

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Cancer-related Fatigue -
Unmittelbare Wirksamkeit supervidierter und zielge-
richteter Bewegungstherapie auf die CrF-
Symptomatik (FatiGO-Studie)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Jennifer Katrin Windheuser
(geb. Lesnik)
aus Bergisch Gladbach

promoviert am 08. März 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. Sportwiss. F. T. Baumann

2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. B. Müller

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Datenerhebung sowie die Durchführung der Interventionen erfolgte durch mich mit Unterstützung durch die Arbeitsgruppe Onkologische Bewegungsmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. Freerk Baumann.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit der statistischen Beratung der Firma Phimea. Die für die Studie relevanten Daten wurden mittels Excel und SPSS ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Berlin, den 01.08.2022



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei all denjenigen bedanken, die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und T.W., denen ich diese Arbeit widme.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung.....	9
2. Einleitung.....	12
2.1 Was ist das Fatigue-Syndrom?	12
2.1.1. Allgemeines	12
2.1.2. Tumor-assoziiertes Fatigue-Syndrom.....	13
2.1.3. Klassifikation der CrF	13
2.1.4. Problematik der Einteilung und Namensgebung des Fatigue-Syndroms.....	14
2.2 Wie wirken eine Krebserkrankung und Krebstherapie auf den Körper?	14
2.3 Entstehung einer CrF	15
2.3.1. Einfluss einer Radio-/ Chemotherapie auf die Entstehung einer CrF.....	15
2.3.2. Einfluss von Zytokinen auf die Entstehung einer CrF	16
2.3.3. Einfluss des Circadianen Rhythmus auf die Entstehung einer CrF	16
2.3.4. Einfluss dysregulierter Cortisolspiegel auf die Entstehung einer CrF.....	17
2.3.5. Einfluss der Körpermasse auf die CrF-Entstehung	17
2.3.6. Einfluss einer Anämie auf die Entstehung einer CrF	18
2.4 Symptomatik der CrF.....	20
2.5 Abgrenzung Fatigue vs. Fatigue-Syndrom.....	21
2.6 Differentialdiagnosen	22
2.7 Diagnostik	23
2.8 Stellenwert der Erkrankung in der Gesellschaft.....	26
2.9 Multimodale Therapiekonzepte	27
2.9.1. Medikamentöse Therapie	28
2.9.2. Anämiebehandlung	28
2.9.3. Reintegrationsprogramme	29
2.9.4. Ernährungstherapie (Nahrungsergänzungsmittel/ Vitaminpräparate/ Phytotherapie)	30
2.9.5. Psychologische Interventionen	33
2.9.5.1. Verhaltenstherapie.....	33
2.9.5.2. Circadianer Rhythmus - Schlaf-Wach-Rhythmus wiederherstellen	34
2.9.5.3. Entspannungstechniken	36
2.9.6. Bewegungs- und Sporttherapie.....	36
2.9.6.1. Begriffsdifferenzierung.....	36
2.9.6.2. Wirkung von Bewegung und körperlicher Aktivität auf den Körper	36
2.9.6.3. Bewegungs- und Sporttherapie effektiv gestalten.....	38
2.9.6.4. Negative Effekte sportlichen Trainings	38

2.9.6.5. Beginn einer Bewegungstherapie zur Reduktion von Fatigue unter der Diagnose Krebs	39
2.9.6.6. Grenzen der Belastbarkeit.....	40
2.9.7. Aktueller wissenschaftlicher Stand der Therapiemöglichkeiten	40
3. Material und Methoden	42
3.1 Studiendesign	42
3.1.1. Patientenakquise	43
3.1.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien	43
3.1.3. Studienablauf	43
3.1.4. Ablauf der Trainingstherapieeinheiten	44
3.1.5. Spezifizierung der Gruppen	45
3.2 Messverfahren.....	46
3.2.1. Kraft- und Ausdauergeräte	46
3.2.1.1. Kontraindikationen und Risikofaktoren einer Interventionseinheit	48
3.2.2. Fragebögen und Skalen	48
3.2.2.1. Numerische Rating Skala (NRS)	48
3.2.2.2. Multidimensional Fatigue Inventory Fragebogen (MFI-20)	49
3.2.2.3. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität	49
3.2.2.4. Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	49
3.2.2.5. Bewegungstagebuch	50
3.2.2.6. Borg-RPE-Skala	50
3.2.3. Spiroergometrie	50
3.2.3.1. VO2max	51
3.2.4. Krafttest.....	52
3.3 Messzeitpunkte	53
3.4 Statistische Auswertung	54
4. Ergebnisse.....	56
4.1 Probandenkollektiv.....	56
4.2 Effekte auf die fünf Dimensionen der Fatigue „MFI- 20“	58
4.3 Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO2max).....	70
4.4 Effekte auf das subjektive CrF Empfinden.....	73
4.5 Effekte auf das Angst- und Depressionsempfinden	76
5. Diskussion.....	78
6. Literaturverzeichnis	90
7. Anhang.....	98
7.1 Abbildungsverzeichnis	98

7.2	Tabellenverzeichnis	99
8.	Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	100

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body- Mass- Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CrF	Cancer-related Fatigue
CRP	C- reaktives Protein
FF	Freiburger Fragebogen
Gamma- GT	Gamma- Glutamyltransferase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
h1RM	hypothetisches One Repetition Maximum
ICD	International Classification of Diseases
Ig	Immunglobulin
KG	Körpergewicht
MFI-20	Multidimensional Fatigue Inventory
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NRS	Numerische Rating Skala
NYHA	New York Heart Association

O ₂	Sauerstoff
OTT	Onkologische Trainingstherapie
p	Signifikanzniveau
RM	Repetition Maximum
SD	Standardabweichung
TE	Trainingseinheit
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
vs.	Versus
W	Watt
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Einleitung: Mit steigenden Inzidenzzahlen und sinkender Mortalität einer Krebserkrankung, stellt die Lebensqualität in der Nachsorge einer Krebserkrankung ein zunehmend zentrales Thema dar. Auch nach überstandener Krebserkrankung wird ein Genesener mit Folgeauswirkungen konfrontiert, wie beispielsweise einer Cancer-related Fatigue (CrF). Es gibt mit aktuellem Wissensstand nur wenig Möglichkeiten die Entstehung und Ausprägung einer Cancer-related Fatigue zu beeinflussen. Ein Bewegungstraining hat für die Therapie einen hohen Stellenwert, dennoch sind viele Fragen zur optimalen Umsetzung nicht geklärt. Ziel ist es das Training zu optimieren und herauszufinden welche Methode womöglich die wirksamste ist, um die Ausprägungen einzudämmen und die Entstehung von Grund auf zu verhindern.

Methodik: Hierfür führten wir eine randomisierte kontrollierte Pilot-Studie zur unmittelbaren Wirksamkeit einer supervidierten und zielgerichteten Bewegungstherapie auf die CrF-Symptomatik (FatiGO-Studie) durch.

In einem vierwöchigen Interventionszeitraum wurde je nach Zugehörigkeit zu einer der fünf Gruppen 3-mal pro Woche ein Bewegungstraining durchgeführt. Das Training bestand aus einem zielgerichteten Ausdauer- oder Krafttraining mit jeweils moderater bzw. intensiver Intensität. Die Kontrollgruppe führte keine Bewegungsintervention durch.

Zur Messung des CrF-Syndroms sowie der körperlichen wie auch psychischen Funktion wurden verschiedene Messinstrumente wie der Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), die Numerische Rating Skala (NRS), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und die spiroergometrisch gemessene, maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) in die Auswertung einbezogen und zu definierten Zeitpunkten mit den Baseline-Werten verglichen.

Ergebnisse: In die Analyse konnten 33 Probanden eingeschlossen werden. Hierbei erwiesen sich bei der Betrachtung des MFI-20 die intensiven Intensitäten zur Reduktion des allgemeinen CrF-Empfindens als signifikant wirksam. Dabei zeigte sich ein Krafttraining im Vergleich effektiver als ein Ausdauertraining. Die Werte der NRS konnten am ehesten durch ein Krafttraining und eine intensive Intensität gesenkt werden. Betrachtet man die Ergebnisse der HADS_Gesamt, zeigt sich die intensive Intensität als signifikant wirksam.

Schlussfolgerung: In der FatiGO-Studie konnte gezeigt werden, dass ein supervidiertes Bewegungstraining besonders mit einer intensiven Intensitätsauswahl bereits in einem kurzen Interventionszeitraum zum Teil signifikant zu einer Verbesserung der CrF-Symptomatik und zur Reduktion von Ängsten und Depressionen beitragen kann.

Auf Grund der Komplexität, muss die Erkrankung individuell und multidimensional betrachtet werden. Ängste und Depressionen können auch begleitend eine große Rolle spielen und müssen neben der Diagnose und Therapie möglicher Differentialdiagnosen wie einer Anämie mit einbezogen werden und konnten in der FatiGO-Studie durch ein Bewegungsprogramm ebenfalls reduziert werden.

Abstract:

Introduction: With increasing incidence figures and falling mortality from cancer, the quality of life in the aftercare of cancer is an increasingly central issue. Even after surviving cancer, a convalescent is confronted with consequences such as cancer-related fatigue (CrF). With the current state of knowledge, there are only a few ways to influence the development and severity of cancer-related fatigue. Movement training is of great importance for therapy, but many questions about the optimal implementation have not yet been clarified. The aim is to optimize the training and to find out which method is possibly the most effective in order to contain the manifestations and prevent them from occurring from the ground up.

Methods: For this purpose, we conducted a randomized, controlled pilot study on the direct effectiveness of a supervised and targeted exercise therapy on CrF symptoms (FatiGO study). During a four-week intervention period, movement training was carried out three times a week, depending on which group they belonged to. The training consisted of targeted endurance or strength training, each with a moderate or intensive intensity. The control group did not perform any exercise intervention. To measure the CrF syndrome as well as the physical and psychological function various measuring instruments such as the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), the Numerical Rating Scale (NRS), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the spiroergometrically measured maximum oxygen uptake capacity (VO₂max) were included in the evaluation and compared with the baseline values at defined times.

Results: 33 subjects could be included in the analysis. When looking at the MFI-20, the intense intensities proved to be significantly effective in reducing the general CrF sensation. Strength training proved to be more effective than endurance training. The NRS values could most likely be reduced by strength training and intensive intensity. Looking at the results of the HADS_total, the intensive intensity is shown to be significantly effective.

Conclusion: The FatiGO study was able to show that supervised movement training, especially with an intensive selection of intensities, can contribute significantly to an improvement in CrF symptoms and a reduction in anxiety and depression in a short intervention period. Due to its complexity, the disease must be considered individually and multidimensionally.

Anxiety and depression can also play a major role and must be included in the diagnosis and therapy of possible differential diagnoses such as anemia and could also be reduced in the FatiGO study through an exercise program.

2. Einleitung

Die Lebenserwartung ist in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen und somit auch die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an einer Krebserkrankung zu leiden. Mehr als 18 Millionen Menschen bekommen pro Jahr die Diagnose Krebs weltweit gestellt.¹ Laut Robert-Koch-Institut lagen die jährlichen Inzidenzfälle in Deutschland im Jahr 2016 bei ca. 492000, Tendenz steigend. Bis 2030 soll die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland um etwa 23% steigen.²

In den vergangenen Jahrzehnten gab es mit der Diagnose eines Malignoms häufig nur geringe Überlebenschancen. Mit dem Fortschritt der Medizin und der Krebstherapie sind die Überlebensraten deutlich gestiegen. Die Mortalitätsrate ist in Deutschland seit den 1990ern im Schnitt um 20% gesunken.³ Mit der Lebensverlängerung rücken die Nebenwirkungen bzw. die Langzeitnebenwirkungen der Erkrankung und Therapie immer mehr in den Vordergrund. Das Tumor-assoziierte Fatigue-Syndrom stellt eine dieser Nebenwirkungen dar und kann auch nach erfolgreicher Bekämpfung der Krebserkrankung die Lebensqualität stark beeinträchtigen.⁴

2.1 Was ist das Fatigue-Syndrom?

2.1.1. Allgemeines

Das Wort Fatigue kommt aus dem französischen und bedeutet wörtlich übersetzt die Müdigkeit oder die Ermüdung. Das Fatigue-Syndrom wird im deutschen Sprachgebrauch auch als Müdigkeitssyndrom bezeichnet. Dabei ist das Fatigue-Syndrom viel mehr als ein Zustand reiner Müdigkeit oder Unausgeschlafenheit, es ist ein Symptomkomplex, der bei verschiedenen Krankheiten entstehen kann und sich auch erst nach einer Erkrankung oder Therapie entwickeln kann.⁵

Das Fatigue-Syndrom kann in eine Vielzahl von Gruppen unterteilt werden. So kann unter anderem das akute- und das chronische Fatigue-Syndrom mit zeitlichem Aspekt, das Tumor-assoziierte Fatigue-Syndrom und durch andere Erkrankungen ausgelöste Fatigue-Syndrom unterschieden werden. Obwohl auch einige Gemeinsamkeiten zwischen den unterschiedlichen Gruppen bestehen, sind sie dennoch verschieden und auseinanderzuhalten.^{6,7}

In dieser Arbeit soll primär das Tumorassoziierte Fatigue-Syndrom behandelt werden.

2.1.2. Tumor-assoziiertes Fatigue-Syndrom

Das Tumor-assoziierte Fatigue-Syndrom (engl. Cancer-related Fatigue; CrF) wird von der National Comprehensive Cancer Network definiert als ein „quälendes, permanent andauerndes, subjektives Gefühl körperlicher, emotionaler und/oder geistiger Müdigkeit oder Erschöpfung im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung bzw. dessen Therapie, welches nicht im Verhältnis zur ausgeübten Tätigkeit steht und die übliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigt“.⁸

CrF ist keine Seltenheit. Mehr als ein Drittel der Patienten entwickeln während, aber auch nach einer erfolgreichen Krebstherapie eine CrF.⁹ Manche Studien sprechen sogar von Prävalenzen über 80%,¹⁰ andere gehen davon aus, dass nahezu jeder Krebspatient in unterschiedlichem Ausmaß mit Fatigue in Berührung kommt.⁸ Dabei können die Symptome auch erst Monate bis Jahre nach einer Krebserkrankung auftreten.¹¹ CrF hat einen großen Einfluss auf den Therapieverlauf einer Malignombehandlung. Es ist eins der für einen Therapieabbruch meist genannten Gründe.¹²

Gerade weil es im Rahmen einer Krebserkrankung so häufig auftritt und viel zu selten diagnostiziert wird,¹³ sollten bei Krebspatienten routinemäßige Screeningmethoden eingeführt werden, um Betroffene zu erkennen und gezielt Unterstützung anzubieten.⁸ Trotz dieser hohen Zahl an Betroffenen, ist die Erkrankung noch viel zu wenig erforscht.

Viele Betroffene wissen nicht, dass diese Erkrankung existiert und ihre Beschwerden auf die Erkrankung zurückzuführen sind. Wenn sie aber von den Symptomen und Beschreibungen des Fatigue-Syndroms hören, finden sie sich selbst wieder. Häufig leben sie viele Jahre mit der Erkrankung, bevor die Diagnose gestellt wird. In einer Studie gaben Patienten an, dass sie bei vier oder mehr Ärzten vorstellig wurden, bevor eine Diagnose gestellt wurde. Viele Ärzte wissen viel zu wenig über diese Erkrankung und sind mit dem Umgang überfordert.^{14,15}

2.1.3. Klassifikation der CrF

CrF wurde noch nicht als eigenständige Erkrankung in die ICD (Internationale Klassifikation von Krankheiten der WHO) aufgenommen. Sie wird unter G93.- Sonstige Krankheiten des Gehirns unter G93.3 chronisches Müdigkeitssyndrom geführt. Obwohl die einzelnen Fatigue-Syndrom Formen Gemeinsamkeiten aufweisen, sind sie dennoch eigenständige Erkrankungen, die auseinanderzuhalten sind.^{6,16}

Auch die Namensgebung weist einige Kritikpunkte auf.

2.1.4. Problematik der Einteilung und Namensgebung des Fatigue-Syndroms

Das Fatigue-Syndrom wird in Deutschland in der ICD-10- Klassifikation als chronisches Müdigkeitssyndrom geführt. Die Namensgebung birgt jedoch auch einige Gefahren der Fehledeutung und Unterschätzung. Durch die gebräuchliche Abkürzung Fatigue, was in das Deutsche übersetzt Müdigkeit/ Erschöpfung bedeutet und im Sprachgebrauch mit dem Wegfall der Zusatzbezeichnung Syndrom gebräuchlich ist, bekommt es leicht den Anschein nur ein Symptom zu sein, das bei vielen Erkrankungen, aber auch bei vielen „Gesunden“ im alltäglichen Leben auftreten kann und viele Vorurteile mit sich bringt.⁴ Diese alltägliche Müdigkeit von Nicht-Betroffenen ist aber keinesfalls mit dem Fatigue-Syndrom zu vergleichen. In Studien sprachen sich 85%-92% der Befragten, unter anderem aus eben diesen Gründen, für eine Namensänderung aus. Die Krankheit darf nicht trivialisiert werden, sie sei viel komplexer, als dass sie auf ein einziges Symptom der Erkrankung reduziert werden könnte.¹⁵

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass das chronische Müdigkeitssyndrom in der ICD-10 nicht weiter in Subtypen unterteilt wird. Studien sprechen sich dafür aus, Subtypen für den Oberbegriff einzuführen, um ein größeres Verständnis vor allem der unterschiedlichen Pathophysiologien zu schaffen, um auch die Diagnosestellung zu erleichtern und gezielter individuelle Therapien einzuleiten.¹⁷

2.2 Wie wirken eine Krebserkrankung und Krebstherapie auf den Körper?

Eine Krebserkrankung, sowie die damit verbundene Therapie, insbesondere die Chemo- und Radiotherapie, wirken im unterschiedlichen Maße auf den Körper. Viele Faktoren spielen eine bedeutende Rolle, die Erkrankung selbst, das Fortschreiten, der Allgemeinzustand, die Art und Dosis der Therapie, um nur einige wenige Punkte aufzuzählen. Von der Diagnosestellung eines Malignoms, über die Therapie und die Nachbehandlung durchläuft der Patient unterschiedlichste Phasen und muss eine Vielzahl von Eindrücken, Therapien und Nebenwirkungen verarbeiten.

Die Diagnose Krebs kommt meist unerwartet und kann weitreichende Folgen mit sich bringen. Jeder Erkrankte kann im unterschiedlichsten Maße mit seiner Persönlichkeit und seinen Erfahrungen mit der Situation umgehen, da ein ganzes Leben, mit dem bereits erarbeiteten und noch angestrebten Zielen plötzlich realitätsfern erscheinen kann.

Besonders die Therapie, die nicht immer gezielt zwischen guten, körpereigenen Zellen und schädlichen Tumorzellen unterscheiden kann, kann das Immunsystem im erheblichen Maße herabsetzen.¹⁸ Der Körper wird anfälliger für die kleinsten Infektionen. Chronische Entzün-

dungen oder Krebserkrankungen wirken auf die Blutbildung und es resultiert häufig eine Entzündungsanämie oder Tumoranämie (engl. anemia of chronic disease).¹⁹

Studien mit zufällig ausgewählten Krebspatienten und Onkologen stellten heraus, dass knapp 60% der befragten Krebspatienten die CrF-Symptomatik mehr beeinträchtigt als die Schmerzsymptomatik des Malignoms selbst, welchen sie nur mit 19% als am prägnantesten angaben. Unabhängig befragte Onkologen schätzen allerdings, dass die Schmerzsymptomatik eines Malignoms mit 61% einen Krebspatienten mehr beeinflusst als die CrF-Symptomatik (37%).^{20,21} Somit scheint die Relevanz der CrF-Problematik selbst von Ärzten häufig unterschätzt zu werden.

2.3 Entstehung einer CrF

Der Mechanismus, wie das Fatigue-Syndrom entsteht ist noch nicht geklärt. Trotz steigender Anzahl an Studien, weiß man nach heutigem Kenntnisstand noch nicht wodurch es tatsächlich ausgelöst wird.²² Diskutiert wird eine multifaktorielle Genese, sodass mehrere Faktoren gleichzeitig einwirken.⁵ Vor allem physiologische und psychologische Faktoren scheinen eine bedeutende Rolle zu spielen.²³ Die Grunderkrankung selbst, aber auch die Therapien tragen entscheidend dazu bei.

Der menschliche Organismus ist in seiner Funktionsweise mit seinen Organsystemen und etlichen Regelkreisläufen sehr komplex und schwer zu vereinfachen. Viele Prozesse sind wiederum für andere unabdingbar und können allein das Gesamtsystem nicht aufrechterhalten. Gemeinsam tragen sie zu einem Gleichgewicht und der optimalen Funktionsweise bei. Gerät nur ein System ins Ungleichgewicht, kann es Folgen für den gesamten Organismus haben, was die Wissenschaft vor große Herausforderungen stellen kann und mit unseren heutigen Möglichkeiten und dem Wissensstand vielleicht überhaupt nicht entdeckt oder verstanden werden kann. Auch wenn die Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist, gibt es einige Studien und Hypothesen, die sich mit den möglichen Entstehungsmechanismen von einem Fatigue-Syndrom beschäftigen haben.

2.3.1. Einfluss einer Radio-/ Chemotherapie auf die Entstehung einer CrF

Studien fanden einen Zusammenhang zwischen einer Krebsbehandlung mit einer Chemotherapie und einer CrF-Entstehung. Unter einer Therapie mit Chemotherapeutika wie Vinblastin, Dacarbazin oder Cyclophosphamid entwickelte sich bei 82%-96% eine CrF. Auch

unter einer Therapie mit Biologicals wie Interleukinen, TNF-alpha und Interferon wurde ein erhöhtes Risiko an einer CrF zu erkranken festgestellt.^{24,25}

Bei 65%-100% der Krebspatienten, die eine Radiotherapie erhalten haben, zeigte sich ebenfalls eine CrF-Symptomatik.²⁴

Eine stark diskutierte Hypothese zur Entstehung des Fatigue-Syndroms behandelt die Immunschwäche, die durch die Krebsbehandlung ausgelöst wird. Auch noch Monate nach einer Chemotherapie konnte in einer Studie gezeigt werden, dass die Therapie einen suppressiven Effekt auf die Immunzellen ausübt und die Zellzahl im Vergleich zu Gesunden und vor einer Chemotherapie erheblich reduziert war.¹⁸

2.3.2. Einfluss von Zytokinen auf die Entstehung einer CrF

Unabhängig von therapeutisch eingesetzten Zytokinen, zeigen Studien, dass Krebspatienten und auch CrF-Betroffene generell häufig erhöhte Zytokinwerte aufweisen.²⁶ Zytokine sind körpereigene Mediatoren unterschiedlichster Arten und Funktionsweisen. Bei Krebserkrankten scheint die natürliche Balance zwischen proinflammatorischen Zytokinen und ihren Antagonisten gestört zu sein. Das Immunsystem und auch die Krebszellen selbst sind in der Lage Zytokine zu exprimieren.²⁷ Diese können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beeinflussen, die den Circadianen Rhythmus mitbestimmt und beispielsweise zu einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus mit ausgeprägter Fatigue führen.²⁸ In einer Studie²⁹ konnte gezeigt werden, dass Schlafmangel bzw. starkes Müdigkeitsempfinden zu einer Entzündungsreaktion des Körpers mit einer Ausschüttung von verschiedenen Mediatoren führen kann. Die Folge waren u.a. erhöhte Zytokinwerte, sowie Entzündungsparameter wie das CRP.³⁰ Die Folgen von chronischen Entzündungsreaktionen können wiederum weitreichend sein und sogar zu einer Krebsentstehung beitragen.³¹

2.3.3. Einfluss des Circadianen Rhythmus auf die Entstehung einer CrF

Der Circadiane Rhythmus besteht aus vielen Prozessen, die von Tag zu Tag periodisch ablaufen und eine Art Lebensrhythmus vorgeben. Zu den Prozessen zählen beispielsweise die Hormonsekretion (z.B. pulsatile Ausschüttung von Cortisol) und folglich der Schlaf-Wach-Rhythmus, welcher in üblicher Funktionsweise einen Rahmen u.a. für die Nahrungsaufnahme und die Aktivität am Tag und das Schlafengehen zur Nacht bestimmt. Der Circadiane Rhythmus kann bei Krebspatienten durch unterschiedliche Ursachen gestört sein und bei der CrF-Entstehung eine bedeutende Rolle spielen. Auch durch Schichtarbeiten mit unregelmä-

ßigen Arbeitszeiten und Nachtschichten wird der natürliche Rhythmus gestört, der sich u.a. auch an die natürlich verändernden Lichtverhältnisse am Tag und zur Nacht richtet.^{32,33} In Studien konnte gezeigt werden, dass mangelnde Bewegung und Aktivität am Tag und Schlafstörungen in der Nacht zu einer stärkeren Ausprägung der CrF-Symptomatik führen.³⁴

Des Weiteren können Schilddrüsenerkrankungen zu einer Entstehung des Fatigue-Syndroms beitragen. So wird die Hypothyreose mit dem Fatigue-Syndrom in Zusammenhang gebracht.³⁵

2.3.4. Einfluss dysregulierter Cortisolspiegel auf die Entstehung einer CrF

Dysregulierte Cortisolspiegel werden ebenfalls als Hypothese für eine CrF-Entstehung angenommen. Cortisol ist ein Glukokortikoid und ein Teil der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bzw. des circadianen Rhythmus und für die Funktionsweise dessen mitbestimmend. Cortisol kann Stoffwechselvorgänge beeinflussen, um dem Körper unter anderem Energie zur Verfügung zu stellen. Ein Hypocortisolismus kann demzufolge zu weniger Bereitstellung von Energie mit damit verbundener Schwäche und Müdigkeit führen.³⁶

Die Cortisolkonzentrationen sind bei normaler Funktionsweise der Regelkreisläufe am Morgen, kurz nach dem Aufwachen am höchsten, im Tagesverlauf verläuft die Konzentration fallend, mit einem kleinen Aufstieg zur Mittagszeit. Nach Mitternacht steigt der Spiegel wieder langsam an, bis er in den Morgenstunden dann wieder seinen Peak erreicht. Dieser Rhythmus verläuft kontinuierlich und kann am Abend durch niedrige Spiegel, bzw. durch seine kurzzeitige Inhibition der Ausschüttung zum Einsetzen des Schlafes führen. Hohe Werte am Abend können zu Einschlafproblemen führen. Durch die steigenden Spiegel ab Mitternacht beginnend, kann das Erwachen am Morgen eingeleitet werden. Der circadiane Anstieg erfolgt auch bei völliger Dunkelheit. Dieser Effekt kann aber durch die kontinuierlich ansteigenden Lichtverhältnisse in den Morgenstunden unterstützt werden.³⁷ Bei einer Dysregulation gerät der Verlauf und das Verhältnis ins Ungleichgewicht. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass CrF-Betroffene insgesamt niedrigere Cortisolwerte aufwiesen, als nicht Betroffene. Ein Hypocortisolismus kann als möglicher Auslöser eines Fatigue-Syndroms angenommen werden.³⁸

2.3.5. Einfluss der Körpermasse auf die CrF-Entstehung

Die häufig mit einer Krebserkrankung und Therapie verbundene Kachexie und der einhergehende Muskelschwund werden als mögliche Auslöser einer CrF angesehen. Eine Krebser-

krankung führt häufig zu längeren Aufenthalten im Krankenhaus und vermehrter Bettlägerigkeit als vor der Erkrankung üblich. Auch ein Fatigue-Syndrom kann zu einem gesteigerten Bedürfnis nach Schlaf und Ruhezeiten führen. Verminderte Aktivität führt allerdings wiederum zu noch weiteren Verlusten der Muskelmasse und weiterer Erschöpfung, was eine Abwärtsspirale ergeben kann.⁴ Auch mit normaler Ernährung und zusätzlicher Nahrung kann einem Gewichtsverlust nur schwer entgegen gewirkt werden. Zwar wurde in Studien noch keine Korrelation mit der Verlustmenge an Muskelmasse und dem Ausmaß eines Fatigue-Syndroms dargelegt,³⁹ jedoch zeigen Studien eine Verbesserung der Symptomatik durch sportliches Training.⁴⁰ Eine Proteinzufuhr weniger als 1g/kg KG pro Tag steht im Zusammenhang mit einer CrF und einer höheren Mortalitätsrate bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen mussten.⁴¹

Neben einer durch eine Krebserkrankung und Therapie ausgelösten Kachexie kann ein sehr hoher Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m² ebenfalls zu einer CrF-Entstehung beitragen.⁴²

2.3.6. Einfluss einer Anämie auf die Entstehung einer CrF

Als Folge einer Krebserkrankung und der Therapie wird häufig eine Anämie diagnostiziert. Eine große Studie untersuchte unter anderem die Anämie Prävalenz einer großen Anzahl an Krebspatienten (n=15367) und zeigte, dass 67% mindestens einmal während der Studienlaufzeit eine Anämie (Hämoglobin <12g/dl) diagnostiziert bekamen. Die Studie zeigte weiterhin, dass die Mehrheit (61.1%) folglich keine Therapie erhalten haben.⁴³ Es ist bekannt, dass eine Anämie zu einer Fatigue-Symptomatik führen kann. Es hat sich gezeigt, dass eine Korrelation zwischen der Höhe des Hämoglobinwertes und dem Fatigueausmaß besteht. Dabei können niedrigere Hämoglobinwerte zu einer stärkeren Fatigue führen.⁴⁴

Eine Anämie entsteht hauptsächlich durch Blutverluste oder reduzierte Bildung von Blutbestandteilen durch zu wenig Substrat zur Produktion oder zu wenig Zellbildung. Zum einen beeinflusst der Krebs mit seinen unzähligen Varianten die Blutbildung negativ, aber auch die zum Teil sehr aggressive Krebstherapie trägt zur Anämieentstehung bei. Zum Beispiel greifen verschiedene Leukämieformen direkt im Ursprung der Hämatopoese, im Knochenmark, an und bewirken eine Myelosuppression. Die Stammzellen der Blutbildung sind somit direkt betroffen. Dies tritt unter anderem als Anämie in Erscheinung.⁴⁵ Bei einer Chemotherapie kann nicht zwischen gesunden, körpereigenen Zellen und sich unkontrolliert teilenden, krebsauslösenden Zellen unterschieden werden. Unter anderem werden verschiedene Zellreihen angegriffen, blutbildende Zellen zerstört und das Immunsystem geschwächt. Eine durch Chemotherapie ausgelöste Anämie kann als Auslöser einer CrF angesehen werden.⁶

Aus einer Anämie resultiert eine verminderte Sauerstoffkapazität im Blut. Sauerstoff (O₂) ist für unzählige Körperprozesse unabdingbar und ein Mangel kann einige für ein Fatigue-Syndrom kennzeichnende Symptome wie Erschöpfung, Leistungsminderung und Müdigkeit auslösen.⁴⁵ Das O₂ wird mittels dem oxygenierten Hämoglobin als Transportmedium zu den verbrauchenden Bestimmungsorten transportiert und wird u.a. dafür benötigt, dass wichtige komplexe Regelkreisläufe, Körperprozesse und Organe optimal durchlaufen werden können und ihre Aufgaben ausführen können.³⁶ Bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle wird Adenosintriphosphat (ATP) unter Sauerstoff als Substrat (aerob) in den Mitochondrien, den „Kraftzellen des Körpers“ gebildet. ATP dient als Energielieferant für den Organismus. Bei Erreichen eines bestimmten Belastungsgrads und folglich der anaeroben Schwelle wird Laktat gebildet und der Organismus erlangt ohne Sauerstoff über die anaerobe Glykolyse das ATP als Energiesubstrat. Dies kann aber nur für einen bestimmten Zeitraum erfolgen, bevor die Muskulatur erschöpft und ein Abbruch bzw. eine wesentliche Reduktion der Belastung zwangsweise erfolgen muss. Eine Belastung kann also theoretisch unter aeroben Bedingungen im gewissen Rahmen unbegrenzt erfolgen, die Bereitstellung von Energie erfolgt hierbei sehr langsam. Der anaerobe Zyklus kann Energie bei starken Belastungen zwar schnell bereitstellen, führt aber ebenso schnell zur Erschöpfung.³⁶

Fatigue-Syndrom Betroffene erreichten in einer Studie ⁴⁶ die anaerobe Schwelle schneller als Nicht-Betroffene. Die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität (VO₂max) ist geringer und die Muskulatur ist somit nachweislich schneller erschöpfbar, führt zum Abbruch bzw. einer starken Leistungseinbuße und liegt nicht zwangsläufig an einer fehlenden Motivation. In derselben Studie konnte jedoch keine Störung der mitochondrialen ATP-Synthese im aeroben Zyklus aufgedeckt werden. Die Ursachen für eine niedrigere anaerobe Schwelle können dennoch vielfältig sein. Dass allgemein eine optimale Sauerstoffversorgung für den Körper unabdingbar ist, zeigt beispielsweise der Herzkreislaufstillstand. Durch mangelnde Blutzirkulation treten bereits nach 5 Sekunden Störungen im Gehirn auf und nach wenigen Minuten irreversible Schäden.³⁶

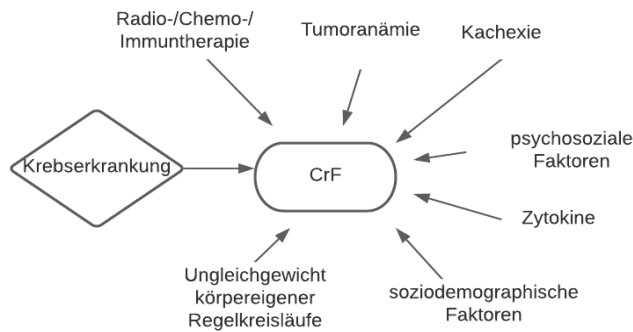


Abbildung 1 Übersicht Einflüsse auf die CrF-Entstehung; Eigene Darstellung

Ob jemand an dem Fatigue-Syndrom erkrankt, kann vermutlich durch eine Vielzahl an Faktoren begünstigt werden. Entscheidend können vor allem das Alter, das Geschlecht, die Lebenserfahrungen, der psychische und körperliche Status, das Tumorstadium und der Gesundheitsstatus zu einer Entstehung eines Fatigue-Syndroms beitragen.^{25,47} Eine Metaanalyse aus 27 Studien mit 12327 Patientinnen nach einer Brustkrebstherapie stellte heraus, dass Patientinnen, die in einer Partnerschaft lebten ein geringeres Risiko hatten eine CrF zu entwickeln, als Patientinnen ohne Partner.²⁵

Welcher Mechanismus letztendlich ein Fatigue-Syndrom auslöst ist ungewiss. Die Vielzahl an Gruppen zeigt, dass ein gemeinsamer Entstehungsmechanismus aktuell nicht bekannt ist. Vom subjektiven Empfinden gab die Mehrheit befragter CrF-Betroffener jedoch an, dass sich ihre CrF-Symptomatik besonders nach der Behandlung mit einer Chemotherapie oder Radiotherapie entwickelt hat.^{9,48}

2.4 Symptomatik der CrF

Obwohl das Fatigue-Syndrom Gegenstand der aktuellen Forschung ist und auf immer mehr Interesse stößt, weiß man nach aktuellem Forschungsstand nicht wodurch die einzelnen Fatigue-Syndrom Formen ausgelöst werden. Es gibt keine charakteristischen Symptome, die speziell nur das Fatigue-Syndrom definieren. Vor allem können sich die Symptome erheblich von Patient zu Patient unterscheiden.⁴⁹ Man kann aber herausstellen, dass die Betroffenen häufig ein Gefühl von extremer Müdigkeit als vorherrschendes Symptom beschreiben, welches auch durch genügend Schlaf und Ruhezeiten nicht auszugleichen ist.⁶ Obgleich man die Ursache nicht kennt, stellen Schlafprobleme in unterschiedlicher Weise ein großes Problem dar. Der Schlaf-Wach-Rhythmus scheint gestört zu sein. Fatigue-Syndrom Betroffene wachen nachts häufig auf, können schlecht bis gar nicht mehr einschlafen, sind tagsüber

schläfrig und haben ständig das Bedürfnis nach Schlaf und Erholung. Sie verbringen mehr Zeit im Bett und die allgemeine und körperliche Aktivität ist reduziert.^{14,50} Hier sollten differentialdiagnostisch besonders andere Ursachen abgeklärt werden, um beispielsweise eine (begleitende) Depression nicht zu verkennen.¹² Auch Schmerzen unterschiedlicher Arten können der Grund u.a. für Schlafprobleme und Erschöpfung sein. Der Schmerz kann generell durch die Krebserkrankung oder Therapie auftreten oder durch das Fatigue-Syndrom ausgelöst werden. Dabei kann der Schmerz lokalisiert auftreten oder den gesamten Körper betreffen. Selbst kleinste Berührungen können ein unbeschreibliches Schmerzempfinden auslösen.¹⁴

Zu den häufigsten Ausprägungen einer CrF zählen übermäßige Müdigkeit, auch nach ausreichend Schlaf, Schlafstörungen, extreme Tagesschläfrigkeit, kognitive Schwierigkeiten, besonders mangelndes Konzentrationsvermögen, lokalisierter oder genereller Schmerz und etliche weitere Ausprägungen und Erscheinungsformen.^{14,51} Die Erkrankung ist nicht nur ein Stressfaktor für den betroffenen Selbst, sondern auch für die Angehörigen, die häufig mit dem Umgang überfordert sind.¹³

Häufig stellen sich die Symptome und die Erschöpfung eines Betroffenen nach alltäglichen Aufgaben in seinem Ausmaß sehr viel ausgeprägter dar, als es üblich wäre oder Nicht-Erkrankte empfinden würden. Auch hier sei betont, dass die gleichen Anforderungen von Jedem individuell aufgenommen und anders empfunden werden können.

Die Symptome müssen nicht dauerhaft vorherrschen. Sie können fluktuieren und weisen nicht immer die gleiche Stärke auf. Die Müdigkeit tritt häufig zu ungewöhnlichen Zeiten auf, kann plötzlich auftreten, die ganze Zeit vorherrschen, aber auch an einigen Tagen gänzlich fehlen. Die Fatiguestärke schien in einer Studie in den Morgenstunden ein etwas geringeres Ausmaß als am Abend aufzuweisen.⁵² Fatigue-Syndrom Betroffene brauchen nach dem Aufwachen am Morgen häufig mehr Zeit, um „in Gang zu kommen“,¹⁴ wenn es ihnen überhaupt gelingt aus dem Bett zu kommen. Manche Betroffene verbringen ihre Zeit nur noch im Bett oder auf der Couch und haben für die alltägliche Teilnahme am Leben keine Kraft.¹⁵ Manche sind sogar an einen Rollstuhl gebunden.¹⁴ Das Fatigue-Syndrom kann auch nur kurzzeitig auftreten und auch ohne Therapieversuche von alleine und plötzlich verschwinden. Die Symptome können aber auch über Wochen und Monate persistieren und chronifizieren.

2.5 Abgrenzung Fatigue vs. Fatigue-Syndrom

In unserer heutigen Gesellschaft bestehen in nahezu allen Bereichen des alltäglichen Lebens hohe Anforderungen und ein hoher Leistungsdruck an den einzelnen Menschen. Über-

forderung, Stress, Müdigkeit und Überarbeitung sind keine Seltenheit. Fatigue betrifft nicht nur Krebspatienten, sondern kann auch in der allgemeinen Bevölkerung auftreten.⁵³ Studien haben gezeigt, dass Fatigue auch besonders am Arbeitsplatz eine große Rolle spielt und nahezu jeder Kontakt dazu erfahren kann.⁵⁴ Das Fatigue-Syndrom mit seinen unterschiedlichen Formen, ist jedoch von der generellen Fatigue, die im Alltag auftreten kann zu unterscheiden. Das Fatigue-Syndrom ist in seiner Entstehung und mit all seinen Formen und Ausprägungen noch viel zu wenig erforscht. Die Bekanntheit über die Erkrankung ist sehr gering und somit auch von vielen Außenstehenden wenig akzeptiert und die Relevanz wird von Ärzten unterschätzt.²¹

Nicht jeder reagiert gleichermaßen auf alltägliche Aufgaben. Stress wirkt auf unterschiedliche Weisen auf den Organismus und jeder kann mit Stress anders umgehen. „Positiver Stress“ (Eustress) kann auch förderlich auf die eigene Leistungsfähigkeit sein.⁵⁵ Stress und seine begleitende Erschöpfung können auch bei Gesunden als Warnsignal des Körpers angesehen werden. Der Organismus ist erschöpft, die Energiereserven sind aufgebraucht und man wird gezwungen eine Pause einzulegen.⁵⁶ Leidet also jeder, der öfters erschöpft ist an dem Fatigue-Syndrom? Meist hat der Körper schon nach einer kurzen Zeit wieder Energie getankt und kann mit voller Leistung weiterarbeiten. Genau hier besteht der Unterschied zu einem Fatigue-Erkrankten. Die Betroffenen fühlen sich im Gegensatz zu nicht Erkrankten auch nach ausreichend Schlaf und Ruhezeiten nicht erholt.⁵⁷ Es ist ein Zustand, der die Lebensqualität in einem erheblichen Maße herabsetzen kann, gerade auch weil der Umgang mit der Erkrankung wenig verstanden ist. In einer Studie mit 397 Fatigue-Betroffenen gaben 91% an, dass sie auf Grund der Erkrankung kein normales Leben mehr führen könnten, wie sie es aus der Zeit vor der Diagnose kannten.⁵⁸ Die CrF-Symptomatik betroffener Krebspatienten wirkt sich stärker auf das alltägliche Leben aus, als die Krebserkrankung selbst oder die durchgemachte Therapie. 12% gaben sogar an, dass sich die Lebensqualität durch die CrF Problematik so verschlechtert hat, dass sie nicht mehr weiter Leben wollten.⁵⁹

2.6 Differentialdiagnosen

Es besteht eine Vielzahl an Differentialdiagnosen, welche das Erkennen des Fatigue-Syndroms erschweren. Gerade weil das Fatigue-Syndrom keine für die Erkrankung charakteristischen Symptome zeigt, sondern bei mehreren Erkrankungen in Erscheinung treten kann. Hierzu zählt unter anderem die Depression, die schwer abzugrenzen ist und mit 15-29% auch häufig bei einer Krebserkrankung auftritt.³⁰

Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen einem Fatigue-Syndrom und einer Depressionsentstehung. Aus der anhaltenden Müdigkeit, Kraftlosigkeit und der verringerten Teilhabe am Leben könnte sich ein Fatigue-Syndrom wiederum auf eine Depressionsentstehung förderlich auswirken. Die Übergänge würden sich fließend darstellen. Andere Studien konnten keinen Anhalt für eine Korrelation finden. Während ein Anstieg der CrF-Symptomatik besonders nach Durchführung einer Radiatio festgestellt wurde, stellte sich die Depressionsrate in dieser Behandlungsphase fallend dar.⁶⁰

Das Schlafverhalten und die Dauer sollten im Allgemeinen analysiert werden. Ein chronischer Schlafmangel kann ebenso die Symptomatik eines Fatigue-Syndroms simulieren. Eine Narkolepsie mit einem ebenfalls gesteigerten Schlafbedürfnis und ausgeprägter Schläfrigkeit muss ausgeschlossen werden.⁶¹

Es ist bekannt, dass eine Anämie eine Fatigue-Symptomatik auslösen kann. Für eine Anämie kann es jedoch auch andere Ursachen als durch eine Krebserkrankung oder ihre aggressive Therapie ausgelöst geben. Eine Anämie durch Eisenmangel anderer Ursache oder Vitamin B12-Mangel ist daher als wichtige Differentialdiagnose auszuschließen. Die Gründe sind vielseitig, können durch eine unausgewogene Ernährung oder eine Malabsorption unterschiedlichster Ursachen auftreten. Ein Eisenmangel wirkt sich in Symptomen ähnlich eines Fatigue-Syndroms aus und kann sich ebenfalls durch eine ausgesprochene Müdigkeit bemerkbar machen. Ein Mangel an Vitamin B12 zeigt ebenfalls eine vielseitige Symptomatik. Es kann unter anderem zu Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, kognitiven Schwierigkeiten, Balancestörungen und Depressionen führen und somit dem Fatigue-Syndrom stark ähneln.⁴⁵

Weiterhin ist eine Schilddrüsenerkrankung auszuschließen. Das Symptombild kann vielfältig sein, einer Fatigue-Syndrom Symptomatik ähneln und diese auch bedingen. Außerdem sollten alle regelmäßig eingenommenen Medikamente geprüft werden. Einige können für sich oder in Kombination sedierende Eigenschaften aufweisen.³⁵

2.7 Diagnostik

Obwohl die Fatigue-Syndrom Forschung ihre Anfänge in den 1970ern findet,⁶ ist die Forschung noch nicht weit fortgeschritten. Gerade weil die Symptomatik keine für die Erkrankung speziellen, charakteristischen Eigenschaften zeigt, sondern sich sehr mit anderen Erkrankungen überschneidet, gibt es mit dem aktuellen Wissensstand noch keine speziellen Marker, die die Erkrankung definieren. Auch keine speziellen Bluttests sind für eine Diagnosezuordnung aussagekräftig. Jedoch werden gerade im Hinblick auf somatische Ursachen

und die Vielzahl an Differentialdiagnosen zunächst als Basisdiagnostik einige Blutwerte bestimmt. Es hat sich gezeigt, dass die durch die Krebserkrankung ausgelöste Anämie einen großen Einfluss auf die Entstehung haben kann. Somit kann eine Basisdiagnostik der Blutwerte schon Hinweise geben, da beispielsweise ein reiner Eisenmangel, der eine ähnliche Symptomatik und Anämie auslösen kann, viel gezielter und erfolgsversprechender behandelt werden kann.

Es sollte ein komplettes Blutbild mit Differentialblutbild angefertigt werden. Neben dem Hämoglobin sollten auch weitere Parameter näher betrachtet werden, wie beispielsweise die Schilddrüsenwerte (TSH), Eisenstatus (Serumeisen, Ferritin, Transferrin), Vitaminstatus, Entzündungsparameter (CRP, BSG), Nierenfunktionsparameter (u.a. Kreatinin, GFR, Harnstoff), Leberfunktionsparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT), Elektrolyte (Kalium und Calcium), IgG, IgA und IgM. Außerdem sollte eine Urinanalyse erfolgen. Auch wenn einige Werte nicht sehr spezifisch sind, können diese richtungsweisend und in diesem Zusammenhang sinnvoll sein.^{6,14} Häufig ist aber keine somatische Ursache eruierbar.

Erhöhte Zytokinwerte werden häufig bei Krebspatienten und Fatigue-Syndrom Betroffenen festgestellt. Allerdings trifft dies nicht auf alle Betroffenen zu, zumal die Werte auch durch andere Ursachen erhöht sein können. Somit sind sie mit dem aktuellen Wissensstand nicht spezifisch genug.³⁰

Bildgebende Verfahren werden nicht routinemäßig eingesetzt. Besteht allerdings der Verdacht beispielsweise auf eine neurologische Störung, ist ein cMRT zur Differentialdiagnostik sinnvoll.¹⁴

Aktuell wird das Fatigue-Syndrom durch spezielle Patienten- Selbstbeurteilungsfragebögen, Einschätzung der durch den Patienten beschriebenen Symptome und die Erfahrung des behandelnden Spezialisten diagnostiziert.¹⁵ Dabei gibt es eindimensionale und multidimensionale Messinstrumente, die zur Einschätzung einer Fatigue-Syndrom Symptomatik herangezogen werden können.⁶²

Eindimensionale Messmethoden wie die Numerische Rating Skala (NRS) oder die Likert Skala werden häufig in der Diagnostik eingesetzt. Eine Überlegenheit eines Verfahrens kann nicht ausgemacht werden.⁶³ Symptom Distress Scale oder die Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) stellen weitere eindimensionale Methoden dar.⁶² Ein Nachteil ergibt sich hierbei jedoch aus der Eindimensionalität. Trotz guter Validität beispielsweise der NRS⁶⁴ und offizieller Empfehlung der NCCN Guidelines zur regelmäßigen Neubeurteilung des CrF Empfindens während und nach einer Therapie, ist die Reliabilität unzuverlässig.^{62,65} Die Eindimensionalität bietet nur einen oberflächlichen Einblick in das Fatigue-Syndrom Erleben. Während multidimensionale Messinstrumente umfassendere Aspekte der Fatigue- Syndrom Symptomatik

miteinbeziehen.⁶² Einer dieser Fragebögen, der die Komplexität und Multidimensionalität der Erkrankung zu erfassen versucht, ist der MFI-20 Fragebogen (Multidimensional Fatigue inventory), auf welchen im Verlauf noch näher eingegangen wird.⁶⁶ Weitere multidimensionale und validierte Messinstrumente sind die Piper Fatigue Scale (PFS), Brief Fatigue Inventory (BFI), Cancer Fatigue Scale (CFS), Fatigue Symptom Inventory (FSI), Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue Scale (FACT-F), Fatigue Severity Scale (FSS), Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI).⁶⁷

Eindimensionale Messinstrumente	Multidimensionale Messinstrumente
• Numeric Rating Scale (NRS) • Likert Skala • Symptom Distress Scale • Rotterdam Symptom Checklist (RSCL)	• Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) • Piper Fatigue Scale (PFS) • Brief Fatigue Inventory (BFI) • Cancer Fatigue Scale (CFS) • Fatigue Symptom Inventory (FSI) • Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue Scale (FACT-F) • Fatigue Severity Scale (FSS) • Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI)

Tabelle 1 Übersicht eindimensionaler und multidimensionaler Messinstrumente der CrF-Symptomatik; Eigene Darstellung

Obwohl sich die Diagnostik beschwerlich gestaltet und es aktuell kein einheitliches Messinstrument gibt, sollten die vorhandenen Mittel wie Fragebögen dennoch zum routinemäßigen Screening bei Krebspatienten eingesetzt werden und in weiteren Studien untersucht werden.⁶⁷ Gerade weil die Patienten zum Teil nicht eigenständig von den vorhandenen Symptomen berichten und nicht zwingend einen Zusammenhang mit der Krebserkrankung sehen, könnten Patienten leichter herausgefiltert werden, um die nötige Unterstützung zu erhalten und eine Therapie einzuleiten.⁶⁸

Nach einer Diagnosestellung sollte stets eine regelmäßige Reevaluierung erfolgen, da eine Fatigue-Symptomatik als Ersterscheinung anderer Krankheiten auftreten kann, bevor diese Auffälligkeiten aufweisen und in Erscheinung treten.¹⁴

Da es keine spezielle Diagnostik gibt und es viele Überschneidungen mit anderen Erkrankungen gibt, wird eine Fatigue-Problematik auch von Ärzten oft verkannt und in 47% der Fälle bleibt somit eine notwendige Therapieeinleitung aus.¹³

2.8 Stellenwert der Erkrankung in der Gesellschaft

CrF ist eine Erkrankung, die in der Gesellschaft noch viel zu unbekannt ist. Selbst in den ICD-Kriterien wird sie nicht als eigenständige Erkrankung aufgeführt. Viele Betroffene treffen häufig durch Unwissenheit auf wenig Verständnis von Außenstehenden. In der Nachsorge nach einer erfolgreichen Krebstherapie, rückt das Geschehene bei Freunden und Bekannten schneller in den Hintergrund, da die Thematik im Alltag nicht mehr so präsent erscheint. Doch gerade nach einer erfolgreichen Krebstherapie wird die intensive Unterstützung von Familie und Freunden gebraucht. Viele geben an, dass sie gerade in der Zeit nach einer erfolgreichen Therapie mehr Unterstützung bräuchten und die CrF-Symptomatik eine größere Belastung darstellt, als die Krebserkrankung an sich.⁵⁹

Nach einem durchgeplanten Therapieverlauf ist man in der Nachsorge weitestgehend wieder auf sich selbst gestellt und hat keinen konkret vorgegebenen Weg. Doch auch nach einer erfolgreichen Therapie ist die Verarbeitung des Geschehenen häufig noch nicht abgeschlossen. Eine CrF kann sich auch erst einige Zeit später bemerkbar machen, sodass kein direkter Zusammenhang mit der Krebserkrankung ersichtlich wird. Vielen Betroffenen ist schon etwas geholfen, wenn sie ihrem Empfinden einen Namen, bzw. eine Erkrankung geben können. Eine Erkrankung werde von der Gesellschaft eher akzeptiert, als sich immer wieder erklären zu müssen. CrF-Betroffene wollen am Leben und an der Gesellschaft teilhaben. Sie wollen arbeiten, haben aber nicht die Kraft dafür, da sie sich häufig nicht ausreichend konzentrieren können und so schlecht Verantwortung übernehmen können.^{14,49}

Für Betroffene und Angehörige sollten Informationen wie Broschüren, Flyer oder Internetadressen zur Verfügung gestellt werden. Es kann besonders auch den Angehörigen den Umgang erleichtern. Aber auch in Fernsehsendungen und Zeitungsartikeln sollte die Erkrankung verstärkt thematisiert werden und leichter zugänglich gemacht werden. Es würde die Erkrankung präsenter machen und die Akzeptanz in der Gesellschaft womöglich erhöhen. Auch würden Betroffene, die nicht um ihre Erkrankung wissen, der Zugang zu einer Diagnosefindung ermöglicht bzw. erleichtert werden. Wenn man sich mit seiner Erkrankung auseinandersetzt und versteht, weshalb eine Erkrankung entstehen kann und dass man etwas dagegen tun kann, kann es die Akzeptanz erhöhen und kann so entscheidend zum Therapieerfolg beitragen. Es kann die Angst vor der Erkrankung durch Unwissenheit und Ausweglosigkeit verringern.^{13,22}

Neben den physischen und psychischen Faktoren ist die wirtschaftliche Konsequenz ebenfalls zu beachten. Studien haben gezeigt, dass CrF-Betroffene oft ihre Arbeitsstunden verringern, oder gar nicht mehr ihren Beruf ausüben können.⁵⁹ Eine Studie zeigte, dass 64% der Krebsüberlebenden innerhalb von 18 Monaten wieder in ihren Job zurückgekehrt sind. Mit

einer CrF findet der Wiedereinstieg in den Beruf noch viel später statt. Dies kann neben gesellschaftlichen Problemen den Erkrankten und seine Familie wiederum in persönliche und finanzielle Notlagen bringen. Besonders, wenn Familienmitglieder ihre Arbeitsstunden möglicherweise auch reduzieren oder aufgeben müssen, um einen Betroffenen zu unterstützen und zu pflegen.^{9,69}

2.9 Multimodale Therapiekonzepte

Zunächst sei betont, dass mit dem aktuellen Wissensstand keine adäquate Therapie einer CrF bekannt ist. Die CrF kann einen Betroffenen über Jahre begleiten und chronifizieren, aber auch selbstlimitierend sein.⁴⁹ Gerade weil die CrF über Jahre persistieren kann, ist es ein bedeutendes Ziel die Lebensqualität zu verbessern, Unterstützung anzubieten und den Betroffenen auf seinem Weg zu begleiten. Einige Studien beschäftigen sich mit unterschiedlichen Therapieansätzen. Neben medikamentösen Ansatzpunkten werden auch einige nicht medikamentöse Ansätze diskutiert. Somit können neben einem ärztlich angeordneten Bewegungsprogramm und einer Verhaltenstherapie auch psychotherapeutische Sitzungen mit ausgebildetem Fachpersonal sinnvoll sein.^{13,40} Behandelbare mögliche Ursachen wie eine Anämie oder eine Schilddrüsenerkrankung sollten ausgeglichen bzw. eingestellt werden. Da sich eine CrF auch schon während einer Krebserkrankung und besonders bei einer Chemotherapie und einer Radiotherapie entwickeln kann, sollte möglichst frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden, um einer CrF- Entstehung entgegenzuwirken und den Verlauf positiv zu beeinflussen.

Eine enge Anbindung an einen behandelnden Arzt kann darüber hinaus eine grundlegende Stütze darstellen.

Nicht jeder Betroffene profitiert jedoch gleichermaßen von einer Therapie. Im Folgenden werden ein paar Therapieansätze behandelt.

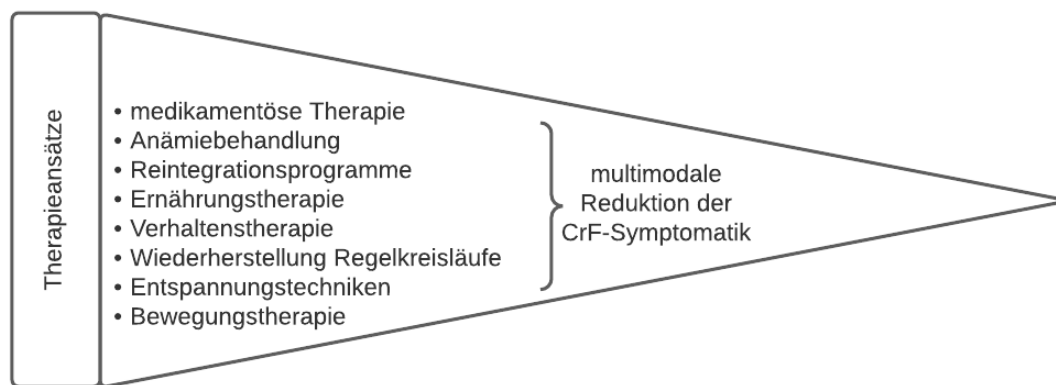


Abbildung 2 Übersicht möglicher Therapieansätze zur Reduktion der CrF- Symptomatik; Eigene Darstellung

2.9.1. Medikamentöse Therapie

Es gibt aktuell keine spezifischen Medikamente, die CrF in ihrer Gesamtheit behandeln und zu einer Heilung führen können. Gezielte Therapieversuche können aber die Symptome positiv beeinflussen und die Schmerzsymptomatik reduzieren. Zum Einsatz können Psychostimulanzien wie Methylphenidat oder Modafinil kommen, die eine aufputschende Wirkung aufweisen.⁷⁰ Jedoch bringt der Einsatz von Medikamenten auch Nebenwirkungen mit sich und eine übermäßige Behandlung kann wiederum zu weiteren Problemen bis hin zu einer Abhängigkeit führen. Die Nebenwirkungen könnten den Einsatz nicht rechtfertigen und sollten erst unter sorgfältiger Abwägung der Nebenwirkungen erwogen werden. Es ist eine Einzelfallentscheidung besonders unter Berücksichtigung der Vorgeschichte des Patienten und seiner Begleiterkrankungen.⁷¹ Während die Gabe von Methylphenidat in einigen Studien untersucht wurde und insgesamt einen positiven Einfluss auf die Fatigue-Syndrom Stärke und die Konzentrationsfähigkeit zeigte, ist die Studienlage für andere Medikamente geringer. So dass für Corticosteroide und Modafinil in Studien keine Effektivität gezeigt werden konnte,^{72,73} andere sich jedoch für einen Einsatz von Corticosteroiden aussprachen.⁷⁴ Für einen aussagekräftigen Einsatz und mögliche Langzeitnebenwirkungen sind weitere Studien notwendig.

Begleiterkrankungen und mögliche Fatigue-auslösende Erkrankungen, wie eine Hypothyreose, sollten mit geeigneten Präparaten gut eingestellt werden.

2.9.2. Anämiebehandlung

Da eine Anämie bei einer Krebserkrankung und unter einer Therapie häufig auftritt und die Mehrheit nicht adäquat behandelt wird, könnte hier ein Therapieansatz gesehen werden. In

der Therapie kommt Erythropoetin effektiv zum Einsatz,⁷² zum Teil in Kombi mit Eisenpräparaten und/oder Transfusionen.⁴⁵ Die Ursache der Anämie sollte in jedem Fall vorher eruiert werden und Mangelzustände wie beispielsweise ein Eisenmangel oder Vitamin B12-Mangel zunächst ausgeglichen werden.

Generell spricht man von einer Anämie bei einem Hämoglobinwert unter 12g/dl, wobei für Männer, Frauen und Kinder unterschiedliche Referenzwerte bestehen. Ein erniedrigter Wert ist jedoch nicht sofort streng auszugleichen. Inwieweit eine Therapie sinnvoll ist, hängt individuell vom jeweiligen Patienten, den Symptomen und seinem Zustand ab. Bei langsamen, chronischen Prozessen können die Symptome durchaus milder sein und sind nicht streng auszugleichen. Es bestehen keine festgelegten Grenzen zum Behandlungsbeginn einer Anämie. Wobei hier der Ursprung, die Ausprägung, die Klinik des Patienten und die Dynamik einer Blutung zu unterscheiden sind. Es kann sich durchaus schnell eine lebensbedrohliche Situation ergeben.⁷⁵ Auch ein zu hoher Ausgleich sollte vermieden werden, da dies wiederum zu weiteren Komplikationen wie thromboembolischen Ereignissen führen kann.

2.9.3. Reintegrationsprogramme

Nach einer Krebserkrankung und generell bei langwierigen Erkrankungen oder Operationen besteht in Deutschland die Möglichkeit an einem, in der Regel 3-wöchigen, Rehabilitationsprogramm teilzunehmen. Dabei handelt es sich um ein multidimensionales Rehabilitationsprogramm zur Wiederherstellung der körperlichen Funktionsfähigkeit und zur Wiedereingliederung in das berufliche und gesellschaftliche Leben. Dabei gibt es je nach Krankheitsbild spezialisierte Einrichtungen in einem ambulanten oder stationären Setting, die jeweils spezifisch auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten eingehen können. Es werden u.a. Physiotherapieeinheiten, psychoonkologische Sitzungen, persönliche-, soziale- und Ernährungsberatung, Gruppentherapien und Entspannungsübungen durchgeführt.⁷⁶

Manche Betroffene einer malignen Erkrankung können unter einer Therapie voll bzw. in einer reduzierten Stundenzahl weiter in ihrem Beruf tätig sein. Andere wiederum können ihren Beruf aufgrund der Krebserkrankung, -therapie, der resultierenden Nebenwirkungen und vielerlei anderer Probleme nicht fortführen. Einen besonderen Grund stellt die CrF dar. Eine Studie hat gezeigt, wie wichtig es ist, CrF-Betroffene auch in der beruflichen Reintegration zu unterstützen, da sie nach einer Krebserkrankung erst viel später, wenn überhaupt, zurück in ihren Beruf finden.⁶⁹ Wie die Reintegration aussehen kann, kann stark variieren. Gemeinsam mit dem behandelnden Arzt und auch mit dem Arbeitgeber sollte nach einer passenden Lösung gesucht werden. Angefangen von wenigen Arbeitsstunden, bis zur langsamen Steigerung der Stundenzahl oder eine Reduktion auf eine Teilzeitstelle, kann es viele Möglichkeiten

geben. Wichtig ist die Kommunikation untereinander, die häufig aufgrund von mangelndem Wissen der Möglichkeiten und Ängsten dem Vorgesetzten gegenüber nicht adäquat erfolgt. Betroffene sollten dementsprechend ihre eigenen Grenzen frühzeitig erkennen und aufzeigen. Gegebenenfalls kann auch eine Umschulung in Erwägung gezogen werden. Ein zu früher Wiedereinstieg in den Beruf nach einer Krebserkrankung kann zu noch stärkeren Ausprägungen der CrF-Symptomatik führen.⁷⁷

Des Weiteren kann der berufliche Wiedereinstieg von der Krebsentität abhängen. Eine Studie zeigte, dass beispielsweise Brustkrebspatienten im Schnitt nach 30 Wochen wieder in ihren Beruf eingestiegen sind, während Patienten mit urologischen Krebserkrankungen im Schnitt bereits nach 5 Wochen wieder an ihren Arbeitsplatz zurückgekehrt sind.⁷⁸

2.9.4. Ernährungstherapie (Nahrungsergänzungsmittel/ Vitaminpräparate/ Phytotherapie)

Eine Krebserkrankung und -therapie können den Körper stark schwächen, oft bleibt nicht einmal die Kraft Nahrung zu sich zu nehmen, gerade in fortgeschrittenen Stadien. Die Verdauung kann gestört sein und der Geruchs- und der Geschmackssinn können sich auf Grund der Krebserkrankung verändern. Viele Therapien haben Nebenwirkungen, die häufig mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen.⁷⁹ Umso wichtiger ist es daher auf eine ausgewogene Ernährung zu achten. Ist eine orale Aufnahme auf Grund von starker Übelkeit oder einer Krebsentität des Mundraumes oder Magen-Darm-Traktes nicht möglich, müssen Alternativen angeordnet werden, um Mangelerscheinungen vorzubeugen.

Ein wichtiges Ziel sollte eine ausgewogene Ernährung sein und für die Körperproportionen individuelles Körpergewicht zu erreichen und zu halten. Durch eine ausgewogene Ernährung bekommt der Körper die Nährstoffe, die er benötigt. Nur in seltenen Fällen kann es zu Mangelerscheinungen kommen.⁸⁰ Eine Krebserkrankung stellt den Körper jedoch vor eine Extremsituation. Der Körper kann in den verschiedenen Phasen während und nach einer Krebserkrankung und durch die auf ihn einwirkenden Belastungen einen unterschiedlichen Nährstoffbedarf aufweisen. Es hängt entscheidend davon ab, wie weit der Krebs fortgeschritten ist, inwieweit der Körper durch die Therapie beeinflusst wurde und welcher Ernährungs-, Vitamin- und Körperstatus generell vorliegt.⁸¹ Häufig kommt es gerade in fortgeschrittenen Stadien einer Krebserkrankung zu einer Kachexie, die den Stoffwechsel und die Energiegewinnung stark beeinträchtigen kann und zu einem Fatigue-Syndrom führen kann. In dieser chronischen Entzündungsphase sowie in anderen Extrembelastungen, wie dem Leistungssport, ist der Körper durch einen erhöhten Verbrauch auf einen angepassten Bedarf an Energie angewiesen.⁸² Denn nur mit genügend Energiereserven schöpft der Körper genü-

gend Kraft den teils sehr aggressiv wirkenden Therapien und Anforderungen des täglichen Lebens standzuhalten. Ist eine eigenständige orale Aufnahme erschwert oder nicht möglich, können hochkalorische Flüssignahrungen und Ernährungssonden zum Einsatz kommen. Priorität sollte nach Möglichkeit jedoch weiterhin (auch zusätzlich) die orale Nahrungsaufnahme haben. Die eigenständige Nahrungsaufnahme besitzt einen großen Stellenwert, um besonders die eigene Würde und Autonomie zu bewahren und sich nicht gänzlich der Diagnose hingeben zu müssen und das Leben durch den Krebs bestimmen zu lassen.⁸³ Ein Übergewicht ist ebenfalls zu vermeiden, da Übergewicht mit stärkeren Fatigue-Ausprägungen verbunden ist und die Entstehung von einigen Krebsformen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigen kann.⁷⁹

Eine onkologische Ernährungsberatung sollte bereits nach Diagnosestellung so früh wie möglich in der behandelnden Klinik in Anspruch genommen werden. Im Verlauf sollte das Ernährungskonzept reevaluiert werden, denn der Organismus kann im Verlauf einen wechselnden Bedarf aufweisen. Auch in der Rehabilitationseinrichtung sollte die Möglichkeit einer Ernährungsberatung wahrgenommen werden, um ein individuell abgestimmtes Konzept während und nach der Diagnose Krebs zu erarbeiten.⁸¹

Es ist schwierig ein allgemeingültiges Konzept aufzustellen, da jeder individuell einen anderen Bedarf hat. Nicht jeder ist an Alternativmethoden wie der Phytotherapie zur Symptomreduktion interessiert und möchte sich auf diese einlassen. Es gibt eine Reihe von Angeboten an Nahrungsergänzungsmitteln mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen. Nicht immer ist der Einsatz notwendig und sinnvoll. Es sollte eine professionelle Beratung und Testung erfolgen, inwieweit ein Mangel vorliegt und welcher auszugleichen ist.⁸¹ Beispielsweise könnte die Einnahme von Folsäure als Vitaminpräparat bei einer Einnahme von Methotrexat als Folsäure-Antagonisten in der Krebstherapie der Therapie entgegenwirken und kontraproduktiv sein. Die Meinungen zum Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln sind kontrovers. Es gibt Bedenken, dass der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln mehr schaden kann, als Vorteile mit sich bringt, vor allem wenn der Einsatz über das normale Maß hinaus erfolgt. Außer es sei zu einer Behandlung einer Erkrankung wie einer Osteoporose gerechtfertigt oder zum Ausgleich einer Mangelversorgung.⁷⁹ Eine große Metaanalyse zeigte für die regelmäßige Einnahme von manchen Vitaminen sogar eine erhöhte Sterblichkeit.⁸⁴

Es gibt nur wenige Studien und noch keinen wissenschaftlichen Beweis, ob und in welchem Ausmaß die Ernährung und der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln einen Einfluss auf die CrF hat. Hierfür sind weitere Studien notwendig.⁷⁰

Eine Ballaststoffreiche Ernährung über 25g pro Tag und einem geringem Fettanteil sind mit einer geringeren Fatigue-Stärke assoziiert.⁸⁵ Außerdem sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr von ca. 3,7 Litern bei Männern und 2,7 Litern bei Frauen geachtet werden.⁸⁶ Die

Empfehlung der Flüssigkeitszufuhr kann beispielsweise bei kardialen oder nephrologischen Vorerkrankungen abweichen.

Ginseng wird seit über 5000 Jahren in der medizinischen Pflanzenheilkunde in China verwendet. Es konnten eine Reihe von Ginsenosiden aus der Pflanze extrahiert werden, die die bioaktive Komponente des Ginsengs darstellen. Besonders für pharmakologische Zwecke werden sie aus der Wurzel der Pflanze gewonnen. Ginseng und seine Ginsenoside können unterschiedliche Wirkungen aufzeigen. Sie sind bekannt für ihren positiven Einfluss auf das Immunsystem und seine Wirkung gegen Müdigkeit und Erschöpfung. Sie sollen vor Neuroinflammation und oxidativen Stress schützen und einen positiven Einfluss auf eine Krebstherapie haben.^{87,88} In einer Studie konnte ein signifikant positiver Effekt auf eine CrF nach einer 8-wöchigen, täglichen Ginsenggabe im Vergleich zu einer Placebogabe aufgezeigt werden. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um allgemeingültige Aussagen über die Wirkung von Ginseng machen zu können. Es kann jedoch unterstützend in einer Therapie eingesetzt werden.⁸⁹

Eine Misteltherapie wird in Europa häufig begleitend zu einer Krebstherapie verabreicht und kann die Verträglichkeit einer Chemotherapie verbessern und zur Steigerung der Lebensqualität und einer Reduktion der CrF-Symptomatik beitragen. Die Viskotoxine der Mistelpflanze zeigen in Studien wachstumshemmende Eigenschaften auf Krebszellen und haben immunstimulierende Eigenschaften.^{90,91} Andere Studien⁹² äußern sich kritisch gegenüber dem Einsatz. Es gibt für bestimmte Krebsentitäten in der Anwendung Einschränkungen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Misteltherapie auf diese Krebsentitäten stimulierend wirken können. Der Einsatz sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden und sollte ergänzend zur eigentlichen Therapie erfolgen.

Koffein wirkt als Psychostimulanz auf das zentrale Nervensystem. Es agiert als Antagonist des Adenosins an den Adenosin-Rezeptoren und kann so das Schmerzempfinden reduzieren und die Aufmerksamkeit positiv beeinflussen. Koffein kann für einen gewissen Zeitraum einer Müdigkeit entgegenwirken und das Konzentrationsvermögen steigern. Inwieweit Koffein bei CrF-Betroffenen helfen kann ist noch nicht geklärt. Bei regelmäßigem Konsum tritt jedoch ein Toleranzeffekt ein und es werden mit der Zeit höhere Mengen benötigt, um einen Effekt zu erreichen. Ein übermäßiger Konsum kann gegenteilige Effekte auslösen und zu Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schlafstörungen führen.⁹³

2.9.5. Psychologische Interventionen

2.9.5.1. Verhaltenstherapie

Von der intensiven Betreuung während der Erkrankung und den fest geplanten Therapien, ist der Betroffene in der Nachsorge immer mehr auf sich allein gestellt. Eine feste Struktur wird nicht mehr vorgegeben, was zu (Zukunfts-)Ängsten, Sorgen, Selbstzweifeln und Erschöpfung führen kann und immer auswegloser erscheinen kann. Wenn das äußere Erscheinungsbild wieder dem Alten gleicht und der Alltag vermeintlich wieder eingetreten ist, gelangt das Geschehene immer mehr aus dem Bewusstsein des Umfeldes. Der ehemals an Krebs Erkrankte bekommt womöglich nicht mehr die Aufmerksamkeit, die er mit der Diagnose eines Malignoms erhalten hat. Für den Betroffenen aber können die seelischen Folgen tief verankert sein. Die Krebserkrankung kann auch nach erfolgreicher Therapie stark belasten. Eventuell hat der Betroffene noch mit den Nebenwirkungen der Erkrankung zu kämpfen oder eine CrF hat sich entwickelt. Dies muss individuell verarbeitet werden.

Eine kognitive Verhaltenstherapie bzw. Psychoedukation sind etablierte Bestandteile der Verhaltenstherapie in der Psychotherapie. Ein wichtiger Schritt im Umgang und zur Bewältigung einer Erkrankung ist es, sich beispielsweise mit seiner Erkrankung und den individuellen Problematiken auseinander zu setzen und diese so gut es geht in den Alltag zu integrieren und zu akzeptieren. Es können Techniken der Entspannung erlernt werden, um die jeweilige Problematik bewältigen zu können und wieder positiver in die Zukunft schauen zu können. Es kann helfen sich einem professionellen Therapeuten anzuvertrauen, da möglicherweise der Familie und Freunden gegenüber eine Hürde besteht sich zu öffnen. Der Betroffene möchte niemanden belasten, da das Umfeld die Problematik möglicherweise auch nicht verstehen oder missverstehen würde. In Gesprächen mit Therapeuten können Selbsthilfestrategien entwickelt und erlernt werden und der Alltag beispielsweise in Hinblick auf die CrF-Symptomatik mit Zeiten der Aktivität und Erholung neu strukturiert werden. Es können jedoch auch Familie und Freunde in den Therapieprozess mit einbezogen werden und der Umgang durch Wissensvermittlung eines Experten über die CrF erleichtert werden.^{94,95}

Studien bekräftigen den positiven Effekt einer kognitiven Verhaltenstherapie. So können Gruppentherapien positiv auf die CrF-Symptomatik und die Lebensqualität wirken. Obwohl die Verhaltenstherapie ein evidenz-basiertes Verfahren ist, sind die Effektstärken gerade in Bezug auf die Lebensqualität bei Fatigue-Syndrom Betroffenen nicht immer herausragend.⁹⁶ In einer Studie konnte eine kognitive Verhaltenstherapie zwar einen positiven Einfluss auf die Stimmung und die Symptomatik zeigen, jedoch konnte dennoch keine Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert werden.⁹⁷ Es kann jedoch dabei helfen einen Weg zu finden aus der Ausweglosigkeit auszubrechen.

2.9.5.2. Circadianer Rhythmus - Schlaf-Wach-Rhythmus wiederherstellen

Das Fatigue-Syndrom wird unter anderem als eine Erschöpfung beschrieben, die auch durch ausreichend Schlaf nicht auszugleichen ist.⁶ Jedoch ist es unabdingbar ein gesundes Schlafverhalten zu erreichen und den Alltag auf die eigenen Bedürfnisse anzupassen, um das Fatigueausmaß und -erleben positiv zu beeinflussen.

Schlafstörungen stellen im Allgemeinen bei Krebspatienten ein zentrales Thema dar. Diese können sich unterschiedlich gestalten, von Einschlafstörungen bis Durchschlafstörungen oder Schlaflosigkeit geben sie ein vielfältiges Bild. Ebenso können die Ursachen ein vielfältiges Bild abgeben. Der Nachtschlaf kann durch übermäßigen Tagesschlaf gestört sein, Gedankenkreise über die Krebserkrankung, Depressionen, Schmerzen, Zukunftsängste, bis hin zur CrF rauben den Schlaf und stellen einen Teufelskreis dar.⁹⁸

Eine Studie zeigte, dass sich das Aktivitätsniveau bei Krebspatienten stark veränderte. Besonders abhängig vom Stadium der Krebsbehandlung ging die Aktivitätszeit zu Gunsten der Ruhephasen stark zurück. So verbringen Krebspatienten beispielsweise mehr Zeit im Bett, kommen auf höhere totale Schlafstunden und haben mehr „Zwischenschlaf“. ⁵⁰ Dass lange Liegedauern und wenig Bewegung negative Folgen mit sich bringen können, zeigten Studien der National Aeronautics and Space Administration (NASA). Sie untersuchten unter anderem die Auswirkungen von langem Ruhepausen im Bett und langem Sitzen und verdeutlichten den starken Verlust der Leistungsfähigkeit mit wesentlichem Einfluss auf eine schnellere Ermüdbarkeit als Folge.⁴

Um dem persönlichen Alltag eine Struktur mit optimalen Aktivitäts- und Ruhezeiten zu geben, kann es zunächst sinnvoll sein mit dem Patienten seinen Alltag zu analysieren. Durch Messmethoden wie einer Aktigraphie kann der Circadiane Rhythmus analysiert werden, der häufig bei Krebspatienten gestört ist. Studien haben gezeigt, dass keine großen Variationen im Aktivitätsausmaß zwischen Tag und Nacht bei Krebspatienten vorliegen, obgleich das Aktivitätslevel in einem normalen Circadianen Rhythmus in der Nacht wesentlich geringer als am Tag sein sollte.³² Ergänzend können Patienten zur Visualisierung Tagebücher mit Dokumentationen der Aktivitäts- und Ruhe- bzw. Schlafzeiten führen und so der Alltag bewusst gemacht werden. Gerade auch um mögliches defizitäres Verhalten aufzudecken und anzupassen. So kann bereits demaskiert werden, ob der Patient sich im Allgemeinen zu wenig Schlafzeit einräumt, Ängste und Depressionen ein Thema sind oder Schmerzen den Schlaf stören und durch eine angepasste Medikation eine Linderung geschaffen werden kann. Im gemeinsamen Gespräch mit dem behandelnden Spezialisten kann das Verhalten analysiert werden und nach möglichen Lösungen gesucht werden.⁹⁹

Der Patient sollte bewusst Rücksicht auf das ständige Bedürfnis des Körpers nach Erholung und Schlaf nehmen. Dabei kann es hilfreich sein in seinem Alltag eine Routine aufzubauen, in der feste Zeiten der Erholung und Aktivität eingeplant sind. Der Circadiane Rhythmus kann in einem gewissen Maße durch einen routinierten Tagesablauf und festgelegten Schlafzeiten beeinflusst werden. Dies kann dabei helfen den gestörten Circadianen Rhythmus wieder aufzubauen, um einen geregelten Schlaf-Wachrhythmus zu erlangen und den Alltag mit einer CrF besser zu durchleben.³²

Obwohl das Fatigue-Syndrom nicht durch Schlaf auszugleichen ist, kann es sinnvoll sein sich auch mittags oder nachmittags zurückzuziehen, auch wenn man dies vor der Erkrankung nicht gemacht hat. Die Ruhepause außerhalb der eigentlichen Nachtruhe sollte sich aber auch nicht zu ausgedehnt gestalten und sich in einem Zeitrahmen von maximal 20-30 Minuten befinden.⁴ Übermäßiger Tagesschlaf korrelierte in einer Studie mit Krebspatienten negativ mit dem Nachtschlaf. Einerseits könnte ein erhöhter Tagesschlaf zu Problemen im Nachtschlaf führen. Andererseits könnte aber ein gestörter Nachtschlaf wiederum zu einem erhöhtem Tagesschlaf führen.⁹⁸ Zunächst klingt es widersprüchlich, da Fatigue-Syndrom Betroffene meist ein ständiges Schlafbedürfnis haben. Ein ständiges Bedürfnis heißt jedoch nicht, dass die Quantität und Qualität ausreichend sind. Ein übermäßiger Tagesschlaf kann auf Kosten der Schlafqualität und der Schlafphasen im erholsameren Nachtschlaf gehen und den Circadianen Rhythmus beeinträchtigen. Somit sprechen sich manche eher gegen einen Zwischenschlaf im Tagesverlauf aus, da dieser die allgemeine Fatigue verstärken könnte. Die Nachtruhe sollte außerdem eine ausreichende Stundenzahl betragen.¹²

Genauso wichtig, wie geregelte Erholungsmöglichkeiten und Zeiten, sind Zeiten der Aktivität. Alte Gewohnheiten in seinen Alltag zu integrieren, kann nicht nur die Lebensqualität steigern. Dinge, die einem vor der CrF-Symptomatik geholfen haben zu entspannen, können sich auch förderlich auf die Symptomatik auswirken. Womöglich wirken diese nicht im gleichen Maße, aber um ein Stück weit sein vorheriges Leben nicht aufzugeben und durch die Erkrankung bestimmen zu lassen.⁴⁸ Auch kurze Unternehmungen können sehr kräftezehrend sein. Die Unvorhersehbarkeit des Empfindens von Tag zu Tag macht es zum Teil schwierig Dinge im Voraus zu planen. Es sollte nicht zu viel vorgenommen werden, um sich nicht zu übernehmen.¹⁴

Eine Studie hat gezeigt, dass mit einem regelmäßigen circadianen Aktivitäts- und Ruherhythmus die 2-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalem Karzinom 5-mal so hoch war, als bei desynchronisierten Rhythmen. Außerdem war die Lebensqualität bei eben diesen höher und die Fatiguestärke signifikant geringer.¹⁰⁰

2.9.5.3. Entspannungstechniken

Akkupunkturen, Hypnose, Autogenes Training, Massagen und Pilates stellen alternative Möglichkeiten dar sich mit dem eigenen Körper auseinanderzusetzen und das Empfinden für den eigenen Körper zu erhöhen. Die Studienlage ist hierfür allerdings sehr gering.^{14,101} Auch Yoga kann zu einer Minderung der Fatiguestärke und dem Angstepfinden beitragen.¹⁰²

2.9.6. Bewegungs- und Sporttherapie

2.9.6.1. Begriffsdifferenzierung

Bewegungstherapie wird definiert als „ärztlich indizierte und verordnete Bewegung, die vom Fachtherapeuten geplant und dosiert, gemeinsam mit dem Arzt kontrolliert und mit dem Patienten alleine oder in der Gruppe durchgeführt wird.“¹⁰³ Ärztlich angeordnete Bewegungstherapien sind vielseitig und speziell auf die einzelnen Bedürfnisse, Möglichkeiten und Lebenslagen abgestimmt. Bewegung wird gezielt zum Erlangen und Erhalt der Gesundheit ausgerichtet und meist von qualifiziertem Fachpersonal mit therapeutischer Ausbildung durchgeführt. Währenddessen Übungsleiter als „engagierte Laien“ definiert werden.¹⁰⁴

Die Sporttherapie ist ein eigenständiger Bestandteil der Bewegungstherapie. Der Begriff Sport wird in der Gesellschaft eher mit Leistungssport und weniger mit einer therapeutischen Maßnahme assoziiert und sollte in diesem Zusammenhang vermieden werden, da es als Therapiemöglichkeit abschreckend empfunden werden kann.¹⁰⁴

2.9.6.2. Wirkung von Bewegung und körperlicher Aktivität auf den Körper

Bewegung ist nicht nur in Hinblick auf eine Verbesserung der CrF-Symptomatik ratsam, das gesamte Herz-Kreislauf-System wird aktiviert, Übergewicht reduziert und das Fortschreiten von Herz- Kreislauferkrankungen aufgehalten. Es kann positiv gegen eine Krebsentstehung wirken.¹⁰⁵

Sport- und Bewegungsgruppen, speziell Gruppen mit der ähnlichen Krankheitssymptomatik, können zum Austausch und Halt dienen, können Ängste reduzieren und stärken die soziale Interaktion.¹⁰⁶ Bewegungstherapie kann dazu beitragen Stress zu reduzieren, Schlafstörungen zu verbessern, Depressionen zu bekämpfen und die Lebensqualität zu steigern.¹⁰⁷ Es kann den Blutdruck senken, einen Diabetes-Mellitus-Typ 2 verbessern und insgesamt einem Metabolischen Syndrom entgegenwirken. Sportlich aktive Menschen sind im Allgemeinen gesünder und haben eine geringere Mortalitätsrate.¹⁰⁶ Körperliche Aktivität wirkt auf die Kno-

chendichte und kann auch bei älteren Frauen dazu beitragen der Osteoporose entgegenzuwirken.¹⁰⁸

Viele Veränderungen durch regelmäßige sportliche Trainingseinheiten spielen sich auf mikroskopischer Ebene ab und sind äußerlich nicht unmittelbar fassbar und dennoch spielen sich große Veränderungen ab. Während erste Veränderungen bereits nach wenigen Trainingseinheiten bemerkt werden, zeigen sich größere Veränderungen durch Adaptionsprozesse nach einigen Wochen. Der Organismus adaptiert sich an stärkere Belastungen und stellt sich mit den gegebenen Reizen um.¹⁰⁹ Die Muselfasern können mit richtig gesetzten Reizen hypertrophieren und eine Hypertrophie der Muskelmasse kann erfolgen, was eine Zunahme von Aktin und Myosin als kontraktile Elemente und eine Leistungssteigerung bewirkt. Eine erhöhte Kapillardichte und Mitochondriendichte verbessert die Sauerstoffversorgung.³⁶ Dadurch kann die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität (VO₂max) erhöht und zu einer Verbesserung der Versorgung des Organismus mit einer erhöhten anaeroben Schwelle und einer besseren Ausdauerleistungsfähigkeit führen.

Sport wirkt außerdem neuroprotektiv durch direkten Einfluss auf zelluläre Prozesse. Die Proliferation von beispielsweise Mikroglia wirkt sich bei vielen neurologischen Erkrankungen negativ auf den Krankheitsfortschritt aus. Sportliches Training reduziert die Bildung von Mikroglia und wirkt so einer Neuroinflammation entgegen. So kann ein sportliches Training unter anderem effektiv in der Therapie neuroinflammatorischer Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Alzheimer- Erkrankungen und Morbus Parkinson eingesetzt werden und den Progress aufhalten.^{110,111}

Durch eine Reduktion der Fettmasse kann das Risiko für bestimmte Krebsformen reduziert werden. Da auch im Fettgewebe Östrogene produziert werden, können östrogenabhängige Malignome wie das östrogenabhängige Mamma- oder Endometriumkarzinom durch eine Adipositas verstärkt zum Wachstum angeregt werden.¹¹²

Sportlich aktive Menschen, die auch schon vor einer Erkrankung in einem Team- oder Wettkampf-Sport tätig waren, können beispielsweise den erlernten Kampfgeist schwer erreichbare Ziele zu erreichen oder das Durchhaltevermögen auch harte Trainingseinheiten durchzustehen, auf andere Situationen im Leben übertragen. Beispielsweise auf das Durchhaltevermögen zur Bewältigung einer Erkrankung.¹¹³

In Stresssituationen und beim Sport können Endorphine ausgeschüttet werden, die eine Schmerzlinderung hervorrufen und sich auf die Grundstimmung nach dem Sport positiv auswirken.^{114,115}

2.9.6.3. Bewegungs- und Sporttherapie effektiv gestalten

Damit eine körperliche Bewegung einen Effekt bewirkt, bedarf es einem überschreiten eines Schwellenreizes. Zum Setzen eines neuen Reizes bedarf es einer stetigen Anpassung der Trainingssteuerung. Je nach angestrebten Zielen kann die Planung stark variieren und stellt für die einzelne Person einen individuellen Reiz, besonders je nach Trainingszustand dar. Im Bodybuilding werden andere Ziele angestrebt als im Gesundheitsbereich. Dabei ist es für eine Verarbeitung und Adaptation eines Reizes wichtig Zeiten der Regeneration einzuhalten, um die Adaptionsprozesse in Gang zu bringen.¹⁰⁹ Gerade bei Untrainierten, die über Monate oder Jahre nicht aktiv Sport betrieben haben, zeigen sich zunächst schnelle Erfolge in den verschiedenen Richtungen. Veränderungen und Anpassungen des Körpers werden zunächst schnell bemerkt, die Ausdauer steigt und man fühlt sich im Allgemeinen fitter. Die Erfolgsrate steigt zunächst steil an und mit der Zeit flacht sie ab. Bei trainierten Sportlern steigt die Erfolgsrate nicht mehr so steil und leicht an. Wenn ein gewisses Level erreicht ist, bedarf es für weitere Veränderungsprozesse angepasste, höhere Reize, die schwieriger zu erreichen sind. Zum Festigen der erreichten Ziele bedarf es einer konstanten Fortführung der Trainingseinheiten, ansonsten können sich erarbeitete Erfolge schnell zurückbilden.¹¹⁶

Ein weiter erstrebenswertes Ziel ist es Bewegung in den Alltag zu integrieren. Auch Haushalts- oder Gartenarbeiten können anstrengend sein und als eine Sporteinheit fungieren. Im Alltag sollte wenn möglich die Treppe, anstatt der Aufzug und nach Möglichkeit das Fahrrad, anstatt das Auto genommen werden. Es sind unterschätzte Tätigkeiten, die aber gut in den Alltag integriert werden können, auch wenn einmal weniger Zeit zur Verfügung steht. Auch hier ist eine Überbelastung bei CrF-Betroffenen zwingend zu unterbinden, damit es nicht zu stärkeren Ausprägungen der Symptomatik kommt.¹¹⁷

2.9.6.4. Negative Effekte sportlichen Trainings

Negative Effekte einer sportlichen Tätigkeit stellt je nach Sportart auf unterschiedliche Weise die Verletzungsgefahr dar. Durch eine professionelle Einweisung kann das Risiko durch unsachgemäße Durchführung verringert werden. Auch ist es wichtig das individuelle richtige Maß einer sportlichen Tätigkeit zu finden, um ein Übertraining und eine Überlastung zu vermeiden. Dies kann zu gesundheitlichen Schäden führen, anstatt von den positiven Effekten zu profitieren.¹⁰⁶

Um gesundheitliche Risiken gering zu halten und vorzubeugen, sollte vor Aufnahme einer Bewegungstherapie ein medizinischer Check-up erfolgen. Der Arzt kann daraufhin zusammen mit dem Bewegungstherapeuten entscheiden, welche Einschränkungen beispielsweise

auf Grund medizinischer Risiken wie kardiovaskulärer Probleme gegeben sind und welche Belastung angemessen ist, um die Gefahr negativer Effekte zu minimieren.

2.9.6.5. Beginn einer Bewegungstherapie zur Reduktion von Fatigue unter der Diagnose Krebs

Studien haben gezeigt, dass mangelnde Bewegung und Aktivität zu einer stärkeren Ausprägung der CrF-Symptomatik führen können. Somit könnte mit dem Beginn einer Bewegungstherapie ein Ansatz zur Symptomreduktion gesehen werden.³⁴

Zwar kann eine Bewegungstherapie die CrF-Symptomatik reduzieren⁴⁰, jedoch ist der Zeitpunkt des Beginns, die Stärke der Belastung und auch die Krebsentität zu beachten. Besonders sollte darauf geachtet werden, wie lange eine ggf. durchgeführte Operation her ist. Im Gegensatz zu alten Lehrmeinungen, wird heute schon früh geraten mit einer Bewegungstherapie zu beginnen. Optimalerweise bereits nach Diagnosestellung, um auch eine CrF-Entstehung einzudämmen. Bereits in den frühen 1980er Jahren widerlegten Sportstudien, dass man sich bei einem Fatigue-Syndrom mehr Ruhe genehmigen sollte. Nichtsdestotrotz sollte auf die Machbarkeit der Durchführung der einzelnen Übungen geachtet werden. Entscheidend ist der Zustand des Patienten nach und während einer Krebserkrankung.^{4,118,119}

Es kann förderlich sein auch bei Bettlägerigkeit mit kleinen Übungen anzufangen, um negativen Effekten entgegenzuwirken.⁴ Der Bewegungstherapeut sollte sich mit den unterschiedlichen Krebsentitäten auskennen und wissen, worauf jeweils zu achten und was zu beachten ist.¹²⁰ Es ist ratsam mit einem betreuten Bewegungstraining zu beginnen, das speziell auf die Gesundheit ausgerichtet ist. Die Ausführung der jeweiligen Übungen ist entscheidend, weil eine falsche Ausführung zu gravierenden gesundheitlichen Problemen führen kann. So sollte beispielsweise darauf geachtet werden, in welchen Bereichen operiert wurde und welches Gewebe ggf. entnommen wurde, um einem Lymphstau entgegenzuwirken. Außerdem wie lange die letzte Operation her ist, wie die Wundheilung verlaufen ist und welche Einschränkungen zu beachten sind. Nach einer Operation sollte sich der Patient zunächst für einen gewissen Zeitraum nicht überanstrengen. Je nach Art und Ausmaß einer Operation muss die Belastung schrittweise gesteigert werden. Dies hängt individuell von dem Patienten und der Operation ab. Auch ist die Durchführung und Intensität von möglichen Begleiterkrankungen abhängig, die ebenfalls zu beachten sind. Beispielsweise sollte eine Patientin nach einer Mammaablatio ggf. einige Übungen im Brustbereich nicht ausführen, ein Patient mit Herzinsuffizienz muss auf die richtige Belastungsstärke achten.¹²¹

Somit ist es ratsam vor dem Beginn einer Bewegungstherapie ein Gesundheits- Check-up bei dem behandelnden Arzt durchführen zu lassen. Mögliche Einschränkungen sollten im Vorfeld mit dem Arzt und dem Therapeuten besprochen werden.

2.9.6.6. Grenzen der Belastbarkeit

Gerade bei CrF-Betroffenen ist es wichtig darauf zu achten, dass sie für sich das richtige Maß an Beanspruchung finden. Sei es bei einer sportlichen Leistung oder den Aufgaben des alltäglichen Lebens. Gerade bei CrF-Betroffenen kann eine Überbelastung zu noch stärkerer Ausprägung der Symptomatik führen. Was für Menschen in einem ähnlichen Trainingszustand noch keine Herausforderung darstellt und keinen Trainingsreiz darstellt, kann für CrF-Betroffene schon zu viel sein. Bewegung kann dazu beitragen die Lebensqualität zu steigern und die Fatigue-Symptomatik zu reduzieren,⁴⁰ es darf jedoch nicht missverstanden werden, dass hohe Auslastungen auch zu einer größeren Verbesserung führen, gegenteiliges kann der Effekt sein. Eine Ausbelastung beim Sport ist bei Betroffenen zu vermeiden und kontraproduktiv. Ziel ist es die optimale Balance zwischen einer nicht übermäßigen Beanspruchung beim Sport und Ruhezeiten zu finden.¹⁴ Studien wiesen eine verlängerte Erholungszeit nach einer sportlichen Einheit bei Fatigue-Syndrom Betroffenen im Vergleich zu Nicht-Betroffenen nach. Auch nach 24 Stunden zeigten sich noch Unterschiede in der Regenerierbarkeit.^{122,123}

2.9.7. Aktueller wissenschaftlicher Stand der Therapiemöglichkeiten

Eine Metaanalyse aus 113 Studien mit insgesamt 11525 Teilnehmern untersuchte die Wirksamkeit von Bewegungstherapien, psychologischen Interventionen und medikamentöser Therapie während und nach einer Krebserkrankung in Hinblick auf die Reduktion der Fatigue-Syndrom Symptomatik. Sie fand heraus, dass psychologische Interventionen und Bewegungstherapien am effektivsten waren, unabhängig von der Art und Stärke der Belastung. Eine medikamentöse Therapie hatte im Vergleich keine große Effektstärke.¹²⁴ Studien kommen zu keiner einheitlichen Aussage, ob physiologische oder psychologische Interventionen zu einem besseren Outcome hinsichtlich der Fatigue-Syndrom Stärke und Lebensqualität beitragen.¹²⁵ Begleitkomorbiditäten können hierbei entscheidend sein. Patienten mit einem Fatigue-Syndrom und einem begleitendem Angst- und Depressionserleben können besonders von einer psychologischen Intervention wie einer kognitiven Verhaltenstherapie profitieren.¹²⁶ Weiterhin kann es sinnvoll sein verschiedene Therapieansätze miteinander zu kombinieren. Eine Studie hat gezeigt, dass ein multidimensionales Rehabilitationsprogramm mit

physiologischen und psychologischen Interventionen von Krebspatienten in der Nachsorge präferiert wird.¹²⁷

Obgleich Studien bereits in den frühen 1980er Jahren zu einem sportlichen Training zur Verbesserung eines Fatigue-Syndroms geraten haben,⁴ ist man gut 40 Jahre später in der Forschung nicht viel weiter gekommen. Einige Studien haben sich mit dem positiven Einfluss von Bewegung und Sport auf die CrF-Symptomatik während und nach einer Krebsbehandlung beschäftigt,¹²⁸ jedoch gibt es beispielsweise keine einheitlichen Ergebnisse, zu welcher Intervention mit welchem Umfang, Intensität und Dauer geraten werden sollte und inwieweit Empfehlungen für alle Krebsentitäten gelten können.^{40,120}

Viele Fragen zur optimalen Trainingssteuerung bei CrF-Betroffenen sind noch offen und müssen in weiteren Studien untersucht werden. In der FatiGO-Studie wird daher geprüft, welchen Einfluss ein betreutes und zielgerichtetes Bewegungstraining auf die CrF Symptomatik mit CrF Betroffenen in der Nachsorge haben kann, mit der Intention eine Empfehlung für ein Trainingsprogramm in der onkologischen Nachsorge geben zu können.

3.1.1. Patientenakquise

Die Patientenakquise fand auf unterschiedlichen Wegen statt. Mögliche Interessenten wurden über ausliegende Flyer, Internetauftritte, Empfehlungen, einem Informationsstand auf Veranstaltungen und durch onkologische Praxen auf die FatiGO-Studie aufmerksam gemacht und über die Studie informiert.

3.1.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten in der Nachsorge einer malignen Erkrankung aller Entitäten mit einer leichten bis moderaten Fatigue-Symptomatik. Die Patienten mussten sich seit mindestens 1 Jahr bis maximal 5 Jahre in der Nachsorge befinden. Die Altersspanne lag zwischen 18 Jahren und 75 Jahren mit einer Fatigue-Symptomatik leichter bis moderater Intensität (NRS 1-7). Eine durchgeführte Chemotherapie, Strahlentherapie oder eine andere medizinische Therapie musste abgeschlossen sein. Außerdem musste eine schriftliche und gültige Einverständniserklärung des Patienten vorliegen und aus ärztlicher Sicht keine gesundheitlichen Bedenken bestehen.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten Patienten in einer palliativen Situation bzw. mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung und einer laufenden Chemotherapie. Erkrankungen, die eine Fatigue bewirken und alle Krankheitssituationen, die eine sportliche Aktivität nicht erlauben mussten ausgeschlossen werden. Hierzu zählten insbesondere eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), eine respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz, angeborene oder erworbene Thrombozytopathien oder Gerinnungsstörungen, symptomatische KHK, schwere therapierefraktäre Hypertonie, nicht einstellbare COPD, unkontrolliertes zerebrales Krampfleiden, Metastasen, medizinische oder psychische Verfassung, die es nach Meinung des Prüfarztes nicht zulässt, dass der Patient an der Studie teilnimmt oder eine rechtskräftige Unterschrift der Einverständniserklärung leistet, Teilnahme an einer anderen Sport-Studie, fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls.

3.1.3. Studienablauf

Zunächst wurde ein Telefoninterview geführt, um einen ersten Eindruck des Studieninteressierten zu erlangen. Dabei wurde anhand eines Fragenkataloges und im offenen Gespräch eingeschätzt, ob der Patient eine CrF-Problematik aufweist. Außerdem wurden die Einschlusskriterien erfragt und über den Studienablauf informiert.

Bei Studieneignung wurde ein Termin für die Prätestung vereinbart. Es wurde bei der Prätestung eine ausführliche Anamnese durchgeführt mit Durchsicht der mitgebrachten Krankenakte. Es musste eine medizinische Unbedenklichkeitsbescheinigung des behandelnden Arztes vorliegen, die die Teilnahme an der FatiGO-Studie befürwortet. Der Proband wurde ausführlich über die Studie aufgeklärt und eventuell noch ausstehende Fragen geklärt. Der Proband musste bei Einwilligung zur Studienteilnahme eine Einverständniserklärung zur Erhebung, Verwendung und Speicherung seiner personenbezogenen Daten im Rahmen der Studie zustimmen. Die Teilnahme konnte jederzeit ohne Nennung von Gründen abgebrochen werden. Bei Studieneignung wurde der Proband in eine der 5 Gruppen randomisiert. Es wurden Fragebögen beantwortet, die sich mit der CrF-Symptomatik, der Lebensqualität, dem Angst- und Depressionsstatus und dem körperlichen Aktivitätsniveau beschäftigt haben. Es folgte zur Ermittlung der Baselinewerte eine Spiroergometrie-Testung mittels Fahrradergometer und im Anschluss die h1RM-Testung an den Kraftgeräten zur Einschätzung der Ausdauerleistungsfähigkeit und der maximalen Muskelkraft.

Je nach Gruppenzugehörigkeit erfolgte in den nachfolgenden Zeitraum von vier Wochen, dreimal pro Woche ein 30 Minuten langes, festgelegtes Bewegungsprogramm mittels Kraft- und Ausdauergeräten der Marke milon industries GmbH. In der Kontrollgruppe wurde nach der Prätestung zunächst 4 Wochen lang kein Training durchgeführt, sondern nur die Materialien zu Hause ausgefüllt, die auch in den Interventionsgruppen ausgehändigt wurden. Nach der Posttestung konnte die Kontrollgruppe ebenfalls ein 4-wöchiges Trainingsprogramm absolvieren.

Die Testungen und das Training fand in den Räumlichkeiten der onkologischen Trainingstherapie (OTT) der Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe statt. Während der Trainingseinheiten erfolgte eine engmaschige Betreuung, worauf speziell auf die richtige Übungsausführung und Trainingsintensität geachtet wurde.

In der Posttestung wurden, wie in der Prätestung, die Fragebögen ausgefüllt und der Trainingszustand mittels Spiroergometrie-Testung und dem h1RM-Test erfasst.

3.1.4. Ablauf der Trainingstherapieeinheiten

Das Trainingsprogramm fand 3-mal in der Woche in einem Zeitraum von 4 Wochen statt. Insgesamt ergaben sich somit 12 Interventionseinheiten. Die Studie wurde durch qualifiziertes Fachpersonal in supervidierten Interventionen durchgeführt.

Bereits bei der Eingangstestung wurde eine persönliche Chipkarte erstellt, auf der die Einstellung der optimalen Geräteposition und die Trainingsgewichte bzw. Wattstärke abgespei-

chert wurden. So konnte die Trainingszeit durch optimale Trainingsvoraussetzungen effektiv genutzt werden. Die Trainingsgewichte bzw. die Wattstärke wurden im Vorfeld anhand des h1RM-Tests aus dem Krafttest und der VO2max aus der Spiroergometrie-Testung, je nach Gruppenzugehörigkeit angepasst. Bei jedem Training wurde die Belastung vom Probanden nach der Borg-Skala bewertet und vom Trainer angepasst, um einen optimalen Trainingsreiz je nach vorgegebener Trainingsintensität zu setzen.

Vor Beginn der Trainingstherapieeinheit, sowie danach wurde der NRS-Wert erfragt. In der Mitte des Trainings wurde der Wert der Borg-RPE-Skala erfragt. Je nach Trainingstag wurden noch spezielle Fragebögen ausgefüllt. Der Proband trug während der gesamten Trainingszeit einen Bauchpulsgurt, um die Herzfrequenz zu kontrollieren.

Das Training selbst begann unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit mit einer Aufwärmphase von 4 Minuten auf dem Fahrrad oder Crosstrainer, um die Muskulatur und den Kreislauf optimal auf die bevorstehende Belastung vorzubereiten. Je nach Gruppenzugehörigkeit wurde folgend ein Ausdauertraining am Fahrrad oder Crosstrainer oder das Kraftprogramm an den Kraftgeräten durchgeführt. Die Ausdauergruppe durfte zwischen einer halben Stunde Training auf dem Fahrrad oder auf dem Crosstrainer entscheiden. Zum Abschluss wurde ein cool down und ein Stretching durchgeführt.

3.1.5. Spezifizierung der Gruppen

Die Studie setzt sich aus fünf unterschiedlichen Gruppen zusammen. Die Gruppen bestehen aus zwei Kraftgruppen, zwei Ausdauergruppen und einer Kontrollgruppe. Die Kraftgruppe und Ausdauergruppe werden jeweils nochmal in eine Gruppe mit moderater Trainingsintensität bzw. intensiver Trainingsintensität unterteilt.

Krafttraining moderate Intensität	Krafttraining intensive Intensität	Ausdauertraining moderate Intensität	Ausdauertraining intensive Intensität
NRS Wert vor dem Training			
Aufwärmphase: 4 Minuten Crosstrainer oder Fahrradergometer			
• 50-60% des h1RM • 20 Wiederholungen • 3 Durchgänge	• 70-80% des h1RM • 8-12 Wiederholungen • 3 Durchgänge	• 50-60% der VO2max • 30 Minuten Crosstrainer oder Fahrradergometer	• 70-80% der VO2max • 30 Minuten Crosstrainer oder Fahrradergometer
Abwärmphase: 4 Minuten Crosstrainer oder Fahrradergometer			
NRS Wert nach dem Training			

Tabelle 2 Spezifizierung der Bewegungstherapie; Eigene Darstellung

In der Kraftgruppe mit moderater Intensität, wurde mit 50-60% der Maximalkraft trainiert. Es erfolgte eine Adaptation der Trainingsintensität mithilfe der Borg-RPE-Skala. Das Training fand drei Mal pro Woche für 30 Minuten statt. Nach einer Aufwärmphase von vier Minuten auf dem Fahrradergometer oder Crosstrainer folgte das Krafttrainingsprogramm an sechs verschiedenen Kraftgeräten mit jeweils 20 Wiederholungen und drei Durchgängen. Die Durchgänge erfolgten bei jeder TE an den selben Geräten in einer festgelegten Reihenfolge.

Die Ausdauergruppe mit moderater Intensität, begann das Training mit einer vierminütigen Aufwärmphase auf dem Crosstrainer oder auf dem Fahrradergometer. Für das folgende Trainingsprogramm der Ausdauergruppe konnte zwischen einem 30-minütigen Training auf dem Crosstrainer oder auf dem Fahrradergometer gewählt werden. Trainiert wurde nach der Dauermethode mit einer Intensität von 50-60% der VO₂max und einer Adaptation der Trainingsintensität mithilfe der Borg-RPE-Skala.

Bei der zweiten Kraftgruppe wurde mit einer intensiven Intensität mit 70-80% der Maximalkraft trainiert. Eine Adaptation der Trainingsintensität erfolgte mithilfe der Borg-RPE-Skala. Nach einer Aufwärmphase von vier Minuten auf dem Fahrradergometer oder Crosstrainer wurde anschließend 30 Minuten mit sechs verschiedenen Kraftgeräten trainiert. Bei einer Wiederholungszahl von 8-12 wurden drei Durchgänge durchlaufen.

Die zweite Ausdauergruppe trainierte nach der Dauermethode mit einer intensiven Intensität von 70-80% der VO₂max. Die Adaptation der Trainingsintensität erfolgte wiederum mithilfe der Borg-RPE-Skala. Es wurde drei Mal in der Woche für jeweils 30 Minuten trainiert. Nach einer vier Minuten Aufwärmphase auf dem Fahrradergometer oder Crosstrainer, konnte für das Ausdauertraining zwischen dem Fahrradergometer oder Crosstrainer gewählt werden.

Im Anschluss an jedes Bewegungsprogramm erfolgte eine vierminütige Abwärmphase.

Die Kontrollgruppe sieht vor, nach der Prätestung zunächst für vier Wochen die Fragebögen auszufüllen, die auch in den anderen Gruppen ausgefüllt werden, jedoch ohne eine Intervention zu treiben. Nach dem Zeitraum von vier Wochen und der Posttestung durfte auch die Kontrollgruppe für vier Wochen am Trainingsprogramm teilnehmen.

3.2 Messverfahren

3.2.1. Kraft- und Ausdauergeräte

Die Trainingsgeräte bestehen aus professionellen Kraft- und Ausdauergeräten der Marke milon industries GmbH. Die Geräte bieten die Möglichkeit für ein ganzheitliches Training, welches die verschiedenen Muskelgruppen optimal anspricht. Die Kraftgeräte beinhalten ein

Seated Rowing, Leg Curl, Abdominal Crunch, Chest Press, Leg Extension und Back Extension. Die Ausdauergeräte bestehen aus einem Fahrradergometer und einem Crosstrainer (milon industries, Emersacker, Germany).

Bereits bei der Prätestung wird eine persönliche Chipkarte erstellt. Auf dieser Chipkarte werden die individuellen Geräteeinstellungen und die letzten Gewichte gespeichert, sodass sich das Gerät beim Gerätewechsel automatisch einstellt. Dies ermöglicht ein effektives Training mit optimalen Einstellungen ohne größere Zeitverluste durch Positions- und Gewichteinstellungen.

Seated Rowing - Bei diesem Gerät wird die Rückenpartie optimal trainiert. Die Übung wird in aufrecht sitzender Position durchgeführt. Dabei liegt der Oberkörper dem Polster an und die Füße haben festen Kontakt zum Boden. Die Arme werden gerade nach vorne gestreckt und umgreifen die Griffe. Aus dieser Startposition werden die Arme retrovertiert, sodass ein Winkel von 90° zwischen Ober- und Unterarm entsteht.

Leg Curl - Beim Beinbeuger wird hauptsächlich die hintere Oberschenkelmuskulatur trainiert. In aufrecht sitzender Position wird ein festgestelltes Polster auf der vorderen Seite des Oberschenkels angebracht, um eine kontrollierte Bewegungsausführung einzuhalten. Die auf dem Polster angebrachten Griffe werden von den Händen umschlossen. Die Unterschenkel liegen einem weiteren beweglichen Polster auf, welches von der gestreckten Startposition bis zu einem Winkel über 90° gebeugt wird, sodass eine optimale Beanspruchung besonders des Musculus biceps femoris und Musculus semitendinosus erreicht wird.

Abdominal Crunch - Bei dem Bauchtrainer wird die Muskulatur des Musculus rectus abdominis beansprucht. In sitzender Position wird das Polster mit den Armen umgriffen und der Oberkörper gegen den Widerstand nach vorne gebeugt. Die Füße befinden sich dabei auf den Gittersprossen.

Chest Press - Beim Chest Press wird die Pectoralis Muskulatur effektiv trainiert. Die optimale Startposition ist in aufrecht sitzender Position, durch die Rückenlehne gestützt, mit festem Kontakt der Füße mit dem Boden erreicht. Die Hände umgreifen die Griffe und drücken die Stange vom Körper weg, jedoch ohne die Ellenbogen komplett durchzustrecken. Der Rücken behält zu jeder Zeit festen Kontakt mit der Rückenlehne.

Leg Extension - Bei dieser Übung wird besonders der Musculus quadriceps femoris trainiert. Beim Beinstrecker werden in sitzender Position die Unterschenkel hinter die Rolle geführt, sodass die Rolle ventral auf Höhe des unteren Tibiadrittels zum Liegen kommt. In dieser Position sollte ein Winkel zwischen Oberschenkel und Unterschenkel von mindestens 90° erreicht werden. Die Arme umgreifen zur Stabilisation die seitlichen Griffe, der Rücken behält

Kontakt mit der Lehne. Aus dieser Ausgangsposition werden die Beine gegen den Widerstand gestreckt.

Back Extension - Beim Rückenstrecker wird besonders der Musculus erector spinae beansprucht. In sitzender, leicht nach vorne geneigter Position drückt der Oberkörper das bewegliche Polster nach hinten, bis der Oberkörper eine aufrechte Stellung erreicht. Die Füße finden auf den Sprossen Halt.

Bike - Das Fahrradergometer dient als ganzheitliches Ausdauertraining mit verstellbarer Wattstärke.

Crosstrainer - Der Crosstrainer ist ein optimales Gerät zum Trainieren der Ausdauerleistungsfähigkeit. In stehender Position und mit beweglichen Griffen wird ein ganzheitliches Ausdauertraining ermöglicht. Die verstellbare Wattstärke ermöglicht das Setzen optimaler Trainingsreize.

3.2.1.1. Kontraindikationen und Risikofaktoren einer Interventionseinheit

Der Patient musste sich vor den Trainingseinheiten dieser Studie in einer körperlichen Verfassung befinden, welche die Ausführung des Trainingsprogramms erlaubt haben. Eine Interventionseinheit wurde nicht empfohlen bei bestehendem Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Bewusstseinseinschränkungen und Verwirrtheit, starken Schmerzen, Kreislaufbeschwerden oder Infektionen. Entwickelte sich während der Interventionseinheit eine Symptomatik sollte diese zum sofortigen Abbruch der Übung führen. Anstrengende körperliche Aktivitäten können eine bestehende Symptomatik verstärken und bis zum Tode führen.

Als Risiken einer Sporteinheit konnten Blasen, Hautabschürfungen, Quetschwunden und Blutungen auftreten. Ebenfalls konnte es bei oder nach einer sportlichen Tätigkeit zu Muskel-, Sehnen-, Band-, Gelenk- und Knochenverletzungen kommen.

3.2.2. Fragebögen und Skalen

3.2.2.1. Numerische Rating Skala (NRS)

Die numerische Rating Skala ist ein Hilfsmittel zur Ermittlung der Fatigue-Symptomatik und ein anerkanntes, validiertes⁶⁴ Verfahren zur Messung. Die Skala wird häufig zur Verlaufsdarstellung in Studien eingesetzt.⁶² Dabei wird in der Studie auf einer modifizierten 10cm langen horizontalen Linie, die mit einer Nummerierung von 0-10 versehen ist, die Intensität der Symptomatik erfragt. 0 und 10 stellen dabei die Endpunkte dar. 0 stellt keinen Schmerz/ Symptomatik dar, während 10 das stärkste vorstellbare Schmerz/ Fatigue-Empfinden ent-

spricht. 1-3 entspricht dabei einer milden Fatigue, 4-6 einer moderaten Fatigue, 7-9 einer schweren Fatigue und 10 das stärkste sich nur vorstellbare Fatigue-Empfinden.^{129,130} Die Probanden werden aufgefordert ihrem Empfinden einen Zahlenwert auf der Skala zuzuordnen. Es ist ein Mittel, das subjektive Empfinden des CrF-Betroffenen zu erfassen und auf der Skala zu visualisieren. Jeder hat ein anderes Empfinden, aber für die individuelle Person kann ein Verlauf dargestellt werden.

3.2.2.2. Multidimensional Fatigue Inventory Fragebogen (MFI-20)

Der Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) ist ein in der medizinischen Praxis häufig gebräuchlicher validierter Selbstbefragungsbogen, zur Einschätzung einer Fatigue-Problematik.⁶⁶ Er umfasst 20 Fragen, welche fünf verschiedene Dimensionen der Fatigue behandeln. Er beinhaltet Fragen über die general Fatigue (allgemeine Fatigue), die physical Fatigue (körperliche Fatigue), die reduced activity (reduzierte Aktivität), die reduced Motivation (reduzierte Motivation) und die mental Fatigue (mentale Fatigue) im Zusammenhang mit einer Fatigue-Erkrankung. Für jede Dimension können Punktwerte zwischen 4-20 erreicht werden. Je höher der Punktwert, desto stärker die jeweilige Ausprägung.¹³¹

3.2.2.3. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität ist ein validierter Fragebogen zur Einschätzung von Art und Umfang körperlicher Aktivität und Ruhezeiten im Alltag. Er beinhaltet 12 Fragen und bezieht sich auf den Gesamtverlauf der letzten Woche.¹³²

3.2.2.4. Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein seit 1983 etablierter Test zur Ermittlung von Angst- und Depressionssymptomen.¹³³ Der Test umfasst 14 Fragen, jeweils zur Hälfte bestehend aus Fragen zum Angst- (HADS_A) und Depressionserleben (HADS_D). Bei der Auswertung können die einzelnen Punkte HADS_A und HADS_D jeweils zu einem Wert summiert werden. Dabei wird für jede Antwort ein Punktwert von 0-3 vergeben. So kann ein Gesamtwert jeweils für HADS_A und HADS_D zwischen 0-21 Punkten erreicht werden. Dabei gilt ein Wert bis 7 Punkten als unauffällig, 8-10 Punkte werden als bedenklich eingestuft und ab 11 Punkten ist der Test als auffällig zu betrachten.^{134,135}

3.2.2.5. Bewegungstagebuch

Im Bewegungstagebuch wurde im Interventionszeitraum von 28 Tagen täglich dokumentiert in welcher Form und Umfang der Proband aktiv war. In vorgefertigten Zeilen konnte der Proband in der Häuslichkeit die Bewegungsform, die Dauer und mögliche Besonderheiten eintragen. Es diente zur Ermittlung, Einschätzung und Kontrolle der körperlichen Aktivität außerhalb der Interventionseinheiten, um Verzerrungen zu vermeiden. Beispielsweise war es ein Ausschlusskriterium gleichzeitig an einer anderen Sportstudie teilzunehmen.

Es bestand auch die Möglichkeit in der Studie für den gesamten Untersuchungszeitraum ein Senseware-Band zu tragen, anstelle das Bewegungstagebuch zu führen.

3.2.2.6. Borg-RPE-Skala

Die Borg-RPE-Skala (engl. ratings of perceived exertion; RPE) ist eine 15-stufige Skala mit Zahlenwerten von 6 bis 20 und dient als Instrument der Trainingssteuerung. Anhand der Borg-RPE-Skala wird der Schweregrad einer Belastung mit einem Skalenwert und der zugehörigen Beschreibung von „überhaupt keine Anstrengung“ bis „maximale Anstrengung“ subjektiv eingeschätzt. Dieser Wert kann mit 10 multipliziert werden und ergibt die ungefähre Herzfrequenz an. Diese wird bewertet und die Belastung ggf. angepasst, um mit der richtigen Intensität je nach Gruppenzugehörigkeit zu trainieren.¹³⁶

3.2.3. Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein gutes Maß zur Objektivierung der Leistung eines Organismus.¹³⁷ Es stellt in dieser Studie unter anderem ein Messinstrument zum Vergleich der Ausdauerleistungsfähigkeit dar.¹³⁸ Bei der Spiroergometrie können eine Vielzahl von Werten gemessen und aus diesen weitere berechnet werden. Direkt gemessen werden können Atemfrequenz, Atemvolumina, Atemfluss, Sauerstoffsättigung, endexpiratorischer Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck (PETO₂, PETCO₂). Aus diesen Werten können weitere Parameter, wie Sauerstoffaufnahme (VO₂), Kohlendioxidabgabe (VCO₂), respiratorischer Quotient VCO₂/VO₂, O₂-Puls, Atemäquivalente für O₂ und CO₂ und die Alveolo-arterielle Partialdruckdifferenz (AaDO₂) berechnet werden.¹³⁹

In dieser Studie wurde ein Standfahrrad in aufrecht sitzender Position zur Messung verwendet. Der Versuchsaufbau wurde aufgebaut und die Messung erfolgte mit dem MetaLyzer 3B Cortex mit der entsprechenden Software MetaSoft Studio (CORTEX Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Nachdem die Software auf dem Laptop gestartet wurde, musste der

FlowSensor mittels Kalibrierungsröhre kalibriert werden. Das Testprotokoll wurde mit 30W/15W/2Minuten ausgewählt. Der Proband wurde über die einzelnen Schritte ausführlich informiert, es wurde der Blutdruck erfasst und ein Bauchgurt mit Pulsuhr umgelegt, um die Herzfrequenz während der Testung zu bestimmen. Der Sitz auf dem Fahrradergometer wurde individuell auf die Größe des Probanden eingestellt. Es wurde die richtige Atemmaskengröße ausgewählt und angelegt.

Vor dem Beginn der Testung wurde der bereits in Ausgangsstellung auf dem Fahrrad sitzende Proband aufgefordert, eine Minute ruhig mit der Atemmaske zu atmen und noch nicht in die Pedale zu treten. Die Ruheherzfrequenz wurde von der Pulsuhr abgelesen und am Ergometer-Display wurde der erste Widerstand manuell mit 30 Watt eingestellt. Der Proband wurde nach Ablauf der Gewöhnungsminute aufgefordert in die Pedale zu treten, bei einer kontinuierlichen Frequenz von 50-60 Umdrehungen pro Minute, die auch auf dem Fahrradergometer-Display eingesehen werden konnte. Eine Stufe hatte jeweils eine Dauer von zwei Minuten. Nach Ablauf der jeweiligen Stufe wurde für die nächsthöhere Stufe der Widerstand vom Versuchsleiter händisch jeweils um 15 Watt erhöht und zeitgleich die Herzfrequenz an der Pulsuhr abgelesen. Bei Erreichen der maximalen Ausbelastung wird das Programm gestoppt und die Pulsfrequenz abgelesen. Die Maske wird abgenommen und die Wattzahl rapide heruntergestellt, damit der Proband sich locker ausfahren kann.

Die Daten werden gespeichert und der Versuchsaufbau abgebaut und desinfiziert.

3.2.3.1. VO₂max

VO₂max ist ein spiroergometrisch erfassbarer Wert für die maximale Sauerstoffaufnahme-fähigkeit und wird als bedeutender Wert zur Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit und Trainingsplanung herangezogen.¹³⁸ Es ist als Vorhersagewert zur Einschätzung der körperlichen Verfassung und für eine kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität geeignet. Ein hoher VO₂max steht für eine hohe maximale Sauerstoffverwertung und ist somit eine gute Voraussetzung für eine optimale Leistungsfähigkeit. Eine Verbesserung des VO₂max Wertes kann durch sportliches Training erzielt werden. Es kann zur Prävention vor der Entwicklung von Krankheiten beitragen und ist somit mit einer Steigerung der Lebenserwartung und Lebensqualität verbunden.¹⁴⁰

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Probanden zu erlangen, wird in der Studie die relative VO₂max verwendet, die das Körpergewicht miteinbezieht und in ml/min/kg angegeben wird.¹⁴¹ Der Normbereich im Breitensport hängt außerdem vom Alter und Geschlecht ab. Ein niedriger Wert spricht für eine geringere Leistungsfähigkeit, während ein höherer Wert für eine höhere Leistungsfähigkeit spricht.¹⁴²

Während der spiroergometrischen Testung trägt der Proband eine Maske, die Mund und Nase luftdicht umschließt. Hierbei wird die In- und Expiration mit Hilfe eines speziellen Programmes erfasst und ausgewertet. Die VO₂max wird erreicht, wenn die individuell maximale Wattstärke, Erschöpfung bzw. Ausbelastung erreicht ist.¹⁴¹ Um valide Ergebnisse zu erreichen ist es unabdingbar die individuellen Ausbelastungskriterien wie die maximale Herzfrequenz zu beachten. Diese sind jedoch häufig schwer abzuschätzen.¹³⁸

Der VO₂max-Wert wird in der Prä- sowie in der Posttestung erfasst. Anhand der VO₂max aus der Prätestung wird außerdem die Intensität der Trainingswattstärke für die jeweilige Ausdauergruppe bestimmt.

3.2.4. Krafttest

Der One-Repetition-Maximum-Test (1RM) ist ein validiertes Testverfahren zur Einschätzung der Maximalkraft. Für die Berechnung wird jenes Gerätegewicht ermittelt, welches genau einmal angehoben werden kann.¹⁴³ Für sportlich unerfahrene Personen ist die Durchführung des 1RM-Tests jedoch mit Risiken verbunden, sodass eine submaximale Testdurchführung zum Einsatz kommt.¹⁴⁴ In der FatiGO-Studie wird somit das hypothetische One-Repetition-Maximum (h1RM) verwendet, um daraus einen Eindruck über die Maximalkraft und die Kraftleistungsfähigkeit der Probanden zu erhalten. Ebenfalls wird das Verfahren zur Bestimmung der individuellen Trainingsgewichte genutzt, um optimale Trainingsreize in den jeweiligen Gruppen zu setzen.

Bestimmt werden die Werte an den in der Studie verwendeten 6 Kraftgeräten, die zunächst individuell auf den jeweiligen Probanden eingestellt werden. Mit einem abgeschätzten Startgewicht wird der Proband an den jeweiligen Kraftgeräten aufgefordert so viele sauber durchgeführte Wiederholungen wie möglich durchzuführen. Überschreitet er jedoch die maximale Wiederholungsanzahl von 20 an einem Kraftgerät, muss dieser Satz nach genügender Erholungszeit mit einem höher gewählten Gewicht an dem selben Gerät erneut durchgeführt werden. Die Anzahl der erreichten Wiederholungen wird mit dem jeweiligen Gerätegewicht verrechnet. Anhand entsprechender Tabellen kann die so errechnete Maximalkraft abgelesen werden. Mit dem anteiligen h1RM können die rechnerisch optimalen Trainingsgewichte je nach Trainingssteuerung ermittelt werden.

3.3 Messzeitpunkte

Im ersten Telefoninterview wurde mit dem Studieninteressierten anhand eines eigens erstellten Fragenkataloges die Studieneignung ermittelt.

In der Prätestung wurden die Baselinewerte der NRS, der MFI-20-, der Freiburger- und der HADS-Fragebogen erfasst. Es erfolgte die Spiroergometrie und der h1RM-Test.

Tag 1 begann mit dem ersten Trainingstag. Zuvor wurden in der Prätestung die Fragebögen, die täglich zu Hause auszufüllen waren ausgehändigt.

In der Studie wurde zu verschiedenen Messzeitpunkten der NRS-Wert erfasst. Bereits im Telefoninterview wurde nach der persönlichen Einschätzung auf der Skala gefragt. Im weiteren Verlauf wurde bei der Prä- und Posttestung, vor und nach jeder Trainingseinheit und im gesamten Testzeitraum von 28 Tagen täglich 1 Stunde, 5 Stunden und 10 Stunden nach dem Aufstehen der NRS-Wert in vorgefertigte Fragebögen eingetragen. Der NRS-Wert der Kontrollgruppe wurde ebenfalls in gleicher Weise erfasst, außer, dass die Werte vor und nach einer Trainingseinheit wegfielen, da sie nicht trainiert haben.

Der MFI-20 Fragebogen wurde insgesamt zu 6 Zeitpunkten ausgefüllt. In der Prä- und Posttestung, sowie einmal in der Woche, an Tag 7, 14, 21 und 28 des Untersuchungszeitraums.

Der Freiburger Fragebogen wurde wie der MFI-20 Fragebogen insgesamt zu 6 Zeitpunkten bestimmt. Jeweils in der Prä- und Posttestung, sowie wöchentlich im 4-wöchigen Untersuchungszeitraum.

Der HADS Fragebogen wurde insgesamt 2 Mal ausgefüllt. Jeweils einmal in der Prä- und Posttestung.

Das Bewegungstagebuch wurde in dem gesamten Zeitraum von 28 Tagen jeden Tag ausgefüllt.

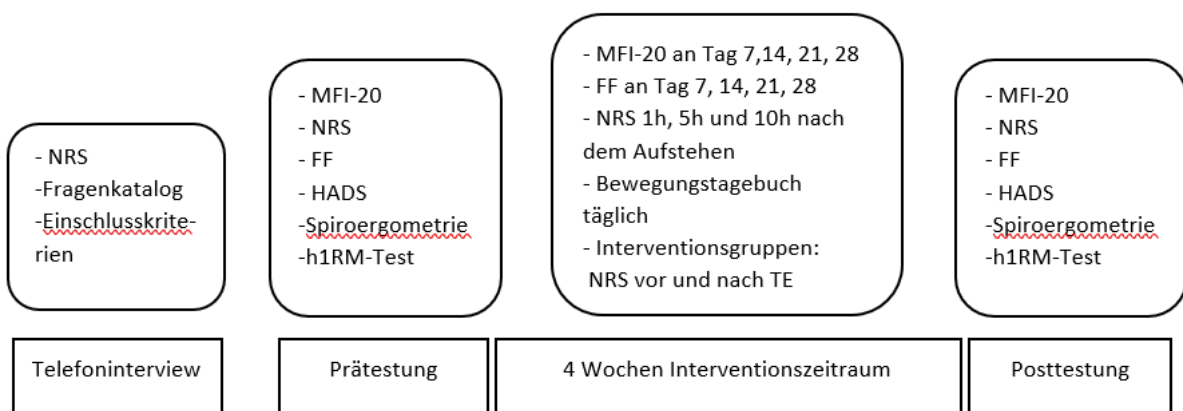


Abbildung 4 Übersicht über die Messzeitpunkte; Eigene Darstellung

3.4 Statistische Auswertung

Die in der FatiGO-Studie erhobenen Werte wurden in nicht-elektronischer Form unter einer Probanden ID anonymisiert archiviert. Zur Auswertung der Daten wurden diese in einer Exceltabelle zusammengetragen. Die für die Studie relevanten Werte wurden selektiert und in SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25) überführt.

Zur Stichprobenbeschreibung wurden Kreuztabellen eingesetzt sowie einfache Häufigkeitstabellen. Bei den Kreuztabellen wurden zusätzlich der Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest eingesetzt. Die metrische Variable Alter wurde mittels Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Für den Teil der induktiven Statistik wurde das Mehrebenenmodell (Multilevel Modells) verwendet. Mehrebenenmodelle haben klassischerweise zwei Indikationen.¹⁴⁵ Die erste Indikation sind geclusterte Daten. Die sich ergebenden Abhängigkeiten in den Daten müssen statistisch genau berücksichtigt werden. Mehrebenenmodelle bieten eine flexible Möglichkeit an, diese Abhängigkeiten statistisch zu modellieren.

In der vorliegenden Untersuchung findet die zweite Indikation der Mehrebenenmodelle Anwendung. Es wurden mehrere Messungen von Zielgrößen (abhängige Variablen) über die Zeit gemessen. Aus dem Untersuchungsdesign ergeben sich somit zwei Ebenen im Sinne eines Mehrebenenmodells.

Die Makroebene bilden die Probanden, die voneinander unabhängig sind. Die zweite Ebene (Mikroebene) bilden die wiederholten Messungen über die Zeit. Da die Messungen innerhalb eines Probanden miteinander korrelieren, ergibt sich wiederum eine Korrelation der Daten, die durch das Mehrebenenmodell modelliert wird. Es ist möglich die Varianzen und Kovarianzen der Residuen flexibel anzupassen und anschließend die festen Effekte, wie Form, Intensität und Geschlecht, sowie deren Interaktion in das Modell aufzunehmen. Zusätzlich wird der Faktor Zeit als fester Effekt mitberücksichtigt.

Mehrebenenmodelle sind parametrische Verfahren, die Mittelwerte der abhängigen Variablen modellieren und zusätzlich Varianzen und Kovarianzen adäquat abbilden können.¹⁴⁶

Voraussetzung für ein valides Mehrebenenmodell ist, dass die Residuen annähernd normalverteilt sind. Diese Modellvoraussetzung wurde für alle berechneten Modelle geprüft und war erfüllt. Dies erfolgte durch die Erstellung von Histogrammen der Residuen und nachfolgender visueller Prüfung. Die Parameter des Modells wurden mittels restricted maximum likelihood Methode geschätzt.

Zur Analyse der Längsschnittdaten musste der Datensatz zunächst in ein Wide-Format und in ein Long-Format überführt werden. Das Modell bietet den Vorteil auch bei einzelnen feh-

lenden Werten alle vorhandenen Werte miteinbeziehen zu können.¹⁴⁷ Die Interventionsgruppen wurden in der Analyse nach Formen und Intensitäten aufgeschlüsselt, um Unterschiede in Form (Krafttraining vs. Ausdauertraining) unabhängig von der Intensität und zum anderen Unterschiede in der Intensität (intensiv vs. moderat) unabhängig von der Form, bzw. Interaktionseffekte zu prüfen. Auf Grund des hier verwendeten Mehrebenenmodells konnten somit neben den Veränderungen der untersuchten Parameter über den gesamten Zeitraum, auch die Veränderungen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten in Bezug zur Prätestung (Baseline) ausgewertet werden.

Statistische Signifikanz war bei einem $p \leq .05$ gegeben. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, in wie weit die Ergebnisse auf einen tatsächlichen Interventionseffekt zurückzuführen sind oder ob sie auf einem zufälligen Effekt beruhen¹⁴⁸. Die graphische Darstellung erfolgte zudem mittels Microsoft Excel und SPSS.

Ansprechen auf eine Intervention

Ein und dieselbe Intervention kann auf verschiedene Organismen im unterschiedlichen Maße wirken. Nicht jeder profitiert von einer Maßnahme, die in einer Studie signifikante Effekte zeigt. Auch können Studienergebnisse durch Extreme ins Positive oder Negative beeinflusst werden. Die Anteile, die einen positiven oder negativen Effekt aufweisen, sollen in der Studienaushwertung dargelegt werden. In dieser Arbeit werden die Interventionsgruppen auf Grund der geringen Probandenanzahl zum Teil nach Trainingsform oder Intensität zusammenfassend auf das Ansprechen einer Intervention betrachtet. Für eine detaillierte Betrachtung müssen die Gruppen weiter aufgeschlüsselt werden, was erst bei einer größeren Probandenanzahl sinnvoll ist. Die genauen Ursachen individueller Verschlechterungen sind nicht primärer Gegenstand der aktuellen Forschungsfragen dieser Arbeit. Die Anteile der Probanden mit einer Verschlechterung bzw. gleichbleibenden Werten sollen nur prozentual betrachtet werden.

4. Ergebnisse

4.1 Probandenkollektiv

Im Zeitraum von 2015 bis 2019 konnten 41 Probanden akquiriert werden. Es handelte sich um Patienten in der Nachsorge einer Krebserkrankung. Dabei wurden verschiedene Krebsentitäten eingeschlossen. Die Probanden wurden randomisiert und einer der 5 Gruppen zugeordnet. Mit insgesamt 8 Drop-Outs, konnten 33 auswertbare Probanden in die Studienergebnisse eingeschlossen werden, sodass 4 Probanden in die Kraftgruppe mit moderater Intensität, 6 Probanden in die Kraftgruppe mit intensiver Intensität, 7 Probanden in die Ausdauergruppe mit moderater Intensität, 7 Probanden in die Ausdauergruppe mit intensiver Intensität und 9 Probanden in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden konnten.

		Intensität		Kontrollgruppe	Gesamt
		moderate Intensität	intensive Intensität		
Form	Ausdauertraining	n	7	7	14
		%	21.2%	21.2%	42.4%
	Krafttraining	n	4	6	10
		%	12.1%	18.2%	30.3%
	Kontrollgruppe	n		9	9
		%		27.3%	27.3%
Gesamt	n	11	13	9	33
	%	33.3%	39.4%	27.3%	100.0%

Tabelle 3 Gruppeneinteilung Probandenkollektiv nach Form und Intensität

Das Probandenalter lag zwischen 30 bis 72 Jahren, woraus sich ein Mittelwert für das Alter von insgesamt 57.3 Jahren errechnen lässt. Davon waren 39.4% (13) männlich, mit einem Mittelwert für das Alter von 57.1 Jahren (SD=12.4) und 60.6% (20) weiblich mit einem mittleren Alter von 57.4 Jahren (SD= 8.2). Die Mittelwerte beider Geschlechter für das Alter sind somit nahezu gleich.

Die Gruppeneinteilung nach Form und Intensität erfolgte zufällig. Um die festgelegte Kombination von Form und Intensität je nach Gruppenzuordnung dennoch auf ihre einzelnen Abhängigkeiten überprüfen zu können, werden die Gruppen für die Analyse der Ergebnisse nochmals nach der jeweils gleichen Form bzw. Intensität zusammengefasst, um einzelne Interaktionseffekte miteinander prüfen zu können.

In Tabelle 4 wird die genaue Aufteilung nach Form und Geschlecht dargestellt.

		Geschlecht		Gesamt	
		Männlich	weiblich		
Form	Ausdauertraining (moderat und intensiv)	n	7	7	14
		%	53.8%	35.0%	42.4%
	Krafttraining (moderat und intensiv)	n	2	8	10
		%	15.4%	40.0%	30.3%
	Kontrollgruppe	n	4	5	9
		%	30.8%	25.0%	27.3%
Gesamt	n	13	20	33	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

*Tabelle 4 Aufteilung Probandenkollektiv nach Form und Geschlecht; Intensitätsunabhängig
Spaltenweise Berechnung der Prozentwerte*

In Tabelle 5 wird das Probandenkollektiv nach Intensität und Geschlecht dargestellt. Nach Prüfung auf Strukturgleichheit ergeben sich keine signifikanten Abhängigkeiten, sodass die Randomisierung zu den Gruppen ausgeglichen erfolgt ist.

		Geschlecht		Gesamt	
		männlich	weiblich		
Intensität	moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training)	n	4	7	11
		%	30.8%	35.0%	33.3%
	intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training)	n	5	8	13
		%	38.5%	40.0%	39.4%
	Kontrollgruppe	n	4	5	9
		%	30.8%	25.0%	27.3%
Gesamt	n	13	20	33	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

*Tabelle 5 Aufteilung Probandenkollektiv nach Intensität und Geschlecht; Formunabhängig
Spaltenweise Berechnung der Prozentwerte*

Gründe für ein Drop-Out waren Abbruch wegen Krankheit ohne Zusammenhang mit der Studie, nicht Erscheinen nach der Prätestung, mehr als zwei fehlende Trainingseinheiten während der Interventionszeit, Abbruch ohne angegebenen Grund, zu weite Anreise zum Interventionsort oder nicht zur Posttestung erschienen.

4.2 Effekte auf die fünf Dimensionen der Fatigue „MFI- 20“

Beim MFI-20 werden die fünf Dimensionen getrennt betrachtet und ausgewertet. Für den Vergleich der Differenzen der Mittelwerte werden die einzelnen Zeitpunkte (Woche 1, Woche 2, Woche 3, Woche 4 und post) jeweils in Bezug auf die Ausgangswerte der Baseline der Prätestung betrachtet. Dabei werden die gleichen Formen unabhängig von den Intensitäten und die Intensitäten unabhängig von den Formen zusammen analysiert.

Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden

Bei der allgemeinen Fatigue zeigt sich das Krafttraining in Interaktion mit dem zeitlichen Verlauf der Studie als wesentlicher Einflussfaktor. In Woche 3 wurde die Signifikanz ebendieser Interaktion knapp nicht erreicht ($p = .055$). Jedoch konnte ab Woche 4 mit einer Senkung der Mittelwerte um 3.44 im Vergleich zur Baseline eine hohe Signifikanz ($p = .008$) erreicht werden. Auch in der Posttestung zeigte sich mit einer Senkung des Mittelwertes um 3.79 im Vergleich zur Baseline eine hohe Signifikanz ($p = .001$). Der tatsächlich erreichte Mittelwert von 14.3 in der Prätestung in den Krafttrainingsgruppen konnte durch ein Krafttrainingsprogramm in der Posttestung auf 10.51 gesenkt werden.

Form	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (moderat und intensiv) (n = 14)	Woche 1	Baseline	.07	.803	29.000	.930
	Woche 2	Baseline	-.50	.804	29.000	.539
	Woche 3	Baseline	.29	.985	29.000	.774
	Woche 4	Baseline	-.64	1.018	29.575	.535
	Post	Baseline	-1.21	.901	29.000	.188
Krafttraining (moderat und intensiv) (n = 10)	Woche 1	Baseline	-1.14	.958	29.000	.246
	Woche 2	Baseline	-1.25	.960	29.000	.201
	Woche 3	Baseline	-2.35	1.175	29.000	.055
	Woche 4	Baseline	-3.44	1.204	28.771	.008
	Post	Baseline	-3.79	1.076	29.000	.001
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	.11	1.002	29.000	.912
	Woche 2	Baseline	.44	1.003	29.000	.661
	Woche 3	Baseline	.00	1.228	29.000	1.000
	Woche 4	Baseline	-1.00	1.258	28.763	.433
	Post	Baseline	-1.67	1.124	29.000	.149

*Tabelle 6 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden
Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline
aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig*

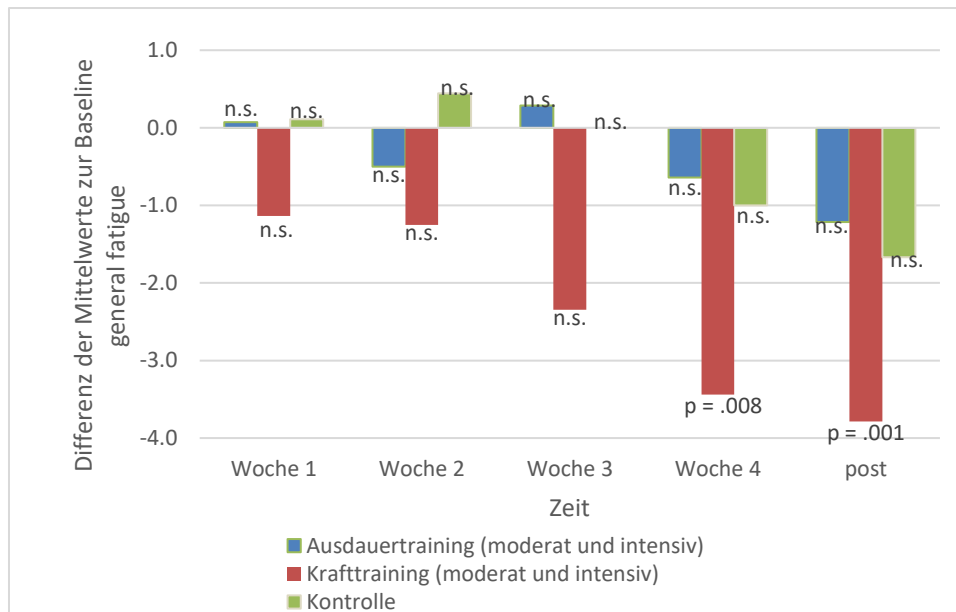
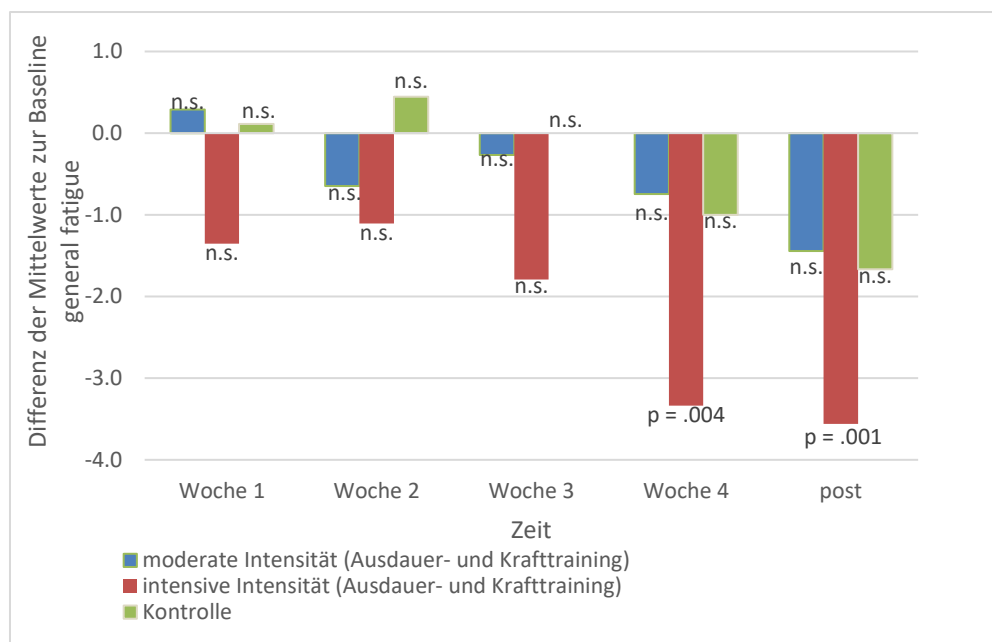


Abbildung 5 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden
Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben

Vergleicht man die Intensitäten im zeitlichen Verlauf mit den Ausgangswerten der Prätestung miteinander, erreicht die intensive Intensität ab Woche 4 eine Senkung der Mittelwerte um 3.34 mit hoher Signifikanz ($p = .004$) und zum Zeitpunkt der Posttestung eine Senkung der Mittelwerte um 3.56, ebenfalls mit hoher Signifikanz ($p = .001$). Werden in der Prätestung in der Gruppe mit einem Training intensiver Intensität ein Mittelwert von 14.27 angegeben, beträgt dieser in der Posttestung 10.71.

Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 11)	Woche 1	Baseline	.29	.922	29.000	.755
	Woche 2	Baseline	-.65	.923	29.000	.488
	Woche 3	Baseline	-.27	1.130	29.000	.814
	Woche 4	Baseline	-.75	1.158	28.777	.525
	post	Baseline	-1.44	1.035	29.000	.174
intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 13)	Woche 1	Baseline	-1.35	.835	29.000	.116
	Woche 2	Baseline	-1.11	.836	29.000	.196
	Woche 3	Baseline	-1.79	1.024	29.000	.090
	Woche 4	Baseline	-3.34	1.058	29.566	.004
	post	Baseline	-3.56	.937	29.000	.001
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	.11	1.002	29.000	.912
	Woche 2	Baseline	.44	1.003	29.000	.661
	Woche 3	Baseline	.00	1.228	29.000	1.000
	Woche 4	Baseline	-1.00	1.258	28.763	.433
	post	Baseline	-1.67	1.124	29.000	.149

*Tabelle 7 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden
Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität;
Formunabhängig*



*Abbildung 6 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden
Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität;
Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben*

Dabei liegen die Mittelwerte im Vergleich der Geschlechter insgesamt betrachtet bei den Frauen signifikant um 2.16 höher als bei den männlichen Probanden der Studie ($p = .044$).

Insgesamt zeigen sich bei 70.8% der Probanden mit einer Intervention eine Senkung der „general fatigue“ Werte. Bei 8.4% bleiben die Werte gleich und bei 20.8% sind die Werte gestiegen.

Einfluss auf die mentale Fatigue

Bei der „mental fatigue“ wurde kein signifikanter Einfluss durch die Trainingsform oder die Trainingsintensität nachgewiesen. Auch bei näherer Betrachtung dieser Faktoren und deren Interaktionen werden keine signifikanten Ergebnisse erreicht. Bei 45.8% der Probanden der Interventionsgruppen sind die Werte im Vergleich von der Prä- zur Posttestung gesunken. Bei 20.9% sind die Werte gleichgeblieben und bei 33.3% gestiegen.

Form	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (moderat und intensiv) (n = 14)	Woche 1	Baseline	.93	.870	29.000	.295
	Woche 2	Baseline	-.07	.870	29.000	.935
	Woche 3	Baseline	.93	.981	29.000	.352
	Woche 4	Baseline	-.21	1.194	29.789	.864
	Post	Baseline	-.14	.882	29.000	.872
Krafttraining (moderat und intensiv) (n = 10)	Woche 1	Baseline	.36	1.038	29.000	.728
	Woche 2	Baseline	.84	1.039	29.000	.426
	Woche 3	Baseline	.16	1.170	29.000	.892
	Woche 4	Baseline	.51	1.411	28.940	.722
	Post	Baseline	-.38	1.053	29.000	.720
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	-.11	1.085	29.000	.919
	Woche 2	Baseline	.67	1.086	29.000	.544
	Woche 3	Baseline	.11	1.223	29.000	.928
	Woche 4	Baseline	.78	1.474	28.931	.602
	Post	Baseline	.00	1.100	29.000	1.000

Tabelle 8 MFI-20 -Mental fatigue – Einfluss auf die mentale Fatigue

*Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig*

Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 11)	Woche 1	Baseline	.47	.999	29.000	.643
	Woche 2	Baseline	.58	.999	29.000	.567
	Woche 3	Baseline	.35	1.126	29.000	.758
	Woche 4	Baseline	.19	1.357	28.946	.891
	post	Baseline	.33	1.013	29.000	.746
intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 13)	Woche 1	Baseline	.82	.905	29.000	.370
	Woche 2	Baseline	.19	.905	29.000	.836
	Woche 3	Baseline	.74	1.019	29.000	.474
	Woche 4	Baseline	.11	1.241	29.780	.928
	post	Baseline	-.86	.917	29.000	.359
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	-.11	1.085	29.000	.919
	Woche 2	Baseline	.67	1.086	29.000	.544
	Woche 3	Baseline	.11	1.223	29.000	.928
	Woche 4	Baseline	.78	1.474	28.931	.602
	post	Baseline	.00	1.100	29.000	1.000

Tabelle 9 MFI-20- Mental fatigue – Einfluss auf die mentale Fatigue

*Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität;
Formunabhängig*

Einfluss auf das körperliche Fatigueempfinden

Bei der Dimension „physical fatigue“ zeigt sich in den Ausdauergruppen unabhängig von den Intensitäten in Woche 4 eine signifikante Senkung der Mittelwerte um 1.76 ($p = .024$). In der Posttestung wird eine signifikante Senkung der Mittelwerte um 1.86 ($p = .023$) auf einen Mittelwert von 11.79 erreicht. In den Kraftgruppen werden bereits in der zweiten Woche signifikante Senkungen der Mittelwerte um 2.07 ($p = .016$) erreicht. Die Mittelwerte fallen im Verlauf der Studie weiterhin signifikant und zeigen in Woche 3 eine Senkung um 2.8 ($p = .005$), in Woche 4 um 3.22 ($p = .001$) und werden in der Posttestung mit einer Senkung der Mittelwerte um 4.14 ($p < .001$) auf einen Mittelwert von 9.74 höchstsignifikant. In der Kontrollgruppe zeigt sich zunächst eine nicht signifikante Steigerung der Mittelwerte.

Form	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (moderat und intensiv) (n = 14)	Woche 1	Baseline	.00	.691	29.000	1.000
	Woche 2	Baseline	-.50	.678	29.000	.467
	Woche 3	Baseline	-.57	.764	29.000	.461
	Woche 4	Baseline	-1.76	.738	29.884	.024
	Post	Baseline	-1.86	.775	29	.023
Krafttraining (moderat und intensiv) (n = 10)	Woche 1	Baseline	-1.53	.824	29.000	.073
	Woche 2	Baseline	-2.07	.809	29.000	.016
	Woche 3	Baseline	-2.80	.912	29.000	.005
	Woche 4	Baseline	-3.22	.869	28.893	.001
	Post	Baseline	-4.14	.925	29	.000
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	1.00	.862	29.000	.255
	Woche 2	Baseline	.89	.846	29.000	.302
	Woche 3	Baseline	.33	.953	29.000	.729
	Woche 4	Baseline	.11	.908	28.883	.903
	Post	Baseline	-.11	.966	29	.909

Tabelle 10 MFI-20- Physical fatigue – Einfluss auf das körperliche Fatigueempfinden

Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig

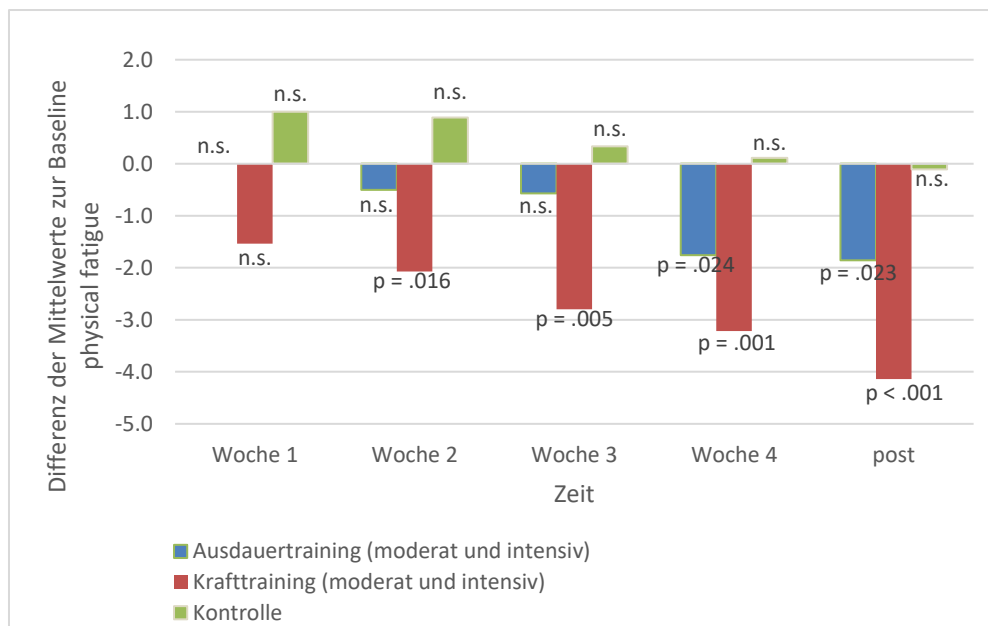


Abbildung 7 MFI-20- Physical fatigue – Einfluss auf das körperliche Fatigueempfinden

Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben

Betrachtet man die Intensität der Gruppen in Interaktion mit der Zeit, zeigt die moderate Intensität bereits ab der zweiten Woche signifikante Senkungen der Mittelwerte um 2.12 ($p = .011$). Die Mittelwerte bleiben im weiteren Verlauf signifikant auf einem ähnlichen Niveau ($p = .005$) mit einem Mittelwert in der Posttestung von 12.4. Bei der intensiven Intensität im zeitlichen Verlauf werden in Woche 4 signifikante Senkungen der Mittelwerte um 2.41 ($p = .004$) erreicht. In der Posttestung werden diese mit einer Senkung der Mittelwerte um 3.32 im Vergleich zu den Ausgangswerten der Baseline auf einen Mittelwert von 9.13 höchstsignifikant ($p < .001$).

Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 11)	Woche 1	Baseline	-.94	.793	29.000	.247
	Woche 2	Baseline	-2.12	.778	29.000	.011
	Woche 3	Baseline	-2.67	.877	29.000	.005
	Woche 4	Baseline	-2.56	.836	28.901	.005
	post	Baseline	-2.67	.889	29	.005
intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 13)	Woche 1	Baseline	-.60	.718	29.000	.412
	Woche 2	Baseline	-.45	.705	29.000	.533
	Woche 3	Baseline	-.70	.794	29.000	.385
	Woche 4	Baseline	-2.41	.767	29.873	.004
	post	Baseline	-3.32	.805	29	.000
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	1.00	.862	29.000	.255
	Woche 2	Baseline	.89	.846	29.000	.302
	Woche 3	Baseline	.33	.953	29.000	.729
	Woche 4	Baseline	.11	.908	28.883	.903
	post	Baseline	-.111	.966	29	.909

*Tabelle 11 MFI-20- Physical fatigue –Einfluss auf das körperliche Fatigueempfinden
Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität;
Formunabhängig*

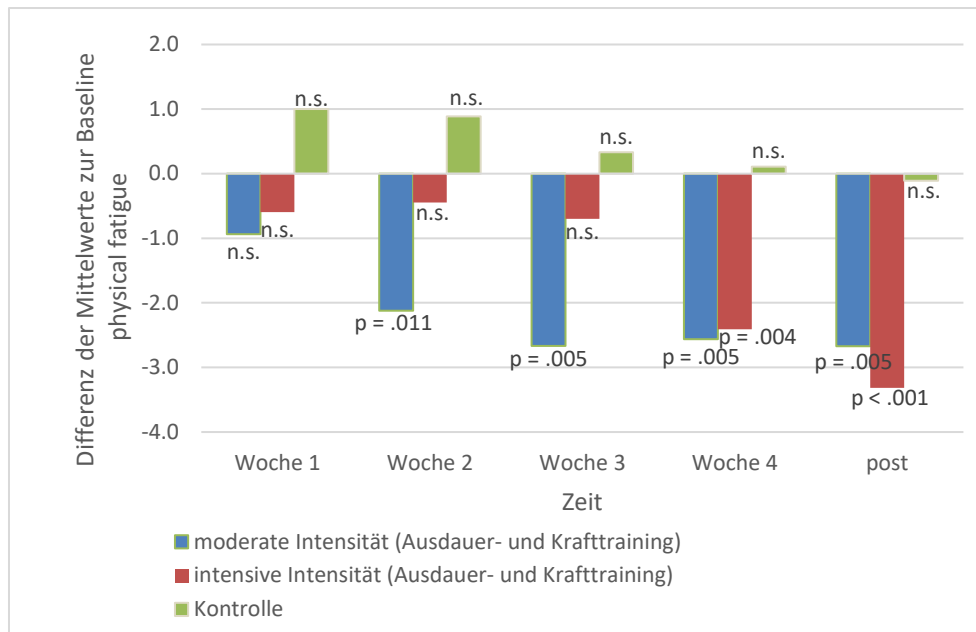


Abbildung 8 MFI-20-Physical fatigue – Einfluss auf das körperliche Fatigue- Empfinden
Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität;
Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben

Bei den Interventionsteilnehmern sind die Postwerte im Vergleich zu den Präwerten bei 87.5% der Probanden gefallen. Bei 8.3% sind die Werte gleich geblieben und bei 4.2% sind die Werte gestiegen.

Einfluss auf die reduzierte Aktivität

In der Zielgröße „reduced activity“ werden im Vergleich der Trainingsformen unabhängig von den Intensitäten nur in den Kraftgruppen zum Zeitpunkt der Posttestung eine signifikante Senkung der Mittelwerte auf 11.17 mit einer Differenz von 2.77 im Vergleich zur Baseline erreicht ($p = .02$).

Form	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (moderat und intensiv) (n = 14)	Woche 1	Baseline	-.14	.800	29.000	.860
	Woche 2	Baseline	-.43	.751	29.000	.573
	Woche 3	Baseline	-.21	.917	29.000	.817
	Woche 4	Baseline	-1.78	.997	29.613	.084
	Post	Baseline	-1.14	.943	29.000	.235
Krafttraining (moderat und intensiv) (n = 10)	Woche 1	Baseline	-.66	.955	29.000	.494
	Woche 2	Baseline	-.96	.897	29.000	.294
	Woche 3	Baseline	-1.76	1.095	29.000	.118
	Woche 4	Baseline	-2.05	1.177	28.765	.092
	Post	Baseline	-2.77	1.125	29.000	.020
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	1.44	.998	29.000	.159
	Woche 2	Baseline	.89	.937	29.000	.351
	Woche 3	Baseline	.78	1.144	29.000	.502
	Woche 4	Baseline	.67	1.230	28.756	.592
	Post	Baseline	-.56	1.176	29.000	.640

Tabelle 12 MFI 20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität

Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig

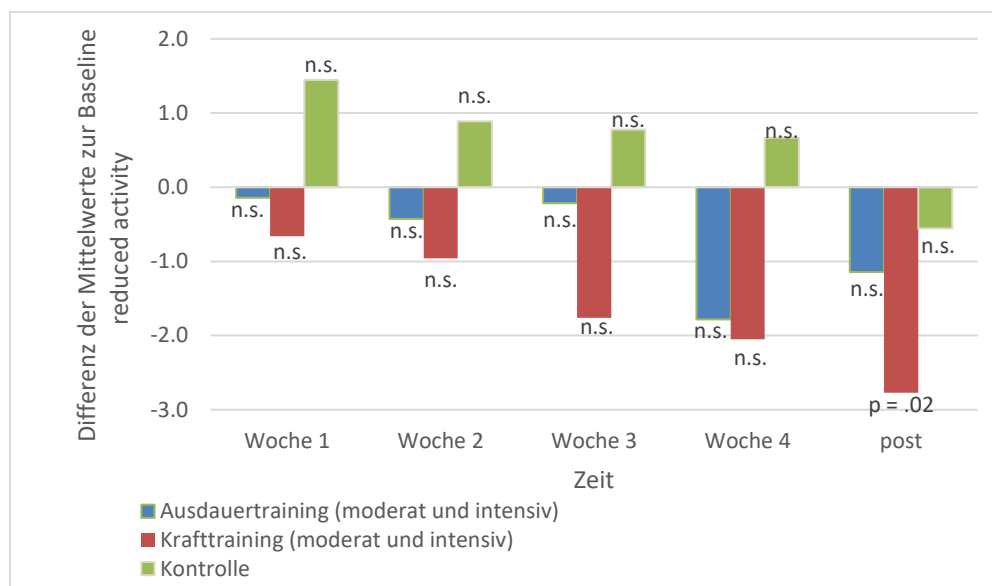


Abbildung 9 MFI-20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität

Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen der Mittelwerte nach Form;
Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben

Werden die Intensitäten mit der Interaktion Zeit betrachtet, zeigen sich in den intensiven Intensitäten signifikante Senkungen in Woche 4 um 2.16 ($p = .046$) und in der Posttestung um 2.6 auf einen Mittelwert von 10.17 ($p = .013$). Das weibliche Geschlecht weist im Vergleich zum männlichen Geschlecht signifikant höhere Mittelwerte mit einer Differenz von 2.96 auf ($p = .007$).

Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 11)	Woche 1	Baseline	-.71	.919	29.000	.448
	Woche 2	Baseline	-.98	.863	29.000	.265
	Woche 3	Baseline	-1.30	1.053	29.000	.226
	Woche 4	Baseline	-1.67	1.133	28.771	.151
	post	Baseline	-1.31	1.083	29.000	.235
intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 13)	Woche 1	Baseline	-.10	.832	29.000	.908
	Woche 2	Baseline	-.41	.781	29.000	.608
	Woche 3	Baseline	-.68	.954	29.000	.485
	Woche 4	Baseline	-2.16	1.036	29.604	.046
	post	Baseline	-2.60	.980	29.000	.013
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	1.44	.998	29.000	.159
	Woche 2	Baseline	.89	.937	29.000	.351
	Woche 3	Baseline	.78	1.144	29.000	.502
	Woche 4	Baseline	.67	1.230	28.756	.592
	post	Baseline	-.56	1.176	29.000	.640

Tabelle 13 MFI-20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität
 Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität;
 Formunabhängig

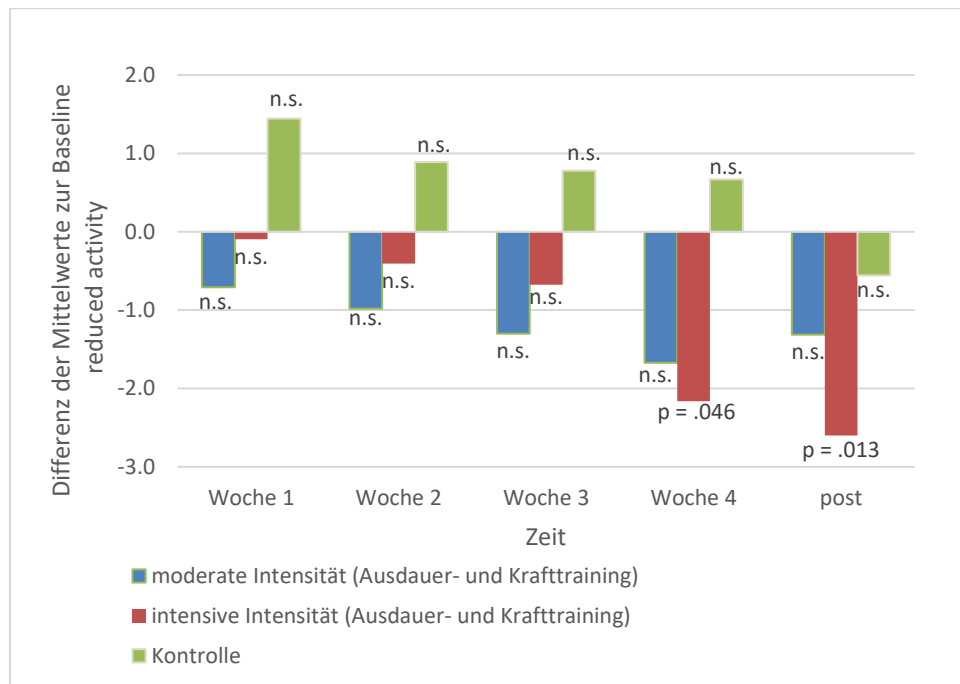


Abbildung 10 MFI-20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität
 Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität;
 Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben

Insgesamt zeigen sich bei 66.7% der Probanden der Interventionsgruppen eine Senkung der Werte für die reduced activity. Bei 16.6% bleiben die Werte gleich und bei 16.7% steigen die Werte.

Einfluss auf die reduzierte Motivation

Bei der Dimension „reduced motivation“ steigen in allen Formen die Mittelwerte in Woche 1 an. Allerdings erreichen diese nur in der Kontrollgruppe Signifikanz ($p = .011$), mit der größten Differenz der Mittelwerte im Vergleich zur Baseline von 2.44. Ebenfalls werden in Woche 3 in der Kontrollgruppe nahezu signifikante Steigerungen ($p = .051$) der Mittelwerte erreicht. In den Interventionsgruppen bleiben die Mittelwerte im Verlauf der Zeit meist unter den Ausgangswerten der Prätestung ohne signifikant zu werden. Demgegenüber lagen die Mittelwerte der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie kontinuierlich über den Ausgangswerten der Prätestung, zum Teil mit Signifikanz.

Form	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (moderat und intensiv) (n = 14)	Woche 1	Baseline	1.00	.726	29.000	.179
	Woche 2	Baseline	-.21	.847	29.000	.802
	Woche 3	Baseline	-.14	.789	29	.858
	Woche 4	Baseline	-1.45	.819	29.284	.087
	post	Baseline	-.57	.849	29.000	.506
Krafttraining (moderat und intensiv) (n = 10)	Woche 1	Baseline	1.20	.866	29.000	.178
	Woche 2	Baseline	.11	1.011	29.000	.914
	Woche 3	Baseline	-.70	.942	29	.466
	Woche 4	Baseline	-1.12	.971	28.596	.260
	post	Baseline	-1.55	1.013	29.000	.136
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	2.44	.905	29.000	.011
	Woche 2	Baseline	1.33	1.056	29.000	.217
	Woche 3	Baseline	2.00	.984	29	.051
	Woche 4	Baseline	1.78	1.014	28.589	.090
	post	Baseline	1.33	1.058	29.000	.218

*Tabelle 14 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation
Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig*

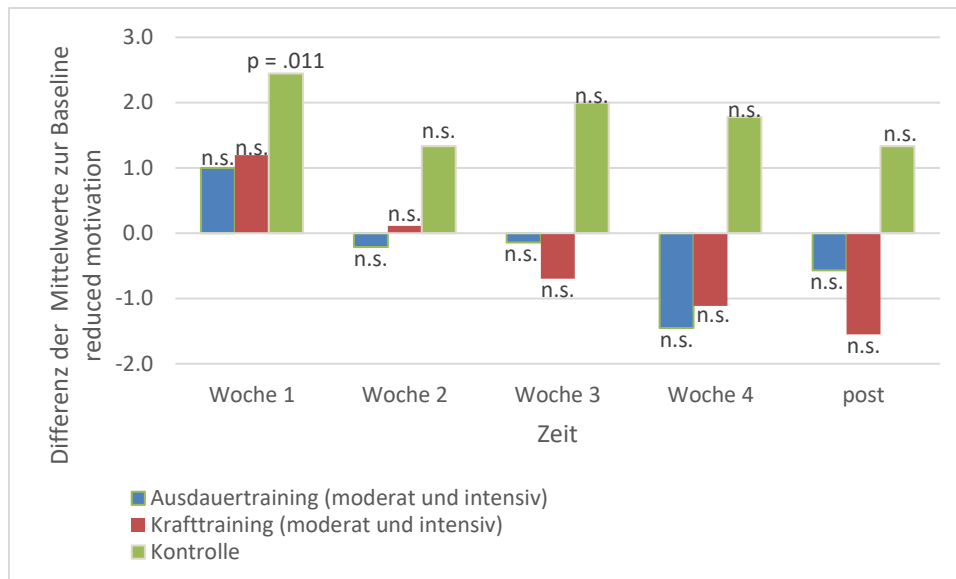


Abbildung 11 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation
Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben

Vergleicht man die Intensitäten über den zeitlichen Verlauf, wird eine Signifikanz ($p = .05$) in der Posttestung mit einem fallenden Mittelwert um 1.81 im Vergleich zur Baseline auf einen Mittelwert von 7.34 bei den intensiven Intensitäten erreicht.

Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 11)	Woche 1	Baseline	1.57	.833	29.000	.069
	Woche 2	Baseline	-.50	.972	29.000	.610
	Woche 3	Baseline	-.89	.906	29	.332
	Woche 4	Baseline	-.86	.934	28.601	.363
	post	Baseline	-.32	.974	29.000	.748
intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 13)	Woche 1	Baseline	.62	.754	29.000	.416
	Woche 2	Baseline	.40	.880	29.000	.655
	Woche 3	Baseline	.060	.820	29	.946
	Woche 4	Baseline	-1.71	.852	29.276	.055
	post	Baseline	-1.81	.882	29.000	.050
Kontrollgruppe (n = 9)	Woche 1	Baseline	2.44	.905	29.000	.011
	Woche 2	Baseline	1.33	1.056	29.000	.217
	Woche 3	Baseline	2.00	.984	29	.051
	Woche 4	Baseline	1.78	1.014	28.589	.090
	post	Baseline	1.33	1.058	29.000	.218

Tabelle 15 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation
Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität;
Formunabhängig

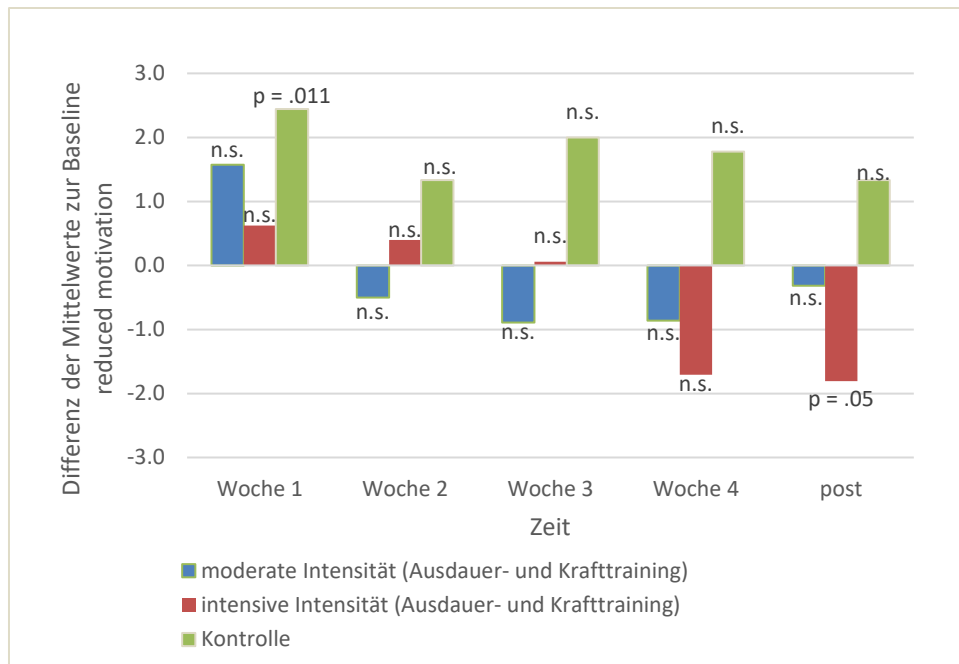


Abbildung 12 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation
Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität;
Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben

Das Geschlecht hat in der Dimension „reduced motivation“ einen signifikanten ($p = .003$) Einfluss. Probanden weiblichen Geschlechtes zeigen einen um 2.42 höheren Mittelwert als männliche Probanden.

Insgesamt zeigen 54.2% der Studienteilnehmer einer Interventionsgruppe eine Senkung der Werte im Vergleich der Prä- und Postwerte. 16.6% zeigen gleiche Werte und 29.2% eine Steigerung der Werte.

4.3 Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max)

Bei der Spiroergometrie-Testung wurde der relative VO₂max als Vergleichswert für die Veränderung der Ausdauerleistungsfähigkeit bestimmt. Es zeigen sich für die VO₂max in Interaktion mit verschiedenen Parametern keine allgemeinen signifikanten Zusammenhänge.

Von der Prä- zur Posttestung wird eine Differenz der Mittelwerte bei der Ausdauergruppe moderater Intensität von 2.47 ml/min/kg ($p = .08$), bei der Ausdauergruppe intensiver Intensität von 0.53 ml/min/kg ($p = .7$), bei der Kraftgruppe moderater Intensität von 2.42 ml/min/kg ($p = .14$), bei der Kraftgruppe intensiver Intensität von 0.48 ml/min/kg ($p = .75$) und bei der Kontrollgruppe von 0.33 ml/min/kg ($p = .8$) ersichtlich. Dabei werden keine signifikanten Effekte erreicht. Alle Interventionsgruppen und die Kontrollgruppe weisen eine Steigerung und somit eine leichte Verbesserung der VO₂max-Werte auf, wobei die Steigerung in der Kon-

trollgruppe am geringsten zu verzeichnen ist. Im Vergleich unter den Formen und Intensitäten reicht die Ausdauergruppe moderater Intensität am ehesten an die Signifikanz heran.

Form	Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (ml/min/kg) (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (n = 14)	moderate Intensität	post	Baseline	2.47	1.341	28.003	.076
	intensive Intensität	post	Baseline	.53	1.341	28.003	.697
Krafttraining (n = 10)	moderate Intensität	post	Baseline	2.42	1.606	28.004	.143
	intensive Intensität	post	Baseline	.48	1.509	28.012	.754
Kontrollgruppe (n = 9)		post	Baseline	.33	1.318	28.002	.802

Tabelle 16 V02max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme

Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form und Intensität

Betrachtet man die nach Intensität und Form aufgeschlüsselten Werte jeweils in Interaktion mit dem zeitlichen Verlauf, zeigt im Vergleich zwischen den Intensitäten die moderate Intensität die größte Differenz der Mittelwerte von 2.45 ml/min/kg ($p = .054$) und reicht am ehesten an die Signifikanz heran. Die intensive Intensität mit 0.50 ml/min/kg ($p = .666$) und die Kontrollgruppe mit 0.33 ml/min/kg ($p = .802$) weisen wesentlich geringere Differenzen der Mittelwerte auf.

Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (ml/min/kg) (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 11)	post	Baseline	2.45	1.214	28.003	.054
intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 13)	post	Baseline	.50	1.150	28.009	.666
Kontrollgruppe (n = 9)	post	Baseline	.33	1.318	28.002	.802

Tabelle 17 V02max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme

Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig

Betrachtet man die Form Ausdauertraining und Krafttraining mit der Interaktion Zeit, sind die Differenzen der Mittelwerte mit 1.5 ($p = .167$) in den Ausdauergruppen und mit 1.45 ($p = .282$) in den Kraftgruppen auf einem ähnlichen Niveau, während die Kontrollgruppe eine viel geringere Differenz von 0.33 ($p = .802$) erkennen lässt.

Form	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (ml/min/kg) (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (moderat und intensiv) (n = 14)	Post	Baseline	1.50	1.057	28.002	.167
Krafttraining (moderat und intensiv) (n = 10)	Post	Baseline	1.45	1.321	28.009	.282
Kontrollgruppe (n = 9)	Post	Baseline	.33	1.318	28.002	.802

Tabelle 18 VO₂max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme

*Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form;
Intensitätsunabhängig*

Die erreichten Mittelwerte aller Gruppen liegen in der Prätestung bei 26.68 ml/min/kg und in der Posttestung bei 27.92 ml/min/kg. Mit einer Aufteilung der Geschlechter zeigte sich insgesamt ein mittlerer VO₂max von 24.14 ml/min/kg für weibliche Probanden und 30.46 ml/min/kg für die männlichen Probanden mit einer Differenz von 6.32 ml/min/kg ($p = .077$). Tabelle 18 zeigt die erreichten VO₂max-Mittelwerte je nach Gruppenzugehörigkeit für die Prä- und Posttestung.

Form	Intensität	Zeit	Mittelwert (ml/min/kg)
Ausdauertraining (n = 14)	moderate Intensität (n = 7)	Baseline	24.73
		post	27.20
	intensive Intensität (n = 7)	Baseline	24.70
		post	25.23
Krafttraining (n = 10)	moderate Intensität (n = 4)	Baseline	31.85
		post	34.27
	intensive Intensität (n = 6)	Baseline	28.09
		post	28.57
Kontrollgruppe (n = 9)	Kontrollgruppe	Baseline	24.02
		post	24.35

*Tabelle 19 VO₂max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme
Entwicklung der Mittelwerte nach Form und Intensität*

Insgesamt zeigt sich bei der VO₂max-Testung, dass in den Interventionsgruppen bei 17.4% der Probanden der VO₂max- Wert von der Prä- zur Posttestung gesunken ist. 17.4% sind auf einem gleichen Niveau geblieben und 65.2% haben sich in ihren Werten gesteigert.

4.4 Effekte auf das subjektive CrF Empfinden

Abbildung 13 stellt den Gesamtverlauf der NRS- Mittelwerte für die Trainingsformen unabhängig von den Trainingsintensitäten im zeitlichen Verlauf dar. Dabei werden die Mittelwerte vor (vTE) und nach (nTE) einer Trainingseinheit jeweils für die Kraft- und Ausdauergruppen fortlaufend in einem Liniendiagramm betrachtet. Es wird ersichtlich, dass die Mittelwerte der Ausdauergruppen über den gesamten Studienverlauf betrachtet, im Vergleich zu den Mittelwerten der Kraftgruppen, vor und nach einer Trainingseinheit generell höhere Mittelwert aufweisen. Die Postwerte der Kontrollgruppe bleiben auf einem ähnlichen Niveau im Vergleich zur Baseline (T0). In den Ausdauergruppen unabhängig von den Trainingsintensitäten konnte von der Baseline zur Posttestung eine nicht signifikante Senkung des Mittelwertes um 0.43 und in der Kraftgruppe eine nicht signifikante Senkung um 1.40 erzielt werden.

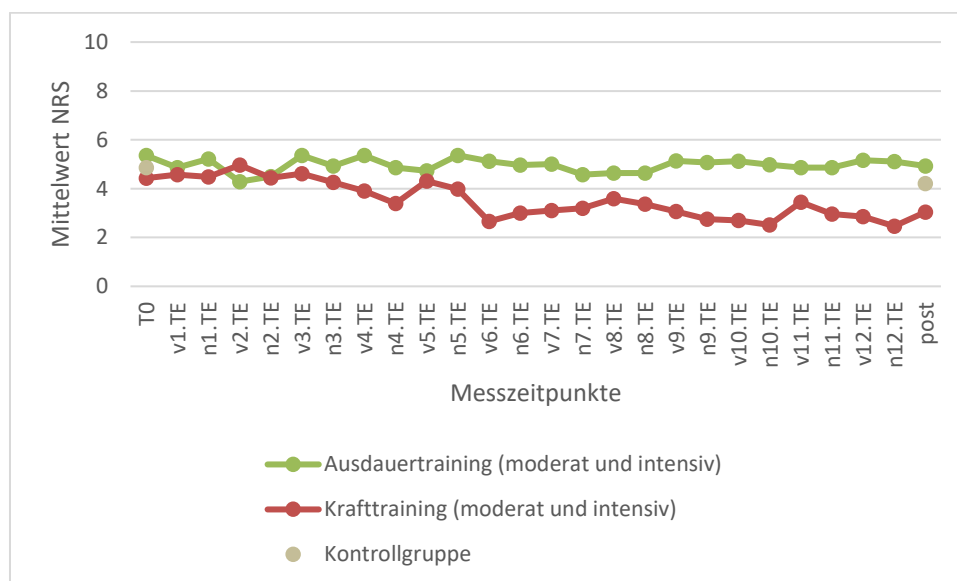


Abbildung 13 NRS – Mittelwertverlauf vor (v) und nach (n) einer Trainingseinheit (TE) aufgebrochen nach Form; unabhängig von der Intensität

Betrachtet man die NRS-Werte vor und nach einer Trainingseinheit getrennt voneinander, wird in Abbildung 14 verdeutlicht, dass die Mittelwerte im Gesamtverlauf nach einer Krafttrainingseinheit fast ausschließlich unterhalb derer vor einer Trainingseinheit liegen. Mit der 6. Trainingseinheit zeigt sich mit einer Differenz von 1.77 im Vergleich zur Baseline eine auffallende Mittelwert-Senkung. Werden vorher noch Mittelwerte zwischen 4 und über 5 erreicht,

sind ab diesem Zeitpunkt vor und nach einer Krafttrainingseinheit keine Mittelwerte mehr über 4 zu verzeichnen.

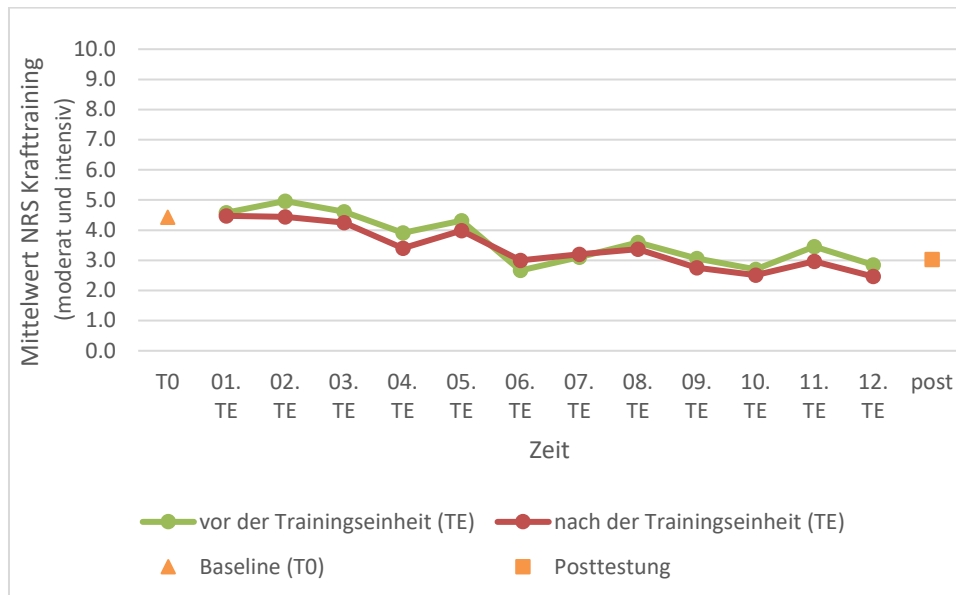


Abbildung 14 NRS – Vergleich der Mittelwerte der Krafttrainingsgruppen (moderat und intensiv) vor und nach einer TE

Beim Ausdauertraining sind keine großen Mittelwertschwankungen zu verzeichnen. Die NRS-Mittelwerte bewegen sich über den gesamten Verlauf zwischen 4 und 5. Zunächst verlaufen die Graphen vor und nach einer Trainingseinheit uneinheitlich und weisen mal vor oder nach einer Trainingseinheit höhere Werte auf. Ab der 8. Trainingseinheit gleichen sich diese auf ein annähernd gleiches Niveau an.

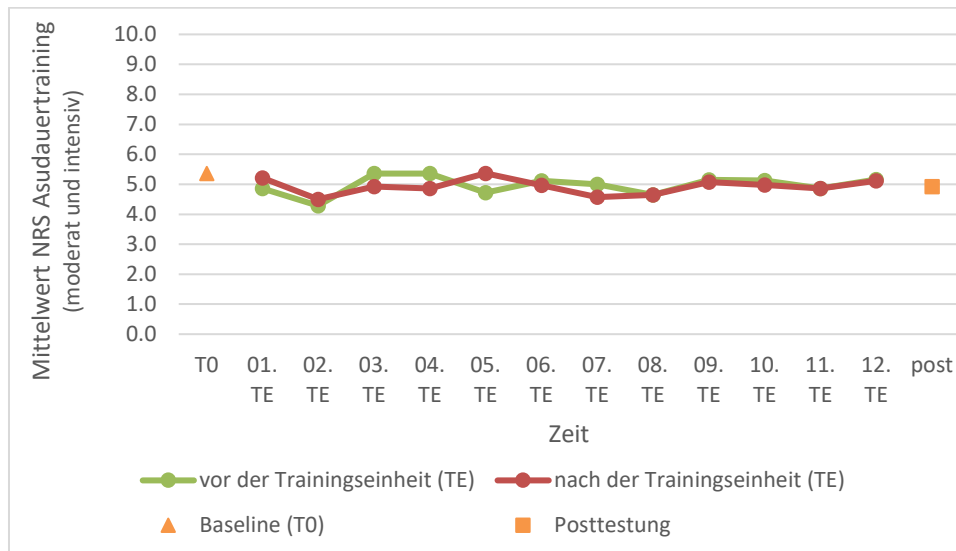


Abbildung 15 NRS – Vergleich der Mittelwerte der Ausdauertrainingsgruppen (moderat und intensiv) vor und nach einer TE

Die moderate Intensität zeigt zum Zeitpunkt der Posttestung im Vergleich der Interaktionseffekte Intensität und Zeit eine nicht signifikante Senkung des Mittelwertes im Vergleich zur Baseline um 0.41. Zunächst lagen die Mittelwerte bis zur 4. Trainingseinheit vor und nach

der Trainingseinheit oberhalb des Ausgangsniveaus. Nach der 4. TE zeigen sich überwiegend Senkungen der Mittelwerte unterhalb des Ausgangsniveaus der Prätestung.

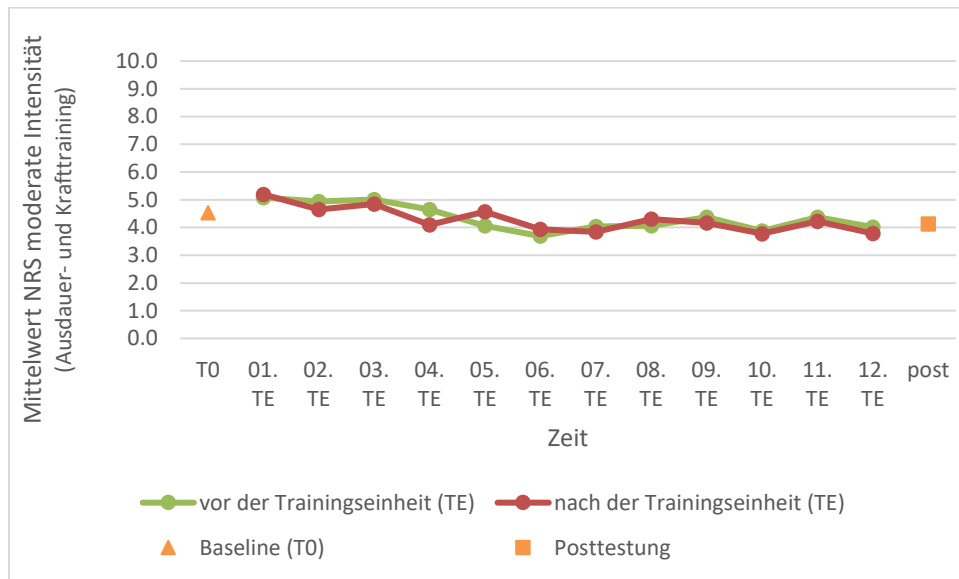


Abbildung 16 NRS - Vergleich Mittelwerte der moderaten Intensitätsgruppen (Ausdauer- und Krafttraining) vor und nach einer TE

Bei der intensiven Intensität zeigt sich eine nicht signifikante Senkung des Mittelwertes von 5.26 in der Baseline zu 3.83 in der Posttestung mit einer Differenz von 1.42. Bereits vor und nach den ersten Trainingseinheiten zeigen sich Senkungen unterhalb des Ausgangsniveaus. Ab der 6. TE liegen die Mittelwerte der Senkungen konstant über 1. Zudem geben die Probanden nach einer Trainingseinheit mit einer intensiven Intensität im Mittel geringere Werte an als vor der Einheit.

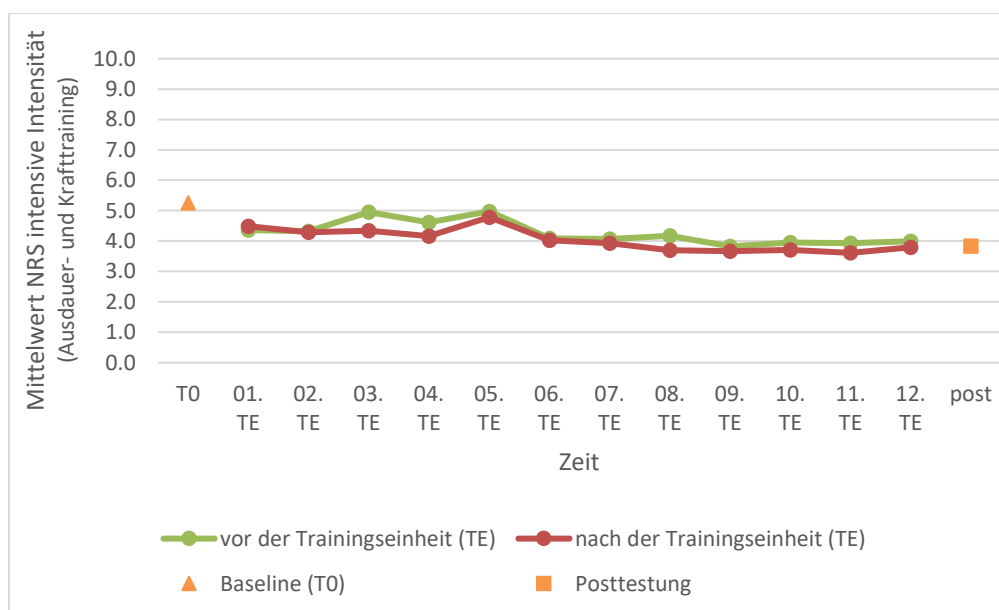


Abbildung 17 NRS – Vergleich der Mittelwerte der intensiven Intensitätsgruppen (Ausdauer- und Krafttraining) vor und nach einer TE

Das Geschlecht zeigt einen hochsignifikanten ($p < .001$) Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht. Der Mittelwert für das männliche Geschlecht liegt bei 3.057 und der Mittelwert für das weibliche Geschlecht bei 5.46. Das männliche Geschlecht erreicht mit einer Differenz der Mittelwerte von 2.40 einen niedrigeren NRS-Mittelwert.

Insgesamt sind bei 58.3% der Studienteilnehmer die NRS-Werte im Vergleich der Prä- und Postwerte gesunken. Bei 16.7% sind die Werte gleich geblieben und bei 25% sind die NRS-Werte gestiegen.

4.5 Effekte auf das Angst- und Depressionsempfinden

Die HADS erfasst das Angst- und Depressionserleben. Die HADS_A und HADS_D werden zunächst als HADS_Gesamt aufsummiert.

Nach Aufschlüsselung der Trainingsintensitäten, unabhängig von der Trainingsform, wird eine Signifikanz bei der intensiven Intensität ($p = .01$) mit einer Senkung des Mittelwertes_Gesamt von der Prä- zur Posttestung um 2.35 auf 7.7 deutlich. Die Trainingsformen im zeitlichen Verlauf unabhängig der Trainingsintensitäten weisen keine Signifikanzen auf.

Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
moderate Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 11)	post	Baseline	.208	.946	29.000	.828
intensive Intensität (Ausdauer- und Kraft- training) (n = 13)	post	Baseline	-2.352	.857	29.000	.010
Kontrollgruppe (n = 9)	post	Baseline	-1.000	1.028	29.000	.339

Tabelle 20 HADS_Gesamt – Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Posttestung mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig

In der Kombination Form und Intensität mit dem zeitlichen Verlauf, zeigt Tabelle 21 eine signifikante Verbesserung um 2.78 ($p = .012$) auf einen Mittelwert von 9.58 des HADS_Gesamt nur in der Ausdauergruppe intensiver Intensität. Auch in der Krafttrainingsgruppe intensiver Intensität zeigt sich eine Senkung der Mittelwerte von prä nach post um 1.92 jedoch ohne Signifikanz. In der Krafttrainingsgruppe mit moderater Intensität wird eine leichte Steigerung der Mittelwerte von der Prä- zur Posttestung ersichtlich.

Form	Intensität	Zeit (I)	Zeit (J)	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Std.-Fehler	Freiheitsgrade	p-Wert
Ausdauertraining (n = 14)	moderate Intensität (n = 7)	post	Baseline	-.220	1.040	29.000	.834
	intensive Intensität (n = 7)	post	Baseline	-2.780	1.040	29.000	.012
Krafttraining (n = 10)	moderate Intensität (n = 4)	post	Baseline	.636	1.237	29.000	.611
	intensive Intensität (n = 6)	post	Baseline	-1.924	1.099	29.000	.091
Kontrollgruppe (n = 9)	Kontrollgruppe	post	Baseline	-1.000	1.028	29.000	.339

Tabelle 21 HADS_Gesamt – Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Posttestung mit der Baseline aufgebogen nach Form und Intensität

Betrachtet man HADS_A und HADS_D getrennt voneinander, zeigen sich für HADS_A signifikante Senkungen ($p = .035$) der Mittelwerte um 1.14 auf einen Mittelwert von 5.86 in den Gruppen mit einem Ausdauertraining. Die Intensität in Kombination mit dem zeitlichen Verlauf zeigt keine signifikanten Zusammenhänge. Die Kombination der drei Parameter Form, Intensität und Zeit weist nur in der Ausdauergruppe mit einer intensiven Intensität eine signifikante Verbesserung um 1.33 auf einen Mittelwert von 5.06 ($p = .05$) des Angst-Scores auf.

Insgesamt ist durch eine Intervention der HADS_A Summenscore bei 41.7% im Vergleich von der Prä- zur Posttestung gesunken. Bei 33.3% ist der Score gleichbleibend und bei 25% leicht gestiegen.

Für HADS_D zeigt sich für die Intensität im zeitlichen Verlauf der Studie eine hochsignifikante Verbesserung um 1.71 ($p = .001$) des Depressionsscores mit einem Training intensiver Intensität auf einen Mittelwert von 3.3. Bei der Interaktion der drei Parameter Form, Intensität und Zeit, zeigt sich mit einer Senkung der Mittelwerte um 1.45 auf einen Mittelwert von 4.48 sowohl bei der Ausdauergruppe intensiver Intensität ($p = .021$), als auch in der Kraftgruppe ebenfalls mit intensiver Intensität mit einer Senkung der Mittelwerte um 1.98 auf einen Mittelwert von 2.12 ($p = .004$) im zeitlichen Verlauf eine signifikante Verbesserung des Depressionsscores.

Beim HADS_D zeigen sich durch eine Intervention bei 54.2% der Probanden eine Senkung des Summenscores im Vergleich von der Prä- zur Posttestung. Bei 20.8% zeigt sich keine Veränderung und bei 25% eine Steigerung der Werte.

5. Diskussion

Nahezu jeder Krebspatient kommt während der Krebserkrankung, aber auch erst in der Nachsorge mit einer CrF in Berührung.⁶⁵ Die Ausprägung kann die Lebensqualität stark beeinflussen, sodass die Therapie einer CrF ein bedeutendes Thema darstellt. Ein Bewegungstraining kann dazu beitragen die Entstehung, aber auch die Ausprägung positiv zu beeinflussen. Ziel der FatiGO-Studie ist es das Training zu optimieren und zu prüfen welche Methode möglicherweise die Wirksamste ist.

Erste Tendenzen der Pilot-Studie zeigen, dass besonders eine intensiv gewählte Intensität allein oder in Kombination die meisten signifikanten Verbesserungen aufweist. Obwohl Fatigue-Syndrom Betroffene von ständiger Müdigkeit und Kraftlosigkeit geplagt sind,¹⁴ scheint gerade die intensive Intensität und das Krafttraining den größten positiven Einfluss auf die generelle Fatigue im kurzen Interventionszeitraum der FatiGO-Studie auszuüben.

Entgegen der alten Meinung von Ärzten und auch Krebspatienten, dass eine intensive Trainingsintensität schädlich sein kann, obwohl keine Belege genannt werden konnten und ein Ausruhen empfohlen wurde¹⁴⁹, ist man heutzutage gegensätzlicher Meinung und ein Bewegungstraining wird empfohlen.

Durchgeführte Metaanalysen kommen derweil zu keinem einheitlichen Ergebnis einer Bewegungsform oder -intensität.⁴⁰

Eine Studie¹⁴⁹ kam zu dem Ergebnis, dass alle untersuchten CrF Betroffenen der Studie unter einem Ausdauertraining unterhalb der anaeroben Schwelle eine Verringerung der Fatigue Symptomatik erreichen konnten und alltägliche Aufgaben ohne wesentliche Einschränkungen bewältigen konnten.

In der FatiGO-Studie wird die CrF Symptomatik multidimensional betrachtet, sodass es je nach untersuchtem Aspekt zu unterschiedlichen Erkenntnissen gekommen ist.

Somit konnte bei der Auswertung des MFI-20 mit einem Krafttraining und ebenso mit einer Auswahl einer intensiven Bewegungsintensität signifikante Senkungen und somit Verbesserungen der Mittelwerte bei der Ausprägung des allgemeinen Müdigkeitsempfindens ab Woche 4 des Untersuchungszeitraums erreicht werden.

Durch die Studienteilnahme und die festgelegten Termine erfahren die Studienteilnehmer einen strukturierten Ablauf mit festgelegten Terminen, an denen sie körperlich aktiv sein müssen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Studienteilnehmer ebenfalls mit einem Krafttraining und auch mit der Auswahl einer intensiven Intensität im Alltag signifikant mehr aktiv waren und Angaben am Tag mehr schaffen zu können.

Zur Verbesserung der physical fatigue schien es jedoch nicht relevant zu sein welcher Bewegungsform oder- intensität die Teilnehmer zugeordnet wurden, denn alle Formen zeigten im Verlauf der Studie signifikante oder hochsignifikante Verbesserungen hinsichtlich der körperlichen Verfassung.

Hierbei zeigte sich wiederum das supervidierte Training als Kontrolle der tatsächlichen Durchführung, der Motivation und Feedback als Hilfreich. Die Teilnahme bestärkte die CrF Betroffenen im Verlauf der Studie sich und ihrem Körper immer mehr zuzutrauen und aus dem Teufelskreis der Erschöpfung und dadurch bedingter Inaktivität zu gelangen. Ein unerwünschter Studienabbruch aus Gründen fehlender Motivation bestand nicht. Dies wird auch in der Auswertung der Dimension reduced motivation des MFI-20 deutlich.

Die Motivation ohne die Zugehörigkeit in eine der Interventionsgruppen sank im Verlauf signifikant. Zunächst zeigten alle Gruppen in Woche 1 eine geringere Motivation; signifikant wurde dies allerdings nur bei der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe blieben die Mittelwerte über den gesamten Studienverlauf stets oberhalb der Ausgangswerte und zeigten damit überhaupt keine Steigerung der Motivation. In den Interventionsgruppen zeigten sich im Verlauf der Studie tendenziell bessere Mittelwerte im Vergleich zu den Ausgangswerten der Prätestung und somit eine größere Motivation als zu Beginn der Studie. Die größte signifikante Steigerung der Motivation konnte durch die Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit intensiver Intensität erreicht werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich eine Anbindung mit kontinuierlicher supervidierter Betreuung positiv auf die Motivation eines Betroffenen auswirkt. Signifikante Senkungen der Motivation in der Kontrollgruppe zeigt, dass es den Betroffenen schwer fällt sich eigenständig zu motivieren und es persönlicher Unterstützung bedarf. Die eigenen Ergebnisse werden durch eine Metaanalyse¹⁵⁰ bekräftigt, die aufwies, dass ein supervidiertes Training signifikante Verbesserungen der CrF Symptomatik zeigte, im Vergleich zu einem nicht supervidierten Heimtraining, welches nur eine leichte, nicht signifikante Verbesserung zeigte.

Hinsichtlich der Verbesserung der mentalen Fatigue konnten in dem kurzen Interventionszeitraum durch ein Bewegungsprogramm keine signifikanten Verbesserungen erzielt werden.

Eine Metaanalyse¹⁵¹ untersuchte die Auswirkungen mentaler Fatigue auf die sportliche Leistungsfähigkeit. Dabei ließ sich ein wesentlicher negativer Einfluss unter anderem auf die Ausdauerleistung, besonders bei niedrigeren Intensitäten nachweisen. Bei geringeren Intensitäten scheint die Wahrnehmung der Anstrengung größer zu sein, denn einen Einfluss auf maximale Intensitäten konnte demgegenüber nicht aufgezeigt werden. Die eigenen Ergebnisse unterstützen diese These, denn in der Gesamtschau der einzelnen Fatigue-Dimensionen zeigt sich, dass tendenziell besonders die Zugehörigkeit in eine Gruppe mit

einer intensiven Intensität und die Trainingsform Krafttraining die größten, zum Teil hochsignifikanten Verbesserungen zeigt.

Die Erkenntnisse der Auswertung des MFI-20 decken sich auch mit dem subjektivem CrF-Empfinden der Studienteilnehmer bei der Auswertung der NRS.

Insgesamt zeigt das Krafttraining unabhängig von der Intensität und die intensive Intensität für sich betrachtet den größten positiven Einfluss auf das CrF-Empfinden im Studienverlauf. Hierbei hat sich der Mittelwert von einer moderaten Ausprägung in eine milde Ausprägung verbessern können. Auch wenn die Werte keine Signifikanzen vorweisen, lässt sich mit den aktuell vorliegenden Werten eine Tendenz erkennen. Beim Ausdauertraining blieb das subjektive Empfinden ohne große Schwankungen auf einem ähnlichen Niveau. Zwischenzeitlich zeigten sich im Studienverlauf größere Senkungen des CrF-Empfindens. Die Kontrollgruppe blieb zahlenmäßig auf dem gleichen Niveau.

Fatigue-Betroffene sind bei alltäglichen Aufgaben schneller erschöpft und haben ständig das Bedürfnis nach Schlaf und Erholung.⁵⁰ Als Schlussfolgerung sollte eine Trainingseinheit mit einer intensiven Intensität das subjektive Fatigue-Empfinden ebenfalls verstärken, jedoch zeigt das Ergebnis der Studie, dass gerade die intensive Intensität zu einer Verbesserung des Empfindens führt. Wie zuvor genannt wird die Anstrengung bei geringeren Intensitäten scheinbar stärker wahrgenommen und deckt sich somit mit den anderen Studienergebnissen.

Zudem werden unmittelbar nach der Trainingseinheit im Vergleich zu vor der Trainingseinheit besonders bei der intensiven Intensität und beim Krafttraining niedrigere NRS-Werte angegeben, was den unmittelbaren positiven Effekt der durchgeführten Intervention unterstreicht. Der positive Effekt durch ein Bewegungstraining auf die Stimmung und die Schmerzreduktion, kann durch die Ausschüttung von Endorphinen beigetragen haben.^{114,115} Jedoch kann ein Übertraining einen gegenteiligen Effekt bewirken und zu einer Verschlechterung des Empfindens beitragen.¹⁵² In unserer Studie gab es mit den ausgewählten Bewegungsintensitäten und -formen keine messbaren unerwünschten Ereignisse.

Eine hochintensive Intensität ist zwar mit einer signifikanten Ausschüttung von Endorphinen verbunden, jedoch auch mit einer negativen Stimmungslage der Probanden einer Studie.¹⁵³ Moderate Intensitäten führten zwar zu keiner nachweisbaren Veränderung der neurochemischen Bindungsaffinität im Vergleich zu den hochintensiven Intensitäten, jedoch gaben die Probanden eine bessere Stimmung an. Eine intensive Intensitätsstärke wurde in dieser Studie nicht untersucht. In der FatiGO-Studie gaben die Probanden einer intensiven Trainingsintensität im Vergleich zu einer moderaten Intensität ein besseres Empfinden nach einer Be-

wegungseinheit an. Dies impliziert, dass ein Mittelmaß zwischen hochintensiver und moderater, beispielsweise wie in unserer Studie gewählten intensiven Intensität, die Effekte der oben genannten Studie vereinen könnte. Dies muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Es wird einmal mehr deutlich, dass die richtige Auswahl der Intensität unabdingbar ist. Dies muss bei der Umsetzung der Erkenntnisse zur Trainingsplanung zwingend beachtet werden.

Wenngleich beim subjektiven Empfinden nicht die größten Sprünge hinsichtlich einer Verbesserung erzielt werden konnten, muss stets der Einzelfall betrachtet werden. In der Studie werden die Mittelwerte miteinander verglichen. Durchaus kann ein Einzelner noch deutlicher von einer Intervention profitiert haben.

Die Mittelwerte der Ausdauergruppe lagen in der Prätestung auf einem höheren Ausgangswert. Es werden in dieser Arbeit die Differenzen der Mittelwerte betrachtet, da die tatsächlichen Angaben der NRS-Werte so sonst nicht zu vergleichen sind. Zwar sind die Probanden randomisiert, jedoch erlangen bei dem kleinen Kollektiv kleine Unterschiede bereits deutlichere Ausprägungen.

In Studien¹⁵⁴ bleibt weiterhin unklar, durch welches Training, in welchem Umfang, in welchem Zeitraum und in welcher Intensität der VO₂max-Wert am effektivsten gesteigert und von den positiven Effekten profitiert werden kann. Eine Metaanalyse¹⁴⁰ aus 28 Studien mit jungen und gesunden Erwachsenen kam zu dem Entschluss, dass nicht eine spezifische Trainingsintensität signifikante Steigerungen der VO₂max zeigt, sondern dass die untersuchten Intensitäten ähnliche Effekte erzielen.

Die Interventionsgruppen mit einer moderaten Intensitätskomponente der FatiGO-Studie zeigten in der Post-Testung im Durchschnitt die wesentlichste Steigerung der VO₂max-Werte im Vergleich zur Prä-Testung. Die Kontrollgruppe zeigte im Durchschnitt keine große Steigerung des VO₂max-Wertes, ebenso wenig die Ausdauer- und Kraftgruppe oder die intensive Intensität. Es wurden keine signifikanten Ergebnisse erreicht.

Die VO₂max kann zur Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit und Trainingsplanung herangezogen werden.¹³⁸ Es ist fraglich wie die Ergebnisse dieser Studien verallgemeinert und auf Patienten mit einer Erkrankung übertragen werden können.

Eine Studie mit Brustkrebspatienten nach der ersten Behandlungsphase¹⁵⁵ zeigte im Vergleich, dass Trainingsintensitäten, die sich an der VO₂max gerichtet haben, zu gering gewählt waren. Dies deutet darauf hin, dass VO₂max bei an Krebs Erkrankten bzw. in der Nachsorge zur Trainingsplanung möglicherweise nicht geeignet ist oder eine Anpassung

erfolgen muss. In dieser Studie wurde zudem die CrF nicht berücksichtigt. In der FatiGO-Studie wiederum kann eine Tendenz ausgemacht werden, dass die intensive Intensität für CrF-Betroffene zur Steigerung der VO2max zu hoch gewählt ist, da diese zumal nachweislich die anaerobe Schwelle schneller erreichen als Nicht-Betroffene.⁴⁶ Jedoch konnte in einer weiteren Studie mit Krebsüberlebenden¹⁵⁶ gezeigt werden, dass durch ein 12 wöchiges intensives Training die aerobe Schwelle, sowie die VO2max signifikant heraufgesetzt werden kann. Eine weitere Studie¹⁵⁷ die die Auswirkungen von Bewegung auf die Fatigue-Symptomatik an 45 männlichen Probanden nach einer Krebstherapie untersuchte, bekräftigt signifikant die Tendenz zur Empfehlung einer moderaten Intensität zur Reduktion der Symptomatik und Steigerung der VO2max.

Einen Erklärungsansatz, dass in der FatiGO-Studie bei der geringen Probandenzahl bezüglich der VO2max (noch) keine signifikanten Steigerungen erreicht werden konnten, könnte eine Studie¹⁵⁸ mit 483 Probanden aus 99 Familien geben. Trotz eines standardisierten 20-wöchigen Bewegungsprogramms könnte die Trainierbarkeit aus genetischen Gründen reduziert sein.

In der FatiGO-Studie gab es in den Ausdauergruppen keine größeren Verbesserungen der Mittelwertdifferenzen im Vergleich zu den Krafttrainingsgruppen. Eine Metaanalyse¹⁵⁹ weist darauf hin, dass ein Ausdauertraining allein häufig geringere Verbesserungen erzielen kann, als ein kombiniertes hochintensives Intervalltraining.

Weiterhin ist die Spiroergometrie-Testung von der Mitarbeit und Motivation des Probanden abhängig. In gewissem Maße kann ein Proband von einem Versuchsleiter motiviert und angespornt werden. Jedoch ist es ein Abbruchkriterium, wenn der Proband sein persönliches Maximum erreicht hat. Im Allgemeinen liegen die VO2max-Werte der Probanden sowohl in der Prä- als auch in der Posttestung im unteren Bereich bzw. unterhalb der orientierenden Referenzwerte¹⁶⁰ der Altersgruppen und Geschlechter. Hier ist abermals fraglich, wie diese Referenzwerte auf Fatigue-Betroffene übertragen werden können. Es zeigte sich in der FatiGO-Studie, dass das weibliche Geschlecht der CrF-Betroffenen im Durchschnitt niedrigere VO2max-Werte als das männliche Geschlecht erreichen. Dies zeigt sich ebenfalls bei den Durchschnittswerten der Normwerte¹⁶⁰ bei Nicht-Erkrankten, woraus sich eine Tendenz der geschlechterspezifischen Abhängigkeit der zu erreichenden Werte ergibt und in der Studie von allen betrachteten Abhängigkeiten der VO2max Testung am ehesten an die Signifikanz heranreicht ($p = .077$). Dieses Verhältnis bekräftigt zudem, dass die Ergebnisse auch ohne Signifikanz plausibel anzusehen sind.

Dass der Organismus der Studienteilnehmer auf die Intervention reagiert, zeigt sich unter anderem darin, dass sich der VO2max Wert als Maß für einen Adaptionsprozess verändert. Auch wenn der Körper auf die körperliche Leistung reagiert, muss dies jedoch nicht gleich-

zusetzen sein, dass ein CrF-Betroffener in seinem subjektiven Empfinden auch davon profitiert. Weiterhin ist zu diskutieren, welches Verhältnis einer Steigerung der VO₂max Werte für CrF-Betroffene tatsächlich zu einer Symptomreduktion beitragen kann und auf eine Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit zurückzuführen ist. Eine Verbesserung der Symptomatik muss stets als Ergebnis eines Gesamtkonzeptes betrachtet werden. Denn insgesamt betrachtet zeigte in der Studie eher die intensive Intensität die meisten Verbesserungen des generellen CrF-Empfindens.

Insgesamt zeigen die Studienteilnehmer der FatiGO-Studie in der Prätestung ein etwas höheres Angstempfinden in einem sich zur Grenze des bedenklichen Bereiches befindenden Scores, als ein Depressionsempfinden im unauffälligen Bereich. Ein Fatigue-Syndrom ist häufig schwierig von einer Depression abzugrenzen.³⁰ Die Ergebnisse zeigen, dass Ängste und Depressionen zwar ein Thema sein können, das Studienkollektiv jedoch hinsichtlich der Differentialdiagnose einer Depression hinreichend gut ausgewählt wurde und sich die Scores durch ein Bewegungstraining ebenfalls in einen unauffälligen Bereich verbessern konnten.

Eine Studie¹⁶¹ zeigte, dass eine Korrelation zwischen CrF mit Ängsten und Depressionen besteht und bei der Therapie zu beachten ist.

Das Angst- und Depressionsempfinden gemeinsam betrachtet konnte in der FatiGO-Studie durch eine intensive Intensität im zeitlichen Verlauf und durch den Interaktionseffekt Ausdauertraining mit intensiver Intensität im zeitlichen Verlauf signifikant gesenkt werden.

Das Depressionsempfinden konnte einzeln betrachtet jedoch im Gegensatz zum Angstempfinden durch die Kombination eines intensiven Krafttrainings signifikantere Senkungen des Depressionssummscores erreichen, als durch die Kombination eines intensiven Ausdauertrainings.

Das Ergebnis bekräftigt ebenfalls eine Metaanalyse¹⁶² aus 33 Studien mit 1877 Studienteilnehmern. Diese belegt, dass ein Krafttraining, jedoch unabhängig von der Intensität, zu signifikanten Senkungen des Depressionsempfindens führt.

Hinsichtlich der Intensität zeigt eine randomisierte kontrollierte Studie¹⁶³ mit 126 Probanden, dass gerade die intensive Intensität signifikant bei Männern und Frauen ohne psychische Vorerkrankungen in der Familienanamnese bessere Ergebnisse der Depressionssenkung erzielen kann und ist mit dem Ergebnis unserer Studie ebenfalls vereinbar.

Im Vergleich hierzu zeigt eine Studie¹⁶⁴ mit 70 Krebspatienten die eine Yogatherapie durchführten, dass zwar Ängste signifikant reduziert werden, jedoch keinen signifikanten positiven Einfluss auf Depressionen oder das Fatigue-Syndrom haben. Im Gegensatz dazu konnte in

der FatiGO-Studie neben der Reduktion der CrF, obwohl nicht primärer Endpunkt, auch Ängste und Depressionen signifikant gesenkt werden.

In dieser Arbeit wird deutlich, dass das Fatigue-Syndrom multidimensional betrachtet werden muss und auch das Therapiekonzept multimodal erfolgen muss. Dies bekräftigt ebenfalls eine Studie¹⁶¹, die eine positive Korrelation zwischen CrF mit Ängsten, Depressionen und niedrigen Hämoglobinwerten darlegte. Zunächst müssen Differentialdiagnosen ausgeschlossen und mögliche Begleiterkrankungen wie eine Anämie ggf. behandelt werden.

In dem kurzen Interventionszeitraum der FatiGO-Studie werden beispielsweise bei der Dimension der „mental Fatigue“ keine signifikanten Veränderungen ersichtlich. Es erfolgte zwar ein supervidiertes Bewegungstraining, welches positive Effekte¹⁵⁰ erbringen kann, jedoch beispielsweise eine Psychoedukation oder Psychotherapie nicht ersetzen kann. Zwar zeigen Studien^{164,165} zum Teil nur einen geringen Nutzen in Verfahren wie beispielsweise Yoga, jedoch sollte die Therapie in ein Gesamtkonzept eingebunden werden und als Gesamtes hilfreich sein, um alle Dimensionen des Fatigue-Syndroms anzusprechen und die Ganzheitlichkeit zu fördern.

Eine Metaanalyse¹²⁴ empfiehlt Bewegungstherapien und psychologische Interventionen als Erstlinientherapie einzusetzen.

Insgesamt zeigt sich, dass ein Bewegungsprogramm als eine Möglichkeit angesehen werden kann gegen das extreme Müdigkeitsempfinden entgegenzuwirken. Die Ergebnisse zeigen, dass nicht eine Form oder Intensität in allen Dimensionen die gleichen Effekte erzielt, jedoch deutliche Tendenzen hinsichtlich der intensiven Intensität bestehen. Die Veränderungen der Messwerte sollten als Richtwerte angesehen werden und sind allein nicht entscheidend, sondern müssen vielmehr auf die Einzelperson abgestimmt werden und in Relation gesetzt werden.

Bei der Analyse der Veränderungen der VO₂max werden mit einer moderaten Trainingsintensität ohne Signifikanz die Größten Verbesserungen der VO₂max ersichtlich. Das subjektive CrF Empfinden wird jedoch demgegenüber durch eine intensive Intensität mehr als durch eine moderate Intensität verbessert. Die Ergebnisse müssen somit stets in unterschiedlicher Gewichtung betrachtet werden. Die subjektive Besserung des Empfindens überwiegt demnach und nicht die Verbesserung der VO₂max. Dennoch kann auch die Verbesserung der VO₂max Werte zu einer Gesamtverbesserung des Empfindens beitragen.

Die Studie weist, obwohl nicht primäre Untersuchungsfrage, in mehreren signifikanten Ergebnissen darauf hin, dass Frauen höhere Werte bezüglich der Fatigue-Symptomatik auf-

weisen. Das weibliche Geschlecht zeigt auf der NRS mit einer Differenz von 2.4 einen höheren Mittelwert als das männliche Geschlecht. Das weibliche Geschlecht liegt mit dem Mittelwert von 5.46 auf der NRS in einem moderaten Bereich, während das männliche Geschlecht mit einem Mittelwert von 3.06 in einem milden Bereich liegt.¹³⁰ Einerseits kann angenommen werden, dass Frauen in der Fatigue-Syndrom Ausprägung stärker betroffen sind, oder die Ausprägung stärker empfinden. Die spezifische Datenlage hierzu ist gering. Das weibliche Geschlecht wird in einer Metaanalyse mit 144813 Probanden höchstsignifikant ($p < .0001$) als Risikofaktor für eine CrF-Entstehung betrachtet¹⁶⁶. In einer weiteren Studie¹⁶⁷ gab das weibliche Geschlecht und Probanden jüngeren Alters höchstsignifikant häufiger eine CrF Symptomatik an, als das männliche Geschlecht bzw. ältere Probanden. Die genauen Ursachen hierfür bleiben jedoch unklar.

Insgesamt kann eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der FatiGO-Studie mit weiteren Studien nur bedingt erfolgen, da sich die Studien zum Teil in wesentlichen Aspekten der Therapie, des Zeitpunktes oder auf eine spezifische Entität beschränken.

Die FatiGO-Studie zeigt, dass ein Bewegungstraining bereits in einem kurzen Interventionszeitraum von einem Monat als Möglichkeit angesehen werden kann die CrF-Symptomatik oder einzelne Modalitäten positiv zu beeinflussen. Die positiven Effekte einer Intervention überwiegen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne eine Intervention unabhängig von der gewählten Bewegungsform oder -intensität. Während es in der Kontrollgruppe zum Teil zu einer Verschlechterung der Werte im Verlauf gekommen ist, haben sich die Werte der Interventionsgruppen meist verbessert oder sind auf einem ähnlichen Niveau geblieben.

In der Studie wurden sowohl eindimensionale, als auch multidimensionale Messmethoden verwendet. Auch wenn eindimensionale Messmethoden wie die NRS Schwachpunkte wie eine unzuverlässige Reliabilität aufweisen, werden sie beispielsweise in den Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) für CrF mit einer ständigen Neubeurteilung während und nach der Krebstherapie empfohlen.⁶⁵ In der FatiGO-Studie erfolgt diese Neubeurteilung drei Mal täglich, sowie vor und nach jeder Intervention und kann als Stärke hervorgehoben werden. Dennoch handelt es sich um ein oberflächliches Messinstrument, dass durch die Eindimensionalität nicht die Komplexität der CrF erfassen kann und als alleiniges Messinstrument nicht geeignet ist.

Die Ergebnisse dieser geringen Probandenzahl müssen kritisch betrachtet werden. Es werden jeweils die Mittelwerte betrachtet, in die auch non-responder inkludiert sind, sodass es durchaus zu größeren Verbesserungen eines Einzelnen in den jeweiligen Gruppen gekommen ist.

Ein großer Anspruch an zukünftige Studien ist zu stellen Jene möglichst rasch zu filtern, die nicht von einer sportlichen Intervention in der Nachsorge profitieren, um ihren individuellen Anforderungen gerecht zu werden.

Eine wesentliche Stärke der FatiGO-Studie ist, dass sie von qualifiziertem Fachpersonal in supervidierten Interventionen durchgeführt wurde, da hierbei größere und signifikante Verbesserungen erzielt werden konnten im Vergleich zu nicht supervidiertem Heimtraining.¹⁵⁰

Durch das professionell supervidierte Training kann in der praktischen Umsetzung der Erkenntnisse in den klinischen Alltag individuell auf die Einzelperson eingegangen werden, um nach möglichen Gründen für eine unzureichende Besserung oder gar Verschlechterung des Empfindens oder der messbaren Werte zu forschen. Dabei gilt es zwischen Gründen zu unterscheiden, die möglicherweise behoben werden können bzw. Jene, die einen Abbruch der Intervention unabdingbar machen. Das Fatigue Syndrom bleibt weiterhin eine Erkrankung mit einem hohen Stellenwert des persönlichen Empfindens.

Problematik der Studie/Probanden

Die Patientenrekrutierung stellte in der FatiGO-Studie eine große Herausforderung dar. Zwar gibt es viele Patienten mit einer CrF-Symptomatik, jedoch war es in unterschiedlichster Weise schwer diese für die Studie zu gewinnen. Das größte Problem könnte darin liegen, dass sich die Patienten zunächst selbst motivieren müssen den Schritt der Studienanfrage zu gehen. Allein in der Natur der Erkrankung fällt es den Patienten schwer sich zu motivieren, weil jeder Schritt als große Anstrengung empfunden wird. Viele Studieninteressierte konnten jedoch unabhängig von der durchlebten Krebserkrankung auf Grund ihrer Grunderkrankungen nicht teilnehmen. Viele Interessierte waren älter als die festgelegte Altersgrenze, wohnten im Ausland oder hatten für eine regelmäßige Teilnahme eine zu weite Anreise.

Andererseits wurde das Angebot aber auch dankend angenommen, weil viele keine Anlaufstelle für ihre Erkrankung finden konnten oder durch die Studienbeschreibung erst gemerkt haben, dass ihr Empfinden auf eine CrF zurückgeführt werden kann und ihr Empfinden ernst genommen wird.

Als Kritikpunkt an der Studie kann angeführt werden, dass nicht primär nach Krebsentitäten oder Geschlecht getrennt wurde. Gerade das Geschlecht kann eine entscheidende Variable darstellen, da die gegebene Körperkonstitution, die Sensibilität und Einstellungen zu Themen wie Gesundheit, Kampfgeist und Ernährung wesentliche Unterschiede aufweisen können und zum Teil in der Studie nebenbefundlich betrachtet Signifikanzen aufweist. Auch wurde

nicht nach Altersgruppen getrennt. In der Studie liegt jedoch eine homogene Verteilung mit einer typischen Streuung in der Altersverteilung vor.

Während der Studienteilnahme sollte der Studienteilnehmer nicht anderweitig sportlich aktiv sein, jedoch haben die Probanden generell unterschiedliche sportliche Ausgangsniveaus und Erfahrungen. In der Prätestung zeigen sich somit in den definierten Gruppen zum Teil unterschiedliche Ausgangswerte. Da es sich um eine Auswertung der Zwischenergebnisse handelt, können sich diese noch angleichen. Ebenfalls kann bei der Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden, dass sie ohne Angabe trotzdem sportlich aktiv waren.

Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer Fatigue-Symptomatik leichter bis moderater Intensität. Für stärkere Ausprägungen können keine Aussagen getroffen werden.

Insgesamt wurden alle Studienteilnehmer in die Auswertung aufgenommen. Unter diesen können sich aber auch jene befinden, die generell nicht von einer sportlichen Bewegungstherapie profitieren und als non-responder zu bezeichnen sind. Um eine Empfehlung für die optimale Bewegungsform und -intensität zu geben, könnte es ein Anspruch an die vollständige Auswertung der Studie sein mögliche non-responder bei der Auswertung zu filtern.

Probleme Fatigue-Syndrom-Studien Allgemein

Insgesamt weisen Studien, die sich mit dem Fatigue- Syndrom beschäftigen kleine Kollektive auf. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Besonders die geringe oder fehlende finanzielle Unterstützung macht es schwierig große Studien anzulegen. Der Benefit ist beispielsweise für Pharmakonzerne als Sponsoren für Sportstudien als gering anzusehen. Weiterhin ist das Fatigue-Syndrom in der Gesellschaft unterrepräsentiert. Auch Ärzte schätzen die Relevanz der Symptomatik laut einer Studie falsch ein. Die Schmerzen während einer Krebstherapie werden höher eingeschätzt. Studien von 1997, als auch aktuelle von 2016 zeigen in dieser Einschätzung keinen großen Unterschied. In einer Zeitspanne von fast 20 Jahren ist die Erkrankung trotz steigender Fallzahlen nicht mehr ins Bewusstsein gelangt. Auch nur 27% der Onkologen bieten laut einer Studie überhaupt eine Therapiemöglichkeit an.^{20,21}

Fazit

Ein gezieltes Bewegungstraining kann in der Analyse der FatiGO-Studie als Möglichkeit angesehen werden einer Cancer-related Fatigue entgegenzuwirken. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine intensiv gewählte Intensität und ein Krafttraining die meisten signifikanten Senkungen der untersuchten Parameter in dem kurzen Interventionszeitraum von vier Wochen erzielen konnte. Neben einer Senkung der generellen Fatigue, konnten mit einem intensiven Bewegungstraining der Angst- und Depressionscore ebenfalls gesenkt werden.

Durch die Pilotstudie konnte somit die Umsetzbarkeit des Studiendesigns gezeigt werden und weiterführende Ergebnisse werden in der nun laufenden multizentrischen FatiGO-Studie erwartet.

Eine generelle Empfehlung für eine Bewegungsform und Intensität, ohne auf die einzelne Person einzugehen ist mit aktuellem Wissensstand nicht zu empfehlen. Es muss stets auf die individuelle Person mit dem jeweiligen Gesundheits- und Trainingszustand, persönlichen Zielen und dem aktuellen Körperbefinden eingegangen werden. Entscheidend ist hier auch ein Check-up beim behandelnden Arzt, sowie eine professionelle Trainingsplanung und -steuerung.

In der FatiGO-Studie wurden die kurzfristigen positiven Auswirkungen einer Bewegungstherapie dargelegt. Es können keine Aussagen darüber getroffen werden wie lange die positiven Effekte fortwirken und welche langfristigen Veränderungen mit einer fortführenden gezielten Bewegungstherapie möglich sind. Dies könnte entscheidend für die Umsetzung im Zeitverlauf der Nachsorge und die finanzielle Machbarkeit sein und sollte in weiteren Studien geprüft werden.

Ein großer Anspruch an zukünftige Studien gilt Verfahren zu entwickeln, um Betroffene zu filtern, die nicht von einer Bewegungstherapie profitieren. Regelmäßiges Bewegungstraining kann zwar zu einer Verbesserung der Symptomatik führen, es gilt jedoch Jene möglichst frühzeitig zu filtern, die nicht von einer Intervention profitieren und sich möglicherweise in ihrer Symptomatik verschlechtern. Dies herauszufinden kann für einen Untersucher eine große Herausforderung darstellen und ist nicht immer möglich. Entscheidend ist eine engmaschige Betreuung mit verschiedenen Messmethoden einerseits, andererseits besonders das persönliche Empfinden der einzelnen Person. Hierfür hat sich in der Studiendurchführung besonders der Einsatz von qualifiziertem Fachpersonal bewährt. Somit ist die Empfehlung in zukünftigen Studien ein supervidiertes Bewegungstraining in Fachzentren durchzuführen. Dies sollte für die praktische Umsetzung mindestens beim Neustart eines Bewegungstrainings Anwendung finden und die weitere Notwendigkeit, besonders in Hinblick auf

die personelle und finanzielle Machbarkeit geprüft werden. Der Fokus sollte besonders auf der Vermittlung von Grundkenntnissen und der richtigen Ausführung liegen, um die eigenständige Umsetzung und Weiterführung von Bewegung zu fördern und die Integrität in den Alltag zu etablieren.

Gerade weil das Cancer related Fatigue-Syndrom so häufig auftritt und viel zu selten diagnostiziert wird, sollte das medizinische Personal, besonders in der Onkologie daraufhin geschult werden, ob CrF bei einem Krebspatienten eine Rolle spielen könnte. Nicht nur während der Krebstherapie, auch in der Nachsorge und darüber hinaus sollten standardisierte Screening-Methoden eingeführt werden, um möglichst viele Patienten zu erfassen und frühzeitig eine optimale, auf den Patienten abgestimmte Therapie einzuleiten. Hier müssen neben weiteren Therapiemöglichkeiten auch die Screening-Methoden noch deutlich ausgebaut und spezifiziert werden, um eine Routine zu erreichen. Es muss eine gut funktionierende interdisziplinäre und multidimensionale Zusammenarbeit erreicht werden.

Da nahezu jeder Krebsbetroffene eine CrF-Symptomatik entwickelt, ist es ein großer Anspruch Krebspatienten bereits bei Diagnosestellung einem multidimensionalen Therapiekonzept in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Ärzten und Bewegungstherapeuten zu integrieren, um die Entstehung von Folgen einer Krebserkrankung und -therapie zu reduzieren oder gar zu verhindern. Besonders im Hinblick darauf, dass chronische Erkrankungen jährlich hohe Kosten im Gesundheitssystem verursachen und CrF-Betroffene auf Grund der Symptomatik häufig nicht, oder nur in reduzierter Stundenzahl an ihren Arbeitsplatz zurückkehren können, was ebenfalls erhebliche wirtschaftliche Folgen mit sich bringt.

Ich komme zum Entschluss, dass das Fatigue-Syndrom in all seinen Ausprägungen und Formen in allen Bereichen mehr erforscht werden muss, um den Betroffenen zumindest einige Möglichkeiten aufzuführen, um eine individuell bessere Lebensqualität zu erreichen.

6. Literaturverzeichnis

1. (20.12.2019) WHO WAcshgiftdfc-A-c-f-sp. All cancers fact sheet. 2018.
2. Koch-Institut R, e.V. GdKiD. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
3. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut %J Gesundheitsberichterstattung-Hefte; 2016.
4. Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome: a rehabilitation approach. *Cancer* 2001; **92**(4 Suppl): 988-97.
5. Saligan LN, Olson K, Filler K, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer* 2015; **23**(8): 2461-78.
6. Weis J. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; **11**(4): 441-6.
7. Wang T, Yin J, Miller AH, Xiao C. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. *Brain Behav Immun* 2017; **62**: 230-44.
8. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13**(8): 1012-39.
9. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; **12** Suppl 1: 4-10.
10. Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support Care Cancer* 2008; **16**(7): 791-801.
11. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; **18**(4): 743-53.
12. Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; **10**(4): 245-55.
13. Mitchell SA. Cancer-related fatigue: state of the science. *PM R* 2010; **2**(5): 364-83.
14. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr* 2017; **5**: 121.
15. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. *Mil Med* 2015; **180**(7): 721-3.
16. (02.01.2021) BfAuMBiAdBfGBuBdAIdKfFdKiGK. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 18. September 2020. Köln.
17. Jason LA, Corradi K, Torres-Harding S, Taylor RR, King C. Chronic fatigue syndrome: the need for subtypes. *Neuropsychol Rev* 2005; **15**(1): 29-58.
18. Solomayer EF, Feuerer M, Bai L, et al. Influence of adjuvant hormone therapy and chemotherapy on the immune system analysed in the bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; **9**(1): 174-80.
19. Arastéh K. Innere Medizin: Thieme; 2013.
20. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997; **34**(3 Suppl 2): 4-12.
21. Williams LA, Bohac C, Hunter S, Cella D. Patient and health care provider perceptions of cancer-related fatigue and pain. *Support Care Cancer* 2016; **24**(10): 4357-63.
22. Wang XS, Woodruff JF. Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecol Oncol* 2015; **136**(3): 446-52.
23. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; **362**(9384): 640-50.

24. Banipal RPS, Singh H, Singh B. Assessment of Cancer-related Fatigue among Cancer Patients Receiving Various Therapies: A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Palliat Care* 2017; **23**(2): 207-11.
25. Abrahams HJ, Gielissen MF, Schmits IC, Verhagen CA, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2016; **27**(6): 965-74.
26. Lee BN, Dantzer R, Langley KE, et al. A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. *Neuroimmunomodulation* 2004; **11**(5): 279-92.
27. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; **92**(6 Suppl): 1684-8.
28. Liu L, Ancoli-Israel S. Sleep Disturbances in Cancer. *Psychiatr Ann* 2008; **38**(9): 627-34.
29. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006; **166**(16): 1756-62.
30. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**(6): 971-82.
31. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; **420**(6917): 860-7.
32. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2006; **14**(3): 201-9.
33. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet* 2017; **26**(R2): R128-R38.
34. Berger AM, Farr L. The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. *Oncol Nurs Forum* 1999; **26**(10): 1663-71.
35. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000; **14**(11A): 151-61.
36. Rintelen H, Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. Physiologie: Elsevier Health Sciences Germany; 2015.
37. Caufriez A, Moreno-Reyes R, Leproult R, Vertongen F, Van Cauter E, Copinschi G. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; **282**(5): E1147-53.
38. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002; **64**(4): 604-11.
39. al-Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2001; **2**(3): 186-97.
40. McMillan EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; **36**(6): 892-903.
41. Stobaus N, Muller MJ, Kupferling S, Schulzke JD, Norman K. Low Recent Protein Intake Predicts Cancer-Related Fatigue and Increased Mortality in Patients with Advanced Tumor Disease Undergoing Chemotherapy. *Nutr Cancer* 2015; **67**(5): 818-24.
42. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fossa SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2010; **4**(4): 405-14.
43. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; **40**(15): 2293-306.
44. Prochaska MT, Newcomb R, Block G, Park B, Meltzer DO. Association Between Anemia and Fatigue in Hospitalized Patients: Does the Measure of Anemia Matter? *J Hosp Med* 2017; **12**(11): 898-904.
45. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. Duale Reihe Innere Medizin: Thieme; 2012.
46. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med* 2010; **8**: 93.

47. Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care* 2014; **31**(5): 562-75.
48. Magnusson K, Moller A, Ekman T, Wallgren A. A qualitative study to explore the experience of fatigue in cancer patients. *Eur J Cancer Care* 1999; **8**(4): 224-32.
49. Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; **109**(9): 161-71; quiz 72.
50. Pati AK, Parganiha A, Kar A, Soni R, Roy S, Choudhary V. Alterations of the characteristics of the circadian rest-activity rhythm of cancer in-patients. *Chronobiol Int* 2007; **24**(6): 1179-97.
51. Stepanski EJ, Walker MS, Schwartzberg LS, Blakely LJ, Ong JC, Houts AC. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. *J Clin Sleep Med* 2009; **5**(2): 132-6.
52. Miaskowski C, Lee KA. Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1999; **17**(5): 320-32.
53. Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer* 2014; **120**(3): 425-32.
54. Bultmann U, Kant IJ, Schroer CA, Kasl SV. The relationship between psychosocial work characteristics and fatigue and psychological distress. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; **75**(4): 259-66.
55. Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL, Perez-Quilis C, Gomez-Cabrera MC, Pallardo FV, Lippi G. Physical Exercise as an Epigenetic Modulator: Eustress, the "Positive Stress" as an Effector of Gene Expression. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2012; **26**(12): 3469-72.
56. Shen J, Barbera J, Shapiro CM. Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Med Rev* 2006; **10**(1): 63-76.
57. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; **11**(10): 597-609.
58. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004; **91**(5): 822-8.
59. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; **69** Suppl 2: 2-7.
60. Visser MR, Smets EM. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *Support Care Cancer* 1998; **6**(2): 101-8.
61. Häckel A. Schlafstörungen häufig Teil anderer neurologischer Erkrankungen. *InFo Neurologie & Psychiatrie* 2018; **20**(4): 47-8.
62. Jacobsen PB. Assessment of Fatigue in Cancer Patients. *JNCI Monographs* 2004; **2004**(32): 93-7.
63. Hasson D, Arnetz B. Validation and Findings Comparing VAS vs. Likert Scales for Psychosocial Measurements. *International Electronic Journal of Health Education* 2005; **8**.
64. Hauser K, Walsh D. Visual analogue scales and assessment of quality of life in cancer. *J Support Oncol* 2008; **6**(6): 277-82.
65. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2015; **13**(8): 1012-39.
66. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; **39**(3): 315-25.
67. Schwartz AH. Validity of cancer-related fatigue instruments. *Pharmacotherapy* 2002; **22**(11): 1433-41.
68. Morrow GR, Shelke AR, Roscoe JA, Hickok JT, Mustian K. Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest* 2005; **23**(3): 229-39.
69. Spelten ER, Verbeek JH, Uitterhoeve AL, et al. Cancer, fatigue and the return of patients to work-a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2003; **39**(11): 1562-7.
70. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; **32**(17): 1840-50.

71. Glaeske G. Medikamentenabhängigkeit: Die verheimlichte Sucht. *PiD* 2012; **13**(04): 39-43.
72. Tomlinson D, Robinson PD, Oberoi S, et al. Pharmacologic interventions for fatigue in cancer and transplantation: a meta-analysis. *Curr Oncol* 2018; **25**(2): e152-e67.
73. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med* 2006; **119**(2): 167 e23-30.
74. Yennurajalingam S, Bruera E. Review of clinical trials of pharmacologic interventions for cancer-related fatigue: focus on psychostimulants and steroids. *Cancer J* 2014; **20**(5): 319-24.
75. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; **26**(4): 303-11.
76. Hellbom M, Bergelt C, Bergenmar M, et al. Cancer rehabilitation: A Nordic and European perspective. *Acta Oncol* 2011; **50**(2): 179-86.
77. Grunfeld EA, Rixon L, Eaton E, Cooper AF. The organisational perspective on the return to work of employees following treatment for cancer. *J Occup Rehabil* 2008; **18**(4): 381-8.
78. Cooper AF, Hankins M, Rixon L, Eaton E, Grunfeld EA. Distinct work-related, clinical and psychological factors predict return to work following treatment in four different cancer types. *Psychooncology* 2013; **22**(3): 659-67.
79. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; **62**(4): 243-74.
80. Weißenborn A, Bakhiya N, Demuth I, et al. Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in Nahrungsergänzungsmitteln. *Journal of Consumer Protection and Food Safety* 2018; **13**(1): 25-39.
81. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med* 2019; **8**(8).
82. Bruggeman AR, Kamal AH, LeBlanc TW, Ma JD, Baracos VE, Roeland EJ. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. *J Oncol Pract* 2016; **12**(11): 1163-71.
83. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; **36**(1): 11-48.
84. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD007176.
85. Guest DD, Evans EM, Rogers LQ. Diet components associated with perceived fatigue in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013; **22**(1): 51-9.
86. Sawka MN, Cheuvront SN, Carter R, 3rd. Human water needs. *Nutr Rev* 2005; **63**(6 Pt 2): S30-9.
87. Ahmed T, Raza SH, Maryam A, et al. Ginsenoside Rb1 as a neuroprotective agent: A review. *Brain Research Bulletin* 2016; **125**: 30-43.
88. Kang S, Min H. Ginseng, the 'Immunity Boost': The Effects of Panax ginseng on Immune System. *J Ginseng Res* 2012; **36**(4): 354-68.
89. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**(16): 1230-8.
90. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res* 2007; **12**(3): 103-19.
91. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. *Viscum album* L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; **28**: 79.
92. Freudling M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review : Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; **145**(4): 927-39.
93. Fisone G, Borgkvist A, Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 2004; **61**(7-8): 857-72.
94. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res* 2012; **36**(5): 427-40.

95. Given C, Given B, Rahbar M, et al. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; **22**(3): 507-16.
96. Poppe C, Petrovic M, Vogelaers D, Crombez G. Cognitive behavior therapy in patients with chronic fatigue syndrome: The role of illness acceptance and neuroticism. *Journal of Psychosomatic Research* 2013; **74**(5): 367-72.
97. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, Hollinghurst S, Gregory A. Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technol Assess* 2006; **10**(37): iii-iv, ix-x, 1-121.
98. Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, et al. Sleep/Wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography. *J Clin Oncol* 2008; **26**(15): 2464-72.
99. Lee K, Cho M, Miaskowski C, Dodd M. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. *Sleep Med Rev* 2004; **8**(3): 199-212.
100. Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res* 2000; **6**(8): 3038-45.
101. Choi TY, Kim JI, Lim HJ, Lee MS. Acupuncture for Managing Cancer-Related Insomnia: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Integr Cancer Ther* 2017; **16**(2): 135-46.
102. Buffart LM, van Uffelen JGZ, Riphagen II, et al. Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bmc Cancer* 2012; **12**.
103. Schüle K, Deimel H. Gesundheitssport und Sporttherapie – eine begriffliche Klärung. *Gesundheitssport und Sporttherapie* 1990; **1**: 3-.
104. Herweg C, Baumann FT. Bewegungstherapie und Sport bei Krebs: Leitfaden für die Praxis ; mit 22 Tabellen: Dt. Ärzte-Verlag; 2008.
105. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015; **39**: S46-S55.
106. Malm C, Jakobsson J, Isaksson A. Physical Activity and Sports-Real Health Benefits: A Review with Insight into the Public Health of Sweden. *Sports (Basel)* 2019; **7**(5).
107. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* 2016; **77**: 42-51.
108. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005; **35**(9): 779-830.
109. Fröhlich M, Kemmler W. Kraft und Krafttraining im Sport. In: Güllich A, Krüger M, eds. Bewegung, Training, Leistung und Gesundheit: Handbuch Sport und Sportwissenschaft. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019: 1-20.
110. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Res Bull* 2016; **125**: 19-29.
111. Lüllmann-Rauch R. Histologie: Thieme; 2009.
112. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes Obes Metab* 2011; **13**(12): 1063-72.
113. Holt NL, Neely KC, Slater LG, et al. A grounded theory of positive youth development through sport based on results from a qualitative meta-study. *Int Rev Sport Exerc Psychol* 2017; **10**(1): 1-49.
114. Sprouse-Blum AS, Smith G, Sugai D, Parsa FD. Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Med J* 2010; **69**(3): 70-1.
115. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med* 1997; **24**(1): 8-16.
116. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2004; **36**(4): 674-88.
117. Ratzlaff CR. Good news, bad news: sports matter but occupational and household activity really matter - sport and recreation unlikely to be a panacea for public health. *Br J Sports Med* 2012; **46**(10): 699-701.

118. Poort H, Verhagen CA, Peters ME, et al. Study protocol of the TIREd study: a randomised controlled trial comparing either graded exercise therapy for severe fatigue or cognitive behaviour therapy with usual care in patients with incurable cancer. *BMC Cancer* 2017; **17**(1): 81.
119. Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2015; **13**: 121.
120. Schmitz KH. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors (vol 42, pg 1409, 2010). *Med Sci Sport Exer* 2011; **43**(1): 195-.
121. Dieli-Conwright CM, Orozco BZ. Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015; **7**: 353-62.
122. Paul L, Wood L, Behan WM, Maclaren WM. Demonstration of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. *Eur J Neurol* 1999; **6**(1): 63-9.
123. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Eur J Clin Invest* 2012; **42**(2): 186-94.
124. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; **3**(7): 961-8.
125. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-Related Fatigue: A Systematic and Meta-Analytic Review of Non-Pharmacological Therapies for Cancer Patients (vol 134, pg 700, 2008). *Psychological Bulletin* 2009; **135**(1): 172-.
126. Castell BD, Kazantzis N, Moss-Morris RE. Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome: A Meta-Analysis. *Clin Psychol-Sci Pr* 2011; **18**(4): 311-24.
127. van Weert E, Hoekstra-Weebers J, Grol B, et al. A multidimensional cancer rehabilitation program for cancer survivors: effectiveness on health-related quality of life. *J Psychosom Res* 2005; **58**(6): 485-96.
128. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD006145.
129. Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, Kohli S, Fiscella K, Palesh OG, Morrow GR. Assessment of cancer-related fatigue: implications for clinical diagnosis and treatment. *Oncologist* 2007; **12** Suppl 1: 11-21.
130. Lee KA, Hicks G, Nino-Murcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res* 1991; **36**(3): 291-8.
131. Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 1996; **73**(2): 241-5.
132. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. [Freiburg Questionnaire of physical activity--development, evaluation and application]. *Soz Präventivmed* 1999; **44**(2): 55-64.
133. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; **67**(6): 361-70.
134. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002; **52**(2): 69-77.
135. Hinz A, Brahler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res* 2011; **71**(2): 74-8.
136. Borg GAV. Psychophysical Bases of Perceived Exertion. *Med Sci Sport Exer* 1982; **14**(5): 377-81.
137. Semper H, Kühnelt P, Seipp P. [Cardiopulmonary Exercise Testing-Step by Step]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; **144**(1): 39-45.
138. Dumitrescu D, Greiwing A, Hager A, et al. Kursbuch Spiroergometrie. In: Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J, editors. Technik und Befundung verständlich gemacht. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
139. Semper H, Kühnelt P, Seipp P. [Cardiopulmonary Exercise Testing-Step by Step]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; **144**(1): 39-45.

140. Scribbans TD, Vecsey S, Hankinson PB, Foster WS, Gurd BJ. The Effect of Training Intensity on VO₂max in Young Healthy Adults: A Meta-Regression and Meta-Analysis. *Int J Exerc Sci* 2016; **9**(2): 230-47.
141. Breuer HW. Spiroergometrie - Vorschläge zur Standardisierung und Interpretation. *Pneumologie* 2004; **58**: 553-65.
142. Myers J, Kaminsky LA, Lima R, Christle JW, Ashley E, Arena R. A Reference Equation for Normal Standards for VO₂ Max: Analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). *Prog Cardiovasc Dis* 2017; **60**(1): 21-9.
143. Seo DI, Kim E, Fahs CA, et al. Reliability of the one-repetition maximum test based on muscle group and gender. *J Sports Sci Med* 2012; **11**(2): 221-5.
144. Eston R, Evans HJ. The validity of submaximal ratings of perceived exertion to predict one repetition maximum. *J Sports Sci Med* 2009; **8**(4): 567-73.
145. Hox JJ, Moerbeek M, van de Schoot R. Multilevel Analysis: Techniques and Applications: Routledge; 2017.
146. Heck R, Thomas S, Tabata L. Multilevel and longitudinal modeling with IBM SPSS. *Multilevel and Longitudinal Modeling with IBM SPSS* 2011: 1-343.
147. Kwok OM, Underhill AT, Berry JW, Luo W, Elliott TR, Yoon M. Analyzing Longitudinal Data with Multilevel Models: An Example with Individuals Living with Lower Extremity Intra-articular Fractures. *Rehabil Psychol* 2008; **53**(3): 370-86.
148. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: Clinical versus statistical significance. *Perspectives in clinical research* 2015; **6**(3): 169-70.
149. Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 1998; **30**(4): 475-8.
150. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; **22**(3): 208-21.
151. Pageaux B, Lepers R. The effects of mental fatigue on sport-related performance. *Prog Brain Res* 2018; **240**: 291-315.
152. Cunha GS, Ribeiro JL, Oliveira AR. [Levels of beta-endorphin in response to exercise and overtraining]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; **52**(4): 589-98.
153. Saanijoki T, Tuominen L, Tuulari JJ, et al. Opioid Release after High-Intensity Interval Training in Healthy Human Subjects. *Neuropsychopharmacology* 2018; **43**(2): 246-54.
154. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **4**(4): Cd003200.
155. Scharhag-Rosenberger F, Kuehl R, Klassen O, et al. Exercise training intensity prescription in breast cancer survivors: validity of current practice and specific recommendations. *J Cancer Surviv* 2015; **9**(4): 612-9.
156. Klika RJ, Callahan KE, Drum SN. Individualized 12-week exercise training programs enhance aerobic capacity of cancer survivors. *Phys Sportsmed* 2009; **37**(3): 68-77.
157. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Exercise training manages cardiopulmonary function and fatigue during and following cancer treatment in male cancer survivors. *Integr Cancer Ther* 2007; **6**(3): 235-41.
158. Bouchard C, Sarzynski MA, Rice TK, et al. Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol (1985)* 2011; **110**(5): 1160-70.
159. Bacon AP, Carter RE, Ogle EA, Joyner MJ. VO₂max trainability and high intensity interval training in humans: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**(9): e73182.
160. Spring H. Theorie und Praxis der Trainingstherapie: Beweglichkeit, Kraft, Ausdauer, Koordination ; 29 Tabellen: Thieme; 2008.
161. Romito F, Montanaro R, Corvasce C, Di Bisceglie M, Mattioli V. Is cancer-related fatigue more strongly correlated to haematological or to psychological factors in cancer patients? *Support Care Cancer* 2008; **16**(8): 943-6.

162. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry* 2018; **75**(6): 566-76.
163. Trivedi MH, Greer TL, Church TS, et al. Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. *The Journal of clinical psychiatry* 2011; **72**(5): 677-84.
164. Hardoerfer K, Jentschke E. Effect of Yoga Therapy on Symptoms of Anxiety in Cancer Patients. *Oncol Res Treat* 2018; **41**(9): 526-32.
165. Buffart LM, van Uffelen JG, Riphagen, II, et al. Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012; **12**: 559.
166. Ma Y, He B, Jiang M, et al. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2020; **111**: 103707.
167. Singer S, Kuhnt S, Zwerenz R, et al. Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *Br J Cancer* 2011; **105**(3): 445-51.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht Einflüsse auf die CrF-Entstehung; Eigene Darstellung.....	20
Abbildung 2 Übersicht möglicher Therapieansätze zur Reduktion der CrF- Symptomatik; Eigene Darstellung	28
Abbildung 3 Studienübersicht der FatiGO-Studie; Eigene Darstellung	42
Abbildung 4 Übersicht über die Messzeitpunkte; Eigene Darstellung.....	53
Abbildung 5 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben	59
Abbildung 6 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben.....	60
Abbildung 7 MFI-20- Physical fatigue – Einfluss auf das körperliche Fatigueempfinden Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben	63
Abbildung 8 MFI-20-Physical fatigue – Einfluss auf das körperliche Fatigue- Empfinden Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben.....	65
Abbildung 9 MFI-20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen der Mittelwerte nach Form; Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben	66
Abbildung 10 MFI-20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben.....	67
Abbildung 11 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig; Signifikanzen sind angegeben	69
Abbildung 12 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation Verlauf der Mittelwertdifferenzen über die Zeitpunkte zur Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig; Signifikanzen sind angegeben.....	70
Abbildung 13 NRS – Mittelwertverlauf vor (v) und nach (n) einer Trainingseinheit (TE) aufgebrochen nach Form; unabhängig von der Intensität.....	73
Abbildung 14 NRS – Vergleich der Mittelwerte der Krafttrainingsgruppen (moderat und intensiv) vor und nach einer TE.....	74
Abbildung 15 NRS – Vergleich der Mittelwerte der Ausdauertrainingsgruppen (moderat und intensiv) vor und nach einer TE.....	74
Abbildung 16 NRS - Vergleich Mittelwerte der moderaten Intensitätsgruppen (Ausdauer- und Krafttraining) vor und nach einer TE	75
Abbildung 17 NRS – Vergleich der Mittelwerte der intensiven Intensitätsgruppen (Ausdauer- und Krafttraining) vor und nach einer TE	75

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht eindimensionaler und multidimensionaler Messinstrumente der CrF-Symptomatik; Eigene Darstellung	25
Tabelle 2 Spezifizierung der Bewegungstherapie; Eigene Darstellung	45
Tabelle 3 Gruppeneinteilung Probandenkollektiv nach Form und Intensität	56
Tabelle 4 Aufteilung Probandenkollektiv nach Form und Geschlecht; Intensitätsunabhängig Spaltenweise Berechnung der Prozentwerte.....	57
Tabelle 5 Aufteilung Probandenkollektiv nach Intensität und Geschlecht; Formunabhängig Spaltenweise Berechnung der Prozentwerte.....	57
Tabelle 6 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig.....	58
Tabelle 7 MFI-20 -General fatigue – Einfluss auf das allgemeine Fatigueempfinden Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig	60
Tabelle 8 MFI-20 -Mental fatigue – Einfluss auf die mentale Fatigue Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig.....	61
Tabelle 9 MFI-20- Mental fatigue – Einfluss auf die mentale Fatigue Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig	62
Tabelle 10 MFI-20- Physical fatigue – Einfluss auf das körperliche Fatigueempfinden Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig.....	63
Tabelle 11 MFI-20- Physical fatigue –Einfluss auf das körperliche Fatigueempfinden Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig	64
Tabelle 12 MFI 20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig.....	66
Tabelle 13 MFI-20- Reduced activity – Einfluss auf die reduzierte Aktivität Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig	67
Tabelle 14 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig.....	68
Tabelle 15 MFI-20- Reduced motivation – Einfluss auf die reduzierte Motivation Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig	69
Tabelle 16 V02max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form und Intensität....	71
Tabelle 17 V02max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig	71
Tabelle 18 V02max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Zeitpunkte mit der Baseline aufgebrochen nach Form; Intensitätsunabhängig.....	72

Tabelle 19 VO2max – Effekte auf die maximale Sauerstoffaufnahme Entwicklung der Mittelwerte nach Form und Intensität	72
Tabelle 20 HADS_Gesamt – Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Posttestung mit der Baseline aufgebrochen nach Intensität; Formunabhängig	76
Tabelle 21 HADS_Gesamt – Paarweise Vergleiche der geschätzten Randmittel der Posttestung mit der Baseline aufgebrochen nach Form und Intensität	77

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Siebert S, Kollikowski A, Minto CA, Byrtus F, Lesnik J, Weis J, Horneber M, Bloch W, Baumann FT, Salchow J. A randomized, controlled pilot study to evaluate the immediate effect of targeted exercise therapy on cancer-related fatigue in cancer survivors - the FatiGO study. *Oncol Res Treat.* 2022 Jul 18. doi: 10.1159/000525705. Epub ahead of print. PMID: 35850110.