

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin  
der Deutschen Sporthochschule Köln  
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin  
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

**Auswirkung einer Sportintervention auf die körperliche Fitness und  
Lebensqualität von Patienten mit malignen hämatologischen  
Erkrankungen (AML, ALL, NHL) unter stationärer Hochdosis-  
Chemotherapie: Eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie**

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

vorgelegt von  
Daniel Christian van Voorthuizen  
aus Gießen

promoviert am  
28. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch  
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. Sportwiss. F. T. Baumann

## **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 geistigen Herstellung 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 in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden durch das Studienteam, dem ich angehörte, unter Leitung von Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer und Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Elter erhoben. Die Daten wurden von mir selbst 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.

Köln, den 28.06.2022

Unterschrift:

*Daniel van Voorhuizen*

## Danksagungen

Zuallererst möchte ich mich bei meinen Eltern, Caroline und Christian, und bei meinen Großeltern, Leni und Chris, bedanken, die mir die Aufnahme des Medizinstudiums ermöglicht haben und mir immer unterstützend zur Seite standen und stehen. Dies ist nicht selbstverständlich und ich bin euch sehr dankbar.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Leonie, die mich während der gesamten Promotion motiviert und unterstützt hat. Danke, dass du immer für mich da bist und mein Leben so schön machst.

Ebenfalls möchte ich mich bei dem gesamten Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch für die Ermöglichung und Betreuung der Promotion bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer für die sehr gute Betreuung während meiner gesamten Promotion. Dies ist keine Selbstverständlichkeit und ich bin dir sehr dankbar dafür.

Danken möchte ich außerdem meinen Freunden, die mich mein ganzes Studium und auch diese Promotion begleitet haben. Insbesondere möchte ich mich in Zusammenhang mit dieser Promotion bei Kathrin, Laura und Manuel bedanken. Ihr seid die Besten.

Für Caroline und Christian

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1	<b>Wissenschaftlicher Hintergrund .....</b>	<b>11</b>
1.1.1	Maligne hämatologische Erkrankungen .....	11
1.1.2	Körperliche Fitness.....	14
1.1.3	Lebensqualität .....	17
1.1.4	Sportinterventionen bei Krebspatienten unter Chemotherapie .....	20
1.2	<b>Fragestellungen .....</b>	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>Material &amp; Methoden.....</b>	<b>27</b>
2.1	<b>Studienbeschreibung .....</b>	<b>27</b>
2.2	<b>Probanden .....</b>	<b>28</b>
2.2.1	Einschlusskriterien .....	28
2.2.2	Ausschlusskriterien .....	28
2.2.3	Abbruchkriterien .....	29
2.2.4	Randomisierung .....	29
2.2.5	Studiengruppen-Charakterisierung .....	29
2.3	<b>Interventionen .....</b>	<b>31</b>
2.3.1	Trainingsalgorithmus .....	31
2.3.2	Fahrradergometertraining.....	31
2.3.3	Mobilisationstraining.....	32
2.3.4	Mentales Training.....	32
2.4	<b>Geräte und Software .....</b>	<b>32</b>
2.4.1	Geräte .....	32
2.4.2	Software .....	33
2.5	<b>Datenerhebung .....</b>	<b>33</b>
2.5.1	Leistungsdiagnostik.....	33
2.5.2	EORTC QLQ-C30 .....	34
2.5.3	Fehlende Werte.....	36
2.6	<b>Statistik.....</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1	<b>Baseline Charakteristika.....</b>	<b>38</b>
3.2	<b>Leistungsdiagnostik und Interventionen .....</b>	<b>40</b>
3.3	<b>EORTC QLQ-C30 und Interventionen .....</b>	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>50</b>
4.1	<b>Ausblick &amp; Fazit.....</b>	<b>55</b>

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>65</b>

# 1 Einleitung

Jede zwölfte Krebsdiagnose in Deutschland ist eine maligne hämatologische Erkrankung, was in etwa 42.000 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht (Robert-Koch-Institut, 2019). Es handelt sich um Tumore der myeloischen oder lymphatischen Zellreihe, welche das Blut, das Knochenmark, die Lymphknoten und auch andere Organe betreffen können. Dazu zählen Leukämien, maligne Lymphome, chronische myeloproliferative Erkrankungen und myelodysplastische Syndrome (Herold, 2018).

Bereits kurz nach Diagnosestellung beginnen die Patienten im Regelfall mit einer aggressiven Hochdosis-Chemotherapie, welche aus mehreren Zyklen besteht. Der erste Zyklus, die Induktionschemotherapie, stellt für die Patienten typischerweise die stärkste körperliche und psychische Belastung dar (Alibhai et al., 2012). Die Patienten leiden aufgrund der Toxizität der verabreichten Medikamente unter zahlreichen Nebenwirkungen der Chemotherapie. Insbesondere die ausgeprägte Myelosuppression, welche meist mit einer Leukozytopenie und Anämie einhergeht, führt bei den Patienten zu einer deutlich erhöhten Infektanfälligkeit und einem allgemeinen Schwächegefühl. Infolgedessen rücken sportliche Betätigungen häufig in den Hintergrund, was die Abnahme der körperlichen Fitness der Patienten weiter verstärkt (Zhou et al., 2016).

Des Weiteren leiden viele Patienten unter Chemotherapie an kognitiven Funktionseinschränkungen und an Fatigue, einem krankhaften Ermüdungszustand. In einer Studie mit Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) konnte gezeigt werden, dass über 90% der Probanden an Fatigue litten (Alibhai et al., 2012). Zudem leiden in etwa 75% der Patienten unter kognitiven Funktionseinschränkungen, wie Konzentrations- und Erinnerungsstörungen (Zimmer et al., 2016). Fatigue, kognitive Funktionseinschränkungen und abnehmende körperliche Fitness werden mit einer Verringerung der Lebensqualität der Patienten assoziiert (Alibhai et al., 2012; Bryant et al., 2017).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein Verzicht oder eine Verringerung der sportlichen Aktivität der Patienten während der Chemotherapiezyklen zu einer Verschlechterung des physischen und psychischen Wohlbefindens geführt haben (Alibhai et al., 2012; Bryant et al., 2017; Zhou et al., 2016). Dementsprechend konnte in weiteren Studien aufgezeigt werden, dass eine Sportintervention während der Zyklen Verschlechterungen der körperlichen Fitness und Lebensqualität entgegenwirken, oder diese gar vorbeugen könne (Chang et al., 2008; K. S. Courneya et al., 2007; Klepin et al., 2011). Die bisherige Forschung im Bereich Krebstherapie und Sportinterventionen konzentriert sich jedoch vor allem auf Brust-, Prostata- und kolorektalen Krebs. Für diese Krebsarten gibt es bereits klare Empfehlungen zu Art und Umfang von Sportinterventionen (Knips et al., 2019).

Mehrere Studien zu malignen hämatologischen Erkrankungen, die sich meist auf AML-Patienten fokussieren, konnten bereits zeigen, dass die Machbarkeit und Sicherheit einer Sportintervention bei diesem Patientenkollektiv grundsätzlich gewährleistet ist (Alibhai et al., 2015; Alibhai et al., 2012; Battaglini et al., 2009; Chang et al., 2008). Zudem konnte ein positiver Trend in Bezug auf die körperliche Fitness und Lebensqualität festgestellt werden (Alibhai et al., 2015; Battaglini et al., 2009; Klepin et al., 2011; Zhou et al., 2016). Teilweise konnten im Bereich der körperlichen Fitness bereits signifikante Verbesserungen für die körperliche Ausdauer (Alibhai et al., 2012; Battaglini et al., 2009) und die Muskelkraft (Zhou et al., 2016) nachgewiesen werden.

Die Aussagekraft der bisherigen Studien im Bereich der malignen hämatologischen Erkrankungen zum Thema Sportinterventionen während der Chemotherapie ist aufgrund relativ kleiner Stichproben, eines nicht-randomisierten kontrollierten Studiendesigns oder eines nicht den Erkrankungen entsprechenden Altersdurchschnittes jedoch meist limitiert (Knips et al., 2019). Zudem fehlen placebo-kontrollierte Studien, welche eindeutig darstellen, dass sich die körperliche Fitness und Lebensqualität tatsächlich aufgrund der Sportinterventionen und nicht aufgrund von psychosozialen Effekten verbessert haben (Steindorf et al., 2014).

Daher wurde in dieser Studie ein randomisiertes placebo-kontrolliertes Studiendesign mit drei Studiengruppen (Versuchsgruppe, Placebo-Kontrollgruppe, Kontrollgruppe) und einer vergleichsweise großen Stichprobe (n = 70, Aufteilung 23:23:24) gewählt. Lediglich das Durchschnittsalter der Probanden zu Studienbeginn lag, wie auch in bisherigen Studien, unter dem der Erkrankung entsprechenden Altersdurchschnitt (Robert-Koch-Institut, 2019). Mit den Probanden in der Versuchsgruppe wurde während der Induktionschemotherapie bis zu drei mal wöchentlich je nach körperlicher Verfassung ein durch einen Trainer angeleitetes aerobes Training durchgeführt. Eingeschlossen in die Studie wurden Probanden mit folgenden malignen hämatologischen Erkrankungen: Akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL) und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL).

Mit dieser Studie zum Thema Sportinterventionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen unter Hochdosis-Chemotherapie soll ein relevanter Beitrag zur Forschung in diesem Bereich geleistet werden, und die Auswirkungen einer Sportintervention auf die körperliche Fitness und Lebensqualität im Folgenden genauer untersucht werden. Erstere wurde anhand einer Leistungsdiagnostik in ansteigender Intensität, zweitere wurde mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Aaronson et al., 1993) gemessen. Ziel dieser Doktorarbeit ist es, die Effekte eines aeroben Trainings auf die körperliche Fitness und Lebensqualität darzustellen, und daraus resultierend eine möglichst klare Empfehlung zur Vorteilhaftigkeit einer Integration von Sportinterventionen in das Therapieschema von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen geben zu können.

## **1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund**

### **1.1.1 Maligne hämatologische Erkrankungen**

Maligne hämatologische Erkrankungen nehmen ihren Ursprung vom blutbildenden Knochenmark und lymphatischen Geweben. Diese manifestieren sich als Leukämien (akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL), chronische myeloische Leukämie (CML), chronische lymphatische Leukämie (CLL)), maligne Lymphome (Hodgkin-Lymphom (HL), Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)), chronische myeloproliferative Erkrankungen und myelodysplastische Syndrome (Herold, 2018). Im Folgenden werde ich mich vor allem auf akute Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome beziehen, da diese im Fokus dieser Doktorarbeit stehen.

Patienten, die unter einer akuten Leukämie leiden, zeigen meist eine typische Klinik mit einer Blutungsneigung, erhöhter Infektanfälligkeit und Hautblässe. Der Verdacht einer akuten Leukämie erhärtet sich durch eine Anämie in Verbindung mit einer Zunahme unreifer Leukozyten-Vorstufen, den sogenannten leukämischen Blasten, im Blutbild und der Knochenmarkspunktion. Die Ursache einer akuten Leukämie liegt in einer Entartung einer oder mehrerer proliferationsfähiger Blasten, die sich ungehemmt vermehren (Renz-Polster et al., 2001).

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) werden meist im Rahmen einer Lymphadenopathie erkannt. Zudem leiden die Patienten häufig an extranodalen Manifestationen, wie einer Splenomegalie oder einer Hautbeteiligung mit papulösen Infiltraten und Hautblutungen. Des Weiteren manifestieren sich 30% der NHL zudem auch leukämisch (Herold, 2018). Die Diagnose kann mithilfe der Exstirpation eines verdächtigen Lymphknotens gesichert werden. In der Histologie zeigt sich eine ungehemmte Proliferation der Lymphozyten, die von den B- oder T-Lymphozyten des lymphatischen Gewebes ausgehen. Die Histologie der NHL bestimmt entscheidend die Therapieform und lässt eine Aussage über die Prognose machen. Während niedrigmaligne NHL mit konventioneller Therapie unheilbar sind, sind hochmaligne NHL therapierbar und haben eine bessere Prognose (Renz-Polster et al., 2001).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, machen maligne hämatologische Erkrankungen einen erheblichen Anteil der jährlichen Krebsdiagnosen aus,

etwa 9% in Deutschland. Des Weiteren sind die Überlebensraten meist gering, was unter anderem auch dem hohen durchschnittlichen Diagnosealter geschuldet ist. Die Erkrankungsgipfel bei Leukämien liegen vor allem im hohen Alter, lediglich die ALL hat eine zweigipflige Häufung in Kindheit und hohem Alter. Insgesamt liegt bei Leukämien das durchschnittliche Diagnosealter bei 72 Jahren, das relative 5-Jahres-Überleben bei 58% und das relative 10-Jahres-Überleben bei 48%. Bei AML-Patienten liegt das relative 5-Jahres-Überleben nach Diagnosestellung lediglich bei 21% (Robert-Koch-Institut, 2019).

#### **1.1.1.1 Hochdosis-Chemotherapie**

Die Therapie einer malignen hämatologischen Erkrankung erfolgt nach dem jeweiligen Therapieprotokoll. Die Therapieprotokolle für AML, ALL und hochmaligne NHL (z.B. Burkitt-Lymphome, B-lymphoblastische Lymphome, T-lymphoblastische Lymphome), welche einen kurativen Therapieansatz verfolgen, beinhalten meist eine aggressive Hochdosis-Chemotherapie mit Zytostatika, die bereits kurz nach der Diagnosestellung initiiert wird. Diese besteht typischerweise aus mehreren Chemotherapiezyklen, wofür die Patienten meist stationär aufgenommen werden müssen. Der erste Zyklus, die Induktionstherapie, wird über 4 bis 6 Wochen durchgeführt und zielt auf eine komplette Remission ab. Dies bedeutet nicht eine vollständige Zerstörung aller Tumorzellen, sondern dass diese mit konventionellen Methoden nicht mehr nachgewiesen werden können, was einer Verminderung der Tumorzellen von etwa 99,9% entspricht. Nach einer zwei- bis dreiwöchigen Pause folgt der zweite Zyklus, die Konsolidierungstherapie, welche eine Stabilisierung der erreichten Remission und eine Vernichtung verbleibender Blasten anstrebt. Darauf folgt schließlich eine Erhaltungstherapie über einen längeren Zeitraum von 2 bis 3 Jahren, um die erreichten Therapieziele zu stabilisieren. Im Falle eines Rezidivs folgen je nach Situation weitere Reinduktionstherapien (Alibhai et al., 2012; Herold, 2018; Renz-Polster et al., 2001).

Die im Rahmen der Hochdosis-Chemotherapie verwendeten Zytostatika haben zahlreiche Nebenwirkungen, da neben den Tumorzellen stets auch normale Zellen angegriffen werden. Insbesondere Gewebe mit einem schnellen

Zellumsatz werden von den Zytostatika geschädigt. Die Nebenwirkungen können akut oder mit einem zeitlichen Versatz auftreten (Herold, 2018).

Unter Zytostatikabehandlung kommt es im Knochenmark in der Regel zu einer ausgeprägten Myelosuppression, auch Aplasie genannt. Von allen Zellreihen ist die Granulopoese am stärksten betroffen, was sich in Zusammenhang mit einer gestörten Lymphopoese in einer Leukozytopenie mit Schwächung des körpereigenen Immunsystems und einer deutlich erhöhten Infektanfälligkeit der Patienten äußert. Die erhöhte Gefahr für Infektionen spiegelt sich auch in der hohen Sterblichkeitsrate bei älteren Patienten unter Induktionschemotherapie von 8 bis 15% wider (Alibhai et al., 2012). Zudem führt die verringerte Thrombozytopoese zu einer gestörten Blutgerinnung, welche Blutungen begünstigen kann. Die Störung der Erythrozytopoese bedingt eine Anämie, welche sich vor allem durch einen verschlechterten Allgemeinzustand, Blässe und ein stärkeres Ausmaß der Fatigue-Symptomatik äußert (Chang et al., 2008).

Die Toxizität der Zytostatika, welche im Rahmen der Therapieprotokolle von AML, ALL und hochmalignen NHL zum Einsatz kommen, kann in verschiedenen Organsystemen zu starken Nebenwirkungen führen. Anthrazykline wirken kardiotoxisch und können eine Kardiomyopathie mit irreversibler Herzinsuffizienz als chronischen Spätschaden verursachen. Antimetabolite hingegen wirken hepatotoxisch und können zudem die Entwicklung einer Lungenfibrose begünstigen, während Vincaalkaloide die Entstehung einer Polyneuropathie bedingen können. Ebenso kommt es häufig zu Entzündungen im Verdauungstrakt und der Großteil der Patienten leidet regelmäßig unter Übelkeit und Erbrechen (Herold, 2018).

Die Hochdosis-Chemotherapie verursacht bei vielen Patienten eine ausgeprägte Fatigue-Symptomatik mit allgemeiner Erschöpfung und verminderter Leistungsfähigkeit. Des Weiteren sind der Großteil der Patienten von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen, welche sich in Konzentrations- und Erinnerungsstörungen äußern (Zimmer et al., 2016). Die Krebsdiagnose und die darauf folgende Therapie bedeuten für die Patienten insgesamt starke psychische Belastungen, welche häufig zu Depressionen und Schlafstörungen führen (Noal et al., 2011).

### 1.1.2 Körperliche Fitness

Die körperliche Fitness spielt eine zentrale Rolle in der Gesundheit des Menschen. Die kardiorespiratorische Fitness, die muskuläre Ausdauer, die Muskelkraft, die Körperzusammensetzung und die Beweglichkeit stellen die grundlegenden Bestandteile der gesundheitsbezogenen körperlichen Fitness dar. Die körperliche Fitness lässt sich auf einer Spannweite von niedrig bis hoch beschreiben (Caspersen et al., 1985).

In bisherigen Studien haben sich insbesondere die Muskelkraft und die kardiorespiratorische Fitness als prognostisch wertvolle Prädiktoren für die Gesundheit der Probanden erwiesen (Kluttig et al., 2020). Als grober Indikator für die Muskelkraft kann die Handgreifkraft (Grip Strength) verwendet werden. So konnte in bisherigen Studien gezeigt werden, dass eine niedrige Handkraft zu einer erhöhten allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität führt (Leong et al., 2015; Taekema et al., 2010). Des Weiteren ist das Risiko für die Entwicklung von körperlichen Funktionsbeeinträchtigungen erhöht und Rehabilitationszeit nach Operationen verlängert (Bohannon, 2008). Zudem ist eine verringerte Handgreifkraft bei älteren Patienten mit einer Verringerung der Lebensqualität und Alltagskompetenz assoziiert (Kluttig et al., 2020; Rantanen et al., 2002).

Die kardiorespiratorische Fitness kann mithilfe einer maximalen Ausbelastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer gemessen werden. Den Goldstandard stellt hier eine Spiroergometrie mit Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}$ ) dar (Kluttig et al., 2020). Zudem werden stets die maximale Herzfrequenz ( $HF_{max}$ ) und die maximal erreichte Wattzahl ( $Watt_{max}$ ) erfasst. Die gemessenen Werte, insbesondere  $VO_{2max}$ , haben einen hohen prädiktiven Stellenwert in Bezug auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Pandey et al., 2015), Diabetes (Tarp et al., 2019) und Krebserkrankungen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse zum Thema kardiorespiratorische Fitness und Krebserkrankungen bei Männern zeigen, dass eine hohe kardiorespiratorische Fitness einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung von jeglichen Krebserkrankungen hat und somit potentiell im Rahmen der Krebsprävention genutzt werden könnte (Pozuelo-Carrascosa et al., 2019).

### **1.1.2.1 Körperliche Fitness bei Krebspatienten unter Chemotherapie**

Die Chemotherapie verursacht bei vielen Krebspatienten eine ausgeprägte Fatigue-Symptomatik, welche sich durch ein allgemeines Schwächegefühl, Erschöpfung, Müdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit äußert (Herold, 2018). So leiden bis zu 90% der AML-Patienten (Alibhai et al., 2012) und 60-100% der Lymphom-Patienten (Vermaete et al., 2014) an Fatigue.

Es wird angenommen, dass viele Patienten sich in einem Circulus vitiosus aus Fatigue, geringer körperlicher Betätigung und einer Abnahme der körperlichen Fitness befinden (Vermaete et al., 2014). Um der Fatigue-Symptomatik entgegenzuwirken, schonen sich viele Patienten, halten Bettruhe und vermeiden anstrengende Tätigkeiten, was häufig den ärztlichen Empfehlungen entspricht (Knips et al., 2019; Zhou et al., 2016). Geringe körperliche Betätigung führt jedoch nachgewiesenermaßen zu einer Abnahme der Muskelkraft und der kardiorespiratorischen Fitness, was zu einer verringerten allgemeinen körperlichen Fitness führt (Armstrong et al., 2006; English et al., 2010). Schließlich erscheinen den Patienten gewohnte körperliche Aktivitäten noch anstrengender, was wiederum zu einer Verstärkung der bereits bestehenden Fatigue führt (Ahlberg et al., 2003; Liu et al., 2009).

Die Störung der Erythropoese stellt eine häufige Nebenwirkung der Chemotherapie dar. Bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen besteht diese Störung häufig bereits vor der Therapie im Rahmen ihrer Krebserkrankung und wird durch die Chemotherapie nochmals verstärkt. Typischerweise äußert sich die Störung der Erythropoese in einer Anämie, welche durch einen niedrigen Hämoglobin(Hb)-Wert im Blut in Erscheinung tritt. In einer Studie mit Lymphom-Patienten (HL, NHL) konnte ein signifikanter Abfall des Hb-Wertes und der maximalen Sauerstoffaufnahme im Laufe der Chemotherapie beobachtet werden. Die Korrelation dieser Werte könnte einerseits mit einem verringerten Sauerstofftransport durch den niedrigen Hb-Wert erklärt werden (Vermaete et al., 2014). Andererseits, konnte jedoch auch gezeigt werden, dass eine geringere körperliche Betätigung zu einer verringerten maximalen Sauerstoffaufnahme und damit zu einer Abnahme der kardiorespiratorischen Fitness führt (Armstrong et al., 2006). In einer weiteren Studie mit Krebspatienten konnte zudem aufgezeigt werden, dass eine

Abnahme der kardiorespiratorischen Fitness mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität assoziiert ist (Sinclair et al., 2016).

Im Rahmen einer Krebserkrankung kann es ebenfalls zu einer Abnahme der Muskelkraft kommen. Auf der einen Seite steht die Krebserkrankung selbst im Verdacht zu Muskelschädigungen zu führen. Durch beispielsweise die Ausschüttung von Zytokinen (Tumornekrose-Faktor- $\alpha$ , Interleukin-1, Interleukin-6, Interferon- $\gamma$ ) kann es zu Muskelschädigungen und Funktionsbeeinträchtigungen kommen. Des Weiteren kann im Rahmen der Krebserkrankung eine geringere Proteinsynthese bei gleichzeitig gesteigertem Proteinumsatz zu einer Abnahme der Muskelmasse führen (Schneider et al., 2007).

Auf der anderen Seite könnten die Zytostatika, welche im Rahmen der Chemotherapien zum Einsatz kommen, ursächlich für die verringerte Muskelkraft sein. Doxorubicin, welches unter anderem ein Bestandteil der Hochdosis-Chemotherapieprotokolle von Patienten mit akuten Leukämien und hochmalignen NHL ist, erhöht den oxidativen Stress und die Proteasenaktivierung, was zu Muskelschwäche führen kann. Vincaalkaloide, welche ebenfalls zum Einsatz kommen, haben vor allem einen negativen Effekt auf die distale Muskelkraft, da diese als typische Nebenwirkung eine periphere sensomotorische Neuropathie induzieren können (Vermaete et al., 2014).

Zudem konnte gezeigt werden, dass eine verringerte körperliche Aktivität (durch beispielsweise Bettruhe) eine Abnahme der Muskelmasse und eine Verringerung der Muskelkraft zur Folge hat. Dies trifft insbesondere auf ältere Patienten zu, da diese über ein niedrigeres Regenerationspotenzial verfügen (English et al., 2010).

Insgesamt betrachtet, zeigen die Studienergebnisse, dass die körperliche Fitness vieler Krebspatienten unter Chemotherapie abnimmt. Dies ist teilweise der Erkrankung selbst und teilweise der Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen geschuldet. Eine gute grundlegende körperliche Fitness der Patienten ist mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung verbunden (Jack et al., 2014; Krebs et al., 2018) und sollte deshalb im Rahmen einer Krebserkrankung Beachtung finden.

### **1.1.3 Lebensqualität**

Laut Definition der World Health Organization (WHO) ist Lebensqualität eine subjektive, individuelle Wahrnehmung der eigenen Lebenssituation im kulturellen Kontext und Wertesystem unter Berücksichtigung der persönlichen Ziele, Erwartungen, Ansprüche und Sorgen (WHO, 1997).

Ein besonderer Fokus während der Erhebung der Lebensqualität sollte auf dem Wohlbefinden und der Erfüllung der menschlichen Bedürfnisse liegen (del Rocío Santana-Berlanga et al., 2020). In der Bedürfnispyramide nach Maslow werden physiologische Bedürfnisse, Sicherheitsbedürfnisse, soziale Bedürfnisse, Individualbedürfnisse und das Bedürfnis nach Selbstverwirklichung dargestellt (Maslow, 1943). Je nach individueller Situation können unterschiedliche menschliche Bedürfnisse im Vordergrund stehen, die die wahrgenommene Lebensqualität bestimmen.

Auch im medizinischen Bereich hält das Thema gesundheitsbezogene Lebensqualität zunehmend Einzug in die Forschung. Denn Gesundheit ist nicht nur durch die Abwesenheit von Krankheit definiert, sondern beinhaltet ebenso körperliches, mentales und soziales Wohlbefinden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bringt das Wohlbefinden der Patienten in Relation zu medizinischen Behandlungen (WHO, 1997).

Der Betrachtung der Lebensqualität älterer Patienten wird eine große Bedeutung zugemessen. So ist eine Verringerung der Lebensqualität älterer Patienten mit einer erhöhten Hilfsbedürftigkeit und Mortalität verbunden (del Rocío Santana-Berlanga et al., 2020). Daher ist die Indikationsstellung für eine belastende Behandlung, wie beispielsweise für eine Hochdosis-Chemotherapie bei einer akuten Leukämie, bei älteren Patienten nicht einfach. Viele ältere Patienten bewerten aufgrund der begrenzten Lebenszeit mögliche Verschlechterungen ihrer Lebensqualität äußerst kritisch. Grundsätzlich sollte daher die Lebensqualität des Patienten bei medizinischen Entscheidungen berücksichtigt werden (Bennahum et al., 1997).

Die allgemeine Lebensqualität kann mithilfe verschiedener bewährter Instrumente gemessen werden, dazu zählen: das WHO Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument (WHO, 1998), der EuroQoL (Brooks,

1996), der SF-36 (McHorney et al., 1993) und das Sickness Impact Profile (Bergner et al., 1976).

Des Weiteren gibt es spezifische Fragebögen zur Lebensqualität bei bestimmten Krankheitsbildern. So haben sich in der Onkologie beispielsweise der FACT-G (Cella et al., 1993) und der EORTC QLQ-C30 der EORTC Study Group on Quality of Life (Aaronson et al., 1993) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität onkologischer Patienten bewährt.

#### **1.1.3.1 Lebensqualität bei Krebspatienten unter Chemotherapie**

Die Behandlung der Krebserkrankung in Form einer Chemotherapie bedeutet für die Patienten vielfältige physische und psychische Nebenwirkungen, die deren Lebensqualität negativ beeinflussen können (Salvetti et al., 2020). Des Weiteren bedürfen die Nebenwirkungen zusätzlicher symptomorientierter Behandlungen, um das Wohlbefinden der Patienten adäquat verbessern zu können. Eine gründliche Information der Patienten vor Chemotherapiebeginn über mögliche Nebenwirkungen ist unabdingbar, um möglichen Ängsten und Sorgen der Patienten entgegenwirken zu können. Ein Fehlen ärztlicher Information und Ansprechpartner wird mit einer Verringerung der Lebensqualität der Patienten assoziiert (Jenkins et al., 2001; Jitender et al., 2017).

Im Allgemeinen sind Krebspatienten nach der Diagnose und während der Behandlung vielfältigen Ängsten und Sorgen ausgesetzt. Insbesondere die Angst zu sterben steht im Vordergrund. Auch das Umfeld des Krebspatienten und dessen Umgang mit der Erkrankung spielen hier eine große Rolle für das psychische Wohlbefinden (Jitender et al., 2017).

Zudem haben Krebspatienten häufig mit beruflichen und finanziellen Sorgen und Ängsten zu kämpfen, da viele ihren Beruf temporär oder teilweise dauerhaft nicht mehr ausüben können (Jitender et al., 2017). Je nach Arbeitnehmerrecht, Sozial- und Gesundheitssystem können Krebserkrankungen mit einem Arbeitsplatzverlust oder hohen Kosten verbunden sein. So war dieser Aspekt beispielsweise in einer Studie mit äthiopischen Krebspatienten von viel größerer Bedeutung als in der deutschen Vergleichsgruppe (Wondie et al., 2020).

Im Rahmen der Krebserkrankung kommt es häufig zur Ausbildung einer klinisch relevanten Depression. In einer Studie zeigten sich sogar bei 71% der Patientinnen mit Brustkrebs Symptome einer Depression (Panobianco et al., 2012). Insgesamt konnte für Depressionen und Ängste eine negative Korrelation mit der Lebensqualität und eine positive Korrelation mit körperlichen Symptomen nachgewiesen werden (Salvetti et al., 2020; Wondie et al., 2020).

Fatigue ist mit 60-96% das häufigste körperliche Symptom der Chemotherapie bei Krebspatienten (Noal et al., 2011). Die Fatigue-Symptomatik bedingt eine Abnahme der körperlichen Fitness, wie bereits im Unterkapitel 2.2.1 genauer erläutert wurde. Zudem leiden bis zu 75% der Krebspatienten vor, während und nach der Chemotherapie an kognitiven Funktionseinschränkungen, wie Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen. Dies wird in der Literatur teilweise als Chemobrain bezeichnet (Zimmer et al., 2016). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Fatigue-Symptomatik und kognitive Beeinträchtigungen mit einer Verringerung der Lebensqualität assoziiert werden (Alibhai et al., 2012; Bryant et al., 2017).

Ebenso sind Schmerzen häufig mit einer Krebserkrankung verbunden und bis zu 67% der Probanden einer Studie mit über 3000 Teilnehmern äußerten Schmerzen zu Therapiebeginn (Fisch et al., 2012). Eine weitere Studie mit über 800 Krebspatienten konnte feststellen, dass über 25% mehr als 50% ihres Alltags unter dauerhaften oder extremen Schmerzen verbrachten (Brant et al., 2017). Anhand dieser Studien lässt sich erkennen, dass Schmerzen im Rahmen der Krebserkrankung häufig mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden sind (Salvetti et al., 2020).

Weitere körperliche Symptome einer Chemotherapie, die mit einer Verringerung der Lebensqualität assoziiert werden, sind Übelkeit und Erbrechen, Schlafstörungen und Appetitverlust (Salvetti et al., 2020). Die Prävalenz von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs liegt laut einer Studie bei etwa 90% (Gozzo et al., 2013). Gemäß einer weiteren Studie leiden in etwa 50% der Krebspatienten an Schlafstörungen und diese wirken sich zudem negativ auf das psychische Wohlbefinden aus (Noal et al., 2011; Salvetti et al., 2020).

Zusammenfassend lassen die verschiedenen Studienergebnisse zum Thema Lebensqualität von Krebspatienten unter Chemotherapie darauf schließen, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Behandlung und ihrer Nebenwirkungen zumeist verschlechtert. Daher ist es höchst relevant die Lebensqualität der Patienten bei der Therapieplanung zu beachten. Des Weiteren besteht ein Bedarf an Behandlungskonzepten, welche Maßnahmen in das Therapieschema integrieren, die den Verschlechterungen der Lebensqualität entgegenwirken können.

Die Auswirkungen dieser Behandlungskonzepte auf die einzelnen Aspekte der Lebensqualität der Patienten können mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens abgebildet werden. Im Rahmen des EORTC QLQ-C30 werden die globale Lebensqualität im Allgemeinen, die funktionsorientierte Lebensqualität im Rahmen von fünf Skalen (körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenausübung, emotionale Funktionsfähigkeit, kognitive Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit) und die symptomorientierte Lebensqualität im Rahmen von drei Skalen (Fatigue, Übelkeit & Erbrechen, Schmerz) sowie sechs Einzelsymptomen erfasst (Appetitlosigkeit, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Verstopfung, finanzielle Schwierigkeiten) (Fayers et al., 2001).

#### **1.1.4 Sportinterventionen bei Krebspatienten unter Chemotherapie**

Krebspatienten wurde bis in die Neunzigerjahre noch regelmäßig Bettruhe, Schonung und das Vermeiden anstrengender Tätigkeiten verordnet (Krebs et al., 2018). Mittlerweile hat ein Umdenken stattgefunden und Sportinterventionen vor, während oder nach der Chemotherapie haben sich als Mittel gegen sowohl die abnehmende körperliche Fitness als auch die Verringerung der Lebensqualität von Krebspatienten bewährt (Chang et al., 2008; K. S. Courneya et al., 2007; Klepin et al., 2011).

Der Begriff "Sportintervention" ist jedoch sehr allgemeingefasst und kann sich deutlich in Art und Umfang unterscheiden. In den betrachteten Studien (Alibhai et al., 2015; Alibhai et al., 2012; Battaglini et al., 2009; Bryant et al., 2017; Chang et al., 2008; K. Courneya et al., 2009; Klepin et al., 2011; Streckmann et al., 2014) wurden zwei bis fünf Trainingseinheiten je 30-60 Minuten pro Woche angestrebt. Die Trainingseinheiten wurden durch einen Trainer angeleitet,

welcher die Intensität und Art des Trainings an das individuelle Fitnesslevel und die Symptome im Rahmen der Chemotherapie angepasst hat.

Je nach Studie wurde mit den Patienten aerobes Training, Krafttraining, Beweglichkeitstraining oder eine Mischung verschiedener Trainingsformen durchgeführt. Das aerobe Training wurde entweder ohne Geräteeinsatz in Form von Gehen oder unter Geräteeinsatz auf dem Laufband oder Fahrradergometer durchgeführt. Die Intensität des aeroben Trainings wurde zumeist mithilfe der Messung der Herzfrequenz und der RPE-Skala (Borg, 1998) überwacht. Das Krafttraining erfolgte mit Hanteln, Widerstandsbändern oder dem eigenen Körpergewicht. Im Rahmen eines Beweglichkeitstrainings haben die Patienten typischerweise ein Stretching-Programm absolviert.

Um eine Sportintervention in das Therapieschema einer Krebserkrankung aufnehmen zu können, ist es wichtig die adäquaten Rahmenbedingungen für die Durchführung einer Sportintervention herauszufinden. Die Forschung im Bereich Krebstherapie und Sportinterventionen hat sich jedoch bislang vor allem auf Brust-, Prostata- und kolorektalen Krebs konzentriert. Für diese Krebsarten gibt es bereits klare Empfehlungen zu Art und Umfang von Sportinterventionen (Knips et al., 2019; Krebs et al., 2018). Weitere Forschung, die sich auf Patienten mit anderen Krebsleiden, wie beispielsweise maligne hämatologische Erkrankungen, fokussiert, ist notwendig, um auch hier den Bedarf an klaren Leitlinien für Sportinterventionen zu decken.

In mehreren Studien zu malignen hämatologischen Erkrankungen und Sportinterventionen konnte bereits gezeigt werden, dass die Machbarkeit und Sicherheit von Sportinterventionen bei diesem Patientenkollektiv grundsätzlich gewährleistet sind (Alibhai et al., 2015; Alibhai et al., 2012; Battaglini et al., 2009; Chang et al., 2008). Dies wurde ebenfalls in einer weiteren Studie mit älteren Patienten (Studienteilnahme ab  $\geq 50$  Jahren, Durchschnittsalter 65,1 Jahre) bestätigt (Klepin et al., 2011), was bei dem hohen Durchschnittsalter der Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen von großer Bedeutung ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Sportintervention bei Leukämie-Patienten nicht nur sicher durchführbar ist, sondern ebenfalls möglichen Chemotherapie-Nebenwirkungen wie Pneumonien entgegenwirken

könnte (F. T. Baumann et al., 2012). Dennoch stellt in diesem Kollektiv eine regelmäßige Teilnahme an Sportinterventionen eine große Herausforderung dar. Als häufigster Grund für die Ablehnung der Teilnahme an einer Sportintervention wurde die Fatigue angegeben. Insgesamt lag die Quote der regelmäßigen Trainingsteilnahme niedriger als in anderen Kollektiven an Krebspatienten (Alibhai et al., 2015).

#### **1.1.4.1 Auswirkungen auf die körperliche Fitness**

Bereits in den 1980er Jahren konnten positive Effekte von Sportinterventionen auf die körperliche Fitness von Patienten mit Brustkrebs nachgewiesen werden (Schule, 1983). Seither wurde intensiv an dem Einfluss von Sportinterventionen auf die körperliche Fitness von Krebspatienten unter Chemotherapie geforscht. Insbesondere für Brust-, Prostata- und kolorektalen Krebs konnten in einer Vielzahl von Studien signifikante Verbesserungen der körperlichen Fitness dokumentiert werden (Knips et al., 2019).

Eine Sportintervention kann die Fatigue-Symptomatik, welche einen Teil des beschriebenen Circulus vitiosus der Abnahme der körperlichen Fitness darstellt (siehe Unterkapitel 1.1.2.1), positiv beeinflussen. So konnten signifikante Verbesserungen der Fatigue für ein aerobes Training während oder nach der Chemotherapie sowohl für Krebspatienten im Allgemeinen (Cramp et al., 2012) als auch für Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (Battaglini et al., 2009; Knips et al., 2019) nachgewiesen werden. Diese positiven Effekte einer Sportintervention könnten durch die Zunahme der funktionalen Leistungsfähigkeit begründet sein, da so Anstrengungen vermindert und die wahrgenommene Fatigue verringert werden (Berger et al., 2015). Eine weitere Studie mit AML-Patienten konnte zeigen, dass die Fatigue in der Interventionsgruppe auf konstantem Niveau blieb, während diese sich in der Kontrollgruppe signifikant verschlechterte (Chang et al., 2008).

In einer Metaanalyse zu Sportinterventionen bei Patienten mit akuten Leukämien unter Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass durch aerobes Training in Form von Gehen oder Laufen signifikante Verbesserungen der

kardiorespiratorischen Fitness erreicht werden konnten. Diese Verbesserungen waren am deutlichsten während der Induktionschemotherapie nachzuweisen (Zhou et al., 2016). In einer weiteren Studie zu Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen konnten signifikante Unterschiede für die körperliche Leistungsfähigkeit zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich die körperliche Leistungsfähigkeit der Probanden der Kontrollgruppe zwischen den Messzeitpunkten bei Aufnahme und Entlassung signifikant verschlechtert hatte (F. Baumann et al., 2010). Ebenso konnten in der Interventionsgruppe bei diesem Patientenkollektiv signifikant höhere Werte für das maximale Sauerstoffvolumen im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden (K. Courneya et al., 2009; Jarden et al., 2016).

Im Allgemeinen konnte gezeigt werden, dass ein Aufbau von Muskelmasse sowohl bei gesunden als auch bei erkrankten Probanden möglich ist (Battaglini et al., 2009). In der bereits erwähnten Metaanalyse zu Sportinterventionen bei Patienten mit akuten Leukämien unter Chemotherapie konnten signifikante Verbesserungen der generellen Muskelkraft dargestellt werden. Jedoch ist zu beachten, dass die Messung der Muskelkraft in den eingeschlossenen Studien sehr unterschiedlich erfolgte und die signifikanten Verbesserungen sich auf die aggregierten Ergebnisse der Studien beziehen (Zhou et al., 2016). In einer weiteren Studie zu Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen konnte eine signifikante Steigerung der Muskelkraft der Probanden in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zwischen dem Referenzwert zum Zeitpunkt  $t_0$  und dem Messzeitpunkt nach 12 Wochen festgestellt werden (Furzer et al., 2016). Ebenso konnte für dieses Patientenkollektiv eine signifikante Kraftzunahme, gemessen durch eine isometrische Maximalkraftmessung, für vier Muskelgruppen der oberen Extremitäten und fünf Muskelgruppen der unteren Extremitäten aufgezeigt werden (Mello et al., 2003). Dazu konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass die Muskelkraft in der Interventionsgruppe konstant blieb, während sie in der Kontrollgruppe kontinuierlich abnahm (Bryant et al., 2017).

#### **1.1.4.2 Auswirkungen auf die Lebensqualität**

In einer Metaanalyse von 56 Studien zu Sportinterventionen bei Krebspatienten unter Chemotherapie und deren Auswirkungen konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Sportinterventionen und Lebensqualität gefunden werden. So verbesserten sich durch die Sportinterventionen die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität, die körperliche Funktionsfähigkeit, die Rollenausübung und die soziale Funktionsfähigkeit. Sportinterventionen, die bei mittlerer bis hoher Intensität durchgeführt wurden, hatten deutlich positivere Auswirkungen auf die Lebensqualität als solche, die bei niedriger Intensität durchgeführt wurden (Mishra et al., 2012). Zudem konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass die positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität der Probanden bei einer Anleitung der Sportintervention durch einen Trainer deutlicher ausfielen als bei eigenständigem Training (Baguley et al., 2017).

Im Bereich der malignen hämatologischen Erkrankungen unter Chemotherapie konnten ebenfalls in mehreren Studien signifikante Verbesserungen der Lebensqualität durch Sportinterventionen nachgewiesen werden (K. Courneya et al., 2009; Klepin et al., 2011; Streckmann et al., 2014). In einer Metaanalyse bei diesem Patientenkollektiv wurde der positive Einfluss von Sportinterventionen auf die Lebensqualität vor allem mit der gesteigerten körperlichen Fitness assoziiert (Liang et al., 2018). Hier spielt auch die signifikante Verringerung der Fatigue-Symptomatik durch Sportinterventionen eine entscheidende Rolle (siehe Unterkapitel 1.1.4.1). Dadurch konnte bei Krebspatienten sowohl die körperliche Fitness als auch die Lebensqualität positiv beeinflusst werden (Cramp et al., 2012; Knips et al., 2019).

Für regelmäßiges Training und körperliche Aktivität konnten bereits eine präventive Wirkung auf neurodegenerative Erkrankungen und positive Effekte auf Wachstum und Anpassungen des zentralen Nervensystems (ZNS) dokumentiert werden (Erickson et al., 2014; Paillard et al., 2015). In Tierstudien konnte zudem gezeigt werden, dass eine Sportintervention insbesondere auf Hippocampus-assoziierte, kognitive Funktionsareale eine positive Wirkung haben könnte (Skriver et al., 2014; Szuhany et al., 2015). Die Ergebnisse der bisherigen Studien können als starke Indizien für den positiven Einfluss von

Sportinterventionen auf kognitive Beeinträchtigungen, und somit auf die Lebensqualität (siehe Unterkapitel 1.1.3.1), gesehen werden.

In Bezug auf die symptomorientierte Lebensqualität gemäß des EORTC QLQ-C30 (Fayers et al., 2001) wurden ebenfalls Verbesserungen detektiert. So konnten bei Lymphom-Patienten, die Werte des EORTC QLQ-30 für Verstopfung und Durchfall signifikant verbessert werden und für Schmerzen ließ sich eine positive Tendenz bei Probanden der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen (Streckmann et al., 2014).

Eine weitere Studie mit Lymphom-Patienten konnte einen signifikanten Rückgang von Depressionen und eine Steigerung des psychischen Wohlbefindens in der Interventionsgruppe beobachten (K. Courneya et al., 2009). Die positive Wirkung einer Sportintervention auf die depressive Symptomatik insbesondere zu Therapiebeginn konnte auch in einer weiteren Studie an AML-Patienten aufgezeigt werden (Chang et al., 2008).

## 1.2 Fragestellungen

Vor dem Hintergrund der bisherigen Studien ergeben sich folgende Fragen zum Thema Sportinterventionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (AML, ALL, NHL) unter Hochdosis-Chemotherapie, die im Rahmen dieser Doktorarbeit näher erläutert werden sollen:

- Kann durch eine aerobe Sportintervention, die während der Induktionschemotherapie mit diesem Patientenkollektiv durchgeführt wird, ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der kardiorespiratorischen Fitness dokumentiert werden?
- Kann durch eine aerobe Sportintervention, die während der Induktionschemotherapie mit diesem Patientenkollektiv durchgeführt wird, ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der globalen Lebensqualität dokumentiert werden?
- Kann durch eine aerobe Sportintervention, die während der Induktionschemotherapie mit diesem Patientenkollektiv durchgeführt wird, ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Bestandteile der funktionsorientierten Lebensqualität gemäß des EORTC QLQ-C30 (körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenausübung, emotionale Funktionsfähigkeit, kognitive Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit) dokumentiert werden?
- Kann durch eine aerobe Sportintervention, die während der Induktionschemotherapie mit diesem Patientenkollektiv durchgeführt wird, ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Bestandteile der symptomorientierten Lebensqualität gemäß des EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit & Erbrechen, Schmerz, Appetitlosigkeit, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Verstopfung, finanzielle Schwierigkeiten) dokumentiert werden?

## 2 Material & Methoden

### 2.1 Studienbeschreibung

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer randomisierten placebo-kontrollierten Studie zum Thema Auswirkungen einer Sportintervention auf die kognitiven Beeinträchtigungen von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen unter Hochdosis-Chemotherapie (Zimmer et al., 2016). Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission des Uniklinikums Köln angenommen. Des Weiteren ist die Studie im WHO Studienregister registriert (DRKS00007824). Die Studie wurde von Mai 2016 bis April 2019 in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln seitens des Instituts für Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Onkologische Bewegungsmedizin der Uniklinik Köln durchgeführt.

Im Rahmen der Studie wurden täglich in Absprache mit den Stationsärzten Neuaufnahmen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Eignung zur Studienteilnahme untersucht (siehe Unterkapitel 2.2.1, 2.2.2). Es wurden sowohl Frauen als auch Männer in die Studie eingeschlossen, welche im Folgenden als 'Patient' oder 'Patienten' allgemein bezeichnet werden. Sofern der Patient geeignet war und der Studienteilnahme zugestimmt hatte, wurde er einer der drei Studiengruppen (Versuchsgruppe (VG), Placebo-Kontrollgruppe (PG) oder Kontrollgruppe (KG)) randomisiert zugeteilt (siehe Unterkapitel 2.2.4, 2.4.2). Je nach Studiengruppe erwartete die Probanden ein unterschiedliches Programm, welches im Rahmen der Studiengruppen-Charakterisierung nochmals näher erläutert wird (siehe Unterkapitel 2.2.5, 2.3). Insgesamt wurden 70 Probanden (Aufteilung 23:23:24, VG:PG:KG) in die Studie aufgenommen.

Jeder Proband absolvierte unabhängig von der Studiengruppenzuteilung an zwei festgelegten Testzeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_1$ ) eine bestimmte Abfolge von Testungen und Fragebögen, sofern es nicht zu einem frühzeitigen Studienabbruch kam (siehe Unterkapitel 2.2.3). Der erste Testzeitpunkt  $t_0$  musste innerhalb der ersten 14 Tage nach Beginn der Induktionschemotherapie, des ersten Hochdosis-Chemotherapiezyklus, liegen.

Der zweite Testzeitpunkt  $t_1$  lag am Ende der Induktionschemotherapie (4-5 Wochen nach Aufnahme).

Jeder Testzeitpunkt bestand aus zwei möglichst aufeinander folgenden Testtagen. An Tag 1 durchliefen die Probanden eine Kognitionstestung und ihnen wurde ein Fragebogenpaket ausgeteilt, welches an Tag 2 wieder eingesammelt wurde. Der EORTC QLQ-C30 (Aaronson et al., 1993) in der Version 3.0 wurde den Probanden im Rahmen des Fragebogenpakets ausgehändigt. An Tag 2 wurde mit den Probanden eine Leistungsdiagnostik durchgeführt, welche die maximale Ausbelastung auf dem Fahrradergometer in ansteigender Intensität beinhaltete (siehe Unterkapitel 2.5.1)

## **2.2 Probanden**

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

- Alter  $\geq$  18 Jahren
- Erstmanifestation einer der folgenden malignen hämatologischen Erkrankungen: Akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL), T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (T-NHL), B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL), Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Stationäre Behandlung der malignen hämatologischen Erkrankung nach einem Hochdosis-Chemotherapie-Protokoll
- Therapiestart der Hochdosis-Chemotherapie vor  $\leq$  7 Tagen

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

- Rezidive einer malignen hämatologischen Erkrankung
- Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS)
- Ambulante oder teilweise ambulante Behandlung der malignen hämatologischen Erkrankung
- Chemotherapien in der Vergangenheit
- Bevorstehende Operationen
- Bestehende orthopädische, internistische, neurologische, neurodegenerative oder psychiatrische Komorbiditäten, welche einer

Teilnahme an den Sportinterventionen oder Testungen entgegengestanden hätten (z.B. Morbus Parkinson, Demenz)

- Teilnahme an anderen Studien (wurden auf mögliche Verzerrungen der Studienergebnisse hin überprüft)

### **2.2.3 Abbruchkriterien**

- Verlegung auf andere Stationen (z.B. Knochenmarkstransplantationsstation)
- Schwerer Krankheitsverlauf, der eine weitere Studienteilnahme unmöglich machte
- Tod des Probanden
- Fehlende Compliance des Probanden (Abbruch durch Studienleitung)
- Zurücktreten von der Studienteilnahme seitens des Probanden aus persönlichen Gründen

### **2.2.4 Randomisierung**

Eine stratifizierte Randomisierung der Probanden auf die drei Studiengruppen (1:1:1) wurde mithilfe der RITA Software (Randomization in Treatment Arms) durchgeführt (Unterkapitel 2.4.2). Die Probanden wurden nach ihrem Alter zu Studienbeginn stratifiziert ( $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre).

### **2.2.5 Studiengruppen-Charakterisierung**

#### **2.2.5.1 Versuchsgruppe**

Zusätzlich zur normalen medizinischen Behandlung und Physiotherapie nahmen die Probanden der Versuchsgruppe an einem durch einen Trainer angeleiteten aeroben Training (Fahrradergometertraining, siehe Unterkapitel 2.3.2) teil. Idealerweise wurde das aerobe Training zwei bis drei mal wöchentlich über 30 Minuten bei mittlerer bis starker Intensität durchgeführt. Falls ein aerobes Training mit den Probanden nicht möglich war, wurde mit ihnen ein Mobilisations- oder mentales Training durchgeführt (siehe Unterkapitel 2.3.1, 2.3.3, 2.3.4). Das aerobe Training wurde während der

stationären Induktionschemotherapie zwischen den Testzeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  (siehe Unterkapitel 2.1) absolviert.

#### **2.2.5.2 Placebo-Kontrollgruppe**

Neben der normalen medizinischen Behandlung und Physiotherapie nahmen die Probanden der Placebo-Kontrollgruppe zusätzlich an, durch einen Trainer angeleiteten, Mobilisations- oder mentalen Trainingseinheiten teil (siehe Unterkapitel 2.3.1, 2.3.3, 2.3.4). Idealerweise wurden diese Trainingseinheiten zwei bis drei mal wöchentlich für 30 Minuten bei geringer Intensität durchgeführt. Die Trainingseinheiten wurden während der stationären Induktionschemotherapie zwischen den Testzeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  (siehe Unterkapitel 2.1) durchgeführt.

#### **2.2.5.3 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe nahm an keinem spezifischen Training teil und erhielt die normale medizinische Behandlung und Physiotherapie.

## 2.3 Interventionen

### 2.3.1 Trainingsalgorithmus

**Tabelle 2.3.1**

Interventionen: Trainingsalgorithmus

Laborparameter, körperliche Verfassung des Probanden	Versuchsgruppe	Placebo-Kontrollgruppe	Kontrollgruppe
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb <math>\geq 7</math> g/dl</li> <li>Thrombozyten <math>\geq 10\ 000/\mu\text{l}</math></li> </ul>	Fahrradergometertraining	Mobilisations-training	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb <math>\geq 7</math> g/dl</li> <li>Thrombozyten <math>\geq 10\ 000/\mu\text{l}</math></li> <li>Infusion, Transfusion, Schwindel, Fieber, Übelkeit und/oder andere Gründe, die einer Sportintervention entgegenstehen</li> </ul>	mentales Training	mentales Training	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb <math>&lt; 7</math> g/dl und/oder Thrombozyten <math>&lt; 10\ 000/\mu\text{l}</math></li> </ul>	Mobilisations-training	Mobilisations-training	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb <math>&lt; 7</math> g/dl und/oder Thrombozyten <math>&lt; 10\ 000/\mu\text{l}</math></li> <li>Infusion, Transfusion, Schwindel, Fieber, Übelkeit und/oder andere Gründe, die einer Sportintervention entgegenstehen</li> </ul>	mentales Training	mentales Training	-

Die Tabelle 2.3.1 zeigt die Wahl der Intervention je nach Laborparameter und körperlicher Verfassung des Probanden.

### 2.3.2 Fahrradergometertraining

Im Rahmen der Leistungsdiagnostik zum Zeitpunkt  $t_0$  wurde vor der ersten aeroben Trainingseinheit während der maximalen Ausbelastung auf dem Fahrradergometer der individuelle Trainingsherzfrequenzbereich ermittelt. Dieser befindet sich zwischen 65% und 85% der maximalen Herzfrequenz.

Daraufhin wurde anhand des Protokolls der Leistungsdiagnostik der Wattbereich berechnet, in welchem die individuelle Trainingsherzfrequenz liegt. Nach Kontrolle des Ruheblutdrucks und Ruhepulses begann das Fahrradergometertraining mit einem Aufwärmen von fünf Minuten bei niedriger Intensität (20 Watt). Danach wurde erneut der Blutdruck gemessen. Sofern dieser weiterhin im Normbereich des Probanden lag, wurde das Training fortgesetzt. Im Folgenden wurde angestrebt, dass der Proband 20 Minuten in seinem individuellen Trainingsherzfrequenzbereich fährt. Am Ende des Trainings wurde fünf Minuten bei niedriger Intensität (20 Watt) ausgetreten.

### **2.3.3 Mobilisationstraining**

Im Rahmen des Mobilisationstrainings wurden Dehnübungen für verschiedene Körperbereiche, Bewegungsrituale (wie z.B. Abklopfen oder Abstreichen des Körpers) und ein Durchbewegen aller Gelenke durchgeführt. Es wurde ein Zeitrahmen von 30 Minuten angesetzt.

### **2.3.4 Mentales Training**

Im Rahmen des mentalen Trainings wurden mit den Probanden verschiedene Trainingsformen durchgeführt. Zu diesen Trainingsformen gehörten Body-Scan nach Kabat-Zinn (Kabat-Zinn, 1990), Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (Bernstein et al., 2007) und autogenes Training nach Schultz (Schultz, 2003). Es wurde ein Zeitrahmen von 30 Minuten angesetzt.

## **2.4 Geräte und Software**

Im Folgenden werden nur Geräte und Software erwähnt, die im Rahmen der Datenerhebung für diese Doktorarbeit eine Rolle spielen.

### **2.4.1 Geräte**

Die folgenden Geräte wurden im Rahmen der Leistungsdiagnostik und des Fahrradergometertrainings verwendet:

- Polar T-31 Coded Transmitter mit Brustgurt (Pulsmessung)
- Sportuhr Polar FT1 (Pulsmessung)

- Milon Industries GmbH Miltronic Basic Clubbike Sit (Fahrradergometer)

#### **2.4.2 Software**

Zur Randomisierung der Probanden wurde folgende Software verwendet:

- StatSol RITA Randomization In Treatment Arms (Pahlke et al., 2004)

### **2.5 Datenerhebung**

#### **2.5.1 Leistungsdiagnostik**

Die Leistungsdiagnostik wurde zu beiden Testzeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_1$ ) durchgeführt. Die Durchführung war jedoch nur möglich, wenn die Blutwerte des Probanden die festgelegten Grenzwerte ( $Hb \geq 7$  g/dl, Thrombozyten  $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$ ) nicht unterschritten haben, und keine weiteren Kontraindikationen einer maximalen Ausbelastung (u.a. Infusion, Transfusion, Schwindel, Fieber und/oder Übelkeit) bestanden (siehe Unterkapitel 2.3.1). Zudem wurde stets eine Zustimmung des Probanden und des betreuenden Arztes eingeholt.

Zu Beginn der Leistungsdiagnostik wurde dem Probanden ein Brustgurt zur Pulsmessung anlegt (siehe Unterkapitel 2.4.1) und der Proband wurde gebeten drei Minuten in einem Stuhl zu ruhen, damit der Ruheblutdruck und die Ruheherzfrequenz gemessen werden konnten. Das auf Station zuletzt gemessene Gewicht wurde ebenfalls notiert.

Daraufhin wurde mithilfe eines Fahrradergometers die maximale Ausbelastung des Probanden ermittelt (siehe Unterkapitel 2.4.1). Dafür begann der Proband mit einer Aufwärmphase bei 20 Watt für eine Minute. Daraufhin wurde die Wattzahl alle 60 Sekunden um 10 Watt erhöht bis der Proband seine persönliche maximale Ausbelastung ( $\text{Watt}_{\text{max}}$ ) erreicht hatte. Als Kriterium für das Erreichen der maximalen Ausbelastung waren, wurde ein Wert  $>17$  auf der BORG-Skala verwendet (Borg, 1998). Dies entspricht den derzeitigen Empfehlungen zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness bei onkologischen Patienten (Scharhag-Rosenberger et al., 2014). Zudem wurde die Herzfrequenz des Probanden mittels des oben genannten Brustgurt und der Pulsuhr gemessen und dokumentiert (siehe Unterkapitel 2.4.1).

Zu einem Abbruch der Leistungsdiagnostik führten Schwindel, Atemnot, Übelkeit oder pektanginöse Beschwerden seitens des Probanden. Ebenfalls führte ein Absinken der Trittfrequenz um  $\geq 10$  U/min über 15 Sekunden zu einem Abbruch.

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

Im Rahmen der Studie wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Version 3.0 von der EORTC Study Group on Quality of Life aus dem Jahre 1995 verwendet (Aaronson et al., 1993). Der Fragebogen wurde den Probanden an beiden Testzeitpunkte ( $t_0$ ,  $t_1$ ) ausgehändigt.

Der EORTC QLQ-C30 stellt ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten dar. Ebenso werden fünf verschiedene Skalen zur funktionsorientierten Lebensqualität sowie drei Skalen zur symptomorientierten Lebensqualität und sechs Einzelsymptome erfasst (Fayers et al., 2001).

#### **2.5.2.1 Auswertung**

Die Auswertung des QLQ-C30 erfolgt nach einem standardisierten Algorithmus (Fayers et al., 2001). Der Fragebogen besteht aus 30 Einzelfragen (Items), von welchen die Fragen 1-28 eine Spannweite (Range) von 3 (Werte 1 bis 4) und die Fragen 29-30 eine Spannweite von 6 (Werte 1 bis 7) haben. Die Fragen wurden den verschiedenen Skalen gemäß Tabelle 2.5.2.1 (Fayers et al., 2001) zugeordnet.

Wenn die Fragen  $I_1, I_2, \dots, I_n$  (Items) in eine Skala einberechnet werden sollen, wird folgenderweise verfahren:

##### 1.) Berechnung des Rohwertes RS (Raw Score):

$$RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/N$$

##### 2.) Lineare Transformation:

Um die Rohwerte miteinander vergleichen zu können, wird eine lineare Transformation der Rohwerte zu Werten S (Scores) im Bereich von 0 bis 100 % durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:  $S = ((RS-1)/Range) \times 100$

Funktionsorientierte Skalen:  $S = (1 - ((RS-1)/Range)) \times 100$

Symptomorientierte Skalen:  $S = ((RS-1)/Range) \times 100$

Bei den hier errechneten Prozenträngen ist zu beachten, dass ein hoher Prozentrang für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die funktionsorientierten Skalen für eine hohe gesundheitsbezogene bzw. funktionsorientierte Lebensqualität steht. Im Gegensatz dazu stehen hoher Prozentrang für die symptomorientierte Skalen für einen hohen Leidensdruck bzw. niedrige symptomorientierte Lebensqualität (Fayers et al., 2001).

**Tabelle 2.5.2.1**

EORTC QLQ-C30: Skalenzuordnung

	Skala	Anzahl an Fragen (N)	Spannweite (Range)	Fragen-Nummer (Item number)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	QL	2	6	29-30
<b>Funktionsorientierte Lebensqualität</b>				
Körperliche Funktionsfähigkeit	PF	5	3	1-5
Rollenausübung	RF	2	3	6-7
Emotionale Funktionsfähigkeit	EF	4	3	21-24
Kognitive Funktionsfähigkeit	CF	2	3	20, 25
Soziale Funktionsfähigkeit	SF	2	3	26-27
<b>Symptomorientierte Lebensqualität</b>				
Fatigue	FA	3	3	10, 12, 18
Übelkeit & Erbrechen	NV	2	3	14-15
Schmerzen	PA	2	3	9, 19
Dyspnoe	DY	1	3	8
Schlaflosigkeit	SL	1	3	11
Appetitverlust	AP	1	3	13
Verstopfung	CO	1	3	16
Diarrhoe	DI	1	3	17
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	3	28

Die Tabelle 2.5.2.1 zeigt die Zuordnung verschiedenen Fragen des EORTC QLQ-C30 zu den jeweiligen Skalen.

### 2.5.3 Fehlende Werte

In Bezug auf die im Rahmen Leistungsdiagnostik erhobenen Daten wurden sowohl fehlende Einzelwerte als auch komplett fehlende Messungen als fehlend markiert und nicht ersetzt.

Bezüglich des EORTC QLQ-C30 wurde bei fehlenden einzelnen Fragen oder fehlenden gesamten Fragebögen gemäß den Empfehlungen des Scoring Manuals verfahren (Fayers et al., 2001).

Wenn mindestens die Hälfte der einzelnen Fragen einer Skala beantwortet wurde, wurde der Skalenwert anhand des Durchschnitts der verfügbaren Einzelfragen der Skala berechnet. Wenn weniger als die Hälfte der Einzelfragen einer Skala beantwortet wurden, wurde der Skalenwert als fehlend markiert. Sollte eines der sechs abgefragten Einzelsymptome fehlen, wurde dieses als fehlend markiert. Falls ein gesamter Fragebogen fehlte, wurde dieser als fehlend in allen Skalen und Einzelsymptomen markiert.

## **2.6 Statistik**

Die statistischen Analysen erfolgten mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics Version 25 für Mac OS. Grundsätzlich wurde im Rahmen der deskriptiven Statistik mit absoluten Häufigkeiten (N), relativen Häufigkeiten (%), Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SA) gearbeitet. Sofern für eine bestimmte Variable eine abweichende Anzahl an gültigen Werten zur Verfügung stand, wurde dies in der jeweiligen Tabelle ausgewiesen.

Vor jeder weiteren Auswertung wurden die Daten mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Sofern diese gegeben war, wurde mit Varianzanalysen (Analysis of Variance, ANOVA) gearbeitet, um die Signifikanz der Ergebnisse zu überprüfen.

Falls eine Normalverteilung nicht gegeben war, wurden nicht-parametrischen Tests verwendet, um die Signifikanz der Ergebnisse zu überprüfen. Bei mehreren unabhängigen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Sofern im Rahmen des Kruskal-Wallis-Tests ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt wurde, wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests genauer spezifiziert zwischen welchen Gruppen dieser signifikante Unterschied bestand. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nicht-parametrischer statistischer Test zweier unabhängiger Stichproben.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Baseline Charakteristika**

Zuerst wurden die Baseline Charakteristika für jede Studiengruppe im Rahmen einer deskriptiven Statistik dargestellt, um die Ähnlichkeit und Vergleichbarkeit der Gruppen zu untersuchen. Auffallend ist, dass in allen Gruppen etwa drei Viertel der Probanden jünger als 60 Jahre alt waren. Das niedrigste Durchschnittsalter (45,42 Jahre) verzeichnet die Kontrollgruppe. Des Weiteren konnte für die Kontrollgruppe ein größerer Anteil (58,30 %) und für die Placebo-Kontrollgruppe ein kleinerer Anteil (39,10%) an weiblichen Probanden festgestellt werden (siehe Tabelle 3.1).

Die Baseline Charakteristika Alter, Gewicht und Größe waren gemäß des Shapiro-Wilk-Tests normalverteilt,  $p > 0,05$  (siehe Anhang, Tabelle 7.1).

**Tabelle 3.1**

Baseline Charakteristika: Deskriptive Statistik

Variable, MW (SA)	Versuchsgruppe	Placebo- Kontrollgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl Probanden, <i>N</i>	23	23	24
AML, <i>N</i>	16	16	18
ALL, <i>N</i>	5	4	4
NHL, <i>N</i>	2	3	2
Geschlecht, <i>N</i> weiblich (%)	11 (47,83%)	9 (39,10%)	14 (58,30%)
Alter, <i>Jahre</i>	50,52 (13,72)	50,13 (17,86)	45,42 (17,34)
Alter, <i>N</i> < 60 Jahre (%)	18 (78,26%)	17 (73,91%)	18 (75,00%)
Alter, <i>N</i> 60+ Jahre (%)	5 (21,74%)	6 (26,09%)	6 (25,00%)
Gewicht, <i>kg</i>	79,36 (17,71)	81,91 (11,61)	81,15 (14,29)
	<b>N = 22</b>		
Größe, <i>cm</i>	175,91 (9,68)	175,48 (10,25)	173,75 (11,65)
	<b>N = 22</b>		
BMI, <i>kg/m<sup>2</sup></i>	25,39 (3,82)	26,58 (2,86)	26,88 (4,21)
	<b>N = 22</b>		
Raucher, <i>N</i> (%)	4 (22,22%)	6 (35,29 %)	6 (27,27%)
	<b>N = 18</b>	<b>N = 19</b>	<b>N = 22</b>
Schuljahre, <i>Jahre</i>	11,40 (1,72)	11,41 (1,73)	11,00 (2,03)
	<b>N = 15</b>	<b>N = 17</b>	<b>N = 20</b>
Berufstätig, <i>N</i> (%)	18 (90,00 %)	15 (75,00 %)	20 (83,33 %)
	<b>N = 20</b>	<b>N = 20</b>	
Komorbiditäten ≥ 1, <i>N</i> (%)	12 (52,17 %)	13 (56,52 %)	14 (58,33 %)
Teilnahme Leistungsdiagnostik <i>t<sub>0</sub></i> und <i>t<sub>1</sub></i> , <i>N</i> (%)	10 (43,48%)	6 (26,09%)	6 (25,00%)
Teilnahme EORTC <i>t<sub>0</sub></i> und <i>t<sub>1</sub></i> , <i>N</i> (%)	14 (60,87%)	13 (56,52%)	12 (50%)

Die Tabelle 3.1 zeigt die Baseline Charakteristika aller Studienteilnehmer unter Verwendung absoluter Häufigkeiten (*N*), relativer Häufigkeiten (%), Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA). **Fett gedruckt bedeutet, dass in diesen Gruppen jeweils nur die Werte von N-Probanden vorliegen.** Auffallend ist, dass in allen Gruppen etwa drei Viertel der Probanden jünger als 60 Jahre alt waren. Das niedrigste Durchschnittsalter (45,42 Jahre) verzeichnet die Kontrollgruppe.

### 3.2 Leistungsdiagnostik und Interventionen

Die Auswertung der Leistungsdiagnostik erfolgte mit Fokus auf die gewichtsbezogene Leistung (*Watt/kg*). Durch die Betrachtung der gewichtsbezogenen Leistung wird die erreichte maximale Leistung (*Watt*) durch die Teilung durch dessen Körpergewicht vergleichbar mit anderen gemacht. Eingeschlossen in die weiteren Auswertungen wurden Probanden, welche die Messungen im Rahmen der Leistungsdiagnostik zu beiden Zeitpunkten ( $t_0, t_1$ ) absolviert hatten.

Bei der Betrachtung der deskriptiven Statistik fällt eine nicht äquivalente Geschlechterverteilung in allen Gruppen auf. Im Gegensatz zu den anderen Gruppen zeigt die Placebo-Kontrollgruppe einen höheren Anteil an weiblichen Probanden (66,67%) und ein niedrigeres Durchschnittsalter (43,17 Jahre). In Bezug auf die wöchentlichen Trainingseinheiten ist zu erkennen, dass in der Versuchsgruppe 40% und in der Placebo-Kontrollgruppe 16,67% der betrachteten Probanden mindestens zwei mal pro Woche trainiert haben (siehe Tabelle 3.2a). Damit hat der Großteil der Probanden, die im Studienprotokoll anvisierte Mindestanzahl von zwei wöchentlichen Trainings, nicht erreicht (siehe Unterkapitel 2.2.5).

Die erreichte maximale Leistung (*Watt*) sinkt über alle Gruppen von dem Testzeitpunkt  $t_0$  zu  $t_1$ . Ebenso sinkt die gewichtsbezogene Leistung (*Watt/kg*) von dem Testzeitpunkt  $t_0$  zu  $t_1$  in der Versuchsgruppe leicht, während sie in der Placebo-Kontrollgruppe und Kontrollgruppe annähernd konstant bleibt (siehe Tabelle 3.2a).

Die gemessenen Werte für die gewichtsbezogene Leistung (*Watt/kg*) zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  waren gemäß des Shapiro-Wilk-Tests normalverteilt,  $p > 0,05$  (siehe Anhang, Tabelle 7.2). Es konnten sowohl keine signifikanten Innersubjekteffekte, wie Zeit- oder Gruppeneffekte (siehe Tabelle 3.2b), als auch keine signifikanten Gruppenunterschiede (Sig.=0,900) (siehe Diagramm 3.2) dokumentiert werden.

**Tabelle 3.2a**

Leistungsdiagnostik und Interventionen: Deskriptive Statistik

Variable, MW (SA)	Versuchsgruppe	Placebo- Kontrollgruppe	Kontrollgruppe*
Anzahl Probanden, <i>N</i>	10	6	6
AML, <i>N</i>	7	4	4
ALL, <i>N</i>	2	1	1
NHL, <i>N</i>	1	1	1
Weiblich, <i>N</i> (%)	4 (40,00%)	4 (66,67%)	2 (33,33%)
Alter, <i>Jahre</i> ,	52,50 (8,14)	43,17 (16,92)	52,83 (19,78)
Trainingseinheiten, <i>N</i>	7,00 (4,40)	4,83 (1,83)	0*
≥ 1 Trainingseinheit, <i>N</i> (%)	10 (100%)	6 (100%)	0*
Trainingswochen, <i>N</i>	3,93 (1,63)	3,64 (0,78)	0*
Trainingseinheiten pro Woche, <i>N</i>	1,72 (0,70)	1,40 (0,60)	0*
≥ 1 Trainingseinheit pro Woche, <i>N</i> (%)	8 (80,00%)	4 (66,67%)	0*
≥ 2 Trainingseinheiten pro Woche, <i>N</i> (%)	4 (40,00%)	1 (16,67%)	0*
Watt <sub>max</sub>	<i>t</i> <sub>0</sub>	92,00 (31,90)	100,00 (40,99)
	<i>t</i> <sub>1</sub>	82,00 (31,20)	93,33 (34,45)
Watt/kg	<i>t</i> <sub>0</sub>	1,18 (0,46)	1,25 (0,54)
	<i>t</i> <sub>1</sub>	1,12 (0,46)	1,24 (0,46)
ΔWatt/kg		-0,06 (0,46)	-0,01 (0,20)
HF <sub>max</sub>	<i>t</i> <sub>0</sub>	140,00 (22,49)	149,67 (25,27)
	<i>t</i> <sub>1</sub>	138,40 (24,53)	146,67 (23,96)

\*Kontrollgruppe hat an keinem Training teilgenommen

Die Tabelle 3.2a zeigt die Baseline Charakteristika, Trainingsdaten und Ergebnisse der Leistungsdiagnostik der Studienteilnehmer, die die Leistungsdiagnostik zu den Zeitpunkten *t*<sub>0</sub> und *t*<sub>1</sub> absolviert haben, unter Verwendung absoluter Häufigkeiten (*N*), relativer Häufigkeiten (%), Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA). Die erreichte maximale Leistung (*Watt*) sinkt über alle Gruppen von dem Testzeitpunkt *t*<sub>0</sub> zu *t*<sub>1</sub>. Ebenso sinkt die gewichtsbezogene Leistung (*Watt/kg*) von dem Testzeitpunkt *t*<sub>0</sub> zu *t*<sub>1</sub> in der Versuchsgruppe leicht, während sie in der Placebo-Kontrollgruppe und Kontrollgruppe annähernd konstant bleibt.

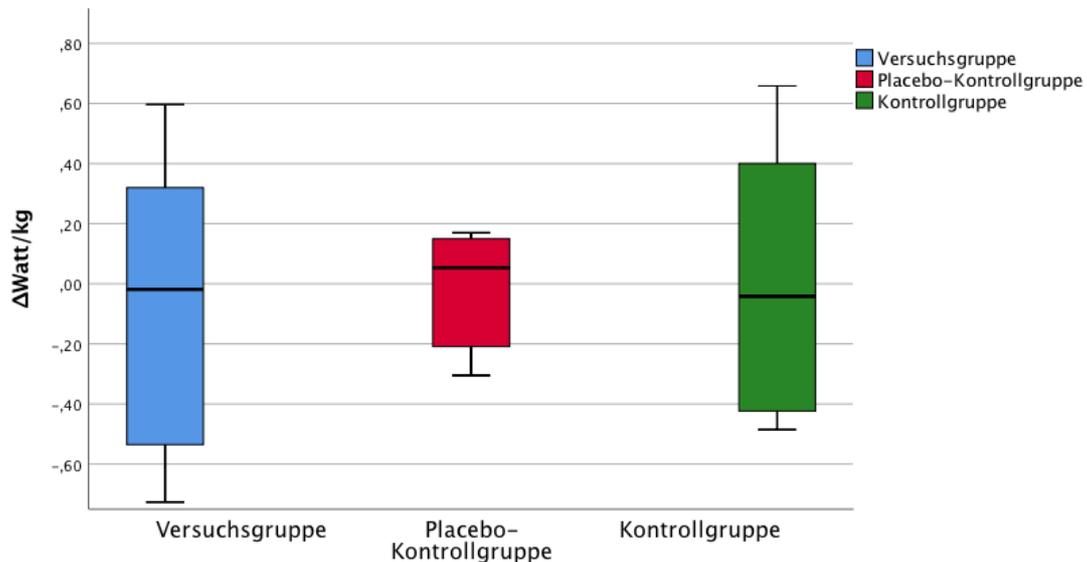
**Tabelle 3.2b**Watt/kg<sub>t<sub>0</sub></sub> & Watt/kg<sub>t<sub>1</sub></sub> : ANOVA (Innersubjekteffekte)

Quelle		Quadrat-		Mittel der		
		summe vom		Quadrate	F	Sig.
		Typ III	df			
Zeit	Sphärizität angenommen	0,005	1,000	0,005	0,060	0,809
	Greenhouse-Geisser	0,005	1,000	0,005	0,060	0,809
	Huynh-Feldt	0,005	1,000	0,005	0,060	0,809
	Untergrenze	0,005	1,000	0,005	0,060	0,809
Zeit * Gruppe	Sphärizität angenommen	0,011	2,000	0,005	0,066	0,937
	Greenhouse-Geisser	0,011	2,000	0,005	0,066	0,937
	Huynh-Feldt	0,011	2,000	0,005	0,066	0,937
	Untergrenze	0,011	2,000	0,005	0,066	0,937
Fehler (Zeit)	Sphärizität angenommen	1,578	19,000	0,083		
	Greenhouse-Geisser	1,578	19,000	0,083		
	Huynh-Feldt	1,578	19,000	0,083		
	Untergrenze	1,578	19,000	0,083		

Die Tabelle 3.2b zeigt die Tests auf Innersubjekteffekte einer ANOVA mit Messwiederholungen, die mit den Werten für Watt/kg zu den Zeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_1$ ) durchgeführt wurde. Es konnten keine signifikanten Innersubjekteffekte, wie Zeit- oder Gruppeneffekte festgestellt werden.

## Diagramm 3.2

$\Delta$ Watt/kg: Gruppiertes Boxplot



Das Diagramm 3.2b zeigt einen gruppierten Boxplot um den Median von  $\Delta$ Watt/kg. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede (Sig.=0,900) bezüglich der Veränderung der gewichtsbezogenen Leistung ( $\Delta$ Watt/kg) dokumentiert werden.

### 3.3 EORTC QLQ-C30 und Interventionen

Eingeschlossen in die folgende Auswertung wurden ausschließlich Probanden, welche den EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den beiden Zeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_1$ ) ausgefüllt haben. Die Ergebnisse des Fragebogens waren gemäß des Shapiro-Wilk-Tests bezüglich Ihrer Veränderung von  $t_0$  zu  $t_1$  ( $\Delta$ ) nicht normalverteilt,  $p \leq 0,05$  (siehe Anhang, Tabelle 7.3).

Auffallend bei der Betrachtung der deskriptiven Statistik ist sowohl das niedrigere Durchschnittsalter als auch der geringere Anteil weiblicher Probanden in der Placebo-Kontrollgruppe. In Bezug auf die wöchentlichen Trainingseinheiten ist zu erkennen, dass in der Versuchsgruppe 42,86% und in der Placebo-Kontrollgruppe 23,08% der betrachteten Probanden mindestens zwei mal pro Woche trainiert haben (siehe Tabelle 3.3a).

Nahezu in allen betrachteten Skalen und Einzelsymptomen des EORTC QLQ-C30 konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede für die Veränderungen ( $\Delta$ ) zwischen den Testzeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  nachgewiesen werden.

In Bezug auf die Veränderung der globalen Lebensqualität ( $\Delta$ QL) wurde kein signifikanter Gruppenunterschied detektiert, was in Diagramm 3.3a mithilfe gruppierter Boxplots um den Median zu erkennen ist. Bezüglich der Veränderung der Skalen zur funktionsorientierten Lebensqualität konnte grundsätzlich für alle Gruppen eine Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit ( $\Delta$ PF, siehe Diagramm 3.3b), der Rollenausübung ( $\Delta$ RF) und der sozialen Funktionsfähigkeit ( $\Delta$ SF) dokumentiert werden, während die kognitive Funktionsfähigkeit ( $\Delta$ CF) und die emotionale Funktionsfähigkeit ( $\Delta$ EF) sich verbesserten. Diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 3.3b).

Für die Symptomskala Fatigue ( $\Delta$ FA) konnte über alle Gruppen eine Zunahme der Symptomatik beobachtet werden (siehe Diagramm 3.3c), jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede. Ebenso wurden für die Einzelsymptome Appetitverlust ( $\Delta$ AP) und Diarrhoe ( $\Delta$ DI) über alle Gruppen ebenfalls eine Zunahme der Symptomatik dokumentiert, während für Dyspnoe ( $\Delta$ DY) eine Abnahme der Symptomatik festgestellt werden konnte. Für die Ergebnisse dieser Einzelsymptome konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.3b).

Das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ( $\Delta$ SL) verstärkte sich in der Versuchsgruppe und in der Placebo-Kontrollgruppe, während es sich in der Kontrollgruppe verringerte. Im Rahmen des Kruskal-Wallis-Tests konnte hier ein signifikanter Gruppenunterschied für  $\Delta$ SL (Sig.=0,004) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.3b). Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde diese Aussage nochmals spezifiziert, indem signifikante Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe (Sig.=0,006) und zwischen Placebo-Kontroll- und Kontrollgruppe (Sig.=0,003) detektiert wurden. Die Gruppenunterschiede  $\Delta$ SL sind in Diagramm 3.3d veranschaulicht.

Bei den errechneten Prozenträgen in Form von Mittelwerten (MW) oder Standardabweichungen (SA) des EORTC QLQ-C30 ist zu beachten, dass hohe Prozenträge für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QL) und die

funktionsorientierten Skalen (PF, RF, EF, CF, SF) für eine hohe gesundheitsbezogene bzw. funktionsorientierte Lebensqualität stehen, während hohe Prozentränge für die symptomorientierten Skalen (FA, NV, PA, DY, SL, AP, DI, CO, FI) für einen hohen Leidensdruck bzw. niedrige symptomorientierte Lebensqualität stehen (Fayers et al., 2001).

**Tabelle 3.3a**

EORTC QLQ-C30 und Interventionen: Deskriptive Statistik

Variable, MW (SA)	Versuchsgruppe	Placebo- Kontrollgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl Probanden, <i>N</i>	14	13	12
AML, <i>N</i>	10	8	9
ALL, <i>N</i>	3	2	2
NHL, <i>N</i>	1	3	1
Weiblich, <i>N</i> (%)	6 (42,9%)	5 (38,5%)	7 (58,3%)
Alter, <i>Jahre</i>	49,71 (10,53)	43,23 (14,60)	50,83 (16,91)
Trainingseinheiten, <i>N</i>	6,14 (4,42)	5,62 (4,09)	0*
≥ 1 Trainingseinheit, <i>N</i> (%)	13 (92,86%)	12 (92,31%)	0*
Trainingswochen, <i>N</i>	3,91 (1,62)	4,30 (1,22)	0*
Trainingseinheiten pro Woche, <i>N</i>	1,54 (0,86)	1,28 (0,70)	0*
≥ 1 Trainingseinheit pro Woche, <i>N</i> (%)	10 (71,43%)	8 (61,54%)	0*
≥ 2 Trainingseinheiten pro Woche, <i>N</i> (%)	6 (42,86%)	3 (23,08%)	0*

\*Kontrollgruppe hat an keinem Training teilgenommen

Die Tabelle 3.3a zeigt die Baseline Charakteristika und Trainingsdaten der Studienteilnehmer, die den EORTC QLQ-C30 zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  ausgefüllt haben, unter Verwendung absoluter Häufigkeiten (*N*), relativer Häufigkeiten (%), Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA). Auffallend ist sowohl das niedrigere Durchschnittsalter als auch der geringere Anteil weiblicher Probanden in der Placebo-Kontrollgruppe.

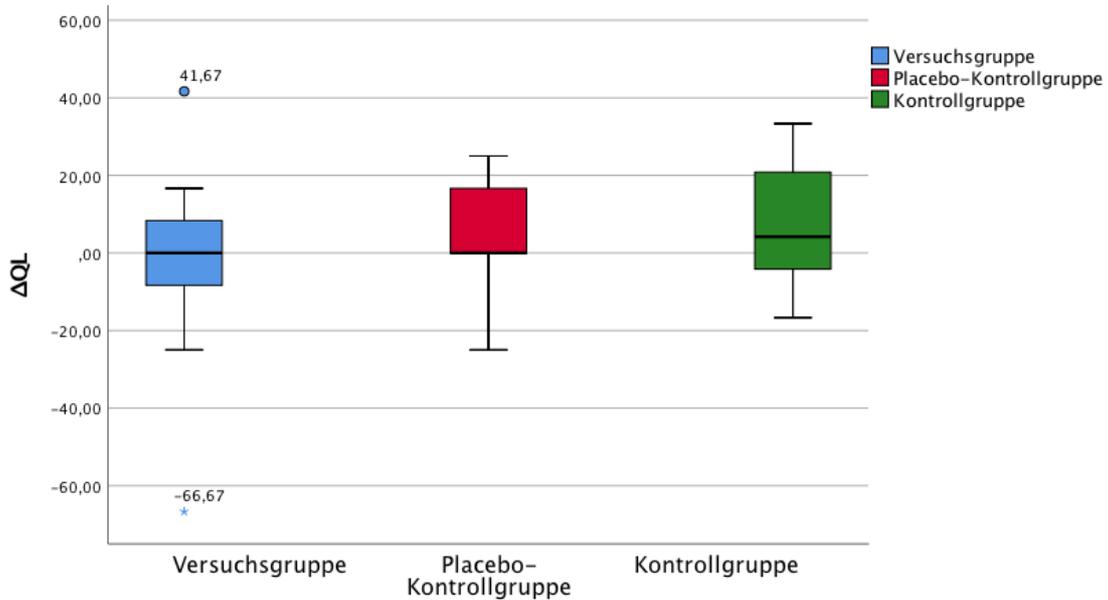
**Tabelle 3.3b**

EORTC QLQ-C30: Deskriptive Statistik (Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SA)) und Kruskal-Wallis-Test

Variable, MW (SA)	Versuchsgruppe			Placebo-Kontrollgruppe			Kontrollgruppe			Kruskal- Wallis-Test: As. Signifikanz
	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	Δ	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	Δ	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	Δ	
QL	39,29 (29,31)	37,50 (21,37)	-1,79 (24,27)	44,23 (25,32)	45,51 (18,51)	1,28 (15,90)	36,11 (28,28)	44,44 (20,21)	8,33 (16,67)	0,656
PF	72,62 (30,33)	65,71 (27,78)	-6,90 (37,04)	71,79 (27,51)	61,03 (20,16)	-10,77 (18,57)	63,33 (26,44)	53,33 (19,69)	-10,00 (27,49)	0,980
RF	38,10 (37,80)	32,14 (27,32)	-5,95 (42,17)	47,22 (38,16) <b>N=12</b>	33,33 (25,62) <b>N=12</b>	-13,89 (40,10) <b>N=12</b>	42,43 (44,95) <b>N=11</b>	24,24 (25,13) <b>N=11</b>	-18,18 (41,13) <b>N=11</b>	0,849
EF	49,40 (30,74)	56,55 (26,19)	7,14 (28,66)	61,54 (25,81)	71,80 (21,12)	10,25 (17,73)	42,36 (26,22)	63,54 (22,41)	21,18 (28,62)	0,559
CF	61,91 (30,96)	64,29 (27,62)	2,38 (29,85)	75,64 (25,11)	76,92 (25,04)	1,28 (29,24)	75,00 (20,72)	80,56 (25,46)	5,56 (17,89)	0,761
SF	35,72 (31,26)	28,57 (22,10)	-7,14 (29,03)	48,72 (35,66)	33,33 (43,03)	-15,38 (33,65)	33,33 (28,42)	29,17 (31,08)	-4,17 (42,11)	0,994
FA	65,08 (36,67)	69,05 (22,30)	3,97 (33,08)	57,27 (32,03)	67,52 (21,97)	10,26 (17,73)	67,13 (26,42)	72,22 (25,73)	5,09 (28,96)	0,817
NV	5,95 (8,29)	14,29 (21,54)	8,33 (19,34)	7,69 (12,94)	16,67 (29,66)	8,97 (35,75)	20,84 (22,61)	12,50 (14,43)	-8,34 (28,87)	0,197
PA	30,95 (29,86)	44,05 (39,55)	13,09 (36,50)	38,46 (29,95)	38,46 (38,72)	0,00 (49,54)	47,22 (41,34)	29,17 (39,64)	-18,06 (39,22)	0,305
DY	64,29 (40,22)	40,48 (23,31)	-23,81 (30,46)	41,03 (41,17)	33,33 (33,33)	-7,69 (38,86)	41,67 (42,94)	36,11 (33,21)	-5,56 (46,78)	0,154
SL	35,71 (35,72)	64,29 (27,62)	28,57 (43,08)	41,03 (36,40)	71,80 (26,69)	30,77 (39,59)	61,11 (31,25)	30,56 (26,43)	-30,56 (43,71)	0,004
AP	23,81 (27,51)	52,38 (36,31)	28,57 (43,08)	38,46 (40,48)	56,41 (41,69)	17,95 (52,03)	41,67 (42,94)	55,56 (29,58)	13,89 (55,88)	0,682
CO	28,57 (34,23)	33,33 (32,03)	4,76 (46,88)	25,64 (36,40)	10,26 (21,01)	-15,39 (32,25)	30,56 (33,21)	36,11 (33,21)	5,56 (37,15)	0,322
DI	11,90 (21,11)	14,29 (25,20)	2,38 (24,33)	15,38 (25,88)	30,77 (41,85)	15,38 (42,20)	22,22 (25,95)	30,56 (36,12)	8,33 (25,12)	0,507
FI	38,10 (31,64)	38,10 (41,05)	0,00 (32,03)	27,78 (39,78) <b>N=12</b>	38,89 (34,33) <b>N=12</b>	11,11 (45,69) <b>N=12</b>	9,09 (15,57) <b>N=11</b>	24,24 (30,15) <b>N=11</b>	15,15 (31,14) <b>N=11</b>	0,526

### Diagramm 3.3a

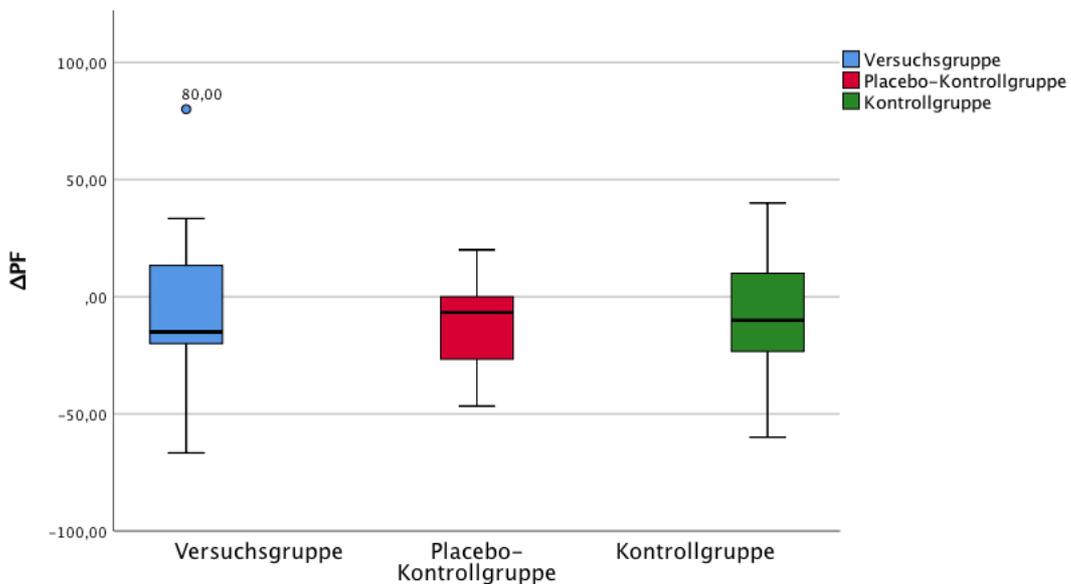
$\Delta$ QL: Gruppiertes Boxplot zur globalen Lebensqualität (QL)



Das Diagramm 3.3a zeigt einen gruppierten Boxplot um den Median von  $\Delta$ QL. In Bezug auf die Veränderung der globalen Lebensqualität ( $\Delta$ QL) wurde kein signifikanter Gruppenunterschied detektiert.

### Diagramm 3.3b

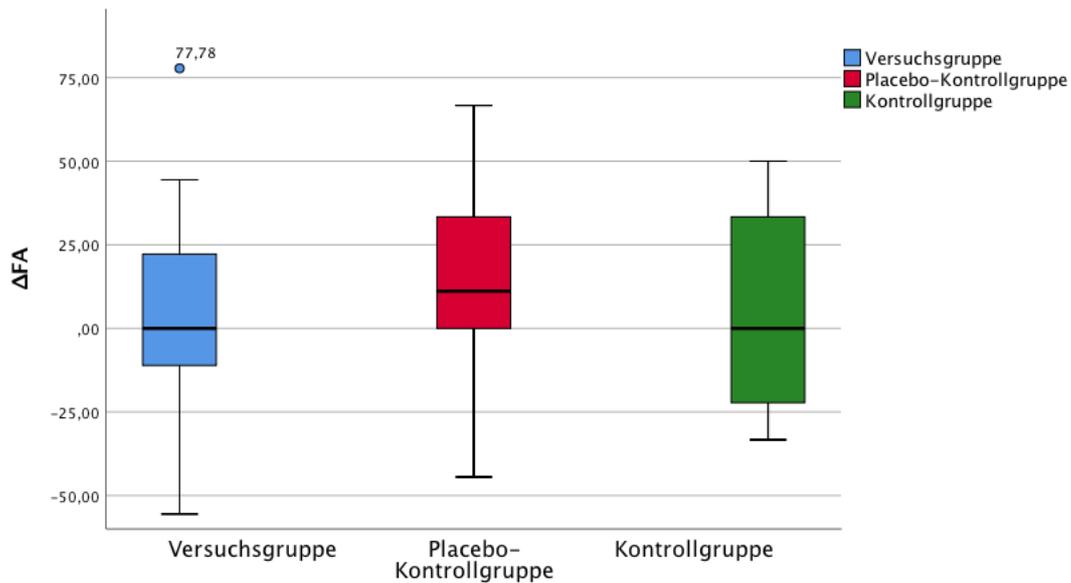
$\Delta$ PF: Gruppiertes Boxplot zur körperlichen Leistungsfähigkeit (PF)



Das Diagramm 3.3b zeigt einen gruppierten Boxplot um den Median von  $\Delta$ PF. Bezüglich der Veränderung körperlichen Leistungsfähigkeit ( $\Delta$ PF) konnte für alle Gruppen eine Verschlechterung beobachtet werden, jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede.

### Diagramm 3.3c

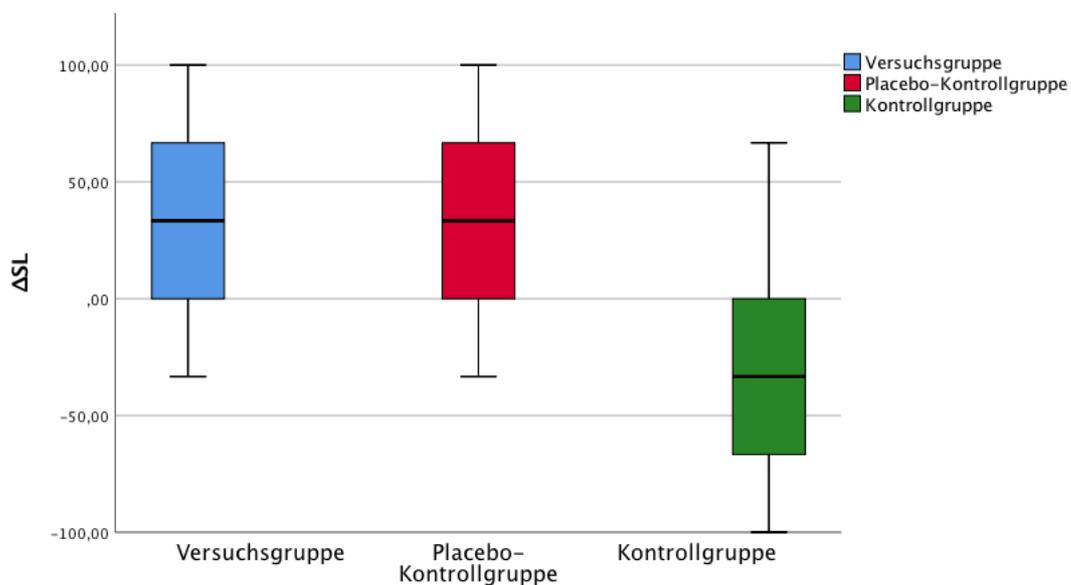
$\Delta$ FA: Gruppiertes Boxplot zur Fatigue-Symptomatik (FA)



Das Diagramm 3.3c zeigt einen gruppierten Boxplot um den Median von  $\Delta$ FA. Für die Symptomskala Fatigue ( $\Delta$ FA) konnte über alle Gruppen eine Zunahme der Symptomatik beobachtet werden, jedoch ohne signifikante Gruppenunterschiede.

### Diagramm 3.3d

$\Delta$ SL: Gruppiertes Boxplot zur Schlaflosigkeit (SL)



Das Diagramm 3.3d zeigt einen gruppierten Boxplot um den Median von  $\Delta$ SL. Das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ( $\Delta$ SL) verstärkte sich in der Versuchsgruppe und in der Placebo-

Kontrollgruppe, während es sich in der Kontrollgruppe verringerte. Im Rahmen des Kruskal-Wallis-Tests konnte hier ein signifikanter Gruppenunterschied für  $\Delta SL$  (Sig.=0,004) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3.3b). Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde diese Aussage nochmals spezifiziert, indem signifikante Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe (Sig.=0,006) und zwischen Placebo-Kontroll- und Kontrollgruppe (Sig.=0,003) detektiert wurden.

## 4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse und Methoden vor dem Hintergrund der Fragestellungen diskutiert.

*Konnte durch eine aerobe Sportintervention, die während der Induktionschemotherapie mit dem Patientenkollektiv durchgeführt wurde, ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der kardiorespiratorischen Fitness dokumentiert werden?*

In Bezug auf die kardiorespiratorische Fitness konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Versuchsgruppe, der Placebo-Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe detektiert werden (Sig.=0,900). Im Gegensatz dazu wurde in einer vergleichbaren Studie mit AML-Patienten eine signifikante Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (Six-Minutes-Walk-Test, 6MWT) nachgewiesen (Alibhai et al., 2015). Jedoch leidet die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien und damit die Aussagekraft der unterschiedlichen Studienergebnissen an der Vielzahl der verwendeten Trainings- und Messmethoden, was auch in einem Review zu neun Studien zum Thema Sportinterventionen bei Patienten mit akuten Leukämien herausgestellt wurde (Zhou et al., 2016).

Ein möglicher Grund für den fehlenden signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der kardiorespiratorischen Fitness in der vorliegenden Studie könnte die geringe Anzahl an Probanden sein, welche zu beiden Zeitpunkten ( $t_0$ ,  $t_1$ ) an den Testungen der Leistungsdiagnostik teilgenommen haben. Insgesamt haben 22 der 70 Probanden (31,43%) beide Testungen absolviert, 43,48% der Versuchsgruppe, 26,09% der Placebo-Kontrollgruppe und 25% der Kontrollgruppe. Dies führt zu einer Verringerung der verwertbaren Daten und verkleinert damit die Stichprobe, was zu einer hohen Standardabweichung und geringeren Aussagekraft der Ergebnisse führt.

Der Großteil der betrachteten Studien zum Thema Sportinterventionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen unter Hochdosis-Chemotherapie verfügt über kleine Stichproben von 10 bis 35 Probanden (Alibhai et al., 2012; Battaglini et al., 2009; Bryant et al., 2017; Chang et al.,

2008; Klepin et al., 2011), was sich mit der hier in die Auswertung eingeschlossenen Stichprobe deckt.

In einer weiteren vergleichbaren Studie mit 83 AML-Patienten war die Anzahl der Probanden, die an den Messungen zu beiden Testzeitpunkten teilgenommen haben, jedoch deutlich höher, 84,75% der Versuchsgruppe und 83,33% der Kontrollgruppe. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Testungen im Gegensatz zur vorliegenden Studie auch absolviert wurden, wenn Probanden zu diesem Zeitpunkt noch über einen intravenösen Zugang Medikamente oder Flüssigkeit erhielten (Alibhai et al., 2015). Dies könnte ein möglicher Grund für die höhere Rate an absolvierten Testungen sein, kann aber die deutliche Differenz nicht grundsätzlich erklären.

Ebenfalls sollte beachtet werden, dass die Datenerhebung zur Bestimmung der kardiorespiratorischen Fitness mittels Ergometrie und nicht mittels Spiroergometrie erfolgte, welche den derzeitigen Goldstandard zur Beurteilung der kardiorespiratorischen Fitness darstellt. Im Rahmen dieser Studie wurde auf die Spiroergometrie aufgrund der hohen Anforderungen an das lokale Setting und des zusätzlichen Stresses für die ohnehin geschwächten Probanden verzichtet. Trotz begründeter Entscheidung für die Ergometrie muss bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die Erhebung nicht dem Goldstandard entspricht, was die Aussagekraft der Ergebnisse beschränkt.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der kardiorespiratorischen Fitness sollte auch überprüft werden, ob die Testung der maximalen Ausbelastung im Rahmen der Leistungsdiagnostik etablierten Kriterien, wie beispielsweise denen des American College of Sports Medicine (ACSM), folgt (Riebe et al., 2018). Dies wurde in einer weiteren Doktorarbeit bezüglich der vorliegenden Studie untersucht. Sie konnte zeigen, dass der Großteil der Probanden (86,27%) nur eines oder keines der drei betrachteten Kriterien des ACSM erfüllte. Diese Ergebnisse signalisieren, dass möglicherweise nur wenige Probanden den Status der maximalen Ausbelastung erreicht haben. Dies stellt die Aussagekraft der Ergebnisse der Leistungsdiagnostik und die Eignung dieses Messverfahrens für das hier betrachtete Patientenkollektiv grundsätzlich infrage (Großek et al., 2021).

*Konnte durch eine aerobe Sportintervention, die während der Induktionschemotherapie mit dem Patientenkollektiv durchgeführt wurde, ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 zum Themenkomplex Lebensqualität (globale Lebensqualität, funktionsorientierte Lebensqualität, symptomorientierte Lebensqualität) dokumentiert werden?*

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens konnte bezüglich der globalen Lebensqualität keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Versuchsgruppe, der Placebo-Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe nachweisen (Sig.=0,656). Dies stimmt mit den Ergebnissen eines aktuellen Reviews zum Thema Sportinterventionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen überein, welches ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass ein Zusammenhang zwischen Sportinterventionen und der gemessenen Lebensqualität nicht eindeutig nachzuweisen ist (Knips et al., 2019).

Im Allgemeinen könnte in der zugrundeliegenden Studie die geringe Trainingsteilnahme die fehlenden signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Lebensqualität sowie der kardiorespiratorischen Fitness erklären. Von den Probanden der Versuchsgruppe, welche an der Leistungsdiagnostik zu beiden Zeitpunkten teilgenommen haben, trainierten 40% mindestens zwei mal pro Woche. Analog verhielt es sich für die Probanden der Versuchsgruppe, die die EORTC QLQ-C30 Fragebögen zu beiden Zeitpunkten ausgefüllt haben. Angesichts der geringen Trainingsteilnahme des Großteils der Probanden ist die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich beschränkt.

Auch in anderen Studien zu Sportinterventionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen wurde eine geringere Trainingsteilnahme im Vergleich zu Sportinterventionen bei Kollektiven mit anderen Krebsleiden beobachtet. Als Grund für die Nicht-Teilnahme an Trainingseinheiten wurde allen voran die Fatigue-Symptomatik genannt (23,3%), gefolgt von Schmerzen, noch laufenden Transfusionen und Fieber mit verbundenem allgemeinem Unwohlsein (Alibhai et al., 2015).

Des Weiteren wechselten sich im Rahmen dieser Studie meist mehrere Trainer pro Woche ab. Dies könnte zu einer geringer ausgeprägten Trainer-Patienten-Beziehung und somit zu einer verringerten Adhärenz bezüglich der

Absolvierung der Trainings, Leistungsdiagnostiken und Fragebögen geführt haben. Analog dazu konnte für die Arzt-Patienten-Beziehung nachgewiesen werden, dass die Adhärenz zu Trainingsprogrammen seitens der Patienten durch eine persönliche, vertraute Arzt-Patienten-Beziehung deutlich erhöht werden konnte (Martin et al., 2005).

In Bezug auf die funktionsorientierte Lebensqualität gemäß des EORTC QLQ-C30 konnten ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede dokumentiert werden. In der bisherigen Literatur konnten signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Versuchsgruppe bei AML-Patienten für die kognitive Funktionsfähigkeit (CF) (Alibhai et al., 2015) und bei Lymphom-Patienten für die emotionale Funktionsfähigkeit (EF) dokumentiert werden (Streckmann et al., 2014). Dies könnte an einem umfangreicheren Trainingsprogramm liegen, was einerseits über einen längeren Zeitraum von 30-60 Minuten durchgeführt wurde, und andererseits, neben einem aeroben Training stets auch ein Kraft- und Mobilitätstraining beinhaltet. Zudem war die Stichprobe an Probanden, die beide Testungen absolviert haben, in beiden Studien deutlich größer (N=70 (Alibhai et al., 2015), N=56 (Streckmann et al., 2014)), was die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht.

Für die Schlaflosigkeit (SL), welche einen Teil der symptomorientierten Lebensqualität gemäß des EORTC QLQ-C30 darstellt, konnten signifikante Gruppenunterschiede gemessen werden. Die Interventionen scheinen die Schlaflosigkeit bei den Probanden der Versuchs- und Placebo-Kontrollgruppe zu verstärken. Dies steht im Gegensatz zu bisherigen Studienergebnissen, welche teils signifikante Verbesserungen der Schlafqualität zugunsten der Versuchsgruppe, teils keine signifikanten Gruppenunterschiede dokumentieren konnten. Eine Verschlechterung der Schlafqualität durch Teilnahme an einer Sportintervention wurde nicht beschrieben (Bryant et al., 2017; Mercier et al., 2017).

In Bezug auf die Fatigue-Symptomatik konnte weder ein signifikanter Gruppenunterschied (Sig.=0,817) noch eine Verbesserung der Symptomatik beschrieben werden. Vielmehr verschlechterten sich die Symptome in allen drei Studiengruppen von Testzeitpunkt  $t_0$  zu  $t_1$ . Insgesamt ist die Studienlage bezüglich des Einflusses von Sportinterventionen auf die Fatigue-Symptomatik

nicht eindeutig. Ein Review zum Thema Sportinterventionen bei Patienten mit akuten Leukämien konnte wie in der vorliegenden Studie weder signifikante Gruppenunterschiede noch einen aussagekräftigen positiven Effekt auf die Fatigue-Symptomatik dokumentieren (Zhou et al., 2016). In einem weiteren umfangreicheren Review zum Thema Sportinterventionen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen im Allgemeinen konnte zwar kein signifikanter Gruppenunterschied aber insgesamt ein positiver Effekt der Sportinterventionen auf die Fatigue-Symptomatik beobachtet werden (Knips et al., 2019). Die unterschiedlichen Ergebnisse zu dieser Thematik könnten durch die Varietät der eingeschlossenen Krankheitsbilder in die jeweilige Studie bedingt sein. Während die vorliegende Studie und das zuerst genannte Review von Zhou et al. (2016) vor allem Probanden mit akuten Leukämien eingeschlossen haben, wurden in dem Review von Knips et al. (2019) vorrangig Probanden mit malignen Lymphomen und Multiplen Myelomen (in etwa 77% der Probanden) betrachtet. Demnach ist es denkbar, dass innerhalb der malignen hämatologischen Erkrankungen Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern möglicherweise stärker von Sportinterventionen profitieren können als andere.

Insgesamt betrachtet, lag das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer sowohl in dieser als auch in allen einbezogenen Studien stets unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter der jeweiligen malignen hämatologischen Erkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2019). Ein nicht der Erkrankung entsprechender Altersdurchschnitt kann die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse verringern, was beachtet werden sollte.

Ebenso sollte ein Augenmerk auf der Geschlechterverteilung unter den Probanden liegen. In diese Studie wurden in etwa gleich viele Frauen und Männer eingeschlossen (w:m; 34:36), während in vergleichbaren Studien der Anteil männlicher (Battaglini et al., 2009; Bryant et al., 2017; Streckmann et al., 2014) bzw. weiblicher Probanden (Klepin et al., 2011) deutlich erhöht war. Dies kann zu Verzerrungen der Studienergebnisse führen und sollte daher berücksichtigt werden.

## 4.1 Ausblick & Fazit

In der Einleitung wurde beschrieben, dass diese Doktorarbeit die Auswirkungen eines aeroben Trainings auf die körperliche Fitness und Lebensqualität darstellen möchte, um eine möglichst klare Empfehlung zur Vorteilhaftigkeit einer Integration von Sportinterventionen in das Therapieschema von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen geben zu können. Eine Empfehlung lässt sich nach Auswertung der Studienergebnisse zumindest in Bezug auf die körperliche Fitness und Lebensqualität nicht geben, da keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden konnten.

In zukünftigen Studien könnte durch eine zweimalige Kontaktaufnahme pro Tag oder eine zusätzliche Kontaktaufnahme am Wochenende möglicherweise sowohl die Stichprobengröße bezüglich der absolvierten Testungen und Fragebögen als auch die Trainingsteilnahme erhöht werden. Eine weitere Studie mit AML-Patienten kommt zu dem Schluss, dass gerade die zeitliche Flexibilität seitens der Studienleitung und Trainer bezüglich der Durchführung Trainingsprogramms entscheidend für eine umfangreiche Datenerhebung sein könnte (Klepin et al., 2011).

Des Weiteren könnte die Trainer-Patienten-Beziehung gestärkt werden, indem eine kontinuierliche Betreuung der Probanden durch einen bestimmten Trainer, oder zumindest einer äußerst geringen Anzahl an wechselnden Trainern, sichergestellt wäre. Durch den Aufbau einer persönlichen, vertrauten Beziehung ist, wie für die Arzt-Patienten-Beziehung beschrieben (Martin et al., 2005), eine höhere Adhärenz zur Absolvierung eines Trainingsprogramms zu erwarten.

Zudem könnte die Adhärenz auch durch weitere motivationsfördernde Maßnahmen, wie beispielsweise die Integration von Familienmitgliedern in das Trainingsprogramm oder zusätzliches Informationsmaterial über die Vorteilhaftigkeit von Sportinterventionen, gesteigert werden (Alibhai et al., 2015).

Die Durchführung der Leitungsdiagnostik könnte gemäß den Ergebnissen einer weiteren Doktorarbeit zu dieser Studie angepasst werden. Es könnte beispielsweise anstelle der verwendeten Testung ein steiler Rampentest (Steep Ramp Test) zum Einsatz kommen, bei welchem die Intensität deutlich schneller

gesteigert werden würde (De Backer et al., 2007). Möglicherweise wäre auch eine Kombination aus einem steilen Rampentest und einem Ausdauerstest eine geeignete Lösung, um möglichst valide, aussagekräftige Ergebnisse erhalten zu können (Großek et al., 2021). Ebenso könnte der Einsatz der Spiroergometrie in zukünftigen Studien bei der Durchführung der Leistungsdiagnostik in Erwägung gezogen werden, um dem Goldstandard zur Bestimmung der kardiorespiratorischen Fitness entsprechen zu können.

Von großem Interesse ist zudem eine Beobachtung der Probanden über die weiteren Chemotherapiezyklen, um langfristige Effekte detektieren zu können. Zudem könnten die Sportinterventionen ausgeweitet werden, sowohl auf den ambulanten Bereich zwischen den Zyklen als auch auf die folgenden stationären Aufenthalte, wovon die Probanden möglicherweise verstärkt profitieren könnten. Da viele Probanden unter Gewichtsverlust leiden, könnte eine supportive ernährungsmedizinische Intervention sinnvoll sein, um unter anderem die Versorgung und den Aufbau der Muskulatur zu sichern (Alibhai et al., 2015).

Die vorliegende Studie verwendete im Gegensatz zu bisherigen Studien in diesem Bereich, die entweder randomisiert-kontrolliert (Alibhai et al., 2015; Alibhai et al., 2012; Battaglini et al., 2009; Bryant et al., 2017; Chang et al., 2008; K. Courneya et al., 2009; Klepin et al., 2011; Streckmann et al., 2014) durchgeführt wurden oder gänzlich auf eine Kontrollgruppe verzichteten (Alibhai et al., 2012; Battaglini et al., 2009; Klepin et al., 2011), ein randomisiertes placebo-kontrolliertes Studiendesign. Bei den betrachteten Studien konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob sich die körperliche Fitness und die Lebensqualität tatsächlich aufgrund der Sportintervention und nicht aufgrund von psychosozialen Effekten veränderten (Steindorf et al., 2014). Denn jede soziale Interaktion mit einem Trainer während den Sportinterventionen könnte einen Einfluss auf das psychosoziale Wohlbefinden der Patienten haben.

Durch die Etablierung einer Placebo-Kontrollgruppe ließen sich mögliche psychosoziale Effekte durch den Trainerkontakt unabhängig von der eigentlichen Sportintervention darstellen, was die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht.

Letztendlich sind weitere Studien in diesem Bereich notwendig, um spezifische Empfehlungen zur Vorteilhaftigkeit einer Integration von Sportinterventionen in das Therapieschema von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen geben zu können. Diese sollten idealerweise ebenfalls randomisiert und placebo-kontrolliert durchgeführt werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf Stichprobengröße und die Adhärenz bezüglich Trainingsprogramm und Testungen gelegt werden, um signifikante Aussagen treffen zu können.

## 5 Zusammenfassung

*Einleitung.* Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (AML, ALL, NHL) leiden während der Hochdosis-Chemotherapie typischerweise unter einer Verschlechterung der körperlichen Fitness und Lebensqualität. In dieser Studie sollen die Auswirkungen einer angeleiteten, aeroben Sportintervention (über 4-5 Wochen, 2-3 mal pro Woche) während der Induktionstherapie (IC) untersucht werden, um gegebenenfalls eine Empfehlung für die Integration der Sportintervention in das Therapieschema geben zu können. *Methoden & Materialien.* 70 Probanden (24 Versuchs-, 23 Placebo-Kontroll-, 23 Kontrollgruppe) beider Geschlechter (34 weiblich, 36 männlich), 18-78 Jahre alt (Durchschnittsalter 48,64 Jahre), neu diagnostiziert mit AML, ALL oder NHL, wurden innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der IC rekrutiert. Die körperliche Fitness wurde im Rahmen einer maximalen Ausbelastung in ansteigender Intensität auf dem Fahrradergometer (in Watt/kg) und die Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Gruppenunterschiede zwischen den beiden Testzeitpunkten,  $t_0$  zu Beginn und  $t_1$  zum Ende der IC wurden mithilfe von ANOVA, Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test untersucht. *Ergebnisse.* Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede für die kardiorespiratorische Fitness (Sig.=0,900) und für die globale Lebensqualität (Sig.=0,656) zwischen der Versuchsgruppe, der Placebo-Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe detektiert werden. *Fazit.* In dieser Studie konnten keine Beweise für die Vorteilhaftigkeit einer Integration einer aeroben Sportintervention in das Therapieschema dokumentiert werden. Es bedarf weiterer Studien mit größeren Stichproben, einer höheren Adhärenz und wegweisender Ergebnisse, um eine eindeutige Empfehlung abgeben zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 85: 365-376
- Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *The Lancet*. 362(9384): 640-650
- Alibhai SM, Durbano S, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, Tomlinson GA, Oh PI, Culos-Reed SN (2015). A phase II exercise randomized controlled trial for patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. *Leuk Res*. 39(11): 1178-1186
- Alibhai SM, O'Neill S, Fisher-Schlombs K, Breunis H, Brandwein JM, Timilshina N, Tomlinson GA, Klepin HD, Culos-Reed SN (2012). A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy. *Leuk Res*. 36(10): 1255-1261
- Armstrong K, Rakhit D, Jeffriess L, Johnson D, Leano R, Prins J, Garske L, Marwick T, Isbel N (2006). Cardiorespiratory fitness is related to physical inactivity, metabolic risk factors, and atherosclerotic burden in glucose-intolerant renal transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 1(6): 1275-1283
- Baguley BJ, Bolam KA, Wright ORL, Skinner TL (2017). The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*. 9(9): 1003
- Battaglini CL, Hackney AC, Garcia R, Groff D, Evans E, Shea T (2009). The effects of an exercise program in leukemia patients. *Integr Cancer Ther*. 8(2): 130-138
- Baumann F, Kraut L, Schüle K, Bloch W, Fauser A (2010). A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 45(2): 355-362
- Baumann FT, Zimmer P, Finkenberg K, Hallek M, Bloch W, Elter T (2012). Influence of endurance exercise on the risk of pneumonia and Fever in leukemia and lymphoma patients undergoing high dose chemotherapy. A pilot study. *J Sports Sci Med*. 11(4): 638-642
- Bennahum DA, Forman WB, Vellas B, Albarede J (1997). Life Expectancy Comorbidity and Quality of Life: A Framework of Reference for Medical Decisions. *Clinics in geriatric medicine*. 13(1): 33-53
- Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, Cleeland C, Dotan E, Eisenberger MA, Escalante CP (2015). Cancer-related fatigue, version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 13(8): 1012-1039
- Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS (1976). The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Medical care*. 14(1): 57-67

- Bernstein DA, Borkovec TD (2007). *Entspannungs-Training: Handbuch der Progressiven Muskelentspannung nach Jacobson*. 12th ed. Stuttgart: Klett-Cotta
- Bohannon RW (2008). Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *Journal of geriatric physical therapy*. 31(1): 3-10
- Borg G (1998). *Borg's perceived exertion and pain scales*. 1st ed.: Human kinetics
- Brant JM, Eaton LH, Irwin MM (2017). Cancer-Related Pain: Assessment and management with Putting Evidence Into Practice interventions. *Clinical journal of oncology nursing*. 21(3): 4-7
- Brooks R (1996). EuroQol: the current state of play. *Health policy*. 37(1): 53-72
- Bryant AL, Deal AM, Battaglini CL, Phillips B, Pergolotti M, Coffman E, Foster MC, Wood WA, Bailey C, Hackney AC, Mayer DK, Muss HB, Reeve BB (2017). The Effects of Exercise on Patient-Reported Outcomes and Performance-Based Physical Function in Adults With Acute Leukemia Undergoing Induction Therapy: Exercise and Quality of Life in Acute Leukemia (EQUAL). *Integr Cancer Ther*. 17(2): 263-270
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 100(2): 126-131
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J (1993). The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 11(3): 570-579
- Chang PH, Lai YH, Shun SC, Lin LY, Chen ML, Yang Y, Tsai JC, Huang GS, Cheng SY (2008). Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 35(5): 524-534
- Courneya K, Sellar C, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, Tankel K, Basi S, Chua N, Mazurek A (2009). Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 27(27): 4605-4612
- Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, Ladha AB, Proulx C, Vallance JK, Lane K, Yasui Y, McKenzie DC (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 25(28): 4396-4404
- Cramp F, Byron - Daniel J (2012). Exercise for the management of cancer - related fatigue in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 11: CD006145
- De Backer IC, Schep G, Hoogeveen A, Vreugdenhil G, Kester AD, van Breda E (2007). Exercise testing and training in a cancer rehabilitation program: the advantage of the steep ramp test. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 88(5): 610-616
- del Rocío Santana-Berlanga N, Porcel-Gálvez AM, Botello-Hermosa A, Barrientos-Trigo S (2020). Instruments to measure quality of life in institutionalised older adults: Systematic review. *Geriatric Nursing*. 41(4): 445-462
- English KL, Paddon-Jones D (2010). Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 13(1): 34

- Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of aging*. 35: 20-28
- Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3rd ed. Brussels: EORTC
- Fisch MJ, Lee J-W, Weiss M, Wagner LI, Chang VT, Cella D, Manola JB, Minasian LM, McCaskill-Stevens W, Mendoza TR (2012). Prospective, observational study of pain and analgesic prescribing in medical oncology outpatients with breast, colorectal, lung, or prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 30(16): 1980
- Furzer BJ, Ackland TR, Wallman KE, Petterson AS, Gordon SM, Wright KE, Joske DJ (2016). A randomised controlled trial comparing the effects of a 12-week supervised exercise versus usual care on outcomes in haematological cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 24(4): 1697-1707
- Gozzo TDO, Moysés AMB, Silva PRD, Almeida AMD (2013). Náuseas, vômitos y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama en la quimioterapia. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 34(3): 110-116
- Großek A, Elter T, Oberste M, Wolf F, Joisten N, Hartig P, Walzik D, Rosenberger F, Kiesel D, Wahl P (2021). Feasibility and suitability of a graded exercise test in patients with aggressive hemato-oncological disease. *Supportive Care in Cancer*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06035-w>
- Herold G (2018). *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold (Eigenverl.)
- Jack S, West M, Raw D, Marwood S, Ambler G, Cope T, Shrotri M, Sturges R, Calverley P, Ottensmeier C (2014). The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 40(10): 1313-1320
- Jarden M, Møller T, Christensen KB, Kjeldsen L, Birgens HS, Adamsen L (2016). Multimodal intervention integrated into the clinical management of acute leukemia improves physical function and quality of life during consolidation chemotherapy: a randomized trial 'PACE-AL'. *Haematologica*. 101(7): e316
- Jenkins V, Fallowfield L, Saul J (2001). Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *British journal of cancer*. 84(1): 48-51
- Jitender S, Mahajan R, Rathore V, Choudhary R (2017). Quality of life of cancer patients. *Journal of experimental therapeutics & oncology*. 12(3): 217-221
- Kabat-Zinn J (1990). *Full catastrophe living : using the wisdom of your body and mind to face stress, pain, and illness*. 1st ed. New York: Delacorte Press
- Klepin HD, Danhauer SC, Tooze JA, Stott K, Daley K, Vishnevsky T, Powell BL, Mihalko SL (2011). Exercise for older adult inpatients with acute myelogenous leukemia: A pilot study. *J Geriatr Oncol*. 2(1): 11-17
- Kluttig A, Zschocke J, Haerting J, Schermund A, Gastell S, Steindorf K, Herbolzheimer F, Hillreiner A, Jochem C, Baumeister S (2020). Messung der körperlichen Fitness in der NAKO Gesundheitsstudie–Methoden, Qualitätssicherung und erste deskriptive Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 63(3): 312-321

- Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N (2019). Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 1: CD009075
- Krebs S, Berling-Ernst A, Halle M (2018). Sporttherapie bei Krebs Sportverletzung Sportschaden. 32(2): 143-147
- Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum Jr A, Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R (2015). Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet.* 386(9990): 266-273
- Liang Y, Zhou M, Wang F, Wu Z (2018). Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Japanese journal of clinical oncology.* 48(12): 1046-1057
- Liu RD, Chinapaw MJ, Huijgens PC, van Mechelen W (2009). Physical exercise interventions in haematological cancer patients, feasible to conduct but effectiveness to be established: a systematic literature review. *Cancer treatment reviews.* 35(2): 185-192
- Martin LR, Williams SL, Haskard KB, DiMatteo MR (2005). The challenge of patient adherence. *Therapeutics and clinical risk management.* 1(3): 189
- Maslow AH (1943). A theory of human motivation. *Psychological review.* 50(4): 370
- McHorney CA, Ware Jr JE, Raczek AE (1993). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical care.* 31(3): 247-263
- Mello M, Tanaka C, Dulley FL (2003). Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation.* 32(7): 723-728
- Mercier J, Savard J, Bernard P (2017). Exercise interventions to improve sleep in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews.* 36: 43-56
- Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O (2012). Exercise interventions on health - related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane database of systematic reviews.* 2012(8): CD008465
- Noal S, Levy C, Hardouin A, Rieux C, Heutte N, Segura C, Collet F, Allouache D, Switsers O, Delcambre C, Delozier T, Henry-Amar M, Joly F (2011). One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 81(3): 795-803
- Pahlke F, König I, Ziegler A (2004). randomization in treatment arms (RITA): a randomization program for clinical trials] randomization in treatment arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. *Inform Biom Epidemiol Med Biol.* 35: 1-22
- Paillard T, Rolland Y, de Souto Barreto P (2015). Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review. *Journal of clinical neurology.* 11(3): 212-219
- Pandey A, Patel M, Gao A, Willis BL, Das SR, Leonard D, Drazner MH, de Lemos JA, DeFina L, Berry JD (2015). Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *American heart journal.* 169(2): 290-297

- Panobianco MS, De Magalhães PAP, Soares CR, Sampaio BAL, De Almeida AM, de Oliveira Gozzo T (2012). Prevalência de depressão e fadiga em um grupo de mulheres com câncer de mama. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 14(3): 532-540
- Pozuelo-Carrascosa D, Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, Morais S, Lee I, Martinez-Vizcaino V (2019). Cardiorespiratory fitness and site-specific risk of cancer in men: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 113: 58-68
- Rantanen T, Avlund K, Suominen H, Schroll M, Frändin K, Pertti E (2002). Muscle strength as a predictor of onset of ADL dependence in people aged 75 years. *Aging clinical and experimental research*. 14(3): 10-15
- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2001). *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2nd ed. München: Urban & Fischer
- Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M (2018). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer
- Robert-Koch-Institut (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12th ed. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Salvetti MdG, Machado CSP, Donato SCT, Silva AMd (2020). Prevalência de sintomas e qualidade de vida de pacientes com câncer. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 73(2)
- Scharhag-Rosenberger F, Becker T, Streckmann F, Schmidt K, Berling A, Bernardi A, Engeroff T, Exner A, Gutekunst K, Hofmeister D (2014). Erhebungsmethoden für onkologische Trainingsstudien. *Dtsch Z Sportmed*. 65: 304-313
- Schneider CM, Hsieh C, Sprod LK, Carter S, Hayward R (2007). Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. *Annals of Oncology*. 18(12): 1957-1962
- Schule K (1983). The rank value of sports and movement therapy in patients with breast or pelvic cancer. *Rehabilitation*. 22(1): 36-39
- Schultz JH (2003). *Das autogene Training: konzentrierte Selbstentspannung; Versuch einer klinisch-praktischen Darstellung*. 20th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Sinclair R, Navidi M, Griffin S, Sumpter K (2016). The impact of neoadjuvant chemotherapy on cardiopulmonary physical fitness in gastro-oesophageal adenocarcinoma. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 98(6): 396-400
- Skriver K, Roig M, Lundbye-Jensen J, Pingel J, Helge JW, Kiens B, Nielsen JB (2014). Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers. *Neurobiology of learning and memory*. 116: 46-58
- Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, Beckhove P, Owen R, Debus J, Wiskemann J, Potthoff K (2014). Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol*. 25(11): 2237-2243
- Streckmann F, Kneis S, Leifert J, Baumann F, Kleber M, Ihorst G, Herich L, Grüssinger V, Gollhofer A, Bertz H (2014). Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Annals of Oncology*. 25(2): 493-499
- Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of psychiatric research*. 60: 56-64

- Taekema DG, Gussekloo J, Maier AB, Westendorp RG, de Craen AJ (2010). Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old. *Age and ageing*. 39(3): 331-337
- Tarp J, Støle AP, Blond K, Grøntved A (2019). Cardiorespiratory fitness, muscular strength and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 62(7): 1129-1142
- Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R (2014). Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Annals of hematology*. 93(3): 411-424
- WHO (1997). WHOQOL: Measuring quality of life World health organization: Division of mental health and prevention of substance abuse. Geneva: WHO
- WHO (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine*. 28(3): 551-558
- Wondie Y, Hinz A (2020). Quality of life among Ethiopian cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 28(11): 5469-5478
- Zhou Y, Zhu J, Gu Z, Yin X (2016). Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 11(7): e0159966
- Zimmer P, Oberste M, Bloch W, Schenk A, Joisten N, Hartig P, Wolf F, Baumann FT, Garthe A, Hallek M, Elter T (2016). Impact of aerobic exercise training during chemotherapy on cancer related cognitive impairments in patients suffering from acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome - Study protocol of a randomized placebo-controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 49: 1-5

## 7 Anhang

**Tabelle 7.1**

Baseline Charakteristika (siehe Ergebnisse, Tabelle 3.1): Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung

		Shapiro-Wilk		
	Studiengruppe	Statistik	df	Signifikanz
Alter	Versuchsgruppe	,935	22	,155
	Placebo-Kontrollgruppe	,957	23	,401
	Kontrollgruppe	,955	24	,346
Gewicht	Versuchsgruppe	,965	22	,589
	Placebo-Kontrollgruppe	,929	23	,103
	Kontrollgruppe	,977	24	,835
Größe	Versuchsgruppe	,974	22	,800
	Placebo-Kontrollgruppe	,988	23	,989
	Kontrollgruppe	,989	24	,994

**Tabelle 7.2**

Watt/kg<sub>t<sub>0</sub></sub> & Watt/kg<sub>t<sub>1</sub></sub> (siehe Ergebnisse, Tabelle 3.2a): Shapiro- Wilk Test auf Normalverteilung

		Statistik	df	Signifikanz
	Studiengruppe			
Watt/kg <sub>t<sub>0</sub></sub>	Versuchsgruppe	,959	10	,777
	Placebo-Kontrollgruppe	,823	6	,094
	Kontrollgruppe	,897	6	,356
Watt/kg <sub>t<sub>1</sub></sub>	Versuchsgruppe	,960	10	,782
	Placebo-Kontrollgruppe	,904	6	,398
	Kontrollgruppe	,880	6	,267

**Tabelle 7.3**

EORTC QLQ-C30  $\Delta$  (siehe Ergebnisse, Tabelle 3.3b): Shapiro- Wilk Test auf Normalverteilung

	Studiengruppe	Statistik	df	Signifikanz
$\Delta$ QL	Versuchsgruppe	,876	14	,051
	Placebo-Kontrollgruppe	,907	13	,164
	Kontrollgruppe	,936	12	,452
$\Delta$ PF	Versuchsgruppe	,951	14	,575
	Placebo-Kontrollgruppe	,973	13	,927
	Kontrollgruppe	,983	12	,992
$\Delta$ RF	Versuchsgruppe	,941	14	,427
	Placebo-Kontrollgruppe	,921	12	,291
	Kontrollgruppe	,869	11	,075
$\Delta$ EF	Versuchsgruppe	,896	14	,100
	Placebo-Kontrollgruppe	,954	13	,654
	Kontrollgruppe	,950	12	,630
$\Delta$ CF	Versuchsgruppe	,951	14	,572
	Placebo-Kontrollgruppe	,950	13	,595
	Kontrollgruppe	,897	12	,146
$\Delta$ SF	Versuchsgruppe	,957	14	,666
	Placebo-Kontrollgruppe	,932	13	,362
	Kontrollgruppe	,873	12	,072
$\Delta$ FA	Versuchsgruppe	,951	14	,580
	Placebo-Kontrollgruppe	,955	13	,677
	Kontrollgruppe	,911	12	,223
$\Delta$ NV	Versuchsgruppe	,709	14	,000
	Placebo-Kontrollgruppe	,848	13	,027
	Kontrollgruppe	,950	12	,642
$\Delta$ PA	Versuchsgruppe	,918	14	,209
	Placebo-Kontrollgruppe	,971	13	,902
	Kontrollgruppe	,919	12	,280
$\Delta$ DY	Versuchsgruppe	,827	14	,011
	Placebo-Kontrollgruppe	,859	13	,037
	Kontrollgruppe	,944	12	,547
$\Delta$ SL	Versuchsgruppe	,923	14	,243
	Placebo-Kontrollgruppe	,902	13	,141
	Kontrollgruppe	,928	12	,356
$\Delta$ AP	Versuchsgruppe	,854	14	,025
	Placebo-Kontrollgruppe	,939	13	,440
	Kontrollgruppe	,942	12	,522
$\Delta$ CO	Versuchsgruppe	,904	14	,129
	Placebo-Kontrollgruppe	,563	13	,000

	Kontrollgruppe	,859	12	,048
ΔDI	Versuchsgruppe	,724	14	,001
	Placebo-Kontrollgruppe	,941	13	,464
	Kontrollgruppe	,781	12	,006
ΔFI	Versuchsgruppe	,883	14	,064
	Placebo-Kontrollgruppe	,786	12	,007
	Kontrollgruppe	,843	11	,035