verschiedenen Dimensionen der CrF zu untersuchen.

**Methodik:** Im Rahmen einer Sprechstunde für CrF an der Charité Berlin wurden Patientinnen und Patienten nach einer Krebserkrankung mittels Fragebögen unter anderem bezüglich Faktoren und Indikatoren von CrF und Depression untersucht. In einem zweiten Schritt wurde die Durchführbarkeit eines mindestens 12 Wochen dauernden supervidierten Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität evaluiert. Die Effekte des Programms auf die Müdigkeit sowie auf andere Dimensionen der CrF wurden mittels verschiedener Fragebögen (FACIT-Fatigue, BFI, MFIS, MoCA und PHQ9) und 6-Minuten-Gehtest mit Puls- und Laktatmessung zu Beginn und 12 Wochen nach Beginn des Programms gemessen.

**Ergebnisse:** In die Evaluation der Prävalenz und Korrelation von Depression mit CrF wurden 53 Patientinnen und Patienten einbezogen, von denen bei 43 Patientinnen und Patienten eine CrF diagnostiziert wurde. Mit einem Anteil von 69,1 % war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit depressiven Symptomen in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit CrF im Vergleich zu 25 % in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne CrF nach einer Krebserkrankung deutlich erhöht. In der statistischen Auswertung zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den Ergebnissen des PHQ9 und des FACIT-Fatigues.

An der Evaluation der Effekte körperlicher Aktivität auf die verschiedenen Dimensionen der CrF nahmen 7 Patientinnen und Patienten teil, 5 davon in der Interventionsgruppe, 2 in der Kontrollgruppe. Die Teilnahme an diesem Programm beeinflusste alle Dimensionen der CrF positiv.

**Schlussfolgerungen:** Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Stärke der Fatigue und dem Schweregrad von Depression insofern, als dass bei stärkerer Fatigue auch eine größere Depression nachzuweisen war. Dieser Zusammenhang und eine potentielle Assoziation bzw. Überschneidung sollte in einer größeren Patientenpopulation weiter untersucht werden. Ein kombiniertes Ausdauer- und Krafttraining mit abschließender Muskelrelaxation kann eine geeignete Therapieoption für CrF sein. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und Randomisierung sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen.

## **Abstract**

**Introduction:** Cancer related Fatigue (CrF) is a multi-dimensional symptom experienced during and after cancer disease and therapy. Patients describe it as being the most debilitating symptom of cancer, and it can be accompanied by an increased risk of suffering from depression. The objective of this thesis is, firstly, to analyse the prevalence of depression (symptoms of depression) in patients with CrF and, secondly, to examine the impact of strength and endurance training combined with subsequent progressive muscle relaxation, according to Jacobson's techniques, on the various dimensions of CrF.

**Method:** As part of CrF consultations at the Charité Berlin, cancer patients were surveyed, among other things regarding factors and indicators of CrF and depression. In a second step, the feasibility of a supervised sports programme to enhance physical activity lasting at least 12 weeks was evaluated. The effects of the programme on tiredness and on other dimensions of CrF were measured using questionnaires (FACIT-Fatigue, BFI, MFIS, MoCA and PHQ9) and 6-minute walking tests with pulse and lactate measurements, both at the start of the sports programme and after 12 weeks.

**Results:** 53 patients were evaluable for the evaluation of the prevalence of depression and of the correlation between depression and CrF. Of these patients, 43 were diagnosed with CrF. Within the group of patients experiencing CrF after diagnosed with cancer, 69.1 % were identified as having symptoms of depression. This is considerably higher than in the group of patients without CrF, of whom only 25 % were diagnosed with symptoms of depression. The statistical evaluation showed a significant negative correlation between the results of the PHQ9 and of the FACIT-Fatigue.

7 patients were evaluable for the analyses of the effects of physical activity on the various dimensions of CrF, of whom 5 were in the intervention group, and 2 were in the control group. Participation in the programme positively influenced all dimensions of CrF.

**Conclusions:** A statistically significant correlation could be demonstrated between the intensity of the fatigue and the severity of depression, to the extent that there was greater evidence of depression the more intense the fatigue was. This correlation should be further analysed in a larger patient population. Strength and endurance

training combined with subsequent muscle relaxation may be a suitable therapy option for CrF. Further studies are needed with larger numbers of patients and a randomized trial design, in order to confirm the results of this thesis.

# 1. Einleitung

## 1.1 Tumor-assoziierte Fatigue / Cancer related Fatigue (CrF)

### 1.1.1 Hintergrund

Deutschland gehört zu den Ländern Europas mit den höchsten Überlebensraten nach einer Krebserkrankung. Zusätzlich leben an Krebs Erkrankte heute länger als noch vor 30 Jahren (1,2). Dies hat verschiedene Gründe. In den letzten Jahren sind es vor allem die Fortschritte der modernen Krebsbehandlung, mit ihren zielgerichteten Ansätzen und individualisierten Therapiekonzepten sowie die aktuellen Fortschritte in der Immuntherapie, u.a. mittels Checkpoint-Inhibitoren, welche die Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit Tumoren, die bis dato nur schlecht oder gar nicht auf die herkömmliche Therapie ansprachen, wie z.B. das maligne Melanom, deutlich verlängern (3). Auch aufgrund längerer Lebenszeiten nehmen späte Auswirkungen (Spätfolgen) von Krebserkrankungen und Krebsbehandlungen zu, die für betroffene Patientinnen und Patienten in ihrem weiteren Leben sehr belastend sein können. Die Forschung an Spätfolgen von Krebserkrankungen und Krebstherapien gewinnt an Bedeutung. Je mehr man über die Spätfolgen von Krebs weiß, desto besser kann man sie erkennen, behandeln und verhindern – wesentliche Ziele der Langzeitnachsorge (1). Mit zunehmender Anzahl Überlebender von Krebserkrankungen, die zum Teil auch nach kompletter Remission der Tumorerkrankung an den Folgen der Erkrankung oder deren Therapie leiden, steigt somit auch die Zahl derer, die mit den Spätfolgen einer Krebserkrankung konfrontiert werden. Diese können sehr vielschichtig sein. Sie können sowohl Körper und Seele als auch das soziale Umfeld betreffen. So kann es durch die Strahlentherapie und/oder die Chemotherapie zu Schäden an lebenswichtigen Organen wie Herz, Lunge und Nieren kommen, die Fruchtbarkeit kann eingeschränkt, aber auch die Nahrungsaufnahme und die Verdauung können gestört sein. Genau genommen kann fast jede Funktion des Körpers betroffen sein. Auch Angst, Depressionen und chronische Schmerzen können Folge der Diagnose und der Therapie sein (1). Durch die oben genannten Spätfolgen kann es zur Beeinträchtigung des sozialen Umfeldes kommen, Betroffene sind möglicherweise in der Ausübung ihrer Hobbys gehindert, soziale Kontakte reduzieren sich.

Langzeitarbeitsunfähigkeit und ein Verlust des Arbeitsplatzes können neben finanziellen Einbußen ebenso zu einem herabgesetzten Selbstwertgefühl und zur Verschlechterung der psychischen Beeinträchtigungen führen. Eine weitere mögliche Spätfolge ist die Tumor-assoziierte Fatigue = Cancer related Fatigue (CrF). Sie ist ein wesentliches Symptombild, welches im Rahmen vieler Tumorerkrankungen auftritt (4). Untersuchungen zeigen, dass Symptome und Anzeichen der CrF kaum systematisch erfragt werden, obwohl leitliniengemäß ein Screening für alle Patientinnen und Patienten mit Tumorerkrankung vorgeschlagen wird und multimodale Konzepte zur Behandlung untersucht und empfohlen sind (4–6). Dennoch gibt es bis heute wenig standardisierte und erfolgreiche Therapieansätze und die Versorgung der Patientinnen und Patienten, die unter CrF leiden, ist verbesserungswürdig (4). CrF geht einher mit negativem Einfluss auf Lebensqualität, Alltagsaktivitäten, soziale Beziehungen, Arbeitsleben und Stimmung, sie wirkt sich also auf fast jeden Moment des Lebens aus und schränkt die Betroffenen in vielen Bereichen ihres Lebens stark ein (2,7). Dadurch lässt sich möglicherweise erklären, dass die Symptome, die die CrF verursachen kann im Vergleich zu anderen mit der Krebserkrankung oder deren Therapie assoziierten Symptome wie z.B. Übelkeit oder Schmerzen als die am die stärksten belastenden empfunden werden (2). Ebenso gilt mittlerweile als gesichert, dass die CrF mit einem verkürzten rezidiv-freien Überleben und Gesamtüberleben korreliert (7–9). Auch auf die Nachbehandlung scheint die CrF Auswirkungen zu haben: „Dabei kommt der Fatigue eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Compliance der Patienten zu. Bei Patienten, die stark unter Fatigue leiden, findet sich eine reduzierte Bereitschaft oder Fähigkeit sich den notwendigen Behandlungs- und Nachsorgemaßnahmen zu unterziehen. Trotz vielversprechender therapeutischer Möglichkeiten wird Fatigue oft fatalerweise als unbeeinflussbares Begleitphänomen der Erkrankung oder der Tumortherapie hingenommen“ (10). Aktuelle Arbeiten beschäftigen sich weiterhin sowohl mit der Diagnostik und Pathogenese der CrF als auch mit ihren multimodalen Therapiemöglichkeiten, woraus sich die Bedeutung dieses komplexen Krankheitsgeschehens ergibt (4,11–13).

### 1.1.2 Terminologie und Definition

Der Begriff Fatigue kommt ursprünglich aus dem Französischen und Englischen und bedeutet Müdigkeit und Erschöpfung. Innerhalb der Medizin gibt es unterschiedliche

Krankheitsbilder, die mit Müdigkeit einhergehen, vor allem chronische Erkrankungen. Mögliche Ursachen können Herzkreislauferkrankungen wie z.B. Herzinsuffizienz oder arterielle Hypertonie sein, endokrine Störungen wie z.B. Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen, Anämie, Lungen- und Nierenerkrankungen, neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder multiple Sklerose, oder Schlafstörungen. Negative Lebensgewohnheiten wie z.B. übermäßiger Genuss von Alkohol und Nikotin, Übergewicht und fehlende körperliche Betätigung sowie Nebenwirkungen von Medikamenten können zu Müdigkeit führen. Auch psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen können für ein erhöhtes Schlafbedürfnis bzw. für Müdigkeit verantwortlich sein und müssen von der CrF unterschieden werden. Auch wenn es Überschneidungen beider Krankheitsbilder vor allem in den körperlichen Leitsymptomen wie Abgeschlagenheit, Antriebslosigkeit, reduzierte Energie und vermindertes Interesse an Aktivitäten des täglichen Lebens gibt, so unterscheiden sich CrF und Depression vor allem in den psychischen Symptomen wie z.B. Schuldgefühl oder Selbstwertgefühl deutlich (14). Sind oben genannte Ursachen für die Müdigkeit ausgeschlossen und werden weitere Kriterien erfüllt, kann die Diagnose CrF gestellt werden. Hierbei handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose, d.h. die Diagnose wird indirekt gestellt, nachdem andere relevante Erkrankungen als mögliche Ursache für die Fatigue negiert wurden.

Die CrF bedeutet eine außerordentliche Müdigkeit, mangelnde Energiereserven oder ein massiv erhöhtes Ruhebedürfnis, das absolut unverhältnismäßig zu allen kürzlich vorangegangenen Anstrengungen ist (4,15). Die Erschöpfung lässt sich durch normale Erholungsmechanismen nicht beheben. Auch Schlaf führt nicht zur Regeneration. Fatigue lässt sich nicht auf eine Ursache reduzieren, man spricht von einem multifaktoriellen oder auch multikausalen Geschehen (4,7,16).

### 1.1.3 Diagnostik

Zur Diagnostik der CrF werden aktuell die Kriterien nach Cella oder die kanadischen Kriterien herangezogen (17). Um eine CrF nach Cella zu diagnostizieren, müssen folgende Faktoren erfüllt sein:

- 1.) sechs (oder mehr) der folgenden Symptome müssen täglich bzw. fast täglich während einer 2- Wochen-Periode im vergangenen Monat bestehen:

- Müdigkeit, Energiemangel oder unverhältnismäßig gesteigertes Ruhebedürfnis
  - Gefühl der allgemeinen Schwäche oder Gliederschwere
  - Konzentrationsstörungen
  - Mangel an Motivation, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen
  - Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis
  - Erleben des Schlafs als wenig erholsam
  - Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen
  - ausgeprägte emotionale Reaktion auf die Erschöpfung, zum Beispiel Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit
  - Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltags
  - Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
  - nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein
- 2.) Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
  - 3.) Aus Anamnese, körperlicher Untersuchungen oder Laborbefunden geht hervor, dass die Symptome Konsequenzen einer Tumorerkrankung oder ihrer Behandlungen sind.
  - 4.) Die Symptome sind nicht primär Konsequenz einer komorbiden psychiatrischen Störung, beispielsweise einer majoren Depression, einer Somatisierungs- oder somatoformen Störung oder eines Delirs.

Da die CrF eine sogenannte Ausschlussdiagnose ist, sollte keine andere Ursache für die Müdigkeit feststellbar sein. So darf die Fatigue nicht zurückzuführen sein auf

Schlafstörungen wie z.B. ein Schlafapnoesyndrom oder Ein- und/oder Durchschlafstörungen, ebenso sollte vor Diagnosestellung sowohl eine endokrine Funktionsstörung wie ein Hypothyreoidismus oder Hypogonadismus als auch andere Stoffwechselstörungen ausgeschlossen werden. Auch ungewollte Nebenwirkungen von Medikamenten, sowie Infektionen und Elektrolytstörungen müssen abgeklärt werden, genauso wie kardiopulmonale, renale, hepatische und neurologische Funktionsstörungen (6,18).

#### 1.1.4 Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz der CrF unterscheiden sich deutlich innerhalb der bisherigen wissenschaftlichen Publikationen und werden zudem häufig mit einer großen Spannbreite angegeben. So leiden z.B. nach Weber et al. zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose ungefähr 40% der Patientinnen und Patienten an einer CrF, bei Patientinnen und Patienten, die mit Strahlentherapie behandelt werden sind bis zu 90 % und bei Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie sogar bis zu 100% (18). Nach Bower sind während der Tumorthherapie zwischen 25-99% der Patientinnen und Patienten von CrF betroffen, abhängig von der Patientenpopulation, Tumorentität und Therapieform (7). Die Mehrheit der Arbeiten beschreibt ein Auftreten von CrF bei 30% bis 60% der Patientinnen und Patienten (4,7,16,18). Auch nach Ende der Behandlung leiden bis zu 30% der Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission an der Fatigue und ihren Folgen (4,18,19). CrF kann zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten, auch noch Jahre nach Beendigung der Tumorthherapie (7,18,19).

#### 1.1.5 Ätiologie und Klinik

Man unterscheidet körperliche, emotionale und kognitive Dimensionen des Fatigue-Symptom-Komplexes. Körperlich kann sich die Fatigue in starker Müdigkeit, Erschöpfung, Schwäche und Kraftlosigkeit äußern, die Leistungsfähigkeit ist deutlich geringer als vor der Krebserkrankung. Auf emotionaler Ebene können sowohl mangelnder Antrieb, Motivationsprobleme, Interessenverlust als auch Niedergeschlagenheit, Ängste und Frustration auftreten. Kognitive Beeinträchtigungen durch die Fatigue können Konzentrationsprobleme, Gedächtnisprobleme und Denkstörungen beinhalten (18).

Qualitative Studien zeigen, dass sich die Beschwerden sehr unterscheiden (18). So ist es auch möglich, dass die Beschwerden von Tag zu Tag unterschiedlich sind oder aber immer gleichermaßen auftreten. Sie können sowohl belastungsabhängig als auch belastungsunabhängig sein. Trotz der Vielfältigkeit gibt es Beschwerdemuster, die vielen Betroffenen gemeinsam sind. Als erstes zu nennen ist die Müdigkeit, die sich konsequent durch das Leben der Patientinnen und Patienten zieht. Ebenso wie die bei fast allen CrF - Patientinnen und CrF - Patienten stark reduzierte Belastbarkeit, sei es auf körperlicher oder psychischer Ebene, beeinträchtigt sie den Alltag (18). Weitere häufig auftretende Symptome der Tumor-assoziierten Fatigue sind Kraftlosigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit (2). Die der CrF zu Grunde liegenden Pathomechanismen sind bis heute nicht abschließend geklärt. Man nimmt an, dass auch die Genese der Erkrankung multifaktoriell ist. Eine erhöhte Aktivität von den Entzündungsprozess fördernden Zytokinen, Störungen im Cortisoltagprofil (verminderter Abfall nachmittags/abends) sowie in hypothalamischen Regelkreisen und in der zirkadianen Melatoninsekretion und Veränderungen im Metabolismus von Dopamin und Adrenalin werden aktuell als mögliche Ursachen der CrF angenommen (6,18,20). Bower beschreibt neben den oben genannten Ursachen auch eine Dysregulation des vegetativen Nervensystems, Veränderungen im Immun- und Neuroendokrinesystem und eine reduzierte Glukokortikoidrezeptorsensitivität als weitere mögliche Faktoren in der Entstehung einer CrF (7). Wahrscheinlich sind in der Ätiologie der CrF verschiedene physiologische und biochemische Systeme miteinbezogen, welche abhängig von der Tumorart, Stadium der Erkrankung und der Therapie variieren können (4). Insgesamt gehen die Erklärungsmodelle zur Ätiologie der CrF von einem komplexen und multikausalen Geschehen aus (4,7,18).

#### 1.1.6 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren an einer CrF zu erkranken gehören unter anderem eine bereits vor der Krebsbehandlung bestehende Müdigkeit, genetische Faktoren (unter anderem Veränderungen von Genen, die die proinflammatorische Zytokinaktivität regulieren), vorbestehende Depression und Schlafstörungen. Schmerz, Übelkeit und psychische Störungen zählen ebenso zu den Risikofaktoren (18). Außerdem erhöhen körperliche Inaktivität, ein erhöhter Body Mass Index, schlechte Coping Strategien, Stress in frühem Lebensalter und Einsamkeit bzw. soziale Isolation das Risiko, an einer Tumor-assoziierten Fatigue zu erkranken (2).

### 1.1.7 Abgrenzung CrF und Depression

Vergleicht man die Risikofaktoren, an einer CrF zu erkranken mit den Risikofaktoren für die Entstehung einer Depression, so findet man sehr viele Gemeinsamkeiten. Betrachtet man die Symptome der CrF, kann jedes alleine für sich der Start eines Pathomechanismus sein, der die Folgen der Fatigue immer schlimmer werden lassen und schließlich in eine Depression führen kann. So entwickeln Patientinnen und Patienten, die unter chronischer Erschöpfung leiden, nicht selten sekundär ein depressives Syndrom. Gleichmaßen kann eine Depression die Ursache von chronischer Müdigkeit/Erschöpfung und Schlafstörungen sein. Zum Teil sind die Symptome der beiden Krankheitsbilder überlappend und können nicht immer eindeutig voneinander getrennt werden (15). „In nahezu allen Untersuchungen sind Müdigkeits- und Erschöpfungssymptome mit solchen der Depressivität korreliert, was nicht verwundert, weil Ermüdbarkeit und Antriebsmangel zu den Hauptsymptomen depressiver Störungen zählen“ (18). Bei vielen Gemeinsamkeiten kann insofern zwischen Depression und Fatigue unterschieden werden, als dass bei Depressionen vor allem die psychische Ebene betroffen ist und bei CrF vor allem die körperliche Ebene leidet. So sind Leitsymptome der Depression gedrückte Stimmung, Interessen- und Antriebsverlust, wohingegen eine inadäquate Müdigkeit die CrF bestimmt (10). Patientinnen und Patienten, die an Depressionen leiden, haben wenig Antrieb, aktiv zu sein. Im Gegensatz dazu steht der Wunsch der CrF-Patientinnen und CrF-Patienten, etwas zu tun, aber aufgrund mangelnder Energie können sie es nicht (21). Bower beschreibt es folgendermaßen: „Although cancer-related fatigue shares some characteristics with depression, patients experience fatigue as a distinct and central symptom that impairs mood and functional abilities“ (7). Eine aktuelle multizentrische Studie zeigt, dass Krebspatientinnen und Krebspatienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung eine 5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, depressiv zu sein (22). Erklärungsansätze sind folgende: Alleine der Umstand, eine Krebserkrankung diagnostiziert zu bekommen, ist eine sehr ernste, zum Teil lebensbedrohende Situation, die zu einem erhöhten Auftreten von Depressionen führt (22). Außerdem kann eine Depression zudem Symptom eines paraneoplastischen Syndroms sein. So kommt es z.B. bei Pankreastumoren zu einer Veränderung im Tryptophanabbau, was zu Auswirkungen auf den Serotoninstoffwechsel führt und darüber eine Depression auslösen kann (23). Durch

die gleiche Pathophysiologie kann es durch eine Interferontherapie bei Melanomen zu Depressionen kommen (24). Auch in der Therapie der CrF und der Depression findet man einige Übereinstimmungen. Bei beiden Erkrankungen werden unter anderem regelmäßige körperliche Aktivität, Körper- und Geistinterventionen sowie das Einhalten von sogenannten Schlafhygieneregeln und Entspannungstechniken empfohlen.

## 1.2 Therapieoptionen

Im folgenden Abschnitt werden Formen der Therapie der CrF genannt und näher beschrieben.

### 1.2.1 Körperliche Aktivität

Eine wichtige Säule der Therapie der CrF ist körperliche Aktivität. Grundsätzlich kann Bewegung verschiedene Aspekte des physischen, psychischen und psychosozialen Wohlbefindens steigern. So wird z.B. das Körpergefühl verbessert, Müdigkeit und Angstzustände können weniger werden, Kontakte werden geknüpft, die Lebensqualität steigt (25–27). Durch regelmäßiges Ausdauertraining wird die Herzkreislauffunktion verbessert, der Glukose- und Lipidstoffwechsel wird aktiviert, es kommt zu einer Steigerung der Belastbarkeit, das Immunsystem wird gestärkt (26). Der Teufelskreis, der aus Bewegungsmangel, über Schonung zur raschen Erschöpfung und reduzierten Belastbarkeit wieder hin zum Bewegungsmangel führt, kann so durchbrochen werden. Auch durch gezieltes Krafttraining können diese Effekte genutzt werden (4,13,26–29). „Ausdauer- und Krafttraining beugen dem Pathomechanismus aus Bewegungsmangel, Verlust an Kondition und rascher Erschöpfung vor und können allen Patientinnen und Patienten mit CrF empfohlen werden, solange keine Kontraindikationen bestehen“ (18). Ein direkter Zusammenhang zwischen Muskelmasse und Intensität der CrF kann bei Männern nachgewiesen werden, insofern, als dass mit zunehmender Muskelmasse der Schweregrad der Fatigue reduziert wird (13). Auch Dehn-Übungen sollen die CrF reduzieren (25). Allerdings gibt es über die optimale Trainingssteuerung bzw. über Art und Dauer der körperlichen Aktivität zur bestmöglichen Reduzierung der Symptome bei Patientinnen und Patienten mit CrF immer noch keine einheitliche Empfehlung (30). So werden in einigen Untersuchungen bestimmte zu

verbrauchende Kalorienanzahlen empfohlen, andere Studien empfehlen die Trainingssteuerung des aeroben Trainings nach bestimmten Anteilen der maximalen Herzfrequenz (18,30). Aktuelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Intensität des Trainings nicht unbedingt entscheidend für die Reduzierung der Fatigue ist, sondern vielmehr die wöchentliche Frequenz und die Betreuung durch medizinisches Fachpersonal (25). Empfohlen wird derzeit eine Kombination aus aerobem Ausdauer- und Krafttraining (4,6). Für das Ausdauertraining gut geeignete Sportarten sind z.B. Walking, Schwimmen, Radfahren oder Rudern, das Krafttraining lässt sich z.B. als Zirkeltraining oder an Trainingsgeräten durchführen (4,6).

### 1.2.2 Körper- und Geistinterventionen / Achtsamkeit / allgemein gesundheitsförderndes Verhalten

In der multimodalen Therapie der CrF werden Übungseinheiten aus dem Bereich der Körper-Geist-Intervention und der Achtsamkeitsübungen erfolgreich angewandt, ein allgemein gesundheitsförderndes Verhalten ist ebenfalls hilfreich (4). Einfache und vor allem auch selbstständig und ohne weitere Hilfe anzuwendende Maßnahmen wie z.B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, verschiedene Meditationstechniken oder Yoga können helfen, Symptome der Fatigue zu lindern und die Lebensqualität zu steigern (18,31,32). Unter die Aspekte Achtsamkeit und allgemein gesundheitsförderndes Verhalten fallen z.B. das Führen eines Energietagebuches, das Achten auf eine gute Schlafhygiene und eine ausgewogene Ernährung.

### 1.2.3 Fatigue individuell bewältigen Schulungsmanual = FIBS

Fatigue individuell bewältigen (FIBS) ist ein interaktives Gruppenprogramm, welches für Krebspatientinnen und Krebspatienten, die nach Abschluss der Therapie unter einer CrF leiden, entwickelt wurde. FIBS ist ein evaluiertes Schulungsmanual und beinhaltet klassischerweise 6 Module mit den Inhalten: Formen der Fatigue, Ursachen und Behandlung der Fatigue, Zeit- und Energiemanagement, gesunder Schlaf und Genuss, bewusster Umgang mit Gefühlen und individuelle Alltagsgestaltung. Das Hauptziel von FIBS liegt in der Reduktion der CrF und der Optimierung des täglichen Lebens mit CrF. Die in den einzelnen Modulen angewandten Techniken und Strategien orientieren sich an der Verhaltenstherapie.

Die multimodale Therapie der CrF wird auch hier betont: „Krebsbedingte Fatigue kann nicht einfach durch eine Tablette geheilt werden. Entscheidend bei der Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit krebsbedingter Fatigue sind die Mitarbeit der Patienten und das aktive Übernehmen von Selbstverantwortung. Erst in Kombination von Informationen, Unterstützung, Schulung und Beratung von Krebspatienten durch Ärzte, Pflegekräfte, Psychologen und weiterer Fachkräfte im Gesundheitswesen auf der einen und von aktiver Mitarbeit der betroffenen Patienten auf der anderen Seite ist ein guter Erfolg in der Linderung der Fatigue möglich“ (33).

#### 1.2.4 Medikamentöse Intervention

In der medikamentösen Therapie der CrF werden unterschiedliche Medikamente genutzt. So kommen z.B. Psychostimulanzien, wie Methylphenidat oder Modafinil zur Anwendung. Ihre Wirkung besteht u.a. in der Steigerung von Konzentrations- und Leistungsfähigkeit und in der Förderung von Wachheit. Allerdings sind die Empfehlungen unterschiedlich, abhängig vom aktuellen Krankheitsstadium und auch diesbezüglich nicht einheitlich. Für Patientinnen und Patienten mit CrF nach Beendigung der Tumorthherapie empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aktuell keine Therapie mit Modafinil, eine Therapie mit Methylphenidat kann laut NCCN erwogen werden (34). Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt ebenfalls aktuell keine medikamentöse der CrF mit Modafinil für Patientinnen und Patienten mit CrF nach Beendigung der Tumorthherapie, zur Therapie mit Methylphenidat besteht kein gemeinsamer Konsens (4,35). Auch ein Einsatz von antidepressiv wirkenden Medikamenten wie z.B. dem selektiven Serotonin Wiederaufnahme Hemmer Paroxetin wurde untersucht. Es gibt jedoch keine Empfehlung zur Behandlung der CrF mit antidepressiv wirkenden Medikamenten, weder von der ESMO noch von der NCCN (4,34). Ein weiterer untersuchter Wirkstoff ist Ginseng, welcher als traditionelles Mittel gegen Erschöpfungszustände aller Art gilt. In klinischen Studien wurden sowohl der amerikanische als auch der asiatische Ginseng auf ihre Wirksamkeit gegen CrF untersucht. Barton et al. empfehlen die Einnahme von 2000 mg amerikanischem Ginseng täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen (36). Ginseng kann sowohl den Insulinspiegel senken als auch Hormonrezeptoren anregen, aus diesen Gründen wird Diabetikerinnen und Diabetikern und Brustkrebspatientinnen von der Einnahme abgeraten. Die ESMO kann zur Empfehlung des amerikanischen Ginsengs keinen

Konsens finden (4). Eine weitere Alternative der medikamentösen Therapie ist Guarana, dessen Hauptwirkstoff Koffein ist. Seine Wirksamkeit ist vor allem bei Brustkrebspatientinnen und unter laufender Chemotherapie untersucht worden (37,38). Allerdings empfehlen weder die ESMO noch die NCCN eine Therapie der CrF mit Guarana (4,34). Für Patientinnen und Patienten, die in einer Palliativsituation unter CrF leiden, kommen weitere Behandlungsoptionen in Betracht. Kortikosteroide steigern die Lebensqualität, eine Wirkung auf die CrF ist nicht eindeutig belegbar. Der Einsatz von Kortikosteroiden sollte ausschließlich für kurze Zeit erfolgen, um die ungewollten Wirkungen wie z.B. Immunsuppression und Zunahme der Kachexie durch Insulinresistenz zu vermeiden (4). Für den kurzzeitigen Einsatz von Kortison bei Palliativpatientinnen und Palliativpatienten gibt es eine eindeutige Empfehlung sowohl von der NCCN als auch von der ESMO (4,34).

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die nähere Phänotypisierung und Charakterisierung des CrF-Symptomkomplexes bei einer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen, die zum Zeitpunkt der Erhebung keine nachweisbare Tumorerkrankung hatten und deren letzte tumorspezifische Therapie mehr als 6 Monate zurücklag. Die wesentlichen Fragestellungen dieser Arbeit waren:

1) Wie hoch ist die Prävalenz von Depressionen bei Patientinnen und Patienten mit CrF?

Wie hoch ist die Rate von Depression in einer Gruppe, die seit mindestens sechs Monaten tumorfrei ist und nicht mehr therapiert wird, aber an einer schwerwiegenden Folge der Erkrankung oder deren Therapie leidet, nämlich der CrF? Ziel der vorliegenden Arbeit war es primär, die Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Depression innerhalb einer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit CrF zu erfassen.

2) Zusätzlich sollte untersucht werden, inwieweit körperliche Aktivität die Symptome einer CrF mindern kann?

Insbesondere sollte der Frage nachgegangen werden, welche Auswirkungen ein kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining mit anschließender Entspannung auf die verschiedenen Dimensionen der CrF hat.

Folgende Hypothese sollte im Kontext dieser Arbeit überprüft werden:

Depression tritt bei Patientinnen und Patienten mit einer CrF häufiger auf als bei Patientinnen und Patienten ohne eine CrF nach Krebserkrankung und die Kombination von moderatem Ausdauer- und Krafttraining mit progressiver Muskelrelaxation nach Jacobson reduziert signifikant die verschiedenen Dimensionen der CrF.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Evaluation der Fragebögen**

Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten erfolgte vom 01.06.2016 bis zum 01.06.2017 über die neu an der Charité Berlin eingeführte Tumorfatigue-Sprechstunde, welche regelmäßig wechselnd am Campus Virchow Klinikum und am Campus Benjamin Franklin (CBF) stattfand.

##### **3.1.1 Einschlusskriterien für die Evaluation der Fragebögen**

In die Studie einbezogen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem Verdacht auf CrF. Es durfte keine aktive Tumorerkrankung vorliegen und die letzte Therapie musste mindestens sechs Monate zurückliegen mit Ausnahme von Hormonrezeptormodulatoren und Aromatasehemmern bei Mamma-Karzinom oder Hormontherapie bei Prostata-Karzinom. Der Studieneinschluss erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung. Das Konzept der Studie wurde der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorgelegt und vor Beginn der Studie lag ein positives Votum (Antragsnummer EA4/03714) vor.

##### **3.1.2 Ausschlusskriterien für die Evaluation der Fragebögen**

Ausgeschlossen waren minderjährige Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit aktiver Tumorerkrankung oder unter fortgesetzter Tumorspezifischer Therapie.

##### **3.1.3 Evaluation von Tumor-assoziiertes Fatigue, Depression, psychischer Erkrankung, Status Raucherinnen und Raucher, Status sportliche Aktivität**

Im Rahmen der von der Berliner Krebsgesellschaft geförderten und neu an der Charité Berlin eingeführten Sprechstunde für Patientinnen und Patienten mit CrF wurden systematisch Patientinnen und Patienten evaluiert, die unter CrF leiden. Das langfristige Ziel dieses Projektes war der Aufbau diagnostischer und therapeutischer

Konzepte für Patientinnen und Patienten mit CrF. Zunächst wurden die Patientinnen und Patienten in mehreren Querschnittsfragebögen bezüglich ihrer Krankengeschichte, ihres Allgemeinzustandes, wesentlicher Symptome und ihrer psychosozialen Probleme befragt. Ebenso abgefragt wurden Nikotinkonsum, Sportverhalten und psychische Erkrankungen. Bei Unklarheiten wurden Nachfragen per E-Mail gestellt. Mit Einverständnis der Patientinnen und Patienten wurden medizinische Daten (Diagnose, Tumorstadium/Metastasierung) der Patientenakten entnommen. Die Fragebögen beinhalteten auch Aspekte der Soziodemografie (Alter, Bildungsstand, Berufstätigkeit, Einkommen). Im Vorfeld der Sprechstunde wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Dazu zählten:

### ***Kanadische Klinische Kriterien für das Chronische Fatigue Syndrom***

Es handelt sich hierbei um einen Fragebogen, welcher vor allem zur Diagnosestellung des Chronischen Fatigue Syndroms genutzt wird. Er beinhaltet u.a. Fragen nach Zustandsverschlechterung nach Belastung, Schlafstörungen, Schmerzen, neurologischen/kognitiven Manifestationen, autonomen bzw. neuroendokrinen/immunologischen Dysfunktionen und eine Frage nach der Dauer der Erkrankung (39).

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

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein mehrdimensionaler Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 30 Fragen, die Auswertung der einzelnen Fragen umfasst fünf funktionale Skalen (physisch, funktional, kognitiv, emotional und sozial), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und eine Skala für Gesundheit und Lebensqualität. Jede Frage hat eine Spannbreite von 0-100, eine hohe Punktzahl ist mit einer hohen Funktionsfähigkeit oder einer hohen Lebensqualität bzw. einem hohen Maß an Symptomen assoziiert (40). Er ist valide und aussagekräftig, allerdings auch sehr umfangreich und komplex in der Auswertung (41,42). Die europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs stellt zur Auswertung des Fragebogens ein Handbuch mit Referenzwerten zur Verfügung (43).

### ***Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue (FACIT-Fatigue)***

Die FACIT-Fatigue Skala ist eine von vielen verschiedenen FACIT-Skalen, die Teil einer Sammlung von Fragebögen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität sind, die

auf die Behandlung chronischer Erkrankungen abzielen und als The FACIT Measurement System bezeichnet werden.

Sie ist ein kurzer, einfach zu handhabender Fragebogen mit 13 Fragen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von chronisch kranken Menschen (44,45). Sie misst die Ermüdung einer Person während ihrer täglichen Aktivitäten in der vergangenen Woche. Der Ermüdungsgrad wird auf einer Fünf-Punkte-Likert-Skala gemessen (0 = gar nicht bis 4 = sehr ermüdet). Zur Auswertung werden die Antworten der Fragen 1 bis 6 und 9 bis 13 von 4 abgezogen und die Antworten der Fragen 7 und 8 zu 0 addiert, sodass Ergebnisse zwischen 0 und 52 Punkten möglich sind (46). Je höher die Werte, desto niedriger die Fatigue. Bei Werten kleiner 34 wird von einer manifesten Fatigue gesprochen (47,48).

### ***ICD-10 Kriterien für Tumor-assoziierte Fatigue***

Siehe 1.1.3

### ***Personal Health Questionnaire 9 (PHQ9)***

Der PHQ9 ist ein Fragebogen mit 9 Elementen aus dem Patientengesundheitsfragebogen (PHQ). Er kann kategorial ausgewertet werden, wodurch die Diagnosestellung einer Major Depression gemäß dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders möglich ist. Mit Hilfe des Summenwertes der einzelnen Fragen kann eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung getroffen werden. Hierbei werden den Antwortkategorien Werte von 0 (überhaupt nicht) bis 3 (beinahe jeden Tag) zugewiesen. Somit ist der PHQ9 sowohl zur Diagnose von depressiven Störungen als auch zur zuverlässigen Einteilung des Schweregrades der Depression geeignet. Diese Eigenschaften sowie seine Kürze machen den PHQ9 zu einem nützlichen, aussagefähigen und vor allem einfach anwendbaren Fragebogen (49). Eingeteilt werden kann der Schweregrad der Depression (minimal 0 bis 4 Punkte, mild 5 bis 9 Punkte, mittel 10 bis 14 Punkte, mäßig schwer 15 bis 19 Punkte und schwer 20 bis 27 Punkte) bzw. das Vorliegen einer Depression (10 Punkte und mehr bedeutet, depressiv zu sein) (22).

### ***Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD7)***

Der GAD7 ist ein 7-teiliger Fragebogen zur Beurteilung von generalisierten Angststörungen. Es wird die Häufigkeit des Auftretens verschiedener Symptome abgefragt. Jede Frage hat 4 Antwortmöglichkeiten und wird mit Punkten zwischen von 0 bis 3 bewertet. Insgesamt ergeben sich Werte zwischen 0 und 21, wobei man bei Werten zwischen 0 und 4 von einer minimalen, bei Werten zwischen 5 und 9 von

einer mild ausgeprägten, bei Werten zwischen 10 und 14 von einer mittelgradig ausgeprägten und bei Werten von 15 und mehr von einer schwer ausgeprägten Angstsymptomatik ausgeht. Der GAD7 gilt als Standard Messinstrument, ist einfach und schnell durchführbar, valide und effizient (50,51).

### ***Lineare analoge Selbsteinschätzungsskala (LASA) Müdigkeit***

Die lineare analoge Selbsteinschätzungsskala ist eine Skala von 1 bis 10, wobei 1 keine und 10 stärkste Müdigkeit bedeutet. Die Einschätzung bezieht sich auf die vergangenen zwei Tage. Bei Werten größer als 3 wird eine weitere diagnostische Abklärung empfohlen (15). Die LASA ist einfach anwendbar, zuverlässig und valide (52).

### ***Distress-Thermometer***

Das NCCN-Distress-Thermometer ist vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) entwickelt worden, um psychosozialer Belastungen bei onkologischen Patientinnen und Patienten zu überprüfen. Es besteht aus einer Skala von 0 bis 10 wobei 0 gar keine Belastung und 10 extreme Belastung bedeutet. Ab einem Wert von 5 gilt eine Patientin bzw. ein Patienten auffällig belastet. Die Einschätzung bezieht sich auf die vergangene Woche. Das Distress Thermometer ist einfach und schnell durchführbar und als Überprüfungswerkzeug gut geeignet (53).

### ***SF-36***

Der SF-36 ist ein 36-teiliger Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er ist einfach auszufüllen, zuverlässig und valide (54).

### ***Chalder -Müdigkeits-Skala***

Die Chalder-Müdigkeits-Skala ist eine 11-teilige Skala zur Beurteilung von Müdigkeit. Sie ist zuverlässig und gültig und besitzt ein hohes Ausmaß an interner Konsistenz (55).

### ***Karnofsky-Index***

Der Karnofsky-Index ist eine weit verbreitete Methode zur Beurteilung des funktionellen Status eines Patientinnen und Patienten. Er beschreibt den Status als eine 11 Punkte Skala, die mit Prozentwerten von 100 % (keine Symptome, keine Beschwerden) bis 0 % (Tod) korreliert (56).

## 3.2 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Im Rahmen der Erstvorstellung wurde den Patientinnen und Patienten die Teilnahme an einer CrF-Informationsveranstaltung angeboten, welche im Zeitraum vom 29.08.2016 bis 17.07.2017 monatlich stattfanden. In den Informationsveranstaltungen wurde unter anderem auch über körperliche Aktivität als Teil der Therapie der CrF referiert und eine Teilnahme an einem Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität angeboten.

### 3.2.1 Einschlusskriterien für die Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität

An diesem Programm teilnehmen konnten erwachsene Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer CrF. Es durfte keine aktive Tumorerkrankung vorliegen und die letzte Therapie musste mindestens sechs Monate zurückliegen mit Ausnahme von Hormonrezeptormodulatoren und Aromatasehemmern bei Mamma-Karzinom oder Hormontherapie bei Prostata-Karzinom. Der Studieneinschluss erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung.

### 3.2.2 Ausschlusskriterien für die Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Dauerhafte Ausschlusskriterien für die Teilnahme am Programm waren dekompenzierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Anämie, schwere Osteoporose sowie Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen. Außerdem unzureichend behandelte Begleiterkrankungen wie z.B. koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder arterielle Hypertonie. Vorrübergehende Ausschlusskriterien waren akute Infektion, Fieber  $> 38^{\circ}\text{C}$  und Schmerzen.

### 3.2.3 Pilot – Interventionsprogramm zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Tumor-assoziierte Fatigue diagnostiziert wurde, fand monatlich eine Informationsveranstaltung über CrF, Ursachen und mögliche Behandlungsansätze statt. Im Rahmen dieser Informationsveranstaltung wurde allen Patientinnen und Patienten unter anderem angeboten, an einem supervidierten Programm teilzunehmen, um die Effekte von körperlicher Aktivität im Sinne von aerobem Ausdauertraining mittels Walking, Krafttraining mittels Zirkeltraining und Entspannung mittels progressiver Muskelrelaxation nach Jacobson als mögliche Therapie der Tumor-assoziierten Fatigue zu beurteilen. Verglichen wurden Patientinnen und Patienten, die regelmäßig 1-2 mal in der Woche zwölf Wochen lang an einer 80-minütigen gemeinsamen Trainingseinheit teilnahmen mit Patientinnen und Patienten, die an keinem Training teilnahmen. Durch den zeitlich versetzten Einschluss der Teilnehmerinnen und Teilnehmer führten wir das Training in einer offenen Trainingsgruppe zweimal wöchentlich dienstags und freitags vormittags am CBF durch. Die Kontrollgruppe der nicht Trainierenden wurde gebeten, ihre bis dato gewohnte Strategien, der Fatigue entgegenzuwirken, beizubehalten. Zu Beginn der Evaluation wurden mittels Fragebögen und 6-Minuten-Gehtest mit Laktat- und Pulsmessung die Daten zur Einschätzung der Ausgangssituation erfasst (Baseline), ebenso wurden mindestens 12 Wochen (Endline) später erneut gleichermaßen Daten erhoben. Für die Teilnahme am Programm wurden persönlich Termine zur Eingangsuntersuchung vereinbart. Sieben Patientinnen und Patienten nahmen an der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung (6-Minuten-Gehtest, Laktat- und Pulsmessung sowie Ausfüllen der Fragebögen) teil.

Das Zirkeltraining und die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson fand in den Räumlichkeiten der physikalischen Therapie am CBF statt, das Walking startete direkt am Klinikum, führte zum Teltowkanal und wieder zurück zum Klinikum. Allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die nach Abschluss der Studie supervidiert trainieren wollten, stand es offen, das Training weiterhin zu besuchen.

### 3.2.3.1 Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Ein angeleitetes Training wurde 2-mal in der Woche angeboten. Abwechselnd wurden Walking und Zirkeltraining durchgeführt und nach jeder Trainingseinheit fand eine progressive Muskelentspannung nach Jacobson statt.

Im Folgenden wird auf die durchgeführten Maßnahmen eingegangen.

### 3.2.3.2 Walking und Zirkeltraining

Das Walking dauerte ungefähr 50 Minuten, hierbei wurde eine Strecke von ungefähr 3,5 km zurückgelegt. Während des Walkings wurde die Herzfrequenz mittels der Pulsuhr Polar M430, welche den Puls direkt am Handgelenk misst, kontrolliert, sodass die maximale Herzfrequenz nach Lagerstrom (220 minus  $\frac{2}{3}$  des Lebensalters bei nicht kraftorientierten Ausdauersportarten) nicht überschritten wurde (18).

Das einmal wöchentlich für ungefähr 60 Minuten durchgeführte Zirkeltraining wurde aus dem Patientenratgeber "Fitness trotz Fatigue" der deutschen Fatigue Gesellschaft übernommen (57). Das Training beinhaltet insgesamt neun Kräftigungsübungen und neun Dehnungen für den ganzen Körper. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden während der Ausführung der Übungen angeleitet und korrigiert. Die Anzahl der Wiederholungen und die Anzahl der Serien wurden tagesformabhängig gewählt. Die Dehnungen wurden statisch gehalten.

### 3.2.3.4 Progressive Muskelentspannung nach Jacobson

Nach jeder Trainingseinheit fand eine Muskelentspannung nach Jacobson statt. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer befanden sich in einer bequemen Position in Rückenlage, die Anleitung wurde der Homepage der Biestal Klinik entnommen. Es handelt sich hierbei um die lange Version der progressiven Muskelentspannung, welche vorgelesen wurde (58). Die Dauer einer jeden Einheit betrug ungefähr 12 Minuten.

### 3.2.3.5 Messinstrumente der Eingangs- und Ausgangsuntersuchung

#### **6-Minuten-Gehtest**

Der 6-Minuten-Gehtest ist geeignet zur Untersuchung der Ausdauerleistungsfähigkeit (59). Er erlaubt eine Aussage über die gelaufene Wegstrecke sowie über die Maximal- und Durchschnittsgeschwindigkeit. Der Test ist im Vergleich zur Spiroergometrie einfach durchführbar und kostengünstig. Außerdem sind seine sehr gute Reproduzierbarkeit und seine geringe intraindividuelle Varianz von  $< 5\%$  von sehr großem Vorteil (60).

### **Laktat**

Laktat ist ein Salz der Milchsäure, ein Stoffwechselprodukt, welches im Blut nachweisbar ist und sich gut zur Beurteilung von Ausdauerleistung eignet. Reicht der während des Trainings aufgenommene Sauerstoff nicht mehr aus, um die Muskulatur mit ausreichend Energie in Form von Adenosintriphosphat zu versorgen, entsteht Laktat. Auch im Ruhezustand bildet der Körper Laktat. Bildung und Abbau halten den Laktatwert im Blut auf einem konstanten Wert, bis der Körper die benötigte Energie über den anaeroben Energiestoffwechsel gewinnen muss. Im Ruhezustand beträgt der Laktatwert im Blut zwischen 1 und 1,8 mmol/l, der Übergang zwischen aeroben und anaeroben Energiestoffwechsel liegt nach Mader bei ca. 4 mmol/l. In der Sportwissenschaft wird Laktat zur optimalen Trainingssteuerung genutzt. Arbeiten, die sich mit körperlicher Aktivität und Tumor-assoziiertes Fatigue beschäftigen, nutzen Laktatmessungen zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit (27,61). In der vorliegenden Arbeit werden die erhobenen Laktatwerte ebenso genutzt.

### **Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)**

Das Montreal-Cognitive-Assessment ist ein ungefähr 10 Minuten dauernder Test, welcher sich zur Untersuchung milder kognitiver Einschränkungen eignet und verschiedene Dimensionen der kognitiven Funktion abfragt. So werden unter anderem das Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Konzentration, das Arbeitsgedächtnis, das räumliche Vorstellungsvermögen, die exekutiven Funktionen, die Sprache und die örtliche und zeitliche Orientierung beurteilt (62).

Maximal können 30 Punkte erreicht werden, Ergebnisse unter 25 Punkte weisen auf kognitive Einschränkungen hin. Sowohl die Validität als auch die Reliabilität des Tests sind untersucht (62,63).

Das Montreal-Cognitive-Assessment ist einfach anwendbar (64).

### **Modified-Fatigue-Impact-Scale (MFIS)**

Die MFIS ist eine modifizierte Version der 40-teiligen Fatigue Impact Scale (FIS) und ein 21-teiliger Fragebogen, mit dessen Hilfe sowohl eine umfassende Bewertung der Auswirkungen von Müdigkeit als auch eine multidimensionale Bewertung mittels dreier Subskalen (physisch, kognitiv und psychosozial) möglich ist. Die MFIS ist gut reproduzierbar und zeigt eine moderate Korrelation zur Fatigue Severity Scale (65).

Je höher der Gesamtwert (maximale Punktzahl bei Werten von 0 bis 4 ist 84), desto höher wird die Lebensqualität bewertet. Als Grenzwert für Müdigkeit wird ein Wert von 38 angegeben (65,66).

### ***Brief-Fatigue-Inventory (BFI)***

Der BFI ist ein 9-teiliger Fragebogen, jede Frage kann mit Werten zwischen 0 und 10 beantwortet werden. Der BFI ist zuverlässig und valide. Er ermöglicht die Einteilung der Müdigkeit in schwer (7 bis 10) und nicht schwer (kleiner als 7) und ist einfach anwendbar (67).

### ***FACIT-Fatigue***

Siehe 3.2

### ***PHQ9***

Siehe 3.2

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

#### 4.1.1 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Evaluation der Fragebögen

Im Zeitraum vom 01.06.2016 bis zum 01.06.2017 wurden im Rahmen der Sprechstunde für CrF 86 Patientinnen und Patienten gesehen und untersucht. Dreiundfünfzig Patientinnen und Patienten erklären sich bereit, ihre Daten für die Evaluation zur Verfügung zu stellen und unterschrieben die dazu benötigte Einverständniserklärung. Von diesen Patientinnen und Patienten erfüllten 43 Patientinnen und Patienten die Kriterien einer CrF nach Cella (17). Zehn Patientinnen und Patienten erfüllten die Diagnosekriterien nicht.

#### 4.1.2 Datenerhebung aus den Fragebögen

Die Gesamtkohorte bestand aus 20 männlichen (37,7%) und 33 weiblichen (62,3%) Teilnehmern, das Alter der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern lag zwischen 19 und 74 Jahren (Mittelwert 55 Jahre). 62,7% der weiblichen Studienteilnehmer waren an gynäkologischen Tumoren (Mamma-, Ovarial-, Cervix- oder Endometrium-Karzinom) erkrankt, der Anteil der männlichen Studienteilnehmer, die an einem Hoden- oder Prostata-Karzinom erkrankt waren, lag bei 36,8%. Die weiteren Tumorentitäten, an denen die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer erkrankt waren, waren heterogen.

##### 4.1.2.1 Daten und Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und Patienten mit CrF

Die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit CrF (Gruppe 1) bestand aus 14 Männern (32,6%) und 29 Frauen (67,4%), das Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer lag zwischen 19 und 73 Jahren (Mittelwert 53 Jahre), der Anteil der Patientinnen, die an gynäkologischen Tumorerkrankungen erkrankt waren ist mit 63,3% vergleichbar mit dem Anteil in der Gesamtkohorte. Unter den Männern, die an einem Prostata- oder Hoden-Karzinom erkrankt waren, war der Anteil im Vergleich

mit der Gesamtkohorte mit 46,2% fast um 10% erhöht. Die weiteren Tumorentitäten waren auch in dieser Gruppe heterogen. 69,1% der Patientinnen und Patienten mit einer CrF erfüllten zusätzlich die Kriterien einer Depression (PHQ9  $\geq$  10) und 45,2% die Kriterien einer mittelgradig bis schwer ausgeprägten Angstsymptomatik (GAD7  $\geq$  10). Tabelle 1 zeigt die Daten der Patientinnen und Patienten mit CrF.

Tabelle 1: Daten der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte mit der Diagnose einer CrF

Nr.	Geschlecht	Alter bei Studienein-schluss	Tumorentität	Erstdiag-nose	Therapieart	Abstand letzte Therapie Studienein-schluss	Raucher	Sport	psychische Erkrankung
1	w	19 Jahre	Hodgkin Lymphom	2014	C/R	15 Monate	nein	nein	ja
3	w	58 Jahre	Mamma Ca.	2015	OP/R/Letrozol	11 Monate	nein	ja	ja
4	w	61 Jahre	Mamma Ca.	2007	OP/C/Letrozol/ Tamoxifen	91 Monate	nein	ja	nein
8	w	45 Jahre	Cervix Ca.	2005	OP	103 Monate	nein	ja	nein
9	w	53 Jahre	Kolon Ca.	2010	OP	73 Monate	nein	nein	ja
12	m	62 Jahre	atyp. CML und retroperitoneales Liposarkom	2007 und 2014	allogene Stammzell-transplantation/OP	99 Monate/ 26 Monate	nein	nein	nein
13	w	58 Jahre	Mamma Ca.	2010	OP/C/R/Herceptin	61 Monate	nein	nein	ja
16	w	54 Jahre	Rectum Ca.	2009	OP/C/R/Antikörper	7 Monate	nein	ja	nein
20	m	58 Jahre	NHL Hoden	2012	OP/C/R/Antikörper	37 Monate	ja	ja	ja
23	w	73 Jahre	Mamma Ca.	2001	OP/C/R/Letrozol/ Tamoxifen	38 Monate	nein	nein	ja
24	m	55 Jahre	Hoden Ca., MDS-SZT	2001	OP/C/allogene Stammzell-transplantation	82 Monate	nein	ja	nein
27	w	54 Jahre	Mamma Ca.	2013	OP/C/R/Herceptin	31 Monate	nein	nein	NA
32	m	52 Jahre	Tonsillen Ca..	2012	OP/C/R	50 Monate	ja	nein	NA
33	w	39 Jahre	Meningeom	2015	OP	18 Monate	ja	nein	ja
34	w	52 Jahre	Mamma Ca.	2011	OP/C/R	56 Monate	nein	ja	ja
35	m	71 Jahre	Prostata Ca.	2015	OP	19 Monate	nein	nein	NA
37	w	62 Jahre	Mamma Ca.	2007	OP/R/Tamoxifen	22 Monate	nein	ja	ja
38	w	60 Jahre	Mamma Ca.	2005	OP/R/ Letrozol und Examistan	41 Monate	nein	ja	nein
44	w	45 Jahre	Mamma Ca.	2012	OP/C/R	40 Monate	nein	ja	nein
48	w	61 Jahre	Mamma Ca.	2007	OP/C/R/Letrozol	111 Monate	nein	ja	ja
50	m	27 Jahre	Hoden Ca.	2009	OP/C	47 Monate	NA	nein	ja
54	w	50 Jahre	Mamma Ca.	2010	OP/R	71 Monate	nein	nein	nein
55	m	44 Jahre	Hoden Ca.	2012	OP/R/ C	57 Monate	ja	nein	ja
56	m	58 Jahre	Bronchial Ca.	2008	C/R	101 Monate	nein	ja	ja
57	w	43 Jahre	Mamma Ca.	2014	OP/Radiatio/ Tamoxifen	23 Monate	nein	ja	ja
59	m	61 Jahre	Rektum Ca.	2011	OP/R/C	mind.48 Monate	nein	ja	NA
61	m	42 Jahre	Hoden Ca.	2012	OP	49 Monate	nein	ja	nein

Nr.	Geschlecht	Alter bei Studieneinschluss	Tumorentität	Erstdiagnose	Therapieart	Abstand letzte Therapie Studieneinschluss	Raucher	Sport	psychische Erkrankung
63	m	43 Jahre	Kolon Ca.	2010	OP/C	84 Monate	nein	ja	ja
64	w	57 Jahre	Cervix Ca.	2015	OP/C/R	13 Monate	nein	nein	ja
65	w	47 Jahre	Mamma Ca.	2015	OP/C/R/Tamoxifen	6 Monate	nein	ja	nein
68	m	48 Jahre	B-NHL Magen	1987	OP/C	216 Monate	nein	nein	ja
69	m	26 Jahre	Germinom	2014	OP/C	21 Monate	nein	ja	ja
70	w	68 Jahre	Nierenzell Ca./malignes Melanom	2004/2014	OP	6 Monate	nein	ja	nein
71	w	58 Jahre	Endometrium Ca.	2013	OP	41 Monate	nein	ja	ja
74	w	62 Jahre	B-NHL	2014	C	26 Monate	nein	ja	NA
75	w	44 Jahre	Mamma Ca.	2014	OP/C/Herceptin	19 Monate	nein	nein	ja
76	w	53 Jahre	Kolon Ca.	2015	OP/C	15 Monate	nein	ja	NA
77	w	59 Jahre	B-Zell-Lymphom	2013	C/Antikörper	39 Monate	nein	ja	NA
79	w	46 Jahre	Teratom	1981	OP/R/C	363 Monate	nein	ja	ja
83	w	53 Jahre	Mamma Ca.	2009	OP/C/R	88 Monate	nein	ja	ja
85	m	53 Jahre	B-CLL	2002	C	167 Monate	nein	ja	nein
86	w	53 Jahre	follikuläres Lymphom	1993	C/R/Antikörper	14 Monate	ja	nein	ja
87	w	52 Jahre	Cervix Ca.	2013	OP	16 Monate	NA	NA	nein

Nr.=Nummer, m=männlich,w=weiblich, Ca.=Karzinom, NHL=Non Hodgkin Lymphom, CLL=chronische lymphatische Leukämie, atyp.=atypisch, CML=chronische myeloische Leukämie, OP=Operation, R=Radiatio, C=Chemotherapie, NA=keine Angabe.

Tabelle 2 zeigt die Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und Patienten mit einer CrF.

Tabelle 2: Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte mit der Diagnose einer CrF

Nr.	FACIT F	PHQ 9	GAD 7	Distress Thermometer	LASA	Kar-nofsky Index	EORTC QLQ - C 30 gesamt	EORTC körperliche Funktion	EORTC Rollen-funktion	EORTC emotio-nale Funktion	EORTC soziale Funktion	EORTC Müdig-keit Fatigue	EORTC Schlaflo-sigkeit	EORTC Appetit-losigkeit	EORTC finanzielle Schwierig-keiten
1	NA	NA	NA	9,00	9,00	70,00	2,87	40,00	0,00	25,00	16,67	100,00	66,67	33,33	66,67
3	NA	11,00	15,00	8,00	8,00	70,00	2,47	46,67	16,67	50,00	3,50	100,00	66,67	0,00	33,33
4	11,00	7,00	5,00	7,00	8,00	60,00	2,97	40,00	0,00	0,00	4,00	100,00	100,00	33,33	0,00
8	22,00	14,00	16,00	7,00	8,00	80,00	2,47	80,00	16,67	66,67	3,50	77,78	33,33	0,00	100,00
9	4,00	22,00	20,00	8,00	8,00	50,00	3,37	26,67	0,00	8,33	4,00	100,00	100,00	0,00	100,00
12	13,00	7,00	3,00	8,00	9,00	60,00	2,77	33,33	0,00	41,67	4,00	88,89	66,67	33,33	66,67
13	22,00	9,00	3,00	4,00	4,00	60,00	2,23	66,67	33,33	58,33	3,00	77,78	0,00	0,00	0,00
16	27,00	7,00	0,00	3,00	7,00	80,00	2,60	60,00	0,00	83,33	4,00	100,00	33,33	33,33	0,00
20	9,00	15,00	6,00	8,00	7,00	70,00	2,40	53,33	33,33	66,67	3,00	88,89	0,00	33,33	66,67
23	5,00	24,00	17,00	9,00	10,00	70,00	3,40	33,33	0,00	0,00	4,00	100,00	100,00	33,33	33,33
24	NA	11,00	4,00	8,00	8,00	70,00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
27	18,00	17,00	19,00	7,00	7,00	80,00	3,00	53,33	66,67	0,00	2,00	100,00	100,00	33,33	100,00
32	16,00	19,00	13,00	6,00	6,00	70,00	3,07	46,67	33,33	16,67	3,00	88,89	66,67	66,67	100,00
33	31,00	10,00	7,00	8,00	7,00	60,00	2,37	75,00	66,67	16,67	2,00	66,67	66,67	0,00	100,00
34	16,00	21,00	15,00	8,00	9,00	70,00	2,73	80,00	50,00	8,33	2,50	77,78	100,00	0,00	100,00
35	NA	16,00	18,00	8,00	9,00	80,00	2,97	26,67	16,67	0,00	3,50	100,00	66,67	33,33	0,00
37	20,00	9,00	9,00	7,00	7,00	60,00	2,43	60,00	33,33	41,67	3,00	77,78	0,00	0,00	100,00
38	18,00	12,00	9,00	8,00	8,00	60,00	3,00	46,67	0,00	33,33	4,00	100,00	100,00	33,33	100,00
44	22,00	14,00	7,00	6,00	6,00	60,00	2,50	66,67	50,00	58,33	2,50	66,67	100,00	66,67	33,33
48	43,00	7,00	5,00	5,00	5,00	80,00	2,37	73,33	66,67	16,67	2,00	66,67	66,67	0,00	0,00
50	12,00	13,00	9,00	8,00	7,00	50,00	2,97	53,33	0,00	33,33	4,00	100,00	100,00	66,67	100,00
54	19,00	13,00	10,00	7,00	7,00	70,00	3,03	40,00	33,33	33,33	3,00	77,78	100,00	66,67	100,00
55	17,00	20,00	13,00	2,00	5,00	70,00	3,13	66,67	0,00	8,33	4,00	88,89	100,00	66,67	66,67
56	28,00	9,00	8,00	7,00	6,00	70,00	2,40	86,67	33,33	25,00	3,00	77,78	66,67	0,00	100,00
57	13,00	15,00	6,00	8,00	8,00	70,00	2,90	46,67	0,00	25,00	4,00	100,00	100,00	100,00	66,67
59	14,00	12,00	12,00	8,00	8,00	70,00	2,67	66,67	16,67	16,67	3,50	100,00	100,00	0,00	100,00
61	21,00	7,00	5,00	7,00	8,00	80,00	2,20	73,33	0,00	50,00	4,00	100,00	0,00	0,00	0,00

Nr.	FACIT F	PHQ 9	GAD 7	Distress Thermometer	LASA	Karnofsky Index	EORTC QLQ - C 30 gesamt	EORTC körperliche Funktion	EORTC Rollenfunktion	EORTC emotionale Funktion	EORTC soziale Funktion	EORTC Müdigkeit Fatigue	EORTC Schlaflosigkeit	EORTC Appetitlosigkeit	EORTC finanzielle Schwierigkeiten
63	11,00	12,00	11,00	9,00	9,00	70,00	2,70	33,33	33,33	33,33	3,00	100,00	0,00	100,00	66,67
64	27,00	12,00	7,00	7,00	7,00	80,00	2,53	40,00	0,00	75,00	4,00	100,00	100,00	33,33	0,00
65	37,00	11,00	6,00	4,00	3,00	90,00	1,93	86,67	100,00	66,67	1,00	44,44	100,00	0,00	33,33
68	18,00	9,00	3,00	7,00	7,00	70,00	2,23	60,00	33,33	83,33	3,00	100,00	100,00	33,33	33,33
69	16,00	23,00	20,00	7,00	7,00	50,00	2,47	66,67	33,33	8,33	3,00	77,78	33,33	66,67	33,33
70	24,00	22,00	20,00	8,00	8,00	70,00	2,97	66,67	0,00	16,67	4,00	88,89	100,00	33,33	100,00
71	37,00	5,00	3,00	6,00	4,00	80,00	2,23	80,00	66,67	50,00	2,00	66,67	33,33	0,00	0,00
74	NA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,23	20,00	0,00	0,00	4,00	100,00	100,00	0,00	100,00
75	3,00	20,00	18,00	9,00	8,00	60,00	3,23	60,00	0,00	0,00	4,00	100,00	100,00	0,00	66,67
76	15,00	13,00	3,00	6,00	7,00	70,00	2,53	53,33	33,33	83,33	3,00	77,78	33,33	0,00	100,00
77	21,00	8,00	10,00	7,00	6,00	80,00	2,47	46,67	66,67	33,33	2,00	55,56	66,67	0,00	100,00
79	13,00	18,00	17,00	7,00	7,00	70,00	3,00	26,67	16,67	0,00	3,50	100,00	66,67	0,00	100,00
83	9,00	13,00	5,00	10,00	8,00	70,00	2,83	60,00	16,67	41,67	3,50	100,00	66,67	66,67	100,00
85	21,00	9,00	0,00	8,00	8,00	80,00	1,97	80,00	33,33	83,33	3,00	66,67	33,33	33,33	66,67
86	NA	14,00	11,00	8,00	8,00	80,00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
87	13,00	17,00	10,00	7,00	7,00	70,00	2,83	53,33	50,00	33,33	2,50	88,89	100,00	0,00	0,00

Nr.=Nummer, FACIT F=Functional Assessment of Cancer Therapy, PHQ9= Personal Health Questionnaire 9, GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, LASA=Lineare Selbsteinschätzungsskala Müdigkeit, EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30=Core Quality of Life Questionnaire 30.

#### 4.1.2.2 Daten und Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und Patienten ohne CrF

Die Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne CrF (Gruppe 2) bestand aus 6 Männern (60%) und 4 Frauen (40%), das Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer lag zwischen 45 und 74 Jahren (Mittelwert 58 Jahre). Auch hier lag die Majorität der Tumoren der weiblichen Teilnehmer bei den gynäkologischen Tumoren.

25% der Patientinnen und Patienten erfüllten die Kriterien einer Depression (PHQ9 ;: 10) und 30% die Kriterien einer Angstsymptomatik (GAD7 ;: 10). Tabelle 3 zeigt die Daten der Patientinnen und Patienten ohne CrF.

Tabelle 3: Daten der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte ohne die Diagnose einer CrF

Nr.	Geschlecht	Alter bei Studieneinschluss	Tumorentität	Erstdiagnose	Therapieart	Abstand letzte Therapie Studieneinschluss	Raucher	Sport	psychische Erkrankung
10	m	45 Jahre	Ewing Sarkom	1989	NA	NA	nein	ja	nein
19	m	74 Jahre	CLL	2013	C	NA	nein	ja	nein
21	m	74 Jahre	Duodenal Ca.	2010	OP/C	72 Monate	nein	nein	nein
42	m	53 Jahre	Prostata Ca.	2015	NA	4 Monate	nein	ja	ja
45	w	71 Jahre	Mamma Ca.	2009	NA	NA	nein	nein	ja
48	w	61 Jahre	Mamma Ca.	2007	OP/C/R	112 Monate	nein	ja	ja
49	w	47 Jahre	B-CLL	2002	C/Rituximab	145 Monate	nein	ja	nein
66	m	60 Jahre	Zungenrund Ca., Nieren Ca., Schilddrüsen Ca.	2006	OP	49 Monate	nein	nein	NA
80	m	46 Jahre	Muzinöses Appendix Ca.	2010	OP	39 Monate	NA	NA	ja
81	w	47 Jahre	AML	2016	C	unter Erhaltungstherapie	ja	nein	nein

Nr.=Nummer, m=männlich, w=weiblich, Ca.=Karzinom, CLL=chronische lymphatische Leukämie, atyp.=atypisch, AML=akute myeloische Leukämie, OP=Operation, R=Radiatio, C=Chemotherapie, NA=keine Angabe.

Tabelle 4 zeigt die Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und Patienten ohne CrF.

Tabelle 4: Auswertung der Fragebögen der Patientinnen und der Patienten aus der Gesamtkohorte ohne die Diagnose einer CrF

Nr.	FACIT F	PHQ 9	GAD 7	Distress Thermometer	LASA	Kar-nofsky Index	EORTC QLQ - C 30 gesamt	EORTC körperliche Funktion	EORTC Rollen-funktion	EORTC emotio-nale Funktion	EORTC soziale Funktion	EORTC Müdig-keit	EORTC Schlaflo-sigkeit	EORTC Appetit-losigkeit	EORTC finanzielle Schwierig-keiten
10	23,00	NA	NA	6,00	7,00	50,00	2,63	40,00	33,33	50,00	16,67	66,67	33,33	0,00	100,00
19	23,00	9,00	6,00	5,00	4,00	80,00	2,63	40,00	66,67	25,00	50,00	88,89	66,67	33,33	33,33
21	43,00	3,00	2,00	2,00	2,00	80,00	1,93	73,33	66,67	66,67	50,00	33,33	33,33	0,00	0,00
42	21,00	9,00	5,00	8,00	8,00	70,00	3,17	33,33	0,00	33,33	16,67	100,00	100,00	33,33	66,67
45	17,00	13,00	12,00	9,00	8,00	0,00	3,10	40,00	33,33	25,00	16,67	100,00	100,00	100,00	0,00
48	59,00	7,00	5,00	5,00	5,00	80,00	2,37	73,33	66,67	16,67	66,67	66,67	66,67	0,00	0,00
49	20,00	9,00	0,00	8,00	8,00	80,00	2,43	60,00	0,00	75,00	16,67	88,89	66,67	33,33	100,00
66	26,00	12,00	9,00	6,00	8,00	70,00	2,73	60,00	66,67	33,33	66,67	100,00	100,00	33,33	33,33
80	30,00	NA	12,00	NA	NA	70,00	2,27	60,00	33,33	33,33	50,00	55,56	66,67	0,00	NA
81	11,00	7,00	2,00	3,00	7,00	60,00	2,53	60,00	0,00	83,33	33,33	100,00	100,00	0,00	66,67

Nr.=Nummer, FACIT F=Functional Assesment of Cancer Therapy, PHQ9= Personal Health Questionnaire 9, GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, LASA=Lineare Selbsteinschätzungsskala Müdigkeit, EORTC=European Organization for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30=Core Quality of Life Questionnaire 30.

#### 4.1.2.3 Angaben zu psychischen Erkrankungen

Begleitend bzw. vorbestehend psychisch erkrankt waren in Gruppe der Patientinnen und Patienten mit CrF 23 Patientinnen und Patienten (53,5%), nicht psychisch erkrankt waren 13 Patientinnen und Patienten (30,2%), bei 7 Patientinnen und Patienten (16,3%) konnte bezüglich der psychischen Erkrankung keine genaue Aussage gemacht werden. In Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne CrF waren 4 (40%) Patientinnen und Patienten begleitend bzw. vorbestehend psychisch erkrankt, 5 (50%) Patientinnen und Patienten sind dagegen nicht psychisch erkrankt, zu einem Patienten (10%) gab es diesbezüglich keine eindeutige Aussage. Tabelle 5 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer psychischen Erkrankung in der Gesamtkohorte.

Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer psychischen Erkrankung in der Gesamtkohorte

	Patienten mit CrF	Patienten ohne CrF
Depressionen mittels PHQ9	27/40	2/8
mittelgradig bis schwer ausgeprägte Angstsymptomatik mittels GAD7	19/40	3/10
psychische Erkrankung	23/43	4/10

CrF=Cancer-related Fatigue, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9.

Tabelle 6 stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CrF und psychischen Erkrankungen geschlechterspezifisch und in Angststörung und Depression unterteilt dar.

Tabelle 6: Patientinnen und Patienten mit CrF und einer psychischen Erkrankung

	Männer	Frauen	Anteil an Männern mit einer Depression	Anteil an Frauen mit einer Depression	Anteil an Männern mit einer Angststörung	Anteil an Frauen mit einer Angststörung
psychisch erkrankt	7	16	5	11	3	7
nicht psychisch erkrankt	4	9	1	7	0	4
keine Angabe	3	4	3	2	3	2

#### 4.1.3 Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für das Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität

In den monatlich angebotenen Informationsveranstaltungen interessierten sich 22 Patientinnen und Patienten für das Sportprogramm. Einen Termin für die Eingangsuntersuchung vereinbarten 11 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, tatsächlich nahmen 11 Patientinnen und Patienten an der Eingangsuntersuchung teil. Für eine Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität entschieden sich jedoch nur 7 Patientinnen und Patienten. Davon wurden 5 Patientinnen und Patienten in die Interventionsgruppe und 2 Patientinnen in die Kontrollgruppe eingeteilt. An der Abschlussuntersuchung nahmen alle 7 Patientinnen und Patienten teil. Um mit einer Gruppe in das Sportprogramm starten zu können, entschieden wir uns, die ersten 5 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die Interventionsgruppe einzuteilen, um dann die Kontrollgruppe aufzufüllen. Es gelang nicht mehr, auch die Kontrollgruppe zu füllen, sodass wir nur Daten von 2 Patientinnen erheben konnten.

Die geringe Anzahl der an der Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten war unter anderem bedingt durch die große Entfernung des Wohnortes der Patientinnen und Patienten zum Campus Benjamin Franklin. Eine weitere Erschwernis für die Teilnahme am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität war die Tumor-assoziierte Fatigue an sich.

#### 4.1.4 Datenerhebung vor Beginn des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Interventionsgruppe (Gruppe 3) waren 3 Frauen (60%) und 2 Männer (40%), die Kontrollgruppe (Gruppe 4) bestand aus 2 Frauen. Alle 7 Patientinnen und Patienten sind auch Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Datenauswertung der Gruppe 1. Das Alter in den beiden Gruppen lag zwischen 54 und 71 Jahren. In der Interventionsgruppe waren die Tumorentitäten sehr heterogen, die beiden Frauen der Kontrollgruppe waren jeweils an einem Mamma-Karzinom erkrankt. In Gruppe 3 konnte, gemessen mit der FACIT-Fatigue,  $n=4$  (80%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine manifeste Müdigkeit (gemittelter Durchschnittswert 26,4, Median=26, Spannweite 20-34, Standardabweichung 5,03) diagnostiziert werden. Bezogen auf Ergebnisse des MFIS waren  $n=3$  (60%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer müde (gemittelter Durchschnittswert 44, Median=37, Spannweite 26-70, Standardabweichung 19,17) und nach Auswertung des BFIs, der die Patientinnen und Patienten in schwer müde und nicht schwer müde einteilt, war  $n=1$  (20%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer schwer müde (gemittelter Durchschnittswert 5,13, Median=4,7, Spannweite 3,2-7,8, Standardabweichung 1,9).

Der Mittelwert für den MoCA betrug 26 (Median=28, Spannweite 21-28, Standardabweichung 3,4), die kognitive Funktion war bei  $n=2$  (40%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschränkt. Mittels PHQ9 wurde bei  $n=4$  (80%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine Depression diagnostiziert (gemittelter Durchschnittswert 11, Median=11, Spannweite 7-16, Standardabweichung 3,2). In Gruppe 4 waren nach FACIT-Fatigue  $n=2$  (100%) der Teilnehmerinnen von einer manifester Müdigkeit betroffen (gemittelter Durchschnittswert 26, Median=26, Spannweite 21-31, Standardabweichung 7,1), nach MFIS ebenfalls  $n=2$  (100%)

(gemittelter Durchschnittswert 51, Median=51, Spannweite 49-53, Standardabweichung 2,8) und nach BFI war niemand schwer müde (gemittelter Durchschnittswert 6,1, Median=6,1, Spannweite 5,9-6,2, Standardabweichung 0,2). Nach PHQ9 war keine der beiden Teilnehmerinnen von Depressionen betroffen (gemittelter Durchschnittswert ist 9, Median=9, Standardabweichung 0). Der Mittelwert für den MoCa betrug 26 (Median=26, Spannweite 24-28, Standardabweichung 2,8). Die kognitive Funktion war bei  $n=1$  (50%) eingeschränkt. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der Eingangsuntersuchung.

Tabelle 7: Eingangsuntersuchung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Nr.	Gehstrecke in m	Laktat in mmol/l in Ruhe	Laktat in mmol/l nach Ende der Belastung	Laktat in mmol/l 10 Minuten nach Ende der Belastung	Ruhepuls	Maximalpuls	Durchschnittspuls	PHQ 9	MoCA	FACIT F	MFIS	BFI
3	408,50	1,20	2,30	1,60	68,00	101,00	72,00	11,00	28,00	27,00	58,00	6,33
16	300,00	1,30	2,80	1,60	80,00	111,00	102,00	7,00	28,00	34,00	29,00	3,66
24	217,00	0,80	2,10	0,60	75,00	92,00	87,00	11,00	24,00	26,00	37,00	3,22
35	202,00	2,90	6,50	2,80	88,00	158,00	123,00	16,00	21,00	25,00	26,00	4,66
37	240,00	1,00	1,00	1,20	77,00	110,00	85,00	9,00	24,00	21,00	53,00	6,88
38	366,00	3,30	2,90	2,80	84,00	105,00	96,00	9,00	28,00	31,00	49,00	5,22
70	243,00	1,20	13,00	13,80	80,00	116,00	110,00	10,00	29,00	20,00	70,00	7,77

Nr.=Nummer, mmol/l=Millimol pro Liter, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, MoCa=Montreal-Cognitive-Assesment, FACIT F=Functional Assesment of Cancer Therapy Fatigue, MFIS=Modified-Fatigue-Impact-Scale, BFI=Brief-Fatigue-Inventory.

## 4.2 Statistische Auswertung der Fragebögen

Für die Gruppe 1 wurde eine statistische Auswertung mittels SPSS angefertigt. Nach Kolmogorov-Smirnov Test zeigte sich eine Normalverteilung in den Variablen FACIT-Fatigue, PHQ9 und GAD7, einzig das Alter der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer war nicht normalverteilt. Die Werte des FACIT-Fatigues zeigten normalverteilt zwischen den Geschlechtern, auch im t-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Müdigkeit zwischen den Geschlechtern, zwischen Rauchern und Nichtrauchern und zwischen sportlich aktiven bzw. nicht sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.

In der bivariaten Analyse ergaben sich zwei signifikante Korrelationen: Zwischen FACIT-Fatigue und PHQ9 besteht ein mittelstarker negativer Zusammenhang (mit  $p=0,001$  und  $r=-0,535$ ), welcher sich auch zwischen FACIT-Fatigue und GAD7 findet (mit  $p=0,017$  und  $r=-0,391$ ). Hier zeigte sich auch eine Korrelation zwischen PHQ9 und GAD7 ( $p=0,00$ ,  $r=0,814$ ). Im Regressionsmodell mit Geschlecht, Alter, GAD7 und PHQ9 als unabhängige Variablen und FACIT-Fatigue als abhängige Variable bestätigte sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang für FACIT-Fatigue und PHQ9. Für die Gruppe 2 konnte aufgrund der geringen Anzahl von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern keine statistische Auswertung angefertigt werden.

#### 4.2.1 Korrelation der Fatigue-Intensität mit einer Depression bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

Das Diagramm in Abbildung 1 zeigt einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression, insofern, als dass weniger Fatigue mit geringerer Stärke der Depression einhergeht. Dieser Zusammenhang wurde über die statistische Auswertung mittels bivariater Analyse mit SPSS bestätigt.

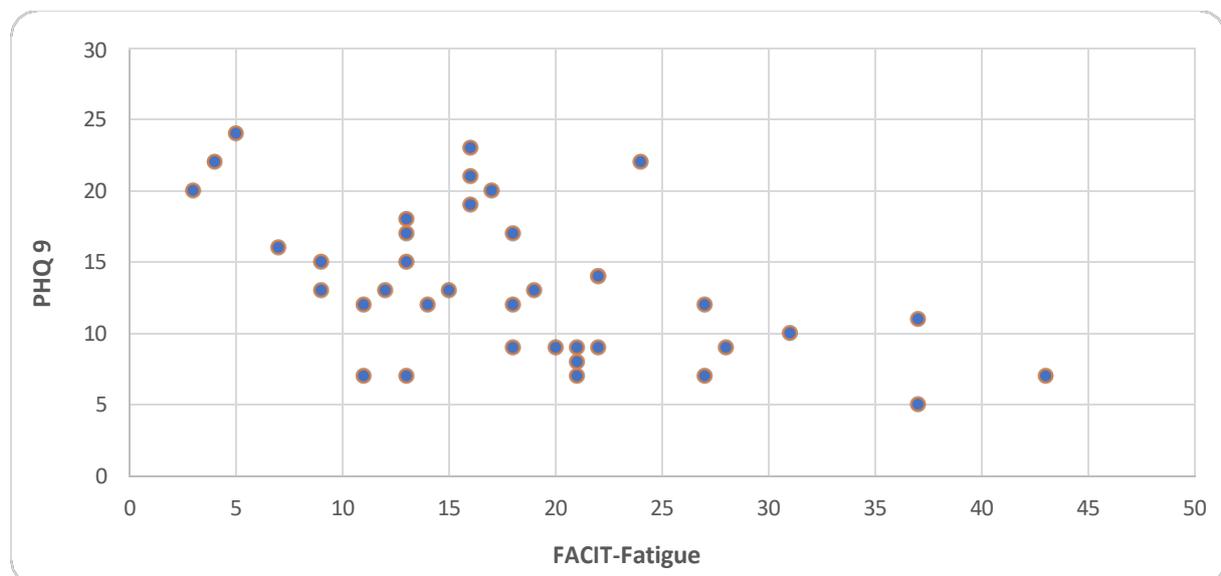


Abbildung 1: Korrelationsdiagramm der Werte von PHQ9 und FACIT-Fatigue bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy Fatigue, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9.

In Tabelle 8 wird gezeigt, dass FACIT-Fatigue und PHQ9 statistisch signifikant miteinander korrelierten ( $p=0,001$  und  $r=-0,535$ ). Es bestand ein signifikanter mittelstarker negativer Zusammenhang zwischen der Stärke der Müdigkeit und der Stärke der Depression. Dieser wurde in der multivariaten Analyse ebenfalls bestätigt.

Tabelle 8: statistische Auswertung der Korrelation der Werte von FACIT Fatigue und PHQ9 bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

		FACIT Fatigue	PHQ9 PHQ9
FACIT Fatigue	Korrelation nach Pearson	1	-,535**
	Signifikanz (2-seitig)		,001
	N	37	37
PHQ9	Korrelation nach Pearson	-,535**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,001	
	N	37	42

FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy Fatigue, PHQ9=Personal-Health-Questionnaire-9, N=Anzahl.

In der Korrelationsmatrix in Tabelle 9 zeigte sich eine Korrelation der unabhängigen Variablen PHQ9 und GAD7, außerdem die bereits beschriebene Korrelation zwischen FACIT-Fatigue und PHQ9.

Tabelle 9: Korrelationsmatrix

		FACIT Fatigue	Alter	Geschlecht	PHQ9	GAD7
FACIT Fatigue	Korrelation nach Pearson	1	,076	-,173	-,535**	-,391*
	Signifikanz (2-seitig)		,655	,307	,001	,017
	N	37	37	37	37	37
Alter	Korrelation nach Pearson	,076	1	-,132	-,167	-,058
	Signifikanz (2-seitig)	,655		,397	,290	,714
	N	37	43	43	42	42
Geschlecht	Korrelation nach Pearson	-,173	-,132	1	-,003	-,065
	Signifikanz (2-seitig)	,307	,397		,984	,680
	N	37	43	43	42	42
PHQ9	Korrelation nach Pearson	-,535**	-,167	-,003	1	,814**
	Signifikanz (2-seitig)	,001	,290	,984		,000
	N	37	42	42	42	42
GAD7	Korrelation nach Pearson	-,391*	-,058	-,065	,814**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,017	,714	,680	,000	
	N	37	42	42	42	42

FACIT-Fatigue=Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue, PHQ9=Personal-Health-Questionnaire 9, GAD7=Generalized-Anxiety-Disorder 7, N=Anzahl.

Das Regressionsmodell in Tabelle 10 erklärte mit  $R^2=0,256$  insgesamt 25,6 % der Varianz der unabhängigen Variablen FACIT-Fatigue.

Tabelle 10: Regressionsmodell FACIT Fatigue als unabhängige Variable

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,582a	,338	,256	7,752

R= Korrelationskoeffizient

Die Signifikanz der Korrelation zwischen FACIT-Fatigue und PHQ9 wurde wie in Tabelle 11 gezeigt im Regressionsmodell mit FACIT-Fatigue als abhängige Variable und den weiteren Variablen Geschlecht, Alter, PHQ9 und GAD7 mit  $p = 0,015$  bestätigt.

Tabelle 11: Regressionsmodell zur Korrelation zwischen FACIT-Fatigue und PHQ9

		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
Modell		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	32,393	8,293		3,906	,000
	Geschlecht	4,168	2,877	,220	1,449	,157
	Alter	-,065	,140	-,071	-,466	,645
	PHQ9	-1,142	,442	-,673	-2,584	,015
	GAD7	,210	,398	,138	,528	,601

PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, Sig.=Signifikanz.

#### 4.2.2 Korrelation der Fatigue-Intensität und Angst bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

Das Diagramm in Abbildung 2 zeigt einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Angst, insofern, als dass weniger Müdigkeit mit geringerer Angst einhergeht. Dieser Zusammenhang wurde über die statistische Auswertung mittels bivariater Analyse mit SPSS bestätigt,  $p < 0,05$  und  $r = - 0,391$ .

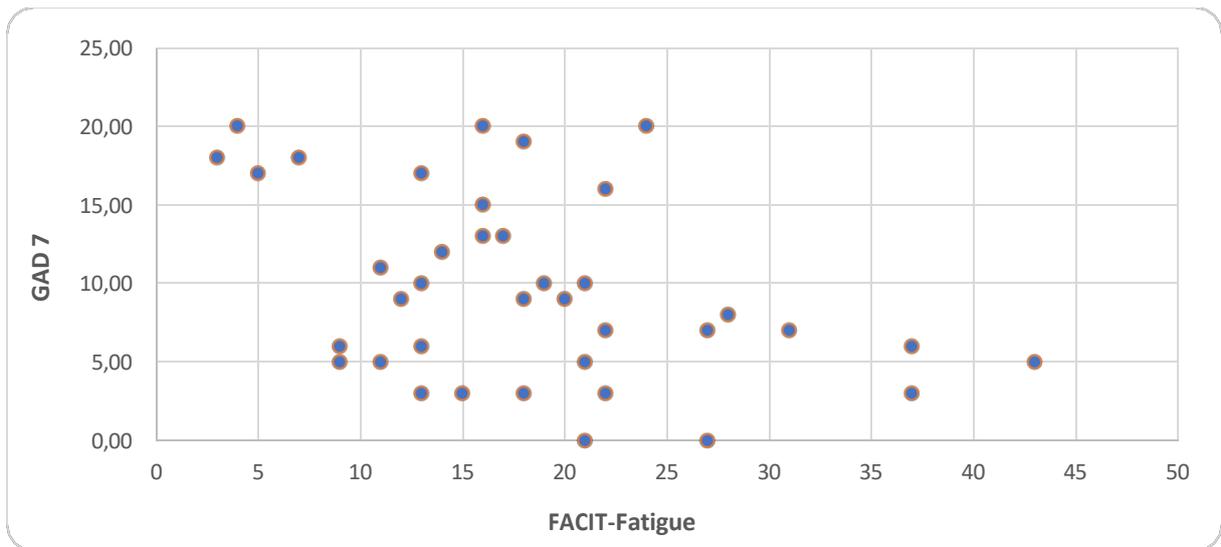


Abbildung 2: Korrelationsdiagramm der Werte von GAD7 und FACIT-Fatigue bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: GAD7 =Generalized Anxiety Disorder 7, FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapie-Fatigue.

Wie in Tabelle 12 gezeigt, bestätigte sich diese Korrelation in der multivariaten Analyse jedoch nicht.

Tabelle 12: Korrelation FACIT-Fatigue und GAD7.

		FACIT Fatigue	GAD7 PHQ9
FACIT Fatigue	Korrelation nach Pearson	1	-,391*
	Signifikanz (2-seitig)		,017
	N	37	37
PHQ9	Korrelation nach Pearson	-,391*	1
	Signifikanz (2-seitig)	,017	
	N	37	42

FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapie-Fatigue, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, N=Anzahl.

## 4.2.3 Korrelation von Depression und psychischer Erkrankung

### 4.2.3.1 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF und einer bekannten psychischen Erkrankung war der Mittelwert für den PHQ 9 16,4, der Median lag bei 13, die Spannweite betrug 10-24, die Standardabweichung war 5,6. Insgesamt erreichten 16 Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein Ergebnis von  $\geq 10$ , somit galten mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten nach PHQ 9 als depressiv. In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF ohne eine psychische Erkrankung lag der Mittelwert für den PHQ9 bei 11,6, die Spannweite betrug 7-22, der Median lag bei 11, die Standardabweichung war 4,5. Acht Teilnehmerinnen und Teilnehmer erreichten ein Ergebnis  $\geq 10$  und galten somit als depressiv. In Abbildung 3 werden die Ergebnisse des PHQ9 dargestellt.

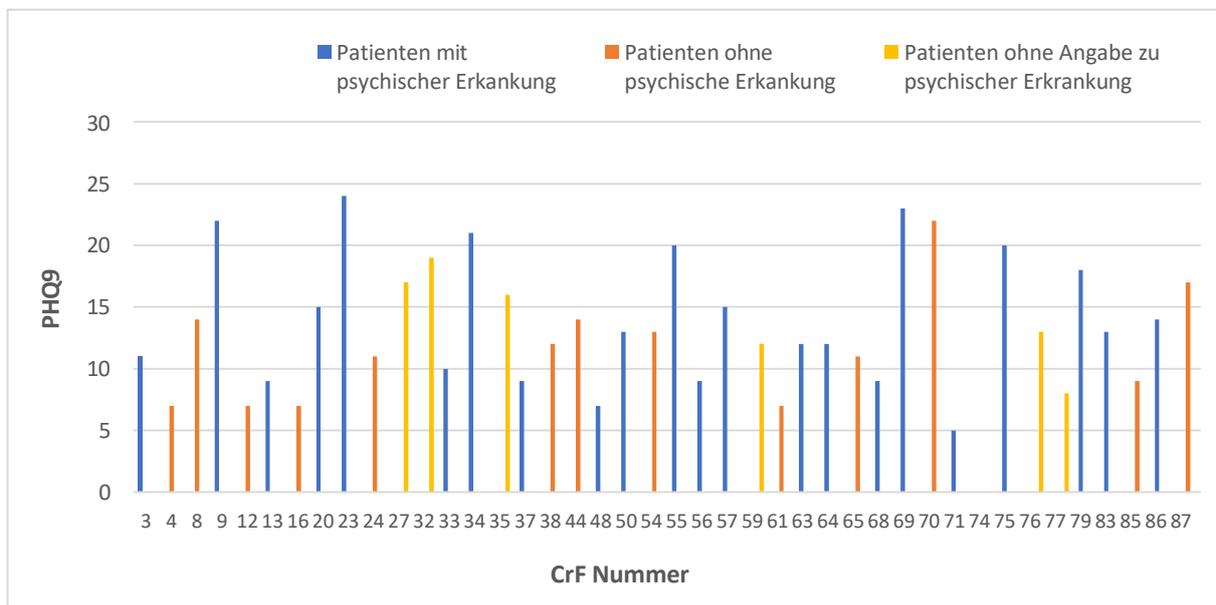


Abbildung 3: Auswertung PHQ9 und psychische Erkrankung bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, CrF=Cancer-related Fatigue.

Wie in Abbildung 4 dargestellt lag der Median für die Ergebnisse des PHQ9 für die unterschiedlichen Gruppen zwischen 11 und 15. Der Median für Patientinnen und Patienten ohne psychische Erkrankung lag bei 11 und war somit der niedrigste Wert.

Der Median für rauchende Patientinnen und Patienten lag bei 15 und war somit der höchste Wert.

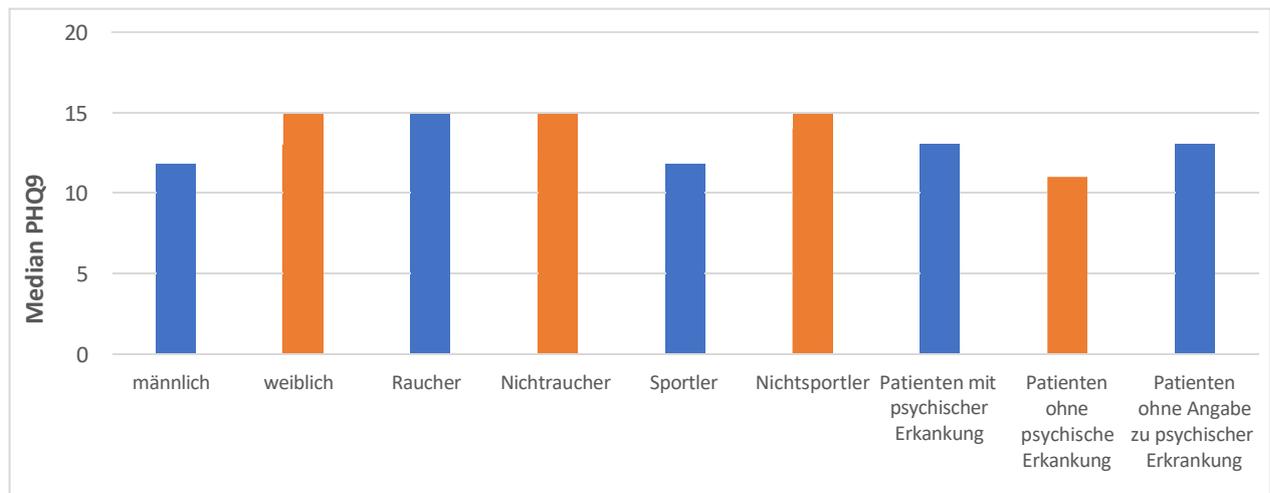


Abbildung 4: Auswertung PHQ9 Medianwerte der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: PHQ9=Personal Health Questionnaire 9.

Wie in der Korrelationsmatrix in Tabelle 13 dargestellt zeigte sich keine Korrelation zwischen vorbekannter psychischer Erkrankung und Depressionen beurteilt mittels PHQ9 ( $p=0,185$ ).

Tabelle 13: Korrelationsmatrix vorbekannte psychische Erkrankung

			Psychisch erkrankt	Alter	Geschlecht	FACIT Fatigue	PHQ9	GAD7
Spearman-Rho	Psychisch erkrankt	Korrelationskoeffizient	1.000	-,174	,022	-,224	,209	,204
Sig. (2-seitig)				,264	,888	,182	,185	,194
		N	43	43	43	37	42	42

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

FACIT-Fatigue =Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, N=Anzahl.

#### 4.2.4 Korrelation von Angst und psychischer Erkrankung

##### 4.2.4.1 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

In Abbildung 5 werden die Ergebnisse des GAD7 dargestellt. In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF und einer bekannten

psychischen Erkrankung war der Mittelwert für den GAD 7 10,4. Der Median lag bei 9, die Spannweite betrug 3 bis 20, die Standardabweichung war 5,7. Insgesamt erreichten 6 Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein Ergebnis von  $\geq 10$ , somit waren 26,1% der Patientinnen und Patienten mittels GAD 7 von einer mittelschweren Angststörung betroffen. In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF ohne eine psychische Erkrankung war der Mittelwert für den GAD7 7,3, die Spannweite betrug 0-20, der Median lag bei 8, die Standardabweichung war 5,8. Für 4 Teilnehmerinnen und Teilnehmer lag der Wert bei  $\geq 10$ , somit waren 30,8% der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer beurteilt mittels GAD7 von einer mittelschweren Angststörung betroffen.

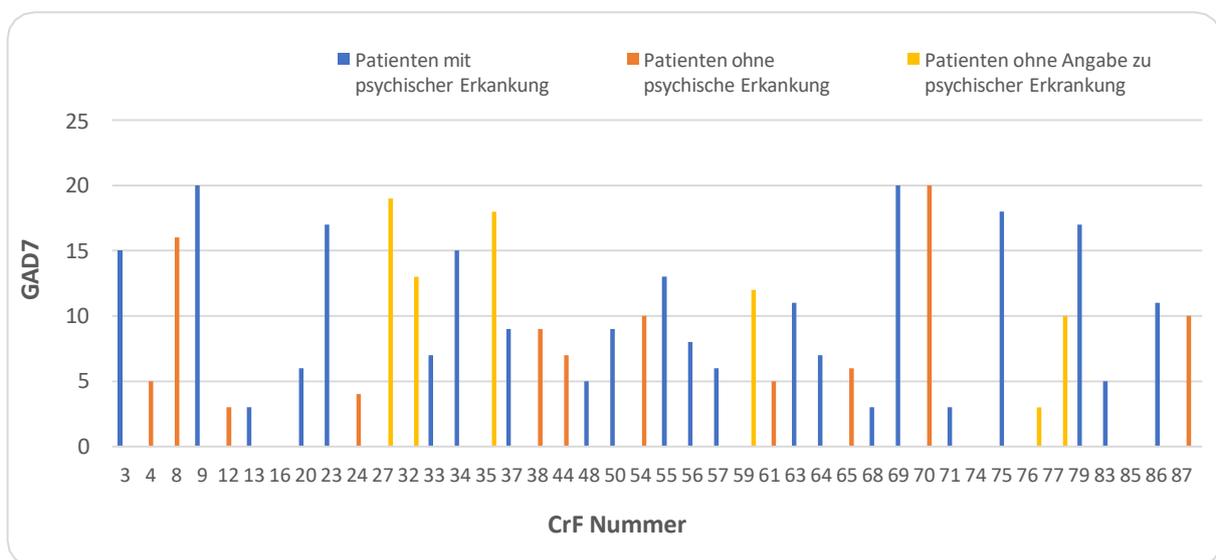


Abbildung 5: Auswertung GAD7 und psychische Erkrankung bei Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: GAD7=Generalized Anyiety Disorder 7, CrF=Cancer-related Fatigue.

Wie in Abbildung 6 dargestellt lag der Median für die Ergebnisse des GAD7 für die unterschiedlichen Gruppen zwischen 6 und 12. Der Median für Patientinnen und Patienten ohne psychische Erkrankung lag bei 6 und war somit der niedrigste Wert. Der Median für Patientinnen und Patienten, zu denen es keine genaue Angabe zu psychischen Erkrankungen gab, lag bei 12 und war somit der höchste Wert.

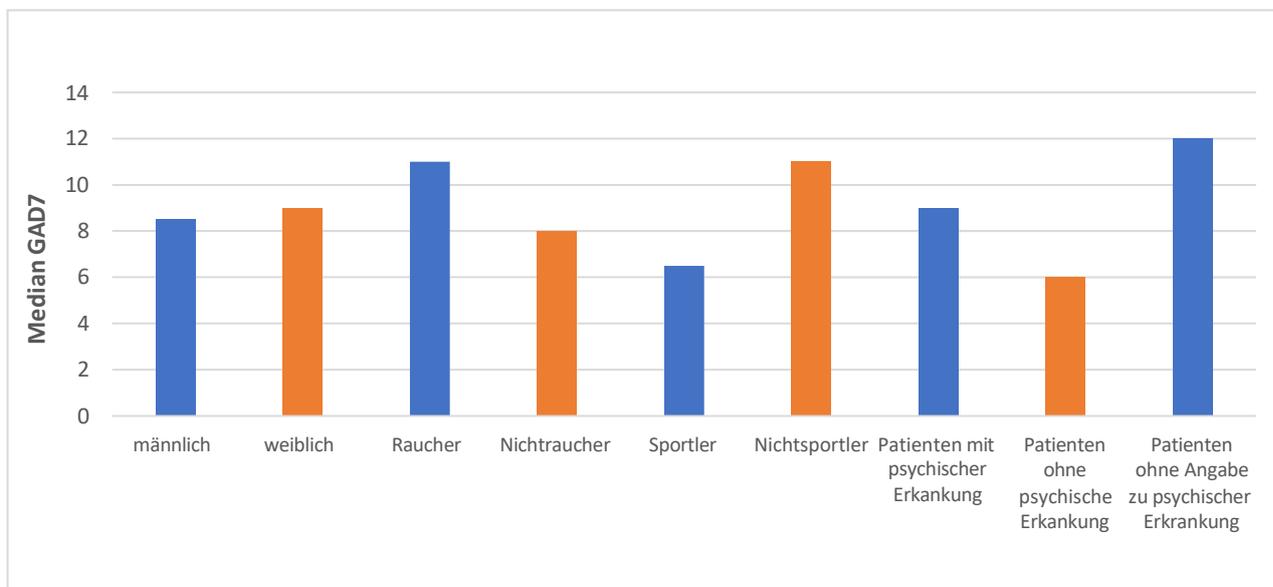


Abbildung 6: Auswertung GAD7 Medianwerte der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7.

Wie in der Korrelationsmatrix in Tabelle 14 dargestellt zeigte sich keine Korrelation zwischen vorbekannter psychischer Erkrankung und Angsterkrankung nach GAD7 ( $p=0,194$ ).

Tabelle 14: Korrelationsmatrix vorbekannte psychische Erkrankung

			Psychisch erkrankt	Alter	Geschlecht	FACIT Fatigue	PHQ9	GAD7
Spearman-Rho	Psychisch erkrankt	Korrelationskoeffizient	1.000	-.174	,022	-.224	,209	,204
		Sig. (2-seitig)		,264	,888	,182	,185	,194
		N	43	43	43	37	42	42

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

FACIT-Fatigue =Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, N=Anzahl.

#### 4.2.5 Unterschiede in der Intensität der Fatigue

Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für die Patientinnen und Patienten mit CrF getrennt nach Geschlechtern. Der Mittelwert des FACIT-Fatigue der Frauen betrug 19,6, der Median lag bei 19 bei einer Spannweite von 3 bis 43, die Standardabweichung war 10,3. Demnach waren 22 von 25 Frauen (88 %) bewertet mittels FACIT-Fatigue von einer manifesten Fatigue betroffen. Der Mittelwert des

FACIT-Fatigues der Männer lag bei 16,3, der Median lag bei 16 bei einer Spannweite von 9 bis 28, die Standardabweichung war 5,2. Demnach waren alle Männer bewertet mittels FACIT-Fatigue von einer manifesten Fatigue betroffen.

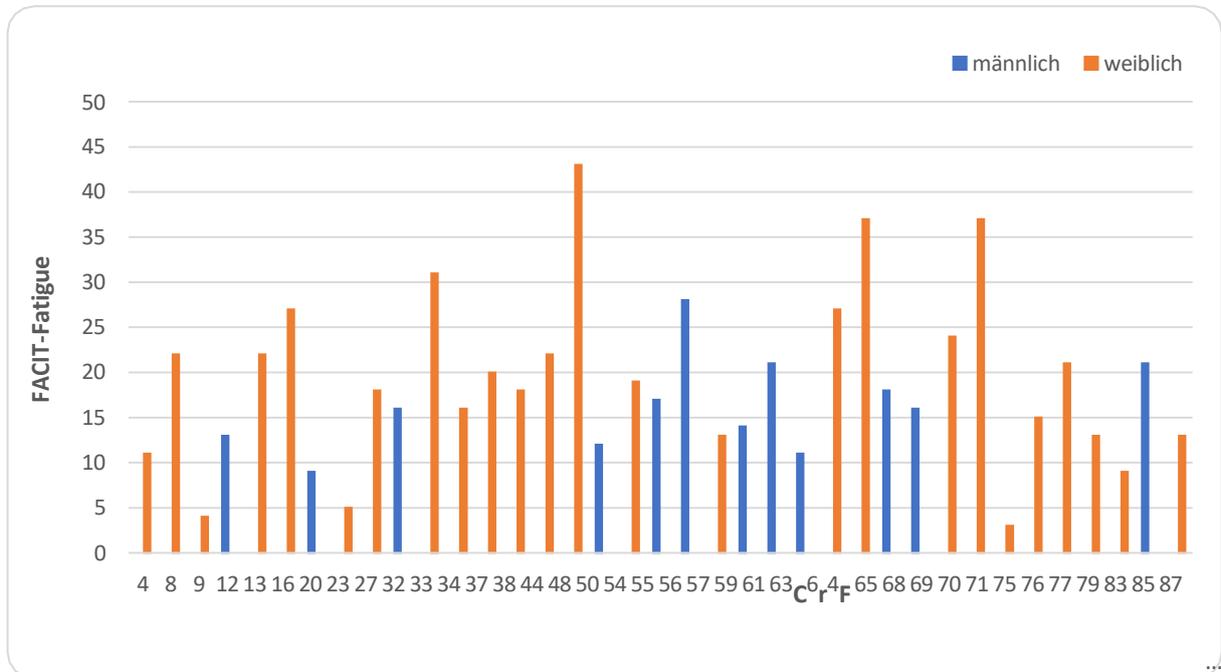


Abbildung 7: Auswertung FACIT-Fatigue der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer-Therapy-Fatigue.

Tabelle 15 zeigt die Gruppenstatistik für den FACIT-Fatigue in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit CrF.

Tabelle 15: Gruppenstatistik FACIT-Fatigue für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

	Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
FACIT Fatigue	Mann	12	16,33	5,228	1,509
	Frau	25	19,6	10,247	2,049

FACIT-Fatigue=Functional-Assesment-of-Cancer-Therapy, N=Anzahl, FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue.

Wie in Tabelle 16 dargestellt zeigten sich im t-Test keine signifikanten Unterschiede in der Intensität der Fatigue zwischen den Geschlechtern mit  $p > 0,05$ .

Tabelle 16: T-Test FACIT-Fatigue geschlechterspezifisch

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig-nifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere		Obere
FACIT Fatigue	Varianzen sind gleich	3,963	0,054	-1,036	35	0,307	-3,267	3,153	-9,667	3,134
	Varianzen sind nicht gleich			-1,283	34,775	0,208	-3,267	2,545	-8,435	1,901

FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue.

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse des FACIT-Fatigues für psychisch gesunde und psychisch erkrankte Patientinnen und Patienten mit CrF. Der Mittelwert des FACIT-Fatigues in der Gruppe der psychisch erkrankten Teilnehmerinnen und Teilnehmer lag bei 17,7, die Spannweite reichte von 3 bis 43, der Median lag bei 16, die Standardabweichung war 10,9. Insgesamt 21 der 23 psychisch erkrankten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren laut FACIT-Fatigue von einer Fatigue betroffen. In der Gruppe der nicht psychisch erkrankten Teilnehmerinnen und Teilnehmer lag der Mittelwert bei 20,7, die Spannweite reichte von 11 bis 37, der Median lag bei 27, die Standardabweichung war 7. Alle nicht psychisch erkrankten Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren laut FACIT-Fatigue von einer Fatigue betroffen.

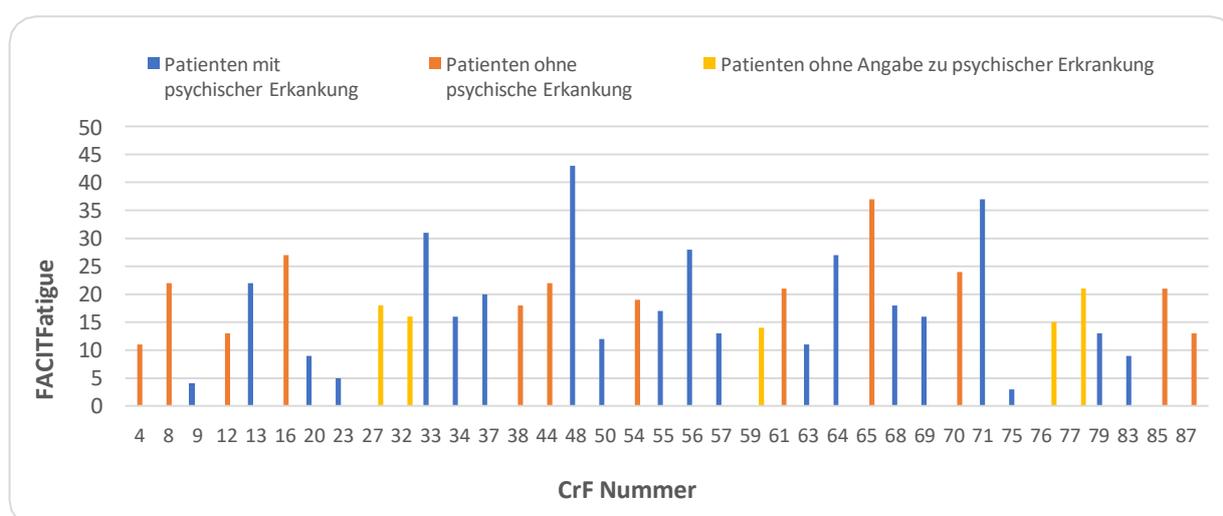


Abbildung 8: Auswertung FACIT-Fatigue psychisch erkrankte und nicht psychisch erkrankte Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose CrF

FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue, CrF=Cancer-related Fatigue.

Tabelle 17 zeigt die Gruppenstatistik für die Ergebnisse des FACIT-Fatigues in der Gruppe der psychisch gesunden und psychisch erkrankten Patientinnen und Patienten mit CrF.

Tabelle 17: Gruppenstatistik: psychisch erkrankte Teilnehmerinnen und Teilnehmer und FACIT Fatigue

	Psychisch erkrankt	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
FACIT Fatigue	Nein	12	20,67	7,024	2,028
	Ja	20	17,7	10,883	2,433

N=Anzahl, FACIT-Fatigue=Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue.

Psychisch erkrankte Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren gemessen mit dem FACIT-Fatigue Fragebogen müder als nicht zusätzlich psychisch erkrankte Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Hierfür zeigte sich jedoch wie in Tabelle 18 mittels t-Test ausgewertet keine statistische Signifikanz.

Tabelle 18: T-Test FACIT-Fatigue in den Gruppen psychisch erkrankte und nicht psychisch erkrankte Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit CrF

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
FACIT Fatigue		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
FACIT Fatigue	Varianzen sind gleich	2,624	0,116	0,842	30	0,406	2,967	3,523	-4,229	10,162
	Varianzen sind nicht gleich			0,937	29,762	0,356	2,967	3,167	-3,504	9,438

FACIT-Fatigue=Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue.

Abbildung 9 zeigt die Auswertung des FACIT-Fatigues für rauchende und nichtrauchende Patientinnen und Patienten mit einer CrF.

Der Mittelwert für nichtrauchende Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF lag bei 19, der Median war 18, die Spannweite reichte von 3 bis 43, die Standardabweichung war 9,2. Dreißig der 33 (90,9%) Nichtraucherinnen und Nichtraucher waren von einer manifesten Fatigue betroffen. Der Mittelwert für

rauchende Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF lag bei 18,3, der Median war 16,5 bei einer Spannweite von 9 bis 31, die Standardabweichung war 9,3. Alle Raucherinnen und Raucher waren von einer manifesten Fatigue betroffen.

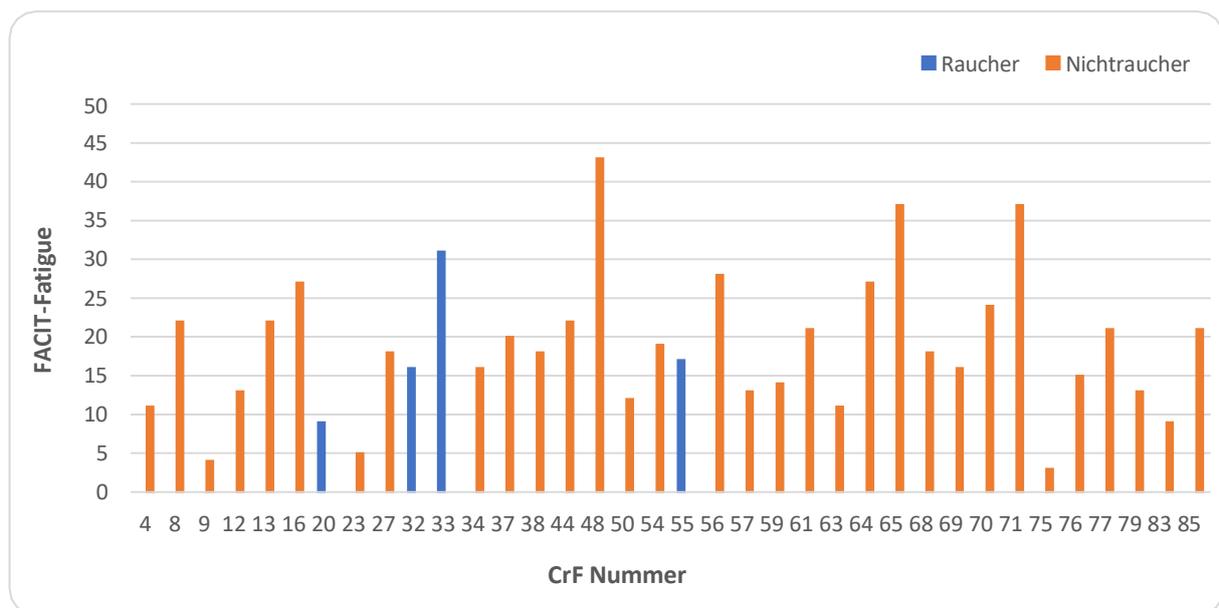


Abbildung 9: Auswertung FACIT-Fatigue Raucher und Nichtraucher der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: FACIT-Fatigue=Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue, CrF=Cancer-related Fatigue.

Tabelle 19 zeigt die Gruppenstatistik für die Ergebnisse des FACIT-Fatigues in der Gruppe der rauchenden und nichtrauchenden Patientinnen und Patienten mit einer CrF.

Tabelle 19: Gruppenstatistik Raucherinnen und Raucher und FACIT-Fatigue

	Raucher	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
FACIT Fatigue	Ja	4	18,25	9,215	4,608
	Nein	31	18,97	9,261	1,663

N=Anzahl, FACIT-Fatigue=Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue.

Quelle: Eigene Darstellung

Im FACIT-Fatigue zeigte sich nahezu kein Unterschied in der Stärke der Müdigkeit zwischen rauchenden und nichtrauchenden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern. Wie in Tabelle 20 mittels T-Test dargestellt zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Intensität der Fatigue zwischen rauchenden und nichtrauchenden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.

Tabelle 20: T -Test Raucherinnen und Raucher und FACIT-Fatigue

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig-nifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere	
FACIT Fatigue	Varianzen sind gleich	0,024	0,878	-0,146	33	0,885	-0,718	4,918	-10,723	9,288
	Varianzen sind nicht gleich			-0,147	3,826	0,891	-0,718	4,899	-14,565	13,13

FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue, N=Anzahl.

Abbildung 10 zeigt die Auswertung des FACIT-Fatigues für sportlich aktive und nicht sportlich aktive Patientinnen und Patienten mit einer CrF. In der Gruppe der sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF lag der Mittelwert des FACIT-Fatigues bei 20,4, der Median war 19,5 bei einer Spannweite von 9 bis 43, die Standardabweichung war 9,2. 21 von 24 (87,5%) der sportlich Aktiven waren nach FACIT-Fatigue von einer manifesten Fatigue betroffen. Bei den nicht sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern war der Mittelwert 15,8, der Median lag bei 16,5 bei einer Spannweite von 3 bis 27. Die Standardabweichung war 8,5. Alle nicht sportlich aktiven Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren von einer manifesten Fatigue betroffen.

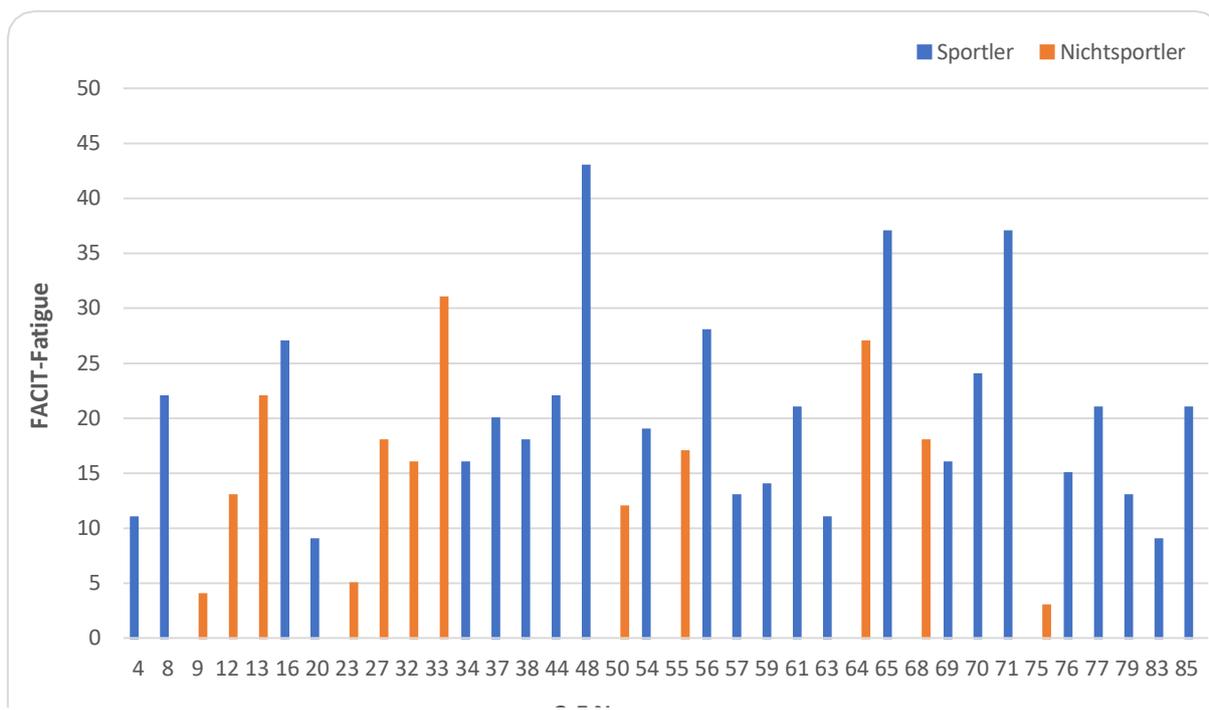


Abbildung 10: Auswertung FACIT-Fatigue Sportler/Nichtsportler der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit der Diagnose einer CrF

Tabelle 21 zeigt die Gruppenstatistik für die Ergebnisse des FACIT-Fatigues in der Gruppe der sportlich aktiven und nicht sportlich aktiven Patientinnen und Patienten mit einer CrF.

Tabelle 21: Gruppenstatistik Sport und FACIT-Fatigue

	Sport	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
FACIT Fatigue	Ja	23	20,35	9,153	1,909
	Nein	13	15,77	8,457	2,346

FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue, N=Anzahl.

Wie in Tabelle 22 mittels t-Test dargestellt zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Intensität der Fatigue zwischen sportlich aktiven und nicht sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern.

Tabelle 22: T-Test-Sport und FACIT-Fatigue

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Sig-nifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere	
FACIT Fatigue	Varianzen sind gleich	0,053	0,82	1,48	34	0,148	4,579	3,093	-1,707	10,864
	Varianzen sind nicht gleich			1,514	26,753	0,142	4,579	3,024	-1,629	10,786

FACIT-Fatigue=Functional-Assesment-of-Cancer-Therapy.

Abbildung 11 zeigt die Mediane für die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für die unterschiedlichen Gruppen der Patientinnen und Patienten mit einer CrF. Der Median für die Ergebnisse des FACIT-Fatigue lag für die unterschiedlichen Gruppen zwischen 7 und 21. Der Median für die Raucherinnen und Raucher lag bei 7 und war somit der niedrigste Wert. Der Median für Patientinnen und Patienten ohne psychische Erkrankungen lag bei 21 und war somit der höchste Wert.

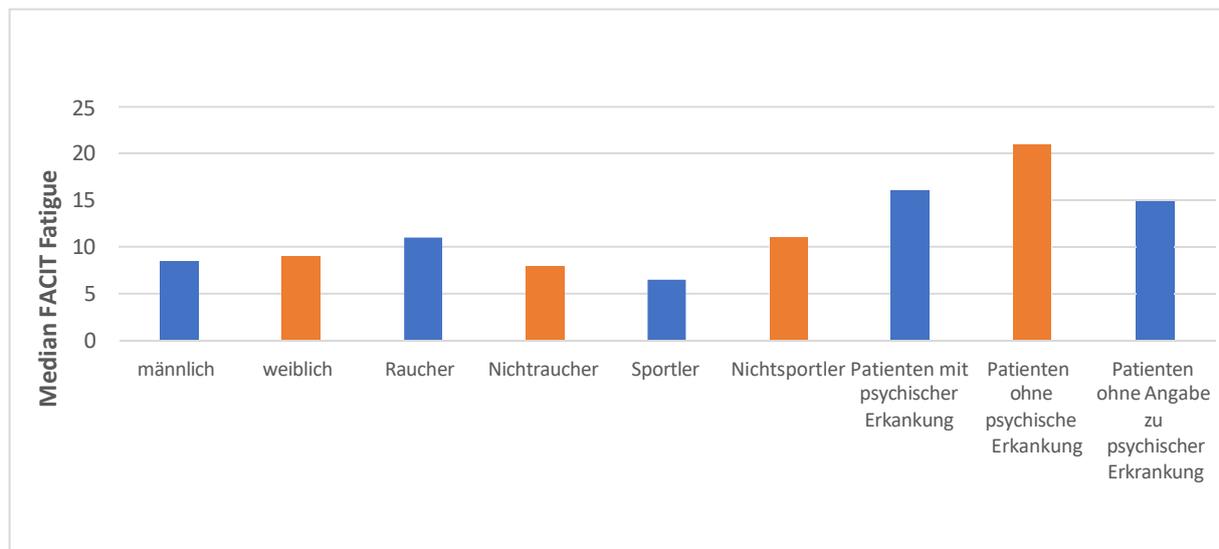


Abbildung 11: Auswertung FACIT-Fatigue Medianwerte für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: FACIT-Fatigue=Functional Assesment of Cancer Therapy Fatigue, CrF=Cancer-related Fatigue.

#### 4.2.6 Unterschiede in der Intensität der Angst

Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse des GAD7 für Patientinnen und Patienten mit CrF getrennt nach Geschlechtern. In der Gruppe der Frauen mit einer CrF ergab sich im GAD7 ein gemittelter Durchschnittswert von 9,8, der Median lag bei 9, die Spannweite betrug 0 bis 20. Die Standardabweichung war 6,1. Dreizehn von 28 Frauen (46,4%) erreichten ein Testergebnis von  $\geq 10$  und galten somit als von einer mittleren bis schweren Angstsymptomatik betroffen.

Bei den Männern mit einer CrF lag der Mittelwert fast einen Punkt niedriger bei 8,9, der Median lag hier bei 8,5, die Spannweite betrug ebenso wie bei den Frauen null bis 20. Die Standardabweichung war 5,9. Sechs von 14 Männern (42,9%) erreichten ein Testergebnis von  $\geq 10$  und galten somit als von einer mittleren bis schweren Angstsymptomatik betroffen.

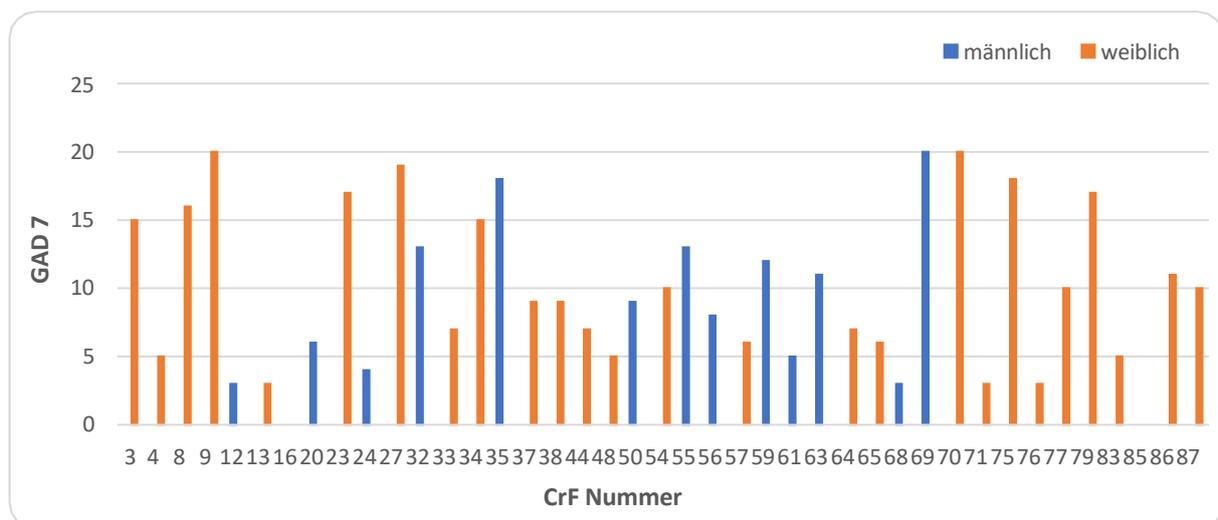


Abbildung 12: Auswertung GAD7 geschlechterspezifisch der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF

Anmerkungen: GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, CrF=Cancer-related Fatigue.

Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse des GAD7 für rauchende und nicht rauchende Patientinnen und Patienten mit CrF. In der Gruppe der nicht rauchenden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF lag der Mittelwert für den GAD7 bei 9,9, der Median war 9, die Spannweite reichte von 0 bis 20. Die Standardabweichung war 6,5. Sechzehn von 32 (50%) der nicht rauchenden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren nach GAD7 von einer mittleren bis schweren Angstsymptomatik betroffen. In der Gruppe der rauchenden

Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF lag der Mittelwert für den GAD7 bei 8,3, der Median war 7, die Spannweite reichte von 3 bis 13. Die Standardabweichung war 3,6. 4 von 9 (44,4 %) Raucherinnen und Raucher waren von einer mittleren bis schweren Angstsymptomatik betroffen.

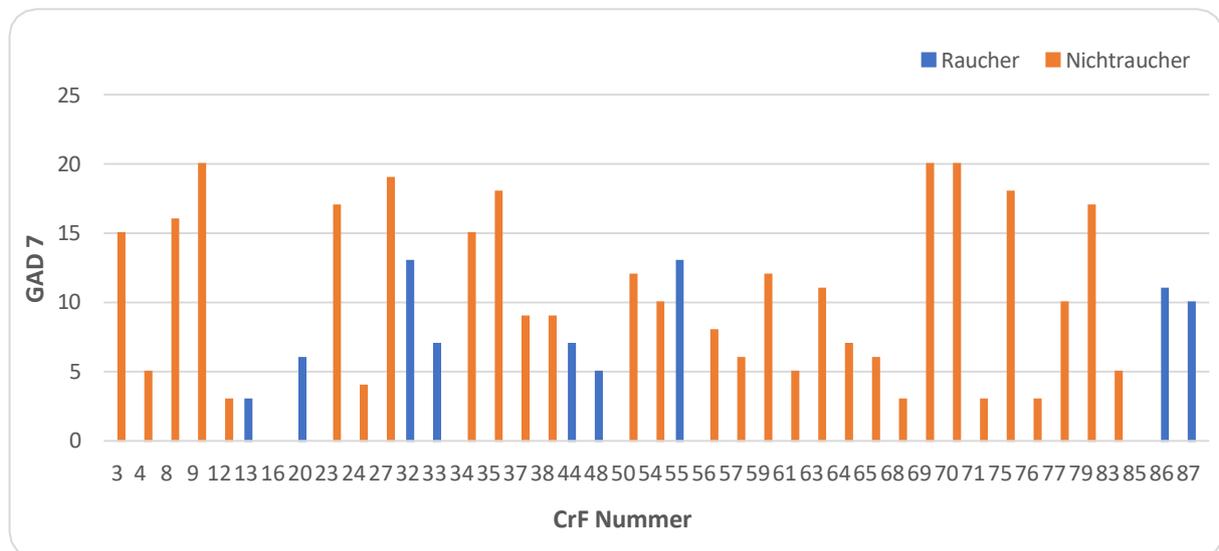


Abbildung 13: Auswertung GAD7 Raucher/Nichtraucher der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF

Anmerkungen: GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, CrF=Cancer-related Fatigue.

Abbildung 14 zeigt die Ergebnisse des GAD7 für sportlich aktive und nicht sportlich aktive Patientinnen und Patienten mit CrF In der Gruppe der sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF war der Mittelwert für den GAD7 8,7, der Median war 7, die Spannweite reichte von 0 bis 20. Die Standardabweichung war 6,1. Zehn von 27 (37%) der sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern waren von einer Angststörung betroffen. In der Gruppe der nicht sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF lag der Mittelwert bei 11,5, der Median war 12 bei einer Spannweite von 3 bis 20. Die Standardabweichung war 6,3. Acht von 14 (57,1%) der nicht sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern waren von einer mittleren bis schweren Angstsymptomatik betroffen.

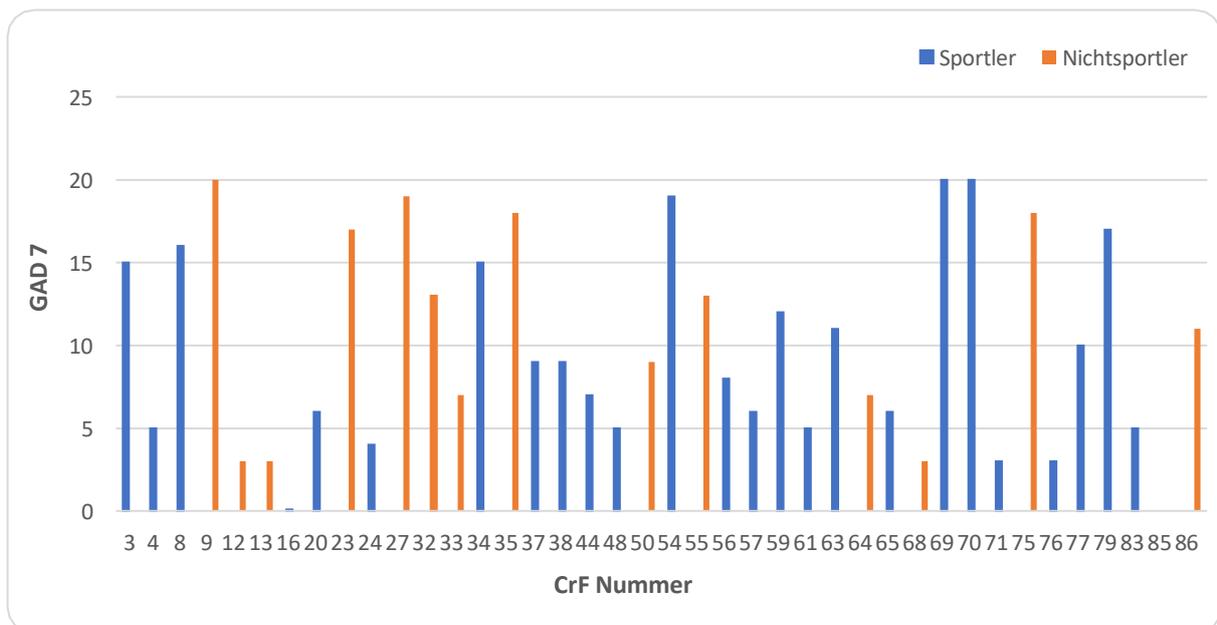


Abbildung 14: Auswertung GAD7 Sportler und Nichtsportler der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF

Anmerkungen: GAD7=Generalized Anxiety Disorder 7, CrF=Cancer-related Fatigue.

#### 4.2.7 Unterschiede in der Intensität der Depression

Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse des PHQ9 für Patientinnen und Patienten mit CrF getrennt nach den Geschlechtern. Die Gruppe der Frauen mit einer CrF erreichte im PHQ9 einen gemittelten Durchschnittswert von 13 bei einem Median von 13 und einer Spannweite von 0 bis 24. Die Standardabweichung betrug 5,7. Bei 20 von 28 (71,4%) Frauen war das Ergebnis des PHQ9  $\geq 10$ , das bedeutet, sie galten als depressiv.

Der Mittelwert für die Gruppe der Männer mit einer CrF lag bei 13, der Median bei 12 und die Spannweite reicht von 7 bis 23. Die Standardabweichung war 5. Neun von 14 (64,3%) Männern galten nach PHQ9 als depressiv.

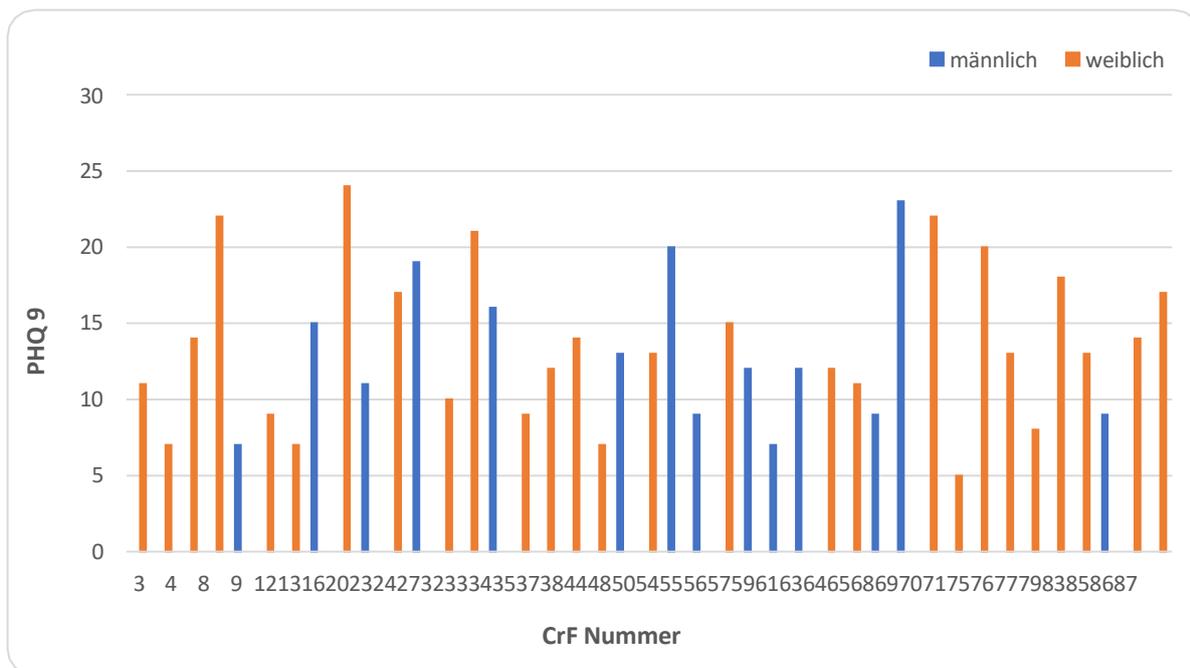


Abbildung 15: Auswertung PHQ9 geschlechterspezifisch für Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit einer CrF

Anmerkungen: PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, CrF=Cancer-related Fatigue.

Abbildung 16 zeigt die Ergebnisse des PHQ9 für rauchende und nicht rauchende Patientinnen und Patienten mit CrF. In der Gruppe der nichtrauchenden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF war der Mittelwert für den PHQ9 12,8, der Median war 12, die Spannweite reichte von 0 bis 24. Die Standardabweichung war 5,7. 22 von 33 (66,7%) Nichtraucherinnen und Nichtrauchern waren nach PHQ9 depressiv. In der Gruppe der rauchenden Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit einer CrF lag der Mittelwert bei 13,9, der Median war 14, die Spannweite reichte von 7 bis 20. Die Standardabweichung war 4,8. 7 von 9 (77,8%) Raucherinnen und Raucher waren nach PHQ9 depressiv.

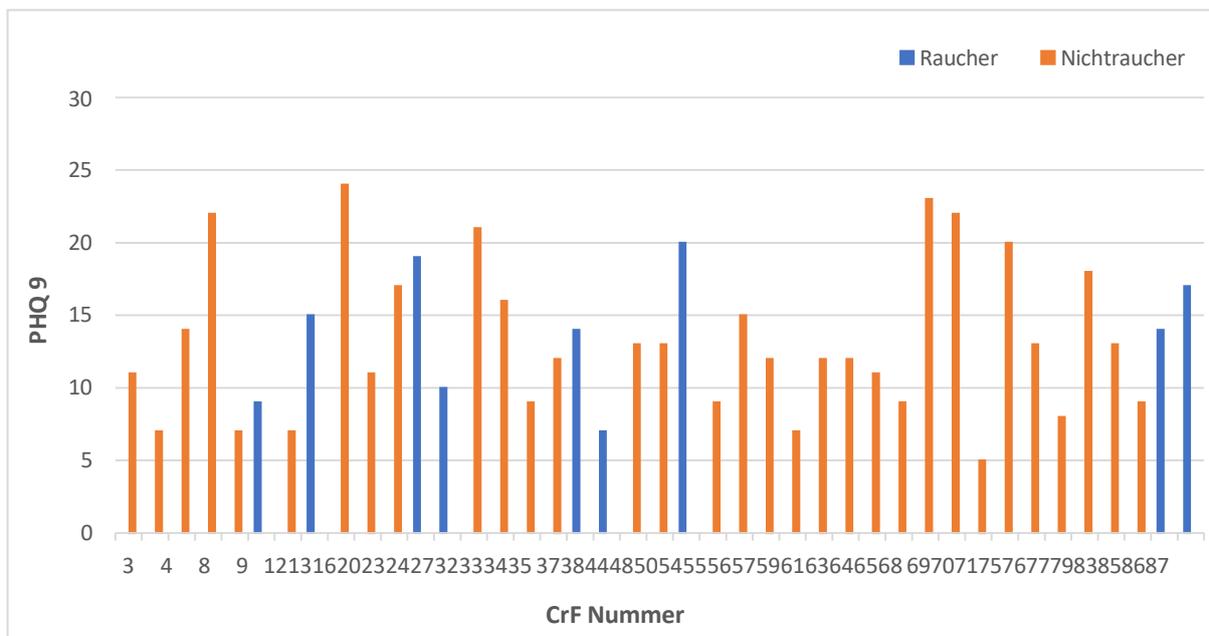


Abbildung 16: Auswertung PHQ9 Raucher und Nichtraucher der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, CrF=Cancer-related Fatigue.

Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse des GAD7 für sportlich aktive und nicht sportlich aktive Patientinnen und Patienten mit CrF. In der Gruppe der sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern mit CrF war der Mittelwert des PHQ9 12, der Median lag ebenfalls bei 12 bei einer Spannweite von 0 bis 23. Die Standardabweichung war 5,4. Siebzehn von 27 (63%) der sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer waren nach PHQ9 depressiv. In der Gruppe der nicht sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit CrF lag der Mittelwert bei 15,1, der Median bei 15 bei einer Spannweite von 7 bis 24. Die Standardabweichung war 5,4. Elf von 14 (78,6%) der nicht sportlich aktiven Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer galten bewertet mittels PHQ9 als depressiv.

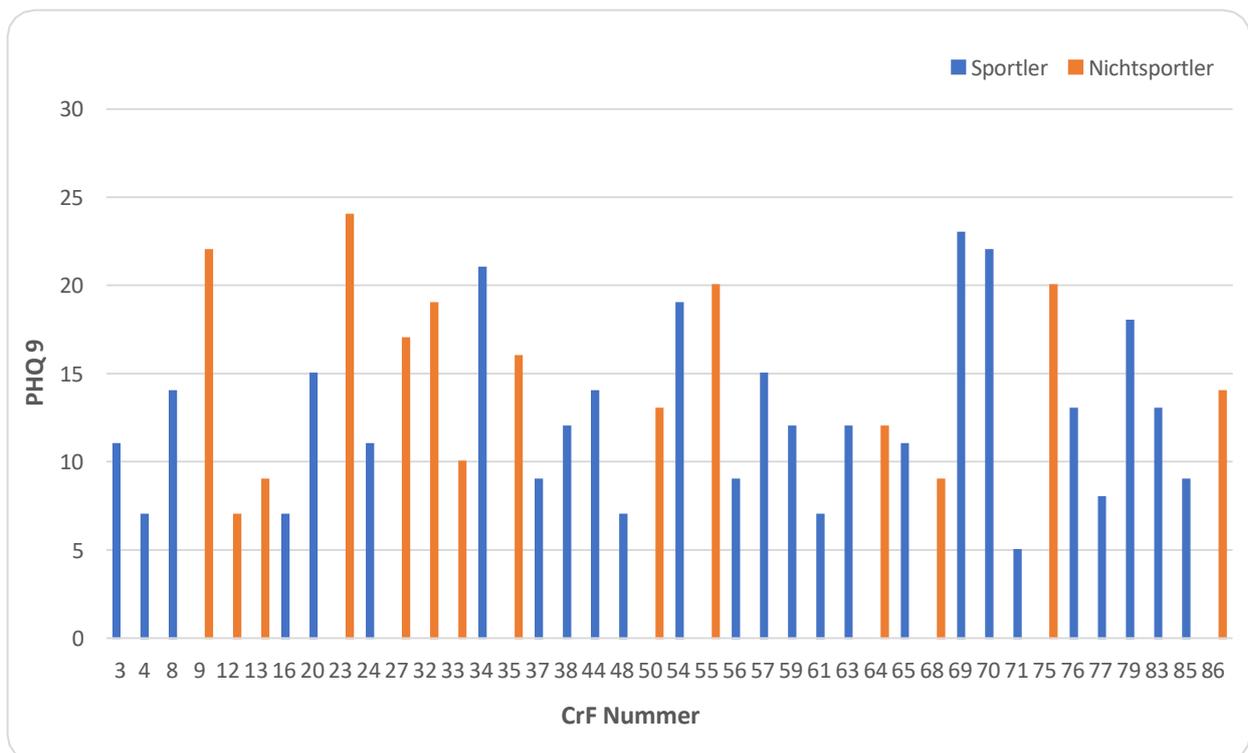


Abbildung 17: Auswertung PHQ9 Sportler und Nichtsportler der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit der Diagnose einer CrF

Anmerkungen: PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, CrF=Cancer-related Fatigue.

## 4.3 Zielparameter der Intervention

### 4.3.1 Ergebnisse der Abschlussuntersuchung

Die Abschlussuntersuchung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Interventionsgruppe zeigte folgende Ergebnisse: gemessen mit dem FACIT-Fatigue konnte  $N=3$  (60%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine manifeste Müdigkeit (gemittelter Durchschnittswert 28,4, Median=32, Spannweite 14-39, Standardabweichung 10,5) diagnostiziert werden. Bezogen auf Ergebnisse des MFIS waren  $N=2$  (40%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer müde (gemittelter Durchschnittswert 43,8, Median=47, Spannweite 17-63, Standardabweichung 19,7) und nach Auswertung des BFIs, der die Patientinnen und Patienten in schwer müde und nicht schwer müde einteilt, waren  $N=2$  (40%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer schwer müde (gemittelter Durchschnittswert 4,9, Median=3,7, Spannweite 2,1-8, Standardabweichung 2,5). Der Mittelwert für den MoCA betrug 27,4 (Median=28, Spannweite 24-29, Standardabweichung 2,1), die kognitive Funktion war bei  $N=1$  (20%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschränkt. Mittels PHQ9 wurde bei  $N=2$  (40%) der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine

Depression diagnostiziert (gemittelter Durchschnittswert 8,2, Median 9, Spannweite 5-11, Standardabweichung 3). Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Interventionsgruppe in der Abschlussuntersuchung.

Tabelle 23: Abschlussuntersuchung Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität in der Interventionsgruppe

Nr.	Gehstrecke in Metern	Laktat in mmol/l in Ruhe	Laktat in mmol/l nach Ende der Belastung	Laktat in mmol/l 10 Minuten nach Ende der Belastung	Ruhepuls	Maximalpuls	Durchschnittspuls	PHQ 9	MoCa	FACIT F	MFIS	BFI
3	418	2,2	2	1,3	83	92	88	9	27	32	47	3,55
16	396	3,1	1,1	1,4	82	116	92	5	29	36	31	2,11
24	437	1,4	1	2,8	76	101	85	11	28	14	63	8,00
35	306	1,9	3,4	3,7	85	160	121	11	24	39	17	3,66
70	190	0,5	4,6	2	77	95	88	5	29	21	61	7,11

Nr.=Nummer, mmol/l=Millimol pro Liter, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, MoCa=Montreal-Cognitive-Assesment, FACIT F=Functional Assesment of Cancer Therapy Fatigue, MFIS=Modified-Fatigue-Impact-Scale, BFI=Brief-Fatigue-Inventory.

Die Abschlussuntersuchung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe zeigte folgende Ergebnisse: Nach FACIT-Fatigue waren  $n=2$  (100%) der Teilnehmerinnen von einer manifesten Müdigkeit betroffen (gemittelter Durchschnittswert 18,5, Median=18,5, Spannweite 18-19, Standardabweichung 0,7), nach MFIS ebenfalls  $n=2$  (100%) (gemittelter Durchschnittswert 52,5, Median=52,5, Spannweite 49-56, Standardabweichung 4,9) und nach BFI war niemand schwer müde (gemittelter Durchschnittswert 6,2, Median=6,2, Spannweite 6-6,4, Standardabweichung 0,3). Nach PHQ9 waren beide Teilnehmerinnen von Depressionen betroffen (gemittelter Durchschnittswert ist 18, Median=18, Standardabweichung 8,5).

Der Mittelwert für den MoCa betrug 26,5 (Median=26,5 Spannweite 24-29, Standardabweichung 3,5). Die kognitive Funktion war bei  $n=1$  (50%) eingeschränkt.

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe in der Abschlussuntersuchung.

Tabelle 24: Abschlussuntersuchung der Teilnehmerinnen am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität / Kontrollgruppe

Nr.	Gehstrecke in Metern	Laktat in mmol/l in Ruhe	Laktat in mmol/l nach Ende der Belastung	Laktat in mmol/l 10 Minuten nach Ende der Belastung	Ruhe-puls	Maximal-puls	Durchschnitts-puls	PHQ 9	MoCA	FACIT F	MFIS	BFI
37	250,00	1,30	1,50	1,30	80,00	115,00	87,00	24,00	24,00	18,00	56,00	6,44
38	297,00	8,20	1,80	1,70	90,00	111,00	105,00	12,00	29,00	19,00	49,00	6,00

Nr.=Nummer, mmol/l=Millimol pro Liter, PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, MoCa=Montreal-Cognitive-Assesment, FACIT F=Functional Assesment of Cancer Therapy Fatigue, MFIS=Modified-Fatigue-Impact-Scale, BFI=Brief-Fatigue-Inventory.

#### 4.3.2 Primärer Endpunkt Veränderung der CrF

Als primärer Zielparameter wurde die Änderung der Schwere der Fatigue im Vergleich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nach Abschluss der Interventionszeit von 12 Wochen gewählt. Ermittelt wurden die Werte mittels dreier valider Fragebögen (FACIT-Fatigue, BFI und MFIS). Gefragt wurde, wie in der Eingangsuntersuchung, nach der durchschnittlichen Schwere der Fatigue bezogen auf die vergangenen 14 Tage.

##### 4.3.2.1 FACIT-Fatigue

Der mittels des 13-teiligen FACIT-Fatigue Fragebogens berechnete gemittelte Ausgangswert der Fatigue-Intensität der Interventionsgruppe betrug 26,4 (Median=26, Spannweite 20-34, Standardabweichung 5) und stieg nach mindestens 12 Wochen Studiendauer auf 28,4 (Median=32, Spannweite 14-39, Standardabweichung 10,5) im Sinne einer reduzierten Ausprägung der Fatigue. In der Kontrollgruppe betrug der gemittelte Ausgangswert 26 (Median=26, Spannweite 21-31, Standardabweichung 7,1) und fiel auf 18,5 (Median=18,5, Spannweite 18-19, Standardabweichung 0,7). Deskriptiv zeigte sich für die Interventionsgruppe eine geringe Reduktion der Müdigkeit, in der Kontrollgruppe dagegen stieg die Müdigkeit an. Abbildung 18 stellt die Werte des FACIT-Fatigues von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern in der Eingangsuntersuchung und in der Abschlussuntersuchung dar.



Abbildung 18: Veränderungen der Werte für Fatigue gemessen mit dem FACIT-Fatigue Fragebogen.

Anmerkungen: Höhere Werte bedeuten eine geringere Stärke der Fatigue. FACIT-Fatigue=Functional Assessment of Cancer Therapy, CrF=Cancer-related Fatigue.

#### 4.3.2.2 BFI

Zur Einteilung der Müdigkeit in schwer (BFI 7-10) und in nicht schwer (BFI<7) wurde der BFI genutzt. Die Ergebnisse des BFI sahen wie folgt aus: Der gemittelte Ausgangswert der Interventionsgruppe betrug 5,1 (Median=4,7, Spannweite 3,2-7,8, Standardabweichung 1,9), nach mindestens 12 Wochen Studiendauer fiel der gemittelte Wert auf 4,9 (Median=3,7, Spannweite 2,1-8, Standardabweichung 2,53) im Sinne einer reduzierten Ausprägung der Fatigue. In der Kontrollgruppe liegt der gemittelte Ausgangswert bei 6,1 (Median=6,1, Spannweite 5,2-6,9, Standardabweichung 1,2), er steigt auf 6,2 (Median=6,2, Spannweite 6-6,4, Standardabweichung 0,3). Deskriptiv sank die mittels BFI untersuchte Schwere der Müdigkeit in der Interventionsgruppe und stieg in der Kontrollgruppe. Abbildung 19 stellt die Werte des BFI von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern in der Eingangsuntersuchung und in der Abschlussuntersuchung dar.

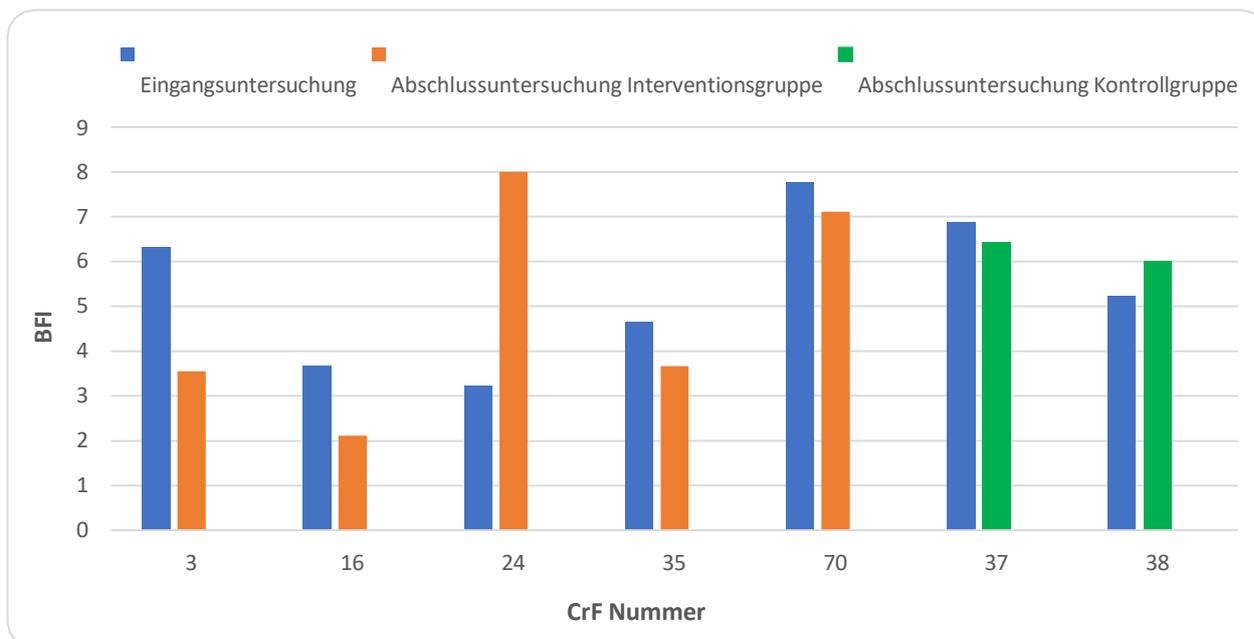


Abbildung 19: Veränderungen der Werte für Fatigue gemessen mit dem BFI- Fragebogen.

Anmerkungen: Niedrigere Werte kennzeichnen eine geringere Stärke der Fatigue. BFI=Brief Fatigue Inventory, CrF=Cancer-related Fatigue.

#### 4.3.2.3 MFIS

Zur Beurteilung der Lebensqualität und zur Einteilung der Müdigkeit wurde der MFIS genutzt. Zu Studienbeginn lag der gemittelte Ausgangswert des MFIS in der Interventionsgruppe bei 44 (Median=37, Spannweite 26-70, Standardabweichung 19,2) und fiel nach mindestens 12 Wochen Studiendauer auf 43,8 (Median=47, Spannweite 17-63, Standardabweichung 19,7), in der Kontrollgruppe lag der gemittelte Ausgangswert bei 51 (Median=51, Spannweite 49-53, Standardabweichung 2,8) und stieg auf 52,5 (Median=52,5, Spannweite 49-56, Standardabweichung 5). Deskriptiv gab es in der Interventionsgruppe eine dezente Abnahme der Lebensqualität und eine Steigerung der Müdigkeit, in der Kontrollgruppe hingegen eine Zunahme der Lebensqualität und eine Reduktion der Müdigkeit. Abbildung 20 stellt die Werte des MFIS von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern in der Eingangsuntersuchung und in der Abschlussuntersuchung dar.

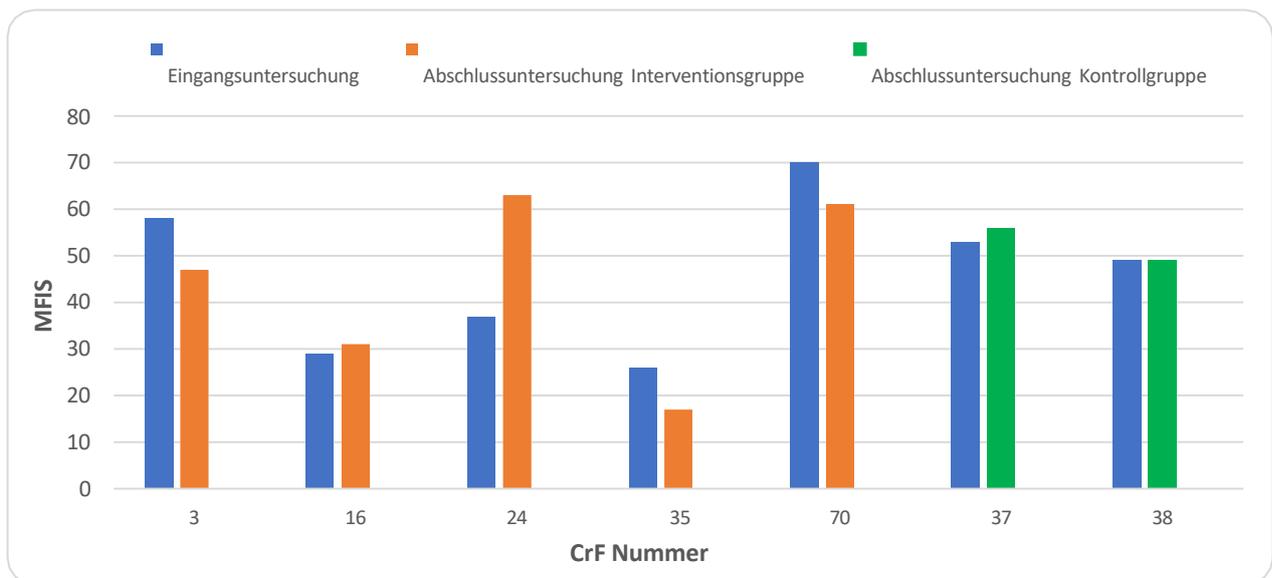


Abbildung 20: Veränderung der Werte für Lebensqualität und Fatigue gemessen mit dem MFIS Fragebogen.

Anmerkungen: Höhere Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität und geringere Intensität der Fatigue. MFIS=Modified Fatigue Impact Scale, CrF=Cancer-related Fatigue.

#### 4.3.3 Sekundäre Endpunkte: Veränderung der körperlichen, kognitiven und emotionalen Dimension der Fatigue

Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen der aeroben Leistungsfähigkeit mittels 6-Minuten Gehtestes, der kognitiven Funktion mittels MoCA und der Intensität der Depression mittels PHQ9 festgelegt.

##### 4.3.3.1 6-Minuten-Gehtest

Die Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtestes mindestens 12 Wochen nach Start der Intervention zeigten folgende Ergebnisse: Die durchschnittliche Gehstrecke steigerte sich in der Interventionsgruppe um 75,7 m, die durchschnittliche Gehstrecke der Kontrollgruppe nahm um 29,5 m ab. Abbildung 21 stellt die Ergebnisse der zurückgelegten Wegstrecke des 6-Minuten-Gehtestes von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern in der Eingangsuntersuchung und in der Abschlussuntersuchung dar.

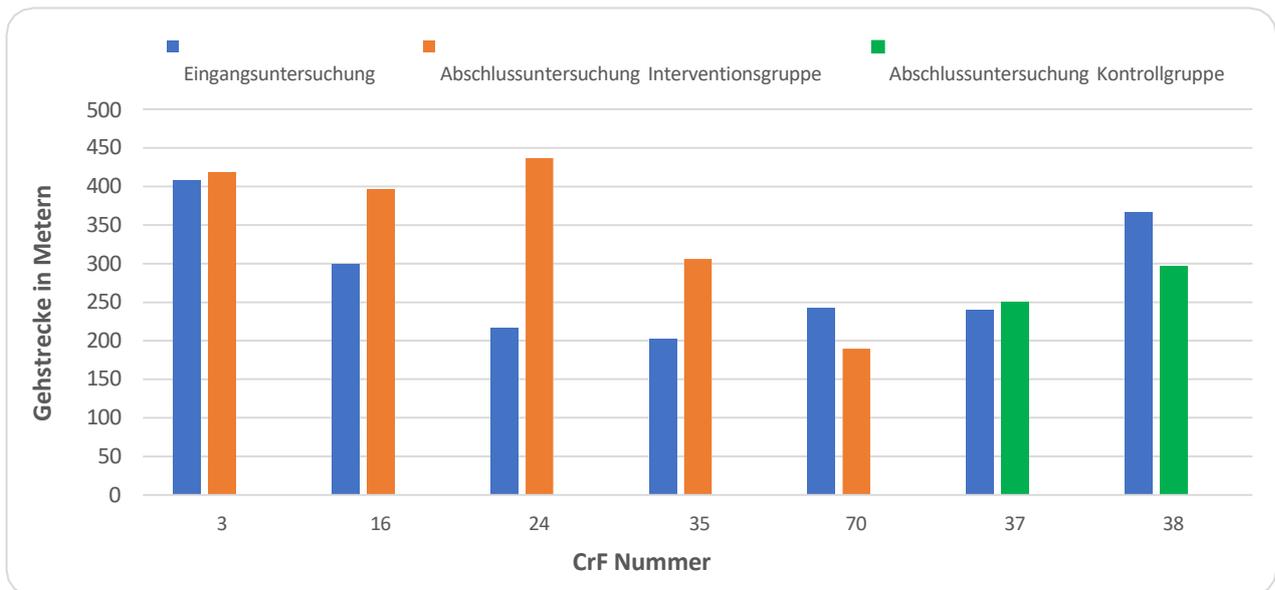


Abbildung 21: Auswertung der zurückgelegten Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest.

Anmerkungen: Ein größerer Wert kann eine größere aerobe Leistungsfähigkeit kennzeichnen. CrF=Cancer-related Fatigue.

Abbildung 22 zeigt die Laktatwerte des 6-Minuten-Gehtestes von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern in der Eingangsuntersuchung und in der Abschlussuntersuchung. In der Interventionsgruppe sank der Durchschnittswert um 2,92 mmol/l, in der Kontrollgruppe sank der Durchschnittswert um 0,3 mmol/l.

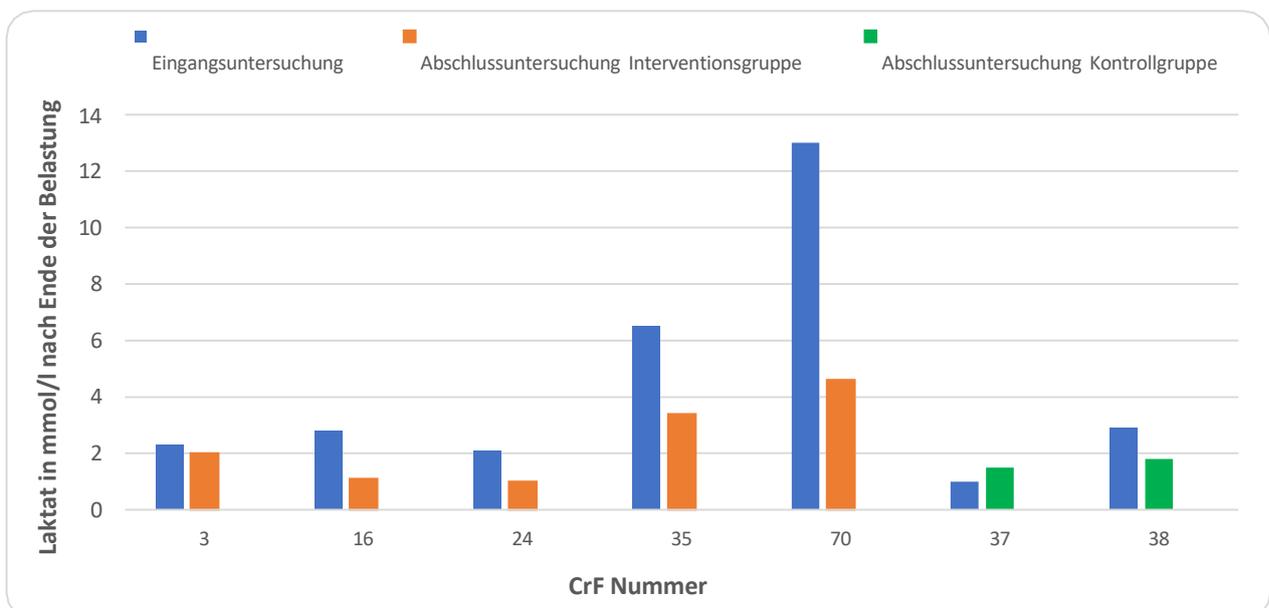


Abbildung 22: Auswertung der Laktatwerte nach dem 6-Minuten-Gehtest.

Anmerkungen: Geringere Werte können eine höhere aerobe Ausdauer kennzeichnen. CrF=Cancer-related Fatigue, mmol/l=Millimol pro Liter.

Abbildung 23 zeigt die Auswertung des Maximalpulses während des 6-Minuten-Gehtestes von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern in der Eingangsuntersuchung und in der Abschlussuntersuchung. In der Interventionsgruppe sank der Maximalpuls im Durchschnitt um 3,2 Schläge pro Minute, in der Kontrollgruppe nahm der Maximalpuls um einen halben Schlag pro Minute zu.

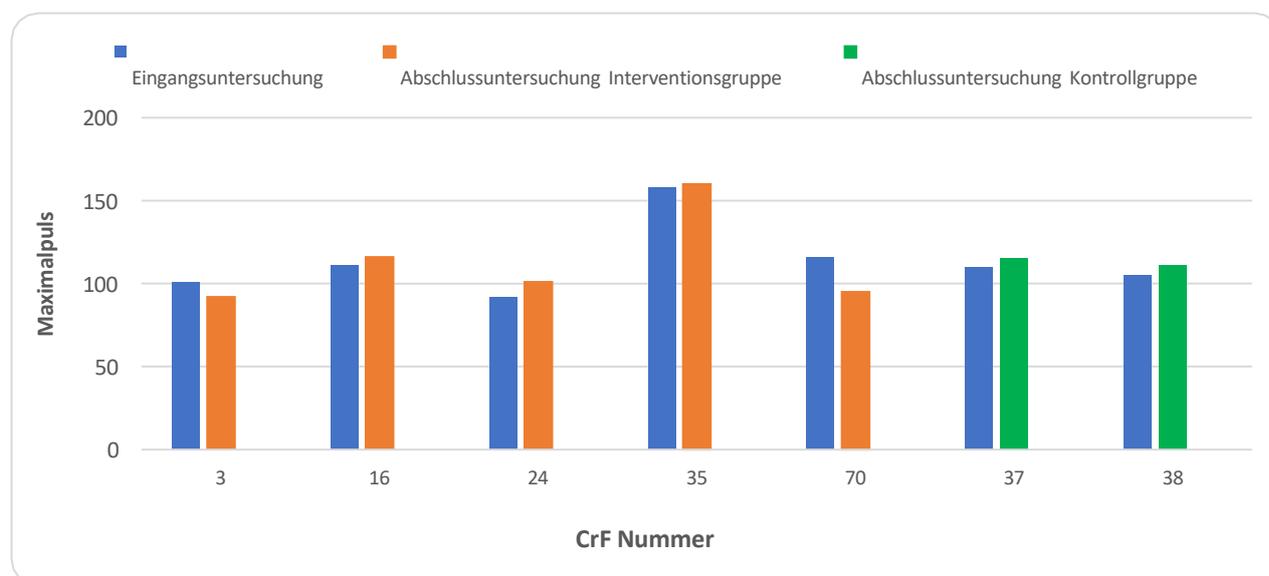


Abbildung 23: Auswertung des Maximalpulses während des 6-Minuten-Gehtests

Anmerkungen: Niedrigere Werte können eine höhere aerobe Ausdauer kennzeichnen. CrF=Cancer-related Fatigue.

Abbildung 24 zeigt die Auswertung der Durchschnittspulse im 6-Minuten-Gehtest von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern in der Eingangsuntersuchung und in der Abschlussuntersuchung. In der Interventionsgruppe sank der Durchschnittspuls im Durchschnitt um 4 Schläge pro Minute, in der Kontrollgruppe nahm der Durchschnittspuls im Durchschnitt um 5,5 Schläge pro Minute zu.

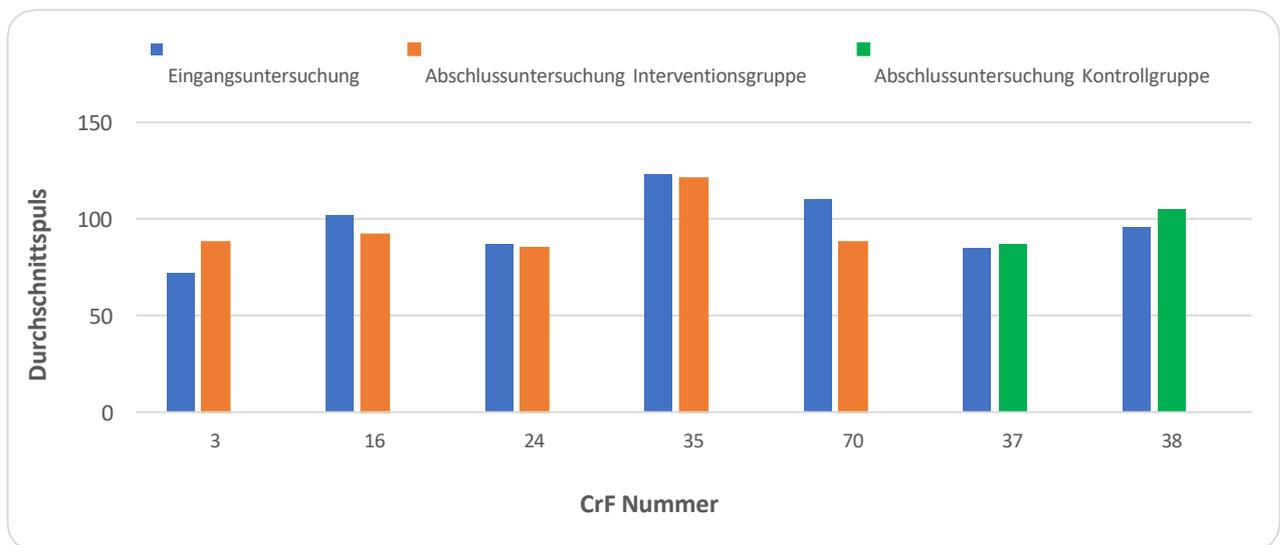


Abbildung 24: Auswertung des Durchschnittspulses des 6-Minuten Gehtests

Anmerkungen: Niedrigere Werte können eine höhere kardio-pulmonale Leistung kennzeichnen. CrF=Cancer-related Fatigue.

Deskriptiv war die aerobe Ausdauer und somit ein Teil der körperlichen Dimension der CrF in der Interventionsgruppe nach 12 Wochen Intervention verbessert. In der Kontrollgruppe war die aerobe Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Eingangsuntersuchung reduziert.

#### 4.3.3.2 MoCA

Zur Untersuchung verschiedener Dimensionen der kognitiven Funktion wurde das Montreal-Cognitive-Assesment genutzt. Ergebnisse unter 25 Punkten weisen auf kognitive Einschränkungen hin. Der Mittelwert für die Interventionsgruppe betrug 27,4 (Median=27, Spannweite 24-29, Standardabweichung 1,92), für die Kontrollgruppe 26,5 (Median=26,5, Spannweite 24-29, Standardabweichung 3,54). Für die Interventionsgruppe zeigte sich eine Verbesserung um durchschnittlich 1,4 Punkte und eine Reduktion der Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit einer kognitiven Einschränkung um  $n=1$  (20%). In der Kontrollgruppe stieg der Durchschnittswert um 0,5 Punkte, die Anzahl der Teilnehmerinnen mit einer kognitiven Einschränkung änderte sich nicht. Abbildung 25 zeigt die Ergebnisse des MoCA für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer in der Eingangs- und Abschlussuntersuchung.

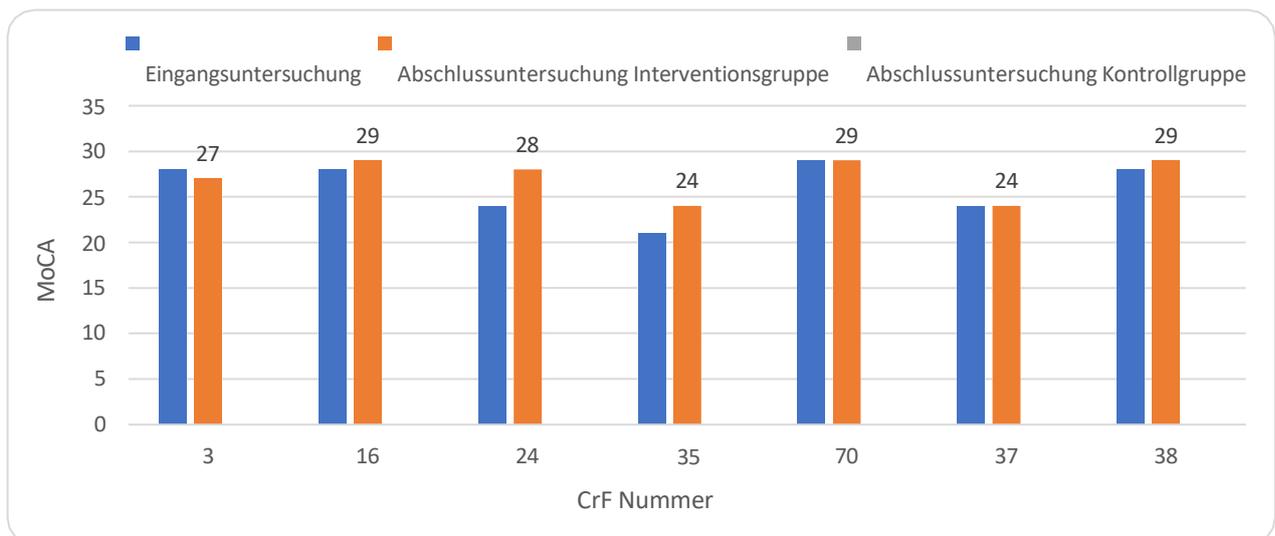


Abbildung 25: Auswertung der Ergebnisse des MoCA

Anmerkungen: Höhere Werte weisen auf eine geringere kognitive Einschränkung hin. CrF=Cancer-related Fatigue, MoCA=Montreal-Cognitive-Assesment.

#### 4.3.3.3 PHQ9

Die Ergebnisse des PHQ9 für die Interventionsgruppe zeigten eine Verringerung der psychischen Belastung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität. Der Mittelwert lag bei 8,2 (Median=9, Spannweite 5-11, Standardabweichung 3,03). Für die Kontrollgruppe war der Mittelwert 18 (Median=18, Spannweite 12-24, Standardabweichung 8,49). In der Interventionsgruppe reduzierte sich der Anteil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit einer Depression auf  $n=2$  (40%), in der Kontrollgruppe gab es diesbezüglich keine Änderungen. Abbildung 26 zeigt die Ergebnisse des PHQ9 für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer in der Eingangs- und Abschlussuntersuchung.

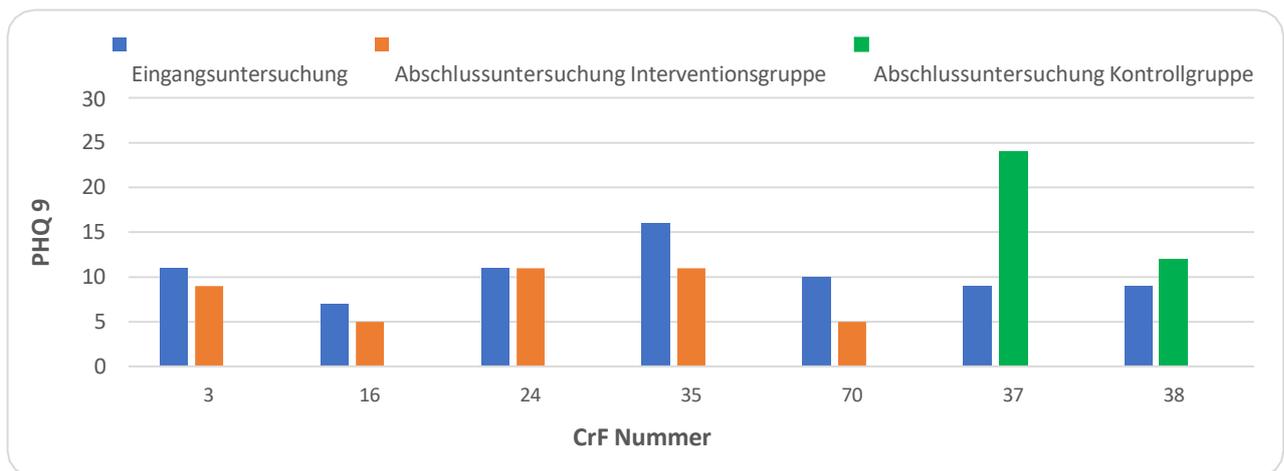


Abbildung 26: Auswertung PHQ9 der Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Programm zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Anmerkungen: Ein niedrigerer Wert bedeutet eine geringere Ausprägung der depressiven Symptome. PHQ9=Personal Health Questionnaire 9, CrF=Cancer-related Fatigue.

Rein deskriptiv zeigte körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf die verschiedenen Dimensionen der CrF.

## 5. Diskussion

Tumor-assoziierte Fatigue gehört zu den häufigsten und sehr beeinträchtigenden Folgeerscheinungen von Krebserkrankungen und ihrer Therapie (4,5,18). Die Empfehlungen zur Therapie der Tumor-assoziierten Fatigue sind auch heute noch limitiert (4). Neben medikamentöser Behandlung und psychosozialen Interventionen ist körperliche Aktivität eine Option der Therapie (27). Aufgrund einer bisher unzureichenden Datenlage sollte mit dieser Arbeit sowohl die Prävalenz und Korrelation von Depression und Tumor-assoziiierter Fatigue als auch die Wirkung eines mit progressiver Muskelentspannung kombinierten Programmes zur Verbesserung körperlicher Aktivität untersucht werden.

In der untersuchten Kohorte von 53 Patientinnen und Patienten erfüllten 43 Patientinnen und Patienten die Kriterien einer Tumor-assoziierten Fatigue. Von diesen Patientinnen und Patienten waren 69,1% zusätzlich an einer Depression erkrankt. Insgesamt nahmen lediglich 7 Patientinnen und Patienten an der zusätzlich zur Datenauswertung durchgeführten Interventionsstudie teil.

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen

In der Auswertung der Fragebögen der Gesamtkohorte zeigte sich ein Unterschied in der Prävalenz von Depressionen und Angsterkrankungen zwischen der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-assoziierten Fatigue und der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne eine Tumor-assoziierte Fatigue. In Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-assoziierten Fatigue waren 69,1% der Patientinnen und Patienten zusätzlich von einer Depression und 45,3% von einer mittelgradig bis schwer ausgeprägten Angstsymptomatik betroffen. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne eine Tumor-assoziierte Fatigue dagegen waren nur 25% von einer Depression und 30% von einer mittelgradig bis schwer ausgeprägten Angstsymptomatik betroffen. In der statistischen Auswertung der Daten der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-assoziierten Fatigue zeigte sich ein negativer statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Stärke der Müdigkeit und der Schwere der Depression. Ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Müdigkeit und der Schwere der Angst bestätigte sich im Gegensatz dazu im Regressionsmodell nicht. Die erhobenen Daten können die aufgestellte Hypothese

für unsere Kohorte bestätigen: Depressionen treten bei Patientinnen und Patienten mit CrF nach einer Krebserkrankung häufiger auf als bei Patientinnen und Patienten ohne CrF nach einer Krebserkrankung. Keine statistisch signifikante Korrelation konnte zwischen der Stärke der Müdigkeit und psychischen Erkrankungen gefunden werden, ebenso zeigte sich kein Unterschied in der Stärke der Müdigkeit zwischen den Geschlechtern.

Deskriptiv zeigte sich ein möglicher Zusammenhang zwischen begleitender bzw. bereits vorbestehender psychischer Erkrankung und der Prävalenz der Tumor-assoziierten Fatigue, welcher jedoch statistisch nicht signifikant war. Vergleicht man die Anzahl der psychisch erkrankten Patientinnen und Patienten in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-assoziierten Fatigue mit der Anzahl der psychisch erkrankten Patientinnen und Patienten in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne eine Tumor-assoziierte Fatigue, zeigte sich ein deutlicher Unterschied: So waren in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-assoziierten Fatigue 53,5% der Patientinnen und Patienten psychisch erkrankt, in der Gruppe der Patientinnen und Patienten ohne eine Tumor-assoziierte Fatigue dagegen nur 18,2%.

Zusätzlich kann gesagt werden, dass Sport ebenso wie ein gesundheitsförderndes Verhalten eine positive Wirkung auf die psychische Verfassung der Patientinnen und Patienten mit einer CrF haben könnte. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-assoziierten Fatigue war der Anteil der depressiven Patientinnen und Patienten unter den sportlich aktiven Teilnehmerinnen und Teilnehmern um fast 16% geringer als in der Gruppe der nicht sportlich Aktiven, ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Vergleich der Raucherinnen und Raucher und Nichtraucherinnen und Nichtraucher: In der Gruppe der Raucherinnen und Raucher war der Anteil der Depressiven um mehr als 11% höher als in der Gruppe der Nichtraucherinnen und Nichtraucher.

## 5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Im Rahmen der vorliegenden Evaluation der Effekte körperlicher Aktivität auf die verschiedenen Dimensionen der CrF konnte in der Interventionsgruppe deskriptiv eine Reduktion der Müdigkeit erreicht werden. Es zeigten sich deskriptiv ebenfalls

Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit (gesteigerte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest unter sinkenden Durchschnitts- und Maximalpulsen und sinkender Laktatkonzentration nach Belastung) und eine Reduktion der Schwere der Depression sowie eine geringe Verbesserung der kognitiven Funktion. In der Kontrollgruppe hingegen blieben die Ergebnisse gleich bzw. verschlechtern sich insofern, als dass die Müdigkeit zunahm und die körperliche Leistungsfähigkeit abnahm (verminderte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest bei steigenden Durchschnitts- und Maximalpulsen und einer sinkenden Laktatkonzentration nach Belastung). Kognitiv zeigte sich eine geringe Verbesserung, die psychische Beeinträchtigung der Kontrollgruppe verschlechterte sich, beide Teilnehmerinnen waren in der Abschlussuntersuchung als depressiv einzustufen.

Insofern kann die aufgestellte Hypothese bestätigt werden: die Kombination von moderatem Ausdauer- und Krafttraining in Kombination mit progressiver Muskelrelaxation nach Jacobson kann die verschiedenen Dimensionen der CrF verbessern.

### 5.3 Stärken und Schwächen der Auswertung der Fragebögen

Als klinische Studie orientierte sich die vorliegende Studie an den Grundsätzen der guten klinischen Praxis (68). Alle an der Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurden vor Studieneinschluss bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien innerhalb der Sprechstunde für CrF gesehen und untersucht. Die Gesamtkohorte zeigt bezüglich der Tumorentität und Tumortherapie eine große Heterogenität. Schwierigkeiten bereiteten eine klare Unterscheidung zwischen CrF und Depression, so beinhalten die Kriterien zur Diagnose einer CrF nach Cella insgesamt fünf Fragen, die ähnlich im PHQ9 gestellt werden („Deutliche Müdigkeit, Energieverlust oder inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis mit Beeinträchtigung des Lebens“- „Müdigkeit oder das Gefühl, keine Energie zu haben“, „Konzentrationsstörungen“- „Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen“, „Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis)“- „Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf“, „Mangel an Motivation oder Interesse, den normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen“- „Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten“, „Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z.B. Niedergeschlagenheit,

Frustration, Reizbarkeit)“- „Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit“). Hier wird erneut sichtbar, wie ähnlich sich zwei verschiedene Krankheitsbilder auch in der Diagnostik sein können, bzw., dass es Überlappungsphänomene gibt. Eine weitere Herausforderung zeigte sich in der Einteilung der Patientinnen und Patienten in psychisch erkrankt/nicht psychisch erkrankt. Der offen gestaltete Fragebogen war nicht immer zuverlässig ausgefüllt, nicht alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer antworteten auf die diesbezüglich geschriebenen Emails, psychiatrische Arztbriefe waren nicht für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer vorhanden, sodass letztendlich bei 7 Teilnehmerinnen und Teilnehmer keine eindeutige Aussage über psychische Erkrankungen machbar war.

#### 5.4 Stärken und Schwächen der Evaluation des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität

Die Teilnahme von insgesamt 7 Patientinnen und Patienten am angebotenen Programm war deutlich geringer als erwartet. Somit ist es abschließend nur deskriptiv möglich, eine Aussage über die Effekte körperlicher Aktivität auf Tumor-assoziierte Fatigue zu machen. Die fehlende statistische Auswertung schränkt die Aussagefähigkeit der Ergebnisse deutlich ein. Auch die fehlende Randomisierung ist eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit. Aufgrund der deutschlandweiten Teilnahme von Patientinnen und Patienten an der angebotenen Sprechstunde und der Größe der Stadt Berlin ist ein möglicher Grund für die geringe Anzahl an Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Entfernung des Veranstaltungsortes zum Wohnort. Ein weiterer Faktor hierfür kann in der Schwere der Beeinträchtigung durch die CrF zu finden sein. Zusätzlich dazu möglicherweise auch in der bei 29 von 42 Patientinnen und Patienten mittels PHQ9 diagnostizierten Depression.

#### 5.5 Diskussion der Ergebnisse der Evaluation der Fragebögen und Vergleich mit anderen Studien

Laut Weber et al. sind Depression, Angst und Stress mit Krebserkrankungen vergesellschaftet, Depression und Angst auch mit Tumor-assoziierte Fatigue (69). Zusätzlich gibt es Untersuchungen, welche eine höhere Prävalenz von Depressionen bei Krebspatientinnen und Krebspatienten als in der Allgemeinbevölkerung

beschreiben (22,70). Die Auswertung der Fragebögen bezüglich der Prävalenz von Depression innerhalb einer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit CrF in dieser Arbeit zeigt Übereinstimmungen mit aktuellen Studienergebnissen. So haben laut Mehnert et al. Krebspatientinnen und Krebspatienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung eine fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einer Depression zu erkranken (22). Krebber et.al. beschreiben die Prävalenz von Depression unter Krebspatientinnen und Krebspatienten mit 8-24% (71). Auch Weber et al. sehen den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Depression unter Krebspatientinnen und Krebspatienten bei 15 bis 25% (69). Die vorliegende Arbeit kann diese Ergebnisse bestätigen. Die Prävalenz von Depressionen bei Krebspatientinnen und Krebspatienten steigt u.a. auch mit Symptomen wie Schmerzen und Müdigkeit (72). In einer Übersichtsarbeit von Brown und Kroenke zeigte sich, dass Tumor-assoziierte Fatigue und Depression miteinander korrelieren (73). Auch diese Ergebnisse bestätigten sich in der vorliegenden Arbeit. Laut einer aktuellen Arbeit von Götze et al. gibt es Hinweise auf einen Unterschied in der Schwere der Depression zwischen Männern und Frauen: Frauen sind stärker von Depressionen betroffen (74). In der statistischen Auswertung unserer Daten zeigte sich diesbezüglich kein Zusammenhang. Allerdings ist die Anzahl der untersuchten Patientinnen und Patienten in vorliegender Arbeit deutlich kleiner. Möglicherweise ist hier eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse zu finden. Ein Zusammenhang zwischen psychischer Erkrankung und Tumorerkrankung wurde u.a. von Weber et al. beschrieben (69). Die Ergebnisse dieser Arbeit suggerieren sowohl einen Zusammenhang zwischen der Stärke der Fatigue und der Schwere der Depression sowie eine erhöhte Prävalenz von Tumor-assoziierte Fatigue bei Patientinnen und Patienten, die begleitend psychisch erkrankt sind. Um diesen Zusammenhang zu bestätigen sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

## 5.6 Diskussion der Ergebnisse des Programms zur Verbesserung körperlicher Aktivität und Vergleich mit anderen Studien

Für die Wirksamkeit von nicht-pharmakologischer Interventionen auf die verschiedenen Dimensionen der Tumor-assoziierten Fatigue gibt es umfangreiche Belege aus systematischen und meta-analytischen Übersichten (75–77). Dies gilt auch für körperliche Aktivität (78,79). Sie zeigen auch, dass körperliche Aktivität

sowohl während der Tumorthherapie als auch danach durchführbar ist. Zusätzlich zeigen Meta-Analysen von Mustian et. Al. und Puetz et al., dass körperliche Aktivität neben der Verbesserung des Aktivitätsniveaus der Krebspatientinnen und Krebspatienten und der Verbesserung der aeroben Ausdauer auch einen positiven Einfluss auf Tumor-assoziierte Fatigue haben kann (76,80) Körperliche Aktivität hat positive Effekte auf die Neben- bzw. Nachwirkungen der Therapie wie z.B. auf durch die Chemotherapie induzierte Polyneuropathie und eben auch auf die CrF (81). Zusätzlich kann sie sowohl die Lebensqualität verbessern als auch Fatigue reduzieren (27). Campbell et. al. berichten, dass ein mindestens 12 Wochen dauerndes Programm, in dem dreimal wöchentlich mit einer mittleren Intensität aerob trainiert wird, die Müdigkeit ebenso reduzieren kann wie ein 2- bis 3-mal wöchentlich durchgeführtes kombiniertes Ausdauer – und Krafttraining mit mäßiger Intensität. Auch ein isoliertes Krafttraining zweimal wöchentlich mit mäßiger Intensität kann die Müdigkeit verringern (82). Dimeo et al. beschreiben, dass ein dreiwöchiges kombiniertes Ausdauer- und Kraft- bzw. Koordinationstraining positive Auswirkungen auf CrF haben kann (27). In einer Übersichtsarbeit beschreiben Hilfiker et al. ebenfalls die Wirksamkeit eines kombinierten Ausdauer- und Krafttrainings (77). Laut ESMO kann eine Kombination von körperlicher Aktivität und Entspannungsverfahren in einer Gruppe helfen, Symptome der CrF zu verringern (4). Zur bestmöglichen Versorgung der Patientinnen und Patienten mit CrF empfiehlt die ESMO ein multimodales Konzept. Interventionen aus den Bereichen psychosoziale Intervention, Psychoedukation von Patientinnen und Patienten sowie von deren Umfeld, körperliche Aktivität, Körper-Geist-Interventionen und kognitive Verhaltenstherapie können und sollten eingesetzt werden (4). Wir können diesbezüglich ähnliche Daten teilen. Die Ergebnisse unserer Intervention zeigen, dass ein moderates Ausdauertraining in Kombination mit einem Krafttraining und abschließender progressiver Muskelentspannung positive Effekte auf die verschiedenen Dimensionen der CrF haben kann. Hierfür ist jedoch eine Folgeuntersuchung mit entsprechender Randomisierung notwendig.

## 5.7 Schlussfolgerungen

Die Empfehlungen für Screenings auf CrF und auf Depressionen in der Gruppe der Überlebenden einer Krebserkrankung sollten konsequent umgesetzt werden (6,18,19,83). Eine psychosomatische oder psychiatrische Vorstellung aller

Patientinnen und Patienten mit einer CrF kann helfen, Depressionen und/oder Angststörungen eindeutig zu diagnostizieren und Überlappungen zu identifizieren. Für alle onkologischen Patientinnen und Patienten sollen die untersuchten Methoden als Standard der Therapie verfügbar sein. Dies entspricht der Empfehlung der ESMO (4). „Allgemein wird Krebspatienten körperliche Aktivität mindestens 150 Minuten pro Woche bei moderater Intensität empfohlen (oder 75 Minuten bei intensiver Aktivität) sowie Krafttraining an mindestens zwei Tagen pro Woche“ (81). Die aktuellen NCCN Richtlinien empfehlen körperliche Aktivität für Krebspatientinnen und Krebspatienten mit CrF. Sie habe unter den nicht-pharmakologischen Therapieansätzen der CrF beste Beweise für ihre Wirksamkeit. Dies zeigen auch systematische und metaanalytische Übersichtsarbeiten (75,77,84). Die Empfehlungen gehen von einem moderaten Bewegungsprogramm zu Fuß über kardiovaskuläres Ausdauertraining (z.B. Walking, Radfahren, Schwimmen) und Aerobic bis hin zu Krafttraining von moderater Intensität. Sowohl auf die Bedeutung von Betreuung während der körperlichen Aktivität als auch auf die Bedeutung eines individuellen Übungsprogramms wird von der NCCN aufmerksam gemacht(34). Die ESMO empfiehlt als Optionen für körperliche Aktivität für Krebspatientinnen und Krebspatienten ebenso wie die NCCN Krafttraining, aerobes Training wie Walking, Laufen, Schwimmen und Radfahren (4,34). Die ESMO empfiehlt in den aktuellen Leitlinien körperliche Bewegung mit moderater Intensität, aerobes Training und Krafttraining. Zur Verbesserung der Lebensqualität und der CrF können diese Übungen auch zuhause durchgeführt werden (4). Von großer Bedeutung ist die Implementierung eines multimodalen Programmes, welches die verschiedenen Optionen der nicht medikamentösen Therapie der CrF beinhaltet (4). Auch wenn internetbasierte Programme auf Basis der Empfehlungen der NCCN helfen können, die Fatigue zu reduzieren, so profitieren die Patientinnen und Patienten vor allem auch durch die Vorteile, die eine Teilnahme an einem spezifischen Programm in einer Gruppe bietet (4,34). So gibt es z.B. unter allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern ein gemeinsames Verständnis für die Symptome der Erkrankung ebenso wie die z.T. von der Tagesform abhängige Belastbarkeit, welches in der Allgemeinbevölkerung nicht immer gegeben ist. Ein spezifischer Erfahrungsaustausch ist möglich und sehr hilfreich (29,85). Die Ergebnisse der Evaluation sollten im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie weiter untersucht werden, um eine bessere Aussagefähigkeit über die Wirksamkeit unseres

spezifischen Trainingsprogramms zu erhalten und genauere Empfehlungen zur körperlichen Aktivität als Therapieoption für CrF geben zu können.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Krebsinformationsdienst. Spätfolgen von Krebs: Vorbeugen, erkennen und behandeln [Internetquelle]. [Abgerufen am 1.7.2021]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/iblatt-krebs-langzeitueberleben.pdf?m=1581496831&>
2. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Tumor-assoziierte Fatigue: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(9):161–72. doi: 10.3238/arztebl.2012.0161
3. Schöllmann C. Checkpoint-Inhibitoren: Eingriff in die Immuntoleranz. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016;113(33–34):1507.
4. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K, Ripamonti CI. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2020;31(6):713–23. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.016
5. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, JPB. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncology*. 2014;32(17):1840–50. doi: 10.1200/JCO.2013.53.4495
6. Berger AM, Abernethy AP, Atkinson A, Barsevick AM, Breitbart WS, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, Eisenberger MA, Escalante CP, Jacobsen PB, Kaldor P, Ligibel JA, Murphy BA, O'Connor T, Pirl WF, Rodler E, Rugo HS, Thomas J WL. NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(8):904–31. doi: 10.6004/jnccn.2010.0067
7. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature reviews Clinical oncology*. 2014;11(10):597–609. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127
8. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1338–45. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9337
9. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: An overview of the literature from 1982 to 2008. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009;7:1–21. doi: 10.1186/1477-7525-7-102
10. Kuhnt S. *Fatigue Therapiemanual*. 2017.

11. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. doi: 10.17886/rkipubl-2016-014
12. Pearson EJM, Morris ME, di Stefano M, McKinstry CE. Interventions for cancer-related fatigue: A scoping review. *European Journal of Cancer Care*. 2018;27(1). doi: 10.1111/ecc.12516
13. Neefjes ECW, van den Hurk RM, Blauwhoff-Buskermolen S, van der Vorst MJDL, Becker-Commissaris A, de van der Schueren MAE, Buffart LM, Verheul HMW. Muscle mass as a target to reduce fatigue in patients with advanced cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(4):623–9. doi: 10.1002/jcsm.12199
14. Bartsch HH, Weis J. Abschlußbericht Fatigue bei Tumorpatienten : Prävalenz und Rehabilitationsbedarf. 2006.
15. Weis J, Heim ME. Tumorassoziierte Fatigue: Aktuelle Entwicklungen zur Diagnostik und Behandlung. *Journal für Mathematik-Didaktik*. 2015;36(2):1193–202. doi: 10.1007/s00761-015-3038-6
16. Cuhls H, Mochamat, Mücke M, Jaspers B, Jentschke E, Hense J, Wolf C, Ostgathe C, Radbruch L. SOP – Fatigue. *Onkologe*. 2017;23(6):462–8. doi: 10.1007/s00761-017-0229-3
17. Cella BD, Davis K, Breitbart W, Curt G, Coalition F. Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. 2001;19(14):3385–91.
18. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Tumor-assoziierte Fatigue: Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012;109(9):161–72. doi: 10.3238/arztebl.2012.0161
19. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: An American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1840–50. doi: 10.1200/JCO.2013.53.4495
20. Grossberg AJ, Vichaya EG, Gross PS, Ford BG, Scott KA, Estrada D, Vermeer DW, Vermeer P, Dantzer R. Interleukin 6-independent metabolic reprogramming as a driver of cancer-related fatigue. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;88:230–41. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.043

21. Weis, J., Faller H. Psychosoziale Folgen bei Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung. Bundesgesundheitsblatt. 2012;55:501–8. doi: 10.1007/s00103-012-1458-7
22. Hartung TJ, Brähler E, Faller H, Härter M, Hinz A, Johansen C, Keller M, Koch U, Schulz H, Weis J, Mehnert A. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *European Journal of Cancer*. 2017;72:46–53. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.017
23. Botwinick IC, Pursell L, Yu G, Cooper T, Mann JJ, Chabot JA. A biological basis for depression in pancreatic cancer. 2014;740–3. doi: 10.1111/hpb.12201
24. Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B. Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psycho-Oncology*. 2004;13(8):526–36. doi: 10.1002/pon.770
25. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2015;15:77. doi: 10.1186/s12885-015-1069-4
26. Jensen W, Oechsle K, Baumann HJ, Mehnert A, Klose H, Bloch W, Bokemeyer C, Baumann FT. Effects of exercise training programs on physical performance and quality of life in patients with metastatic lung cancer undergoing palliative chemotherapy - A study protocol. *Contemporary Clinical Trials*. 2014;37(1):120–8. doi: 10.1016/j.cct.2013.11.013
27. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Annals of Oncology*. 2008;19(8):1495–9. doi: 10.1093/annonc/mdn068
28. Potthoff K, Schmidt ME, Wiskemann J, Hof H, Klassen O, Habermann N, Beckhove P, Debus J, Ulrich CM, Steindorf K. Randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance training compared to progressive muscle relaxation in breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: the BEST study. *BMC Cancer*. 2013;13(1):1. doi: 10.1186/1471-2407-13-162
29. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a

- systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2015;15:77. doi: 10.1186/s12885-015-1069-4
30. Kummer F, Catuogno S, Perseus JM, Bloch W, Baumann FT. Relationship between cancer-related fatigue and physical activity in inpatient cancer rehabilitation. *Anticancer Research*. 2013;33(8):3415–22.
  31. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012;(8). doi: 10.1002/14651858.CD008465.pub2
  32. Charalambous A, Giannakopoulou M, Bozas E, Marcou Y, Kitsios P, Paikousis L. Guided imagery and progressive muscle relaxation as a cluster of symptoms management intervention in patients receiving chemotherapy: A randomized control trial. *PLoS ONE*. 2016;11(6):1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0156911
  33. Vries U de, Reif K, Petermann F, Görres S. *Fatigue individuell bewältigen (FIBS)*. Verlag Hans Huber, Bern. 2011. 248.
  34. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines Version 1.2021 Cancer-Related Fatigue*. 2021.
  35. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines Version 1.2020 Survivorship: Fatigue*. 2020.
  36. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, Linqvist B, Sloan JA, Nichols CR, McGinn TW, Stella PJ, Seeger GR, Sood A, Loprinzi CL. Wisconsin ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial, N07C2. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(16):1230–8. doi: 10.1093/jnci/djt181
  37. Pereira PTVT, Reis AD, Diniz RR, Lima FA, Leite RD, da Silva MCP, Guerra RNM, de Moraes Vieira ÉB, Garcia JBS. Dietary supplements and fatigue in patients with breast cancer: a systematic review. Vol. 171, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. p. 515–26. doi: 10.1007/s10549-018-4857-0
  38. del Giglio AB, Cubero D de IG, Lerner TG, Guariento RT, de Azevedo RGS, Paiva H, Goldman C, Carelli B, Cruz FM, Schindler F, Pianowski L, de Matos LL, Giglio A del. Purified Dry Extract of *Paullinia cupana* (Guaraná) (PC-18) for Chemotherapy-Related Fatigue in Patients with Solid Tumors: An Early Discontinuation Study. *Journal of Dietary Supplements*. 2013 Dec 1;10(4):325–34. doi: 10.3109/19390211.2013.830676

39. Carruthers BM, Sande MI Van De, Malone DG, Romano TJ, Russell IJ, Saul D, Seibel DG. Fibromyalgia Syndrome : A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners An Overview of the Canadian Consensus Document. *Clinical Research*. 2005;i-iv; 1–25.
40. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JCJMD, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
41. Niezgodna HE, Pater JL. A validation study of the domains of the core EORTC Quality of Life Questionnaire. *Quality of Life Research*. 1993;2(5):319–25. doi: 10.1007/BF00449426
42. Aaronson NK, Aaronson NK, Ahmedzai S, Ahmedzai S, Bergman B, Bergman B, Bullinger M, Bullinger M, Cull a, Cull a, Duez NJ, Duez NJ, Filiberti a, Filiberti a, Flechtner H, Flechtner H, Fleishman SB, Fleishman SB, de Haes JC, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
43. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Graeff A de, Groenvold M, Koller M, Petersen MA, Ag M. EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual. 2008.
44. Al-shair, K., Muellerova, H., Yorke, J., Rennard, S. I., Wouters, E. F., Hanania, N. A., Vestbo J. Examining fatigue in COPD: development, validity and reliability of a modified version of FACIT-F scale. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012;10(100). doi: 10.1186/1477-7525-10-100
45. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(7):936–9. doi: 10.1136/ard.2006.065763
46. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: Properties, applications, and

- interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;1:79. doi: 10.1186/1477-7525-1-79
47. Manir K, Kumar G, Patra N, Bhadra K, Manna A, Sarkar S. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: Course and prevalence. *Indian Journal of Palliative Care*. 2012;18(2):109. doi: 10.4103/0973-1075.100826
  48. Van Belle S, Paridaens R, Evers G, Kerger J, Bron D, Foubert J, Ponnet G, Vander Steichel D, Heremans C, Rosillon D. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: Proposal for use as a screening tool. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13(4):246–54. doi: 10.1007/s00520-004-0734-y
  49. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001; doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
  50. Gorman JM. Generalized anxiety disorder. *Clinical Cornerstone*. 2001 Jan 1;3(3):37–43. doi: 10.1016/S1098-3597(01)90060-2
  51. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(10):1092–7. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092
  52. Borneman T. Assessment and Management of Cancer-Related Fatigue. *Journal of Hospice & Palliative Nursing*. 2013;15(2):77–86. doi: 10.1097/NJH.0b013e318286dc19
  53. Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U. Die deutsche version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2006;54(3):213–23. doi: 10.1024/1661-4747.54.3.213
  54. Brazier JE, Harper R, Jones NM, Cathain AO, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L, Care M. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care . 1992;305(6846):160–2.
  55. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP. Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 1993;37(2):147–53. doi: 10.1016/0022-3999(93)90081-P

56. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. Vol. 13, BMC Medical Informatics and Decision Making. 2013. doi: 10.1186/1472-6947-13-72
57. Gesellschaft DF. Fitness trotz Fatigue Bewegung und Sport bei tumorbedingtem Inhalt Vorwort Fatigue und Sport – das ist kein Widerspruch! [Internetquelle]. [Abgerufen am 1.7.2016]. Verfügbar unter: [https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2020/02/Ansicht\\_RZ\\_FitnessTrotzFatigue\\_Broschuere\\_181119.pdf](https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2020/02/Ansicht_RZ_FitnessTrotzFatigue_Broschuere_181119.pdf)
58. Gatterer G. Progressive Muskelentspannung nach Jacobson. Schmerztherapie in der Pflege. 2009;249–57. doi: 10.1007/978-3-211-72328-9\_23
59. Zopf EM, Baumann FT, Pfeifer K. Körperliche Aktivität und körperliches Training in der Rehabilitation einer Krebserkrankung. Rehabilitation (Germany). 2014;53(1):2–7. doi: 10.1055/s-0033-1334916
60. Haass M, Zugck C, Kubler W. The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?. Zeitschrift für Kardiologie. 2000 Feb;89(2):72–80.
61. Oechsle K, Aslan Z, Suesse Y, Jensen W, Bokemeyer C, De Wit M. Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: A prospective randomized pilot trial. Supportive Care in Cancer. 2014;22(1):63–9. doi: 10.1007/s00520-013-1927-z
62. Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings J, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(4):695–9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
63. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal cognitive assessment: Validity and utility in a memory clinic setting. Canadian Journal of Psychiatry. 2007;52(5):329–32.
64. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the Montreal Cognitive Assessment ( MoCA ) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. 2016;50(5):1039–52. doi: 10.12740/PP/45368

65. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005 Feb 1;11(1):76–80. doi: 10.1191/1352458505ms1117oa
66. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Multiple Sclerosis Journal*. 2005 Apr 1;11(2):198–202. doi: 10.1191/1352458505ms1148oa
67. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the brief fatigue inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186–96. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-cnrcr24>3.0.co;2-n
68. EMA. Guideline for Good Clinical Practice. E6 (R1). 1996 [Internetquelle]. Vol. E6. 1996 [Abgerufen am 1.7.2021]. Verfügbar unter: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)
69. Weber D, O'Brien K. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;22(3):502–12. doi: 10.1177/2156587216676122
70. Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *International Review of Psychiatry*. 2014;26(1):16–30. doi: 10.3109/09540261.2013.875891
71. Krebber AMH, Buffart LM, Kleijn G, Riepma IC, De Bree R, Leemans CR, Becker A, Brug J, Van Straten A, Cuijpers P, Verdonck-De Leeuw IM. Prevalence of depression in cancer patients: A meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. Vol. 23, *Psycho-Oncology*. 2014. p. 121–30. doi: 10.1002/pon.3409
72. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: Mechanisms and disease progression. *Biological Psychiatry*. 2003;54(3):269–82. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00566-3
73. Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: A systematic review. *Psychosomatics*. 2009;50(5):440–7. doi: 10.1176/appi.psy.50.5.440

74. Götze H, Friedrich M, Taubenheim S, Dietz A, Lordick F, Mehnert A. Depression and anxiety in long-term survivors 5 and 10 years after cancer diagnosis. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(1):211–20. doi: 10.1007/s00520-019-04805-1
75. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, Cleeland C, Dotan E, Eisenberger MA, Escalante CP, Jacobsen PB, Jankowski C, LeBlanc T, Ligibel JA, Loggers ET, Mandrell B, Murphy BA, Palesh O, Pirl WF, Plaxe SC, Riba MB, Rugo HS, Salvador C, Wagner LI, Wagner-Johnston ND, Zachariah FJ, Bergman MA, Smith C, network N comprehensive cancer. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2015 Aug;13(8):1012–39. doi: 10.6004/jnccn.2015.0122
76. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, Mohr D, Palesh OG, Peppone LJ, Piper BF, Scarpato J, Smith T, Sprod LK, Miller SM. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis. 2017;14642. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914
77. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, Nilsson Balfe L, Knols RH, Verra ML, Taeymans J. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: A systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2018;52(10):651–8. doi: 10.1136/bjsports-2016-096422
78. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2012(11). doi: 10.1002/14651858.CD006145.pub3
79. Vannorsdall TD, Straub E, Saba C, Blackwood M, Zhang J, Stearns K, Smith KL. Interventions for multidimensional aspects of breast cancer-related fatigue: a meta-analytic review. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29(4):1753–64. doi: 10.1007/s00520-020-05752-y
80. Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: A meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2012;43(2):e1–24. doi: 10.1016/j.amepre.2012.04.027
81. Zylka-Menhorn V. Bewegungstherapie in der Onkologie: Wer rastet, der rostet. *Deutsches Ärzteblatt*. 2018;115(9):A-355.

82. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel A V., Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019;51(11):2375–90. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116
83. Barsevick AM, Cleeland CS, Manning DC, O'Mara AM, Reeve BB, Scott JA, Sloan JA. ASCPRO Recommendations for the Assessment of Fatigue as an Outcome in Clinical Trials. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2010;39(6):1086–99. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.02.006
84. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, Mohr D, Palesh OG, Peppone LJ, Piper BF, Scarpato J, Smith T, Sprod LK, Miller SM. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: A meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(7):961–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914
85. Yun YH, Lee KS, Kim YW, Park SY, Lee ES, Noh DY, Kim S, Oh JH, Jung SY, Chung KW, Lee YJ, Jeong SY, Park KJ, Shim YM, Zo JI, Park JW, Kim YA, Shon EJ, Park S. Web-based tailored education program for disease-free cancer survivors with cancer-related fatigue: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1296–303. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2979

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadine Marino versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Evaluation der Prävalenz und der Korrelation von Tumor-assoziiertes Fatigue und Depression sowie der Effekte körperlicher Aktivität auf Tumor-assoziiertes Fatigue bei Krebspatientinnen und Krebspatienten / Evaluation of the prevalence and the correlation of cancer related Fatigue and depression and the effects of physical activity on cancer related Fatigue in cancer patients 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.

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

## **8. Lebenslauf**

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



## 9. Danksagung

Ich möchte mich bei Frau Prof. Anne Letsch für die Überlassung dieses spannenden und aufschlussreichen Dissertationsthema bedanken. Ohne ihre Organisation und fachliche Expertise sowie ihr Vertrauen in mich und in das Projekt wäre die Umsetzung nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Team der Sprechstunde für Tumor-assoziierte Fatigue, es war mir eine große Freude, hier mitarbeiten zu dürfen. Besonders möchte ich mich bei Frau Dr. Uta Fendel und Frau Annett Schleusener bedanken, die mich sowohl bei fachlichen Fragen als auch in schwierigen Situationen sehr unterstützt haben.

Für die Unterstützung und Bereitstellung der erforderlichen Infrastruktur zur Durchführung des Sportprogramms am Campus Benjamin Franklin möchte ich mich bei Frau Dr. Anett Reißhauer und Herrn Dirk Boje bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Ralph Schilling für die geduldige Beratung für die statistische Auswertung bedanken, welche die endgültige Realisation der Dissertation erst möglich gemacht hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten für ihre freiwillige Teilnahme bedanken, die Grundlage dieser Arbeit ist.

Nicht zuletzt danke ich meinen engsten Freunden und Freundinnen für ihre Ermutigungen und für das richtige Maß an Ablenkung.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, meinem Mann und unseren beiden Söhnen für ihr Verständnis für meine Beschäftigung mit dieser Arbeit und für ihre ausdauernde und kraftvolle Unterstützung, meinen Eltern, meinen beiden Schwestern und meiner Oma für ihre unermessliche Unterstützung und ihre Worte, die mich immer wieder motiviert haben.