

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

**Die Auswirkungen eines systematischen  
Ausdauertrainings auf das tumorbedingte Fatigue-  
Syndrom und das Bewegungsverhalten von  
Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom**

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

vorgelegt von  
Franziska Irina Strunz  
aus Mainz

promoviert am 09. Juni 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2023



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Thomas Elter und meinem Betreuer Prof. Dr. Sportwiss. Freerk Baumann für die Vergabe des Dissertationsthemas und vor allem für die fachkundige, hilfsbereite und angenehme Betreuung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Anna Hagemeyer, die mir als Statistikerin am IMSB bei allen Fragen bezüglich der Statistik und SPSS zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gebührt auch Nicole Fleischer, die als Mitdotorandin immer zur Stelle war, wenn ich eine Frage hatte und ich bin dankbar um unseren Ideen- und Gedankenaustausch.

Auch all meinen Freunden möchte ich meinen Dank aussprechen, die mir bei der Korrektur meiner Promotionsarbeit wertvolle Hinweise und Ratschläge gegeben haben.

Außerdem möchte ich meinen Eltern, meinen Schwestern und Großeltern für ihre Unterstützung während meines Studiums danken, welches nicht zuletzt diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht hat.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
2.1 Prostatakrebs – Übersicht .....	11
2.1.1 Epidemiologie .....	11
2.1.2 Ätiologie .....	13
2.1.3 Klinik und Verlauf .....	15
2.1.4 Diagnostik .....	16
2.1.5 Histologie .....	20
2.1.6 Therapie .....	22
2.1.7 Prognose .....	29
2.2 Fatigue-Syndrom beim Tumorpatient .....	30
2.2.1 Tumorbedingte Fatigue .....	30
2.2.2 Ätiologie .....	32
2.2.3 Diagnostik der tumorbedingten Fatigue-Symptomatik .....	36
2.2.4 Auswirkungen tumorbedingter Fatigue auf die Leistungsfähigkeit .....	38
2.2.5 Therapieoptionen und Rehabilitation tumorbedingter Fatigue .....	39
2.3 Stand der Forschung .....	47
2.3.1 Bewegungstherapie bei onkologischen Patienten .....	47
2.3.2 Bewegungstherapie zur Reduktion der CRF-Symptomatik .....	49
2.3.3 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf kognitive Veränderungen ....	50
2.3.4 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf die Lebensqualität .....	51
2.3.5 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN) .....	52
2.3.6 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf die Harninkontinenz .....	52
2.3.7 Auswirkung von Bewegungstherapie auf die Mortalitätsrate und das Rezidivrisiko .....	53
2.3.8 Nachteilige Effekte der Bewegungstherapie .....	53
2.4 Hypothesen und Ziele der Dissertationsschrift .....	54
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>55</b>
3.1 Studienbeschreibung .....	55
3.2 Patientenrekrutierung .....	55
3.2.1 Einschlusskriterien .....	57

3.2.2	Ausschlusskriterien .....	57
3.3	Studien-Hilfsmittel zur Bewertung und Einschätzung .....	58
3.3.1	MFI-Fragebogen .....	58
3.3.2	EORTC QLQ C30-Fragebogen .....	58
3.3.3	Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität .....	59
3.3.4	Sensewearband .....	60
3.3.5	Leistungsdiagnostik .....	61
3.4	Ablauf der Studie .....	63
3.5	Statistische Auswertung .....	64
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>66</b>
4.1	Ergebnisse der Fragebögen .....	67
4.1.1	MFI .....	67
4.1.2	EORTC QLQ C30 (Symptomskala Fatigue) .....	97
4.1.3	Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen .....	103
4.1.4	Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder .....	108
4.2	Ergebnisse der Ausdauerdiagnostik .....	112
4.2.1	Maximale Wattleistung .....	113
4.2.2	Maximale Sauerstoffaufnahme .....	118
4.3	Korrelationsanalyse .....	124
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>128</b>
5.1	Fazit .....	140
5.2	Ausblick .....	141
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>145</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>162</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	162
7.2	Tabellenverzeichnis .....	165
7.3	MFI-Fragebogen .....	170
7.4	EORTC QLQ-C30-Fragebogen .....	171
7.5	Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität .....	173
7.6	Borg-RPE-Skala .....	175

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACSM	American College of Sports Medicine
ADT	Androgendeprivationstherapie
AF	Atemfrequenz
ÄÄ	Atemäquivalent
BFI	Brief Fatigue Inventory
bzw.	beziehungsweise
CRF	Cancer-related Fatigue (engl. "tumorbedingtes Fatigue-Syndrom")
DHT	Dihydroxytestosteron
dl	Deziliter
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
etc.	et cetera (lat. "und die übrigen")
FAQ	Fatigue Assessment Questionary
HF	Herzfrequenz
IAB	intermittierende Androgenblockade
IG	Interventionsgruppe
IG CT	Interventionsgruppe Chemotherapie
IG HT	Interventionsgruppe Hormontherapie
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range); Abstand zwischen 1. und 3. Quartile
ITT	Intention-to-treat-Analyse
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LASA	Linear-Analog-Self-Assessment Scale
MAB	maximale Androgenblockade
MEAN	Mittelwert
MET	metabolischer Äquivalent
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm

PCa	Prostatakarzinom
PSA	prostata-spezifisches Antigen
RKI	Robert Koch-Institut
RPE	Radikale Prostatektomie
RQ	respiratorischer Quotient
SD	Standardabweichung
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
Tab.	Tabelle
TRUS	Transrektaler Ultraschall
usw.	und so weiter
VCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidverbrauch
VE	Atemminutenvolumen
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

# 1. Zusammenfassung

Das tumorbedingte Fatigue-Syndrom ist ein Symptomkomplex, welches häufig von Krebsüberlebenden in allen Stadien des Krankheitsverlaufs, sowie während und/oder nach der Behandlung erfahren wird<sup>4</sup>. Dabei stellen die Therapieoptionen und die Tumorentität die Hauptauslöser des Fatigue-Syndroms dar. 62% bis 85% der Patienten, die unter einer aktiven Krebstherapie stehen, berichten von der Fatiguesymptomatik<sup>3-5</sup>.

Der Prostatakrebs ist zurzeit, die beim Mann am häufigsten auftretende Tumorerkrankung<sup>1</sup>. Die Behandlungsmöglichkeiten variieren je nach Krankheitsstadium zwischen der radikalen Prostatektomie, der Radiotherapie, der Androgendeprivationstherapie und der Chemotherapie. Diese therapeutischen Optionen können zu belastenden Nebenwirkungen führen, wobei das tumorbedingte Fatigue-Syndrom nur eines von vielen darstellen kann.

In der prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studie wurden, nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 62 Prostatakrebspatienten nach dem Prinzip der „comprehensive cohort study“ in die Interventions- (n=48) oder die Kontrollgruppe (n=14) randomisiert. Die Interventionsgruppe wiederum wurde in Patienten, welche unter Hormon- (n=39) oder Chemotherapie (n=9) stehen, unterteilt. Die Patienten in der Interventionsgruppe führten zweimal in der Woche ein supervidiertes Ausdauertraining und dreimal pro Woche ein selbstständiges Ausdauertraining durch. Die Patienten in der Kontrollgruppe nahmen an keinem Ausdauertraining teil. Das Training umfasste insgesamt sechs Monate. Es werden fünf Messzeitpunkte unterschieden; Baseline, nach drei Monaten Training, nach insgesamt sechs Monaten Training, erste Nachbeobachtungszeit nach 12 und zweites Follow-Up nach insgesamt 18 Monaten nach Beendigung der Ausdauertrainingseinheiten. Mittels Fragebögen wurden nach Symptomen des tumorbedingten Fatigue-Syndroms gefragt. Zudem wurde mithilfe der VO<sub>2</sub>max und der Wattleistung die körperliche Leistungsfähigkeit gemessen.

Das primäre Ziel der Studie war es die Auswirkungen der sechsmonatigen Ausdauertrainingseinheit auf die Fatigue-Symptomatik bei Prostatakrebs-Patienten zu untersuchen. Es ließ sich zeigen, dass es in der Interventionsgruppe zu einer Verbesserung in allen MFI-Subskalen über den Zeitraum T0 bis T4 gekommen ist. Vor allem im physischen Fatigue-Score kam es zu einer Reduktion der Fatigue-Symptomatik von T0 bis T4 (p=0,05). Aber auch im mentalen Fatigue-Score war eine signifikante Reduktion zum Zeitpunkt T2 erkennbar (p=0,04). Die reduzierte Aktivität veränderte sich signifikant (p=0,00) vom Messzeitpunkt T0 bis T3 und T0 bis T4. Auch der reduzierte Motivation-Score reduzierte sich signifikant von T0 zu T4 (p=0,01). Zum Teil ließen sich auch eine Fatigue-Reduktion in der Kontrollgruppe nachweisen, allerdings waren diese deutlicher in der Interventionsgruppe zu sehen.

Die Resultate in den MFI-Subskalen zwischen der Interventionsgruppe Chemotherapie und Interventionsgruppe Hormontherapie veranschaulichen, dass bei den Hormontherapie-Patienten in allen Subskalen eine Verbesserung in der CRF-Symptomatik stattgefunden hatte als bei den Chemotherapie-Patienten.

Zudem wurden die Veränderungen der Parameter für die Ausdauerleistungsfähigkeit (VO<sub>2</sub>max, Wattleistung) im Rahmen der Bewegungstherapie und die Zusammenhänge zur Fatigue-Symptomatik erfasst. Während der Studie zeigte sich ein Zusam-

menhang zwischen der VO<sub>2</sub>max sowie der Wattleistung und der körperlichen Fatigue zu T1 (p=0,003) bis T4 (p=0,007). Auch die Abnahme des reduzierten Aktivitätsscore des MFI zeigte eine Korrelation zu den Zeitpunkten T1 (p=0,007), T2 (p=0,001) und T4 (p=0,021) mit der VO<sub>2</sub>max. Mit sinkender körperlicher Beeinträchtigung hervorgerufen durch die bewegungstherapeutischen Einheiten, nahm die Ausdauerleistungsfähigkeit der Probanden signifikant zu. Daraufhin beeinflusste die gesteigerte Leistungsfähigkeit die Abnahme im MFI-Score.

Überdies konnten nur vereinzelt Assoziationen zwischen den anderen Subskalen des MFI und der körperlichen Leistungsfähigkeit festgestellt werden. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass ein Mangel an Korrelation zwischen der Reduktion der allgemeinen, mentalen Fatigue-Subskala, sowie der reduzierten Motivation und der Steigerung der körperlichen Ausdauerleistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe zu verschiedenen Messzeitpunkten bestand.

Die Probanden, die nur aus dem Hormontherapie-Arm stammten, wiesen nach den sechsmonatigen Trainingseinheiten eine bessere Ausdauerleistungsfähigkeit im Gegensatz zu den Chemotherapie-Patienten auf. Hierbei spielten neben der ausgeprägten Fatigue-Symptomatik, die Kardiotoxizität, die Anämie und die Infektanfälligkeit nach der Behandlung mit dem Zytostatikum eine Rolle. Diese Nebenwirkungen könnten den Patienten gehindert haben in größerem Umfang sportlich aktiv zu werden.

Des Weiteren wurde überprüft, ob die sportliche Intervention einen nachhaltigen Effekt ausgeübt und damit die Fatigue-Symptomatik beeinflusst hatte. Dabei wiesen alle MFI-Subskalen in der Interventionsgruppe einen tendenziellen positiven Effekt nach der drei- bzw. sechsmonatigen Bewegungstherapie auf, welcher nicht signifikant war. Eine nachhaltige Verbesserung der CRF-Symptomatik nach 12 und 18 Monaten zeigten sich ebenfalls in allen MFI-Subskalen, wobei dies v.a. in der „reduzierten Aktivität“-Subskala signifikant war (p < 0,001).

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Dauer eines Trainingsprogramms mindestens zwischen drei und sechs Monaten liegen sollte, um den Großteil der Subgruppen zu umfassen und damit die CRF-Problematik gezielt verringern zu können.

Der Score der körperlichen Fatigue zeigt zudem, dass die Probanden, die unter endokriner Therapie standen, langfristig nach Beenden der Trainingseinheit eher eine Reduktion der CRF-Symptomatik erzielten als die Chemotherapie-Patienten.

Ein weiterer Aspekt, welcher in der vorliegenden Dissertationsschrift beleuchtet wurde, war die Unterscheidung der subjektiven und objektiven Aktivität der Probanden im Rahmen der sechsmonatigen Trainingseinheit aber auch während der gesamten Studiendauer. Anhand dieser beiden Assessments ließ sich zeigen, dass die subjektive Wahrnehmung der bewegungstherapeutischen Einheiten nicht zu vergleichen ist mit der objektiven, da sich beide in ihren Werten, gemessen in kcal/Woche, sehr deutlich unterschieden. Diese Tatsache ist praktisch relevant, da sie die Notwendigkeit von Sensewear-Bändern zur objektiven Bestimmung der Aktivität aufzeigen und eine Vergleichbarkeit zwischen Probanden ermöglicht.

Durch die Prolimmun-Studie konnte die positive und nachhaltige Wirkung von bewegungstherapeutischem Training auf die Reduktion der CRF-Symptomatik bewiesen werden.

## 2. Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt mit einem prozentualen Anteil von 24,6% aller Krebsneuerkrankungen im Jahr 2018 die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar<sup>1</sup>. Mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren, ist vor allem die ältere Generation betroffen. Hervorgerufen durch den demographischen Wandel kommt es zu einer Steigerung der männlichen Lebenserwartung in Deutschland, die mit einem erhöhten Risiko einer Neuerkrankung an Prostatakrebs im Alter einhergehen kann. Dieser Wandel findet auch in der Diagnostik und Therapie Einzug. Dabei können, je nach Stadium, verschiedene Therapieoptionen herangezogen werden.

Im Rahmen dieser Krebsbehandlungen, aber auch nach deren Beendigung stellt das tumorbedingte Fatigue-Syndrom (CRF) für die meisten Patienten die häufigste, relevanteste und am meisten unangenehme Nebenwirkung dar. Die CRF wird nach dem NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) für tumorbedingte Fatigue als „eine einschränkende, andauernde, subjektiv empfundene physische, emotionale und/oder kognitive Müdigkeit, welche nicht durch körperlich belastende Aktivitäten hervorgerufen wird“ definiert<sup>2</sup>. Dabei umfasst das Syndrom mit durchschnittlich 62% bis 85% der Patienten, die unter einer aktiven Krebstherapie stehen, einen hohen Anteil an Betroffenen<sup>3-5</sup>. Die genaue Pathophysiologie ist noch immer Gegenstand der aktuellen Forschung. Durch Studien wurde herausgefunden, dass pro-inflammatorische Zytokine, eine Hypothalamus-Hypophysen-Achsen-Dysregulation oder Veränderungen in der zirkadianen Rhythmik eine Rolle spielen könnten<sup>6</sup>. Einige Risikofaktoren konnten als ursächliches Entstehen des Fatigue-Syndroms herangezogen werden.

Das derzeitige hauptsächliche Forschungsinteresse zur Heilung bzw. Linderung der tumorbedingten Fatigue liegt in der sportlichen Aktivität. Vorangegangene Studien untermauerten die Hypothese, dass durch sporttherapeutische Einheiten in Form von Kraft- und/oder Ausdauertraining ein positiver Effekt auf die Fatigue-Patienten ausgeübt wird. Der Einfluss von körperlicher Bewegung auf die Reduktion des CRF gilt somit als unumstritten.

Das primäre Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, die Auswirkungen von Ausdauertraining auf die Fatigue-Symptomatik bei Prostatakrebs-Patienten zu untersuchen, welche unter Chemo- oder Hormontherapie standen. Dabei umfasste die Trainingsdauer sechs Monate mit sowohl supervidierten als auch selbstständig durchgeführten Einheiten. Ein sekundärer Endpunkt bezieht sich auf die Veränderungen der Leistungsfähigkeitsparameter im Rahmen der Bewegungstherapie und inwiefern diese mit der Fatigue-Symptomatik zusammenhängen. Überdies wurde untersucht, ob sich eine sechsmonatige Trainingseinheit nachhaltig auf das Bewegungsverhalten der Betroffenen auswirkte.

Die Dissertation gliedert sich dabei in zwei Teile: Der erste Teil beinhaltet die aus der Literatur gewonnenen Kenntnisse zum Prostatakarzinom und der tumorbedingten Fatigue-Symptomatik. Im zweiten Teil wird die ProImmune-Studie beschrieben, die Ergebnisse ausgewertet und anhand von bereits bestehenden Studien und dem Stand der heutigen Forschung diskutiert.

## 2.1 Prostatakrebs – Übersicht

### 2.1.1 Epidemiologie

Der Prostatakrebs ist derzeit mit 24,6% aller diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes (siehe Abbildung 1) <sup>1</sup>.

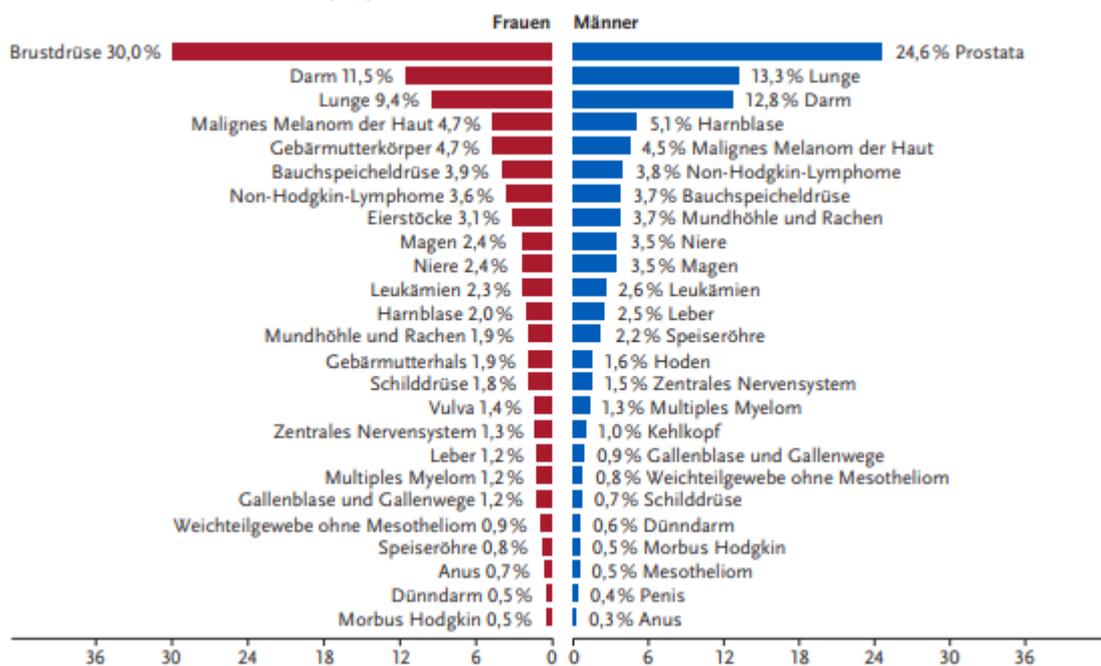


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebserkrankungen in Deutschland 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch Institut 2021)

#### 2.1.1.1 Inzidenz

Im Jahr 2018 lag die Anzahl der Neuerkrankungen an Prostatakrebs bei 65.200 Männern in Deutschland.

Zwischen 1990 bis 2003 zeigte sich zuerst ein steiler Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate in Deutschland (siehe Abbildung 2). Dies geht auf die Einführung des PSA-Wertes zur Früherkennung zurück. Dabei wurde der Prostatakrebs häufiger und bereits vor dem Auftreten von ersten Symptomen erkannt <sup>7</sup>. Ab 2003 verlief die Inzidenzrate weitestgehend konstant, um ab 2011 einen deutlichen Rückgang zu verzeichnen. Ab 2014 kam es wieder zu einem leichten Anstieg der Neuerkrankungsrate, welche sich aktuell (bis 2022) stabil hält. Verantwortlich für den zwischenzeitlichen Rückgang ist die abnehmende Nutzung des PSA-Früherkennungstestes. Schon Schröder et al. stellte 2009 in seiner publizierten Studie „Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study“ fest, dass die Bewertung des PSA-Wertes dazu führe, dass die Patienten überdiagnostiziert bzw. übertherapiert würden (siehe Kapitel 2.1.4.1) <sup>7</sup>.

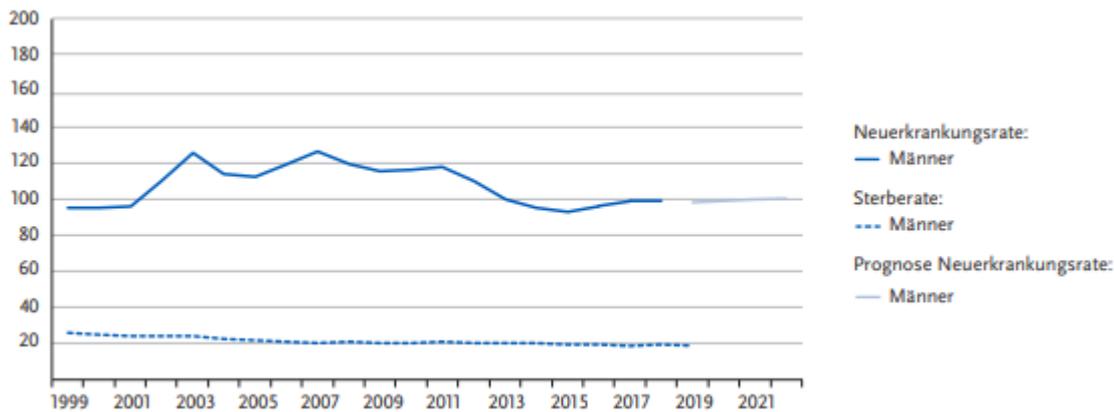


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate (je 100.000 Männern, Europastandard) in Deutschland von 1999-2018/19, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (Robert Koch Institut 2018)

Die jährliche Neuerkrankungsrate steigt dabei mit dem Alter an. Dies lässt sich verdeutlichen, dass bei 60- bis 64-Jährigen 300 Fälle/100.000 Einwohner pro Jahr und Patienten im Lebensalter von 75-79 Jahren über 700 Fälle /100.000 Einwohner im Jahr 2017/2018 (siehe Abbildung 3) erkranken.

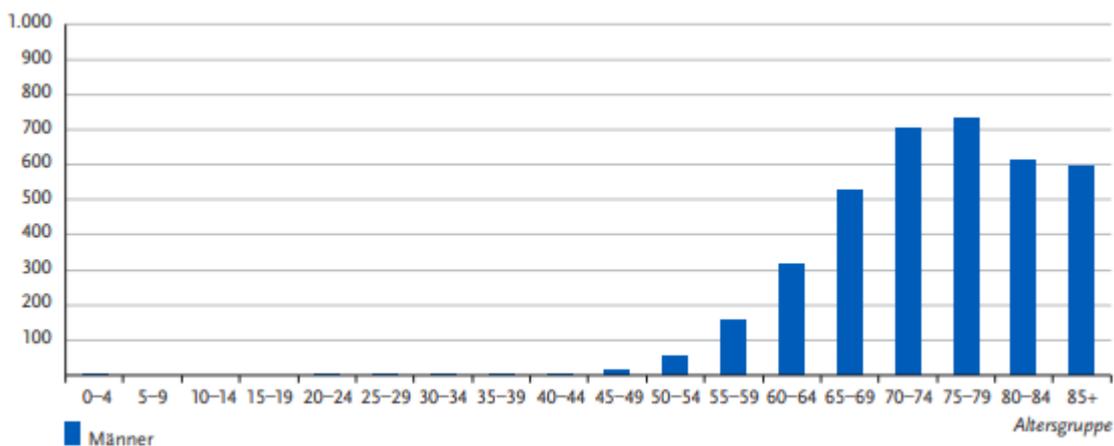


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, Deutschland 2017/2018 je 100.000 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut 2021)

Zudem bestehen geographische Unterschiede, welche sich in Europa anhand eines Nord-Süd-Gefälles und auf den kompletten Globus gesehen, an einem West-Ost-Gefälle veranschaulichen lassen (siehe Kapitel 2.1.2) <sup>8</sup>.

Weltweit gesehen besteht ein großer Unterschied in den Inzidenzraten zwischen Entwicklungsländern („less developed regions“ 14,5/100.000 Personen) und Industriestaaten („more developed regions“ 69,5/100.000 Personen) <sup>8</sup>. Dieser Unterschied ist sicherlich zum einen den fortschrittlicheren Screening- und Diagnostikmöglichkeiten in den Industriestaaten zuzuschreiben, aber auch der ethnischen Herkunft, welche einen Risikofaktor darstellt (siehe Kapitel 2.1.2).

### 2.1.1.2 Mortalität

Im Gegensatz zur Erkrankungsrate ging die altersstandardisierte Sterberate von 1999 bis 2007 kontinuierlich zurück und blieb seit 2007 ungefähr auf dem gleichen Niveau (siehe Abbildung 2). Die Sterberate lag 2018 bei 19,2/100.000 erkrankten Patienten

mit einem mittleren Sterbealter von 80 Jahren. Es sind also 14.963 Patienten an Prostatakrebs im Jahr 2018 verstorben <sup>1</sup>.

Das Prostatakarzinom stellte auch im Jahr 2018 die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes dar (siehe Abbildung 4) <sup>1</sup>.

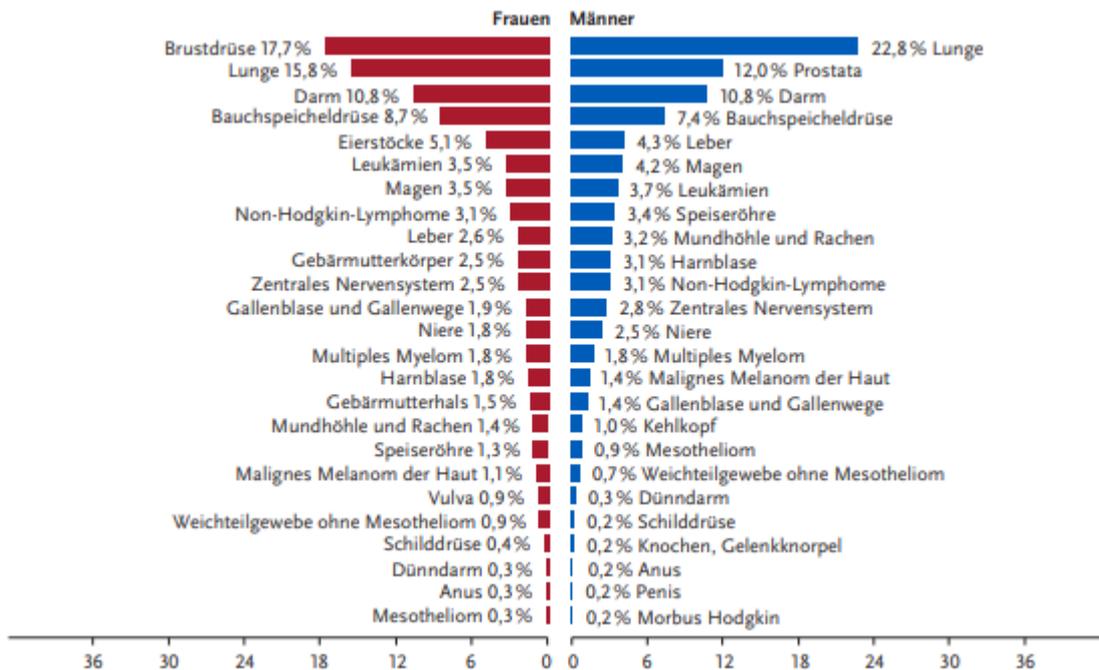


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut 2021)

### 2.1.1.3 Erkrankungsalter

Mit steigendem Alter nimmt die Erkrankungsrate zu, wobei mit 71 Jahren das mittlere Erkrankungsalter erreicht ist <sup>1</sup>.

Das Risiko in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs zu erkranken, ist bei unter 50-Jährigen sehr gering. So beträgt das Erkrankungsrisiko bei einem 45-Jährigen 0,4%, welches mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt und bei Männern im Alter von 65 Jahren bei etwa 5,6% liegt <sup>1</sup>.

### 2.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms (PCa) ist multifaktoriell <sup>9-11</sup>. Die folgenden exogenen, endogenen und genetischen Risikofaktoren begünstigen jedoch die Entstehung im Wesentlichen.

#### Alter

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko Prostatakrebs zu entwickeln <sup>9-11</sup>. Dies ist auch an der Inzidenzrate erkennbar, welche bei höherem Alter zunimmt.

Die Krebsentstehung, also die Transformation von einer gesunden in eine bösartige Zelle, ist die Folge einer Anhäufung von Mutationen im Genom. Im Laufe des Lebens nimmt die Rate an spontanen und umweltbedingten Mutationen zu. Als Konsequenz steigt im Alter somit die Wahrscheinlichkeit an Krebs z.B. Prostatakrebs zu erkranken<sup>12</sup>.

### *Familiäre Disposition*

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die familiäre Disposition<sup>9-11</sup>.

Patienten mit der hereditären Form der Tumorerkrankung erkranken im Schnitt sechs bis sieben Jahre früher als der Durchschnitt, wohingegen der Krankheitsverlauf keinen Unterschied zu anderen Formen des Prostatakrebs aufweist<sup>13</sup>.

Das „hereditäre Prostatakarzinom“ wird nach den Johns-Hopkins-Kriterien eingeteilt, welche von Carter et al. 1993 festgelegt wurden<sup>14</sup>:

- Mindestens drei an Prostatakrebs erkrankte Verwandte I. Grades (z.B. Vater und 2 Söhne oder drei Brüder) oder
- Auftreten der Erkrankung in drei aufeinanderfolgenden Generationen (Großvater, Vater und Sohn) oder
- Zwei Verwandte I. Grades, welche ein Erkrankungsalter von  $\leq 55$  Jahren aufweisen

Es kann allerdings auch eine „sporadische Form“ vorliegen, wobei nur der Indexpatient die Tumorerkrankung aufweist<sup>15</sup>.

Insofern ist es von großer Bedeutung, dass beim Anamnesegespräch, während der Prostatakrebsvorsorgeuntersuchung genaue Fragen zum Verwandtschaftsgrad und der Anzahl an betroffenen Angehörigen gestellt werden.

### *Ethnische Herkunft*

Wie bereits in Kapitel 2.1.1.1 erläutert, zeigt sich die Inzidenz global durch ein West-Ost-Gefälle und speziell auf Europa bezogen durch ein Nord-Süd-Gefälle. Besonders in asiatischen und südeuropäischen Ländern ist die Inzidenzrate also eher niedrig<sup>8</sup>.

Durch die Studie von Hebert et al. ließ sich herausfinden, dass bestimmte Nahrungsmittel eine protektive Wirkung auf die Entstehung von Prostatakrebs haben<sup>16</sup>. Die Lebensmittel wie z.B. Getreide, Nüsse, Körner und Sojaprodukte finden sich als Essgewohnheiten in den vorwiegend südostasiatischen Ländern wieder.

Kalorien- und fettreiche Ernährung begünstigen die Entstehung eines Prostatakrebs<sup>17</sup>. Es zeigte sich, dass die Inzidenz an Prostatakrebs bei Japanern oder Chinesen, welche in die USA immigrierten, zunahm. Obwohl die Rate an Prostatakrebs von amerikanischen Japanern und Chinesen niedriger sind als die von farbigen und weißen Amerikanern, sind sie nachweislich viermal höher als in ihrem Heimatland<sup>18</sup>. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass Prostatakrebs die häufigste Krebsdiagnose bei Afroamerikanern in den USA ist, sowie bei Afrikanern, welche in der Karibik oder in der Subsahara leben<sup>8,19-21</sup>. Die „International Agency for Research on Cancer (IARC)“ teilte mit, dass das Prostatakarzinom mit 25.006 Toten im Jahre 2010 ein immer größer werdendes Problem in der afrikanischen Bevölkerung darstellte<sup>22</sup>.

Die Mortalitätsrate liegt bei 19 bis 24/100.000 Männern in der Subsahara und bei 29/100.000 Männern in der karibischen Region<sup>8</sup>. Der Grund für die hohe Mortalitätsrate

ist die geringe medizinische Versorgung in der Subsahara bzw. auf den karibischen Inseln und die damit einhergehende reduzierte Frühdiagnostik- und Therapiemöglichkeit. Folglich wird bei der Mehrheit der diagnostizierten Prostatakarzinome bereits ein fortgeschrittenes Stadium nachgewiesen <sup>19</sup>.

### *Weitere Risikofaktoren*

Zu den weiteren Risikofaktoren zählen Geschlechtskrankheiten und eine chronische Prostatitis <sup>1</sup>.

Inwiefern das männliche Geschlechtshormon Testosteron eine Rolle bei der Entstehung spielt, wurde in Studien bei Patienten mit Hypogonadismus, welche unter Testosteronsubstitutionstherapie standen, getestet. In der Studie von Parsons et al. wurden 794 Teilnehmer aus der Baltimore Longitudinal Study of Aging von 1968-2003 getestet. Das Forschungsteam kam zu dem Ergebnis, dass eine hohe freie Serumkonzentration an Testosteron mit einem gesteigerten Entstehungsrisiko für Prostatakrebs ( $p=0,03$ ) einhergeht <sup>23</sup>.

Dagegen ergab die prospektiv-randomisierte Studie von Haider et al. mit 1.023 Probanden, denen intramuskuläre Testosteroninjektionen verabreicht wurden, dass die Inzidenzrate für das Entstehen eines Prostatakarzinoms bei 1,8% lag <sup>24</sup>. Folglich lässt sich sagen, dass der Einsatz von Testosteron zur Behandlung eines Hypogonadismus zwar kein signifikant erhöhtes Risiko aufweist, allerdings eine geringe Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer Neoplasie in der Vorsteherdrüse weiterhin bestehen bleibt.

Umstritten ist die Auswirkung von arterieller Hypertonie und Adipositas als ursächliche Faktoren <sup>25,26</sup>. Ein Nikotinabusus ist ein weiterer Risikofaktor.

Als protektiver Faktor wird der Einsatz von 5alpha-Reduktasehemmern (z.B. Finasterid) genannt. 2013 wurde eine Nachuntersuchung der Prostate Cancer Prevention Trial im New England Journal of Medicine veröffentlicht, wobei 19.000 Männer (Alter >55 Jahre) untersucht wurden, inwiefern der 5-alpha-Reduktase-Hemmer bei benigner Prostatahyperplasie vor der Prostatakrebsentstehung schützt. In dieser prospektiven randomisierten Doppelblindstudie nahmen die Probanden über sieben Jahre entweder eine Tagesdosis von 5 mg oder das Placebo ein <sup>27</sup>. Zum Zeitpunkt des Studienendes zeigte sich eine relative Risikoreduktion von 24,8% für Patienten in der Finasteridgruppe ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zur Placebogruppe. Allerdings wurden im Finasterid-Arm häufiger High-Grade-Tumore (Gleasonscore 7-10, siehe Kapitel 2.1.5) beobachtet (3,5% im Vergleich zum Placebo-Arm mit 3%) <sup>27-28</sup>.

In Deutschland ist der Einsatz des Finasterid zur Prävention eines Prostatakarzinoms nicht indiziert <sup>29</sup>.

### 2.1.3 Klinik und Verlauf

Das Frühstadium zeichnet sich oft durch einen asymptomatischen Verlauf aus, da das Prostatakarzinom in aller Regel peripher, also entfernt von der Urethra, entsteht <sup>9</sup>. Meistens wird der Tumor im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung entdeckt und erst im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich durch das lokale Wachstum Krankheitszeichen. Infolge einer subvesikalen Obstruktion kann es zu Miktionsbeschwerden wie

Inkontinenz, Pollakisurie, Nykturie, Dysurie und Algurie kommen <sup>9</sup>. Aber auch Erektionsstörungen, ein perineales Druckgefühl oder Hämatospermie können auftreten <sup>9</sup>.

Das späte Stadium zeichnet sich vor allem durch Beschwerden aus, die durch das fortschreitende, infiltrierende Wachstum bzw. der Metastasierung hervorgerufen werden. Harnverhalt durch die Einengung der Urethra bis hin zu Harnstauungsniere mit ggf. darauffolgender Niereninsuffizienz können die Folge sein.

Bei Schmerzen in den Knochen, v.a. meist im lumbosakalen Bereich, oder einem Gewichtsverlust liegen für gewöhnlich bereits ossäre Metastasen vor, welche zu pathologischen Frakturen führen können <sup>9</sup>.

Das Prostatakarzinom metastasiert zuerst in die Lymphknoten der Fossa obturatoria. Anschließend werden die präsakralen und inguinalen Lymphknoten befallen, ehe sich die Streuung entlang der Vasa iliaca communis und der paraaortalen Regionen fortsetzt <sup>9</sup>.

Die hämatogene Metastasierung betrifft vor allem das Skelettsystem. Am häufigsten sind dabei die Lendenwirbel, der proximale Femur, das Becken und die thorakalen Wirbelkörper betroffen <sup>9</sup>. In seltenen Fällen werden die Leber, die Lunge oder die Nebenniere befallen <sup>9</sup>.

Daraufhin kann es zu chronischem Husten und Dyspnoe bei pulmonaler Metastasierung, spinaler Kompression bei Wirbelkörpermetastasen und/oder zum Ikterus bis hin zur Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung kommen <sup>9,11</sup>.

In den meisten Fällen werden die Prostatakarzinome in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert (UICC Stadium I und II) (siehe Kapitel 2.1.4.2). Bei mehr als einem Viertel der Patienten zeigten sich bei der Erstdiagnose fortgeschrittene Tumorstadien nach UICC III und IV (siehe Abbildung 5) <sup>1</sup>.

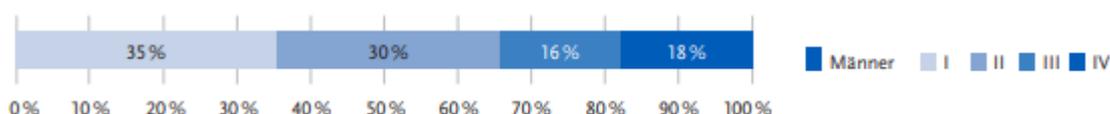


Abbildung 5: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose, Deutschland 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut 2021)

## 2.1.4 Diagnostik

### 2.1.4.1 Früherkennungsdiagnostik

Die Prostatakrebs-Früherkennung ab dem 45. Lebensjahr umfasst die digital-rektale Untersuchung (DRU) und den PSA-Test. Letzterer wird nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen <sup>30</sup>. Durch die Kombination beider Screeningverfahren wird die Spezifität der Prostatakrebs-Erkennung erhöht <sup>31</sup>.

In der Screeningstudie von 1994 von Catalona et al. zeigten die Ergebnisse, dass die PCa-Erkennungsrate bei der Kombination aus DRU und PSA-Wert-Bestimmung bei 5,8% lag (nur PSA-Wert 4,6% und nur DRU 3,2%) <sup>32</sup>.

Die europäische Studie „The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)“ mit 162.243 Männern im Alter von 55 - 69 Jahren kam zu dem

Schluss, dass ein PSA-basiertes Früherkennungsprogramm die Mortalitätsrate um 20% reduzieren kann<sup>7</sup>. Die ERSPC gilt noch heute als die wichtigste Studie beim PSA-Screening.

Laut S3-Leitlinie wird das 45. Lebensjahr als allgemeine Empfehlung für den Beginn einer Früherkennungsuntersuchung ausgesprochen. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für das Entstehen eines Prostatakrebs (z.B. bei positiver Familienanamnese) sollte die Früherkennung bereits mit dem 40. Lebensjahr beginnen.

Bei suspekten PSA-Werten und/oder pathologischen Tastbefunden wird die Prostatastanzbiopsie empfohlen.

Die Früherkennung wird kontrovers betrachtet. Auch in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom wird darauf hingewiesen, dass durch das frühzeitige Screening Karzinome entdeckt werden können, welche klinisch nicht symptomatisch geworden wären<sup>33</sup>. Es folgt eine Übertherapie des Patienten. Obwohl die ERSPC-Studie eine Senkung der Mortalitätsrate von 20% nachgewiesen hatte, wird dies trotzdem nicht als Rechtfertigung für die Früherkennung mittels PSA-Test und DRU angesehen. Wichtig ist, dass der Untersucher den Patienten über die Möglichkeit der Früherkennung informiert, sowie die Vor- und Nachteile erklärt<sup>33</sup>.

#### 2.1.4.2 Primärdiagnostik

##### *PSA-Wert*

Der PSA-Wert wird nicht nur im Rahmen eines Früherkennungsprogramms kontrolliert, sondern auch als Basisdiagnostik bei Verdacht auf Prostatakrebs und als Verlaufsp parameter während der Therapie eingesetzt.

Diese Serin-Protease ermöglicht die Verflüssigung des Ejakulats, wobei jede Zerstörung der physiologischen Prostatastruktur größere Mengen an PSA in das Serum freisetzt (z.B. bei Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie, Biopsie, Tumor)<sup>34</sup>. Folglich lässt sich sagen, dass das PSA organ- aber nicht krebsspezifisch ist.

Im Serum liegen 65 – 90% des PSA gebunden vor (cPSA) und nur 10 – 35% stellen freies PSA dar (fPSA)<sup>11</sup>. Dabei ist der Serumwert abhängig vom Alter, der ethnischen Herkunft und der Prostatagröße<sup>34</sup>.

Früher wurde mit einem starren PSA-Grenzwert von 4ng/ml gearbeitet, um die Indikation zu einer Prostatastanzbiopsie zu stellen. Dies führte allerdings zu einer erhöhten Anzahl an, ggf. nicht notwendigen, Prostatastanzbiopsien. Durch eine kombinierte Betrachtung aus altersabhängigen Grenzwerten (unter Berücksichtigung von Störfaktoren), dem freien PSA (fPSA) unter 20% und der Anstiegsgeschwindigkeit über 0,35-0,75 ng/ml/Jahr soll die Vorhersagegenauigkeit verbessert werden<sup>33,35</sup>.

##### *Digital-rektale Untersuchung (DRU)*

Die digital-rektale Untersuchung wird einmal als Früherkennungsdiagnostik ab dem 45. Lebensjahr zusammen mit dem Messen des PSA-Wertes angewandt. Sie dient allerdings auch der Primärdiagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom. Dabei gibt

der untersucherabhängige Tastbefund einen Aufschluss darüber, ob dieser karzinomverdächtig ist oder nicht <sup>9</sup>.

Bei suspekter Untersuchung, d.h. wenn ein derber höckeriger Knoten tastbar ist, wird die Indikation zu einer weiteren Diagnostik im Rahmen einer PSA-Kontrolle, sowie eines bildgebenden Verfahrens wie der transrektale Ultraschall oder eine Stanzbiopsie gestellt <sup>33</sup>.

### *Stanzbiopsie*

Dieser operative Eingriff bedarf folgender Indikation: suspekter Tastbefund, erhöhter PSA-Wert (unter Berücksichtigung von Störfaktoren, dem Alter, der Prostatagröße) oder bei klinischem Verdacht eines Prostatakarzinoms <sup>10</sup>. Dabei können der Prostata 10 - 12 Stanzbiopsien entnommen und an den Pathologen weitergeleitet werden <sup>33</sup>.

### *Transrektaler Ultraschall (TRUS)*

Der transrektale Ultraschall (TRUS) stellt keine Methode zur Frühdiagnostik dar <sup>10,29</sup>. Allerdings kann der TRUS als ergänzende Diagnostik zur DRU als Volumetrie-Messung herangezogen werden <sup>33</sup>. Letzteres dient vor allem der Bewertung des PSA-Wertes, da dieser mit vergrößertem Prostatavolumen ansteigt <sup>9,11</sup>.

Ein suspekt verändertes Prostataareal zeigt sich als hypodense Läsion im Ultraschall. Dieser Befund ist jedoch nicht spezifisch, denn auch die benigne Prostatahyperplasie, Zysten und Entzündungsprozesse treten als hypodenses Areal auf <sup>11</sup>.

### *Magnetresonanztomographie (MRT)*

Laut der S3-Leitlinie darf das Multiparameter-MRT als bildgebendes Verfahren ergänzend eingesetzt werden. Es hilft zur Einschätzung des lokalen Tumorstadiums und das intraprostatische Tumorwachstum kann damit lokalisiert werden. Wird es vor der Stanzbiopsie durchgeführt, hat es den Vorteil, dass auffällige Areale gezielt biopsiert werden können <sup>33</sup>.

### *Staging*

Die Staging-Untersuchungen umfassen, je nach klinischem Befund, PSA-Wert und Gleason-Score, ein MRT des kleinen Beckens zur Bewertung der Operabilität, eine Ganzkörperszintigraphie, eine Computertomographie oder ein PSMA-PET zum Nachweis von Metastasen <sup>33</sup>.

### *Stadieneinteilung*

Die Klassifikation des Tumors wird im TNM-Klassifikationssystem (siehe Tabelle 1) dargestellt <sup>36</sup>. Zudem kann auch eine klinische Einteilung in lokal begrenzt, lokal fortgeschritten und fortgeschritten/metastasiert erfolgen <sup>33</sup>.

- T1a - 2c N0 M0 = lokal begrenztes Prostatakarzinom
- T3a - 4 N0 M0 = lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
- T1a - 4 N1 und/oder M1 = fortgeschrittenes/metastasiertes Prostatakarzinom

Tabelle 1: pTNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie 2021; Wittekind et al., 2017)

<b>Tumorausdehnung (T)</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Hinweis auf den Primärtumor
<b>T1</b>	Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor
	<i>T1a</i> zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entferntes Prostatagewebe, höchstens 5% sind betroffen
	<i>T1b</i> Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, mehr als 5% betroffen
	<i>T1c</i> Tumornachweis durch Nadelbiopsie
<b>T2</b>	Tastbarer Tumor, der auf die Prostata beschränkt ist
	<i>T2a</i> maximal die Hälfte eines Prostatalappens sind betroffen
	<i>T2b</i> mehr als die Hälfte eines Prostatalappens sind betroffen
	<i>T2c</i> beide Prostatalappen sind betroffen
<b>T3</b>	Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus
	<i>T3a</i> Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über die Kapsel hinaus, Samenblase ist tumorfrei
	<i>T3b</i> Ausbreitung bis in die Samenblase(n)
<b>T4</b>	Tumor hat sich auf die benachbarten Strukturen (außer die Samenblase) wie z.B. den Schließmuskel, das Rektum und/oder den Beckenboden ausgebreitet
<b>Lymphknotenmetastasen (N)</b>	
<b>NX</b>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen sind nachweisbar
<b>N1</b>	Regionale Lymphknoten sind nachweisbar
<b>Fernmetastasen (M)</b>	
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen sind nachweisbar
<b>M1</b>	Fernmetastasen sind nachweisbar
	<i>M1a</i> nichtregionale Lymphknoten sind betroffen
	<i>M1b</i> Knochenmetastasen sind nachweisbar
	<i>M1c</i> Andere Organe sind betroffen

Eine weitere Tumorstadiengruppierung erfolgt nach den UICC-Stadien (Union internationale contre le cancer) <sup>36</sup> (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Stadieneinteilung nach der Tumorausbreitung (Wittekind et al., 2017)

<b>Stadium I</b>	T1 - 2a N0 M0
<b>Stadium II</b>	T2b - c N0 M
<b>Stadium III</b>	T3 N0 M0
<b>Stadium IV</b>	T4 N0 M0 oder T1 – 4 N1 M0 oder T1 – 4 N0 – 1 M1

Beim lokal begrenzten PCa (T<3, N0, M0) kommt es, aufgrund der Entwicklung eines biochemischen Rezidivs, zu einer Einteilung in Risikogruppen (Risikostratifizierung nach d`Amico) (siehe Tabelle 3) <sup>33,37</sup>.

Tabelle 3: Risikostratifizierung nach d`Amico (D'Amico et al. 1998)

	<b>PSA-Wert</b>	<b>Gleason-Score</b>	<b>cT-Kategorie</b>
<b>Niedriges Risiko</b>	PSA ≤ 10 ng/ml	< 7	T1c - 2a
<b>Mittleres Risiko</b>	PSA > 10 – 20 ng/ml	7	T2b
<b>Hohes Risiko</b>	PSA > 20 ng/ml	≥ 8	T2c – T3a

### 2.1.5 Histologie

Der Tumor entsteht zu 85% in der peripheren Zone der Prostata und lediglich 15% haben ihren Ursprung in der Transitionalzone <sup>34,38</sup>.

Bei den meisten Prostatakarzinomen handelt es sich um ein epitheliales Adenokarzinom (siehe Tabelle 4) <sup>34,38,39</sup>. Die Tumorzellen bilden saure Prostataphosphatase und das PSA, welches als Verlaufsparameter den wichtigsten Serummarker darstellt.

Tabelle 4: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach dem Zelltyp (Hautmann and Huland, 2006)

<b>1.</b>	<i>Epitheliale Tumore</i>
	A. Adenokarzinome
	B. Übergangszellkarzinome
<b>2.</b>	<i>Stromale Tumore</i>
	A. Rhabdomyosarkom
<b>3.</b>	<i>Sekundäre Tumore durch direktes Wachstum aus Kolon oder Blase bzw. Metastasen</i>

### Gleason-Grad-Einteilung

Im Rahmen der histopathologischen Beurteilung des Prostatadrüsengewebes wird die Prostatastanzbiopsie oder das Prostataktomiepräparat anhand der Gleason-Grade eingeteilt. Diese Gradeinteilung beruht dabei auf der Bewertung der Drüsenmuster (siehe Tabelle 5). Aus diesen Gleason-Graden lassen sich der Gleason-Score errechnen <sup>34,38–40</sup>.

Tabelle 5: Gleason-Grad-Einteilung (Mikuz, 2004; Riede et al., 2017; Schlomm and Sauter, 2016; Thomas et al., 2004)

<b>Gleason-Grad-Einteilung</b>	<b>Bewertung der Drüsenmuster</b>
<b>1</b>	gut umschriebene, mikroskopisch gleich aussehende Drüsenformation ohne Stromainvasion
<b>2</b>	gleiche bis leicht variable Drüsenformationen mit geringer Stromainvasion
<b>3</b>	variable Drüsenformationen mit Stromainvasion der Drüsenzellen, einzelne Drüsen aber noch identifizierbar
<b>4</b>	Drüsen nicht mehr einzeln identifizierbar, Drüsenherkunft anhand des kribiformen (siebförmig) Wachstumsmusters noch erkennbar
<b>5</b>	Drüsenherkunft nicht mehr erkennbar, strang- oder haufenartiges Zellwachstum und Tumorzellnester mit zentraler Nekrose

Die Einstufung des Prostata-Gewebes anhand des Gleason-Score erfolgt im Rahmen des „Gradings“. Unter „Grading“ versteht man die Beurteilung des Differenzierungsgrades von tumorösem Gewebe <sup>40</sup>.

Im Rahmen dieser histologischen Untersuchung der verschiedenen Differenzierungsgruppen werden Punkte von eins bis fünf vergeben. Die Gleason-Grade 1 und 2 kommen dabei in Karzinomen nicht vor <sup>40</sup>. Lediglich die Gleason-Muster 3, 4 und 5 werden dabei vom Pathologen diagnostiziert. Dieser untersucht das komplette tumoröse Gewebe, beurteilt die Drüsenarchitektur und vergibt die Gleason-Grade. Am Ende werden die Ergebnisse aller beurteilten Areale zusammengeführt.

Der Gleason-Score umfasst mindestens zwei Muster (primäres und sekundäres Muster) <sup>40</sup>. Unter dem primären Muster versteht man den häufigsten im Tumor vorgefundenen Gleason-Grad. Beim sekundären Muster unterscheidet man noch zwischen Stanzbiopsie und Prostatektomie-Präparat: In der Stanzbiopsie gilt das sekundäre Muster als der schlimmste angetroffene Gleason-Grad und im Präparat wird damit das zweithäufigste Muster im Tumorgewebe beschrieben <sup>40</sup>. Der Score reicht dabei von 2 (1+1=günstig) bis 10 (5+5= ungünstig) <sup>40</sup>.

### *Prognosefaktoren*

Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren zählen die Tumoreinteilung nach der TNM-Klassifikation, die Tumor-Graduierung nach dem Gleason-Score ( $\leq 7a$ ) und die Bestimmung der chirurgischen Resektionsränder des Prostatakarzinoms <sup>29</sup>. Dabei wird vor allem bei Letzterem durch den Pathologen bestimmt, ob der chirurgische Resektionsrand tumorfrei ist. Die Prognose ist günstig, wenn die Prostata nur einseitig befallen ist und ein großer Abstand zur Kapsel besteht <sup>10,29</sup>.

## 2.1.6 Therapie

### 2.1.6.1 Active Surveillance / Watchful Waiting

Die Therapieoption der „Active Surveillance“ (engl. „aktive Überwachung“) verfolgt das Ziel eine Übertherapie bei Patienten im frühen Tumorstadium zu reduzieren<sup>42</sup>. Durch die Bestimmung des PSA-Wertes in der Prostatakrebsvorsorgeuntersuchung (siehe Kapitel 2.1.4.1) kommt es zur Erkennung von Tumoren, die möglicherweise gar nicht therapiebedürftig sind<sup>33</sup>.

Zu diesem Therapieregime gehört eine sorgfältige und regelmäßige Tumorkontrolle. Diese beinhaltet in den ersten beiden Jahren eine PSA-Bestimmung und eine digital-rectale Untersuchung im zeitlichen Abstand von drei Monaten<sup>33</sup>.

Eine Re-Biopsie mit MRT sollte 12 Monaten nach Beginn der „Active Surveillance“ durchgeführt werden<sup>33</sup>. Aus dem Status der „Aktiven Überwachung“ sollte der Patient aufgrund veränderter Biopsie-Ergebnisse (Gleason-Score  $\geq 7$ ), einer Tumorprogression oder bei einem PSA-Wert von  $\geq 10$  ng/ml in eine andere kurative Therapieoption wechseln<sup>33</sup>.

Im Gegensatz zur „Active Surveillance“ stellt das „Watchful Waiting“ eine abwartende, palliative Therapieoption dar. Diese symptomorientierte Therapie steht vor allem Patienten mit einer Lebenserwartung unter zehn Jahren zur Verfügung<sup>33</sup>.

Das Konzept der „Active Surveillance“ oder des „Watchful Waiting“ kann bei lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinomen angewandt werden.

### 2.1.6.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPE) ist eine Therapiemöglichkeit bei Patienten mit klinisch auffälligem, lokal begrenztem bzw. lokal fortgeschrittenem PCa aller Risikogruppen<sup>33</sup>. Die Ziele der RPE sind die vollständige Exstirpation der Vorsteherdrüse mit tumorfreiem Resektionsrand (R0-Resektion), aber auch der Erhalt der Harnkontinenz und der Erektionsfunktion<sup>33</sup>. Bei der RPE kommen unterschiedliche operative Zugangsmöglichkeiten (perineal, retropubisch, laparoskopisch, Roboter-assistiert laparoskopisch) in Betracht.

Die Roboter-assistierte laparoskopische Operation stellt heutzutage eine weitverbreitete Therapieoption dar. Da diese mit geringem Blutverlust, geringerem perioperativem Schmerzmittelbedarf, sowie einer kürzeren Blasenkatheter- und Krankenhausverweildauer verbunden ist<sup>43</sup>.

Folgende Komplikationen bei einem operativen Eingriffs können auftreten: erektile Dysfunktion, Urethrastriktor, Blasenhalsostruktion, Blaseninkontinenz, Urin-Leckage bzw. Fistelanlage, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie und Blutungen<sup>9,11</sup>.

### 2.1.6.3 Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie ist eine Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakrebs in allen Risikogruppen. Dabei wird vor allem die Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) mit einer aktuellen Dosis von  $\geq 74$  und  $< 80$  Gray genutzt<sup>33</sup>. Je nach Risikoprofil nach d'Àmico (siehe Kapitel 2.1.4.2) kann auch hier eine hormonablative Therapie zusätzlich eingesetzt werden.

Entstehende Nebenwirkungen bei der Radiatio sind<sup>33,44</sup>:

- Veränderter Stuhlgang
- Rektale Blutungen
- Zystitis
- Dysurie
- Blasenfunktionsstörungen/Inkontinenz
- Erektile Dysfunktion
- Erhöhtes Risiko für weitere Neoplasien im Bestrahlungsgebiet
- Tumorbedingtes Fatigue-Syndrom

Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakrebs können neben der HDR-Brachytherapie und fokalen Therapiekonzepten, die perkutane Strahlentherapie mit zeitlich begrenzter hormonablativer Therapie oder die radikale Prostatektomie zum Einsatz kommen<sup>33</sup>.

Dabei zeigten Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie von Akakura, dass sowohl beim krebspezifischen ( $p= 0,06$ ) als auch beim Gesamtüberleben ( $p= 0,3$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemöglichkeiten der Radiotherapie mit Hormontherapie und der RPE mit Lymphadenektomie besteht<sup>45</sup>.

Die Wirksamkeit der Kombination aus Strahlentherapie mit hormonablativer Therapie zeigte sich in der Metaanalyse von Shelley et al.<sup>46</sup>. Bei der Kombination beider Therapieoptionen wiesen das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OR 1,29; 95% KI [1,07 – 1,56];  $p= 0,007$ ) und das krebspezifische Überleben (OR 2,1; 95% KI [1,53-2,88];  $p < 0,00001$ ) signifikante Unterschiede im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie auf<sup>46</sup>. Die Hormontherapie soll dabei 24 bzw. besser sind 36 Monate lang parallel zur Radiatio durchgeführt werden<sup>33,41</sup>. Allerdings sind die Nebenwirkungen der Hormontherapie nicht außer Acht zu lassen (siehe Hormontherapie).

### 2.1.6.4 LDR-Brachytherapie

Unter der „Low-Dose-Rate-Brachytherapie“ (LDR-Brachytherapie) versteht man ein permanentes therapeutisches Verfahren, welches alternativ zur RPE oder perkutanen Strahlentherapie bei Patienten mit klinisch, lokal begrenztem Prostatakrebs mit niedrigem Risikoprofil angewendet werden kann<sup>33</sup>.

Die transperineale Applikation von Jod-125- oder Palladium-103-Seeds wird im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts oder in einer ambulanten Einheit unter Spinal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt. Optimalerweise sollte die Dosierung bei Iod-125-Seeds bei 145Gy und bei Palladium-103-Seeds bei 125 Gy liegen<sup>33</sup>.

#### 2.1.6.5 HDR-Brachytherapie

Die „High-Dose-Rate-Brachytherapie“ gilt in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie als primäre Therapiemöglichkeit beim lokal begrenzten Prostatakarzinom des mittleren oder hohen Rezidivrisikos, sowie bei fortgeschrittenen Tumoren <sup>33</sup>

#### 2.1.6.6 Kryotherapie

Bei dieser therapeutischen Möglichkeit werden feine Kryonadeln mit Argon-Gas im Rahmen einer TRUS in die Prostata eingebracht. Dort lösen sie verschiedene Mechanismen aus: Es kommt zur Ruptur der Zellwände durch das Anlagern der Eiskristalle (-40°C) und es bilden sich Mikrothromben, welche die Blutzirkulation im gut durchbluteten Prostatakrebs unterbrechen und zur Ischämie führen <sup>41</sup>.

Die Metaanalyse aus 19 Studien bei einem Patientenkollektiv von insgesamt 3.995 ergab, dass das Gesamtüberleben bei Patienten unter Kryotherapie keinen signifikanten Unterschied zu Patienten unter perkutaner Strahlentherapie aufwies <sup>47</sup>. Die 4-Jahres-Überlebensrate betrug bei Kryotherapie 93% und unter Radiotherapie 91% (p=0,73) <sup>47</sup>.

#### 2.1.6.7 Hochintensiver fokussierter Ultraschall

Unter dem „hochintensiv fokussierten Ultraschall“ (HIFU) versteht man eine minimal-invasive Methode zur lokalen Behandlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Über eine Ultraschallsonde, welche rektal eingeführt wird, werden hochenergetische Schallwellen auf definierte Gewebsbereiche in der Vorsteherdrüse geleitet. Dabei werden diese auf 90-100° Celsius erhitzt, wobei die Proteine im Gewebe denaturieren (bei >43°C) und es verbleibt eine nekrotische Zone <sup>48</sup>. Bei dieser Therapieoption kommt es zu keinem invasiven Eingriff wie z.B. bei der HDR-Brachytherapie oder Kryotherapie <sup>48</sup>.

In verschiedenen Primärstudien lag die 10-Jahres-Überlebensrate bei ungefähr 80 - 88,6% <sup>49,50</sup> und die 10-Jahre-Prostatakrebs-spezifische Überlebensrate bei 97 - 99% <sup>49-51</sup>.

Die häufigsten Nebenwirkungen beim Anwenden von HIFU sind Harnverhalt, Harnwegsinfektionen, Inkontinenz und erektile Dysfunktion <sup>48</sup>.

## 2.1.6.8 Hormontherapie

### *Exkurs in die Physiologie*

Die Testosteronbildung liegt nachfolgendem Regelkreis zugrunde (siehe Abbildung 6): Aus der Hypophyse werden FSH und LH nach Stimulation durch das LH-Releasing-Hormon, aus dem Hypothalamus kommend, ausgeschüttet. LH stimuliert die Leydigzellen im Hodenparenchym und es kommt zur Freisetzung von Testosteron.

Das Androgen bindet im Plasma zu 65% an Albumin, zu 33% an das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) und mit 1-3% liegt es frei vor <sup>62</sup>. Letzteres diffundiert passiv durch die Zellmembran der Prostatazelle und wird im Zytoplasma durch die 5-alpha-Reduktase zum zehnmal wirksameren Dihydrotestosteron (DHT) reduziert. Dieses bindet an einen Proteinrezeptor im Zytoplasma, welcher ein Transkriptionsfaktor ist und folglich die Proliferation der Prostatazellen stimuliert <sup>9,11</sup>. Die Prostatazellen sind für ihre Funktion und Proliferation auf das Androgen angewiesen und folglich kann das männliche Geschlechtshormon die Krankheitsprogression des Prostatakarzinoms fördern. Freies Testosteron bewirkt eine negative Rückkopplung auf die Hypophyse und den Hypothalamus und senkt die LH-Bildung.

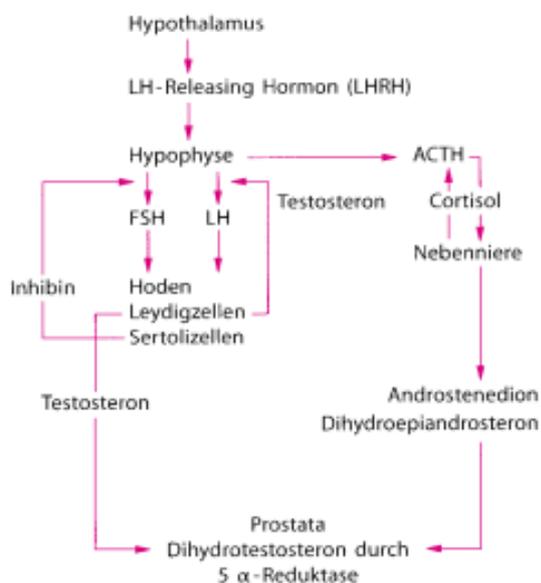


Abbildung 6: Hormonregulation der Androgene (Hautmann und Huland, 2006)

Die Hormontherapie wird für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils adjuvant zur Radiotherapie empfohlen. Überdies hat es auch einen Stellenwert beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom für die Dauer von 24 bis 36 Monaten ebenfalls adjuvant zur perkutanen Strahlentherapie.

Liegt bereits ein metastasiertes, aber hormonsensitives Prostatakarzinom vor, stellt die Kombination aus einer Hormontherapie und einer Chemotherapie das Mittel der Wahl dar <sup>33</sup>.

Die Hormontherapie verfolgt das Ziel einer Suppression der androgenen Stimulation auf die Prostatazellen, welche in die Apoptose übergehen<sup>52</sup>. Zudem wird auf den oben genannten Hormonhaushalt des Mannes Einfluss genommen (siehe Abbildung 6)<sup>52</sup>. Die Androgendeprivationstherapie (ADT) lässt sich durch zwei Mechanismen darstellen: Ersteres beschreibt die Unterdrückung der Testosteronfreisetzung aus den Hoden meist durch eine chirurgische oder medikamentöse Kastration. Zweiteres wird durch die Gabe von Antiandrogenen hervorgerufen<sup>52</sup>.

#### 2.1.6.8.1 *Orchiektomie*

Dieses Verfahren der Kastration kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom durchgeführt werden<sup>33</sup>.

Nach der bilateralen subkapsulären Orchiektomie sinkt der Testosteronspiegel innerhalb von drei bis zehn Stunden relativ schnell auf das Kastrationsniveau von <50 ng/dl und zeigt somit einen raschen Wirkeintritt<sup>52</sup>. Nebenwirkungen entstehen im Rahmen des operativen Eingriffes.

#### 2.1.6.8.2 *Östrogene*

Durch die Gabe von Östrogenen (z.B. Diethylstilboestrol) erfolgt eine negative Rückkopplung auf den Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreis. Die Folge ist eine verminderte Freisetzung von LH und damit von Testosteron<sup>52</sup>.

Aufgrund der auftretenden kardiovaskulären Nebenwirkungen, ist diese medikamentöse Therapie im Rahmen der Androgendeprivation in den S3-Leitlinien von 2021 nicht mehr aufgeführt<sup>33</sup>.

#### 2.1.6.8.3 *GnRH-Agonisten (Analoga)*

Wird ein exogener GnRH- bzw. LH-RH-Agonist (z.B. Buserelin, Goserelin, Leuprorelin) gegeben, werden die LH-Produktion sowie die Testosteronsynthese angeregt.

Die Erhöhung des Testosteronspiegels („flare-up-Effekt“) bleibt für zwei bis drei Wochen bestehen<sup>52-54</sup>. In dieser Zeit ist es ratsam einen Androgenrezeptorblocker (z.B. Flutamid, Bicalutamid) einzunehmen, welcher nach drei Wochen wieder abgesetzt werden kann<sup>52</sup>.

Unter dem „flare-up-Phänomen“ versteht man den kurzzeitigen Anstieg von Testosteron im Blut zu Beginn der GnRH-Analoga-Therapie<sup>52-54</sup>. Bei der Überstimulation des Hypophysenvorderlappens durch die GnRH-Agonisten kommt es im Verlauf zu einer Downregulation der Rezeptoren und somit zu einer verminderten FSH- und LH-Freisetzung. Die Folge ist eine Abnahme der Testosteronkonzentration auf ein sogenanntes Kastrationsniveau von <50 ng/dl (normal: 500-700 ng/dl)<sup>52</sup>.

#### 2.1.6.8.4 *GnRH-Antagonisten (Blocker)*

Diese Medikamentengruppe (z.B. Abarelix, Degarelix) bindet kompetitiv an die GnRH-Rezeptor im Hypophysenvorderlappen, womit die Freisetzung von LH und FSH blockiert wird. Nach wenigen Tagen zeigt sich eine Verminderung der Testosteronkonzentration auf das Kastrationslevel. Im Gegensatz zu den Analoga tritt bei den GnRH-Blockern kein „flare-up-Effekt“ auf<sup>52</sup>.

#### 2.1.6.8.5 *Antiandrogene*

Bei Antiandrogenen unterscheidet man zwischen der steroidalen und der nichtsteroidalen Form.

Die *steroidalen Antiandrogene* (z.B. Cyproteronacetat, Medroxypronacetat) werden bei lokal fortgeschrittenem nicht-metastasiertem Prostatakarzinom eingesetzt. Dabei wirken sie über eine kompetitive Hemmung an dem zytoplasmatischen Androgenrezeptor in der Prostatazelle und verhindern, dass Dihydrotestosteron binden kann. Das Cyproteronacetat kann allerdings auch eine zentrale Hemmung hervorrufen, wobei es zu einer Senkung der LH- und Testosteronproduktion kommt <sup>52</sup>.

Die *nichtsteroidalen Antiandrogene* (Flutamid, Bicalutamid, Nilutamid) binden kompetitiv an den zellulären Androgenrezeptor und können damit den Androgenstimulus auf die Prostatakrebszelle unterbinden <sup>52</sup>.

#### 2.1.6.8.6 *Nebenwirkungen der Hormontherapie*

Unter der Hormontherapie können einige verschiedene Nebenwirkungen auftreten, die vorher mit dem Patienten diskutiert werden müssen:

Vasomotorische Symptome: Hitzewallungen treten bei 55-80% der Männer nach Androgenentzug auf <sup>52</sup>.

Depressive Verstimmung: 6% der Patienten leiden unter Depressionen, welche nach dem Absetzen der Hormontherapie auch ohne die Einnahme eines Antidepressivums zurückgehen <sup>55</sup>.

Kognitive Beeinträchtigung: Mit dem Absinken des Testosteronspiegels im Blut ließen sich verminderte kognitive Fähigkeiten nachweisen <sup>56</sup>. Diese wurden im Rahmen der prospektiven Studie von Salminen et al. anhand von verbalen, visuomotorischen sowie Gedächtnistests untersucht. Dabei zeigten sich in den visuomotorischen Test nach sechs Monaten keine Signifikanz ( $p=0,07$ ), während es nach einem Follow-Up von 12 Monaten zu einem signifikanten Absinken der Testosteronkonzentration und zu einer Abnahme der kognitiven Leistungen gekommen ist ( $p=0,006$ ) <sup>56</sup>.

Osteoporose: Zusätzlich zur physiologischen Abnahme der Knochendichte mit steigendem Alter, nimmt diese unter LH-RH-Analoga-Therapie weiter ab und erhöht damit das Risiko für Knochenbrüche <sup>33</sup>. Unter ADT beschleunigt sich sogar der altersbedingte Rückgang der Knochendichte um das bis zu zehnfache und erhöht damit das Osteoporose- und Frakturrisiko <sup>57</sup>.

Das Antiandrogen Bicalutamid erhöht hingegen die Testosteron- und Östradiolspiegel und kann somit einen Vorteil insbesondere bei Osteoporose mit hohem Frakturrisiko bieten <sup>58</sup>.

Als allgemeine Maßnahmen sollten die regelmäßige körperliche Aktivität und die Bereitstellung von Calcium und Vitamin D routinemäßig eingeführt werden <sup>59</sup>.

Abnahme der Muskelstärke und Muskelmasse: Unter der Androgendeprivation verliert ein Mann zwischen 12 – 66% seiner Muskelstärke <sup>55</sup>. Dies geschieht über mehrere Vorgänge: Zum einen stimuliert das Testosteron die Genexpression des Insulin-growth-factor 1 (IGF-1), welches lokal die Proteinbiosynthese im Skelettmuskel anregt

und eine Muskelhypertrophie induziert<sup>60,61</sup>. Folglich entsteht durch die Abnahme des Androgens auch eine verringerte Konzentration an IGF-1 in den Myozyten der Skelettmuskulatur<sup>62</sup>.

Zum anderen reguliert Testosteron die Anzahl an Androgenrezeptoren im Zytoplasma der Myozyten<sup>63</sup>. Nur wenn Dihydrotestosteron an den Androgenrezeptor bindet, entsteht ein aktiver Hormon-Rezeptor-Komplex, welcher als Transkriptionsfaktor die Proteinbiosynthese der Muskelzelle beeinflusst<sup>62</sup>.

Bereits Mauras et al. stellten in ihrer Studie fest, dass durch die Einnahme von GnRH-Analoga die Muskelstärke, die Muskelmasse und die beta-Oxidation, d.h. der Abbau von Fettsäuren, abnahmen. Zusätzlich zeigte sich ein Anstieg des relativen Fettanteils im Vergleich zum Körpergewicht<sup>64</sup>.

Anämie: Testosteron reguliert unter anderem auch die Erythropoetinsynthese in der Niere<sup>65</sup>. Bei der Androgenblockade wird die Bildung herunter reguliert, dass dies zu einer verringerten Produktion an Erythrozyten im Knochenmark führt<sup>65</sup>. Daraus können folgende Symptome resultieren: Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Antriebslosigkeit und Blässe<sup>33</sup>.

Gynäkomastie: In 10-20% der Fälle entwickelt sich eine Vergrößerung der männlichen Brustdrüsen durch GnRH-Agonisten<sup>52</sup>. Bei der Therapie mit Antiandrogenen sogar bei 49-66% aller Patienten<sup>52</sup>. Prophylaktisch kann es vor dem Therapiebeginn zu einer Bestrahlung der Brustdrüsen kommen oder therapeutisch wäre Tamoxifen ein Medikament der Wahl, welches als selektiver Östrogenrezeptor-Modulator antagonistisch an den Östrogenrezeptoren der männlichen Brustdrüse bindet und diesen blockiert<sup>33</sup>.

Verminderte Erektionsfähigkeit und Einschränkungen in der Libido: Nach der Gabe von GnRH-Analoga kann es zu einer erektilen Dysfunktion<sup>52</sup> kommen, welche jedoch bei der Einnahme von Androgenrezeptorblockern weniger stark ausgeprägt ist<sup>55</sup>. Auch die Libido lässt bei Männern unter endokriner Therapie nach<sup>52</sup>.

Kardiovaskuläre Ereignisse: In der Kohortenstudie von Keating et al. wurden 73.196 Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom zwischen 1992 bis 1999 untersucht. Dabei zeigten die Ergebnisse, dass bei der Anwendung von GnRH-Agonisten das Risiko für eine koronare Herzerkrankung (Hazard Ratio [HR]: 1,16; p< 0,001), eines myokardialen Infarktes (HR: 1,11; p= 0,3), eines plötzlichen Herztodes (HR: 1,16; p= 0,004) und der Entstehung eines Diabetes (HR: 1,44; p< 0,001) erhöht sind<sup>66</sup>.

Tumorbedingtes Fatigue-Syndrom: Die tumorbedingte Fatigue ist multifaktoriell (siehe Kapitel 2.2) bedingt und kann während oder nach der Hormontherapie auftreten. Dabei geht das Fatigue-Syndrom mit einer physischen, kognitiven und emotionalen Müdigkeit einher.

#### 2.1.6.9 Chemotherapie

Als Erstlinientherapie wird die Kombination aus einem Zytostatikum aus der Gruppe der Taxane (z.B. Docetaxel) mit Corticosteroiden zur Therapie eines Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Prostatakarzinom laut den S3-Leitlinien empfohlen<sup>33</sup>.

Die Chemotherapie kann sowohl bei kastrationssensiblen Tumoren in Kombination mit einer Hormontherapie (siehe Kapitel 2.1.6.8) verwendet werden, als auch bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom<sup>52</sup>.

Unter dem kastrationsresistenten Prostatakarzinom versteht man den kontinuierlichen PSA-Anstieg unter endokriner Therapie<sup>52</sup>.

Die Nebenwirkungen der Chemotherapie sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neuropathie, Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Müdigkeit<sup>11</sup> und tumorbedingtes Fatigue-Syndrom (siehe Kapitel 2.2).

#### 2.1.6.10 Therapie bei Fernmetastasen

Liegt die Lebenserwartung unter zehn Jahren, ist eine kurative Therapie nicht gewünscht oder möglich oder wurden Fernmetastasen diagnostiziert, wird ein palliatives Therapieregime verfolgt.

Zur Erstlinienbehandlung bei metastasiertem, kastrationssensiblen Prostatakarzinom wird eine kombinierte Hormon- und Chemotherapie angewendet<sup>33</sup>.

Neben den bereits genannten Therapien ist ebenso wichtig supportiv zu handeln. Vor allem sollte eine adäquate Schmerztherapie etabliert und Bisphosphonate oder monoklonale RANKL-Antikörper (z.B. Denosumab) verabreicht werden, die besonders bei ossären Metastasen den Verlust weiterer Knochensubstanz vorbeugen. Die lokale perkutane Strahlentherapie kommt bei persistierenden ossären Schmerzen, bei erhöhtem Risiko für Frakturen, bei drohender spinaler Kompression und nach operativen Interventionen zum Einsatz<sup>33</sup>.

#### 2.1.7 Prognose

Die relativen 5-/10-Jahres-Überlebensraten stellen ein Maß für die Überlebenschancen von Krebspatienten im Vergleich zu der allgemeinen Bevölkerung in gleichem Alter und Geschlecht dar. Ein relatives 5-Jahres-Überleben von 100% würde zum Beispiel zeigen, dass innerhalb von fünf Jahren nach einer Erstdiagnose genauso viele betroffene Personen verstorben sind, wie auch ohne diese Diagnose zu erwarten gewesen wäre.

Wie in Abbildung 7 aber erkennbar, sind die Überlebensraten von der Tumorentität abhängig. Während z.B. bösartige Tumore der Leber, des Pankreas oder der Lunge ein Ergebnis von unter 20% in der 5-Jahres-Überlebensrate zeigen, weisen dagegen der Hodenkrebs, der Schilddrüsenkrebs und das maligne Melanom Werte von über 90% auf. Das Prostatakarzinom ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 88% ebenfalls sehr hoch anzusetzen<sup>33</sup>.

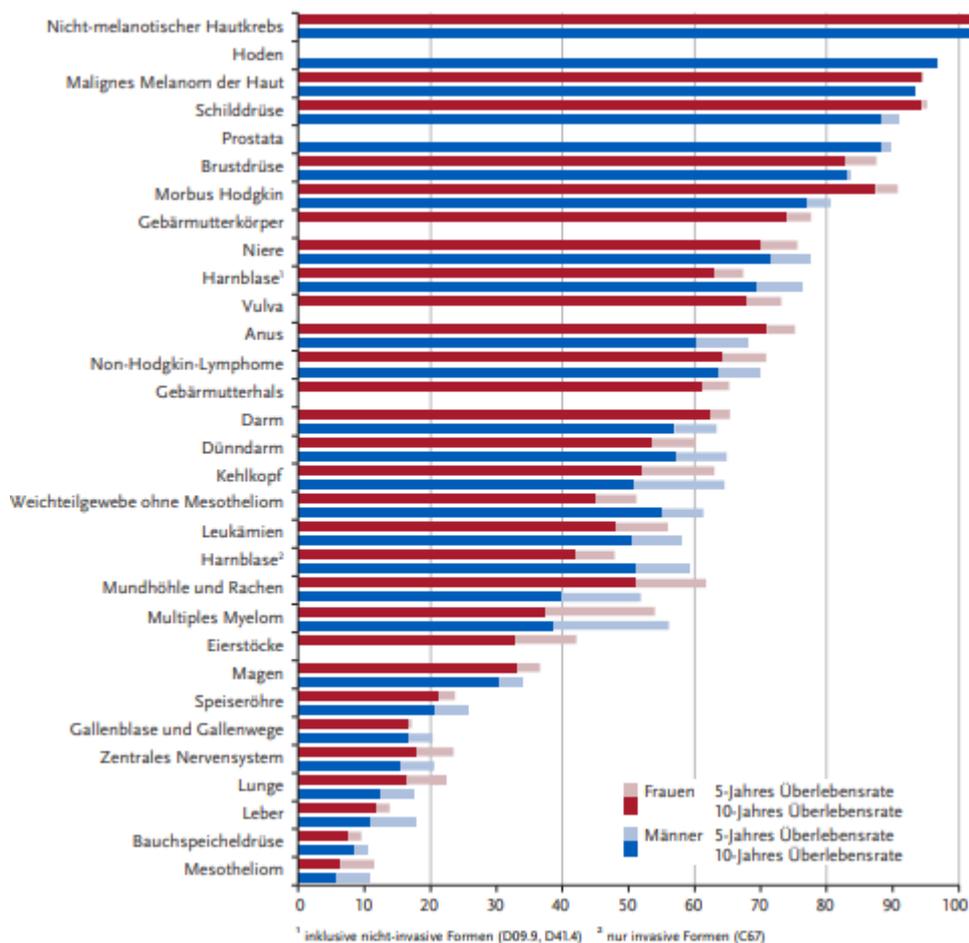


Abbildung 7: Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensrate nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2017-2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut 2021)

## 2.2 Fatigue-Syndrom beim Tumorpatient

### 2.2.1 Tumorbedingte Fatigue

Unter der dem medizinischen Begriff der „tumorbedingten Fatigue (engl. Cancer-related fatigue= CRF)“ wird ein andauerndes, subjektives Gefühl der physischen, geistigen bzw. emotionalen Ermüdung beschrieben, welches nicht im Verhältnis zu einer vorangegangenen Aktivität steht und folglich eine Beeinträchtigung der alltäglichen Funktionen darstellt <sup>6,67-70</sup>.

Diese „Tumorerschöpfung“ kann von der Krebserkrankung selbst oder im Rahmen der Krebstherapie als Nebenwirkung auftreten (siehe Kapitel 2.2.2) <sup>6,67-70</sup>.

Dabei stellte die CRF jahrelang eine weitestgehend „vernachlässigte“ Nebenwirkung dar, die von den Medizinern nicht ernst genommen wurde, aber sehr häufig bei Betroffenen anzutreffen ist <sup>71</sup>.

Stone et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass die CRF (279 von insgesamt 538 Probanden) für die betroffenen Krebspatienten noch vor der Nausea (26 von 538 Probanden) und den Schmerzen (58 von 538 Probanden) die unangenehmste Nebenwirkung darstellte (siehe Abbildung 8) <sup>72</sup>.

Diese und andere Studienergebnisse zeigen, dass die CRF ein beeinträchtigendes Leiden ist, dass die Patienten daran hindern kann, im Verlauf der Therapie ein normales Arbeits- und Sozialleben zu führen <sup>69,71</sup>.

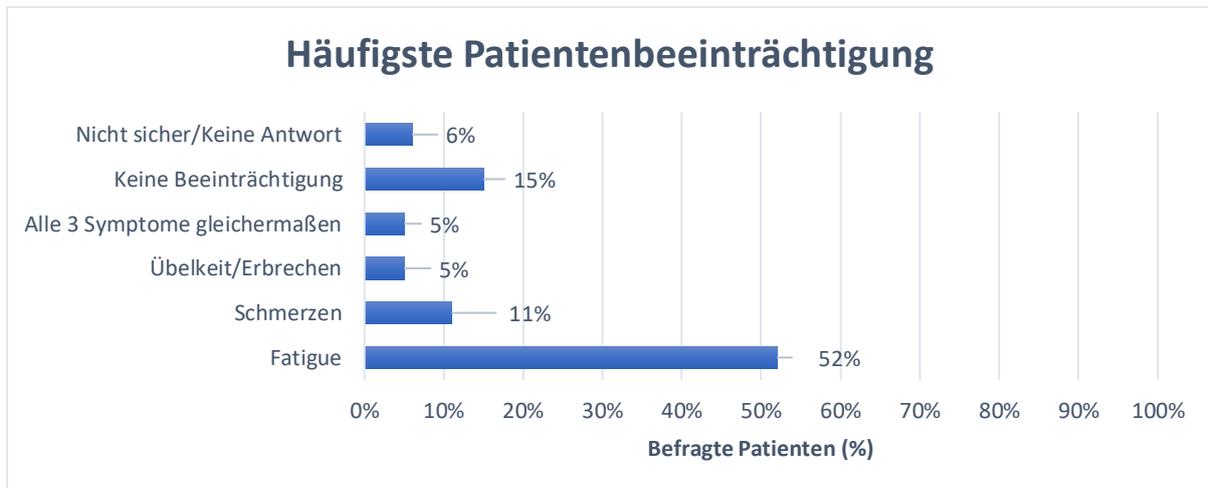


Abbildung 8: Häufigste Patientenbeeinträchtigung (Stone et al. 2000)

Die tumorbedingte Fatigue-Symptomatik wird in drei Dimensionen unterteilt <sup>68,70,73</sup>:

Tabelle 6: Die drei Dimensionen der CRF mit charakteristischen Symptomen (Ditz, 2016; Ryan et al., 2007)

Physische Müdigkeit	Emotionale Müdigkeit	Kognitive Müdigkeit
➤ Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit	➤ Antriebsmangel	➤ Konzentrationsstörungen
➤ Vermehrtes Schlafbedürfnis	➤ Motivationsmangel	➤ Gedächtnisstörungen
➤ Erhöhtes Ruhe-/Entspannungsbedürfnis	➤ Interessenverlust	➤ Leichte Ablenkbarkeit
➤ Vermehrtes Müdigkeitsgefühl (tagsüber)	➤ Angst	➤ Verschlechtertes allgemeines Krankheitsgefühl
➤ Kraftlosigkeit	➤ Niedergeschlagenheit	
	➤ Alleinsein wollen	
	➤ Frustration	

Dieser multisymptomatische Zustand der Erschöpfung und Müdigkeit (siehe Tabelle 6) ist individuell in seiner Ausprägung und Dauer <sup>70</sup>. Durch diese akuten Einschränkungen im täglichen Leben und dem sozialen Umfeld, zeigen sich negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen <sup>74,75</sup>.

### 2.2.2 Ätiologie

Nach heutigen Erkenntnissen stellt die tumorbedingte Fatigue eine vielschichtige, multifaktorielle Krankheit dar <sup>68,76</sup>. Oftmals lassen sich die Beschwerden der Patienten nicht auf eine einzige Störung zurückführen, sondern es wird von einer Multikausalität der Betroffenen gesprochen <sup>67</sup>. Häufig bleibt hingegen die Frage nach der pathologischen Ursache unklar, wobei es viele verschiedene Erklärungsansätze gibt: Störungen des Muskelstoffwechsels, der neuromuskulären Signalübertragung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse oder eine Dysregulation von inflammatorischen Zytokinen <sup>77</sup>.

In Abbildung 9 sind die häufigsten Einflussfaktoren für die Entstehung einer CRF veranschaulicht, die im Folgenden näher erläutert werden <sup>71,73,75,76</sup>.

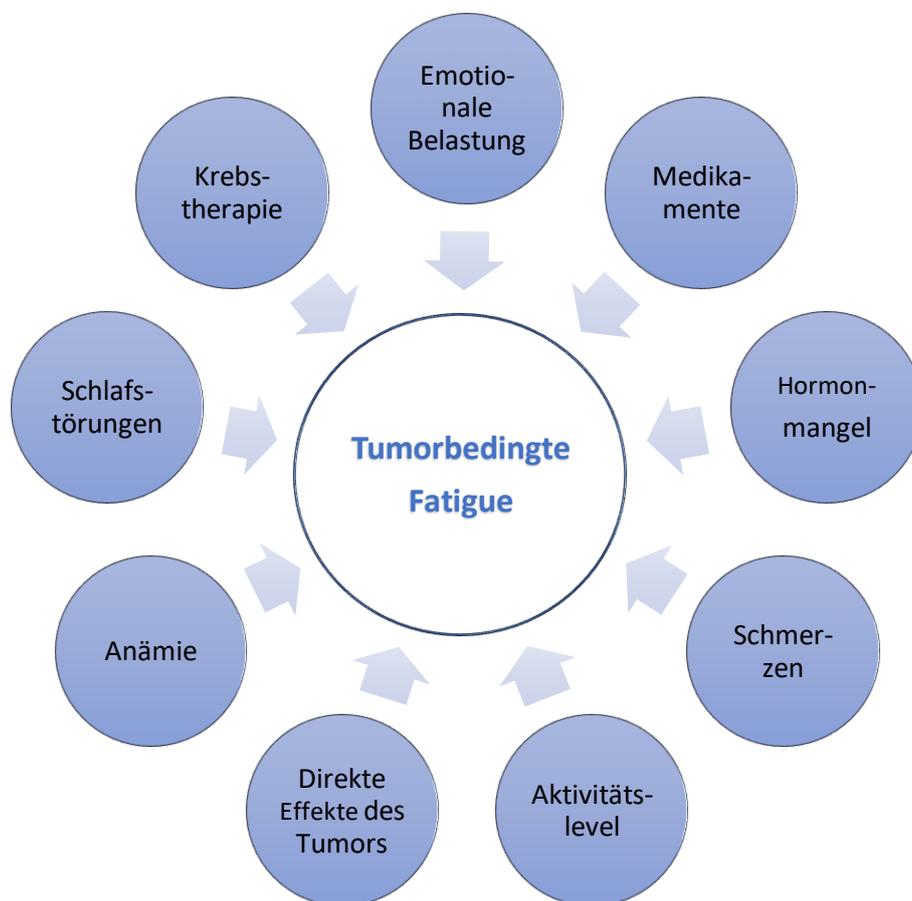


Abbildung 9: Potenzielle Ursachen des tumorbedingten Fatigue-Syndroms (Ditz 2016; Flechtner and Bottomley 2003; Wagner and Cella 2004)

#### *Emotionale Belastung*

Die, mit einer Tumorerkrankung einhergehende psychische, emotionale und soziale Belastung kann eine Ursache für das Auftreten der CRF sein. Dabei spielen die psychosozialen Faktoren wie Angst, Depression, Isolation und Anpassungsstörung eine Rolle <sup>73</sup>.

Die Depression stellt dabei eine wichtige Differentialdiagnose zur tumorbedingten Fatigue dar. Denn die Fatigue kann sowohl durch eine depressive Krankheitsver-

beitung ausgelöst werden als auch ein Symptom der Depression sein und diese verstärken<sup>67,73</sup>.

### *Medikamente*

Sedierende Medikamente wie z.B. Schmerzmittel oder Psychopharmaka gelten als mögliche Ursache für eine CRF<sup>73</sup>. Dieser Erklärungsansatz ist Gegenstand neuerer Forschungen.

### *Endokrine Erkrankungen*

Obwohl eine Hypothyreose mit einer starken Müdigkeit der Betroffenen einhergeht, konnte keine Assoziation zwischen der thyreoidalen Funktion und der Ausprägung einer CRF in der Studie von Morant festgestellt werden<sup>78</sup>. Inwiefern andere endokrine Erkrankungen einen potenziellen Einfluss auf die Entstehung des CRF-Symptoms haben, muss noch evaluiert werden.

### *Schmerz*

Unter den häufigsten Symptomen im Rahmen einer Krebserkrankung zählen auch die Schmerzen<sup>79-80</sup>. Diese verursachen Einschränkungen im Berufsalltag, im sozialen Leben und beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten enorm. Durch die Schmerzen werden die Patienten weniger körperlich aktiv. Psychischer Stress kann zusätzlich belastend wirken, sowohl tagsüber als auch nachts und folglich die Schlafqualität negativ beeinflussen<sup>6,73</sup>. Wobei auch hier wieder von einer Multikausalität in der Entstehung der CRF gesprochen werden kann.

### *Aktivitätslevel*

Körperliches Training verbessert nicht nur die Herz-Kreislauf-Funktion, sondern erhält die Muskulatur, verbessert die Lebensqualität, reduzierte Ängste und Depressionen und beugt einem krankheitsbedingtem Leistungsverlust vor<sup>81</sup>.

Doch aufgrund von Motivationsmangel und Kraftlosigkeit in den Muskeln, hervorgerufen durch die Bettlägerigkeit oder die Nebenwirkungen der Krebsbehandlung kommt es zu einer weiteren Inaktivität seitens des Patienten. Durch den Bewegungsmangel kann sich eine Muskelatrophie entwickeln, die ein häufiges Problem bei Krebspatienten darstellt<sup>82</sup>.

Die fehlende sportliche Aktivität ist ein ausschlaggebender Faktor zur Entstehung und Persistenz des Fatigue-Syndroms.

### *Vom Tumor selbst*

Es wurde festgestellt, dass durch die Existenz eines Tumors die Prävalenz der Fatigue-Symptomatik beeinflusst wird<sup>83</sup>. Überdies wurden in der Studie von Given et al. Patienten (≥65 Jahre) mit Brust-, Darm-, Lungen- oder Prostatakrebs untersucht. Dabei fanden die Forscher heraus, dass diese ein höheres Risiko zur Ausprägung der Fatigue-Symptomatik zeigten, wenn sie sich in einem bereits fortgeschrittenen Stadium der Tumorerkrankung befanden<sup>80</sup>. Anhand dieser Ergebnisse kamen die Forscher zu der Auffassung, dass das Tumorstadium mit dem Schweregrad der Fatigue-Symptomatik assoziiert zu sein scheint<sup>80</sup>.

## *Anämie*

Die Gründe für das Entstehen einer Blutarmut bei Krebserkrankten sind wie die Fatigue multifaktoriell <sup>6,70,84</sup>.

Ein Erklärungsansatz ist die Freisetzung von proinflammatorische Zytokine (Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrose-Faktor- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ ) im Rahmen der Tumorerkrankung, welche die Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen hemmen, die Ansprechbarkeit von Erythropoetin auf die Vorläuferzellen vermindern und eine Verkürzung der Erythrozyten-Überlebensrate hervorrufen <sup>33,86,87</sup>. Man spricht in diesem Fall von der „Tumoranämie“ bzw. der „Anämie bei chronischer Erkrankung“ <sup>33,87</sup>.

Auch ein Eisenmangel kann zur Symptomatik einer Anämie führen, diese wird z.B. hervorgerufen durch die verringerte Aufnahme von Eisen über die Nahrung oder bei chronischen Tumorblutungen <sup>84</sup>.

Die Symptome einer Anämie sind ähnlich zu denen der Fatigue: Leistungsknick, Abgeschlagenheit, Schwächegefühl, Konzentrationsschwäche, reduzierter muskulärer und kognitiver Leistungsfähigkeit <sup>33</sup>.

## *Schlafstörungen*

Krebspatienten mit Schlafstörungen berichten über Schlaflosigkeit, verringerte Schlafdauer, verminderte Schlafqualität, Durchschlafschwierigkeiten und Tagesmüdigkeit <sup>88</sup>. Diese Effekte können durch Nebenwirkungen der Therapie wie Erbrechen, Übelkeit, Schmerzen <sup>88</sup> aber auch psychische Komponente hervorgerufen durch Ängste, Ungewissheit und Sorgen ausgelöst werden.

Dabei besteht eine positive Assoziation zwischen der Schlafproblematik und dem Entstehen der Fatigue <sup>88,89</sup>.

In der Studie von Bower und Kollegen wurde herausgefunden, dass Brustkrebspatientinnen unter Chemotherapie, welche eine Fatigue-Symptomatik aufwiesen, signifikante Tagesschwankungen in der Kortisolkonzentrationen ( $p < 0,018$ ) zeigten, wobei die täglichen Schwankungen größer waren, je stärker die Fatigue-Symptomatik die Frau beeinträchtigt hatte ( $p = 0,022$ ) <sup>91</sup>.

Die Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Schwere der Fatigue-Symptomatik und einer Störung in der zirkadianen Rhythmik der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse besteht.

Eine weitere Begründung liefern die Zytokine IL-6 und TNF- $\alpha$ , welche sogenannte „Müdigkeits-induzierende Gewebshormone“ sind <sup>92</sup>. Cortisol wirkt dabei suppressiv auf deren Produktion, wobei es folglich, durch eine reduzierte Kortisolkonzentration im Blut, zu einem Anstieg der Gewebshormone kommt <sup>70</sup>.

Bei einer länger andauernden Schlafstörung wurde von Vgontzas und Kollegen herausgefunden, dass es zu einer Verschiebung der IL-6- und TNF- $\alpha$ -Konzentration von Nacht auf Tag kommt, welche mit einer steigenden Tagesmüdigkeit und zusätzlicher Fatigue-Symptomatik einher geht <sup>92</sup>.

## *Kachexie*

Die tumorbedingte Kachexie zeigt sich durch eine starke Gewichtsabnahme, den Abbau von Speicherfettdepots aber auch durch die Muskelatrophie <sup>67</sup>. Dabei ist die Gewichtsabnahme ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben des Patienten <sup>93</sup>.

Der Verlust der Muskelmasse und der damit einhergehenden Muskelstärke ist auf die verminderte Proteinsynthese und den verstärkten Proteinabbau zurückzuführen (Tisdale 2002). Vor allem ersteres wird hervorgerufen durch die fehlende körperliche Aktivität des Patienten<sup>93</sup>. Es kommt zur Muskelatrophie, die dazu führt, dass sich der Patient noch weniger sportlich betätigt.

Die Abnahme des Körperfetts entsteht durch eine gesteigerte Lipolyserate, welche durch das Tumorprodukt „Lipid-mobilizing factor (LMF)“ hervorgerufen wird (Russell, Hirai and Tisdale 2002; Tisdale 2002). Dieser Faktor bindet dabei an den  $\beta$ 3-Adrenorezeptoren auf den weißen Adipozyten und induziert den Fettabbau<sup>94</sup>. Die Adipozyten haben im Allgemeinen die Aufgaben der Speicherung, Isolierung, Hormonsekretion und des Aufbaus von Druckpolstern.

Zusätzlich zu der fehlenden Kalorienaufnahme bedingt durch einen Appetitverlust, induzieren die Zytokine Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und den Tumornekrose Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) eine Gewichtsabnahme<sup>84,93</sup>.

### *Krebstherapie*

Unter den Krebspatienten, die sich einer aktiven Behandlung unterziehen, schwanken die tumorbedingten Fatigue-Raten zwischen 62 % und 85 %, von denen 9 % bis 45 % über eine mittelschwere bis schwere CRF berichten<sup>3,5</sup>.

Bei Krebspatienten, die eine Androgendeprivationstherapie (siehe Kapitel 2.1.6.8) erhalten, ist die Wahrscheinlichkeit einer CRF höher<sup>95</sup>. Patienten mit Prostatakrebs, die derzeit unter einer Androgendeprivationstherapie stehen oder in der Vergangenheit eine endokrine Therapie erhalten hatten, berichteten häufiger über CRF als Patienten, die nie eine Hormontherapie bekamen (38 % derzeit vs. 23 % in der Vergangenheit vs. 16 % nie,  $p < 0,0001$ )<sup>96</sup>.

Zudem berichteten 60% der Brustkrebspatientinnen, dass 12 Monate nach der Diagnose, weiterhin eine mäßige bis schwere Müdigkeit bestand<sup>97</sup>. Zwischen 21 % und 52 % der Überlebenden leiden auch noch bis zu drei Jahre nach der Diagnose an schwerer CRF<sup>3,98</sup>.

Während der langfristigen Überlebenszeit gibt ein erheblicher Anteil der Krebspatienten an, müde zu sein. Langzeitüberlebende von Gebärmutterhalskrebs<sup>99</sup>, Krebs des unteren Magen-Darm-Trakts<sup>100</sup> und Brustkrebs<sup>101</sup> berichten von einer chronischen Fatigue zwischen 23 % und 49 %. Auch bei Überlebenden von Brust-, Darm- und Prostatakrebs wurde 5 bis 15 Jahre nach der Diagnose ein konstantes Müdigkeitsniveau beobachtet<sup>102</sup>.

In 75 - 96% der Fälle weisen Patienten unter Chemotherapie eine Fatigue-Symptomatik auf<sup>67,71,103</sup>. Die Prävalenz bei der Radiotherapie liegt bei 75 – 100%<sup>67,71,104</sup>.

Unter der Chemotherapie wird nicht nur das tumoröse Gewebe durch die Zytostatika angegriffen, sondern es tritt auch eine systemische Wirkung ein, welche sich mitunter durch eine Myelosuppression zeigt<sup>70,84</sup>. Diese Myelosuppression kann neben einer Thrombozytopenie, einer Leukozytopenie auch zu einer Anämie führen.

Bei einer kombinierten Radiochemotherapie erkranken bis zu 62% der Patienten an einer „Tumortherapie induzierten Anämie“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe and AWMF) 2017). Diese Form der Anämie kann zur Entstehung bzw. auch zu einer Verstärkung der tumorbedingten Fatigue beitragen (siehe Kapitel 2.2.2).

Auch in der Studie von Bower et al. ließ sich ein signifikanter Anstieg in der Fatigue-Symptomatik erkennen, der während einer radiotherapeutischen Intervention von Brust- und Prostatakrebs-Patienten/innen auftrat <sup>105</sup>.

### 2.2.3 Diagnostik der tumorbedingten Fatigue-Symptomatik

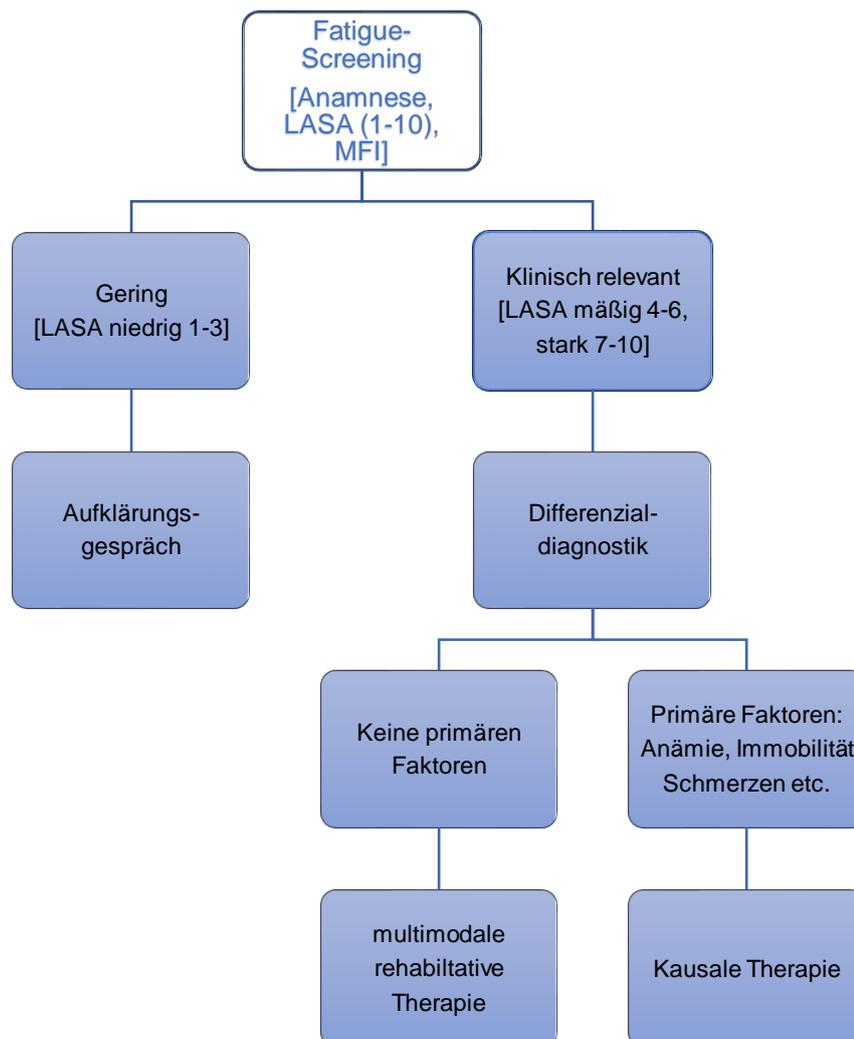


Abbildung 10: Algorithmus zur Abklärung der Tumorfatigue gemäß den Vorschlägen des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN 2015) (Berger et al., 2015), LASA= linear analog self assessment scale

Alle Patienten sollte im Rahmen ihrer Krebstherapie und der Nachsorge auf das Vorliegen einer CRF-Symptomatik untersucht werden <sup>106</sup>. Dabei gilt es die Ursachen und die beeinflussenden Faktoren der Fatigue als Auslöser zu identifizieren und die begleitenden Symptome frühzeitig und passend zum Symptomkomplex der „tumorbedingten Fatigue“ einzuordnen.

Nach den Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“ spielt in allererster Instanz das Anamnesegespräch eine zentrale Rolle (siehe Abbildung 10) <sup>2</sup>. In diesem anamnestischen Gespräch wird die Art, der zeitliche Verlauf und die Symptomatik der Beschwerden und eventuelle Differentialdiagnosen, wie z.B. die Abgrenzung zur Depression, erfasst und besprochen. Zudem sollten Zusammenhänge zwischen dem

Schlafverhalten, der Medikation oder dem Gebrauch von Rausch- und Genussmitteln gezogen werden <sup>73,106</sup>.

Dabei kann sich der untersuchende Arzt an einem Symptomkatalog orientieren, welcher durch die Forschungsgruppe „Fatigue Coalition“ veröffentlicht wurde und nun zu den ICD-10-Kriterien zählt (siehe Tabelle 7) <sup>68</sup>. Der Katalog dient der Erfassung und Vereinheitlichung der tumorbedingten Fatigue <sup>107</sup>.

Eine CRF liegt dann vor, wenn sechs von elf Symptome (siehe Tabelle 7) täglich bzw. fast täglich, während der vergangenen zwei Wochen zutrafen und mindestens eins der Symptome die „deutliche Müdigkeit“ (A1) darstellte. Die Kriterien B, C und D werden vom behandelnden Arzt beurteilt <sup>107</sup>.

Tabelle 7: Vorgeschlagene ICD-10-Kriterien für die Tumor-assoziierte Fatigue (Cella et al. 1998)

<b>A1</b>	Deutliche Müdigkeit, Energieverlust oder verstärktes Ruhebedürfnis, welches in keinem Verhältnis zu aktuellen Veränderungen des Aktivitätsniveaus steht.
<b>A2</b>	Beschwerden allgemeiner Schwäche oder schwere Glieder
<b>A3</b>	Verminderte Fähigkeit zur Konzentration und Aufmerksamkeit
<b>A4</b>	Verringerte(s) Motivation oder Interesse an Alltagsaktivitäten
<b>A5</b>	Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
<b>A6</b>	Schlaf wird als nicht erholsam und regenerierend erlebt
<b>A7</b>	Notwendigkeit starker Anstrengung, um Inaktivität zu überwinden
<b>A8</b>	Deutliche emotionale Reaktionen auf Fatigue-Problematik (z.B. Traurigkeit, Frustration oder Reizbarkeit)
<b>A9</b>	Durch die Müdigkeit bedingte Schwierigkeiten, alltägliche Aufgaben zu erledigen
<b>A10</b>	Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis
<b>A11</b>	Mehrere Stunden anhaltendes Unwohlsein nach Anstrengung
<b>B</b>	Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
<b>C</b>	Aus Anamnese, körperlicher Untersuchungen oder Laborbefunden geht eindeutig hervor, dass die Symptome Konsequenzen einer Tumorerkrankung oder ihrer Behandlung sind.
<b>D</b>	Die Symptome sind nicht primär Konsequenzen einer komorbiden psychischen Störung wie Major Depression, somatoforme Störung oder Delir.

Da im Rahmen der tumorbedingten Fatigue nicht immer körperliche Ursachen vorliegen und die objektive Beurteilbarkeit für das Vorhandensein der CRF dadurch erschwert wird, zielt die Diagnostik primär auf die subjektive Wahrnehmung des Patienten ab.

Um den Schweregrad einschätzen zu können, kommen vor allem Fragebögen zur Selbstbeurteilung zum Einsatz.

Darunter fallen z.B. folgende mehrdimensionalen Assessmentinstrumente:

- „*Brief Fatigue Inventory (BFI)*“ <sup>108</sup>  
Dimensionen: Aktivität, Lebensfreude, Stimmung, Gehvermögen, Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen
- „*Fatigue Assessment Questionary (FAQ)*“ <sup>109</sup>  
Dimensionen: Physische, emotionale, kognitive Fatigue
- „*Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)*“ <sup>110</sup>

Dimensionen: allgemeine, physische, mentale Fatigue, reduzierte Aktivität, reduzierte Motivation (siehe Anhang 2)

Aber auch im Rahmen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens <sup>111</sup>, welcher primär zur Erfassung der Lebensqualität dient, wird das Item „Fatigue“ erfasst (siehe Kapitel 2.3.2).

Unter dem Begriff „LASA“ versteht man einen „linear analog self assessment scale“, der zur Exploration und zum Screening der CRF herangezogen wird. Dabei werden Punkte von 0 – 10 vergeben und anhand dieser Einteilung, können weitere diagnostischen Schritte eingeleitet werden (siehe Abbildung 10) <sup>2</sup>.

Nach der Anamnese folgen die körperliche Untersuchung und eine Basislabordiagnostik zur Exploration möglicher Einflussfaktoren. Da die Ursache der CRF multifaktoriell ist, müssen potenziell veränderte Laborparameter identifiziert werden <sup>68,106,112,113</sup>. Daraufhin kann eine spezifische Therapie eingeleitet werden (siehe Kapitel 2.2.5). Liegen keine primären Faktoren vor, kommt ein „multimodales rehabilitatives Therapiekonzept“ zum Tragen (siehe Kapitel 2.2.5.1) <sup>2</sup>.

#### 2.2.4 Auswirkungen tumorbedingter Fatigue auf die Leistungsfähigkeit

Die Tumorerkrankung und die begleitende Behandlung verursachen organische und funktionelle Veränderungen. Kardiotoxische Zytostatika oder eine Bestrahlung des Mediastinums können z.B. zu einer Abnahme der Ejektionsfraktion am Herzen führen, woraus eine verringerte Pumpreserve resultiert <sup>82</sup>.

Überdies zeigte sich ein veränderter Metabolismus in der Muskulatur der Tumorpatienten: Es liegt eine geringere ATP- und Kreatinphosphat-Konzentration vor, sowie eine reduzierte Proteinsynthese <sup>114</sup>. Aufgrund dieser Veränderungen wird die Fähigkeit zur Verrichtung von Muskelarbeit beeinträchtigt, wobei die Patienten weniger leistungsstark sind <sup>114</sup>.

Bei einer ausgeprägten Fatigue-Symptomatik sind Antriebslosigkeit und Motivationsmangel die Folge. Zudem folgen viele Patienten den Empfehlungen der Ärzte und reduzieren ihre körperliche Aktivität während und nach der Krebstherapie, um sich „zu schonen“. Bei längeren Krankenhausaufenthalten kommt es oft zu einer fehlenden Beanspruchung des muskuloskelettalen Systems. Kontrakturen und Muskelatrophie gehen mit dieser Inaktivität einher und es resultiert eine schnellere Ermüdung des Patienten <sup>114</sup>.

Für die Betroffenen werden körperliche Aktivitäten, durch die schnelle Erschöpfbarkeit bei bereits geringer körperlicher Belastung, zunehmend anstrengender. Diese werden weiter reduziert, sodass als Folge die Abnahme der Ausdauerleistung, der weiteren Muskelmasse und der kardiorespiratorischen Fitness hervorgehen <sup>115</sup>. Ein Teufelskreis aus Bewegungsmangel, verringerter Leistungsfähigkeit und schneller Ermüdung entsteht (siehe Abbildung 11). Dieser Teufelskreis kann in einer Chronifizierung der oben genannten Symptome münden, da die Krebspatienten weniger aktiv im Beruf, am Familienleben und im sozialen Umfeld teilhaben können <sup>116</sup>.

Weitere psychische Komponenten, wie Depression, Ängste, Frustration, Entmutigung und Niedergeschlagenheit haben nicht nur einen Einfluss auf die physischen Faktoren, sondern werden auch selbst durch diese beeinflusst <sup>113</sup>.



Abbildung 11: Circulus vitiosus bei mangelnder Aktivität und der tumorbedingten Fatigue (Dimeo 2001)

### 2.2.5 Therapieoptionen und Rehabilitation tumorbedingter Fatigue

Die „richtige“ Auswahl der Therapieoption für die CRF zu treffen, erweist sich insofern als schwierig, als dass die tumorbedingte Fatigue multifaktoriell auftreten kann. Folglich müssen sowohl die Tumorart, das Tumorstadium, die Krebsbehandlung aber auch die Komorbiditäten, Wünsche und Vorstellungen des Patienten in die Wahl der Therapiemöglichkeit miteinfließen. Dabei werden vor allem multimodale Therapieansätze verfolgt, welche sowohl körperliche Trainingsmaßnahmen als auch psychoonkologische Interventionen vereinen <sup>2,6,73</sup>.

Folgende Ziele sollten bei der Therapie einer CRF im Vordergrund stehen <sup>6</sup>:

- Aktivierung der patienteneigenen, körperlichen und geistigen Ressourcen
- Stärkung des Selbstbewusstseins
- Freude an der Bewegung
- Förderung der Krankheitsbewältigung
- Verbesserung der Körperwahrnehmung

Dabei werden die Therapieoptionen in nicht-pharmakologische und pharmakologische Interventionen unterschieden.

### 2.2.5.1 Nicht-pharmakologische Intervention

Laut der "NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology" zeigen sowohl die körperliche Aktivität, als auch die psychosoziale Behandlung die größte Evidenz bei der Therapie der CRF<sup>2</sup>.

#### 2.2.5.1.1 *Bewegungstherapie*

Unter der Bewegungstherapie versteht man Maßnahmen, die Bewegung als eine therapeutische Möglichkeit eingesetzt. Die Bewegungstherapie lässt sich u.a. in Physiotherapie, Sporttherapie sowie Tanztherapie unterteilen<sup>116</sup>. Schon Schüle und Deimel definierten 1990 die Bewegungstherapie als „ärztlich indizierte und verordnete Bewegung, die vom Fachtherapeuten geplant und dosiert, gemeinsam mit dem Arzt kontrolliert und mit dem Patienten alleine oder in der Gruppe durchgeführt wird“<sup>117</sup>.

In einer Umfrage von Curt et al. wurden die Patienten gefragt, welche Strategien zur Fatigue-Reduktion empfohlen bzw. vom Arzt verschrieben wurden. Dabei gaben 40% der Patienten an, dass keine Empfehlung abgegeben wurde, bei 37% sollte körperliche Schonung im Vordergrund stehen und lediglich 5% der Patienten bestätigten, dass ihnen körperliche Aktivität angeraten wurde<sup>118</sup>.

Die bewegungstherapeutischen Inhalte sollten individuell und abhängig vom Alter, den Komorbiditäten, dem Trainingsziel und dem Fitnesslevel des Patienten erstellt werden. Vor allem bei Knochenmetastasen, Thrombozytopenien, Anämie, Fieber, akuten Infektionen oder anderen Komorbiditäten sollte besondere Vorsicht im Rahmen der Bewegungstherapie gelten<sup>2</sup>.

Übungseinheiten, welche in Zusammenarbeit mit Physiotherapeuten und Sportwissenschaftlern individuell erstellt werden können, sollten Komponenten zur Flexibilität, Ausdauer, Kraft und Koordination beinhalten<sup>73,119</sup>.

Mithilfe der frühzeitigen Bewegungstherapie soll eine Chronifizierung der Fatigue-Symptomatik verhindert werden, wobei vor allem die Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining zum Einsatz kommt<sup>119</sup>.

#### *Ausdauertraining bei Fatigue*

Die Ausdauer lässt sich definieren als eine Fähigkeit eine Belastung über einen möglichst langen Zeitraum auszuhalten, ohne dass es zur Ermüdung kommt<sup>120</sup>.

Bei gegebener muskulärer Leistung unterscheidet man nun zwischen allgemeiner (1/6 bis 1/7 der Muskelmasse werden miteinbezogen) und lokaler Muskelausdauer (weniger als 1/6 bis 1/7 der Muskelmasse werden in die Bewegung einbezogen)<sup>120</sup>.

Darüber hinaus gibt es zwei Arten der Energiebereitstellung: aerobe und anaerobe<sup>121</sup>. Bei der aeroben Ausdauer bezieht die Muskelzelle ihre Energie aus der oxidativen Metabolisierung und der Fettverbrennung, dabei wird Sauerstoff verbraucht<sup>121</sup>.

Bei der anaeroben Ausdauer fehlt es dem Körper an genügend Sauerstoff für die Energiebereitstellung. Das durch die Glykolyse entstandene Pyruvat wird von der Lactatdehydrogenase (LDH) zu Laktat reduziert<sup>121</sup>. Das Salz der Milchsäure hingegen führt speziell im Muskel zur Ermüdung. Deshalb sollte es vermieden werden, während

der Bewegungstherapie die Belastungsintensität höher als 50-70% der maximalen Leistungsfähigkeit zu erreichen<sup>120</sup>.

Aerobes Ausdauertraining hat einen positiven Einfluss auf verschiedene Organsysteme, den Bewegungsapparat, die Psyche, das Hormon- und Nervensystem (Dimeo 2001). Durch die sportliche Aktivität steigt der Sauerstoffbedarf in der Muskulatur, welcher durch eine erhöhte Durchblutung gedeckt wird. Es kommt zu einer Vasodilatation der peripheren Gefäße im Muskel, die durch freigesetztes Stickstoffmonoxid (NO), einem fallenden Sauerstoffpartialdruck und einem steigenden Kohlenstoffdioxidpartialdruck hervorgerufen wird<sup>121</sup>.

Während der körperlichen Belastung steigt die Herzfrequenz und die Kontraktilität des Herzens, der arterielle Blutdruck nimmt zu und die Sauerstoffaufnahme in der Lunge wird ebenfalls, aufgrund eines gesteigerten Atemzeitvolumen, erhöht<sup>121</sup>.

Im Rahmen des Ausdauertrainings nimmt insbesondere das Schlagvolumen des Herzens, das Herzgewicht und die Kapillarisation in der Muskulatur zu. Die Herzfrequenz in Ruhe sinkt. Somit wird vor allem die Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems gefördert<sup>121</sup>.

Die Studie um Segal et al. untersuchte 121 Männer mit Prostatakarzinom, welche unter Radiotherapie standen, über einen Zeitraum von 24 Wochen. Ein Teil der Patienten bekam Ausdauertraining, ein anderer Teil Krafttraining und ein dritter umfasst die Kontrollgruppe ohne körperliche Aktivität. Sowohl Ausdauer- als auch Krafttraining verbesserten die Fatiguesymptomatik signifikant über einen kurzen Zeitraum. Lediglich das Ausdauertraining konnte auch langfristig einen signifikanten Effekt auf die Fatigue ausüben<sup>123</sup>.

Auch Hilfiker et al. haben zeigen können, dass Ausdauertraining während einer aktiven Krebsbehandlung mit einer Reduktion der CRF assoziiert war<sup>124</sup>.

Mustian et al. untersuchte die Wirksamkeiten von Bewegungstherapie u.a. Ausdauertraining, pharmakologischer und psychologischer Behandlung auf die CRF<sup>125</sup>. Die Bewegungstherapie zeigte dabei die größte Wirkung auf eine Verbesserung der CRF-Symptomatik.

Weniger auf die Fatiguesymptomatik als mehr auf die allgemeinen Verbesserung der Fitness bezogen, sollten Krebspatienten, laut der Expertenmeinung des „American College of Sports Medicine (ACSM)“<sup>126</sup> und der „American Cancer Society“<sup>127</sup>, mindestens 150 Minuten moderaten Ausdauersport (Kanufahren, Volleyball, Tennis) oder 75 Minuten bei starker Beanspruchung (Joggen, Schwimmen, Karate) pro Woche betreiben. Dabei sollten die Einheiten mindestens 10 Minuten lang sein und über die komplette Woche verteilt vorliegen<sup>126,127</sup>. Den Empfehlung des ACSM sollten die Krebspatienten nur insofern nachkommen, wie es ihnen vom Gesundheitszustand möglich ist<sup>81</sup>.

Überdies empfehlen australische Guidelines, dass eine Belastungsintensität von 50 - 75% der maximalen Sauerstoffaufnahme, 60 - 80% der maximalen Herzfrequenz und 11 - 14 Punkte auf der subjektiven Borg-Skala (auch RPE-Skala = ratings of perceived exertion = Grad der empfundenen Anstrengung) nicht überschritten werden sollten<sup>128</sup>.

### *Krafttraining bei Fatigue*

Die Kraft kann auf zwei Arten trainiert werden, dabei stehen ein isometrisches oder dynamisches Training zur Verfügung. Bei der isometrischen Form wird zwar der Muskel angespannt, aber es kommt zu keiner Veränderung in seiner Länge. Es kann ein Zug oder Druck auf ihn ausgeübt werden, wobei sich der Muskel nicht verkürzt. Diese Art des Trainings ist sehr gelenkschonend, da die Gelenke während der körperlichen Belastung nicht bewegt werden<sup>129</sup>.

Bei der dynamischen Form kommt es zur Muskelverkürzung unter der Belastung von Gewichten. Dabei unterscheidet man nochmal zwischen konzentrischer und exzentrischer Arbeitsweise des Muskels. Zum Nachteil gereicht vor allem die Gelenkbelastung<sup>129</sup>.

In der Studie von Brown und Kollegen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Fatigue-Symptomatik ( $p=0,001$ ) unter moderater sportlicher Intensität<sup>130</sup>. Auch bei der Metaanalyse von Strasser et al. führte das Krafttraining zu einer Reduktion der Fatigue ( $p=0,05$ )<sup>131</sup>.

Eine Metaanalyse von Lipsett et al. berichtete, dass eine Kombination aus Kraft-Ausdauertraining während einer adjuvanten Radiotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirksamer war bei der Reduzierung der tumorbedingten Fatigue-Symptomatik als in der Kontrollgruppe<sup>132</sup>.

Bei Segal et al. wurden 155 Prostatakrebspatienten unter Androgendeprivations-therapie einem Krafttrainingsprogramm unterzogen, welches drei Mal pro Woche für 12 Wochen durchgeführt wurde<sup>133</sup>. In der Interventionsgruppe ließ sich erkennen, dass das Krafttraining einen positiven Einfluss auf die Fatigue-Symptomatik ( $p=0,002$ ) und die Lebensqualität ( $p=0,001$ ) hatte. Überdies besserte sich auch die muskuläre Fitness in der Interventionsgruppe im Gegensatz zu Männern in der Kontrollgruppe. Auch hier empfiehlt die Expertenmeinung<sup>126,127</sup>, dass Krebspatienten an mindestens zwei Tagen in der Woche Krafttraining durchführen sollten, wobei vor allem die großen Muskelgruppen wie z.B. M. quadrizeps beansprucht werden sollten. Dabei sind die Krafttrainingseinheiten abhängig von der jeweiligen Tumorerkrankung des Patienten<sup>126</sup>.

Auch hier geben die australischen Guidelines an, dass die Einheiten entweder an Geräten, mit freien Gewichten oder dem eigenen Körpergewicht durchgeführt werden können<sup>128</sup>. Die Häufigkeit wird mit ein bis drei Einheiten pro Woche angegeben<sup>128</sup>.

#### *2.2.5.1.2 Psychosoziale Interventionen*

Eine Reduktion der Fatigue wird nicht nur durch die Bewegungstherapie erzielt, sondern auch psychosoziale Interventionen können als Therapieoption herangezogen werden<sup>125,134</sup>.

Mithilfe von psychosozialen Interventionen soll dem Patienten geholfen werden, mit der Fatigue-Symptomatik besser umzugehen, Verarbeitungsstrategien zu entwickeln, um eine Selbsthilfe zu schaffen, welche die täglichen Belastungen durch das Fatigue-Syndrom erleichtern sollen. Die psychosoziale Beratung kann dabei zusammen mit der Bewegungstherapie unterstützend wirksam sein<sup>125</sup>.

Die psychosozialen Behandlungsansätze umfassen die psychosoziale Beratung, die psychoedukative Intervention und die kognitive Verhaltenstherapie.

### *Psychosoziale Beratung*

Die psychosoziale Beratung beinhaltet zum einen die Informationen über die Entstehung, die Ursachen, die Formen und den Verlauf der Fatigue <sup>73</sup>.

Zum anderen werden im Rahmen dieses Beratungsgesprächs dem Patienten auch die Prävention und die Linderung der Fatigue-Symptomatik aufgezeigt. Ziele sind <sup>73</sup>:

- Umstrukturierung des Tagesablauf, um die Hochphasen zu nutzen und gezielt Prioritäten zu setzen
- Information zur Schlafhygiene und zu Maßnahmen, welche das Ein- und Durchschlafen ermöglicht
- Einbeziehung der Angehörigen, um Bewältigungsstrategien im alltäglichen Leben zu finden
- Ernährungsberatung

Auf Grundlage des vermittelten Wissens kann der Patient besser seine Aktivitäten planen und versuchen mit den Einschränkungen der Symptomatik umzugehen.

### *Psychoedukative Intervention*

Diese Interventionen sind nicht nur informativer Natur, sondern es werden auch erfahrungsorientierte Elemente und Schulungsprogramm miteinbezogen <sup>73</sup>.

Boesen et al. untersuchte 262 Patienten mit bösartigem Melanom, wobei die Patienten in der Interventionsgruppe alle sechs Wochen eine psychoedukative Therapie erhielten <sup>135</sup>. Nach dem Follow-Up nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung in der Fatigue-Symptomatik ( $p=0,04$ ) <sup>135</sup>.

Im Rahmen dieser Interventionen, die sowohl einzeln als auch in der Gruppe durchgeführt werden können, sollen die Patienten ihr Selbstmanagement stärken um die Nebenwirkungen der Tumorthherapie wie Fatigue, Angst, Schlaflosigkeit besser in den Griff zu bekommen <sup>136</sup>. Dabei zeigte sich in der Studie von Williams et al., dass es vor allem zu einer Angstreduktion ( $p=0,022$ ) bei Patienten gekommen war, welche unter psychoedukativer Therapie standen <sup>136</sup>.

### *Kognitiv-behaviorale Therapie (CBT)*

Bei dieser Form der Psychotherapie stehen vor allem die gezielte Veränderung von Verhaltensweisen und Kognitionen im Vordergrund <sup>137</sup>.

Sherwood et al. untersuchte 124 Chemotherapie-Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium anhand der Ernsthaftigkeit der Symptome (Nausea, Fatigue, Insomnia, Schmerzen, Anorexia) nach 10 und 20 Wochen <sup>137</sup>. Dabei stand die Interventionsgruppe unter CBT und es zeigten sich sowohl nach 10 also auch nach 20 Wochen eine signifikante Verbesserung ( $p=0,04$ ;  $p=0,02$ ) in der Symptomatik.

Auch in der Studie von Given et al. kam es bei Chemotherapie-Patienten unter CBT zu einer Reduktion der Fatigue um 46% der Ausgangslage <sup>138</sup>. In einer Metaanalyse

von Hilfiker und Kollegen zeigte sich überdies, dass die kognitive Verhaltenstherapie in Kombination mit physischer Aktivität bei Patienten während der Krebsbehandlung einen moderaten bis hohen Effekt (SMD -0,72; 95% KI [-1,34–(-0,09)]) auf die Reduktion der Fatigue ausübt <sup>124</sup>.

Bei Patienten nach der Krebsbehandlung fanden Hilfiker et al. heraus, dass lediglich ein moderater bis kleiner Effekt (SMD -0.45; 95% KI [-0,7 – (-0,21)]) besteht.

#### 2.2.5.1.3 Mindfulness-based stress reduction (MBSR)

Unter MBSR versteht man ein multimodales, achtsamkeitsbasiertes Verfahren, welches sich vor allem auf die Verbesserung der Gesundheit und das Wohlbefinden fokussiert <sup>139</sup>.

Die Hauptbestandteile sind dabei das Durchführen von Yoga-Einheiten, Meditation, Gruppendiskussion und Entspannungsübungen <sup>139</sup>.

Die Studie von Specia et al. zeigte, dass das Durchführen der MBSR einen positiven Effekt auf die CRF hat <sup>140</sup>. In anderen Studien hingegen, konnte keine Auswirkung auf die Fatigue-Symptomatik, jedoch auf die Lebensqualität festgestellt werden <sup>141,142</sup>.

Yoga-Übungen stellen eine Kombination aus Bewegungsabläufen, Meditation und Atemübungen dar <sup>143</sup>.

Cohen et al. untersuchte 12 Monate lang den Effekt von tibetanischem Yoga auf die Faktoren Schlaflosigkeit, Angst, Depression und Fatigue bei Lymphompatienten <sup>143</sup>. Hierbei wurde deutlich, dass es zu keiner signifikanten Verbesserung der Fatigue, der Depression und der Angst gekommen ist. Lediglich die Schlaflosigkeit (p= 0,004) verbesserte sich.

Demgegenüber stand die Studie von Hilfiker et al., wobei verschiedene Therapieansätze bei Patienten untersucht wurden, die sich während oder nach der Krebstherapie befanden <sup>124</sup>. Während der Behandlung zeigten Yogaübungen einen moderaten bis hohen Effekt auf die CRF. Aber auch Relaxationsübungen, Massage-techniken, die CBT und das Ausdauertraining bewiesen einen positiven Einfluss auf die CRF während der Krebstherapie <sup>124</sup>. Bei Patienten nach der Krebsbehandlung stellten vor allem Yoga-Übungen den größten Effekt dar, noch vor Ausdauer- und Kraftsport <sup>124</sup>. Für den klinischen Nutzen ergibt sich daraus, dass diese Interventionen während der Therapie zur Verbesserung der CRF beitragen können und dass eine Strategie entwickelt werden sollte, die zu einer effizienten Verbesserung der CRF während bzw. nach der Krebsbehandlung führt <sup>124</sup>.

#### 2.2.5.2 Pharmakologische Intervention

Zur Entstehung der CRF können funktionelle Beeinträchtigungen verschiedener Organsysteme beitragen. Somit nimmt das medikamentöse Therapieregime vor allem Einfluss auf spezifische Faktoren wie z.B. Anämie, Schlaf-, Hormon- und Elektrolytstörungen oder Malnutrition. Auch wenn Bewegung und psychologische Interventionen im Vergleich zu pharmakologischen Interventionen insgesamt signifikant wirksamer in der Verbesserung der CRF-Symptomatik sind <sup>125</sup>, werden sie hier, der Vollständigkeit wegen, aufgeführt.

#### 2.2.5.2.1 Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA)

Diese Medikamentengruppe (Erythropoetin und Darbepoetin) dient vor allem anämischen Patienten unter Chemotherapie zur Steigerung des Hämoglobinwertes und zur Verhinderung einer Bluttransfusion<sup>6,144</sup>.

Laut der American Society of Clinical Oncology wird erst ab einem Hämoglobinwert  $\leq 10$  g/dL die Gabe von ESA empfohlen<sup>144</sup>.

Im Rahmen einer Metaanalyse fanden Minton und Kollegen heraus, dass es nach einer 12-wöchigen Erythropoetingabe zu einer signifikanten Verbesserung ( $p < 0,001$ ) der Fatigue gekommen ist<sup>145</sup>.

Allerdings stellten Bennett et al. fest, dass es durch die Einnahme von Erythropoetin oder Darbepoetin zu einer Zunahme des venösen Thromboembolie-Risikos (RR: 1,57; 95% KI [1,31 – 1,87]) kommen kann<sup>146</sup>. Die Gesamtmortalität hingegen war nicht signifikant erhöht (HR: 1,29; 95% KI [1,00 – 1,67];  $p = 0,05$ ).

Demgegenüber zeigte die Metaanalyse von Bohlius et al., dass die Gesamtmortalität bei Krebspatienten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 17% anstieg<sup>147</sup>.

Aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen und der kontroversen Studienlage zur Mortalität ist eine kritische Auseinandersetzung mit dem Medikament unter einer Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.

#### 2.2.5.2.2 Antidepressiva und Psychostimulanzien

In den Studien von Morrow et al. und Roscoe et al. wurden Krebspatienten unter Chemotherapie einer 8-wöchigen Paroxetinbehandlung unterzogen. Es zeigte sich in keiner der beiden Studien eine signifikante Verbesserung der CRF<sup>148,149</sup>. Paroxetin gehört zu den Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI).

Das Psychostimulanz Methylphenidat (MP) wies in der Studie von Roth et al., in der Prostatakrebs-Patienten untersucht wurden, einen signifikanten Einfluss ( $p = 0,03$ ) auf die CRF auf<sup>150</sup>. Methylphenidat ist ein Amphetaminderivat, welches die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin hemmt, sodass deren Konzentration im synaptischen Spalt erhöht vorliegt und ihre Wirkung länger anhält<sup>150</sup>. Auch in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie von Lower et al. in der 154 Krebspatienten im Rahmen ihrer Chemotherapie mit Dexmethylphenidat behandelt wurden, kam es zu einer signifikanten Verbesserung ( $p = 0,02$ ) in der Fatigue-Symptomatik<sup>151</sup>.

Modafinil hingegen wird vor allem bei Patienten eingesetzt, die unter einer schwerwiegenden Fatigue-Problematik leiden<sup>152</sup>. Es gehört zur Gruppe der Stimulanzien und wird bei der Behandlung von Narkolepsie eingesetzt. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden 877 Chemotherapie-Patienten mit Modafinil behandelt. Dabei profitieren lediglich die Patienten mit stark ausgeprägter Fatigue (MFI-Score  $\geq 7$ ) von dem Psychostimulanz ( $p = 0,017$ ). Im Gegensatz zu den Patienten mit milder (MFI-Score = 2 – 4) bis moderate (MFI-Score = 5 – 6) Fatigue, hier zeigte sich kein Effekt ( $p > 0,05$ )<sup>152</sup>.

In Deutschland hingegen dienen diese Psychostimulanzien lediglich dem „off-label-use“<sup>6</sup>. Überdies führt Methylphenidat zu Nervosität, Angst, Schlaflosigkeit,

abdomineller Schmerzen, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Tachykardie, Libidoverlust und Müdigkeit <sup>153</sup>.

#### 2.2.5.2.3 Synthetische Glukokortikoide

In der palliativmedizinischen Situation können synthetische Glukokortikoide wie Prednisolon oder Dexamethason zur Verbesserung der Fatigue eingesetzt werden <sup>2,154</sup>.

In der Studie von Yennurajalingam et al. wurden 84 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren entweder 4 mg Dexamethason oder ein Placebo für 14 Tage verabreicht <sup>155</sup>.

Anhand des Functional Assessment of Chronic Illness-Fatigue-Scale (FACIT-F) wurden die Auswirkungen der Glukokortikoid-Gabe auf die Fatigue untersucht. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der CRF ( $p=0,008$ ) in der Dexamethasongruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Die Fachgesellschaft für Palliative Care empfiehlt allerdings eine kurzzeitige Behandlung, vor allem bei Knochen- und Hirnmetastasen <sup>154</sup>.

## 2.3 Stand der Forschung

Der aktuelle Stand der Forschung in Bezug auf die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf die Krebserkrankung, begleitenden Nebenwirkungen und insbesondere auf die CRF werden im Folgenden näher erläutert.

### 2.3.1 Bewegungstherapie bei onkologischen Patienten

In den 1960er Jahren wurde das erste Sportprogramm im Rahmen der Rehabilitation für Herzinfarkt-Patienten entwickelt und eröffnete somit neue Perspektiven für den Nutzen von körperlichem Training während einer chronischen Erkrankung<sup>122</sup>. In der Vergangenheit rieten die Ärzte den Patienten mit Krebsleiden zur körperlichen Schonung und sprachen von einer Vermeidung von physischer Aktivität<sup>122</sup>. Diese Empfehlungen hatten zur Folge, dass sich die Patienten weniger, bis gar nicht körperlich bewegten.

Dass diese Ansicht veraltet ist, zeigen die vielen Publikationen auf Pubmed zu dem Thema „Bewegung bei Krebs“, welche heutzutage eine sichere und positive Wirkung auf den Patienten darstellen. Wurden in den 1980er Jahren lediglich 90-100 neue Paper pro Jahr veröffentlicht, waren es im Jahre 2021 über 1.000 Paper auf Pubmed.

Die Bewegungstherapie verfolgt multidimensionale Ziele, wie z.B. auf der physischen Ebene die Steigerung der Leistungsfähigkeit, die Reduktion der Fatiguesymptomatik, die Schmerzreduktion, die Kontrolle des Körpergewichtes, die Verbesserung der Koordination, der Flexibilität und der allgemeinen Fitness<sup>116</sup>. Aber auch die Verbesserung einer Harninkontinenz, die Stärkung des Immunsystems und die Verringerung von Osteoporose und Emesis spielen eine Rolle<sup>157</sup>. Zusätzlich dient regelmäßige Bewegung als Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2<sup>81</sup>.

Im psychischen Bereich erfolgt zumeist eine Reduktion von Ängsten, Schlafstörungen, Depressionen, sowie eine Verbesserung der kognitiven Funktionen. Außerdem wird die Therapietreue verbessert und das Selbstwertgefühl gesteigert<sup>157</sup>.

Als weiterer Bereich gilt das soziale Umfeld, welches durch die Einführung der Bewegungstherapie in den Alltag des Betroffenen, welcher sich aufgrund der Krebserkrankung zurückgezogen haben könnte, positiv beeinflusst werden kann<sup>157</sup>.

Durch die Implementierung der Bewegungstherapie vor und/oder während der Krebsbehandlung, sowie im Rahmen der Rehabilitation und der Nachsorge bei chronischen Verläufen der Nebenwirkungen, kommt diesem Konzept eine bedeutende Rolle in der Steigerung der Lebensqualität des Betroffenen zu<sup>157</sup>.

Die Bewegungstherapie wird je nach Einsatzfeld, ob Akutklinik, Rehaklinik oder später am Wohnort unterschieden. Im besten Fall wird der Patient dauerhaft mit Bewegungstherapie begleitet und zwar von der Akutklinik über die Rehaklinik bis hin zum Training am Wohnort<sup>116</sup>. Diese „Rehabilitationskette“ (siehe Abbildung 12)<sup>116</sup> startet für den Patienten meistens in Form von physiotherapeutischen Übungen in der Akutklinik. Diesen Interventionen kommen sowohl rehabilitative als auch präventive

Aufgaben zu, denn ein großes Problem stellt der Bewegungsmangel im Krankenhaus dar <sup>116</sup>. Dieser kann mithilfe der Physiotherapeuten prophylaktisch behandelt werden. In der Rehaklinik sollte die Physiotherapie von der Sporttherapie ergänzt bzw. abgelöst werden. Unter Sporttherapie wird „eine bewegungstherapeutische Maßnahme [verstanden], die mit geeigneten Mitteln des Sports gestörte körperliche, psychische und soziale Funktionen kompensiert, regeneriert, Sekundärschäden vorbeugt und gesundheitlich orientierendes Verhalten fördert“ <sup>117</sup>. Hierbei wird unter Zuhilfenahme von Sporttherapeuten das Selbstbewusstsein gestärkt, körperliche Defizite versucht zu beheben und vor allem die Betroffenen dazu ermutigt auch Zuhause Freude an der Bewegung zu haben <sup>116</sup>.

In der Rehaklinik wird der Patient auf den anschließenden Rehabilitationssport vorbereitet, welcher der Betroffene alleine oder in einer Gruppe nahe seines Wohnortes ausüben kann <sup>116</sup>.

Maßnahme / Einsatzfelder	Bewegungstherapie		Behindertensport
	Physiotherapie	Sporttherapie	Rehasport
Akutklinik			
-stationär Rehaklinik -ambulant			
Wohnort			

Abbildung 12: Rehabilitationskette nach Schüle (Baumann und Schüle, 2008)

Eine Querschnittsbefragung mit 975 Krebsüberlebenden von Gjerset et al. zeigte, dass weniger als die Hälfte der Krebsüberlebenden noch körperlich aktiv waren nach ihrer Krebsbehandlung. Als Risikofaktoren im Zusammenhang mit der körperlichen Inaktivität könnten das zunehmende Alter und Körpergewicht, eine geringe Schulausbildung, auftretende Komorbiditäten und das Rauchen sein <sup>158</sup>.

Diese Inaktivität gilt es zu vermeiden, indem der Patient darüber informiert wird, dass es bundesweit onkologische Rehabilitationsgruppen gibt, die auf individualisierte Programme, welche krebs- und therapiespezifische Nebenwirkungen berücksichtigt, zurückgreifen, den Patienten nachhaltig betreuen und motivieren können <sup>159</sup>.

Die jeweilige Intensität mit der ein Patient das Training durchführen sollte, hängt von der Art der Krebserkrankung, dem Tumorstadium, der Therapiephase, dem allgemeinen und psychischen Zustand, dem Trainingszustand, den sportlichen Vorerfahrungen und den individuellen täglichen Schwankungen ab <sup>126</sup>.

### 2.3.2 Bewegungstherapie zur Reduktion der CRF-Symptomatik

Krebs und die damit verbundenen Behandlungen sind häufig die Hauptauslöser für das tumorbedingte Fatigue-Syndrom (siehe Kapitel 2.2.2), die entweder direkt oder indirekt durch die damit verbundenen toxischen Wirkungen hervorgerufen wird.

Das Thema „tumorbedingtes Fatigue-Syndrom“ und die Behandlung mittels körperlicher Aktivität fand erst in den letzten ca. 20 Jahren Einzug auf Pubmed. Wie in Abbildung 13 erkennbar, ist die Anzahl an Publikationen (mit unterschiedlichem Studiendesign) auf Pubmed zu den Begriffen „cancer related fatigue“ und „exercise“ deutlich angestiegen.

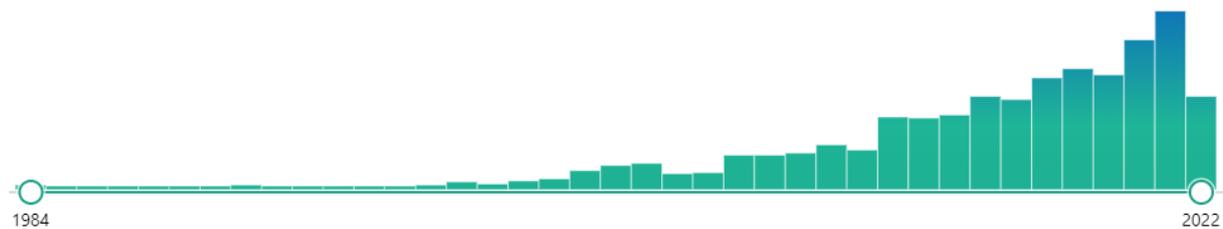


Abbildung 13: Graphische Darstellung von Publikationen in pubmed.gov zu den Suchbegriffen: „exercise“ und „cancer related fatigue“ von 1984 bis 2022 (pubmed.gov, 14:30, 11.07.2022)

Bereits im Jahr 2000 wurde in der Fachzeitschrift „The Oncologist“ eine Studie von Curt et al. veröffentlicht, welche darauf aufmerksam machte, dass 76% der 379 telefonisch befragten Krebspatienten, welche unter Chemotherapie standen, von einer Fatigue-Symptomatik für mehrere Tage im Monat betroffen waren<sup>118</sup>. Zudem wies die Studie darauf hin, dass 37% der Patienten von ihren Ärzten Ruhe empfohlen wurde<sup>118</sup>.

Ebenfalls in den 2000er Jahren wurde die NCCN „Practice Guideline for Cancer-related Fatigue“ veröffentlicht, die bereits körperliche Aktivität bei Krebspatienten, die unter dem Fatigue-Syndrom leiden, empfahl<sup>161</sup>.

Nach heutigem Wissensstand ist die Bewegungstherapie die wirksamste Methode, um diese Form von Müdigkeit während und nach der Krebstherapie zu reduzieren<sup>119,125</sup>. Dabei wurde deutlich, dass die Bewegungstherapie und die psychoonkologische Betreuung wesentlich effektiver waren als die Intervention mit Pharmazeutika<sup>125</sup>.

Nach aktuellen Kenntnissen kann ein Ausdauer- und/oder Krafttraining durchgeführt werden<sup>119,123,125,124,163,164</sup>. Die verschiedenen Studien brachten zum Vorschein, dass durch Übungen zur körperlichen Fitness der Patient den Teufelskreis von physischer Inaktivität, Konditionsverlust und schneller Ermüdbarkeit durchbrechen kann. Dabei sollen nicht nur die Symptome der CRF verbessert werden, sondern auch die Lebensqualität und die durch den Tumor bzw. die Therapie verursachten Nebenwirkungen<sup>2</sup>.

Eine Metaanalyse, die 245 Studien umfasste, kam zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der verschiedenen Arten von nicht-pharmakologischen Interventionen je nach Krebsbehandlungsstatus der Patienten variieren. Während der Krebsbehandlung

scheinen die Entspannungsübungen den größten Effekt zu haben. Eine Kombination mit weiteren nicht-pharmakologischen Interventionen wie Yoga, Ausdauer- und/oder Krafttraining, sowie der CBT sollte überdies angestrebt werden <sup>124</sup>.

Nach der Krebsbehandlung scheint die Entspannung nicht mehr die beste Wahl in der Reduktion der CRF darzustellen. Deshalb sollten insbesondere jetzt die Ärzte den Betroffenen mehr Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität vorschlagen. Dabei wiesen vor allem Yoga, Ausdauer- und Krafttraining einen hohen Effekt auf <sup>124</sup>. Diese Ergebnisse betonen, dass Patienten aus der Vielzahl an evidenzbasierten nicht-pharmakologischen Interventionen wählen können, die zu ihren Präferenzen passen könnten und die Fähigkeit besitzen, die CRF zu verbessern. Dies kann zudem die Therapietreue erhöhen.

Der erste Ansatz einer Fatigue-Behandlung sollte allerdings immer die Aufklärung und die Beratung des Patienten und seiner Familie sein. Dabei kommt der ärztlichen Aufklärung mit Festlegung eines Behandlungsplanes eine besondere Rolle zu. Dieser Plan sollte nämlich Ernährungs-, Schlaf-, Stress- und Bewegungsstrategien beinhalten, welche dem Patienten helfen können wieder Selbstvertrauen aufzubauen, Motivation zu entwickeln und stellt somit einen entscheidenden Faktor für die Behandlung der CRF dar <sup>95,119</sup>.

### 2.3.3 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf kognitive Veränderungen

Der kognitive Rückgang ist ein Teil des normalen Alterungsprozesses und zwar insbesondere in den Bereichen der Informationsverarbeitung und -geschwindigkeit, dem Gedächtnis, dem logischen Denken, der Reaktionszeit und dem räumlichen Denken <sup>165</sup>.

Allerdings berichten Krebsüberlebende häufig von kognitiven Beeinträchtigungen <sup>166–168</sup>.

Bei Prostatakrebspatienten, die unter Androgendeprivationstherapie stehen, wird ein Zusammenhang zwischen der Hormontherapie, abhängig von der Dosierung und Dauer der Einnahme, und dem Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz spekuliert <sup>169</sup>.

Eine Studie von Dinh et al. untersuchte 78.552 Prostatakrebspatienten über 65 Jahre mit einem UICC-Stadium I bis III von 1992 bis 2006. Sie konnte zeigen, dass Prostatakrebspatienten unter Androgendeprivationstherapie (43%, n=33.882) eine erhöhte 3-Jahres-Inzidenz für das Auftreten von Depressionen aufwiesen im Vergleich zu Prostatakrebspatienten ohne ADT (7,1% versus 5,2%,  $p < 0,001$ ) <sup>170</sup>. Auch die Studie von Tully et al. kam zu dem Schluss, dass es zu einer signifikant höheren Neuerkrankungsrate von Depressionen (HR 2,07,  $p < 0,001$ ) und Demenz (HR 1,70,  $p = 0,052$ ) unter Patienten mit Hormontherapie kam, welcher dosisabhängig zu sein scheint <sup>171</sup>.

Die Bevölkerungsstudie von Khosrow-Khavar et al. umfasste 17.000 Prostatakrebspatienten zwischen 1988 bis 2015. Hier konnte keine positive Assoziation zwischen dem erhöhten Risiko für das Auftreten von Demenz unter ADT festgestellt werden <sup>172</sup>.

Da es immer noch keine überzeugenden Beweise für die nachteiligen Auswirkungen von ADT auf die Kognition geben, können ein hohes Alter, ein fortgeschrittenes Tumorstadium und Komorbiditäten zusätzlich zur ADT für kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten verantwortlich gemacht werden <sup>173</sup>. Eine klare Empfehlung zur Vorbeugung bzw. Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung unter ADT gibt es derzeit noch nicht.

Die Studiengruppe um Galvão führte ein 12wöchiges kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining bei Prostatakrebepatienten unter ADT durch und konnte von signifikanten Verbesserungen der kognitiven Funktion ( $p=0,007$ ) berichten <sup>174</sup>.

In einer Studie von Livingston et al. wurde ein 12wöchiges Trainingsprogramm, bestehend aus zwei Fitnessstudio-Kurse und ein Heimtraining pro Woche, mit Prostatakrebepatienten, unabhängig vom Behandlungsschema, durchgeführt. Hier war vor allem von der Verbesserung der kognitiven Funktionen die Rede <sup>175</sup>. Die Studie von Livingston et al. kommt zu dem Schluss, dass ein gezieltes Trainingsprogramm zur Verbesserung der kognitiven Funktion bei Männern mit Prostatakrebs beitragen kann <sup>175</sup>. Allerdings unabhängig vom Therapieschema.

Regelmäßiges Training verbessert nicht nur die kardiovaskuläre Fitness, sondern wirkt schützend gegen kognitiven Abbau <sup>176</sup>.

Eine Metaanalyse von Zimmer et al. kommt zu dem Schluss, dass körperliche Aktivität möglicherweise zur Prävention und Rehabilitation von kognitiven Beeinträchtigungen allgemein bei Krebspatienten genutzt werden kann <sup>168</sup>.

Inwiefern die Spätfolgen einer ADT durch eine erhöhte körperliche Aktivität langfristig gelindert werden können, müsste in zukünftigen Studien untersucht werden.

#### 2.3.4 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf die Lebensqualität

Die Lebensqualität eines Patienten ist vor allem subjektiv und setzt sich aus einer physischen, psychischen, sozialen, emotionalen und kognitiven Dimension zusammen <sup>111</sup>.

In der Studie von Drummond et al. wurden 3.348 Prostatakrebepatienten zum Thema Lebensqualität nach der Krebsbehandlung interviewt. Dabei zeigte sich, dass die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) von der Therapie des Tumors abhängig war <sup>177</sup>. Patienten, die eine Androgen-deprivationstherapie oder eine Strahlentherapie erhielten, zeigten eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität verglichen mit Patienten unter radikaler Prostatektomie <sup>177</sup>.

In der Studie von Nilsen et al. erhielt die Interventionsgruppe supervidiertes Krafttraining für 16 Wochen mit unterschiedlicher Intensität <sup>178</sup> und in der Studie von Daubenmier et al. sollten die Patienten sechsmal die Woche, 30 Minuten am Tag für 52 Wochen an einem reinen Ausdauertraining teilnehmen <sup>179</sup>. Während in der Studie von Nilsen et al. kein Effekt auf die Lebensqualität zu vermerken war, zeichnete sich bei Daubenmier et al. eine verbesserte mentale und physische Lebensqualität ab.

Weitere Studien beschäftigten sich vor allem mit der Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining in der Interventionsgruppe und den Effekt auf die Lebensqualität. In der Studie von Hojan et al. mussten die Probanden in der Interventionsgruppe 30 Minuten

Ausdauer- und 15 Minuten Krafttraining, fünfmal die Woche für 22 Wochen absolvieren<sup>180</sup>. Die Studie von Buffart et al. beinhaltete ebenfalls eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining unter Supervision<sup>181</sup>.

Ergänzend mit weiteren Studien<sup>182-185</sup> kann geschlussfolgert werden, dass insbesondere die Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Prostatakrebs beitragen kann<sup>183</sup>. Auch die Intensität, die Dauer und die Häufigkeit der körperlichen Aktivität scheinen dabei einen Einfluss zu spielen<sup>182</sup>.

Das Wiedererlangen der Lebensqualität sollte dabei ein Behandlungsziel von Patienten und Behandlern sein.

### 2.3.5 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Die periphere Neuropathie stellt eine der häufigsten neurologischen Nebenwirkung einer Chemotherapie dar<sup>186,187</sup>. Es zeigen sich im Rahmen dieser Erkrankung Parästhesien, Schmerzen und Dysästhesien, die vor allem symmetrisch in den Händen und Füßen zu spüren sind. Dazu kommen unangenehme Temperaturempfindungen, Kribbeln („Ameisenlaufen“), Stechen oder Brennen in den Fußsohlen („burning feet“), Fuß- und Wadenkrämpfe, sowie Schwindelattacken und Gangunsicherheiten<sup>188</sup>. Diese Symptome lassen sich am besten mit sportlicher Intervention reduzieren<sup>77,189-193</sup>. Vor allem eine Kombination aus Kraft-, Gleichgewicht-, Sensomotorik-, Vibrationstraining bietet ein ausreichendes Programm zu Verbesserung des Empfindungsgefühls, der Feinmotorik und der Muskelkraft<sup>194</sup>. Dadurch soll dem Patienten die Angst vor dem Fallen genommen werden, welches hervorgerufen wird durch den Schwindel und die Gangunsicherheit<sup>195</sup>.

Auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur supportiven Therapie bei onkologischen Patienten wird sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung einer CIPN Ergo-, Physio-, Elektro- und physikalische Therapie, sowie Bewegungstraining, vorrangig sensomotorisches und Balance-Training empfohlen<sup>85</sup>.

### 2.3.6 Auswirkungen von Bewegungstherapie auf die Harninkontinenz

Die Harninkontinenz als Komplikation nach einer radikalen Prostatektomie (siehe Kapitel 2.1.6.2) kann durch die Schädigung des Schließmuskels oder der Nerven, welche ihn innervieren, entstehen<sup>9,11</sup>.

Die postoperative Harninkontinenz könnte das Sozial- und Sexualleben des Patienten beeinträchtigt und stellt einen wesentlichen Faktor in einer verringerten Lebensqualität des Patienten dar. Die Lebensqualität wird von den Patienten zur Bewertung des Therapieerfolges herangezogen. Liegt eine schwerwiegende Inkontinenz nach einer Prostatektomie vor, wurde festgestellt, dass dies mit einer signifikant geringeren Patientenzufriedenheit mit der chirurgischen Therapie verbunden ist<sup>196</sup>.

In der Studie von Park et al. konnte, mithilfe eines postoperativ durchgeführten, zwölfwöchigen Krafttrainings der Beckenbodenmuskulatur, 58,5% der Patienten nach diesem Zeitraum wieder eine Kontinenz erreichen<sup>197</sup>.

Eine weitere Studie von Sayilan und Özbas untersuchte den Effekt von Beckenbodentraining auf die postoperative Inkontinenz bei Patienten nach roboterassistierter Prostatektomie. Das physiotherapeutisch-unterstützte Training begann bereits präoperativ. Nach der Operation wurden die Patienten zu bestimmten Zeitpunkten (ein, drei und sechs Monate) mithilfe von Inkontinenz-Fragebögen befragt. Bereits nach einem Monat gaben die Patienten in der Interventionsgruppe an, weniger Inkontinenz-Pads (engl. Einlage) zu verwenden als die Patienten aus der Kontrollgruppe <sup>198</sup>.

### 2.3.7 Auswirkung von Bewegungstherapie auf die Mortalitätsrate und das Rezidivrisiko

Die Kombination aus einer zunehmenden Anzahl an neuen Krebsfällen und die verbesserten Überlebensraten haben zu einer großen Bevölkerung geführt, deren Gesundheitsversorgung vor neue Herausforderungen und Anforderungen gestellt wird <sup>30</sup>. Die wachsende Zahl von neuen Forschungsergebnissen wirkt dabei unterstützend und verdeutlicht noch einmal die Einbeziehung von Bewegung in die Krebsbehandlung.

In einer Metaanalyse von Cormie et al. zeigte sich, dass das Risiko für die krebsspezifische Mortalität, das Krebsrezidiv und die Gesamtmortalität bei Patienten mit jeglicher Tumorgenese, die körperlich aktiv waren, verringert ist <sup>199</sup>.

Bei Männern mit einem Prostatakarzinom war ein höheres Maß an körperlicher Aktivität mit einer geringeren Gesamt- und krebsspezifischen Mortalität verbunden <sup>200-202</sup>.

Vor allem Männer, die vor und nach der Prostatakrebsdiagnose sehr aktiv in ihrer Freizeit waren, hatten das niedrigste Risiko für die Gesamtmortalität <sup>202</sup>.

Die Studie von Kenfield et al. verdeutlichte zudem, dass intensive Aktivität wie z.B. Schwimmen oder Joggen für mehr als dreimal pro Woche das prostataspezifische Überleben deutlich verbessern kann <sup>200</sup>. Dieser Effekt war aber abhängig von der Dauer der Trainingseinheit und lag bei 49% bei mehr als drei Stunden intensiver Aktivität und bei 46% bei mehr als 90 Minuten normale bis lebhaft Aktivität <sup>200</sup>.

Dabei ließ sich auch ein signifikant geringeres Risiko für das Wiederauftreten der Krebserkrankung bei Patienten mit höherem Trainingsniveau beobachten <sup>199</sup>.

Dies bestätigte sich bei Richman et al., wobei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, welche ein reges Walking-Programm über drei Stunden pro Woche absolvierten eine 57% geringere Progressionsrate aufwiesen als Männer, die weniger als drei Stunden wöchentlich in einem leichten Schrittempo unterwegs waren <sup>203</sup>.

Demgegenüber wurde kein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Rezidivrisiko bei Prostatakrebspatienten in der Studie von Friedenreich et al. gefunden <sup>202</sup>. Diese Diskrepanz könnte zum einen auf unterschiedliche Definitionen von einem Tumorprogress und zum anderen auf unterschiedliche Trainingsinhalte hindeuten.

### 2.3.8 Nachteilige Effekte der Bewegungstherapie

Weniger das körperlicher Training, wie vielmehr eine körperliche Inaktivität, kann schädliche Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Lungenfunktion, das

Körpergewicht und den Bewegungsapparat haben. Die daraus resultierende Abnahme der funktionellen und muskulären Kapazitäten können Faktoren sein, die die tumorbedingte Fatigue-Symptomatik aufrechterhalten oder sogar verschlimmern <sup>119</sup>.

Die meisten genannten Studien, in den vorherigen Kapiteln, kommen zu dem Schluss, dass Bewegung keine nachteiligen Effekte auf die Prostatakrebspatienten haben, sondern vielmehr die tumorbedingten und therapiebedingten Nebenwirkungen effektiv behandeln kann.

## 2.4 Hypothesen und Ziele der Dissertationsschrift

Im Nachfolgenden werden Hypothesen aufgestellt, die als Grundlage zur Auswertung und Diskussion der Ergebnisse aus der Prolimmun-Studie dienen:

1. Die Bewegungstherapie mithilfe von Ausdauerseinheiten dient der Verbesserung der CRF-Symptomatik bei Prostatakrebs-Patienten.
2. Zur Therapie der tumorbedingten Fatigue ist es zweitrangig, welche Krebsbehandlung der Patient im Vorfeld bekommen hat (Chemo- oder Hormontherapie).
3. Durch die Teilnahme am Interventionsprogramm ergeben sich nachhaltige Veränderungen im Bewegungsverhalten der Patienten.
4. Es besteht ein Unterschied in der subjektiven und objektiven Gesamtaktivität der Patienten in der Interventionsgruppe.
5. Probanden, die unter Hormontherapie stehen, zeigen eine schlechtere Ausdauerleistung als die Patienten unter Chemotherapie.
6. Die Ausdauerleistungsfähigkeit der Patienten in der Hormongruppe zeigt keine größere Wirksamkeit auf die Reduktion der Fatigue-Symptomatik als bei Patienten in der Chemotherapie-Gruppe.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist das primäre Ziel dieser Dissertation, herauszufinden, inwiefern ein direkter Effekt zwischen körperlichem Ausdauertraining und der Verbesserung der tumorbedingten Fatigue-Symptomatik besteht.

Zum einen werden die Veränderungen der Ausdauerleistungs-fähigkeits-Parameter ( $VO_2max$ , Wattleistung) im Rahmen der Bewegungstherapie zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe sowie der Chemo- und Hormontherapie-Gruppe untersucht.

Überdies erfolgt die Darstellung eines Zusammenhangs zwischen den Parametern der Ausdauerleistungsfähigkeit und der Fatigue-Symptomatik.

Die subjektive und objektive Gesamtaktivität der Probanden im Laufe der Studie von T0-T4 werden miteinander verglichen.

Außerdem werden die nachhaltigen Auswirkungen der sportlichen Intervention auf die Fatigue-Symptomatik näher beleuchtet.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Studienbeschreibung

Die Prolimmun-Studie mit dem Titel „Einflüsse von Ausdauertraining auf den Immunstatus und die Lebensqualität bei Prostatakrebspatienten unter Chemo- und Hormontherapie“ wurde von Prof. Dr. Wilhelm Bloch, Prof. Dr. Freerk Baumann und Prof. Dr. med. Elke Jäger entwickelt. Sie stellt eine prospektive randomisierte, multizentrische, patientenpräferierende, kontrollierte Kohortenstudie (RCT) dar, welche vier Studienarme beinhaltet<sup>204</sup>.

- 1. Arm: Hormontherapie und Sport
- 2. Arm: Hormontherapie und kein Sport
- 3. Arm: Chemotherapie und Sport
- 4. Arm: Chemotherapie und kein Sport

In Übereinstimmung mit den Prinzipien einer Patientenpräferenzstudie wurden nur Patienten, die keine starke Gruppenpräferenz haben, randomisiert und entweder in die Interventions- oder in die Kontrollgruppe mithilfe der RITA randomization software zugeteilt<sup>204</sup>.

Die Prolimmun-Studie ist aus einer Kooperation zwischen dem Institut für Kreislauforschung und Sportmedizin mit der Abteilung für molekulare und zelluläre Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule Köln, dem Kompetenzzentrum Urologie in Köln e.V. und der Hämatologie und Onkologie des Nordwest Krankenhauses aus Frankfurt entstanden<sup>204</sup>.

Eine Zustimmung der Ethikkommission der Deutschen Sporthochschule Köln wurde beantragt und am 21. März 2011 erteilt. Die Patientendaten wurden pseudoanonymisiert übergeben. Folglich war kein weiterer Ethikantrag für die vorliegende Dissertation notwendig.

### 3.2 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zum einen durch die niedergelassenen Urolog\*innen in Köln und zum anderen durch die behandelnden Ärzte auf der hämatologischen-onkologischen Station des Nordwest Krankenhauses in Frankfurt. Für die Studie wurden Patienten mit Prostatakrebs im fortgeschrittenen Stadium, die unter einer chemo- und/oder hormontherapeutischen Behandlung stehen, herangezogen.

Die Randomisierung der Patienten in die verschiedenen Studieninterventionen wurde durchgeführt, außer der Proband präferierte einen bestimmten Studienarm. Demzufolge wurde dieser in die bevorzugte Studiengruppe (siehe Kapitel 3.1) hinzugefügt. Diesen Studienablauf nennt man auch „comprehensive cohort trial“ und umfasst die Möglichkeit, alle Probanden, die die Einschlusskriterien erfüllen, in die Studie aufzunehmen, auch wenn sie die Randomisierung verweigert hatten.

Es wurde zwischen der Kontrollgruppe (KG) und der Interventionsgruppe (IG) unterschieden. Überdies erfolgte zusätzlich eine Differenzierung zwischen der Interventionsgruppe mit Chemotherapie-Patienten (IG CT) und der Interventionsgruppe mit Hormontherapie-Patienten (IG HT).

Wie im Flussdiagramm (siehe Abbildung 14) erkennbar wurden insgesamt 69 Patienten aus Köln und Frankfurt rekrutiert. Diese wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.2.1 und 3.2.2) überprüft und sieben Probanden wurden bereits zu Beginn aus der Studie ausgeschlossen, da diese die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Die verbleibenden 62 Studienteilnehmer teilten sich in die Kontroll- (n= 14) und in die Interventionsgruppe (n= 48). Letztere umfasste dabei 39 Probanden im IG HT-Arm und 9 Patienten im IG CT-Arm.

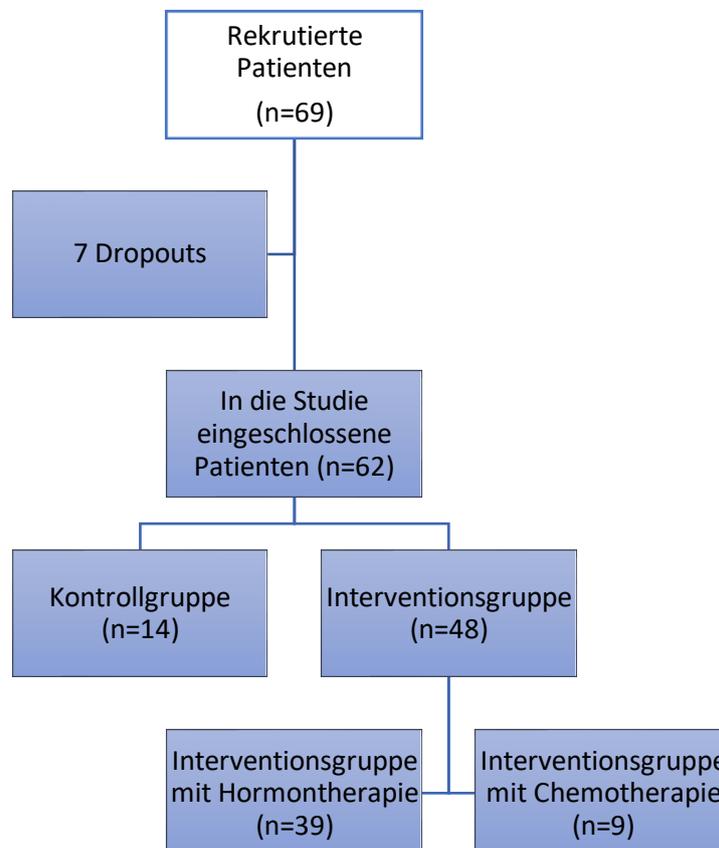


Abbildung 14: Randomisierung der 69 Patienten in die Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG) zum Zeitpunkt T0

### 3.2.1 Einschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien gehörten <sup>204</sup>:

- Prostatakrebs-Patienten, die vor Beginn einer ersten oder weiteren Chemotherapie stehen
- Prostatakrebs-Patienten, die bereits mindestens vier Wochen eine Hormontherapie erhalten haben
- Hämoglobinwert [Hb]  $\geq 9$  g/dl
- Ejektionsfraktion des Herzens [EF]  $\geq 60\%$
- Forced Expiratory Volume 1, sogenannte Einsekundenkapazität [FEV1]  $\geq 50\%$
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Lebenserwartung  $\geq$  sechs Monate
- Unauffälliges EKG
- Unauffälliges Echokardiogramm

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

Folgenden Kriterien führten zum Ausschluss des Patienten aus der Studie <sup>204</sup>:

- WHO/ECOG-Performance Status  $> 2$
- Bevorstehende, geplante Operation
- Aktiver Sportler, definiert als gemessenes Leistungsniveau, das  $> 120\%$  über der gesunden Referenzpopulation liegt
- Lebenserwartung  $<$  sechs Monate
- Alle Krankheitssituationen, die eine sportliche Aktivität nicht erlauben, dazu zählen:
  - Klinisch manifeste Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
  - Respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz
  - Dauerhafte Thrombozytopenie  $< 10.000/\mu\text{l}$
  - Angeborene oder erworbene Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörung
  - Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls
  - Symptomatische KHK
  - Schwere therapierefraktäre Hypertonie
  - Nicht einstellbare COPD
  - Unkontrolliertes zerebrales Krampfleiden
  - ZNS-Metastasen
  - Medizinische oder psychische Verfassung, die es nach Meinung des Prüfarztes nicht zulässt, dass der Patient an der Studie teilnimmt oder eine rechtskräftige Unterschrift der Einverständniserklärung leistet
  - Teilnahme an anderen Studien

### 3.3 Studien-Hilfsmittel zur Bewertung und Einschätzung

Im Rahmen der Studie wurde von den Teilnehmern die Fragebögen MFI, EORTC QLQ-C30 und der Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität ausgefüllt. Überdies erfolgte eine Bewertung des Aktivitätslevels mittels der Sensewearbänder und die Bestimmung der Leistungsfähigkeitsparameter im spiroergometrischen Test. Im Folgenden werden die fünf Assessments erläutert, welche in dieser Dissertation zur Beantwortung der Hypothesen genutzt wurden.

#### 3.3.1 MFI-Fragebogen

Der „multidimensional Fatigue Inventory (MFI)“ besteht aus 20 Elemente (siehe Kapitel 7.3), welche sich in die Dimensionen generelle, physische und emotionale Fatigue, sowie reduzierte Aktivität und reduzierte Motivation unterteilen lassen <sup>110</sup>.

Jedes Element besteht aus einer fünfstufigen Antwortskala. Dieses Fragebogeninstrument dient vor allem der Selbstbeurteilung und ist für Screening- und Verlaufsanalysen geeignet <sup>6</sup>.

Die einzelnen Subskalen dieser Multidimensionalität werden unabhängig voneinander ausgezählt und dienen der Berechnung des Fatigue-Scores. Je höher der Wert des Fatigue-Scores (Werte 0-20) ist, desto größer ist der Einfluss der Fatigue auf das Leben des Patienten. Die Angaben beziehen sich jeweils auf das Befinden innerhalb der letzten Woche.

Dieses multidimensionale Assessment unterliegt den Gütekriterien für einen Test ( Reliabilität, Objektivität, Validität) <sup>110</sup>.

#### 3.3.2 EORTC QLQ C30-Fragebogen

Das EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, welcher speziell die Lebensqualität der Krebspatienten erfasst <sup>111</sup> (siehe Kapitel 7.4). Diese Auswertungsmöglichkeit wurde von der 1986 gegründeten European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt.

Der multidimensionale und international genutzte Fragebogen umfasst 30 Elemente, welche sich in fünf Funktionsskalen (Physikalische, emotionale, soziale, kognitive und Rollenfunktion) eine globale Gesundheitsskala, drei Symptomskalen (Insomnia, Fatigue, Schmerzen) und sechs weitere Symptom-Elemente gliedern <sup>111</sup>.

Die Antwortmöglichkeiten sind vier- bzw. siebenstufig und beziehen sich auf das Befinden in der vergangenen letzten Woche.

Mithilfe einer Auswertungsformel werden die Scores aus den Subskalen berechnet. Dabei kann die Punktzahl zwischen 0 bis 100 liegen. Ein hoher Punktwert in der Skala „globale Gesundheitsskala“ zeigt ein hohes Maß an Gesundheit und Lebensqualität. Eine hohe Punktzahl in den Funktionsskalen beweist ebenfalls ein hohes Maß an Gesundheit und körperlicher Aktivität. Lediglich ein hoher Score in der Symptomskala geht mit einer deutlichen Beschwerde der genannten Symptome einher.

Der Test zeichnet sich durch Reliabilität und Validität aus, wobei dies durch die Wiederholung der Befragung unter den gleichen Rahmenbedingungen zu gleichen Ergebnissen führen würde <sup>111</sup>.

Im Rahmen dieser Dissertation wird vor allem auf die Symptomskala „Fatigue“ eingegangen, welche mit drei Fragen zur physischen und mentalen Erschöpfung vertreten ist („Mussten Sie sich ausruhen?“, „Waren Sie müde?“, „Fühlten Sie sich schwach?“). Dabei reicht der Punktwert von 0 bis 100, wobei eine hohe Punktzahl in der Symptomskala ein hohes Maß an Symptomen und Beschwerden verdeutlicht.

Mithilfe der folgenden Formel (siehe Formel 1) konnte die Fatigue unabhängig von den anderen Symptomen der Skala errechnet werden:

$$\text{Symptomskala „Fatigue“} = \left\{ \frac{RS-1}{range} \right\} \times 100$$

*Formel 1: Berechnung der Fatigue-Symptomsskala des EORTC QLQ-C30 <sup>111</sup>*

Zuerst erfolgte die Summierung aller Antwortpunktzahlen der Subskala „Fatigue“, wobei im Anschluss durch die Anzahl „n“ an Fragen zum Thema „Fatigue“ dividiert wurde. Es entstand der sogenannte „raw score (RS)“ (engl. vorläufige Punktzahl). Unter „range“ (engl. Umfang) versteht man die Differenz zwischen der maximal möglichen Antwortpunktzahl (4=sehr) und der minimal möglichen Antwortpunktzahl (1=überhaupt nicht). In diesem Fall betrug der „range“-Wert 3.

### 3.3.3 Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

Der Freiburger Fragebogen dient der Erfassung aller gesundheitswirksamen Aktivitäten, welche dabei vom Patienten selbst eingeschätzt werden <sup>205</sup> (siehe Kapitel 7.5). Dieses Assessment ist einfach anzuwenden und durch diesen Fragebogen können auch alltägliche Aktivitäten erfasst werden <sup>205</sup>.

Der Freiburger Fragebogen beinhaltet insgesamt 12 Fragen zu drei Hauptaktivitäten (Basisaktivität, Freizeitaktivität und sportliche Aktivität) sowie zum Erholungs-, Schlafverhalten und der Selbsteinschätzung der Probanden in Bezug auf die eigene körperliche Verfassung und dieselbige im Vergleich zu den Gleichaltrigen.

Unter der Basisaktivität versteht man die Aktivitäten, die aufgrund des Tagesablaufes zustande kommen (z.B. Einkaufen gehen, Treppensteigen, Gartenarbeit), unter Freizeitaktivität werden primär die Erlebnis- und Erholungsaktivitäten zusammengefasst (z.B. Kegeln, Spazieren gehen, Radtouren) und bei den sportlichen Aktivität sind die klassischen Sportarten gemeint (z.B. Schwimmen, Joggen, Badminton spielen), die der Proband im letzten Monat durchgeführt hatte.

Im Rahmen der Basis- und Freizeitaktivität spielen nicht nur die Art der körperlichen Ertüchtigung und die insgesamt Stundenanzahl pro Woche eine Rolle, sondern der Studienteilnehmer kann zwischen den Intensitäten „gemächlich“, „normal“ oder „zügig“ entscheiden.

Anhand des ausgefüllten Fragebogens lassen sich nun mittels des Ainsworth Kompendiums <sup>206</sup> die MET-Wert der einzelnen Aktivitäten, entsprechend ihrer

Intensitäten ( z.B. Skilanglauf gemütlich:7 MET; zügig: 8 MET; sportlich: 9 MET), aufführen. Dabei müssen die Zeiten der einzelnen Aktivitäten in h/Woche umgerechnet werden.

Unter dem MET-Wert versteht man den metabolischen Äquivalent, welcher verwendet wird, um den Energieverbrauch von verschiedenen Aktivitäten zu vergleichen <sup>206</sup>. Dabei ist dieser Wert abhängig vom Körpergewicht und entspricht dem Umsatz der Sauerstoffaufnahme, während eine Person stillsitzt. Es werden also 3,5 ml Sauerstoff bei Männern (3,15 ml bei Frauen) pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute verbraucht (siehe Formel 2) <sup>207</sup>:

$$1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml O}_2/\text{KG} [\text{kg}]/\text{Minute} [\text{min}]$$

*Formel 2: Berechnung des MET-Wertes* <sup>207</sup>

Mithilfe der Formel (siehe Formel 3) kann der Aktivitätsumsatz des jeweiligen Probanden, unter Berücksichtigung seines Körpergewichtes, errechnet werden <sup>205</sup>:

$$\text{MET} = \left[ \frac{\text{kcal}}{\text{kg} \times \text{h}} \right] \times \frac{\text{h}}{\text{Woche}} \times \text{KG} [\text{kg}]$$

*Formel 3: Berechnung des Aktivitätsumsatzes* <sup>205</sup>

Mittels der Summe aller Aktivitätsumsätze lassen sich der Gesamtumsatz pro Woche errechnen <sup>205</sup>. Bei diesem Instrument für Erwachsene (18-78 Jahre) wurden die Hauptgütekriterien erfüllt <sup>205</sup>.

### 3.3.4 Sensewearband

Insgesamt 38 Studienteilnehmern erhielten in der 1. Woche der ProImmune-Studie sogenannte Sensewear-Bänder, welche um den Arm getragen werden und zur Überprüfung der körperlichen Aktivität dienen. Außer beim Duschen oder Baden sollten die Bänder ununterbrochen getragen werden.

Über diese Bänder wurde die insgesamt Tragedauer, der Aktivitätsumsatz, der gesamte Energieumsatz, die Dauer der körperlichen Aktivität, die Schrittzahl, die Liege- und Schlafdauer und der MET-Wert gemessen. Die über den kompletten Zeitraum der Tragedauer ermittelten Werte der einzelnen Parameter werden unter Herausrechnung der Zeiten, in denen das Band abgelegt wurde auf einen Tag umgerechnet, so dass man zur besseren Vergleichbarkeit Durchschnittswerte pro Tag erhält. Die erhobenen Daten zum durchschnittlichen täglichen Gesamtenergieumsatz wurden in Kilokalorien (kcal) und die durchschnittliche tägliche Aktivitätsdauer in Minuten angegeben.

Die Prozedur wurde dreimal wiederholt, sodass die Patienten während des kompletten Studienverlaufs insgesamt vier Wochen (Woche 1, 8, 16, 24) lang das Sensewear-Band getragen haben. Da allerdings die Bänder nicht von allen Patienten in den unterschiedlichen Studienarmen getragen wurden, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse nur bis zum Messzeitpunkt T2.

In der Interventionsgruppe waren zu Beginn 36 Patienten vertreten (siehe Tabelle 8), von denen der mehrheitliche Anteil von 29 Patienten aus der Hormontherapie stammte. Die übrigen 7 Patienten zählten zur Interventionsgruppe Chemotherapie, wobei sich diese Gruppe auf nur einen Probanden bis zum Zeitpunkt T2 reduziert hatte. Mit nur zwei Patienten war die Kontrollgruppe unterrepräsentiert.

Tabelle 8: Gruppenzugehörigkeit der Patienten mit Sensewear-Bändern

	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
IG	36	22	15
IG HT	29	19	14
IG CT	7	3	1
KG	2	2	0
<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>24</b>	<b>15</b>

### 3.3.5 Leistungsdiagnostik

Die durchgeführte Leistungsdiagnostik im Rahmen des Ausdauertrainings wurde auf dem Fahrradergometer durchgeführt <sup>204</sup>.

#### *Spiroergometrie-Test*

Der supervidierte Spiroergometrie-Test wurde zweimal pro Woche für 30 Minuten durchgeführt. Zu Beginn wurde die Leistung auf 30 Watt gestellt und in den nächsten 25 Minuten erhöhte sich die Leistung um jeweils 15 Watt in zweiminütigen Intervallen (Stufentest).

Unter der Spiroergometrie versteht man die Kombination aus zwei Verfahren: Die Spirometrie dient der Erfassung der Atmung und der, unter Anstrengung auftretenden Stoffwechsellgase <sup>129</sup>. Dabei wird dem Probanden eine Maske über Mund und Nase gezogen um die Bestandteile der ausgeatmeten Luft, speziell das Atemminutenvolumen (VE), die Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>), die Atemfrequenz (AF) und der Kohlenstoffdioxidverbrauch (VCO<sub>2</sub>) über eine Messsonde zu erfassen <sup>129</sup>. Zusätzlich wurden noch der respiratorische Quotient (RQ), das Atemäquivalent (AÄ) und die max. Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) bestimmt.

Die Ergometrie hingegen beschreibt eine kontrollierte körperliche Belastung, um zu überprüfen inwiefern sich das Herz-Kreislauf-System auf den erhöhten kardialen Sauerstoffbedarf anpassen kann <sup>129</sup>. Während die Patienten auf dem Fahrradergometer saßen, erfolgte das kontinuierliche Monitoring der Belastbarkeit über die Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz bis zum Auftreten von festgelegten Abbruchkriterien (muskuläre/respiratorische Erschöpfung, kardiovaskuläre Problematik) <sup>204</sup>.

Vor dem Start und alle vier Minuten während der Belastung erfolgte eine Blutentnahme aus dem Kapillarblut des Ohrläppchens zur Messung der Laktatkonzentration <sup>204</sup>. Mithilfe der so gewonnenen Informationen lassen sich die aerobe sowie die anaerobe Schwelle ermitteln. Als aerobe Schwelle bezeichnet man den Punkt der günstigsten Sauerstoffverwertung bei niedrigster Laktatproduktion. Bis dahin erfolgt die Deckung

des Energiebedarfs unter Sauerstoffbedingungen. Die Grenze wird durchschnittlich bei 70 bis 80% der maximalen Herzfrequenz und einem Blutlaktatspiegel von etwa 2 mmol/l erreicht <sup>129</sup>. Unter der anaeroben Schwelle versteht man den Bereich der höchstmöglichen Belastungsintensität, die ohne zunehmende Übersäuerung durch Laktatanstieg aufrechterhalten werden kann. Sie kennzeichnet ein Gleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffaufnahme. Die Grenze wird durchschnittlich bei einer Laktatkonzentration von 3,5 bis 4 mmol/l erreicht. Danach erfolgt die Energiebereitstellung zunehmend anaerob <sup>129</sup>.

Die optimale individuelle Trainingsherzfrequenz wird für die Ausdauerleistung im Rahmen der Spiroergometrie der ProImmune-Studie auf 75% des VO<sub>2</sub>max zur Erfassung der maximalen Ausbelastung festgelegt <sup>204</sup>. Die Trainingseinheit erfolgte daraufhin in einem Referenzbereich von plus/minus 10% der Trainingsherzfrequenz.

Insgesamt sollte die Trainingsintensität 75% der maximalen Leistungsfähigkeit des Probanden nicht überschreiten und das Training als „anstrengend“ empfunden werden, welches auf der Borg-Skala einem Punktwert von 14 bzw. 15 entspricht <sup>208</sup>. Die Borg-Skala, benannt nach Gunnar Borg, oder auch RPE-Skala (RPE, „ratings of perceived exertion“) wird herangezogen, um die Beanspruchungsintensitäten bei Trainierten, Patienten und Gesunden durch die Bestimmung des Anstrengungsempfindens bei einem Leistungstest zu ermitteln (siehe Kapitel 7.6) <sup>208</sup>.

Bei einer Thrombopenie  $\leq 25.000/\text{nl}$ , einer schweren Infektion mit antibiotischer Behandlung oder einer Verschlechterung der Herzfunktion musste das Training ausgesetzt werden <sup>204</sup>.

Im Rahmen dieser Dissertation wird vor allem auf die Leistungsfähigkeits-Parameter VO<sub>2</sub>max und die maximale Wattleistung eingegangen.

**Maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max):** Ist eine Standardmessgröße zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffmenge, die von der eingeatmeten Luft pro Zeiteinheit in der Lunge aufgenommen wird. Die VO<sub>2</sub>max wird in Litern pro Minute ( $\frac{\text{l}}{\text{min}}$ ) angegeben, doch für eine bessere Vergleichbarkeit erfolgte zusätzlich die Normierung auf das Körpergewicht ( $\frac{\text{ml O}_2/\text{min}}{\text{kg}}$ ).

Im Rahmen des Spirometrie-Stufentests wird der Proband bis zur Erschöpfung belastet. Dabei kommt es mit zunehmender Wattleistung zum linearen Anstieg der Sauerstoffaufnahme. Die Sauerstoffaufnahme entspricht dem Sauerstoffbedarf.

Tritt die anaerobe Schwelle ein, wobei der O<sub>2</sub>-Bedarf nicht mehr von der O<sub>2</sub>-Aufnahme gedeckt werden kann, wird ein Plateauwert erreicht. Diese Abflachung der Beziehung zwischen VO<sub>2</sub> und der Leistung wird mit VO<sub>2</sub>max definiert <sup>209</sup>. Ab diesem Bereich kann auch durch Erhöhung der Belastungsintensität kein weiterer Anstieg der Sauerstoffaufnahme mehr herbeigeführt werden <sup>129</sup>.

Die VO<sub>2</sub>max dient überdies zur Einschätzung des Ausdauertrainingszustandes <sup>129</sup>.

Der Normwert für einen gesunden männlichen Erwachsenen liegt bei 30-45ml O<sub>2</sub>/kg KG/min <sup>210</sup>. Zu den Einflussfaktoren auf die VO<sub>2</sub>max zählen, das Alter, das Körpergewicht, der Trainingszustand und das Geschlecht <sup>210</sup>.

**Maximale Arbeitsfähigkeit (Leistung):** Die maximale Leistung wird in Watt angegeben und entspricht der gemessenen maximalen Wattanzahl, die der Proband beim

Stufentest während der Ergometrie erreicht hatte<sup>204</sup>. Bei der Auswertung werden die Normwerte für gesunde Erwachsene in der jeweiligen Altersgruppe (135-195 Watt) verwendet<sup>210</sup>.

### 3.4 Ablauf der Studie

Der Einfluss der Bewegungstherapie auf die Fatigue-Symptomatik wurde zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Dabei wurden folgende Zeitpunkte definiert:

- T0: Baseline, Start der Bewegungstherapie
- T1: Während der Bewegungstherapie nach 3 Monaten
- T2: Ende der Bewegungstherapie nach 6 Monaten ab T0
- T3: 1. Follow-Up nach 12 Monaten ab T0
- T4: 2. Follow-Up nach 18 Monaten ab T0

Nach der Randomisierung der Patienten trainierte die Interventionsgruppe sechs Monate lang fünfmal pro Woche (T0-T2) anhand eines standardisierten und strukturierten körperlichen Ausdauertrainings.

Dabei wurde an zwei Tagen pro Woche unter Aufsicht trainiert. Dies umfasste ein dreiminütiges Aufwärmen, gefolgt von einem 25minütigen Training auf dem Fahrradergometer. Im Anschluss wurde noch ein fünfminütiges Cool-Down durchgeführt. Die anderen drei Einheiten für mindestens 15 Minuten sollten die Patienten selbstständig durchführen. Dabei konnten die Patienten ihren bevorzugten Ausdauersportarten nachgehen, wie z.B. Schwimmen, Joggen<sup>204</sup>.

Auf dem Fahrradergometer starteten die Studienteilnehmer mit 30 Watt und alle zwei Minuten wurde die Belastungsstufe um 15 Watt erhöht. Die Abbruchkriterien waren dabei muskuläre oder respiratorische Erschöpfung, sowie das Auftreten von kardiovaskulären Symptomen<sup>204</sup>.

Es erfolgte die Messung von VO<sub>2</sub>max (maximale Sauerstoffkapazität), VO<sub>2</sub>peak (höchste Sauerstoffaufnahme während der Belastung), Laktat, Atemäquivalent, RQ (respiratorischer Quotient), GA1 (Grundlagenausdauerbereich 1 mit Training bei 60% bis 70% der maximalen Herzfrequenz) und GA2 (Grundlagenausdauerbereich 2 mit Training bei 70% bis 80% der maximalen Herzfrequenz).

Der Spiroergometrie-Test, sowie das Ausfüllen der Fragebögen zur Lebensqualität von Krebspatienten (EORTC QLQ C30) (siehe Kapitel 3.3.2) und der Fatigue-Symptomatik (MFI) (siehe Kapitel 3.3.1) fanden an allen fünf Messzeitpunkten statt<sup>204</sup>.

Zudem kamen zwei verschiedene Messweisen zur „körperlichen Aktivität“ zum Tragen<sup>204</sup>: Zum einen mussten die Patienten an allen Messzeitpunkten ihr subjektives Aktivitätslevel anhand des Freiburger-Fragebogens (FF) (siehe Kapitel 3.3.3) einschätzen. Mithilfe der angegebenen Sportarten und der jeweiligen Durchführungsdauer konnte der MET-Wert (metabolischer Wert) ermittelt werden.

Zum anderen wurden den Patienten ein Sensewearband (siehe Kapitel 3.3.4) ausgehändigt, welches die Studienteilnehmer insgesamt vier Wochen (Woche 1, 8, 16 und 24) am Körper tragen sollten um den täglichen Energieumsatz, die Gesamtenergie,

die Anzahl der Schritte, die Aktivitätsminuten, die Schlaf- und Liegedauer erfassen zu können<sup>204</sup>.

Die Kontrollgruppe nahm hingegen an keinem sechsmonatigen supervidierten bewegungstherapeutischen Training teil.

### 3.5 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Fragebögen MFI, EORTC QLQ-C30 und des Freiburger Fragebogens wurden die Scoring-Modelle der jeweiligen Autoren herangezogen<sup>110,111,205</sup>.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mithilfe der Statistiksoftware SPSS von IBM in der Version 25 für Windows.

Zum Test auf Normalverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, um die Annahme nicht normalverteilter Daten zu bestätigen. Anschließend erfolgten deskriptive Auswertungen. Die kontinuierliche Variablen werden im Falle einer Normalverteilung als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung oder, falls nicht normalverteilt als Median mit Interquartilsabstand (IQR= 1. Quartile – 3. Quartile) angegeben. Die kategorialen Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für die statistische Auswertung wurde der Mann-Whitney-U-Test (Intergruppenvergleich, s.u.) sowie der Wilcoxon-Test sowie eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) und im Anschluss der Friedman-Test mit Dunn-Bonferroni-Post-hoc-Test (Intragruppenvergleich, s.u.) benutzt.

Anhand des kleinen Patientenkollektivs in der Kontrollgruppe konnte der Friedman-Test zum 2. Follow-Up nicht durchgeführt werden. Im Folgenden werden nur die Friedman-Analysen erwähnt, die zu einem Ergebnis geführt haben.

Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Ein p-Wert  $< 0,05$  gilt als signifikant.

**Nullhypothese** ( $H_0: \mu_1 = \mu_2$ ): Es besteht kein Unterschied in den Messwerten zwischen den einzelnen Zeitpunkten (T0-T4).

**Alternativhypothese** ( $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$ ): Es besteht ein Unterschied in den Messwerten zwischen den einzelnen Zeitpunkten (T0-T4).

Überdies wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ( $r_s$ ) durchgeführt um den Grad des Zusammenhangs zu erfassen.

In dieser Analyse wurden die einzelnen Fatigue-Subskalen des MFI zu den verschiedenen Zeitpunkten T0-T4 mit den Leistungsfähigkeitsparametern der  $VO_2\max$  und der Wattleistung getestet.

Um den entstandenen Korrelationskoeffizient interpretieren zu können, liegen Grenzwerte vor<sup>211</sup>:

$0 \leq |r_{xy}| < 0,1$ : keine oder geringe Korrelation

$0,1 \leq |r_{xy}| < 0,5$ : schwache Korrelation

$0,5 \leq |r_{xy}| < 0,8$ : mittlere Korrelation

$0,8 \leq |r_{xy}| \leq 1$ : starke Korrelation

Als Gütemaß für lineare Zusammenhänge wird das Bestimmtheitsmaß ( $B = r_{xy}^2$ ) angegeben<sup>212</sup>. Im Folgenden wird nur das Bestimmtheitsmaß bei signifikanten Werten angegeben.

#### Intergruppenvergleich

Der Intergruppenvergleich dient der Überprüfung auf Unterschiede bei Durchführung der Bewegungstherapie in der Interventions- oder dem Nicht-Durchführen in der Kontrollgruppe. Es wurden hierfür jeweils Gruppen definiert: Die Interventions- und Kontrollgruppe und die Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie. Die Überprüfung erfolgt an allen Messzeitpunkten (T0-T4). Die hier zu testenden Variablen waren unabhängig (unterschiedliche MFI-Scores, Fatigue-Symptomskala, Leistungsfähigkeitsparameter etc.) sowie nicht normalverteilt. Zur Überprüfung auf Unterschiede in den einzelnen MFI-Scores zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe, sowie zwischen der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als statistisch signifikanten Unterschied wurde  $p < 0,05$  definiert.

#### Intragruppenvergleich

Im Gegensatz zu dem Intergruppenvergleich wurden hier abhängige (also Messwerte innerhalb einer Gruppe z.B. Interventionsgruppe zu verschiedenen Zeitpunkten) und ebenfalls nicht normalverteilte Variablen getestet. Hier kamen der Wilcoxon-Rangsummentest und der Friedman-Test zur Anwendung. Als statistisch signifikanten Unterschied wurde  $p < 0,05$  definiert.

## 4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse aus der ProImmune-Studie zusammengefasst.

### Patientenkollektiv

Zu Beginn der Studie wurden 69 Prostatakrebs-Patienten aus Frankfurt und Köln registriert. Bereits vor dem 1. Messpunkt T0 kam es zu sieben Dropouts, aufgrund von nachträglichen Diskrepanzen in den Einschlusskriterien (siehe Kapitel 3.2).

Wie in Tabelle 9 ersichtlich, startete die ProImmune-Studie mit insgesamt 62 Patienten, wobei 75,8% der Patienten zur Interventionsgruppe und 24,2% zur Kontrollgruppe zählten. Im Verlauf der Studie nahm die Zahl der Patienten ab, wobei sich am Messzeitpunkt T4 13 Probanden in der Interventions- und drei Probanden in der Kontrollgruppe befanden.

*Tabelle 9: Absolute Anzahl der Patienten in den einzelnen Studiengruppen zu den Zeitpunkten T0 - T4 (relative Anzahl in Prozent)*

		<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	IG	47 (75,8%)	31 (79,2%)	23 (76,6%)	21 (87,5%)	13 (81,3%)
	IG CT	9	6	3	2	2
	IG HT	38	25	20	19	11
	KG	15 (24,2%)	8 (20,8%)	7 (23,4%)	3 (12,5%)	3 (18,7%)
	<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>39</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	<b>16</b>

### Allgemeine Charakteristiken

Der zunächst durchgeführte Kolmogorov-Smirnov-Test ergab nur beim Körpergewicht in kg eine Verwerfung der Nullhypothese und damit eine Verletzung der Normalverteilung (Teststatistik= 0,14, df= 61,  $p < 0,003$ ). Der im Anschluss durchgeführte Shapiro-Wilk-Test hingegen zeigte, dass neben dem Körpergewicht in kg (Teststatistik= 0,87, df= 61,  $p < 0,001$ ) auch die Körpergröße in cm (Teststatistik= 0,95, df= 61,  $p = 0,013$ ) nicht normalverteilt sind. Das Alter in Jahren war sowohl beim Kolmogorov-Smirnov-Test (Teststatistik= 0,08, df= 61,  $p = 0,2$ ) als auch beim Shapiro-Wilk-Test (Teststatistik= 0,98, df= 61,  $p = 0,35$ ) normalverteilt.

Anhand des ebenfalls durchgeführten nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich, dass sich die Patienten aus der Interventions- und Kontrollgruppe nicht signifikant in den allgemeinen Charakteristiken wie Alter ( $p = 0,54$ ), Körpergewicht ( $p = 0,53$ ) und Körpergröße ( $p = 0,12$ ) unterschieden.

Der allgemeine Altersdurchschnitt lag bei  $67,72 \pm 7,53$  Jahren in der Interventions- und bei  $65,71 \pm 9,14$  Jahren in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 10).

Das mediane Gewicht wurde bei 86 kg (IQR 77-92) in der Interventions- und bei 89 kg (IQR 75-95) in der Kontrollgruppe gemessen (siehe Tabelle 11).

Die männlichen Patienten waren im Median 180 cm (IQR 174-187) in der Interventions- und 176 cm (IQR 174-184) in der Kontrollgruppe groß (siehe Tabelle 11).

Tabelle 10: Durchschnittliches Alter der Probanden mit der Standardabweichung [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD)] in den einzelnen Studiengruppen zum Zeitpunkt T0

<b>Alter [Jahre]</b>	IG	67,72 $\pm$ 7,53
	IG CT	67,5 $\pm$ 6,44
	IG HT	67,77 $\pm$ 7,73
	KG	65,71 $\pm$ 9,14
	Gesamt	67,26 $\pm$ 7,97

Tabelle 11: Median und Interquartilsabstand (IQR) von Alter, Gewicht, Körpergröße der Probanden in den einzelnen Studiengruppen zum Zeitpunkt T0

<b>Gewicht [kg]</b>	IG	Median: 86 kg, IQR (77-92)
	IG CT	Median: 83 kg, IQR (77-97)
	IG HT	Median: 86 kg, IQR (74-93)
	KG	Median: 89 kg, IQR (75-95)
<b>Größe [cm]</b>	IG	Median: 180 cm, IQR (174-187)
	IG CT	Median: 178 cm, IQR (173-183)
	IG HT	Median: 178 cm, IQR (173-188)
	KG	Median: 176 cm, IQR (174-184)

## 4.1 Ergebnisse der Fragebögen

### 4.1.1 MFI

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des MFI mit seinen einzelnen Subskalen dargestellt. Dabei wurden die Subskalen „allgemeine Fatigue“, „physische Fatigue“, „mentale Fatigue“, „reduzierte Aktivität“ und „reduzierte Motivation“ unabhängig voneinander ausgewertet und mithilfe von Boxplots und Liniendiagrammen dargestellt. Hierbei erfolgt zum einen ein Intergruppenvergleich zwischen der Interventions- und die Kontrollgruppe, sowie ein Intragruppenvergleich in der Interventionsgruppe zwischen den Chemotherapie- und den Hormontherapie-Patienten.

#### 4.1.1.1 Allgemeine Fatigue

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

In der Interventionsgruppe lag der Mittelwert der „allgemeinen Fatigue“ zum Zeitpunkt T0 bei 9,89  $\pm$  3,97 und sank auf 8,00  $\pm$  2,85 zu T1 ab (siehe Tabelle 12). Am Messzeitpunkt T2 wurde wieder ein Anstieg der allgemeinen Fatigue-Symptomatik beobachtet (8,26  $\pm$  3,62), um dann wieder über T3 (7,90  $\pm$  3,69) nach T4 (6,46  $\pm$  2,82) abzufallen. Die Kontrollgruppe startete mit einem Mittelwert von 10,93  $\pm$  3,86. Dieser Wert sank nach drei Monaten auf 8,25  $\pm$  3,77 (T1). Ab diesem Zeitpunkt stieg der Fatigue-Score wieder an: zuerst auf 9,14  $\pm$  4,63 (T2), dann auf 11,67  $\pm$  3,06 (T3) um schließlich beim 2. Follow-Up (T4) bei 13,00  $\pm$  1,00 zu enden.

Tabelle 12: Intragruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Allgemeine Fatigue</b>	Interventionsgruppe	T0	9,89 ± 3,97	vs.	T1	8,00 ± 2,85	<i>p=0,20</i>
					T2	8,26 ± 3,62	<i>p=0,33</i>
					T3	7,90 ± 3,69	<i>p=0,19</i>
					T4	6,46 ± 2,82	<i>p=0,29</i>
	Kontrollgruppe	T0	10,93 ± 3,86	vs.	T1	8,25 ± 3,77	<i>p=0,44</i>
					T2	9,14 ± 4,63	<i>p=0,67</i>
					T3	11,67 ± 3,06	<i>p=0,66</i>
					T4	13,00 ± 1,00	<i>p=0,11</i>

Eindeutige statistische Unterschiede bestanden im Intragruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten nicht. Beim Wilcoxon-Test zeigte sich keine Signifikanz in der Interventionsgruppe über alle Messzeitpunkte von T0 und T1 ( $p=0,20$ ), T0 und T2 ( $p=0,33$ ), T0 und T3 ( $p=0,19$ ), sowie bei T0 und T4 ( $p=0,29$ ).

Auch in der Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten und der Verbesserung der Fatigue gezeigt werden.

Der Friedman-Test demonstrierte, dass sich die Messzeitpunkte in der Interventionsgruppe nicht signifikant unterschieden (Chi-Quadrat (4) = 2,12;  $p=0,72$ ;  $n=13$ ). In der Kontrollgruppe ergab der Friedman-Test auch keine Signifikanz (Chi-Quadrat (4) = 6,11;  $p=0,19$ ;  $n=2$ ).

Tabelle 13: Intergruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Allgemeine Fatigue</b>	T0	$p=0,39$	
	T1	$p=0,99$	
	T2	$p=0,66$	
	T3	$p=0,12$	
	T4	<b><math>p=0,009</math></b>	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 13) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der allgemeinen Fatigue in den Interventions- und Kontrollgruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten T0 bis T3 gab. Am letzten Messzeitpunkt liegt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor ( $p=0,009$ ).

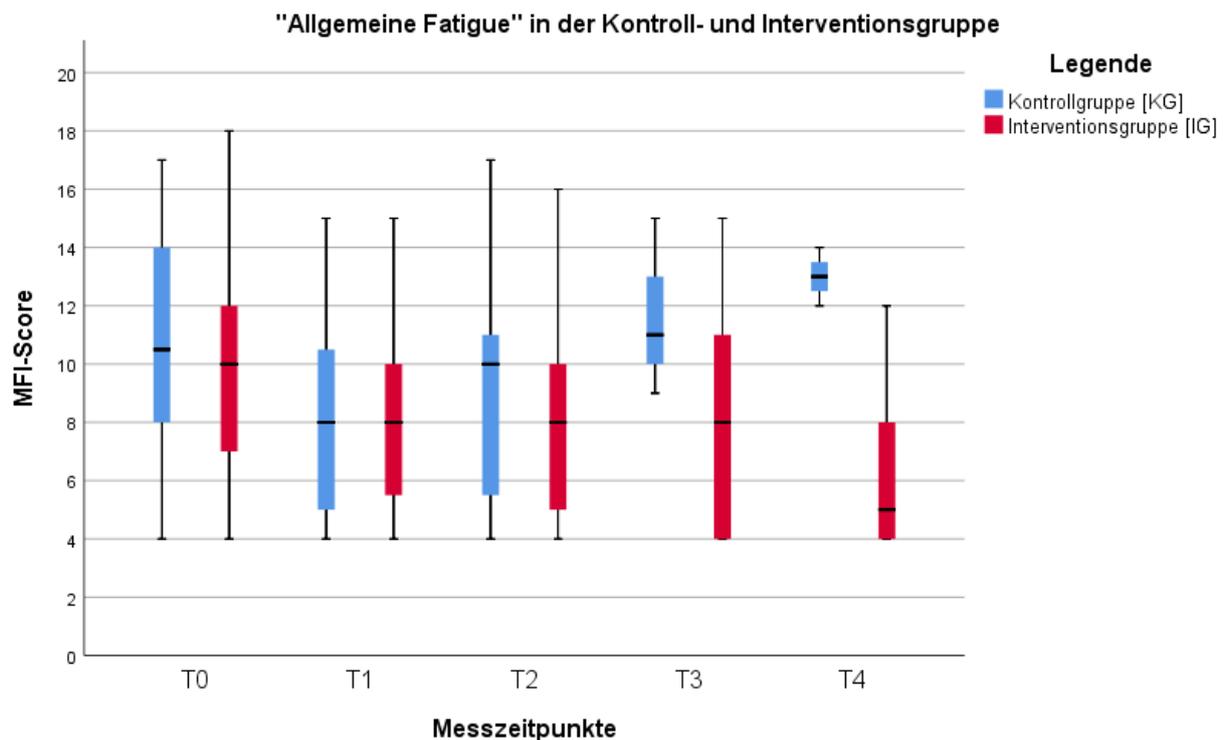


Abbildung 15: Boxplots anhand des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4, angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte.

Die Abbildung 15 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ in der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot. Anhand des Boxplots ist erkennbar, dass der Median der Interventionsgruppe bei den Messzeitpunkten T0, T3 und T4 niedriger lag als in der Kontrollgruppe. Zu Beginn lag eine hohe Spannweite in der Interventionsgruppe vor, welche sich mit zunehmender Dauer der Studie weitestgehend verkleinerte. Die Interquartilsabstände (IQR) beider Gruppen (IG-IQR: 7-12; KG-IQR: 8-14) waren zu T0 und T1 (IG-IQR: 5,5-10 ; KG-IQR: 5-10,5) annähernd gleich groß, wobei das Streuungsmaß zum Zeitpunkt T2 in der Interventionsgruppe abnahm. Bei den Follow-Up-Zeitpunkten lagen nicht nur niedrigere Medianwerte (Median zu T3: 8, Median zu T4: 5) in der Interventionsgruppe vor, sondern auch die Interquartilsabstände (IQR zu T3: 4-11, IQR zu T4: 4-8) waren größer als in der Kontrollgruppe (IQR zu T3: 10-13, IQR zu T4: 12,5-13,5).

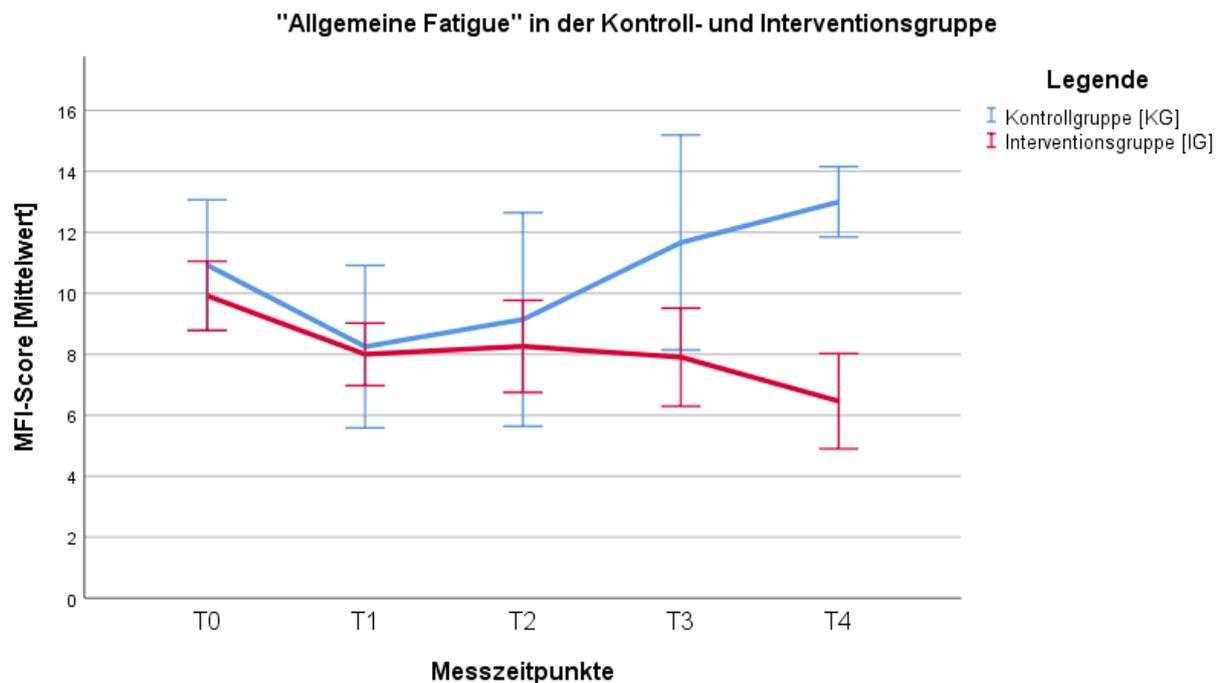


Abbildung 16: Liniendiagramm anhand des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 16 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores. Die Kontrollgruppe hat zu T0 einen Mittelwert von 11 und die Interventionsgruppe von 10 Punkten. In beiden Gruppen reduzierte sich die Fatigue-Symptomatik auf einen Mittelwert von 8 nach den ersten drei Monaten der Bewegungstherapie (T1). Nach weiteren drei Monaten (T2) stieg der MFI-Score in der Interventionsgruppe ein wenig, während die Symptomatik in der Kontrollgruppe ebenfalls zunahm. Bei T3 reduzierte sich die Fatigue in der Interventionsgruppe wieder, um bei T4 einen Mittelwert von ca. 7 anzunehmen. Die Mittelwerte in der Kontrollgruppe hingegen nahmen stetig nach T2 im MFI-Score der „allgemeinen Fatigue“ zu.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Die Interventionsgruppe mit Hormontherapie (IG HT) zeigte sich in der allgemeinen Fatigue ein Mittelwert von  $10,16 \pm 4,27$  zum Beginn der Studie (T0) (siehe Tabelle 14). Dieser Score fiel auf  $7,88 \pm 2,80$  zu T1, um dann zu T2 wieder leicht anzusteigen auf  $8,10 \pm 3,51$ . Eine leichte Zunahme war beim 1. Follow-Up (T3) zu verzeichnen ( $8,11 \pm 3,77$ ), welcher im Anschluss weiter auf  $6,09 \pm 2,47$  zu T4 absank.

Zum Zeitpunkt T0 ließ sich ein Fatigue-Score von  $8,78 \pm 4,01$  in der Interventionsgruppe mit Chemotherapie (IG CT) ermitteln. Dieser fiel leicht auf  $8,50 \pm 3,27$  zu T1, um danach anzusteigen auf  $9,33 \pm 5,03$  (T2). Nach dem 12. Monat (T3) zeigte sich ein leichter Rückgang der Symptomatik ( $6,0 \pm 2,83$ ), dieser stieg im Laufe der folgenden sechs Monate (T4) wieder auf  $8,5 \pm 4,95$  an.

Tabelle 14: Intragruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0 - T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben

		Intragruppenvergleich					
<b>Allgemeine Fatigue</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	8,78 ± 2,22	vs.	T1	8,50 ± 3,27	<i>p=0,60</i>
					T2	9,33 ± 5,03	<i>p=0,59</i>
					T3	6,00 ± 2,83	<i>p=0,18</i>
					T4	8,5 ± 4,95	<i>p=0,66</i>
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	10,16 ± 4,27	vs.	T1	7,88 ± 2,80	<i>p=0,11</i>
					T2	8,10 ± 3,51	<i>p=0,24</i>
					T3	8,11 ± 3,77	<i>p=0,31</i>
					T4	6,09 ± 2,47	<i>p=0,17</i>

Bei der allgemeinen Fatigue wurde der Wilcoxon-Test in der Interventionsgruppe Hormontherapie [T0/T1 ( $p=0,11$ ), T0/T2 ( $p=0,24$ ), T0/T3 ( $p=0,31$ ), T0/T4 ( $p=0,17$ )] und der Interventionsgruppe Chemotherapie [T0/T1 ( $p=0,6$ ), T0/T2 ( $p=0,59$ ), T0/T3 ( $p=0,18$ ), T0/T4 ( $p=0,66$ )] durchgeführt. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind als nicht-signifikant zu werten.

Beim Friedman-Test konnte keine Signifikanz in der Interventionsgruppe Hormontherapie (Chi-Quadrat (4): 2,66;  $p=0,62$ ;  $n=11$ ) und Interventionsgruppe Chemotherapie (Chi-Quadrat (4): 5,05;  $p=0,282$ ;  $n=2$ ) festgestellt werden.

Tabelle 15: Intergruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
<b>Allgemeine Fatigue</b>	T0	<i>p=0,34</i>	
	T1	<i>p=0,48</i>	
	T2	<i>p=0,68</i>	
	T3	<i>p=0,43</i>	
	T4	<i>p=0,31</i>	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 15) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der allgemeinen Fatigueskala zu allen Zeitpunkten zwischen beiden Interventionsgruppen gab.

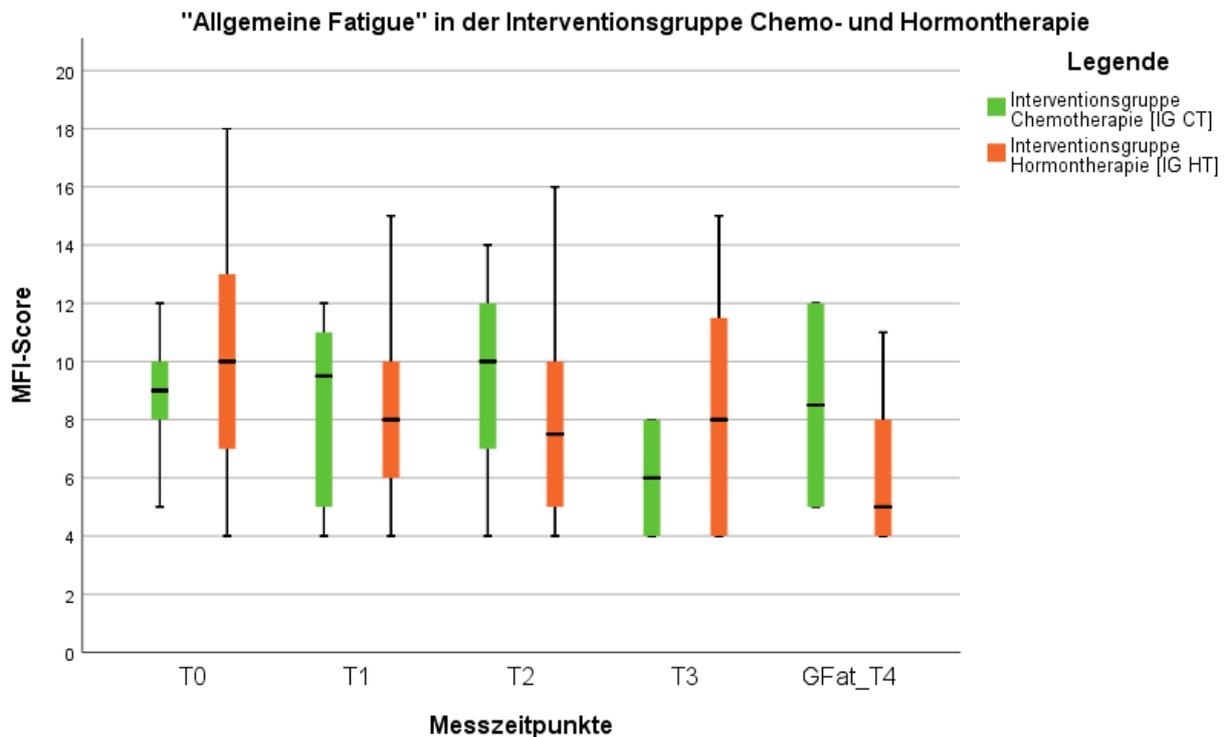


Abbildung 17: Boxplots anhand des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0 - T4, angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte.

Die Abbildung 17 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ als Boxplot. Auffällig war, dass die Spannweite in der IG HT zu allen Zeitpunkten größer war als in der IG CT. Überdies sank der Interquartilsbereich bis zum Messzeitpunkt T2 in der Interventionsgruppe Hormontherapie. Zum 1. Follow-Up kam es zu einem größeren Interquartilsabstand der Werte um den Median (IQR: 4-11,5, Median: 8).

Vor Behandlungsbeginn zeigte sich bei der Interventionsgruppe Chemotherapie ein geringer Interquartilsbereich, welcher zum Zeitpunkt T1 deutlich zunahm (IQR: 5-11). Zu T1, T2 und T4 lagen der Median auch höher als in der Interventionsgruppe.

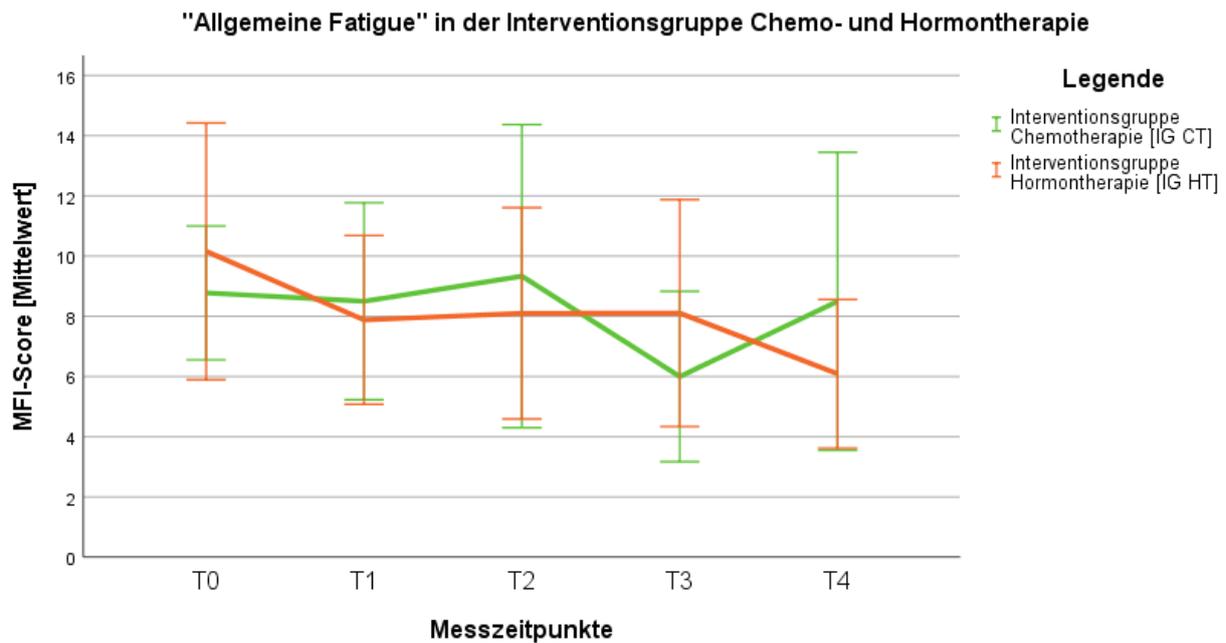


Abbildung 18: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0 - T4

Die Abbildung 18 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“. Die Chemotherapie-Gruppe startete mit einem niedrigeren mittleren MFI-Score, wobei dieser durch die ersten drei Monate der Bewegungstherapie nur leicht abnahm. Zum Zeitpunkt T2 war sogar eine Zunahme erkennbar. Bei T3 nahm die Fatigue-Symptomatik im Mittel stark ab, um bei T4 wieder anzusteigen. Die Hormontherapie-Gruppe startete mit einer höheren mittleren Punktzahl im MFI-Score, wobei zu T1 die Symptomatik abnahm und bei T2 und T3 bestehen blieb. Beim letzten Follow-Up sank der mittlere MFI-Score unter den Wert der Chemotherapie-Patienten.

#### 4.1.1.2 Physische Fatigue

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

Der Mittelwert der Interventionsgruppe fiel ausgehend von  $10,66 \pm 4,18$  zu T0, auf  $8,52 \pm 3,02$  (T1), blieb während der Bewegungstherapie annähernd konstant auf  $8,52 \pm 4,40$  (T2) und fiel weiter auf  $8,05 \pm 3,96$  (T3) und  $7,00 \pm 3,98$  zum Zeitpunkt T4.

Zu Beginn der Prolimmun-Studie startete die Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von  $10,47 \pm 4,09$ . Danach wurde ein Mittelwert von  $7,88 \pm 3,98$  zu T1 ermittelt, dieser stieg wieder an, und zwar auf  $9,43 \pm 3,69$  (T2). Nach 12 Monaten (T3) wurde ein Mittelwert von  $11,33 \pm 2,31$  gemessen, welcher nach weiteren 6 Monaten (T4) absank auf  $9,33 \pm 0,57$  (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Intragruppenvergleich in der physischen Fatigue in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Physische Fatigue</b>	Interventionsgruppe	T0	10,66 ± 4,18	vs.	T1	8,52 ± 4,18	<i>p=0,11</i>
					T2	8,52 ± 4,40	<i>p=0,19</i>
					T3	8,05 ± 3,96	<i>p=0,19</i>
					T4	7,00 ± 3,98	<i>p=0,05</i>
	Kontrollgruppe	T0	10,47 ± 4,09	vs.	T1	7,88 ± 3,98	<i>p=1,00</i>
					T2	9,43 ± 3,69	<i>p=0,59</i>
					T3	11,33 ± 2,31	<i>p=0,29</i>
					T4	9,33 ± 0,57	<i>p=0,41</i>

Beim Durchführen des Wilcoxon-Tests wurde kein signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 ( $p= 0,11$ ), T0 und T2 ( $p= 0,19$ ), T0 und T3 ( $p= 0,19$ ), sowie T0 und T4 ( $p= 0,05$ ) festgestellt.

Auch in der Kontrollgruppe fanden sich keine Signifikanzen zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 ( $p= 1,00$ ), T0 und T2 ( $p= 0,59$ ), T0 und T3 ( $p= 0,29$ ), sowie T0 und T4 ( $p= 0,41$ ).

Der Friedman-Test fiel für die Interventionsgruppe (Chi-Quadrat (4): 10,00;  $p= 0,04$ ;  $n= 13$ ) signifikant aus. Im anschließend durchgeführten Bonferroni-Post-hoc-Test zeigten sich in den angepassten Signifikanzwerten keine signifikanten p-Werte.

Der Friedman-Test fiel in der Kontrollgruppe (Chi-Quadrat (4): 1,47;  $p= 0,83$ ;  $n= 2$ ) nicht signifikant aus.

Tabelle 17: Intergruppenvergleich in der physischen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Physische Fatigue</b>	T0	<i>p= 0,70</i>	
	T1	<i>p= 0,46</i>	
	T2	<i>p= 0,13</i>	
	T3	<i>p= 0,39</i>	
	T4	<i>p= 0,16</i>	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 17) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der physischen Fatigue in den Interventions- und Kontrollgruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten T0 bis T4 gab.

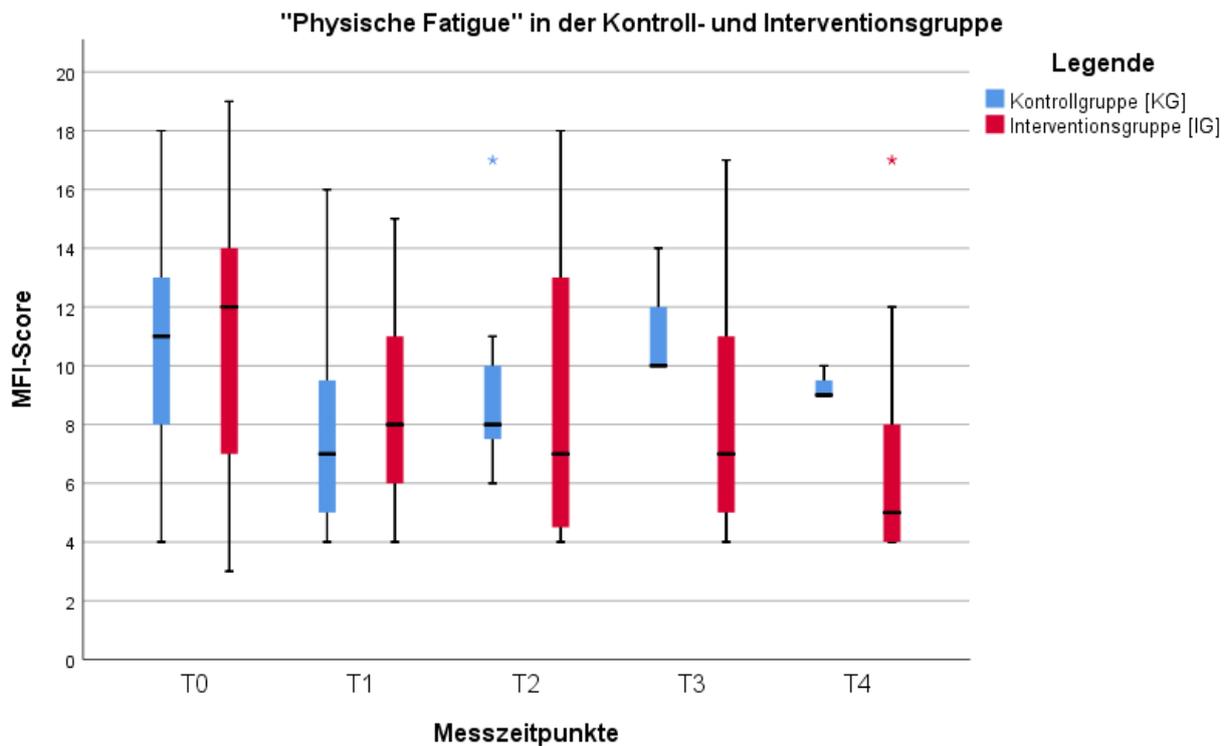


Abbildung 19: Boxplots anhand des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 19 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „physische Fatigue“ in der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot. Sowohl der Interquartilsbereich als auch die Spannweite in den Boxplots der Interventionsgruppe waren zu fast allen Messzeitpunkten höher als in der Kontrollgruppe. Überdies sank der Median in der Interventionsgruppe im Laufe der Studie deutlich unter den der Kontrollgruppe. Letztere wies eine breite Spannweite zum Zeitpunkt T0 auf, welche allerdings abnahm, während sich der Medianwert zu T3 erhöhte.

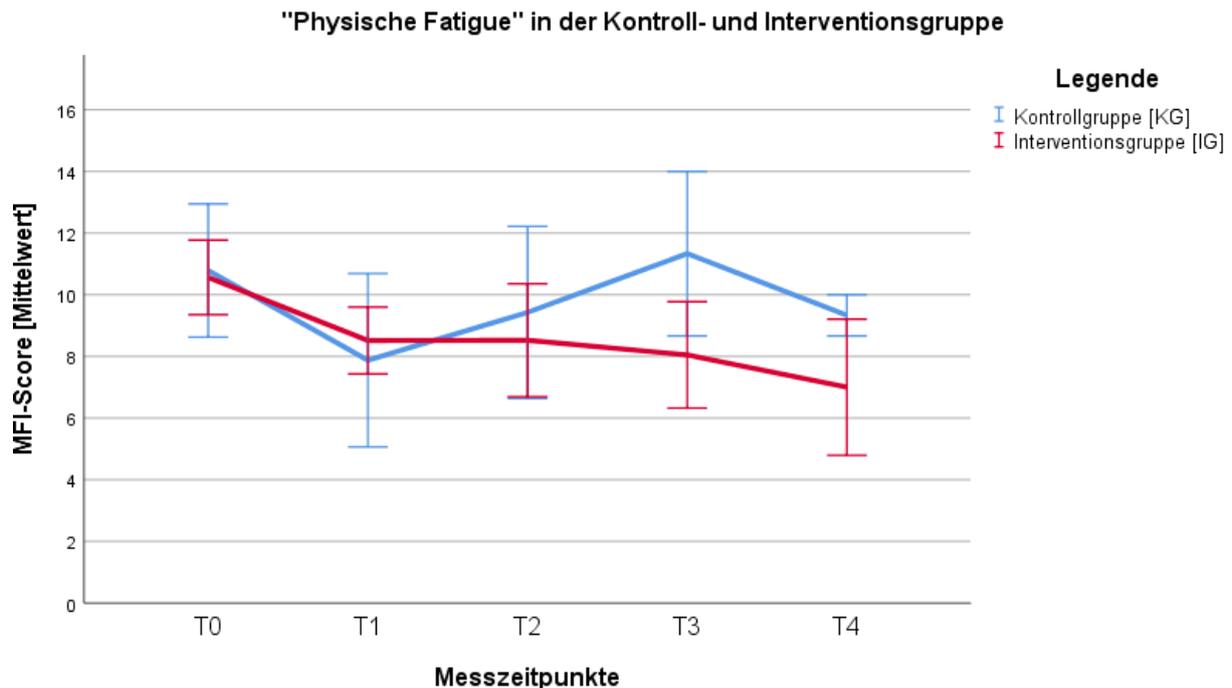


Abbildung 20: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intergruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 20 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „physische Fatigue“ an. Beide Studiengruppen starteten ungefähr mit der gleichen mittleren Punktzahl. Nach den ersten drei Monaten der bewegungstherapeutischen Intervention nahm die Fatigue-Symptomatik im Mittel in der Kontrollgruppe geringfügig mehr ab als in der Interventionsgruppe. Während der MFI-Score der „physischen Fatigue“ in der Interventionsgruppe bis zum 2. Follow-Up kontinuierlich abnahm, stieg die Punktzahl in der Kontrollgruppe bis T3 an. Erst zum 2. Follow-Up reduzierte sich die körperlicher Fatigue, wobei diese höher lag als in der Interventionsgruppe.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

In der IG HT lag der Mittelwert zum Zeitpunkt T0 bei  $10,61 \pm 4,29$  und sank auf  $8,44 \pm 2,90$  zu T1 ab. Am Messzeitpunkt T2 wurde ein weiterer Abfall der physischen Fatigue Symptomatik beobachtet ( $8,25 \pm 4,48$ ), um dann weiter über T3 ( $8,00 \pm 4,14$ ) nach T4 ( $6,45 \pm 4,01$ ) abzufallen (siehe Tabelle 18).

Die IG CT startete mit einem Mittelwert von  $10,89 \pm 3,92$ . Dieser Wert sank nach drei Monaten auf  $8,83 \pm 3,76$  (T1). Ab diesem Zeitpunkt stieg der Fatigue-Score wieder an: zuerst auf  $10,33 \pm 4,04$  (T2), dann sank der Wert erneut auf  $8,5 \pm 2,12$  (T3) um schließlich beim 2. Follow-Up (T4) bei  $10,0 \pm 2,83$  zu enden.

Tabelle 18: Intragruppenvergleich in der physischen Fatigue in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben

		Intragruppenvergleich					
<b>Physische Fatigue</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	10,89 ± 3,92	vs.	T1	8,83 ± 3,76	<i>p=0,34</i>
					T2	10,33 ± 4,04	<i>p=0,41</i>
					T3	8,50 ± 2,12	<i>p=0,32</i>
					T4	10,00 ± 2,83	<i>p=0,56</i>
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	10,61 ± 4,29	vs.	T1	8,44 ± 2,90	<i>p=0,17</i>
					T2	8,25 ± 4,48	<i>p=0,21</i>
					T3	8,00 ± 4,14	<i>p=0,25</i>
					T4	6,45 ± 4,01	<i>p=0,06</i>

Der Wilcoxon-Test kam in der Interventionsgruppe Hormontherapie zu folgendem Ergebnis: T0/T1 ( $p= 0,17$ ), T0/T2 ( $p= 0,21$ ), T0/T3 ( $p= 0,25$ ) und T0/T4 ( $p= 0,06$ ). In der Interventionsgruppe Chemotherapie wurden folgende p-Werte bestimmt: T0/T1 ( $p= 0,34$ ), T0/T2 ( $p= 0,41$ ), T0/T3 ( $p= 0,32$ ) und T0/T4 ( $p= 0,56$ ).

Im Anschluss wurde der Friedman-Test durchgeführt. In der Interventionsgruppe Hormontherapie (Chi-Quadrat (4): 8,50;  $p= 0,08$ ;  $n= 11$ ) als auch für die Interventionsgruppe Chemotherapie (Chi-Quadrat (4): 5,474;  $p= 0,24$ ;  $n= 2$ ) wurden keine Signifikanzen ermittelt.

Tabelle 19: Intergruppenvergleich in der physischen Fatigue zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
<b>Physische Fatigue</b>	T0	<i>p= 0,76</i>	
	T1	<i>p= 0,78</i>	
	T2	<i>p= 0,36</i>	
	T3	<i>p= 0,67</i>	
	T4	<i>p= 0,13</i>	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 19) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der physischen Fatigueskala zu allen Zeitpunkten zwischen beiden Interventionsgruppen gab.

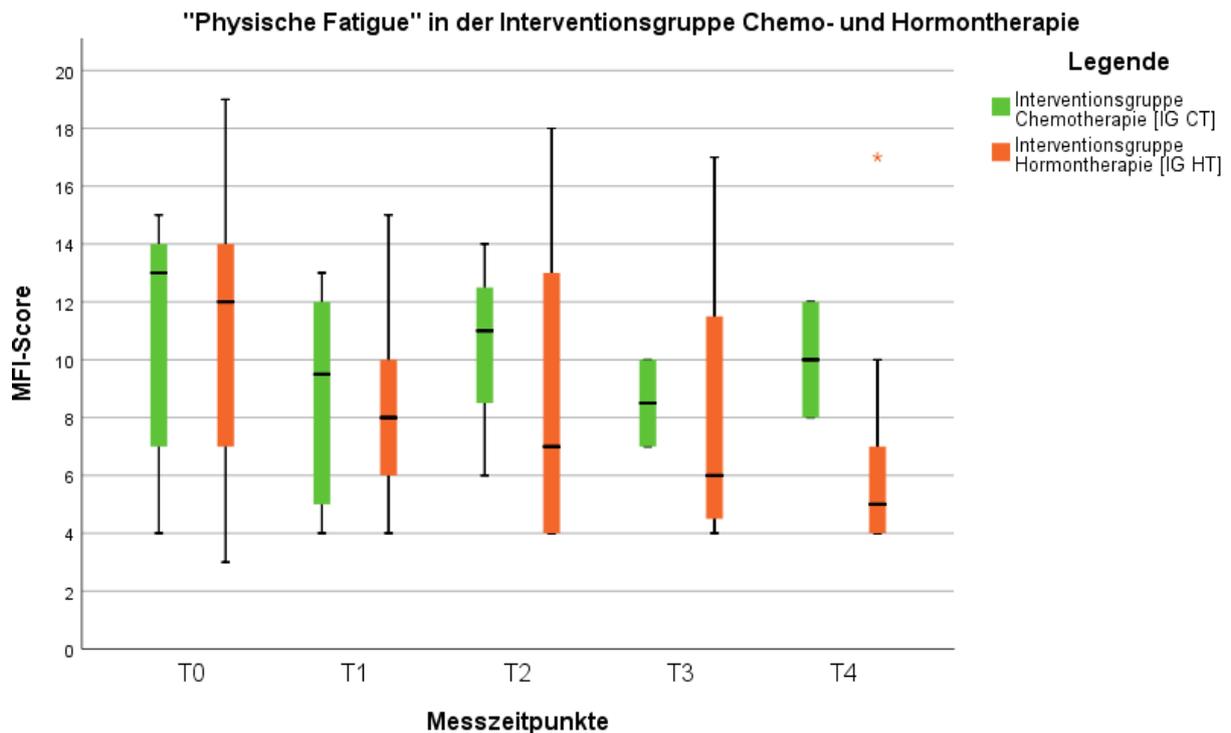


Abbildung 21: Boxplots anhand des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 21 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „physische Fatigue“ in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie als Boxplot. Der Medianwert der Interventionsgruppe Chemotherapie lag zu allen Zeitpunkten höher als in der Interventionsgruppe Hormontherapie. Der Interquartilsbereich und die Spannweite in der Interventionsgruppe Chemotherapie und Interventionsgruppe Hormontherapie nahmen im Laufe der Studie ab. Der Zentralwert des Interventionsgruppe Hormontherapie-Boxplots reduzierte sich um mehr als die Hälfte von T0 (Medianwert: 12) bis T4 (Medianwert: 5).

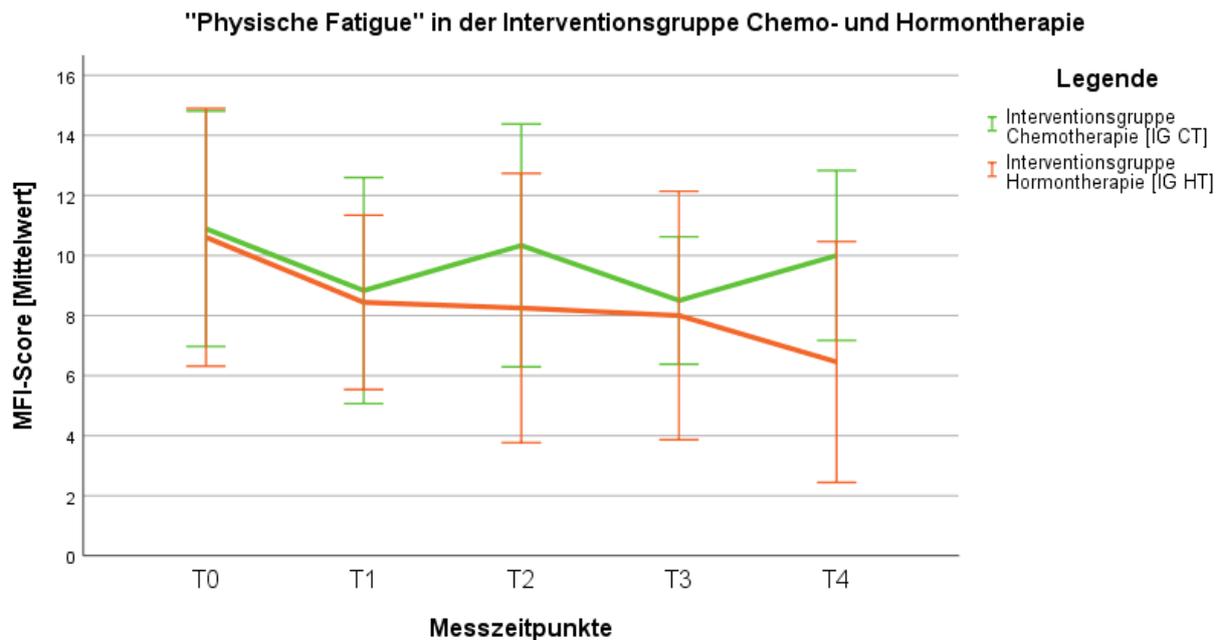


Abbildung 22: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 22 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „physische Fatigue“. Der Mittelwert im MFI-Score der „physischen Fatigue“ in der Hormontherapie-Gruppe nahm von T0 zu T1 stark ab. Zwischen T1 und T3 war nur eine geringe Reduktion der Mittelwerte erkennbar, wobei es zu T4 nochmal zu einer Abnahme im mittleren MFI-Score kam. In der Chemotherapie-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine Reduktion nach den ersten drei Monaten der Bewegungstherapie. Nach den sechs Monaten stieg die mittlere Fatigue-Symptomatik wieder an um zum 1. Follow-Up wieder zu sinken. Nach 18 Monaten nahmen die Beeinträchtigungen, hervorgerufen durch die körperliche Müdigkeit, zu.

#### 4.1.1.3 Mentale Fatigue

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

Zu T0 betrug der Score für die mentale Fatigue in der Interventionsgruppe  $7,83 \pm 3,36$ . Dieser Wert fiel von T1 ( $6,94 \pm 2,91$ ) auf T2 ( $6,94 \pm 2,91$ ). Lediglich beim 1. Follow-Up (T3) zeigte sich ein Anstieg des Fatigue-Scores auf  $7,18 \pm 2,89$ , um anschließend wieder auf  $5,92 \pm 2,22$  zum Zeitpunkt T4 abzufallen (siehe Tabelle 20).

Die Kontrollgruppe startete ebenfalls mit einem niedrigeren Fatigue-Score zum Zeitpunkt T0 als die Interventionsgruppe ( $7,47 \pm 3,68$ ). Dieser Wert fiel ebenfalls geringfügig nach 3 Monaten (T1) auf  $7,63 \pm 2,56$  und weiter auf  $7,29 \pm 3,15$  (T2). Am Zeitpunkt T3 zeigte sich ein Anstieg ( $9,00 \pm 3,46$ ), welcher weiter zunahm zum 2. Follow-Up ( $11,33 \pm 1,16$ ).

Tabelle 20: Intragruppenvergleich in der mentalen Fatigue in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Mentale Fatigue</b>	Interventionsgruppe	T0	7,83 ± 3,36	vs.	T1	6,94 ± 2,91	<i>p=0,19</i>
					T2	6,94 ± 2,91	<i>p=0,07</i>
					T3	7,00 ± 2,83	<i>p=0,33</i>
					T4	5,92 ± 2,22	<i>p=0,25</i>
	Kontrollgruppe	T0	7,47 ± 3,68	vs.	T1	7,63 ± 2,56	<i>p=0,11</i>
					T2	7,29 ± 3,15	<i>p=0,79</i>
					T3	9,00 ± 3,46	<i>p=0,59</i>
					T4	11,33 ± 1,16	<i>p=0,11</i>

Im Rahmen des Wilcoxon-Tests in der Interventionsgruppe war auch hier keine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Zeitpunkten [T0/T1 ( $p=0,19$ ), T0/T2 ( $p=0,07$ ), T0/T3 ( $p=0,33$ ), T0/T4 ( $p=0,25$ )] erkennbar.

Dem schloss sich der Wilcoxon-Test bei der mentalen Fatigue in der Kontrollgruppe an [T0/T1 ( $p=0,11$ ), T0/T2 ( $p=0,79$ ), T0/T3 ( $p=0,59$ ), T0/T4 ( $p=0,11$ )].

Der Friedman-Test in der Interventionsgruppe (Chi-Quadrat (4): 2,13;  $p=0,71$ ;  $n=13$ ) und Kontrollgruppe (Chi-Quadrat (4): 3,2;  $p=0,52$ ;  $n=2$ ) zeigten ebenfalls keine Signifikanz.

Tabelle 21: Intergruppenvergleich in der mentalen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Mentale Fatigue</b>	T0	$p=0,58$	
	T1	$p=0,35$	
	T2	$p=0,6$	
	T3	$p=0,25$	
	T4	<b><math>p=0,006</math></b>	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 21) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der allgemeinen Fatigue in den Interventions- und Kontrollgruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten T0 bis T3 gab. Lediglich zum Zeitpunkt T4 konnte gezeigt werden, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied im mentalen Fatigue-Score zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gab ( $p=0,006$ ).

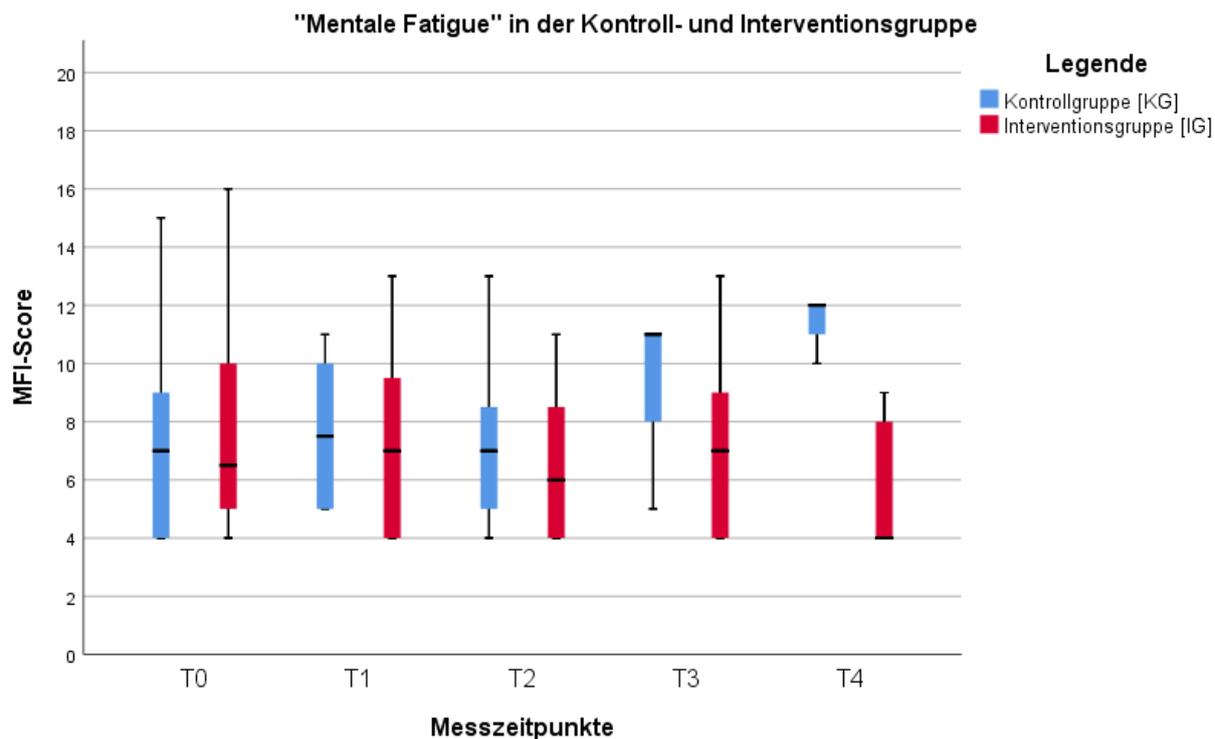


Abbildung 23: Boxplots anhand des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte.

Die Abbildung 23 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „mentale Fatigue“ als Boxplot. Die Interquartilsabstände (IQR zu T0: 5-10; IQR zu T1: 4-9,5; IQR zu T2: 4-8,5; IQR zu T3: 4-9; IQR zu T4: 4-8) in der Interventionsgruppe war annähernd konstant zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten. Der Median in der Interventionsgruppe lag niedriger als in der Kontrollgruppe während der gesamten Studie. Zu Beginn zeigte sich eine hohe Spannweite in der Kontrollgruppe, welche allerdings geringer wurde, bis zu T4 nur noch der Median und das untere Quartil dargestellt waren.

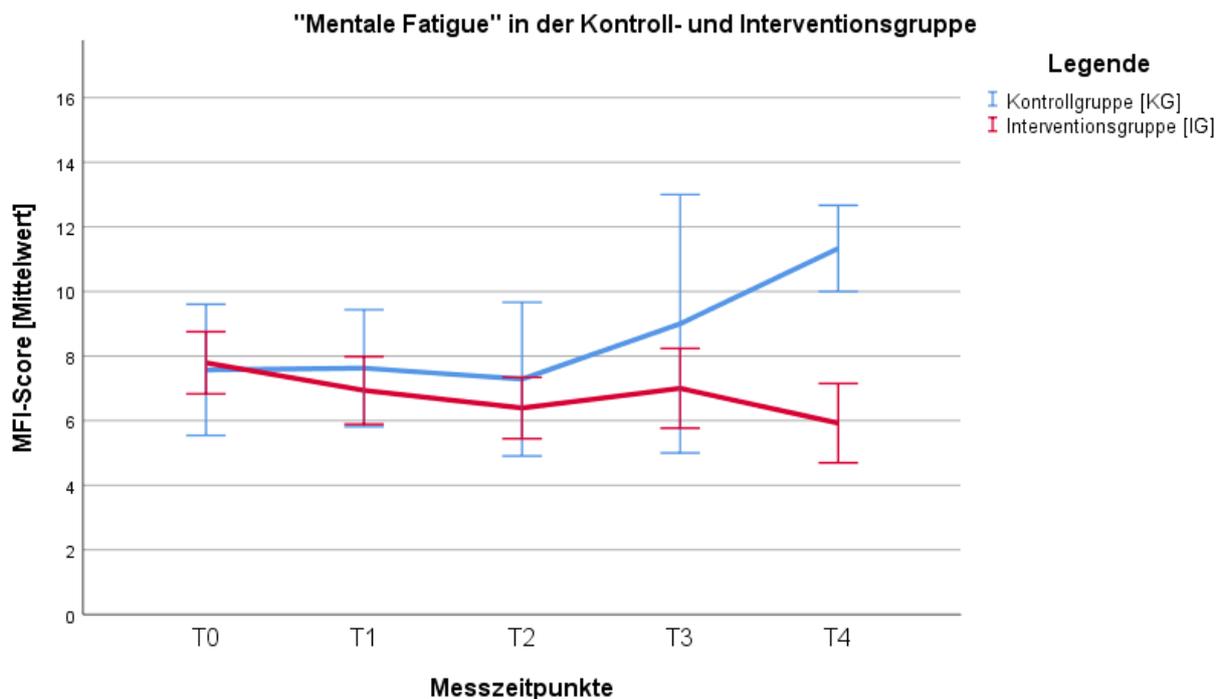


Abbildung 24: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 24 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „mentale Fatigue“. In der Interventionsgruppe nahm der mittlere MFI-Score in der „mentalen Fatigue“-Subskala von T0 bis T2 kontinuierlich ab. Eine leichte Zunahme zeigte sich zum 1. Follow-Up, wobei sich nach 18 Monaten die mittlere Fatigue-Symptomatik wieder reduzierte.

Der mittlere MFI-Score der Kontrollgruppe blieb zwischen T0 und T1 weitestgehend gleich. Nach den sechs Monaten der bewegungstherapeutischen Intervention war eine leichte Reduktion erkennbar. Nach T2 kam es zu einem steilen Anstieg der mittleren Fatigue-Symptomatik in der Kontrollgruppe.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Die Interventionsgruppe Hormontherapie gab bei der mentalen Fatigue einen Mittelwert von  $7,97 \pm 3,47$  zum Beginn der Studie (T0) an. Dieser Score fiel auf  $7,24 \pm 3,00$  zu T1 und  $6,15 \pm 2,28$  zu T2. Ein Anstieg war beim 1. Follow-Up zu verzeichnen ( $7,32 \pm 2,79$ ), welcher im Anschluss wieder auf  $5,91 \pm 2,26$  zu T4 absank (siehe Tabelle 22).

Zum Zeitpunkt T0 ließ sich ein Fatigue-Score von  $7,22 \pm 2,95$  in der Interventionsgruppe Chemotherapie ermitteln. Dieser fiel leicht ab auf  $5,67 \pm 2,25$  (T1) um danach anzusteigen auf  $8,00 \pm 1,73$  (T2). Nach dem 12. Monat (T3) zeigte sich ein leichter Rückgang der Symptomatik ( $4,0 \pm 0,00$ ), dieser stieg im Laufe der folgenden sechs Monate (T4) wieder auf  $6,0 \pm 2,28$  an.

Tabelle 22: Intragruppenvergleich in der mentalen Fatigue in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Mentale Fatigue</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	7,22 ± 2,95	vs.	T1	5,67 ± 2,25	<i>p=0,85</i>
					T2	8,00 ± 1,73	<i>p=0,79</i>
					T3	4,00 ± 0,00	<i>p=0,18</i>
					T4	6,00 ± 2,28	<i>p=0,66</i>
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	7,97 ± 3,47	vs.	T1	7,24 ± 3,00	<i>p=0,23</i>
					T2	6,15 ± 2,28	<b><i>p=0,04</i></b>
					T3	7,32 ± 2,79	<i>p=0,68</i>
					T4	5,91 ± 2,26	<i>p=0,31</i>

In der IG HT zeigte sich beim Test zwischen den Messzeitpunkten T0 / T1 ( $p= 0,23$ ), T0 / T3 ( $p= 0,68$ ), sowie bei T0 / T4 ( $p= 0,31$ ) keine Signifikanz. Beim Zeitpunkt T0 / T2 hingegen war eine signifikante Veränderung erkennbar ( $p= 0,04$ ).

Auch in der IG CT konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten [T0 / T1 ( $p= 0,85$ ), T0 / T2 ( $p= 0,79$ ), T0 / T3 ( $p= 0,18$ ), T0 / T4 ( $p= 0,66$ )] und der Verbesserung der Fatigue nachgewiesen werden.

Beim anschließenden Friedman-Test kam es zu folgendem Ergebnis in der IG HT: Chi-Quadrat (4): 1,25;  $p= 0,87$ ;  $n= 11$  und in der Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman zeigte sich in der IG CT (Chi-Quadrat (4): 5,44;  $p= 0,25$ ;  $n= 2$ ) keine Signifikanz.

Tabelle 23: Intergruppenvergleich in der mentalen Fatigue zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
<b>Mentale Fatigue</b>	T0		$p= 0,57$
	T1		$p= 0,27$
	T2		$p= 0,13$
	T3		$p= 0,07$
	T4		$p= 1,00$

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 23) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mentalen Fatigueskala zu allen Zeitpunkten zwischen beiden Interventionsgruppen gab.

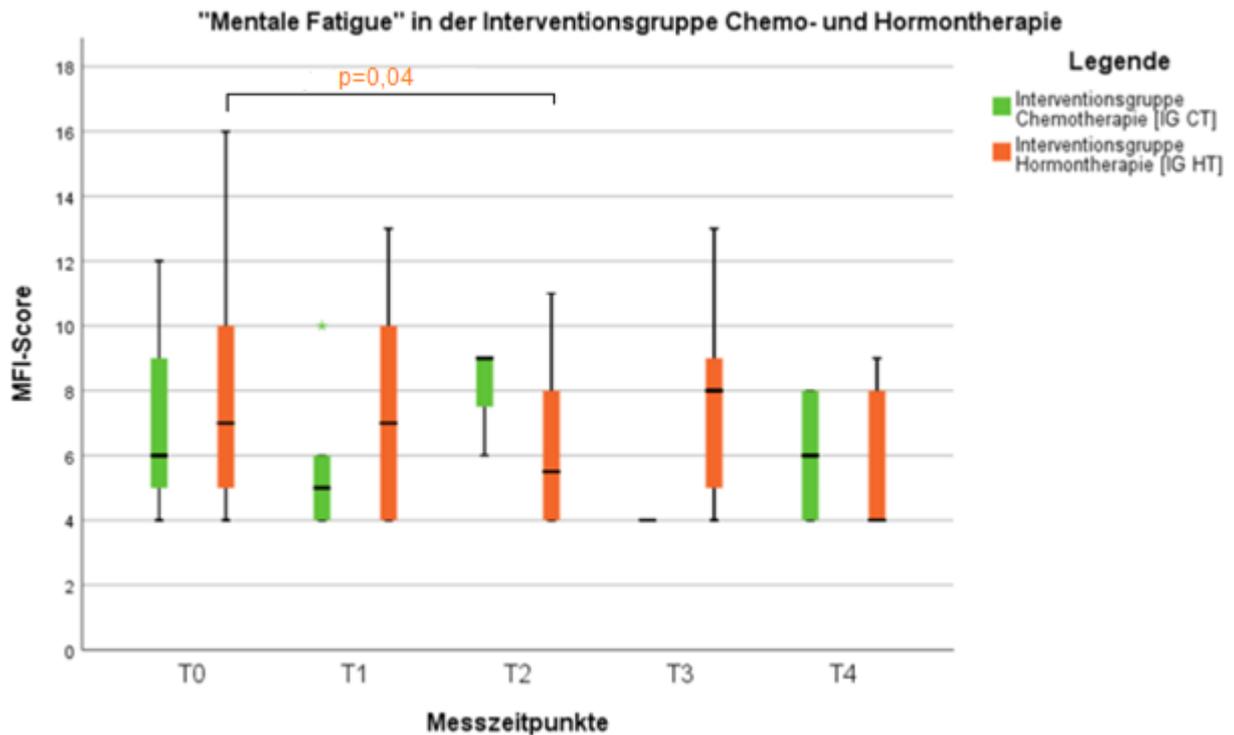


Abbildung 25: Boxplots anhand des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; der signifikante p-Wert bildet jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 25 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „mentale Fatigue“ als Boxplot. Der „mentale Fatigue“-Score wies in der Interventionsgruppe Hormontherapie eine breite Spannweite zum Zeitpunkt T0 auf. Dieser verringerte sich im Laufe der Prolimmun-Studie. Die Varianz war annähernd konstant und auch der Median variierte zwischen den einzelnen Messzeitpunkten.

Die Interventionsgruppe Chemotherapie startete mit einem breiten Interquartilsbereich, welcher deutlich abnahm. Zum Zeitpunkt T3 war nur ein Median von 4 Punkten messbar. Dieser erhöhte sich auf einen Punktwert von 6 und auch der Interquartilsabstand nahm wieder zu zum 2. Follow-Up.

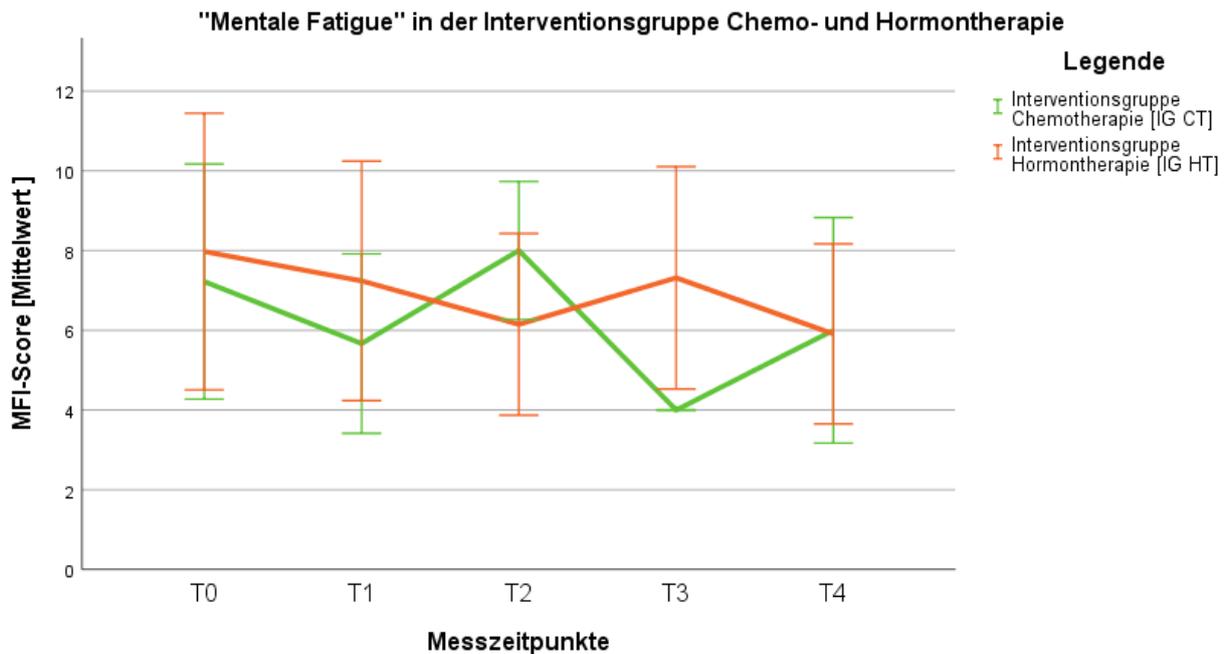


Abbildung 26: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 26 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „mentale Fatigue“. In der Hormontherapie-Gruppe nahm die mittlere Fatigue-Symptomatik von T0 über die sechsmonatigen Bewegungstherapie kontinuierlich ab. Nach 12 Monaten zeigte der mittlere MFI-Score eine Zunahme in der „mentalen Fatigue“-Subskala. Beim 2. Follow-Up sank die mittlere Punktzahl wieder. Die Chemotherapie-Gruppe startete mit einem niedrigeren mittleren Wert im MFI-Score als die Hormontherapie-Gruppe und sank nach den ersten drei Monaten deutlich ab. Nach weiteren drei Monaten der sportlichen Aktivität war ein Anstieg zu verzeichnen. Bei T3 nahm die mittlere Fatigue-Symptomatik wieder ab, um sich bei T4 wieder zu erhöhen.

#### 4.1.1.4 Reduzierte Aktivität

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

Die Interventionsgruppe wies zu T0 einen Score von  $10,17 \pm 3,81$  auf. Dieser fiel kontinuierlich von  $8,19 \pm 3,38$  (T1), auf  $8,22 \pm 3,98$  (T2), auf  $8,19 \pm 3,44$  (T3) und auf  $7,38 \pm 4,03$  (T4) (siehe Tabelle 24).

In der Kontrollgruppe hingegen startete der Score bei  $9,93 \pm 4,11$  bei T0 und fiel zunächst nach drei Monaten (T1) auf  $8,50 \pm 3,93$ . Anschließend stieg der Score wieder an auf  $10,14 \pm 3,49$  (T2) und weiter auf  $11,33 \pm 4,04$  (T3). Daraufhin sank der Mittelwert zum 2. Follow-Up nach 18 Monaten auf  $10,33 \pm 2,89$ .

Tabelle 24: Intragruppenvergleich in der reduzierten Aktivität in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Reduzierte Aktivität</b>	Interventionsgruppe	T0	10,17 ± 3,81	vs.	T1	8,19 ± 3,38	<i>p=0,05</i>
					T2	8,22 ± 3,98	<i>p=0,08</i>
					T3	8,19 ± 3,44	<b><i>p&lt;0,001</i></b>
					T4	7,38 ± 4,03	<b><i>p&lt;0,001</i></b>
	Kontrollgruppe	T0	9,93 ± 4,11	vs.	T1	8,50 ± 3,93	<i>p=0,72</i>
					T2	10,14 ± 3,49	<i>p=0,14</i>
					T3	11,33 ± 4,04	<i>p=0,11</i>
					T4	10,33 ± 2,89	<i>p=0,11</i>

Der Wilcoxon-Test kam in der Interventionsgruppe zu folgendem Ergebnis: T0/T1 ( $p=0,05$ ), T0/T2 ( $p=0,08$ ), T0/T3 ( $p<0,001$ ) und T0/T4 ( $p<0,001$ ). In der Kontrollgruppe wurden folgende p-Werte bestimmt: T0/T1 ( $p=0,72$ ), T0/T2 ( $p=0,14$ ), T0/T3 ( $p=0,11$ ) und T0/T4 ( $p=0,11$ ).

Im Anschluss wurde der Friedman-Test durchgeführt. In der Interventionsgruppe (Chi-Quadrat (4): 4,15;  $p=0,39$ ;  $n=13$ ) und in der Kontrollgruppe (Chi-Quadrat (4): 2,84;  $p=0,59$ ;  $n=2$ ) wurden keine Signifikanz ermittelt.

Tabelle 25: Intergruppenvergleich in der mentalen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Reduzierte Aktivität</b>	T0		$p=0,61$
	T1		$p=0,82$
	T2		$p=0,16$
	T3		$p=0,16$
	T4		$p=0,19$

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 25) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der allgemeinen Fatigue in den Interventions- und Kontrollgruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten T0 bis T4 gab.

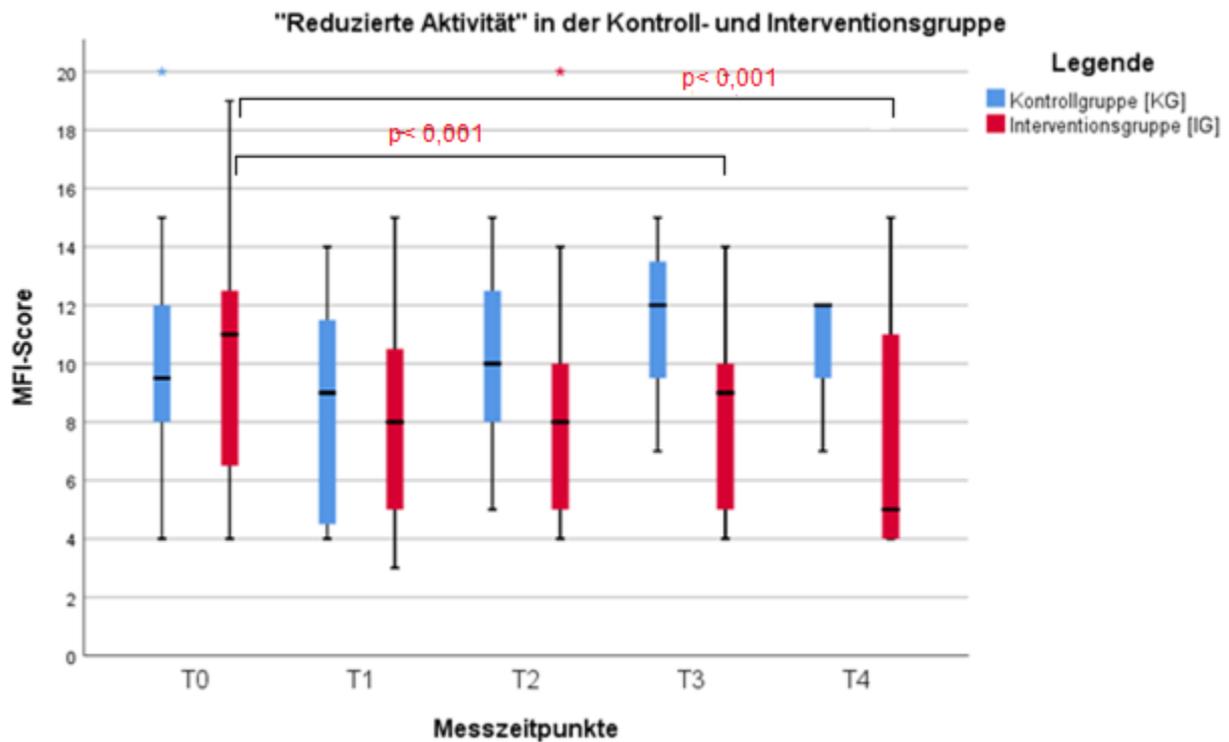


Abbildung 27: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; die signifikanten p-Werte bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 27 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ als Boxplot. Zu Beginn der Bewegungstherapie lag der Median in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Wobei sich der Zentralwert (Median: 8) nach der sechsmonatigen Trainingseinheit in der Interventionsgruppe deutlich zum Median (Median: 10) in der Kontrollgruppe unterschied. Bis zum 1. Follow-Up war die Varianz in der Interventionsgruppe annähernd konstant. Erst zum 2. Follow-Up stieg der Interquartilsabstand (IQR: 4-11). Die Varianz der Kontrollgruppe nahm deutlich von T0 auf T1 und T2 zu, wobei beim 1. Follow-Up ein schmaler Interquartilsbereich vorlag.

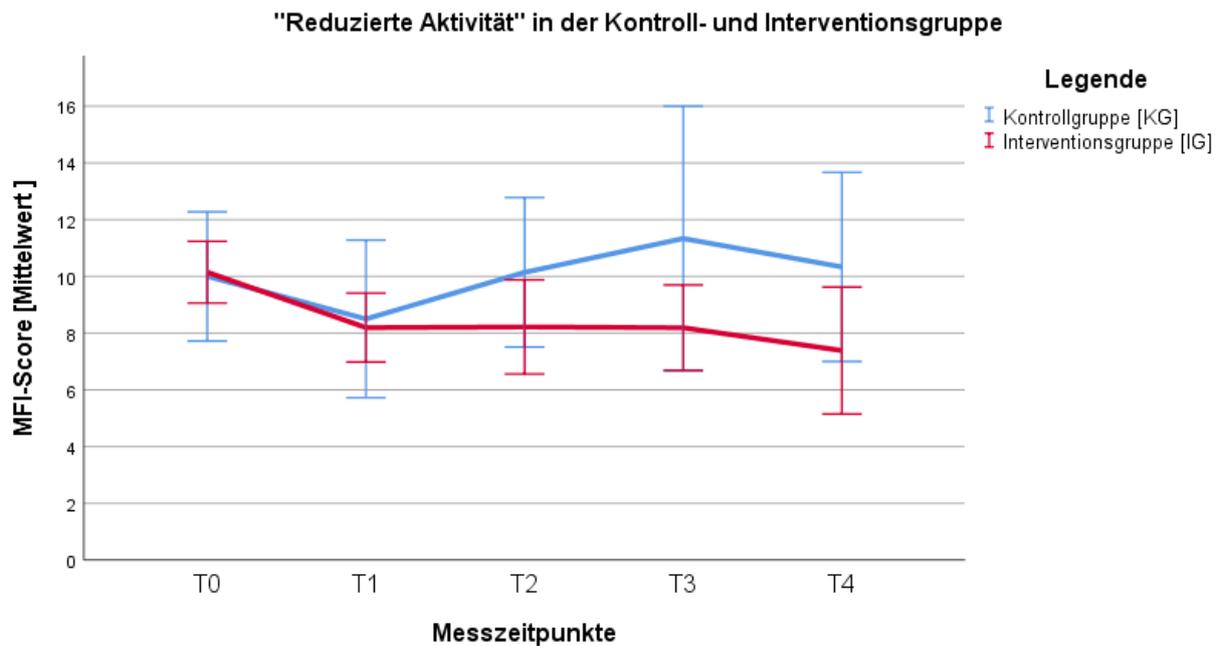


Abbildung 28: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 28 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“. Beide Studienarme starteten mit der ungefähr gleichen Punktzahl im mittleren MFI-Score der „reduzierten Fatigue“ (siehe Abbildung 28). Es kam auch in beiden Studiengruppen zu einer Reduktion nach den ersten drei Monaten der Bewegungstherapie. Nach T1 bis zu T3 kam es zu einer deutlichen Zunahme der mittleren Fatigue-Symptomatik in der Kontrollgruppe. Erst zum 2. Follow-Up sank die mittlere Punktzahl im MFI-Score wieder. Dahingegen nahm die Fatigue-Symptomatik in der Interventionsgruppe nach T1 bis T4 kontinuierlich leicht ab.

#### Intra- und Intergruppevergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Der Mittelwert der Interventionsgruppe Hormontherapie fiel ausgehend von  $10,29 \pm 3,92$  zu T0, auf  $8,40 \pm 3,33$  (T1), blieb während der Bewegungstherapie auf  $8,10 \pm 4,10$  (T2) und auf  $8,26 \pm 3,53$  (T3) und sank zum Zeitpunkt T4 auf  $8,26 \pm 3,53$  (siehe Tabelle 26).

Zu Beginn der Prolimmun-Studie startete die Interventionsgruppe Chemotherapie mit einem Mittelwert von  $9,67 \pm 3,46$ . Danach wurde ein Mittelwert von  $7,33 \pm 3,78$  zu T1 ermittelt, dieser stieg wieder an, und zwar auf  $9,0 \pm 6,61$  (T2). Nach 12 Monaten (T3) wurde ein Mittelwert von  $7,50 \pm 3,54$  gemessen, welcher nach weiteren 6 Monaten (T4) anstieg auf  $10,00 \pm 7,07$ .

Tabelle 26: Intragruppenvergleich in der reduzierten Aktivität in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
Reduzierte Aktivität	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	9,67 ± 3,46	vs.	T1	7,33 ± 3,78	<i>p=0,23</i>
					T2	9,00 ± 3,61	<i>p=0,18</i>
					T3	7,50 ± 3,54	<i>p=0,18</i>
					T4	10,00 ± 7,07	<i>p=0,66</i>
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	10,29 ± 3,92	vs.	T1	8,40 ± 3,33	<i>p=0,09</i>
					T2	8,10 ± 4,10	<i>p=0,17</i>
					T3	8,26 ± 3,53	<b><i>p&lt;0,001</i></b>
					T4	8,26 ± 3,53	<b><i>p&lt;0,001</i></b>

Beim Durchführen des Wilcoxon-Tests wurde kein signifikanter Unterschied in der IG HT zwischen den Zeitpunkten T0 und T1 ( $p=0,09$ ), T0 und T2 ( $p=0,17$ ) festgestellt. Bei den Zeitpunkten T0 und T3 ( $p<0,001$ ), sowie T0 und T4 ( $p<0,001$ ) kann man von einer Signifikanz sprechen.

In der IG CT lag der ermittelte p-Wert über dem Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  und somit ließ sich kein Unterschied zwischen den Zeitpunkten T1 ( $p=0,23$ ), T2 ( $p=0,18$ ), T3 ( $p=0,18$ ) bis T4 ( $p=0,66$ ) darstellen.

Auch der Friedman-Test fiel sowohl für die IG HT (Chi-Quadrat (4): 1,96;  $p=0,74$ ;  $n=12$ ) als auch für die IG CT (Chi-Quadrat (4): 4,00;  $p=0,41$ ;  $n=2$ ) nicht signifikant aus. Beim Post-hoc-Test wurde wieder die Nullhypothese beibehalten.

Tabelle 27: Intergruppenvergleich in der reduzierten Aktivität zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
Reduzierte Aktivität	T0	<i>p=0,73</i>	
	T1	<i>p=0,5</i>	
	T2	<i>p=0,46</i>	
	T3	<i>p=0,86</i>	
	T4	<i>p=0,26</i>	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 27) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der reduzierten Aktivitätsskala zu allen Zeitpunkten zwischen beiden Interventionsgruppen gab.

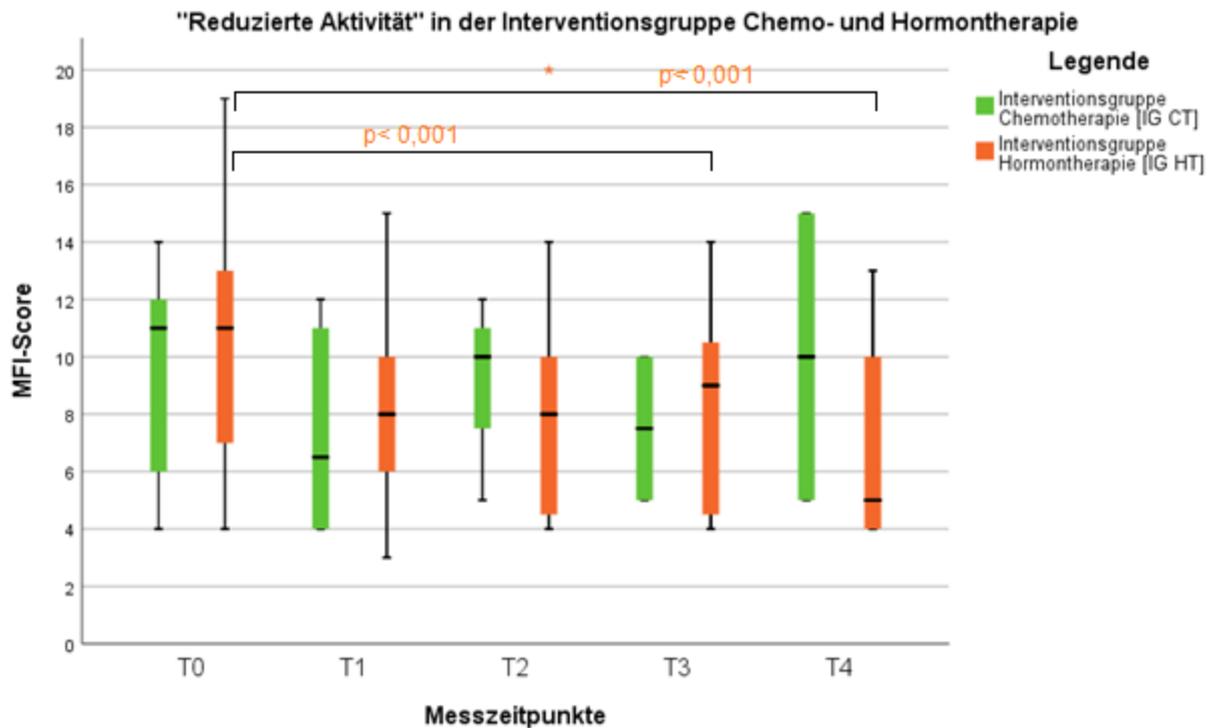


Abbildung 29: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; die signifikanten p-Werte bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 29 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ als Boxplot. Es lag eine größere Spannweite in der IG HT im Vergleich zur IG CT zu allen Zeitpunkten vor, wobei sich dieser Wertebereich zwischen den einzelnen Messpunkten verringert. Der Median von der IG HT sank von einem Punktwert von 11 bei T0 auf einen Punktwert von 5 zum Zeitpunkt T4.

Die Spannweite in der IG CT war am höchsten zum Zeitpunkt T0. Diese verringerte sich, wobei die Varianz sich erhöhte. Folglich lagen zum 2. Follow-Up 100% der Daten in diesem Wertebereich.

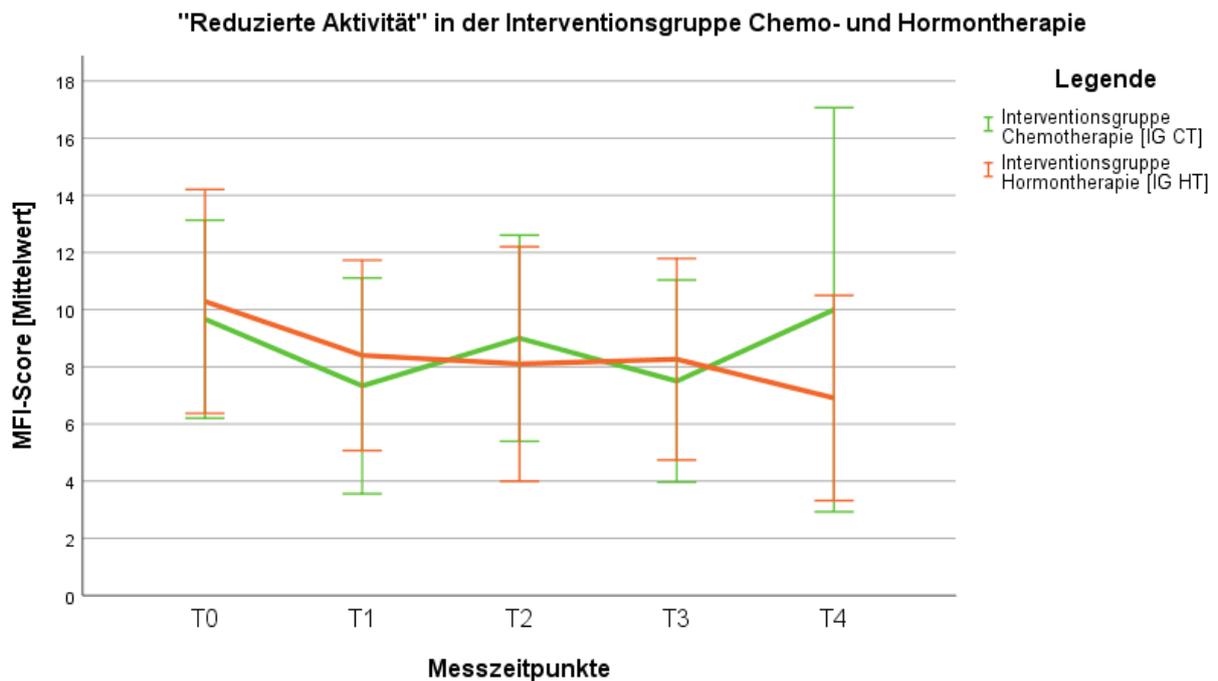


Abbildung 30: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 30 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“. Im Liniendiagramm der Hormontherapie-Gruppe zeigt sich von T0 auf T1 eine Abnahme der mittleren Punktzahl im MFI-Score der „reduzierten Aktivität“. Die Symptomatik blieb von T2 bis T3 weitestgehend konstant um sich zu T4 leicht zu reduzieren.

In der Chemotherapie-Gruppe nahm der Mittelwert von T0 zu T1 ab. Anschließend nahm dieser wieder zu. Bei T3 war wieder eine Reduktion erkennbar, wobei der Mittelwert zu T4 sich wieder erhöhte.

#### 4.1.1.5 Reduzierte Motivation

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

Die Interventionsgruppe gab bei der reduzierten Motivation einen Mittelwert von  $8,06 \pm 3,03$  zum Beginn der Studie (T0) an. Dieser Score fiel auf  $7,39 \pm 2,66$  zu T1 und  $6,78 \pm 2,81$  zu T2. Ein leichter Anstieg war beim 1. Follow-Up zu verzeichnen ( $7,00 \pm 2,79$ ), welcher im Anschluss wieder auf  $6,31 \pm 3,40$  zu T4 absank (siehe Tabelle 28).

Zum Zeitpunkt T0 ließ sich ein Fatigue-Score von  $7,93 \pm 1,98$  in der Kontrollgruppe ermitteln. Dieser stieg leicht an auf  $8,25 \pm 2,55$  zu T1, um danach abzufallen auf  $7,00 \pm 2,58$  (T2). Nach dem 12. Monat (T3) zeigte sich ein leichter Rückgang der Symptomatik ( $7,00 \pm 1,00$ ), dieser stieg im Laufe der folgenden sechs Monate (T4) wieder auf  $8,67 \pm 3,79$  an.

Tabelle 28: Intragruppenvergleich in der reduzierten Motivation in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Reduzierte Motivation</b>	Interventionsgruppe	T0	8,06 ± 3,03	vs.	T1	7,39 ± 2,66	<i>p=0,73</i>
					T2	6,78 ± 2,81	<i>p=0,12</i>
					T3	7,00 ± 2,79	<i>p=0,16</i>
					T4	6,31 ± 3,40	<i>p=0,05</i>
	Kontrollgruppe	T0	7,93 ± 1,98	vs.	T1	8,25 ± 2,55	<i>p=0,24</i>
					T2	7,00 ± 2,58	<i>p=0,53</i>
					T3	7,00 ± 1,00	<i>p=0,66</i>
					T4	8,67 ± 3,79	<i>p=0,79</i>

Bei der reduzierten Motivation wurde ebenfalls der Wilcoxon-Test in der Interventionsgruppe [T0/T1 ( $p= 0,73$ ), T0/T2 ( $p=0,12$ ), T0/T3 ( $p= 0,16$ ), T0/T4 ( $p= 0,05$ )] und Kontrollgruppe [T0/T1 ( $p= 0,24$ ), T0/T2 ( $p=0,53$ ), T0/T3 ( $p= 0,66$ ), T0/T4 ( $p= 0,79$ )] durchgeführt. Es lag keine Signifikanz vor.

Beim Friedman-Test hingegen zeigte sich eine Signifikanz in der Interventionsgruppe (Chi-Quadrat (4): 11,76;  $p= 0,02$ ;  $n= 13$ ). Im Anschluss wurde der Post-hoc-Test durchgeführt, um zu bestimmen, welche Messzeitpunkt sich signifikant unterscheiden.

Nachdem es zu den paarweisen Vergleichen der einzelnen Messzeitpunkte untereinander gekommen war, zeigte sich, dass anhand der korrigierten Werte von keiner Signifikanz ausgegangen werden konnte.

Das Ergebnis des Friedman-Tests von der Kontrollgruppe war nicht signifikant (Chi-Quadrat (4): 5,47;  $p= 0,24$ ;  $n= 2$ ).

Tabelle 29: Intergruppenvergleich in der reduzierten Motivation zwischen Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Reduzierte Motivation</b>	T0	$p= 0,92$	
	T1	$p= 0,4$	
	T2	$p= 0,58$	
	T3	$p= 0,86$	
	T4	$p= 0,13$	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 29) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der allgemeinen Fatigue in den Interventions- und Kontrollgruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten T0 bis T4 gab.

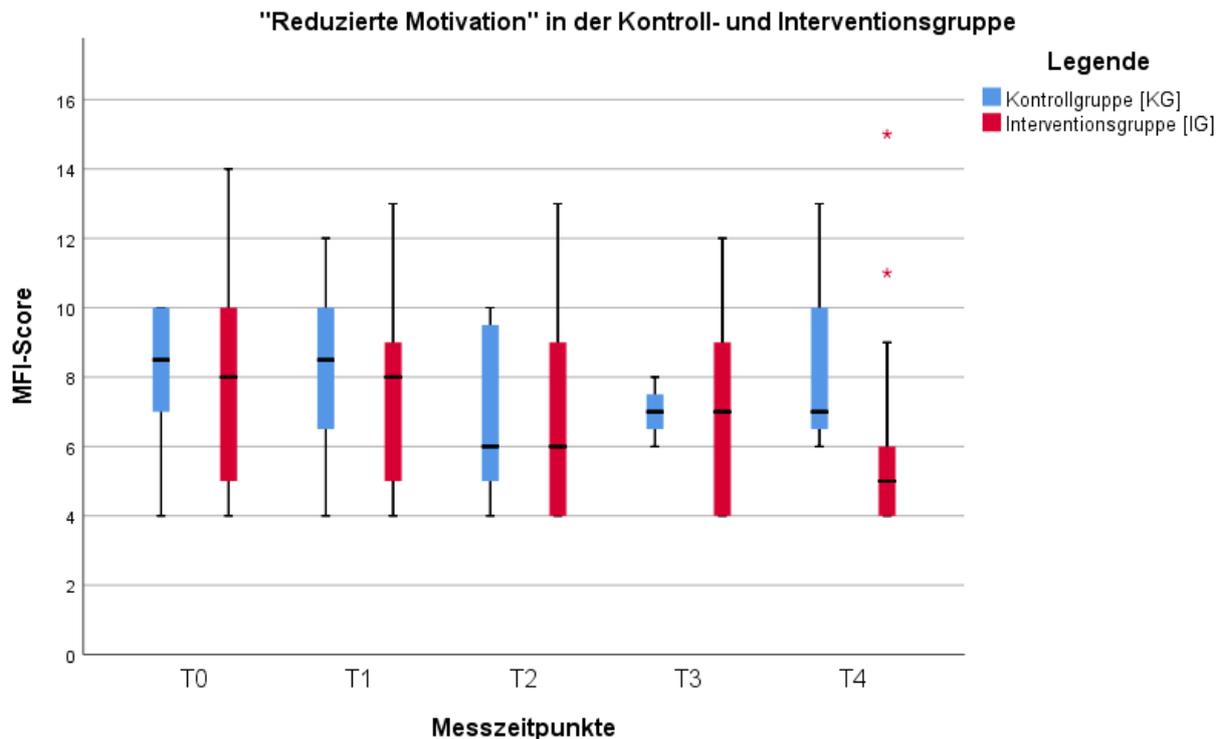


Abbildung 31: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 31 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ in der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot. Die Varianzen in der IG waren annähernd konstant und bis zum 2. Follow-Up größer im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch die Spannweite war höher als in der Kontrollgruppe bis zu T4.

Der Median der Kontrollgruppe war zu fast allen Zeitpunkten größer als in der Trainingsgruppe. Bis zu T2 nahm der Interquartilsabstand zu. Dieser zeigte beim 1. Follow-Up einen reduzierten Wertebereich, woraufhin dieser zum 2. Follow-Up wieder stark anstieg.

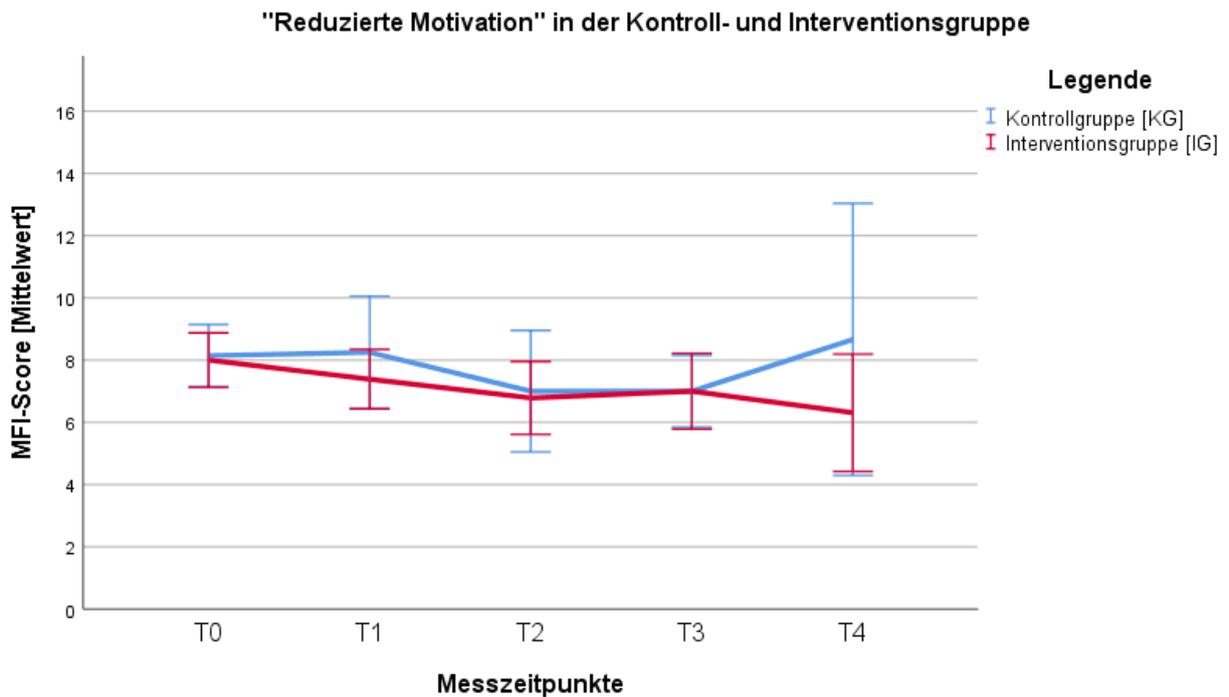


Abbildung 32: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 32 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Motivation“. In der Interventionsgruppe nahm die mittlere Fatigue-Symptomatik in der „reduzierten Motivation“-Subskala von T0 bis T2 kontinuierlich leicht ab. Zum 1. Follow-Up zeigte sich eine geringe Zunahme, um sich zu T4 wieder zu verringern. In der Kontrollgruppe nahm der mittlere MFI-Score zu T1 leicht zu, wobei dieser bei T2 und T3 wieder gesunken ist. Einen höheren Mittelwert im Vergleich zur Baseline erreicht die Kontrollgruppe zum 2. Follow-Up.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Zu T0 betrug der Score für die reduzierte Motivation in der IG HT  $8,21 \pm 3,03$ . Dieser Wert fiel von T1 ( $7,72 \pm 2,59$ ) auf T2 ( $6,45 \pm 2,46$ ). Lediglich beim 1. Follow-Up (T3) zeigte sich ein Anstieg des Fatigue-Scores auf  $6,95 \pm 2,93$ , um anschließend wieder auf  $5,73 \pm 2,33$  zum Zeitpunkt T4 abzufallen (siehe Tabelle 30).

Die IG CT startete mit einem Fatigue-Score zum Zeitpunkt T0 ( $7,44 \pm 3,13$ ). Dieser Wert fiel ebenfalls nach 3 Monaten (T1) auf  $6,00 \pm 2,76$  und stieg daraufhin an auf  $9,00 \pm 4,58$  (T2). Am Zeitpunkt T3 zeigte sich ein Rückgang ( $7,50 \pm 0,71$ ), welcher dann wieder zunahm zum 2. Follow-Up ( $9,50 \pm 7,78$ ).

Tabelle 30: Intragruppenvergleich in der reduzierten Motivation in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben

		Intragruppenvergleich					
<b>Reduzierte Motivation</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	7,44 ± 3,13	vs.	T1	6,00 ± 2,76	<i>p=0,48</i>
					T2	9,00 ± 4,58	<i>p=0,29</i>
					T3	7,50 ± 0,71	<i>p=1,00</i>
					T4	6,31 ± 3,40	<i>p=0,66</i>
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	8,21 ± 3,03	vs.	T1	7,72 ± 2,59	<i>p=0,96</i>
					T2	6,45 ± 2,46	<i>p=0,06</i>
					T3	6,95 ± 2,93	<i>p=0,15</i>
					T4	5,73 ± 2,33	<b><i>p=0,01</i></b>

Im Rahmen des Wilcoxon-Tests in der IG HT war auch hier keine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Zeitpunkten [T0/T1 (p= 0,96), T0/T2 (p= 0,06), T0/T3 (p= 0,15)] erkennbar, außer bei T0 zu T4 (p= 0,01).

Dem schloss sich der Wilcoxon-Test bei der reduzierten Motivation in der IG CT an [T0/T1 (p= 0,48), T0/T2 (p= 0,29), T0/T3 (p= 1,00), T0/T4 (p= 0,66)].

Der Friedman-Test in der IG HT hingegen zeigte eine Signifikanz (Chi-Quadrat (4): 15,68; p= 0,003; n= 11). Daraufhin wurde der Post-hoc-Test durchgeführt, welcher die Nullhypothese verwarf und bei der mehrfachen Analyse mit paarweisen Vergleichen allerdings zu dem Schluss kam, dass sich durch die Bonferroni-Korrektur die Werte nicht signifikant unterschieden.

In der IG CT lag keine Signifikanz vor [Chi-Quadrat (4): 0,800; p= 0,94; n= 2].

Tabelle 31: Intergruppenvergleich in der reduzierten Motivation zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
<b>Reduzierte Motivation</b>	T0	p= 0,57	
	T1	p= 0,17	
	T2	p= 0,24	
	T3	p= 0,72	
	T4	p= 0,60	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 31) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der reduzierten Motivationsskala zu allen Zeitpunkten zwischen beiden Interventionsgruppen gab.

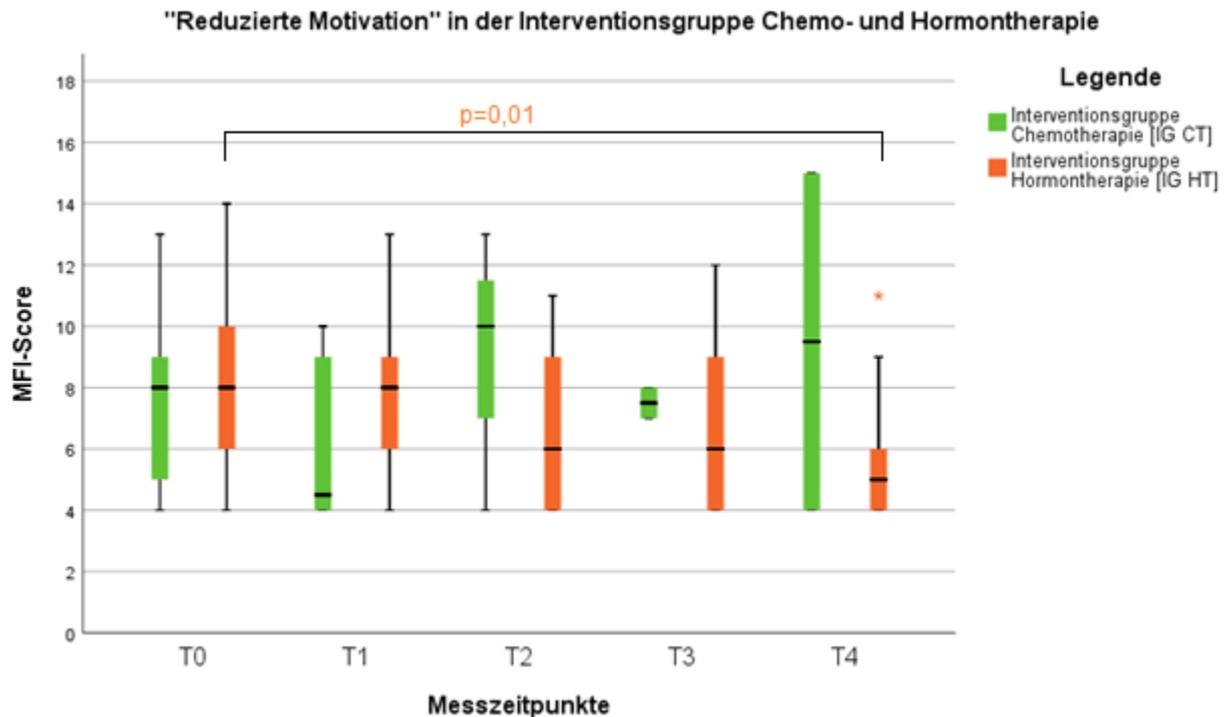


Abbildung 33: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; der signifikante p-Wert bildet jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 33 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie als Boxplot. Es lag eine hohe Spannweite in den Werten der Interventionsgruppe Hormontherapie zur Baseline vor. Diese reduzierte sich im Laufe der Studie, wobei sie allerdings größer war als in der Interventionsgruppe Chemotherapie.

Der Medianwert in der Interventionsgruppe Hormontherapie entsprach dem der Interventionsgruppe Chemotherapie zu Beginn der Bewegungstherapie. Zum Zeitpunkt T1 lag der Zentralwert in der Interventionsgruppe Hormontherapie höher, wobei nach weiteren drei Monaten wieder eine Reduktion erkennbar war. Am 1. Follow-Up überstieg der Median in der Interventionsgruppe Hormontherapie den der Interventionsgruppe Chemotherapie, um sich zu T4 deutlich zu verringern.

Die Varianz in der Interventionsgruppe Chemotherapie war sehr variabel, so erreichte sie zu T2 den geringsten Abstand, um dann zu T4 einen breiten Wertebereich zu demonstrieren.

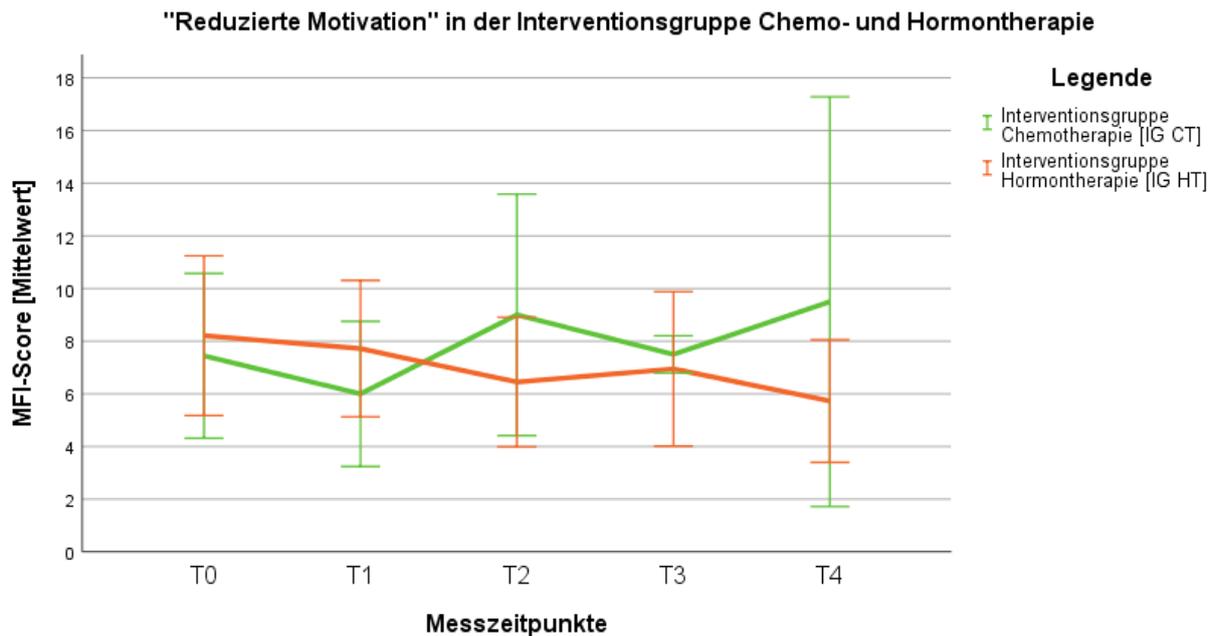


Abbildung 34: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 34 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierten Motivation“. Der mittlere Fatigue-Score in der Chemotherapie-Gruppe sank nach der dreimonatigen bewegungstherapeutischen Einheit ab, wobei dieser nach den weiteren drei Monaten wieder zunahm. Zum 1. Follow-Up zeigte sich eine leichte Reduktion, wobei diese zu T4 wieder anstieg. In der Hormontherapie-Gruppe kam es zu einer Reduktion des mittleren MFI-Scores in der „reduzierten Motivation“-Subskala von T0 bis T2. Ein leichter Anstieg war zum 1. Follow-Up erkennbar, welcher aber zu T4 wieder abnahm.

#### 4.1.2 EORTC QLQ C30 (Symptomskala Fatigue)

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

In der Interventionsgruppe lag der Mittelwert zum Zeitpunkt T0 bei  $27,14 \pm 22,65$  und sank auf  $19,34 \pm 16,46$  zu T1 ab. Am Messzeitpunkt T2 wurde wieder ein Anstieg der Fatigue-Symptomatik beobachtet ( $23,13 \pm 26,59$ ), um dann weiter über T3 ( $16,65 \pm 15,90$ ) nach T4 ( $12,03 \pm 17,36$ ) abzufallen (siehe Tabelle 32).

Die Kontrollgruppe startete mit einem Mittelwert von  $42,82 \pm 24,20$ . Dieser Wert sank nach drei Monaten auf  $28,86 \pm 25,55$  (T1). Ab diesem Zeitpunkt stieg der Fatigue-Score wieder an: zuerst auf  $37,74 \pm 27,86$  (T2), dann blieb dieser konstant auf  $37,00 \pm 23,11$  (T3) und fiel dann auf  $33,30 \pm 0,00$  (T4).

Tabelle 32: Intragruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Fatigue-Symptomskala</b>	Interventionsgruppe	T0	27,14 ± 22,65	vs.	T1	19,34 ± 16,46	<b>p=0,55</b>
					T2	23,13 ± 26,59	p=0,66
					T3	16,65 ± 15,90	p=0,35
					T4	12,03 ± 17,36	p=0,73
	Kontrollgruppe	T0	42,82 ± 24,20	vs.	T1	28,86 ± 25,55	<b>p=0,21</b>
					T2	37,74 ± 27,86	p=0,91
					T3	37,00 ± 23,11	p=0,18
					T4	33,30 ± 0,00	p=0,16

Beim nichtparametrischen Wilcoxon-Test zeigten sich in der Interventionsgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten [p= 0,55 (T0/T1); p= 0,66 (T0/T2); p= 0,35 (T0/T3); p= 0,73 (T0/T4)] (siehe Tabelle 32). Auch in der Kontrollgruppe war keine Signifikanz erkennbar: T0/T1 (p= 0,21), T0/T2 (p= 0,91), T0/T3 (p= 0,18) und T0/T4 (p= 0,16).

Auch beim anschließenden Friedman-Test war kein signifikanter Unterschied auffindbar weder in der Interventions-(Chi-Quadrat (4): 1,02; p= 0,91; n=12) noch in der Kontrollgruppe (Chi-Quadrat (4): 7,08; p= 0,13; n=2).

Tabelle 33: Intergruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Fatigue-Symptomskala</b>	T0	<b>p= 0,02</b>	
	T1	p= 0,27	
	T2	p= 0,19	
	T3	p= 0,06	
	T4	p= 0,08	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 33) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Fatigue-Symptomskala in den Interventions- und Kontrollgruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten T0 bis T4 gab.

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs zeigten, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Fatigue-Symptomskala zum Zeitpunkt T4 zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gab (p=0,02). Die Fatigue-Symptomskala wies

zu allen restlichen Messzeitpunkten im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

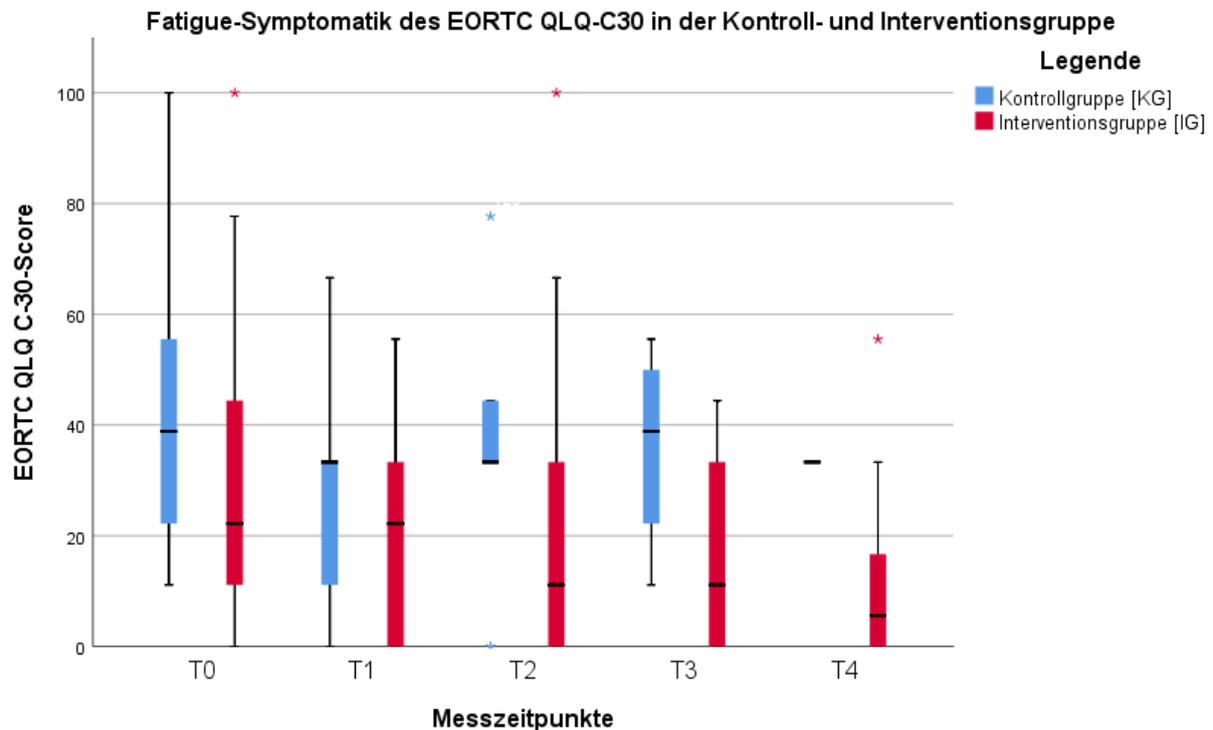


Abbildung 35: Boxplots anhand der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 35 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der EORTC QLQ C30-Symptomskala Fatigue in der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot. Die Kontrollgruppe startet mit einer sehr großen Spannweite im Vergleich zur Interventionsgruppe. Diese nahm im Laufe der Studie bis zum Zeitpunkt T4 ab bis zum 2. Follow-Up nur noch der Zentralwert erkennbar war.

Zur Baseline lag das untere Quartil der Interventionsgruppe höher als in den darauffolgenden Messzeitpunkten. Bei T1 bis T4 entsprach der kleinste Datenwert dem Fatigue-Score von null Punkten. Der Median der Interventionsgruppe war überdies kleiner als in der Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten.

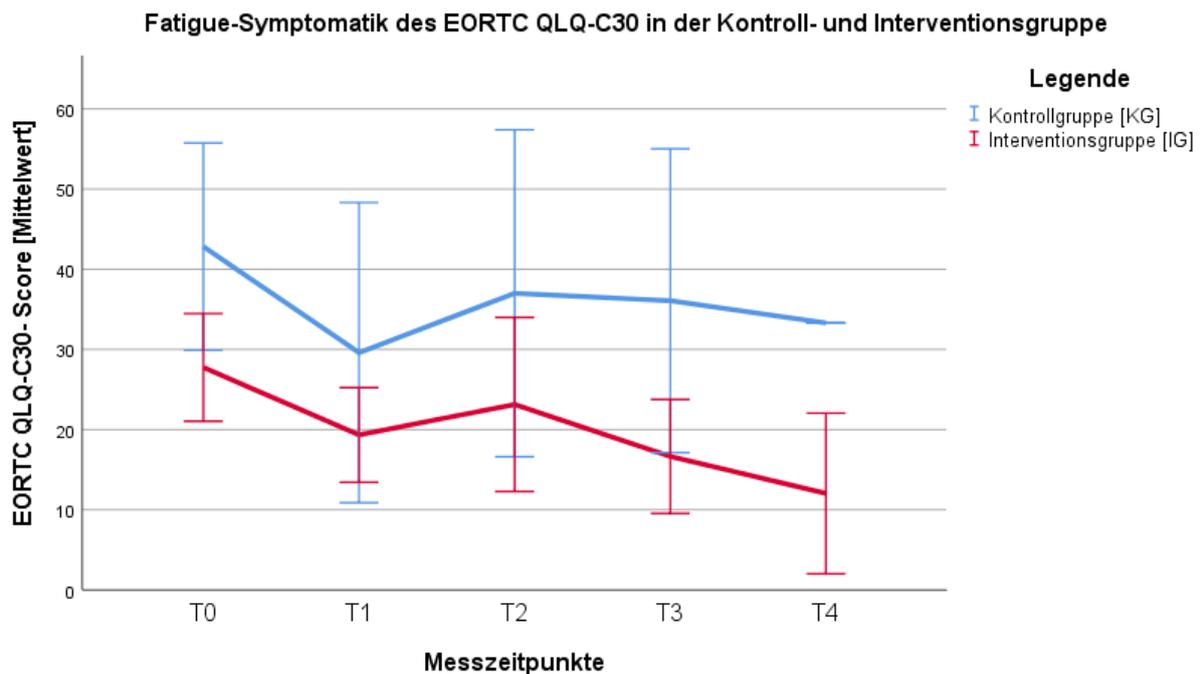


Abbildung 36: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intergruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 36 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte der EORTC QLQ C30-Symptomskala Fatigue. Die Kontrollgruppe wies einen höheren Mittelwert im EORTC QLQ-C30-Fragebogen in der Fatigue-Subskala zur Baseline auf als die Interventionsgruppe. In der Interventionsgruppe nahm der Mittelwert zu T1 leicht ab, ehe dieser zu T2 wieder leicht anstieg. Ab T2 kam es zu einer Reduktion der mittleren Fatigue-Symptomatik.

In der Kontrollgruppe nahm die mittlere Fatigue-Symptomatik deutlich zu T1 ab. Bei T2 zeigte sich eine Erhöhung des Mittelwertes, wobei dieser zu T4 wieder geringfügig sank.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Der Mittelwert der IG HT fiel ausgehend von  $25,50 \pm 23,68$  zu T0, auf  $18,65 \pm 17,17$  (T1), blieb während der Bewegungstherapie konstant auf  $18,32 \pm 24,52$  (T2) und fiel weiter auf  $14,80 \pm 15,23$  (T3) und  $12,11 \pm 18,21$  zum Zeitpunkt T4.

Zu Beginn der Prolimmun-Studie startete die IG CT mit einem Mittelwert von  $34,69 \pm 16,18$ . Zu T1 wurde ein Mittelwert von  $22,2 \pm 14,4$  ermittelt, dieser stieg wieder an, und zwar auf  $47,18 \pm 26,23$  (T2). Nach 12 Monaten (T3) wurde ein Mittelwert von  $33,3 \pm 15,7$  gemessen. Nach weiteren 6 Monaten (T4) befand sich nur noch ein Proband in der IG CT, wodurch der Mittelwert und die Standardabweichung nicht angegeben werden konnten (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Intragruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwerte und Standardabweichung zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Fatigue-Symptomskala</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	34,69 ± 16,18	vs.	T1	22,20 ± 14,04	<i>p=0,27</i>
					T2	47,18 ± 26,23	<i>p=0,32</i>
					T3	33,30 ± 15,7	<i>p=0,66</i>
					T4	-	-
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	25,50 ± 23,68	vs.	T1	18,65 ± 17,17	<i>p=0,98</i>
					T2	18,32 ± 24,52	<i>p=0,93</i>
					T3	14,80 ± 15,23	<i>p=0,44</i>
					T4	12,11 ± 18,21	<i>p=0,73</i>

Beim Durchführen des Wilcoxon-Tests in der IG HT waren auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten im Rahmen der Fatigue-Symptomatik messbar [T0/T1 ( $p=0,98$ ), T0/T2 ( $p=0,93$ ), T0/T3 ( $p=0,44$ ), T0/T4 ( $p=0,73$ )].

Zur Teststatistik in der IG CT ist zu sagen, dass das Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  zu den verschiedenen Zeitpunkten überschritten wurde: T0/T1 ( $p=0,27$ ), T0/T2 ( $p=0,32$ ) und T0/T3 ( $p=0,66$ ).

In der Zusammenfassung der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Ränge nach Friedman konnte sowohl in der IG HT (Chi-Quadrat (4): 0,46;  $p=0,98$ ;  $n=11$ ), als auch in der IG CT (Chi-Quadrat (4): 4,00;  $p=0,41$ ;  $n=1$ ) keine Mehrfachvergleiche durchgeführt werden, da der Gesamttest das Beibehalten der Nullhypothese ergeben hat, folglich besteht kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 35: Intergruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
<b>Fatigue-Symptomatik</b>	T0	$p=0,15$	
	T1	$p=0,52$	
	T2	<b><math>p=0,03</math></b>	
	T3	$p=0,14$	
	T4	$p=0,64$	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 35) zeigten, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Fatigue-Symptomatik zum Zeitpunkt T1 ( $p=0,03$ ) zwischen beiden Interventionsgruppen gab. Zu den übrigen Messzeitpunkten lag keine Signifikanz vor.

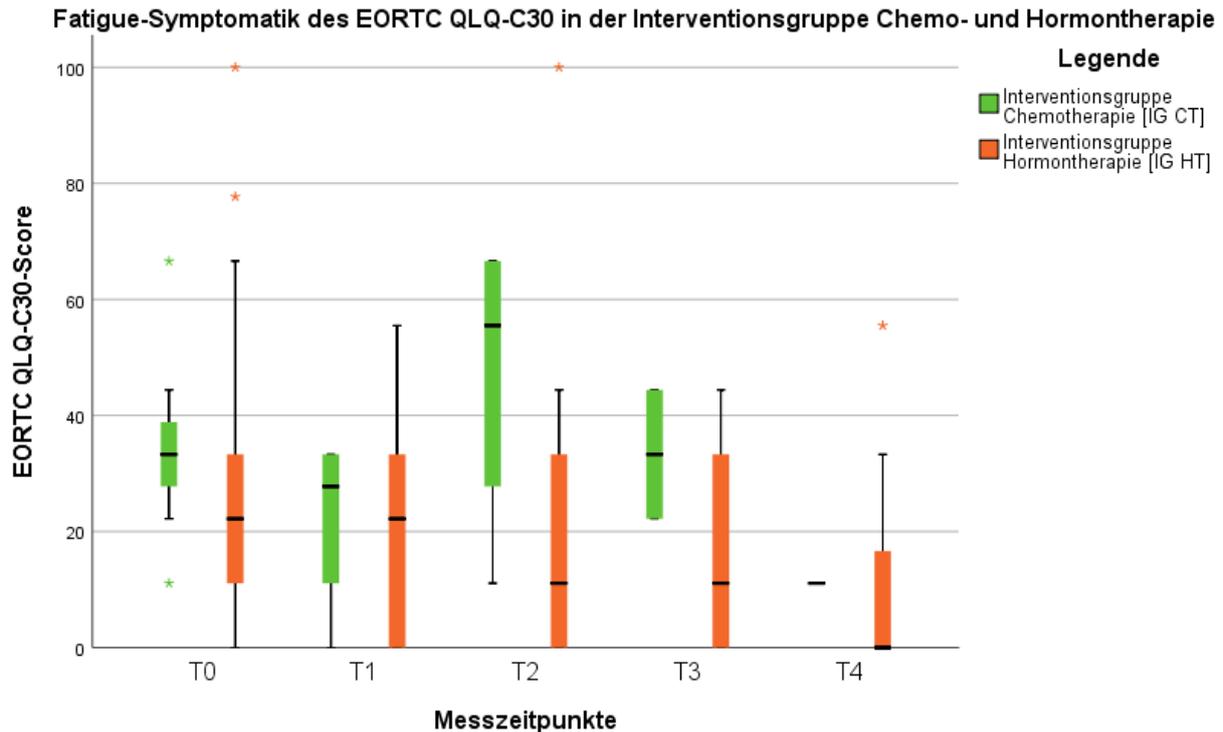


Abbildung 37: Boxplots anhand der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 37 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Fatigue in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie als Boxplot. Es lag eine hohe Spannweite in der Interventionsgruppe Hormontherapie zur Baseline vor, welche im Laufe der Studie abnahm. Die Varianz in der Interventionsgruppe Hormontherapie bleibt weitestgehend konstant. Der Medianwert der Interventionsgruppe Hormontherapie lag zu allen Zeitpunkten unterhalb des Zentralwertes der Interventionsgruppe Chemotherapie. Sowohl der Interquartilsbereich als auch die Spannweite in der Interventionsgruppe Chemotherapie waren während der Baseline am geringsten. Vor allem die Varianz nahm bis T2 deutlich zu.

### Fatigue-Symptomatik des EORTC QLQ-C30 in der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

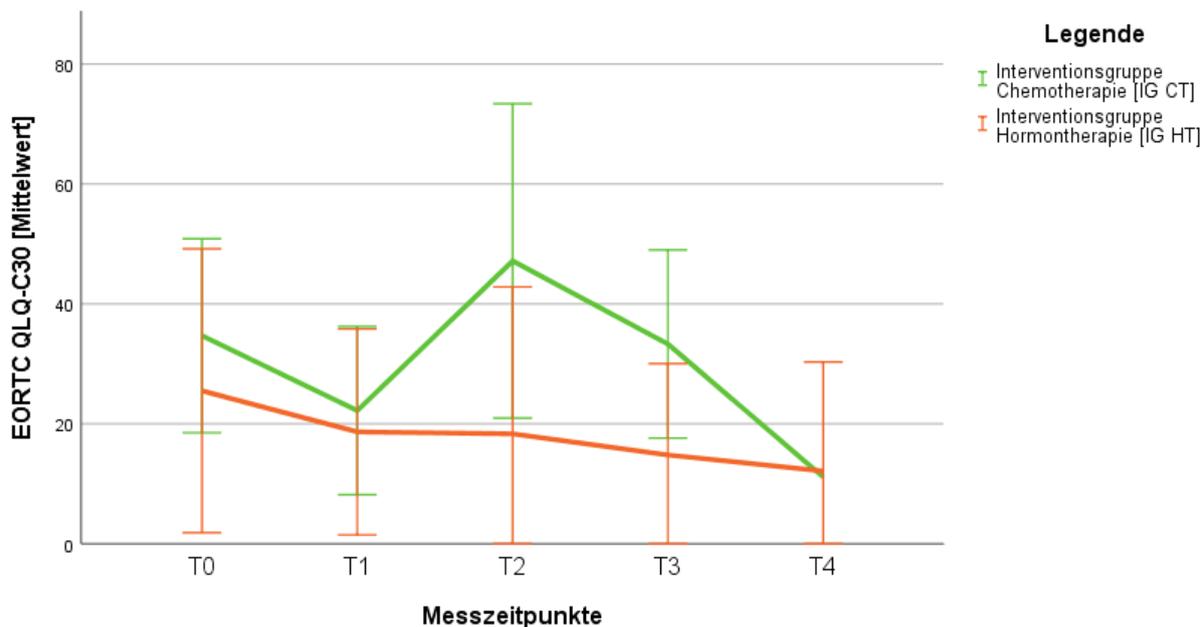


Abbildung 38: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 38 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Fatigue. Während der Mittelwert in der „Fatigue-Symptomatik“-Subskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens der Hormontherapie-Gruppe stetig abnahm, kam es in der Chemotherapie-Gruppe zu T1 zu einer deutlichen Reduktion der mittleren Fatigue-Symptomatik. Danach stieg der Mittelwert stark zu T2 an. Im Anschluss reduzierte sich die Symptomatik und folglich auch der Mittelwert wieder, um sogar zu T4 eine niedrigere Punktzahl zu erreichen als in der Hormontherapie-Gruppe.

#### 4.1.3 Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen

Der Freiburger Fragebogen umfasst die subjektive Perspektive der Patienten anhand ihres Aktivitätsverhaltens. Dabei wurde die Gesamtaktivität jedes einzelnen Probanden ermittelt.

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe

Zu T0 betrug die Gesamtaktivität in der Interventionsgruppe  $3.514,45 \pm 3.147,19$  kcal/Woche (siehe Tabelle 36). Dieser Wert stieg von T1 ( $4.591,47 \pm 2.783,19$  kcal/Woche) auf T2 ( $6.059,74 \pm 5.215,11$  kcal/Woche). Lediglich beim 1. Follow-Up (T3) zeigte sich ein Abfall der Gesamtaktivität auf  $5.661,25 \pm 7.292,36$  kcal/Woche, um anschließend wieder auf  $4.722,00 \pm 3.996,20$  kcal/Woche zum Zeitpunkt T4 anzusteigen.

Die Kontrollgruppe startete ebenfalls mit einer Gesamtaktivität von  $5.969,00 \pm 4.449,94$  kcal/Woche zum Zeitpunkt T0. Dieser Wert stieg nach 3 Monaten (T1) auf  $6.504,00 \pm 4.134,97$  kcal/Woche und sank anschließend wieder auf  $5.922,00 \pm 3.577,71$  kcal/Woche (T2). Am Zeitpunkt T3 zeigte sich ein Anstieg ( $10.582,67 \pm 8.439,93$  kcal/Woche), welcher zum Zeitpunkt T4 weiter stieg auf  $20.683,5 \pm 2.973,38$  kcal/Woche.

Tabelle 36: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen in der Interventions- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Gesamtaktivität der Freiburger Fragebögen [kcal/Woche]</b>	Interventionsgruppe	T0	3.514,45 ± 3.147,19	vs.	T1	4.591,47 ± 2.783,19	<b>p=0,01</b>
					T2	6.059,74 ± 5.215,11	<b>p=0,01</b>
					T3	5.661,25 ± 7292,36	p=0,38
					T4	4.722,00 ± 3.996,20	p=0,38
	Kontrollgruppe	T0	5.969,00 ± 4.449,94	vs.	T1	6.504,00 ± 4.134,97	p=0,4
					T2	5.922,00 ± 3.577,71	p=0,92
					T3	10.582,67 ± 8.439,93	p=1,00
					T4	20.683,5 ± 2.973,38	p=1,00

Im Wilcoxon-Test lagen signifikante Unterschiede in der Gesamtaktivität der Interventionsgruppe zwischen den Zeitpunkten T0/T1 ( $p=0,01$ ) und T0/T2 ( $p=0,01$ ) vor. Bei den anderen Messzeitpunkten T0/T3 ( $p=0,38$ ) und T0/T4 ( $p=0,31$ ) bestand keine Signifikanz.

Auch in der Kontrollgruppe war keine Signifikanz erkennbar [T0/T1 ( $p=0,4$ ), T0/T2 ( $p=0,92$ ), T0/T3 ( $p=1,00$ ), T0/T4 ( $p=1,00$ )].

Daraufhin wurde der Friedman-Test durchgeführt, welcher ergab, dass die Nullhypothese beibehalten werden musste. Folglich war keine Signifikanz weder in der Interventions- (Chi-Quadrate (4): 4,923;  $p=0,3$ ;  $n=13$ ) noch in der Kontrollgruppe (Chi-Quadrate (4): 4,000;  $p=0,41$ ;  $n=1$ ) messbar.

Tabelle 37: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	T0	<b>p= 0,01</b>	
	T1	p= 0,22	

<b>Gesamtaktivität der Freiburger Fragebögen</b>	T2	p= 0,51
	T3	p= 0,12
	T4	p= <b>0,03</b>

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 37) zeigten, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtaktivität der Freiburger Fragebögen zum Zeitpunkt T0 (p= 0,01) und T4 (p= 0,03) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gab. Die Gesamtaktivität der Freiburger Fragebögen wies zu allen restlichen Messzeitpunkte im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

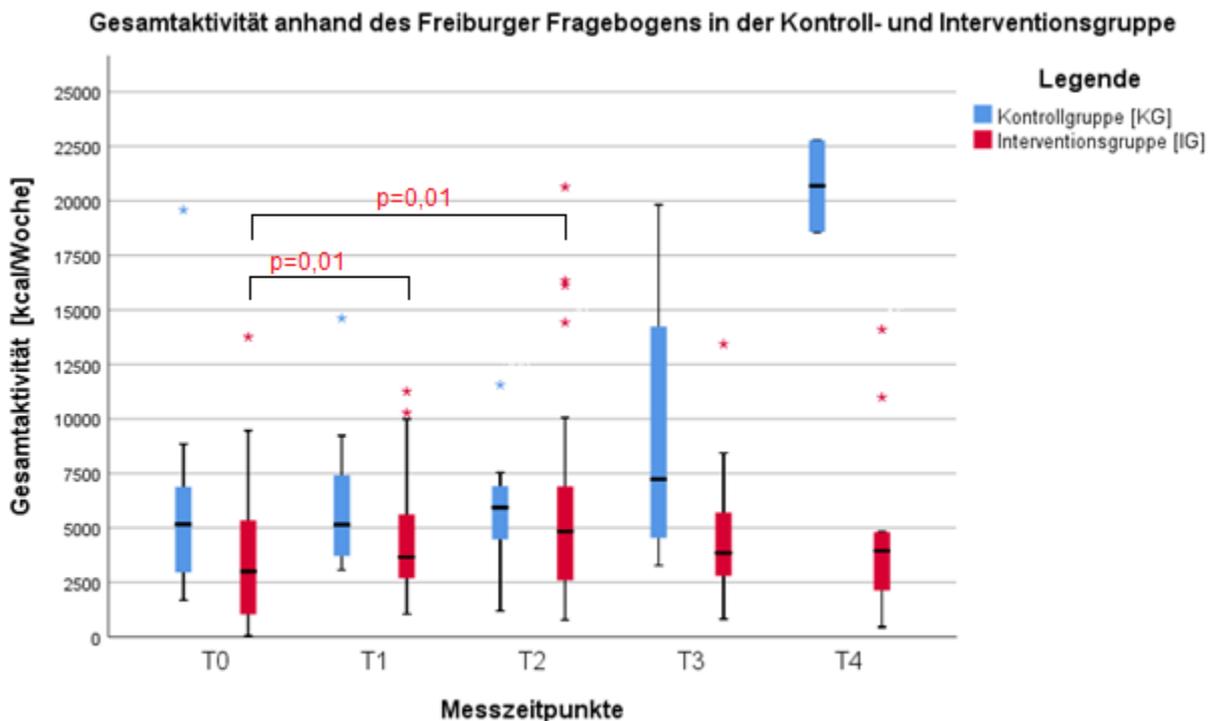


Abbildung 39: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; die signifikanten p-Werte bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 39 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen in der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot. Der Median in der Kontrollgruppe wies zu allen Zeitpunkten einen höheren Wert auf als in der Interventionsgruppe. Zudem nahm sowohl der Interquartilsbereich als auch die Spannweite von der Baseline bis T3 deutlich zu.

Der Interquartilsabstand in der Interventionsgruppe war annähernd konstant, wobei die Spannweite sich verringerte. Überdies lagen viele Ausreißer in der IG und KG vor, welche über das Maximum hinausgingen.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Die Interventionsgruppe mit Hormontherapie hatte einen Mittelwert von  $3.900,16 \pm 3.277,80$  kcal/Woche zu Beginn der Studie (T0). Dieser Score stieg auf  $4.639,38 \pm$

2.988,19 kcal/Woche zu T1, um dann zu T2 weiter anzusteigen auf 6.231,22 ± 5.512,14 kcal/Woche. Ein leichter Abstieg war beim 1. Follow-Up (T3) zu verzeichnen (5.992,17 ± 7.608,52 kcal/Woche), welcher im Anschluss auf 5.079,60 ± 4.233,79 kcal/Woche abfiel (T4) (siehe Tabelle 38).

Zum Zeitpunkt T0 ließ sich eine Gesamtaktivität von 1.885,89 ± 1.889,77 kcal/Woche in der Interventionsgruppe mit Chemotherapie ermitteln. Dieser stieg auf 4.399,83 ± 1.948,85 kcal/Woche zu T1, um danach weiter anzusteigen auf 5.073,75 ± 3.372,61 kcal/Woche (T2). Nach dem 12. Monat (T3) zeigte sich ein Rückgang der Gesamtaktivität (2.683,00 ± 2.561,14 kcal/Woche) dieser erhöhte sich im Laufe der folgenden sechs Monate (T4) wieder auf 2.934,00 ± 2.582,35 kcal/Woche.

Tabelle 38: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität [kcal/Woche] anhand der Freiburger Fragebögen in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

Intragruppenvergleich							
<b>Gesamtaktivität der Freiburger Fragebögen [kcal/Woche]</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	1.885,89 ± 1.889,77	vs.	T1	4.399,83 ± 1.948,85	<b>p=0,03</b>
					T2	5.073,75 ± 3.372,61	p=0,7
					T3	2.683,00 ± 2.561,14	p=0,66
					T4	2.934,00 ± 2.582,35	p=0,66
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	3.900,16 ± 3.277,80	vs.	T1	4.639,38 ± 2.988,19	p=0,11
					T2	6.231,22 ± 5.512,14	p=0,05
					T3	5.992,17 ± 7.608,52	p=0,36
					T4	5.079,60 ± 4.233,79	p=0,24

Bei allen Vergleichen zwischen den Messzeitpunkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied [T0/T1 (p= 0,11), T0/T2 (p= 0,05), T0/T3 (p= 0,36), T0/T4 (p= 0,24)]. In der IG CT kam es zu einem signifikanten Unterschied im Zeitraum T0/T1 (p= 0,03). Bei allen anderen vergleichenden Messzeitpunkten wurde die Nullhypothese beibehalten [T0/T2 (p= 0,7), T0/T3 (p= 0,66), T0/T4 (p= 0,66)]. Auch die zweifaktorielle Varianzanalyse in der IG HT und in der IG CT ergaben die Nullhypothese (Chi-Quadrat (4): 2,88; p= 0,58; n=10 und Chi-Quadrat (4): 2,00; p= 0,74; n= 2).

Tabelle 39: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
<b>Gesamtaktivität der Freiburger Fragebögen</b>	T0	p= 0,07	
	T1	p= 0,8	
	T2	p= 0,95	
	T3	p= 0,53	
	T4	p= 0,52	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs (siehe Tabelle 39) zeigten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtaktivität der Freiburger Fragebögen zu den einzelnen Messzeitpunkten zwischen beiden Interventionsgruppen gab.

Gesamtaktivität anhand des Freiburger Fragebogens in der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

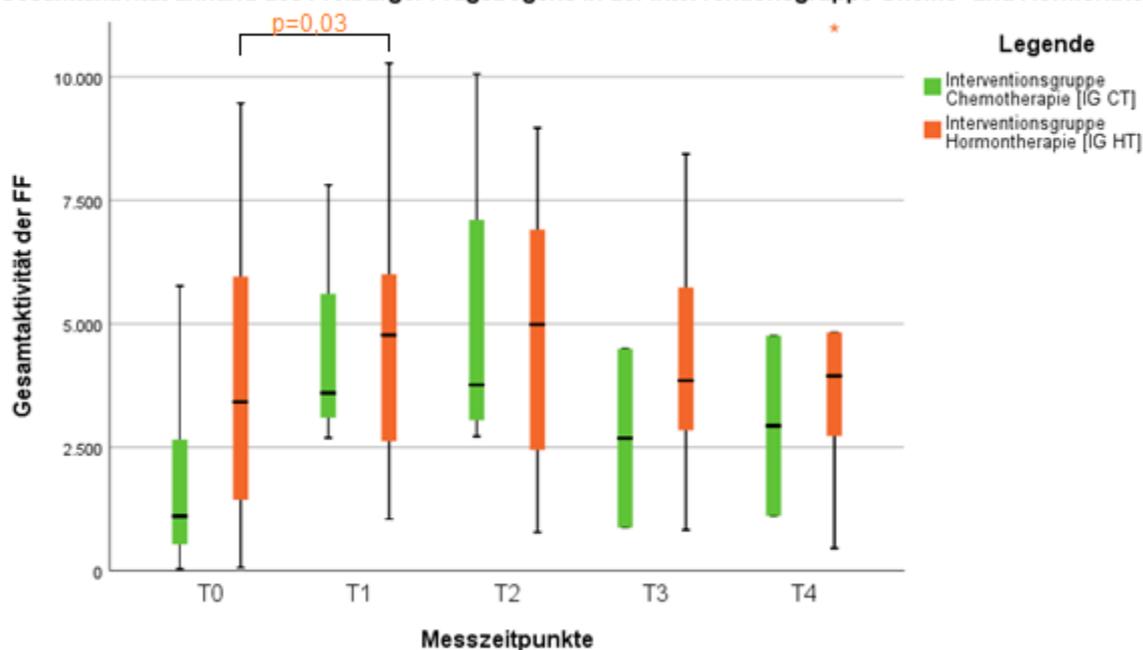


Abbildung 40: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; der signifikante p-Wert bildet jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 40 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie als Boxplot. Die Spannweite in der Interventionsgruppe Hormontherapie nahm von T0 bis T4 kontinuierlich zu. Auch der Median wies zu allen Messzeitpunkten einen höheren Wert auf im Vergleich zur Interventionsgruppe Chemotherapie. Vor allem zum Zeitpunkt T2 lagen viele Ausreißer in der Interventionsgruppe Hormontherapie vor.

Die Varianz in der Interventionsgruppe Chemotherapie stieg von der Baseline bis zu T2 und blieb über T3 und T4 konstant. Auch die Spannweite nahm bis zum Ende des sechsmonatigen Trainings zu.

#### 4.1.4 Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder

In Tabelle 40 ist erkennbar, dass von insgesamt 38 Patienten 94,7% der Probanden aus der Interventionsgruppe kamen und lediglich 5,3% aus der Kontrollgruppe. Im Laufe der Studie nahm dabei die Anzahl der Probanden, sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe ab. Es zeigte sich zum Zeitpunkt TIII (entspricht Woche 16), dass kein Proband in der KG und nur ein Proband in der IG CT die Sensewear-Bänder benutzte.

Dieser Zustand hatte Folgen für die Durchführung der nichtparametrischen Testverfahren.

*Tabelle 40: Anzahl der Probanden in den verschiedenen Studiengruppen zu den Zeitpunkten T1-T4 (relative Anzahl in Prozent)*

		<b>T I (Woche 1)</b>	<b>T II (Woche 8)</b>	<b>T III (Woche 16)</b>	<b>T IV (Woche 24)</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	IG	36 (94,7%)	22 (91,7%)	15 (100%)	4 (100%)
	IG CT	7 (19,4%)	3 (13,6%)	1 (6,7%)	-
	IG HT	29 (80,6%)	19 (86,4%)	14 (93,3%)	4 (100%)
	KG	2 (5,3%)	2 (8,3%)	-	-
	<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>24</b>	<b>15</b>	<b>4</b>

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Die Gesamtaktivität der Interventionsgruppe, gemessen in Kalorien pro Woche, war zu allen vier Zeitpunkten (T1-TIV) weitestgehend konstant (siehe Tabelle 41).

In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert des Messzeitpunkt T1 bei  $2.858,50 \pm 539,52$  kcal/Woche, dieser sank in Woche 8 auf  $2.533,00 \pm 608,11$  kcal/Woche. Aufgrund des fehlenden Patientenkollektivs konnten keine Aussagen zu den Zeitpunkten TIII und T IV gemacht werden.

Tabelle 41: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Gesamtaktivität der Sensewear-Bänder [kcal/Woche]</b>	Interventionsgruppe	TI	2.788,17 ± 612,73	vs.	TII	2.919,05 ± 535,88	<b>p=0,51</b>
					TIII	2.845,33 ± 410,70	<b>p=0,82</b>
					TIV	2.705,00 ± 178,04	<b>p=0,47</b>
	Kontrollgruppe	TI	2.858,50 ± 539,52	vs.	TII	2.533,00 ± 608,11	<b>p=0,66</b>
					TIII	-	-
					TIV	-	-

Beim Wilcoxon-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Interventionsgruppe zwischen den Zeitpunkten TI/TII ( $p=0,51$ ), TI/TIII ( $p=0,82$ ) und TI/TIV ( $p=0,47$ ). Auch in der Kontrollgruppe konnte keine Signifikanz festgestellt werden ( $p=0,66$ ), wobei lediglich die Messzeitpunkte TI (Woche 1) und TII (Woche 8) miteinander verglichen wurden. Die Nullhypothese, welche besagte, dass die Verteilung von der Gesamtaktivität über die Messzeitpunkte TI-TIV identisch waren, wurde in der Interventionsgruppe beibehalten (Chi-Quadrat (3): 3,900;  $p=0,27$ ;  $n=4$ ).

Tabelle 42: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Gesamtaktivität der Sensewear-Bänder</b>	TI	<b>p= 0,94</b>	
	TII	<b>p= 0,4</b>	
	TIII	-	
	TIV	-	

Die Gesamtaktivität der Sensewear-Bänder wies zu den ersten beiden Messzeitpunkte im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 42). Zu den Zeitpunkten TIII und TIV ließ sich aufgrund von fehlenden Daten der Mann-Whitney-U-Test nicht ausführen.

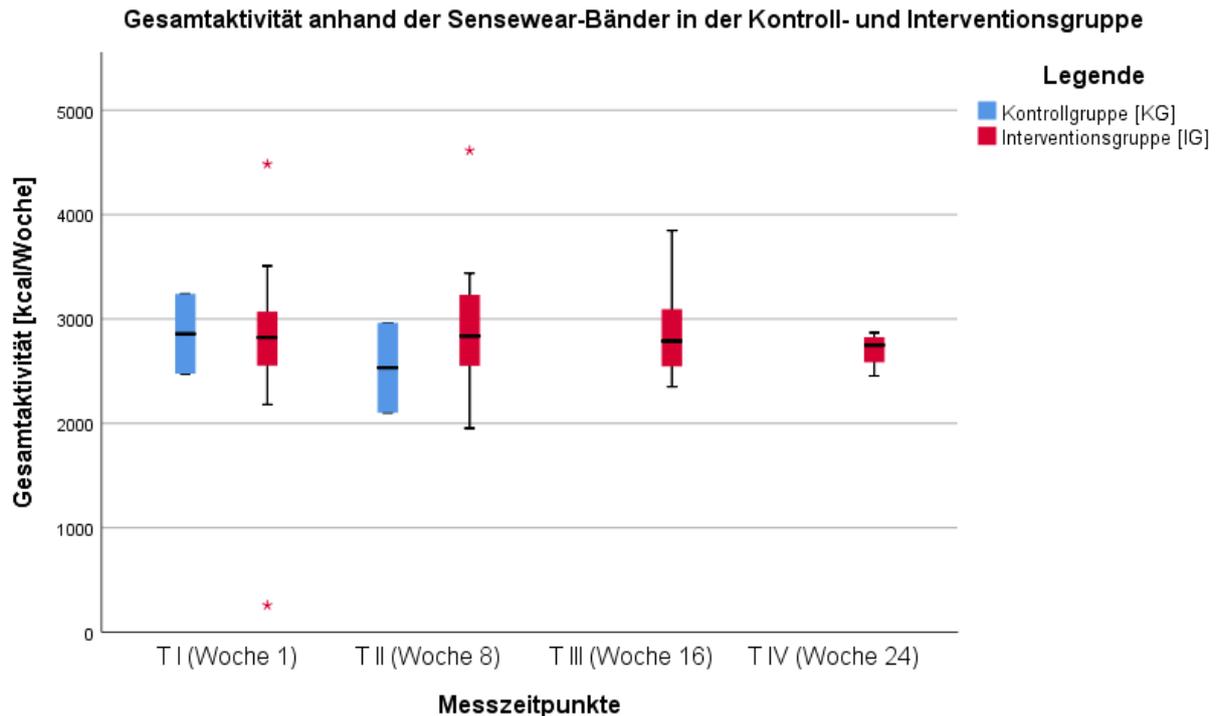


Abbildung 41: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T I-T IV. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 41 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder als Boxplot. In der 1. Woche war der Median der Kontrollgruppe geringfügig größer als in der Interventionsgruppe. Bereits zum Zeitpunkt T II in der 8. Woche lag der Median in der Interventionsgruppe höher. Auch die Spannweite war breiter bis zum Zeitpunkt T II. Nach der 8. Woche blieb der Median in der Trainingsgruppe weitestgehend konstant. Aufgrund fehlender Patientendaten in der Kontrollgruppe wurde kein Boxplot zu den Zeitpunkten T III und T IV abgebildet.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Auch in der Interventionsgruppe Hormontherapie blieb die gemessene Gesamtaktivität weitestgehend konstant an den Zeitpunkten T I-T IV (siehe Tabelle 43).

Der Mittelwert der Gesamtaktivität in der Interventionsgruppe Chemotherapie startete bei  $2.800,43 \pm 377,02$  kcal/Woche (T I) und sank beim Messzeitpunkt T II auf  $2.502,33 \pm 526,69$  kcal/Woche. Die Woche 16 und 24 konnten nicht erfasst werden, da keine Probanden zu diesen Zeitpunkten die Sensewear-Bänder verwendet haben.

Tabelle 43: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität [kcal/Woche] anhand der Sensewear-Bänder in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten TI-TIV; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Gesamtaktivität der Sensewear-Bänder [kcal/Woche]</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	TI	2.800,43 ± 377,02	vs.	TII	2.800,43 ± 377,02	<i>p=0,11</i>
					TIII	-	-
					TIV	-	-
	Interventionsgruppe Hormontherapie	TI	2.785,21 ± 662,41	vs.	TII	2.984,84 ± 520,28	<i>p=0,20</i>
					TIII	2.867,14 ± 417,10	<i>p=0,93</i>
					TIV	2.867,14 ± 417,10	<i>p=0,47</i>

In der Interventionsgruppe Hormontherapie zeigte sich keine Signifikanz im Wilcoxon-Test zwischen den vergleichenden Messzeitpunkten TI/II ( $p=0,2$ ), TI/TIII ( $p=0,93$ ) und TI/TIV ( $p=0,47$ ).

Auch in der Interventionsgruppe Chemotherapie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesamtaktivitäten TI und TII ( $p=0,11$ ) ermittelt.

Der Friedman-Test war nur in der Interventionsgruppe Hormontherapie durchführbar, wobei auch hier von keiner Signifikanz gesprochen werden kann (Chi-Quadrat (3): 3,900;  $p=0,27$ ;  $n=4$ ).

Tabelle 44: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Chemotherapie	Interventionsgruppe Hormontherapie
<b>Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder</b>	TI	<i>p=0,98</i>	
	TII	<i>p=0,19</i>	
	TIII	<i>p=0,36</i>	
	TIV	-	

Die Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder wies zu den Messzeitpunkten TI bis TIII im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 44). Zum Zeitpunkt TIV waren nicht genügend Daten zur Ausführung des Mann-Whitney-U-Tests vorhanden.

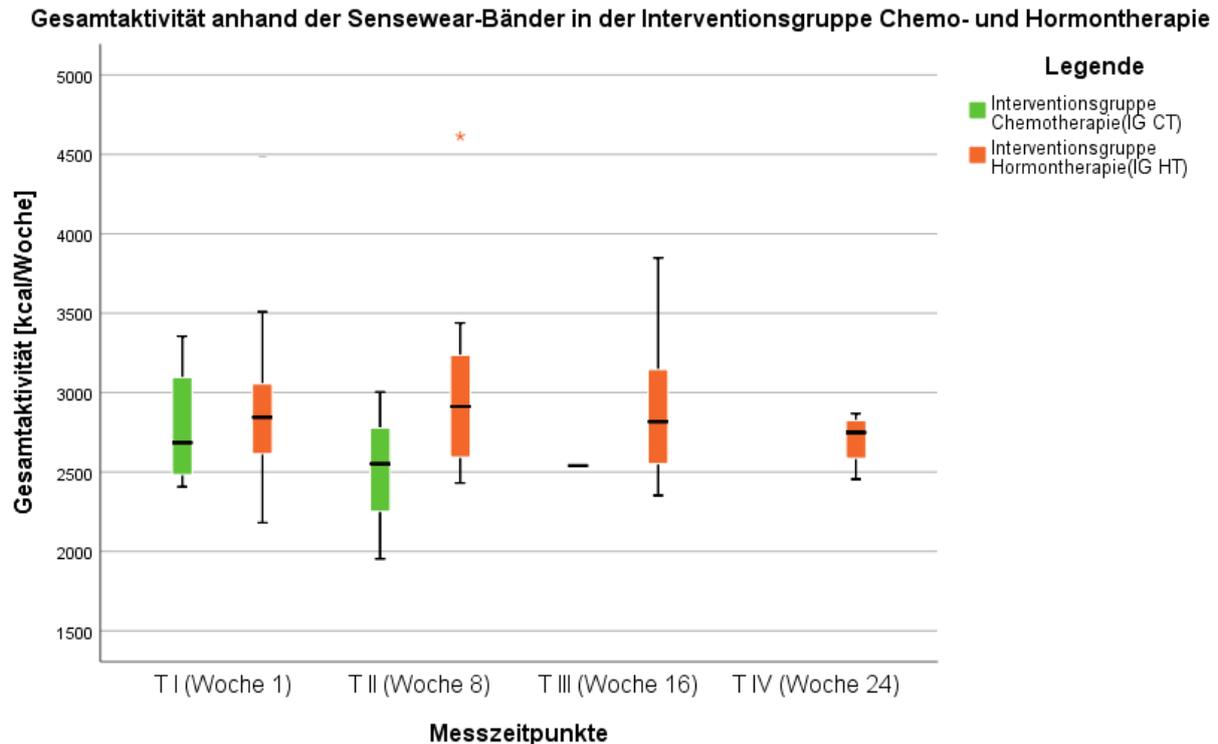


Abbildung 42: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T I-T IV. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 42 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie als Boxplot. Anhand der Boxplots ist zu erkennen, dass der Median in der Interventionsgruppe Hormontherapie bereits zu Beginn höher lag als in der Interventionsgruppe Chemotherapie. Auch die Spannweite war größer, wohingegen der Interquartilsbereich in der Interventionsgruppe Chemotherapie höher war. Der Median der Interventionsgruppe Hormontherapie blieb im Laufe der Wochen weitgehend konstant, während sich bereits der Zentralwert zum Zeitpunkt T II in der Interventionsgruppe Chemotherapie verringerte und zu T III konstant blieb bei einem Teilnehmer in der Gruppe Interventionsgruppe Chemotherapie.

Der Interquartilsabstand in der Interventionsgruppe Hormontherapie nahm bis zur 16. Woche zu, wobei zum letzten Messpunkt ein geringer Interquartilsabstand und Spannweite vorlag. Auch hier sind Ausreißer aus der Interventionsgruppe Hormontherapie dargestellt.

## 4.2 Ergebnisse der Ausdauerdiagnostik

Während des Stufentests auf dem Fahrradergometer wurden, verschiedene Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit (RQ, AÄ, VCO<sub>2</sub>, Laktat, VO<sub>2</sub>max, Wattzahl) gemessen. Für die Auswertung mithilfe der Korrelationsanalyse wurden nur die VO<sub>2</sub>max und die Wattzahl herangezogen.

#### 4.2.1 Maximale Wattleistung

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Im Durchschnitt wurden  $130,54 \pm 37,06$  Watt in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T0 auf dem Fahrradergometer gemessen. Nach den ersten drei Monaten der bewegungstherapeutischen Einheiten war eine Verbesserung der maximalen Arbeitsfähigkeit erkennbar ( $151,77 \pm 39,93$  Watt).

Auch nach weiteren drei Monaten der Trainingseinheiten zeigte sich ein Unterschied zur Baseline ( $151,67 \pm 40,15$  Watt). Zu T3 nahm die Wattleistung noch einmal zu um zum 2. Follow-Up auf  $150,50 \pm 47,86$  Watt abzusinken.

Zur Baseline startete die Kontrollgruppe mit einer höheren Wattleistung als die Interventionsgruppe ( $142,69 \pm 29,27$  Watt). Dieser Leistungsparameter nahm nach drei Monaten deutlich zu ( $156,43 \pm 40,49$  Watt). Anschließend fiel die maximale Arbeitsfähigkeit der Probanden von T2 bis T4 (siehe Tabelle 45).

*Tabelle 45: Intragruppenvergleich in der maximalen Wattzahl in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwert und Standardabweichung in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.*

		<b>Intragruppenvergleich</b>					
<b>Max. Wattzahl [Watt]</b>	Interventionsgruppe	T0	130,54 $\pm 37,06$	vs.	T1	151,77 $\pm 39,93$	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
					T2	151,67 $\pm 40,15$	$p = 0,05$
					T3	155,63 $\pm 45,13$	$p = 0,07$
					T4	150,50 $\pm 47,86$	$p = 0,59$
	Kontrollgruppe	T0	142,69 $\pm 29,27$	vs.	T1	156,43 $\pm 40,49$	$p = 0,13$
					T2	150,00 $\pm 36,74$	$p = 0,16$
					T3	131,25 $\pm 28,39$	$p = 1,00$
					T4	105,00 $\pm 30,00$	$p = 0,41$

Beim Wilcoxon-Test zeigten sich ein signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe zwischen den Zeitpunkten T0/T1 ( $p < 0,001$ ). Zu den anderen Messzeitpunkten T0/T2 ( $p = 0,05$ ), T0/T3 ( $p = 0,07$ ) und T0/T4 ( $p = 0,59$ ) war keine Signifikanz erkennbar. In der Kontrollgruppe konnte keine Signifikanz festgestellt werden [T0/T1 ( $p = 0,13$ ), T0/T2 ( $p = 0,16$ ), T0/T3 ( $p = 1,00$ ), T0/T4 ( $p = 0,41$ )]. Beim anschließenden Friedman-Test war ein signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe auffindbar (Chi-Quadrat (4): 16,47;  $p = 0,002$ ;  $n = 11$ ). Nach dem Durchführen der paarweisen Vergleiche zeigte sich in der Bonferroni-Korrektur keine Signifikanz. In der Kontrollgruppe wurde die Nullhypothese beibehalten (Chi-Quadrat (4): 4,00;  $p = 0,41$ ;  $n = 2$ ).

Tabelle 46: Intergruppenvergleich in der maximalen Wattzahl zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Max. Wattzahl [Watt]</b>	T0	p= 0,22	
	T1	p= 0,64	
	T2	p= 0,91	
	T3	p= 0,42	
	T4	p= 0,12	

Die max. Wattzahl wies zu allen Messzeitpunkte im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 46).

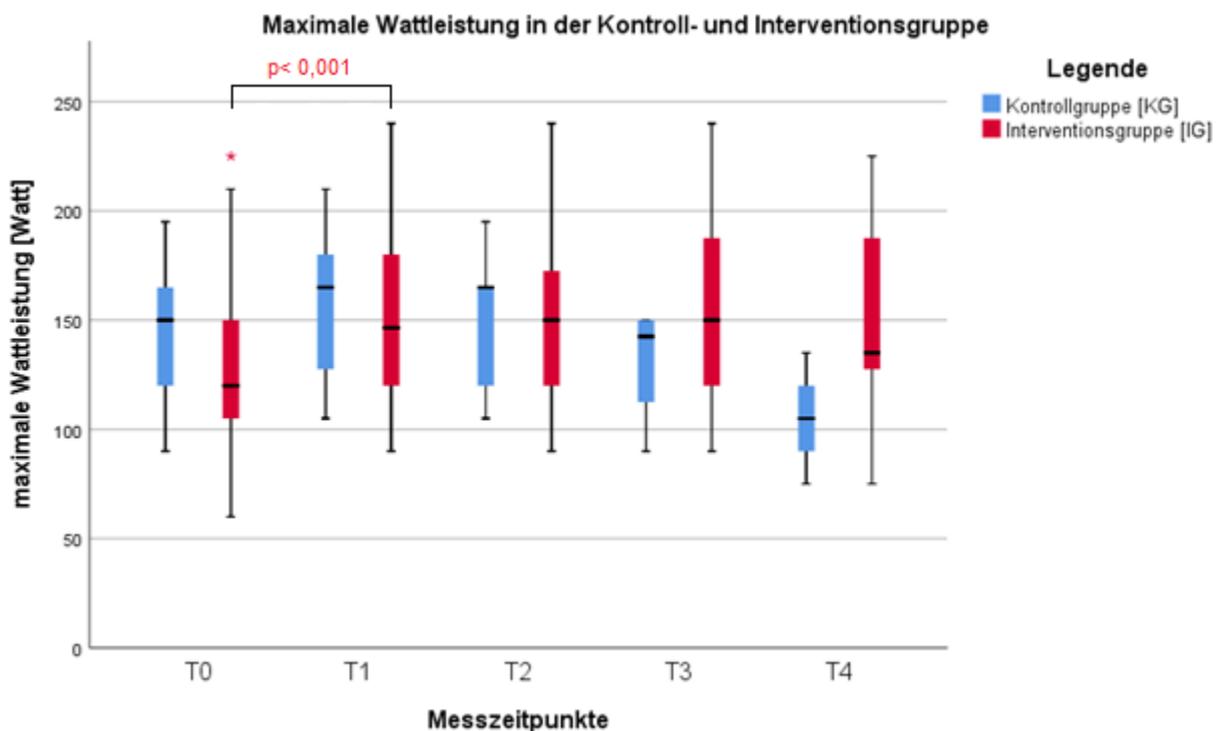


Abbildung 43: Boxplots der maximale Wattleistung im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; der signifikante p-Wert bildet jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 43 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der maximalen Wattleistung in der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot. Der Median der Wattleistung lag bis zum Zeitpunkt T2 in der Kontrollgruppe höher als in der Interventionsgruppe. Zum 1. Follow-Up waren beide Zentralwerte annähernd gleich, wohingegen sich der Median zum 2. Follow-Up in der Interventionsgruppe erhöhte.

Die Spannweite in der Interventionsgruppe war deutlich größer zu allen Zeitpunkten. Bei der Baseline und dem Zeitpunkt T2 lagen Ausreißer vor. Die Varianz in der Interventionsgruppe nahm zu den Follow-Ups zu. Dem gegenüber verringerte sich der Interquartilsabstand in der Kontrollgruppe.

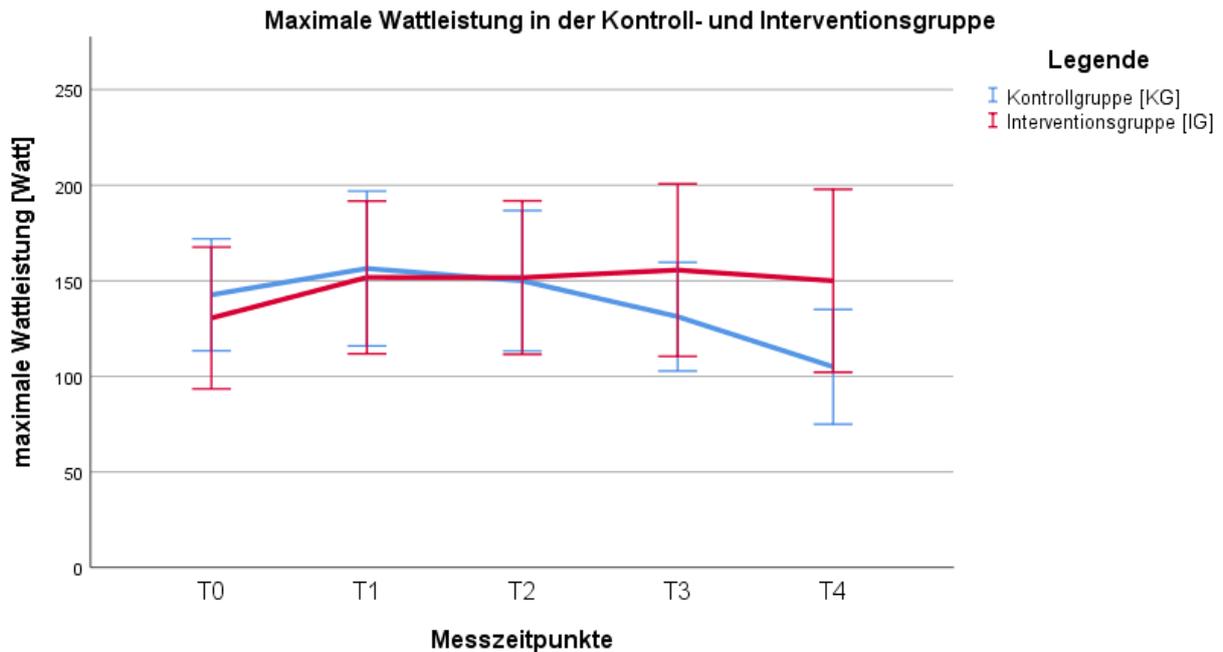


Abbildung 44: Liniendiagramm der maximalen Wattleistung im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 44 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte der maximalen Wattleistung. Im Liniendiagramm startete die Interventionsgruppe mit einem geringen Mittelwert als die Kontrollgruppe. Die Mittelwerte gleichen sich zum Zeitpunkt T1 fast an, genauso wie die 95%igen Konfidenzintervalle. Nach dem sechsmonatigen Training liegt fast der gleiche Mittelwert in beiden Gruppen vor. Nach den Trainingseinheiten steigt nun der Mittelwert in der Interventionsgruppe zum 1. Follow-Up leicht an, um dann zum 2. Follow-Up leicht zu sinken. Die Mittelwerte in der Kontrollgruppe verringern sich stark zu beiden Follow-Up-Zeitpunkten.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Die durchschnittliche, maximale Wattleistung in der Hormontherapie-Gruppe stieg von T0 ( $135,52 \pm 39,78$  Watt) auf T1 ( $160,55 \pm 40,22$  Watt) und weiter auf  $161,84 \pm 37,61$  Watt zum Zeitpunkt T2. Nach der Beendigung der Bewegungstherapie verzeichneten Zeitpunkt T3 und T4 einen Abfall in der maximal erreichbaren Wattleistung während des Fahrradergometer-Stufentest.

Zum Zeitpunkt T0 startete die Chemotherapie-Gruppe ( $112,50 \pm 16,03$  W) bei einer niedrigeren Wattzahl als die Hormontherapie-Gruppe ( $134,00 \pm 39,97$  W). Nach den ersten drei Monaten der Bewegungstherapie kam es zu einem nicht-signifikanten Anstieg der Wattleistung. Zum Messzeitpunkt T2 zeigte sich allerdings eine deutlich reduzierte Wattzahl. Zu den Follow-Up-Zeitpunkten T3 und T4 nahm die Wattleistung hingegen wieder stark zu. Wobei sich zu diesen Zeitpunkten lediglich noch zwei Probanden in der Interventionsgruppe Chemotherapie befanden (siehe Tabelle 47).

Tabelle 47: Intragruppenvergleich in der maximalen Wattzahl in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwert und Standardabweichung in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden

		Intragruppenvergleich					
<b>Max. Wattzahl [Watt]</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	112,50 ± 16,04	vs.	T1	122,5 ± 22,08	<i>p=0,18</i>
					T2	113,00 ± 23,35	<i>p=0,71</i>
					T3	127,5 ± 31,82	<i>p=0,16</i>
					T4	-	-
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	134,00 ± 39,97	vs.	T1	157,90 ± 41,03	<b><i>p=0,001</i></b>
					T2	159,00 ± 38,75	<i>p=0,05</i>
					T3	155,00 ± 47,99	<i>p=0,13</i>
					T4	145,00 ± 52,48	<i>p=0,79</i>

Beim Wilcoxon-Test zeigten sich teilweise signifikanten Unterschiede in der Interventionsgruppe Hormontherapie zwischen den Zeitpunkten T0/T1 ( $p=0,001$ ). Zu den restlichen Zeitpunkten T0/T2 ( $p=0,05$ ), T0/T3 ( $p=0,13$ ) und T0/T4 ( $p=0,79$ ) liegen keine Signifikanzen vor. In der Chemotherapie-Gruppe konnte keine Signifikanz festgestellt werden [T0/T1 ( $p=0,75$ ), T0/T2 ( $p=0,27$ ), T0/T3 ( $p=1,00$ ), T0/T4 ( $p=0,18$ )]. Beim anschließenden Friedman-Test war kein signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe Hormontherapie auffindbar (Chi-Quadrat (4): 14,20;  $p=0,07$ ;  $n=10$ ). In der Chemotherapie-Gruppe wurde die Nullhypothese beibehalten (Chi-Quadrat (4): 4,00;  $p=0,41$ ;  $n=2$ ).

Tabelle 48: Intergruppenvergleich in der maximalen Wattleistung zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Hormontherapie	Interventionsgruppe Chemotherapie
<b>Max. Wattleistung [Watt]</b>	T0		$p=0,11$
	T1		<b><math>p=0,03</math></b>
	T2		<b><math>p=0,009</math></b>
	T3		$p=0,38$
	T4		$p=0,77$

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs zeigten, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der maximalen Wattleistung zum Zeitpunkt T1 ( $p=0,03$ ) und T2 ( $p=0,009$ ) zwischen beiden Interventionsgruppen gab (siehe Tabelle 48). Die max. Wattleistung wies zu den übrigen Messzeitpunkte im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

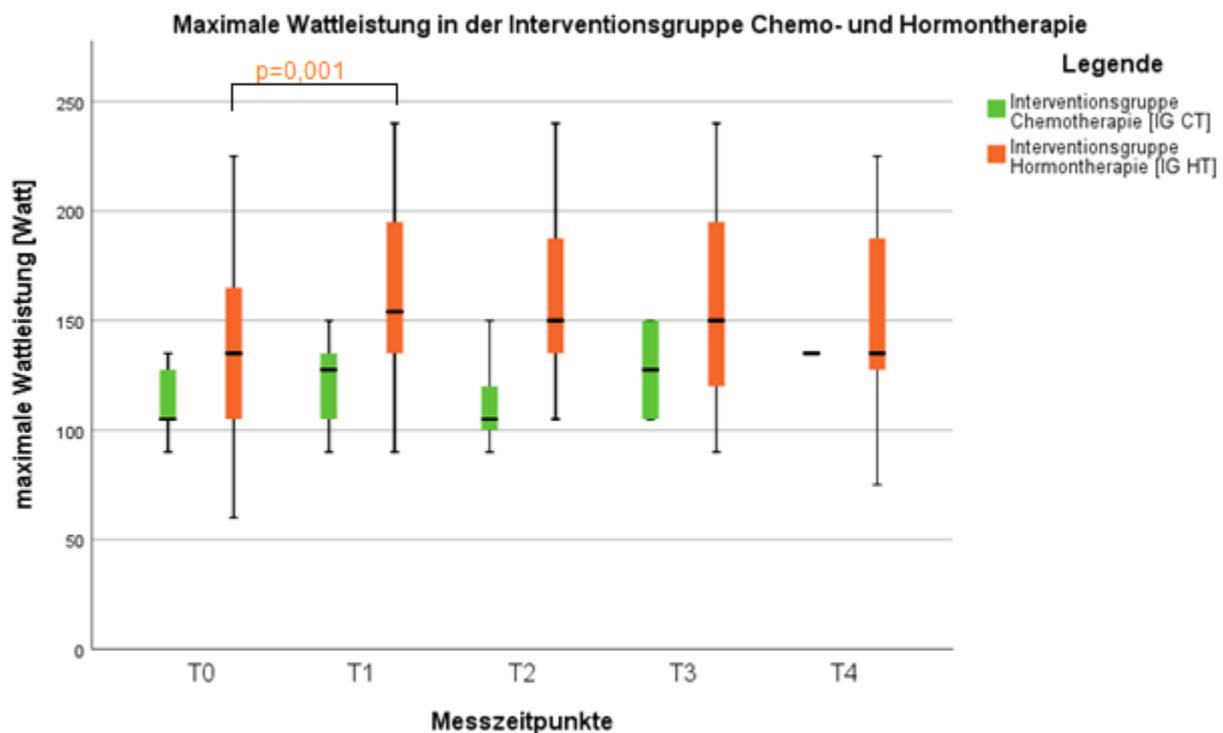


Abbildung 45: Boxplots der maximale Wattleistung im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; der signifikante p-Wert bildet jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 45 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der maximalen Wattleistung in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie als Boxplot. Anhand der Boxplots lässt sich erkennen, dass nicht nur die Medianwerte in der Interventionsgruppe Hormontherapie, sondern auch die Spannweite und die Varianz größer waren als in der Interventionsgruppe Chemotherapie. Die Zentralwerte in der Interventionsgruppe Hormontherapie verliefen zwischen T1 und T3 konstant, während der Median zu T4 leicht auf den Baseline-Wert absank.

Der Interquartilsabstand in der Interventionsgruppe Chemotherapie nahm von T0 (IQR:105/135) bis T2 (IQR:100/120) ab, wobei sich dieser zum 1. Follow-Up (IQR: 105/150) wieder erhöhte.

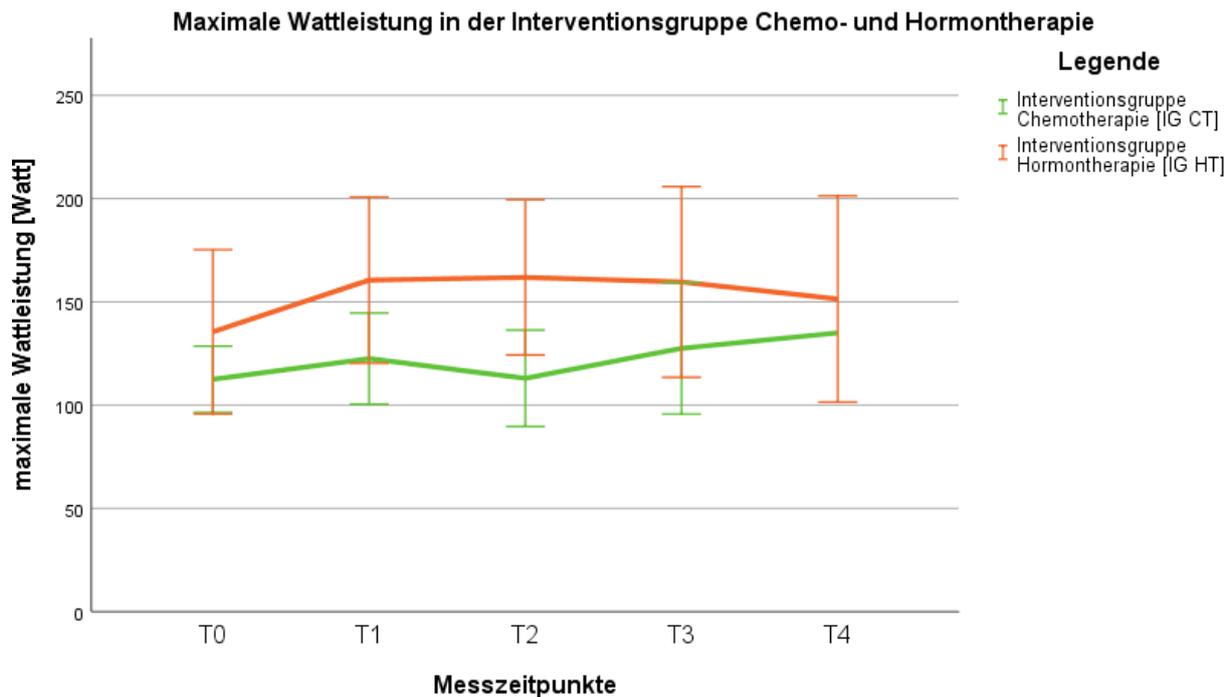


Abbildung 46: Liniendiagramm der maximalen Wattleistung im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 46 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte der maximalen Wattleistung. Es liegt ein höherer Mittelwert in der Hormontherapie-Gruppe zur Baseline vor als in der Chemotherapie-Gruppe. Zum Zeitpunkt T1 steigt die mittlere maximale Wattleistung bei den Hormontherapie-Patienten leicht an. Im weiteren Verlauf der Studie sinkt der Mittelwert nur minimal ab um zum 2. Follow-Up bei 150 Watt zu liegen. Auch in der Chemotherapie-Gruppe steigt die mittlere maximale Wattleistung geringfügig an. Zum Zeitpunkt T2 sinkt sie allerdings wieder, wobei wieder eine leichte Erhöhung der mittleren maximalen Wattleistung bis zum 2. Follow-Up gemessen werden konnte.

#### 4.2.2 Maximale Sauerstoffaufnahme

##### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Zum 1. Messzeitpunkt vor Behandlungsbeginn lag die maximale Sauerstoffaufnahme bei  $22,12 \pm 5,61$  ml/min/kg (siehe Tabelle 49). Nach den ersten drei Monaten des körperlichen Trainings nahm die  $VO_{2max}$  leicht zu ( $24,39 \pm 6,61$  ml/min/kg). Nach der gesamten sechsmonatigen Zeitspanne der Bewegungstherapie lag die  $VO_{2max}$  am Zeitpunkt T2 bei  $25,40 \pm 7,24$  ml/min/kg.

Die  $VO_{2max}$  sank am 1. Follow-Up und wurde anschließend bei T4 mit einer deutlichen Steigerung registriert ( $26,02 \pm 12,92$  ml/min/kg).

Die Kontrollgruppe wies zur Baseline eine  $VO_{2max}$  von  $23,29 \pm 5,06$  ml/min/kg auf. Zum Zeitpunkt T1 lag die  $VO_{2max}$  sogar höher als in der Interventionsgruppe ( $25,11 \pm 5,86$  ml/min/kg).

Am 1. Follow-Up war eine Reduktion der maximalen Sauerstoffaufnahme erkennbar ( $22,13 \pm 6,99$  ml/min/kg). Im Gegensatz zur Interventionsgruppe zeigte sich nach insgesamt 18 Monaten kein erneuter Anstieg der  $VO_{2max}$  ( $19,87 \pm 3,20$  ml/min/kg).

Tabelle 49: Intragruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwert und Standardabweichung in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		<b>Intragruppenvergleich</b>					
<b>Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg]</b>	Interventionsgruppe	T0	22,12 ± 5,61	vs.	T1	24,39 ± 6,61	<i>p=0,21</i>
					T2	25,40 ± 7,24	<i>p=0,07</i>
					T3	24,44 ± 8,15	<i>p=0,20</i>
					T4	26,02 ± 12,92	<i>p=0,81</i>
	Kontrollgruppe	T0	23,67 ± 5,09	vs.	T1	26,39 ± 5,22	<i>p=0,75</i>
					T2	22,36 ± 5,87	<i>p=0,27</i>
					T3	24,90 ± 5,21	<i>p=1,00</i>
					T4	21,65 ± 1,20	<i>p=0,18</i>

Beim Wilcoxon-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Interventionsgruppe zwischen den Zeitpunkten T0/T1 ( $p=0,21$ ), T0/T2 ( $p=0,07$ ), T0/T3 ( $p=0,20$ ) und T0/T4 ( $p=0,81$ ). In der Kontrollgruppe konnte ebenfalls keine Signifikanz festgestellt werden [T0/T1 ( $p=0,75$ ), T0/T2 ( $p=0,27$ ), T0/T3 ( $p=1,00$ ), T0/T4 ( $p=0,18$ )]. Beim anschließenden Friedman-Test war kein signifikanter Unterschied in der Interventionsgruppe auffindbar (Chi-Quadrat (4): 3,06;  $p=0,55$ ;  $n=11$ ). In der Kontrollgruppe wurde die Nullhypothese beibehalten (Chi-Quadrat (4): 4,00;  $p=0,41$ ;  $n=2$ ).

Tabelle 50: Intergruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventions- und Kontrollgruppe: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		<b>Intergruppenvergleich</b>	
		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Max. Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg]</b>	T0	<i>p=0,39</i>	
	T1	<i>p=0,83</i>	
	T2	<i>p=0,16</i>	
	T3	<i>p=0,39</i>	
	T4	<i>p=0,56</i>	

Die max. Sauerstoffaufnahme wies zu allen Messzeitpunkte im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 50).

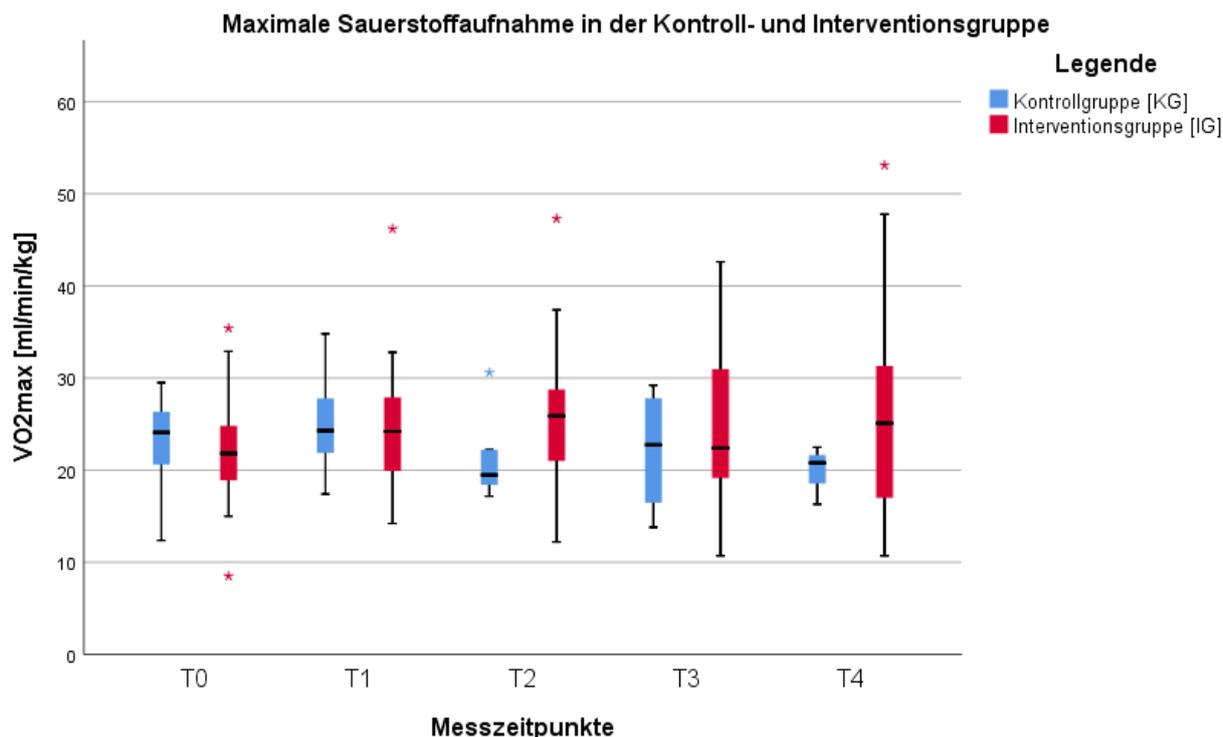


Abbildung 47: Boxplots der maximale Sauerstoffaufnahme im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 47 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot. Der Median der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Kontrollgruppe lag zum Zeitpunkt T0, T1 und T3 höher als in der Interventionsgruppe. Lediglich bei T2 und T4 war der Zentralwert größer in der Interventionsgruppe.

Im Laufe der Studie erweiterte sich nicht nur die Spannweite, sondern auch die Varianz in der Interventionsgruppe nahm zu. Dem gegenüber nahmen sowohl die Spannweite als auch der Interquartilsbereich in der Kontrollgruppe ab. Zusätzlich waren Ausreißer, vor allem aus der Interventionsgruppe erkennbar.

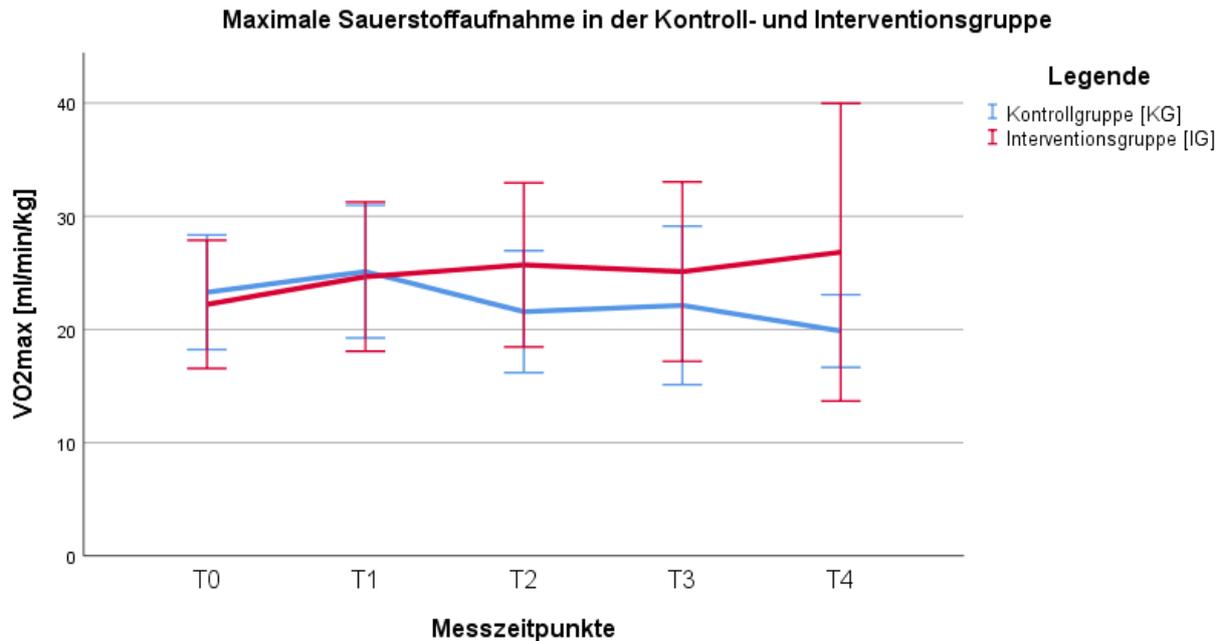


Abbildung 48: Liniendiagramm der maximalen Sauerstoffaufnahme im Intergruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 48 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte der maximalen Sauerstoffaufnahme. Die Mittelwerte in beiden Gruppen lagen zu Beginn bei ähnlichen Werten. Nach den ersten drei Monaten stiegen die Mittelwerte in beiden Gruppen gleichmäßig an. Bereits während des sechsmonatigen Trainings und auch danach stiegen die Mittelwerte in der Interventionsgruppe langsam an, während sich die Mittelwerte in der Kontrollgruppe kontinuierlich verringerten. Die 95%igen Konfidenzintervalle in der Interventionsgruppe wiesen ab dem Zeitpunkt T1 eine größere Spannweite auf als in der Kontrollgruppe. Vor allem nach dem 2. Follow-Up liegt ein hohes 95%iges Konfidenzintervall in der Interventionsgruppe vor.

#### Intra- und Intergruppenvergleich zwischen Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie

Die maximale Sauerstoffaufnahme lag in der Hormongruppe bei  $22,36 \pm 6,01$  ml/min/kg zum Zeitpunkt T0. Diese nahm nach den ersten drei Monaten der Bewegungstherapie zu ( $25,51 \pm 6,71$  ml/min/kg). Eine Verbesserung der VO<sub>2</sub>max wurde zum Zeitpunkt T2 erreicht ( $26,58 \pm 7,04$  ml/min/kg). Am 1. Follow-Up war ein Rückgang zu verzeichnen, welcher sich nach weiteren sechs Monaten wieder erhöhte ( $27,29 \pm 12,61$  ml/min/kg).

Die Chemotherapie-Gruppe startete im Durchschnitt mit  $21,23 \pm 3,91$  ml/min/kg. Dieser Wert fiel kontinuierlich im Laufe der ProImm- Studie, wobei zum Zeitpunkt T4 keine Aussage mehr über die VO<sub>2</sub>max gemacht werden konnte, da sich zu diesem Zeitpunkt lediglich zwei Probanden in der Interventionsgruppe Chemotherapie aufhielten (siehe Tabelle 51).

Tabelle 51: Intragruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwert und Standardabweichung in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; p-Werte aus dem Wilcoxon-Test bilden jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intragruppenvergleich					
<b>Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg]</b>	Interventionsgruppe Chemotherapie	T0	21,23 ± 3,91	vs.	T1	20,45 ± 4,81	<i>p=0,34</i>
					T2	19,5 ± 5,68	<i>p=0,46</i>
					T3	16,45 ± 8,13	<i>p=0,66</i>
					T4	-	-
	Interventionsgruppe Hormontherapie	T0	22,36 ± 6,01	vs.	T1	25,51 ± 6,71	<i>p=0,07</i>
					T2	26,58 ± 7,04	<b>p=0,02</b>
					T3	25,51 ± 7,79	<i>p=0,13</i>
					T4	27,29 ± 12,61	<i>p=0,58</i>

Der nichtparametrische Test ergab in der Interventionsgruppe Hormontherapie lediglich eine Signifikanz in der Gesamtaktivität zwischen den Zeitpunkten T0 und T2 ( $p=0,02$ ). Bei allen anderen Vergleichen zwischen den Messzeitpunkten zeigte sich kein signifikanter Unterschied [T0/T1 ( $p=0,07$ ), T0/T3 ( $p=0,13$ ), T0/T4 ( $p=0,58$ )]. In der Interventionsgruppe Chemotherapie kam es zu keinem signifikanten Unterschied im Zeitraum T0/T1 ( $p=0,34$ ), T0/T2 ( $p=0,46$ ), T0/T3 ( $p=0,66$ ) und T0/T4 ( $p=0,66$ ). Auch die zweifaktorielle Varianzanalyse in der Interventionsgruppe Hormontherapie und in der Interventionsgruppe Chemotherapie ergaben die Nullhypothese (Chi-Quadrat IG HT (4): 4,28;  $p=0,37$ ;  $n=10$  und Chi-Quadrat IC CT (4): 4,00;  $p=0,41$ ;  $n=2$ ).

Tabelle 52: Intergruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: p-Werte anhand des Mann-Whitney-U-Tests, signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Intergruppenvergleich	
		Interventionsgruppe Hormontherapie	Interventionsgruppe Chemotherapie
<b>Max. Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg]</b>	T0	$p=0,53$	
	T1	<b><math>p=0,03</math></b>	
	T2	<b><math>p=0,04</math></b>	
	T3	$p=0,15$	
	T4	$p=0,11$	

Die Berechnungen des Intergruppenvergleichs zeigten, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt T1 ( $p=0,03$ ) und T2 ( $p=0,04$ ) zwischen beiden Interventionsgruppen gab. Die max. Sauerstoffaufnahme wies zu den übrigen Messzeitpunkte im Intergruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

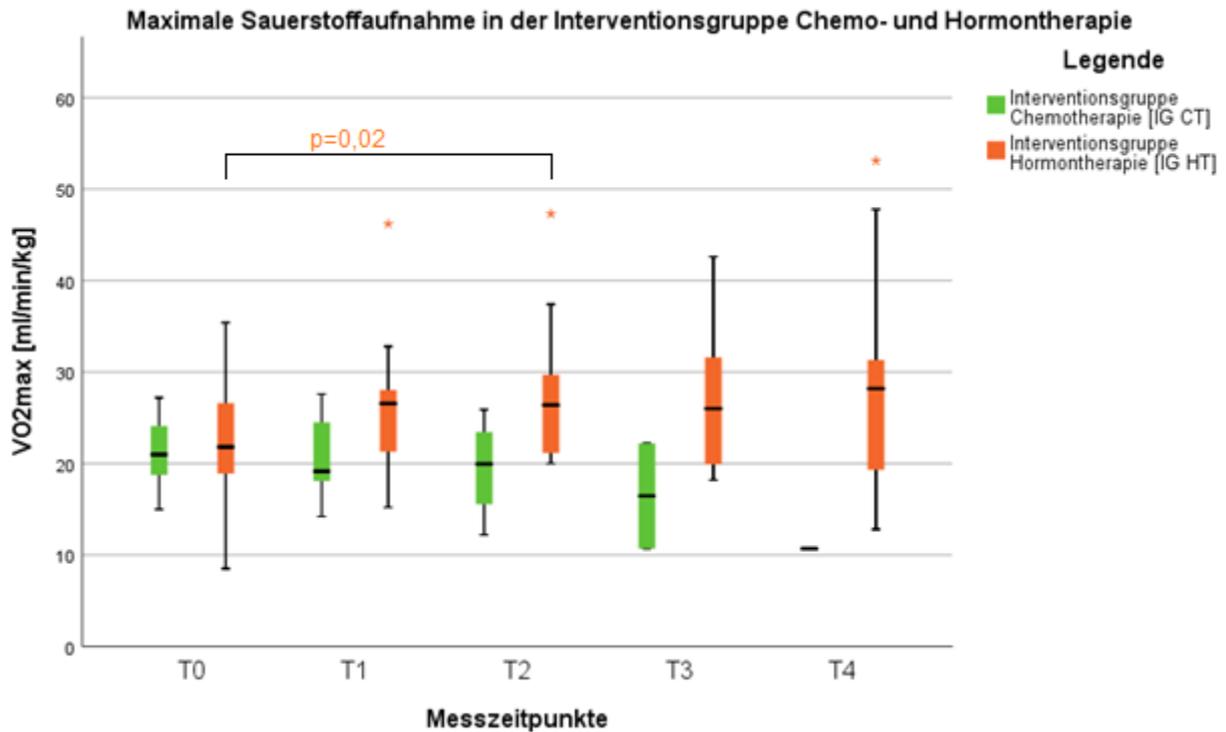


Abbildung 49: Boxplots der maximale Sauerstoffaufnahme im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; der signifikante p-Wert bildet jeweils den Vergleich zum Zeitpunkt T0 ab. Angegeben sind Median, IQR und Spannweite der gemessenen Werte (die „\*“ stellen die Ausreißer im jeweiligen Studienarm dar).

Die Abbildung 49 zeigt im zeitlichen Verlauf die Darstellung der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie als Boxplot. Zu Beginn zeigten die Mediane der Interventionsgruppe Hormontherapie und der Interventionsgruppe Chemotherapie nur einen geringfügigen Unterschied. Ab den ersten drei Monaten der Bewegungstherapie verlief der Zentralwert in der Interventionsgruppe Hormontherapie jedoch höher als in der Interventionsgruppe Chemotherapie. Auch die Varianz und die Spannweite wurden größer in der Interventionsgruppe Hormontherapie im Laufe der Prolimmun-Studie.

Der Interquartilsabstand der Interventionsgruppe Chemotherapie erhöhte sich zwar geringfügig bis zum 1. Follow-Up, doch nahmen sowohl der obere als auch der untere Quartilswert der maximalen Sauerstoffaufnahme ab. Beim 2. Follow-Up wurde nur der VO<sub>2</sub>max-Wert des teilnehmenden Probanden in den Graphen aufgenommen.

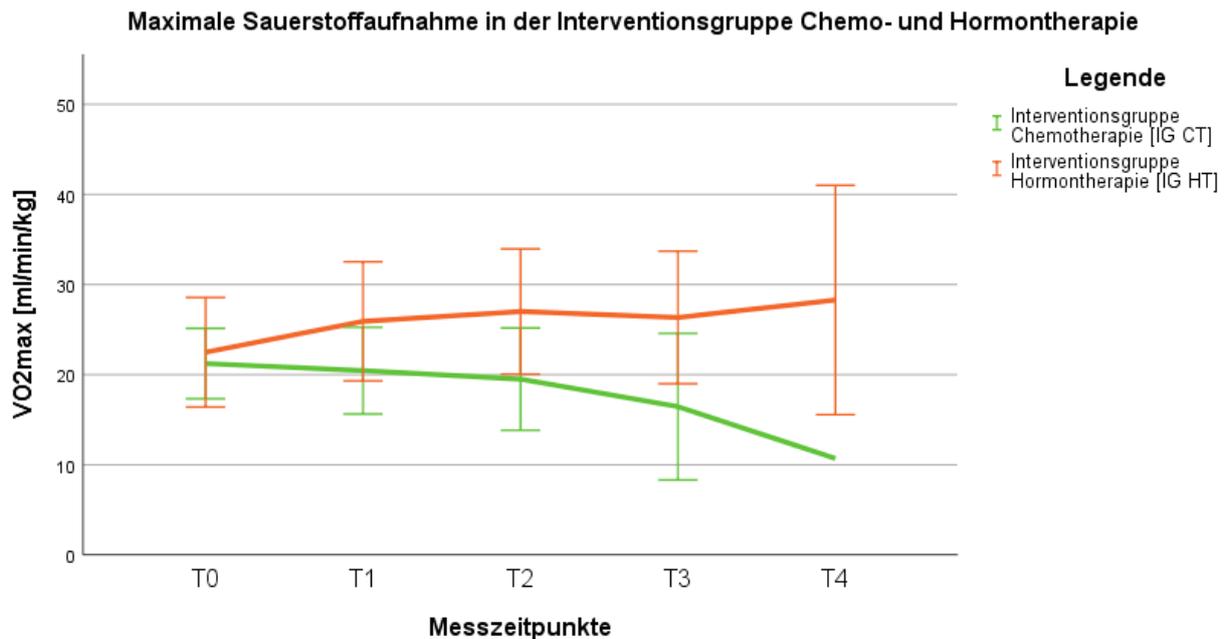


Abbildung 50: Liniendiagramm der maximalen Sauerstoffaufnahme im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4

Die Abbildung 50 zeigt im zeitlichen Verlauf die Mittelwerte der maximalen Sauerstoffaufnahme. Die Mittelwerte in beiden Interventionsgruppen liegen zu Beginn der Studie ungefähr auf einem ähnlichen  $VO_2\max$ -Wert. Während die mittlere maximale Sauerstoffaufnahme in der Interventionsgruppe Hormontherapie bis zum Zeitpunkt T2 weiterhin absteigt, nimmt sie in der Interventionsgruppe Chemotherapie kontinuierlich bis zum 2. Follow-Up ab. Nach dem sechsmonatigen Training sinkt der Mittelwert der  $VO_2\max$  in der Interventionsgruppe Hormontherapie leicht ab, um sich dann zu T4 wieder zu erhöhen.

### 4.3 Korrelationsanalyse

Die Ergebnisse dieser Analyse stellen die einzelnen Fatigue-Subskalen des MFI zu den verschiedenen Zeitpunkten T0-T4 in Bezug zu den Leistungsfähigkeitsparametern der  $VO_2\max$  und der Wattleistung.

Die Korrelationsanalyse zeigte in der „allgemeinen Fatigue“ der Interventionsgruppe (siehe Tabelle 53) lediglich bei der maximalen Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt T1 einen schwachen Zusammenhang ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,02$ ,  $B = 0,26$ ).

Bei der „physischen Fatigue“ hingegen bestanden sowohl zum Messzeitpunkt T1 ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,002$ ,  $B = 0,31$ ), T2 ( $r = -0,61$ ;  $p = 0,004$ ,  $B = 0,37$ ) und T3 ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,01$ ,  $B = 0,41$ ) ein mittleren Zusammenhang zwischen dem Indikator der Leistungsfähigkeit und der physischen Fatigue. Auch die Wattleistung wies eine schwache bis mittlere Korrelation zu den Zeitpunkten T2 ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,04$ ,  $B = 0,22$ ) und T3 ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,03$ ,  $B = 0,35$ ) auf.

Durch das Durchführen der bewegungstherapeutischen Einheiten zeigten sich sowohl nach drei ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,02$ ,  $B = 0,27$ ) als auch nach sechs Monaten ( $r = -0,66$ ;  $p = 0,002$ ,  $B = 0,45$ ) ein schwacher bis mittlerer Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Subskala „reduzierte Aktivität“. In der Subskala der „reduzierten Motivation“ war nur zum Messzeitpunkt T1 ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,02$ ,  $B = 0,35$ ) und zum

Zeitpunkt T2 ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,003$ ,  $B = 0,35$ ) ein schwacher bis mittlerer Zusammenhang nachweisbar.

Sowohl die allgemeine und mentale Fatigue-Subskala, also auch die reduzierte Aktivitäts- und Motivationsskala korrelierten nicht mit der Wattleistung zu den verschiedenen Zeitpunkten. Zudem wurden nur für alle signifikanten Korrelationen das Bestimmtheitsmaß [ $B=r^2$ ] berechnet.

Tabelle 53: Korrelationskoeffizienten und Bestimmtheitsmaß zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; signifikante  $p$ -Werte werden hervorgehoben.

		Interventionsgruppe					
		VO2max [ml/min/kg]			Wattleistung [W]		
		r	B	$p$ -Wert	r	B	$p$ -Wert
<b>Allgemeine Fatigue</b>	T0	-0,06		$p = 0,72$	-0,002		$p = 0,99$
	T1	-0,47	0,26	<b><math>p = 0,02</math></b>	-0,24		$p = 0,25$
	T2	-0,36		$p = 0,12$	-0,08		$p = 0,74$
	T3	-0,28		$p = 0,31$	-0,31		$p = 0,27$
	T4	-0,02		$p = 0,96$	-0,17		$p = 0,64$
<b>Physische Fatigue</b>	T0	-0,29		$p = 0,08$	-0,13		$p = 0,44$
	T1	-0,59	0,31	<b><math>p = 0,002</math></b>	-0,27		$p = 0,19$
	T2	-0,61	0,37	<b><math>p = 0,004</math></b>	-0,46	0,22	<b><math>p = 0,04</math></b>
	T3	-0,63	0,41	<b><math>p = 0,01</math></b>	-0,55	0,35	<b><math>p = 0,03</math></b>
	T4	-0,25		$p = 0,49$	-0,57		$p = 0,09$
<b>Mentale Fatigue</b>	T0	-0,12		$p = 0,47$	-0,007		$p = 0,97$
	T1	-0,23		$p = 0,26$	-0,02		$p = 0,94$
	T2	-0,27		$p = 0,24$	-0,04		$p = 0,87$
	T3	0,31		$p = 0,25$	0,14		$p = 0,62$
	T4	-0,44		$p = 0,20$	-0,31		$p = 0,39$
<b>Reduzierte Aktivität</b>	T0	-0,26		$p = 0,12$	-0,21		$p = 0,22$
	T1	-0,48	0,27	<b><math>p = 0,02</math></b>	-0,19		$p = 0,34$
	T2	-0,66	0,45	<b><math>p = 0,002</math></b>	-0,39		$p = 0,09$
	T3	-0,27		$p = 0,34$	-0,26		$p = 0,35$
	T4	-0,21		$p = 0,57$	-0,35		$p = 0,32$
<b>Reduzierte Motivation</b>	T0	0,11		$p = 0,61$	0,02		$p = 0,92$
	T1	-0,12		$p = 0,02$	0,19		$p = 0,35$
	T2	-0,63	0,35	<b><math>p = 0,003</math></b>	-0,32		$p = 0,16$
	T3	-0,31		$p = 0,26$	-0,32		$p = 0,25$
	T4	-0,25		$p = 0,48$	-0,25		$p = 0,48$

In der Kontrollgruppe startete der „allgemeine Fatigue“-Score mit einer mittleren negativen Korrelation zur VO<sub>2</sub>max ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,02$ ,  $B = 0,43$ ), welcher lediglich nach dem sechsmonatigen körperlichen Training erneut stark korrelierte ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,05$ ,  $B = 0,90$ ) (siehe Tabelle 54).

In der „physischen Fatigue“-Skala wiesen sowohl die VO<sub>2</sub>max (r= -0,87; p< 0,001, B= 0,76) als auch die Wattleistung (r= -0,69; p= 0,01, B= 0,48) noch vor Behandlungsbeginn einen mittleren bis starken Zusammenhang mit den Leistungsfähigkeitsparametern auf.

Bei der „reduzierten Aktivität“ ließ sich nur zum Zeitpunkt T0 ein mittlerer Zusammenhang nachweisen (r= -0,76; p= 0,004, B= 0,58).

Im MFI-Score der „mentalen Fatigue“ und der „reduzierten Motivation“ zeigten sich keine Korrelation mit den Indikatoren der Leistungsfähigkeit.

Tabelle 54: Korrelationskoeffizienten zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4; signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Kontrollgruppe					
		VO <sub>2</sub> max [ml/min/kg]			Wattleistung [W]		
		r	B	p-Wert	r	B	p-Wert
<b>Allgemeine Fatigue</b>	T0	-0,65	0,43	<b>p= 0,02</b>	-0,32		<b>p=0,31</b>
	T1	0,41		<b>p= 0,43</b>	-0,25		<b>p= 0,63</b>
	T2	0,95	0,90	<b>p= 0,05</b>	-0,5		<b>p= 0,5</b>
	T3	-1,000		-	-1,000		-
	T4	-1,000		-	-1,000		-
<b>Physische Fatigue</b>	T0	-0,87	0,76	<b>p&lt; 0,001</b>	-0,69	0,48	<b>p= 0,01</b>
	T1	-0,17		<b>p= 0,83</b>	-0,57		<b>p= 0,23</b>
	T2	0,63		<b>p= 0,37</b>	-0,5		<b>p= 0,5</b>
	T3	-1,000		-	-1,000		-
	T4	-1,000		-	-1,000		-
<b>Reduzierte Aktivität</b>	T0	-0,76	0,58	<b>p= 0,004</b>	-0,42		<b>p= 0,18</b>
	T1	-0,29		<b>p= 0,96</b>	-0,41		<b>p= 0,43</b>
	T2	0,8		<b>p= 0,2</b>	-0,63		<b>p= 0,37</b>
	T3	-1,000		-	-1,000		-
	T4	-1,000		-	-1,000		-

In der Interventionsgruppe mit Hormontherapie-Patienten wies die Subskala „physische Fatigue“ zu T1 (r= -0,44; p= 0,05, B= 0,19), T2 (r=-0,57; p= 0,01, B= 0,32) und zum 1. Follow-Up sowohl einen mittleren Zusammenhang mit VO<sub>2</sub>max (r= -0,61; p= 0,02, B= 0,37) als auch mit der Wattleistung (r= -0,63; p= 0,02, B= 0,4) auf (siehe Tabelle 55). Zum 2. Follow-Up korrelierten lediglich die Wattleistung mit der Subskala (r= -0,67; p= 0,04, B= 0,45).

Nach den ersten drei Monaten der Trainingseinheiten für die Hormontherapie-Gruppe bestand ein geringer Zusammenhang zwischen der „reduzierten Aktivität“ und der maximalen Sauerstoffaufnahme (r= -0,54; p= 0,02, B= 0,29). Auch nach weiterem dreimonatigem Training war sogar von einer mittleren Korrelation zu sprechen (r= -0,67; p= 0,002, B= 0,45). Die „allgemeine Fatigue“, „mentale Fatigue“ und die „reduzierte Motivation“ ließen zu keinem Messzeitpunkt eine Korrelation zu den Indikatoren der Ausdauerleistungsfähigkeit erkennen.

Tabelle 55: Korrelationskoeffizienten zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Interventionsgruppe Hormontherapie					
		VO2max [ml/min/kg]			Wattleistung [W]		
		r	B	p-Wert	r	B	p-Wert
<b>Physische Fatigue</b>	T0	-0,27		<i>p= 0,15</i>	-0,08		<i>p= 0,68</i>
	T1	-0,44	0,19	<i>p= 0,05</i>	-0,24		<i>p= 0,31</i>
	T2	-0,57	0,32	<b>p= 0,01</b>	-0,45		<i>p= 0,06</i>
	T3	-0,61	0,37	<b>p= 0,02</b>	-0,63	0,40	<b>p= 0,02</b>
	T4	-0,50		<i>p= 0,14</i>	-0,67	0,45	<b>p= 0,04</b>
<b>Reduzierte Aktivität</b>	T0	-0,24		<i>p= 0,21</i>	-0,2		<i>p= 0,29</i>
	T1	-0,54	0,29	<b>p= 0,02</b>	-0,36		<i>p= 0,12</i>
	T2	-0,67	0,45	<b>p= 0,002</b>	-0,43		<i>p= 0,08</i>
	T3	-0,21		<i>p= 0,47</i>	-0,32		<i>p= 0,26</i>
	T4	-0,58		<i>p= 0,08</i>	-0,5		<i>p= 0,14</i>

In der Interventionsgruppe mit Chemotherapie-Patienten zeigte sich in der Subskala der „physischen Fatigue“ nach dem ersten Trainingsintervall eine starke Korrelation zur VO<sub>2</sub>max (r= -0,94; p= 0,005, B= 0,88) (siehe Tabelle 56). Bei der „reduzierten Aktivität“ fand sich zu T1 eine ebenfalls starke Korrelation (r= -0,82; p= 0,04, B= 0,67). In allen anderen Subskalen bestand kein Zusammenhang mit VO<sub>2</sub>max und der Wattleistung, wobei aufgrund des geringen Patientenkollektivs zum Zeitpunkt T3 und T4 keine Aussage zu treffen war.

Tabelle 56: Korrelationskoeffizienten zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4; signifikante p-Werte werden hervorgehoben.

		Interventionsgruppe Chemotherapie					
		VO2max [ml/min/kg]			Wattleistung [W]		
		r	B	p-Wert	r	B	p-Wert
<b>Physische Fatigue</b>	T0	-0,24		<i>p= 0,56</i>	0,21		<i>p= 0,6</i>
	T1	-0,94	0,88	<b>p= 0,005</b>	0,17		<i>p= 0,43</i>
	T2	-0,5		<i>p= 0,67</i>	-0,5		<i>p= 0,67</i>
	T3	-1,000		-	-1,000		-
	T4	-1,000		-	-1,000		-
<b>Reduzierte Aktivität</b>	T0	-0,37		<i>p=0,37</i>	-0,14		<i>p= 0,73</i>
	T1	-0,82	0,67	<b>p= 0,04</b>	-0,5		<i>p= 0,67</i>
	T2	-0,5		<i>p= 0,67</i>	-0,5		<i>p= 0,67</i>
	T3	-1,000		-	-1,000		-
	T4	-1,000		-	-1,000		-

## 5. Diskussion

Das primäre Ziel der Studie war es die Auswirkungen der sechsmonatigen Trainingseinheit auf die Fatigue-Symptomatik zu untersuchen. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass es durch die Teilnahme der Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom an den Trainingseinheiten zu einer Verbesserung der tumorbedingten Fatigue-Symptomatik in einzelnen Subskalen gekommen ist. Auch wenn diese Veränderungen nicht immer signifikant waren, ließen sich tendenzielle Verbesserungen in der Interventionsgruppe erkennen.

Wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, zeigten mehrere Studien nach dem Durchführen eines Bewegungsprogrammes einen positiven Einfluss auf die Fatigue-Symptomatik <sup>119,123,125,124,163,164</sup>.

Beim „physischen Fatigue“-Score steigerten die ersten drei Monate der Trainingseinheiten das Gefühl des Aktivseins. Wie erwartet, zeigte sich eine negative Korrelation zwischen den Ergebnissen des „physischen Fatigue“-Scores und der VO<sub>2</sub>max in der Interventionsgruppe von T1 bis T4. Durch die Bewegungstherapie verbesserte sich also nicht nur die Ausdauerleistungsfähigkeit der Probanden, sondern diese ging zudem mit einer Reduktion der „physischen Fatigue“-Skala einher.

Diese Tatsache ist auch mit der erhöhten Wattzahl im Zeitraum T0 bis T3 vergleichbar. Die auf dem Fahrradergometer ermittelte maximale Wattzahl lag vor allem bei den Patienten in der Interventionsgruppe zum Startzeitpunkt unterhalb der Normwerte für gesunde Erwachsene in der jeweiligen Altersgruppe und zwar bei 130,54 Watt <sup>210</sup>. In der Kontrollgruppe waren die gemessenen Werte normwertig, und zwar durchschnittlich bei 142,69 Watt.

Die Wattzahl stieg in beiden Gruppen innerhalb der ersten sechs Monate, ehe es in der Kontrollgruppe zu einem Rückgang der Werte kam. Diese anfängliche Verbesserung könnte dadurch erklärbar sein, dass ausgehend vom bereits bestehenden niedrigen Aktivitätslevel der Patienten durch das supervidierte und selbstständig durchzuführende Training eine relativ schnelle Steigerung der Leistungsfähigkeit herbeigeführt werden konnte. Zusätzlich spielt zu Beginn die eventuell höhere Motivation der Patienten eine nicht unerhebliche Rolle.

Demgegenüber steht die Kontrollgruppe, die außer zum Zeitpunkt T2 immer schlechtere Werte in der physischen Fatigue aufweist als die Interventionsgruppe. Dies erscheint im Zusammenhang mit den Trainingseinheiten nachvollziehbar, da auch bei gesunden Menschen durch regelmäßige Aktivität und Bewegung körperliche Funktionen verbessert werden können <sup>126,157</sup>. Bei der Teilnahme am Ausdauertraining kam es zu einer Erhöhung der körperlichen Fitness der Patienten in der Interventionsgruppe als auch zu einer Reduktion der therapieinduzierten negativen physischen Auswirkungen (siehe Kapitel 2.2.5.1.1) durch CRF.

In einer Studie von de Backer et al. zeigten sich nach 18 Wochen Bewegungstherapie signifikante Veränderungen in allen Subskalen ( $p < 0,01$ ) mit Ausnahme der „reduzierten Aktivität“ <sup>213</sup>. Diese Ergebnisse stimmten nicht mit denen der vorliegenden Prolimmun-Studie überein, denn bei der „reduzierten Aktivität“ kam es durch das bewegungstherapeutische Training zu einer deutlichen Verbesserung dieser MFI-Subskala.

Die Reduktion dieser Skala war bis T4 erkennbar und sogar an den Zeitpunkten T3 und T4 signifikant.

In der Subskala der „reduzierten Aktivität“ zeigte sich eine mittlere Korrelation zur VO<sub>2</sub>max zum Zeitraum T2 und T4. Ein schwacher Zusammenhang lag nach den ersten drei Monaten der sporttherapeutischen Übungen vor und wurde durch das Bestimmtheitsmaß von 27% zum Zeitpunkt T1 bestätigt. Folglich lässt sich sagen, dass nur etwa 27% des gesteigerten „reduzierten Aktivität“-Scores durch eine Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit erzielt wurden. Nach dem sechsmonatigen Ausdauertraining lag eine Verbesserung des MFI-Scores zu 45% hervorgerufen durch einen erhöhten VO<sub>2</sub>max vor. Mit steigender Ausdauerleistungsfähigkeit verursacht durch das bewegungstherapeutische Training und den selbstständigen Aktivitäten zuhause, nahm der „reduzierte Aktivität“-Score zu T2 ab. Sogar nach Beendigung der Bewegungstherapie zeigte sich eine Verbesserung in der Symptomatik mit 46%, welche von der VO<sub>2</sub>max ausging. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Bestimmtheitsmaß eine unter 50%ige Einflussnahme der Leistungsfähigkeit auf die Fatigue-Problematik zeigt. Folglich gilt es andere Einflussfaktoren zu berücksichtigen, die die restlichen 50% der Verbesserung ausmachen könnten.

Bei der „reduzierten Motivation“ wurde am deutlichsten eine Verbesserung der CRF-Problematik zum Zeitpunkt T4 wahrgenommen. Diese Zunahme der Motivationsfähigkeit zieht voraussichtlich die Nachhaltigkeit der sechsmonatigen Trainingseinheit mit sich und könnte somit zukünftig den Probanden helfen, die sich nun eigenständig motivieren müssen, um sportlich aktiv zu bleiben. Dazu zählt auch das Eingliedern der sportlichen Einheiten in den wöchentlichen Ablauf und den Alltag.

Während also ein mittelstarker Zusammenhang zwischen der VO<sub>2</sub>max, der Wattleistung, der körperlichen Fatigue und der reduzierten Aktivität bestand, konnte entweder keine relevante Assoziation oder nur ein geringer Zusammenhang zwischen den anderen Subskalen des MFI und der körperlichen Leistungsfähigkeit festgestellt werden. Obwohl eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit zu einer eingeschränkten Belastbarkeit führt, war die Ausprägung der Ausdauerdefizite teilweise unabhängig von dem subjektiven Gefühl von Müdigkeit. Dies wirkt überraschend, denn anhand verschiedener Studienergebnisse <sup>2,133,214-216</sup> wurde die Reduktion des Fatigue-Syndroms in Abhängigkeit zur steigenden Leistungsfähigkeit bei Tumorpatienten, die unter einem Trainingsprogramm standen, untermauert. Die Prolimmunistudie hingegen zeigte, dass zum Teil ein Mangel an Korrelation zwischen der Reduktion der allgemeinen, mentalen Fatigue-Subskala, sowie der reduzierten Motivation und der Steigerung der körperlichen Ausdauerleistungsfähigkeit bestand.

Zum Teil ließen sich auch Verbesserungen in der Kontrollgruppe nachweisen, z.B. wies die physische Fatigue nach drei Monaten eine stärkere Reduktion der Symptomatik im Vergleich zur Baseline und auch im Vergleich zur Interventionsgruppe auf. In den übrigen Subskalen waren die Verbesserungen allerdings deutlicher in der Interventionsgruppe zu sehen. Zudem bewies die Kontrollgruppe in den Subskalen „allgemeine Fatigue“, „physische Fatigue“ und „reduzierte Aktivität“ nur eine mittlere Korrelation mit den Leistungsfähigkeitsparametern.

### *Bestätigung der Hypothese Nr. 1*

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Hypothese Nr. 1 (siehe Kapitel 2.4) zu bestätigen ist, denn im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es in der Interventionsgruppe zu einer Verbesserung in allen MFI-Subskalen über den Zeitraum T0 bis T4. Dabei verbesserte sich die „allgemeine“, die „physische Fatigue“ und die „reduzierte Aktivität“ bereits nach den ersten drei Monaten, wobei die „mentale Fatigue“ und die „reduzierte Motivation“ erst nach sechs Monaten körperlicher Aktivität einen größeren Fortschritt zeigten.

### *Veränderungen in der VO<sub>2</sub>max und der Wattleistung*

Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) wiesen anfänglich beide Gruppen deutlich reduzierte Werte im Vergleich zu den Normwerten von gesunden Männern in derselben Altersgruppe auf <sup>210</sup> und zwar durchschnittlich 22,12 ml O<sub>2</sub>/kg/min in der Interventions- und 23,67 ml O<sub>2</sub>/kg/min in der Kontrollgruppe. Diese körperlichen Einschränkungen könnten auf das chronische Tumorfatigue-Syndrom, die eigentliche Krebserkrankung oder das individuelle Bewegungsverhalten der Patienten zurückgehen.

Die anfänglichen Ergebnisse der spiroergometrischen Untersuchung deuten auf eine umfassende Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit der Tumorkranken hin. Während die VO<sub>2</sub>max bei der Kontrollgruppe nach T1 stetig abnahm, kam es zu einem Anstieg in der Interventionsgruppe bis zum Zeitpunkt T4. Auch wenn der Wert für die VO<sub>2</sub>max bei den Patienten der Interventionsgruppe immer noch unterhalb der Durchschnittswerte lag, ließ sich ein Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme verzeichnen.

Dieses Resultat begründet sich auf die, durch das Training hervorgerufenen Veränderungen in der Sauerstoffaufnahme-Kapazität der Lunge, welche nicht innerhalb von kurzer Zeit erreicht werden kann. Ein Ziel des Ausdauertrainings ist nämlich die Stärkung der Lungenfunktion. Überdies zählen noch die Förderung des psychischen Befindens, die mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht, die Stärkung des Immunsystems, die Gewichtsreduktion, der Abbau von Stress, der Erhalt der Knorpel- und Knochenstruktur, sowie der Erhalt der Muskulatur <sup>116</sup>.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass eine langfristige Bindung der Patienten an körperlich-sportliche Aktivitäten im Alltag sinnvoll wäre. Vor diesem Hintergrund wird auch die klinische Relevanz des CRF, seine beeinträchtigenden Auswirkungen auf den Patienten verdeutlicht und unterstreicht die Notwendigkeit von bewegungstherapeutischen Maßnahmen, welche bereits durch mehrere Studien belegt wurden <sup>2,69,217-219</sup>. Auch wenn die Ergebnisse laut der durchgeführten statistischen Tests als nicht signifikant einzustufen sind, lässt sich eine positive Entwicklung der Fatigue-Symptomatik, hervorgerufen durch ein bewegungstherapeutisches Training, erkennen.

Es existieren Korrelationen zwischen den MFI-Subskalen und der VO<sub>2</sub>max bzw. der Wattleistung. Doch anhand der niedrigen Bestimmtheitsmaße lässt sich schlussfolgern, dass es noch andere Einflussfaktoren geben muss, die zu einer Verbesserung der Fatigue-Symptomatik zusätzlich zur gesteigerten Leistungsfähigkeit führen. Diese Faktoren umfassen dabei nicht nur die physische, sondern auch die psychische, soziale und edukative Ebene. Dabei fördert die Bewegung einen Abbau von Ängsten und der depressiven Verstimmung. Außerdem wird neues Selbstbewusstsein gewon-

nen, die Freude an Bewegung wiedererlangt, die Kommunikation gefördert und durch eine Lebensstiländerung können weitere Nebenwirkungen und Komorbiditäten positiv beeinflusst werden. Diese Einflüsse wirken dabei nicht einzeln, sondern gemeinsam und vor allem zusätzlich zur Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit.

### *Vergleich der Patienten unter Hormon- oder Chemotherapie*

Beim Vergleich zwischen den Hormon- und Chemotherapiegruppe zeigten sich Unterschiede in den MFI-Subskalen, dem EORTC QLQ C30 und in der Ausdauerleistungsfähigkeit. Vor allem vor dem Hintergrund, dass die Probandenanzahl in der Interventionsgruppe Chemotherapie kleiner war, im Gegensatz zur Interventionsgruppe Hormontherapie, ist die Vergleichbarkeit zwischen beiden Gruppen nur bedingt möglich.

Die Resultate in den MFI-Subskalen zwischen der Interventionsgruppe Hormontherapie und Interventionsgruppe Chemotherapie veranschaulichen, dass bei den Hormontherapie-Patienten in allen Subskalen eine deutlichere Verbesserung der tumorbedingten Fatigue-Symptomatik stattgefunden hatte als bei den Chemotherapie-Patienten. Die Hormontherapiepatienten profitierten demnach stärker von der Teilnahme am Trainingsprogramm. Somit kann die Hypothese 2 (siehe Kapitel 2.4) verneint werden.

Körperlich fitter fühlten sich die meisten Patienten zum 2. Follow-Up. Folglich fiel der „physische Fatigue“-Score. Neben der Steigerung der  $VO_2max$  war auch anhand der erhöhten Wattzahl erkennbar, dass dies mit der Verbesserung der körperlichen Fatigue-Symptomatik zum Zeitpunkt T3 und T4 korrelierte. Diese Korrelation bedeutet allerdings nicht automatisch, dass auch eine Kausalität vorliegt. Schließlich ist es plausibel, dass Patienten mit einem niedrigeren Fatigue-Score den Fahrradergometer-Test besser tolerieren als Patienten mit einem höheren.

Die Reduktion der „reduzierten Aktivität“ zum Zeitpunkt T1 könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden seit Langem nun wieder sportlich aktiv waren. Durch die anfänglichen Trainingseinheiten wurden den Probanden das Durchführen von Ausdauertraining wieder nähergebracht. Der verringerte Score der „reduzierten Aktivität“ und der mittlere gegenläufige Zusammenhang zwischen der  $VO_2max$  und der MFI-Subskala, lassen den Rückschluss zu, dass durch die sechs Monate der Bewegungstherapie die Probanden aktiver waren und somit eher in der Lage waren alltägliche Aktivitäten meistern zu können.

In der Gruppe der Chemotherapie-Patienten kam es in den verschiedenen Subskalen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zur Reduktion der Symptomatik. Vor allem bei der „physischen Fatigue“ waren Schwankungen erkennbar, wobei sich der Wert der Subskala zum Zeitpunkt T4 dem Ausgangswert annäherte. Lediglich nach den ersten dreimonatigen Trainingseinheiten war eine starke Korrelation zwischen der  $VO_2max$  bzw. der Wattleistung und der körperlichen Fatigue messbar. Dies bestätigte auch das errechnete Bestimmtheitsmaß der  $VO_2max$ , das mit 88% einen sehr hohen Wert anzeigte.

Die Chemotherapie stellt nur eine von vielen Ursachen der CRF dar. Bereits Donovan et al. fanden heraus, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung der Fatigue und dem Beginn der Chemotherapie liegt ( $p < 0,0001$ )<sup>220</sup>.

Bei der Behandlung eines fortgeschrittenen, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms kommt als First-Line-Therapie das Chemotherapeutikum Docetaxel und Prednison<sup>33</sup> zum Einsatz. Dieser Mitosehemmstoff zeigt verschiedene Nebenwirkungen (siehe Kapitel 2.1.6.9), welche zusätzlich zur Fatigue-Symptomatik auftreten können. Die Zytostatika greifen unselektiv alle Zellen mit einer hohen Proliferationsgeschwindigkeit an, wodurch auch gesunde Zellen geschädigt werden<sup>221</sup>. Daraus resultieren die charakteristischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Haarausfall, periphere Polyneuropathie, Schlafstörungen, Anämie, erhöhte Infektanfälligkeit, erhöhte Blutungsneigung uvm. (siehe Kapitel 2.1.6.9)<sup>221</sup>. Zudem wirken einige Zytostatika (Anthrazykline, Cyclophosphamid) kardiotoxisch, wobei dies in einer Abnahme der Ejektionsfraktion des Herzens münden kann mit dem Risiko einer Herzinsuffizienz<sup>122</sup>.

Durch diese Nebenwirkungen geschwächt, reduziert sich auch die körperliche Fitness der Betroffenen und der Großteil der Patienten leidet unter Konditionsverlust und Abnahme der Muskelstärke bzw. -masse. Dies führt oft zu einer weiteren Reduktion der physischen Aktivität, einer limitierten Teilnahme am sozialen Leben und folglich einer negativen Beeinflussung der Lebensqualität. Den Probanden könnte es somit schwer gefallen sein einen Teil der bewegungstherapeutischen Einheiten selbstständig durchzuführen. Diese reduzierte körperliche Aktivität spiegelt sich in der geringen Verbesserung des Fatigue-Scores für die Subskalen wider.

#### *Dauer des Trainingsprogramms hat Auswirkungen auf die Subskalen*

Überdies ist zu vermerken, dass in der „allgemeinen Fatigue“ und bei der „reduzierten Aktivität“ in der Interventionsgruppe Hormontherapie bereits eine Verbesserung nach den ersten drei Monaten aufgetreten ist. Bei der „mentalen Fatigue“ und der „reduzierten Motivation“ benötigten die Probanden aus der Interventionsgruppe Hormontherapie ein weiteres dreimonatiges Ausdauerprogramm, um eine deutliche Verbesserung erkennbar zu machen. Bei der „physischen Fatigue“ kam es erst am letzten Messzeitpunkt, nach 18 Monaten, zu einer deutlichen Abnahme des Scores und damit einhergehend in der Symptomatik. Dies würde dafürsprechen, dass sich die „physische Fatigue“ nachhaltig zur durchgeführten bewegungstherapeutischen Einheit verbessert hat. Es lässt sich schlussfolgern, dass die Dauer eines Trainingsprogramms mindestens zwischen drei und sechs Monaten bzw. noch länger liegen sollte, um den Großteil der Subgruppen zu umfassen und damit die CRF-Problematik auf allen Ebenen gezielt verringern zu können.

Der Score der körperlichen Fatigue zeigt, dass die Probanden, die unter endokriner Therapie standen, langfristig nach Beenden der Trainingseinheit eher eine Reduktion der CRF-Symptomatik erzielt haben als die Chemotherapie-Patienten.

#### *Leistungsfähigkeit bei den Hormon- und Chemotherapiepatienten*

Die Probanden aus dem Hormontherapie-Arm wiesen nach den sechsmonatigen Trainingseinheiten eine bessere Ausdauerleistungsfähigkeit im Gegensatz zu den Chemotherapie-Patienten auf. Die Hypothese Nr. 5 lässt sich also widerlegen. Hierbei könnten neben der ausgeprägten Fatigue-Symptomatik die Kardiotoxizität, die Anämie und die Infektanfälligkeit nach der Behandlung mit dem Zytostatikum eine Rolle spielen. Diese Nebenwirkungen ermöglichten es dem Patienten nur in geringerem

Maße sportlich aktiv zu werden und geben eine Erklärung, warum die Leistungsfähigkeitsparameter niedriger waren als in der Interventionsgruppe Hormontherapie.

Zudem kann Hypothese Nr. 6 (siehe Kapitel 2.4) nur teilweise bestätigt werden, denn nur die „physische Fatigue“- und die „reduzierte Aktivität“-Subskala im Interventionsgruppe Hormontherapie-Arm zeigten eine Verbesserung der Symptomatik in Abhängigkeit zu einer gesteigerten Wattleistung und maximalen Sauerstoffaufnahme. Zwischen den anderen Subskalen und der Ausdauerleistungsfähigkeit bestand zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation. Dies entsprach auch den Befunden aus dem Chemotherapie-Arm.

### *Langzeiteffekt von Trainingseinheiten*

Neben der hohen Anzahl an Evidenzen bezüglich der Anwendung von physischer Aktivität nach bzw. während der Krebstherapie auf die Fatigue-Problematik, gibt es vereinzelt Studien, welche sich, ebenso wie die Prolimmun-Studie, mit dem Langzeiteffekt der Trainingseinheiten auseinandersetzen.

Demark-Wahnefried et al. untersuchten den Langzeiteffekt einer sechsmonatigen, zuhause durchgeführten Trainingseinheit. Die Studie umfasste dabei 182 Brust- und Prostatakrebs-Patienten. Nach 12 Monaten erfolgte das Follow-Up und es stellte sich heraus, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe in der körperlichen Aktivität, der Lebensqualität und der Fatigue-Symptomatik bestand, welche mittels telefonischen Abfragens ermittelt wurden <sup>222</sup>.

Thorsen et al. publizierten eine Langzeitstudie, in der zuvor bei Lymphom-, Brust- und Hodenkrebs-Patienten nach Chemotherapie eine dreimonatige Übungseinheit zuhause durchgeführt werden sollte. Nach sechs und zwölf Monaten erfolgte das Follow-Up und die zuvor gestellte Forschungsfrage, ob der nützliche Effekt des dreimonatigen Trainings auf die VO<sub>2</sub>max auch nach den Follow-Ups von sechs und zwölf Monaten bestehen bleibt, konnte verneint werden <sup>223</sup>.

Im Gegensatz dazu die Prolimmun-Studie: Hier zeigte sich eine verbesserte VO<sub>2</sub>max und Wattleistung sowohl nach 12 als auch nach 18 Monaten. Zudem fanden sich Reduktionen in den einzelnen MFI-Subskalen wieder. Eine Erklärung für die nachhaltige Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness in der Prolimmun-Studie könnte zum einen die längere Trainingsdauer von sechs Monaten und zum anderen das Durchführen der Trainingseinheiten unter supervidiertem Anleiten sein. Dabei motiviert der Physiotherapeuten nicht nur, sondern gibt überdies Hilfestellung, zeigt alternative Bewegungsabläufe auf und wirkt unterstützend vor allem in psychologischer Hinsicht auf den Patienten. In einer Studie von Sweegers et al. wurde der Effekt von körperlicher Aktivität auf die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit bei Krebspatienten während oder nach der Behandlung untersucht. Es zeigte sich, dass die Effekte signifikant waren, wenn die Aktivitäten supervidiert wurden <sup>224</sup>.

### *Beurteilung der „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30-Fragebogens*

Anhand der Subskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30-Fragebogens kam es in der Interventionsgruppe zu allen Messzeitpunkten zu einer Reduktion der Fatigue-Symptomatik.

Zu beobachten war, dass der Punktwert für die Fatigue-Symptomatik in der Kontrollgruppe zu allen Messzeitpunkten samt dem Startzeitpunkt sehr deutlich oberhalb des errechneten Punktwertes der Symptome der Interventionsgruppe lagen. Als Ursache dafür könnte man das Studiendesign zur Rechenschaft ziehen, da dieses als sogenannte „comprehensive cohort study“<sup>204</sup> den Patienten gestattet hatte, eine Randomisierung wegen starker Präferenz zu einer der beiden Studiengruppen abzulehnen. Da die Patienten in der Kontrollgruppe bereits mit einer höheren Punktzahl in die Studie gestartet sind, also folglich auch eine stärker ausgeprägte Fatigue-Symptomatik aufwiesen, ist es denkbar, dass die Patienten bereits zuvor von ihrer Präferenz für die Kontrollgruppe Gebrauch gemacht haben, um der zusätzlichen Belastung im Rahmen der körperlichen Aktivität zu entgehen. Im Umkehrschluss lässt sich sagen, dass sich Patienten, die eine weniger stark ausgeprägte Fatigue-Symptomatik aufwiesen, eher dazu im Stande fühlten an dem regelmäßigen Trainingsprogramm für die Interventionsgruppe teilzunehmen. Die Ergebnisse stützen die Beobachtungen einer Vielzahl an Studien, die eine Reduktion der Fatiguesymptomatik durch Training und körperliche Aktivität aufzeigen konnten<sup>119,125,223</sup>.

Die Beurteilung der Fatigue-Subskala und der gemeinsame Vergleich zu den MFI-Subgruppen stellte sich als schwierig heraus. Schließlich wurden im Rahmen des EORTC QLQ C30-Fragebogens nur auf die physische („Fühlten Sie sich schwach?“, „Mussten Sie sich ausruhen?“) und die mentale Fatigue („Waren sie müde?“) mit insgesamt drei Fragen eingegangen. Nur anhand des Lebensqualitäts-Fragebogens ist folglich eine Erfassung, Evaluation und Bewertung der Fatigue-Symptomatik nur eingeschränkt möglich. Demgegenüber steht der weitaus aussagekräftigere und differenziertere MFI-Fragebogen.

### *Nachhaltiges Bewegungsverhalten*

Eine weitere Frage in dieser Dissertation war, ob durch die Teilnahme am Trainingsprogramm nachhaltige Veränderungen im Bewegungsverhalten der Probanden herbeigeführt werden konnten.

Durch die fünfmaligen Trainingseinheiten pro Woche zeigten sich bereits nach den sechs Monaten eine signifikante Steigerung der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen ( $p=0,01$ ). Dies ist auf die alltäglichen Aktivitäten sowie die selbstständigen Ausdauereinheiten im Rahmen der Prolimmun-Studie zurückzuführen. Das supervidierte Training sollte überdies in den Freiburger Fragebögen nicht erwähnt werden.

Auch zu den Follow-Ups T3 und T4 lag ein erhöhter Aktivitätsumsatz pro Woche als zu Beginn der Bewegungstherapie vor. Diese Resultate verdeutlichen, dass die Studienteilnehmer auch nach Beendigung der sechsmonatigen Bewegungstherapie weiterhin sportlich aktiv waren, um zum einen die Fatigue-Symptomatik zu verbessern und zum anderen die Nebenwirkungen der Chemo- oder Hormontherapie besser in den Griff zu bekommen.

In der Kontrollgruppe zeigte sich keine signifikante Verbesserung in den Aktivitätsumsätzen über den Studienablauf. Zum 2. Follow-Up ließ es das verringerte Patientenkollektiv, bestehend aus zwei Probanden, schwer zu, dass eine repräsentative Aussage über die Gesamtaktivität getroffen werden kann.

Demgegenüber stand die objektive Einschätzung der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder. Der eingeschränkte Einsatz der Bänder stellte eine Schwierigkeit

dar. Nicht nur, dass nicht alle Patienten ein Sensewearband erhielten, sondern auch die Verteilung der Bänder innerhalb der Studiengruppen sehr heterogen war und keine eindeutige Interpretation der Ergebnisse zu ließ. Nicht alle Probanden erhielten ein Sensewearband, sodass folglich weniger Daten in die Auswertung eingeflossen waren im Vergleich zu den Freiburger Fragebögen. Aber auch die Zeitpunkte, an denen die Bänder über eine Woche hinweg getragen wurden, stimmten nicht mit den Terminen für das Ausfüllen der Freiburger Fragebögen überein.

Die Resultate der Freiburger Fragebögen und der Sensewear-Bänder geben Klarheit darüber, dass die subjektiven Einschätzungen der Probanden vor allem während des sechsmonatigen Trainings viel höher ausgefallen waren als es in Wirklichkeit, also im Rahmen der objektiven Beurteilung durch die Sensewear-Bänder, der Fall war. Die Hypothese 3 kann damit bestätigt werden (siehe Kapitel 2.4). Ein Grund für die differenzierte Selbsteinschätzung mag im Aufbau des Freiburger Fragebogens liegen. Dieser fordert neben dem Zeitrahmen, auch eine Einschätzung der Intensität der durchgeführten Aktivität. Dabei nimmt jeder Patient die Intensität subjektiv wahr und dasselbe Geh- oder Radtempo kann für den einen Probanden normal oder sogar zügig sein während die Einschätzung eines anderen Probanden eher gemächlich ist. Diese Selbsteinschätzung ist abhängig von der körperlichen Verfassung des Patienten und wie sportlich dieser vor der Studie bzw. seiner Tumorerkrankung war.

### *Subjektive und objektive Assessments*

Ein Problem zeigte sich in der Selbsteinschätzung mithilfe der Fragebögen. Die subjektiven Angaben aus dem Freiburger Fragebogen zum Bewegungsverhalten in der jeweils letzten Woche unterschieden sich von den objektiv mittels Sensewearband erhobenen Daten. Ein Grund könnte das geringere Patientenkollektiv sein, welches Sensewear-Bänder benutzte. So waren es 29 Probanden aus der Hormontherapie-Gruppe zum 1. Zeitpunkt und letztendlich nur noch vier in der 24. Woche.

In der Interventionsgruppe Chemotherapie lag der gemessene Wert in der 8. Woche unter der Gesamtaktivität in Woche 1. Letzteres ist dadurch zu erklären, dass von anfänglichen sieben Probanden, nur noch bei drei Probanden nach der 8. Woche eine Auswertung der Sensewear-Bänder erfolgte. Nach der 16. und 24. Woche kam es zu keiner Datenerhebung, da sich keine Patienten mit Sensewearbändern in der Interventionsgruppe Chemotherapie aufhielten.

Die objektiven Assessments sind klinisch relevant, da sie die Notwendigkeit von Sensewear-Bändern zur Bestimmung der Aktivität aufzeigen und dadurch eine neutrale und wertfreie Vergleichbarkeit zwischen Probanden ermöglicht werden kann. Bei subjektiven Assessments wie dem Freiburger Fragebogen besteht immer die „Gefahr“, dass die Selbsteinschätzungen der Probanden das Auswerten und damit das Analysieren der Resultate erschwert.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Freiburger Fragebogen und den Sensewear-Bändern lassen den Rückschluss zu, dass die Frage, inwiefern die Teilnahme an einem Trainingsprogramm nachhaltige Auswirkungen auf das Bewegungsverhalten hat, nicht eindeutig zu klären ist. Die Hypothese Nr. 4 kann also nur teilweise bestätigt werden, denn im Vergleich zum Bewegungsverhalten zeigten sich in einzelnen MFI-Subskalen auch bei den Follow-Ups von 12 und 18 Monaten eine Ver-

besserung, welche für einen nachhaltigen Charakter der durchgeführten Bewegungstherapie sprechen könnte.

### *Stärken der ProImmune-Studie*

Zu den Stärken der vorliegenden ProImmune-Studie zählt zum einen die lange Follow-Up-Dauer von 12 Monaten. Dabei können vor allem Rückschlüsse auf den Langzeiteffekt von sporttherapeutischen Interventionen auf die Fatigue-Symptomatik als auch das Bewegungsverhalten ermöglicht werden.

Außerdem umfasst die Trainingseinheit sechs Monate mit standardisiertem und strukturiertem körperlichen Ausdauertraining, das sowohl supervidiert als auch selbstständig durchgeführt wird. Diese regelmäßigen wöchentlichen Einheiten dienen dem effektiven Erhalt der physischen und psychischen Komponenten, indem sie die allgemeine Fitness verbessern, die Therapie-induzierten Nebenwirkungen reduzieren, Ängste abbauen und zu neuem Selbstvertrauen verhelfen können. Dies wurde bereits bei einer Studie von Galvao et al. 2014 deutlich, dass ein sechsmonatiges supervidiertes Training effektiver war in Bezug auf die körperliche Aktivität, die kardiopulmonale Fitness, die Muskelkraft, die Lebensqualität und die Fatiguesymptomatik<sup>225</sup> als Schulungsmaterial. Durch die Supervision können die erhobenen Daten als verlässlicher angesehen werden als in Studien, die sich nur auf die vom Patienten angegebenen Trainingsdaten verlassen.

Eine weitere Stärke besteht in der Unterteilung zwischen Hormon- und Chemotherapie. Dabei kann gezielt auf die Veränderungen in der Ausdauerleistungsfähigkeit und der Fatigue-Symptomatik eingegangen werden, und zwar in Abhängigkeit zur jeweiligen Prostatakrebs-Therapie.

Außerdem wurden nur Patienten aus der Interventionsgruppe in der Auswertung berücksichtigt, welche mindestens an 75% der Trainingseinheiten teilgenommen hatten.

### *Schwächen der ProImmune-Studie*

Zudem beinhaltet die ProImmune-Studie einige Schwächen. Ein Problem stellte die unterschiedliche Verteilung der Probanden auf die Studienarme, sowie das Ausscheiden einer großen Anzahl an Patienten dar.

Von anfänglichen 62 Patienten am Messzeitpunkt T0, erschienen zum zweiten Follow-Up (T4) nur noch 16 Studienteilnehmer (25,8% der ursprünglichen Patientenanzahl). Dieses Ausscheiden erschwerte die statistische Auswertung und die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse. Die Dropout-Rate lag folglich bei 74,2% mit einer absoluten Anzahl von 46 Patienten von anfänglichen 62 Probanden über die komplette Studiendauer. Diese Quote ist hoch, wobei verschiedene Begründungen in Frage kommen könnten: Tod, Umzug, fehlendes Interesse des Studienteilnehmers aber auch Verschlechterung des allgemeinen Zustandes, sodass es dem Teilnehmer untersagt wurde an der Studie weiterhin teilzunehmen.

Zum Zeitpunkt T1 war die Drop-Out-Rate in der Kontrollgruppe am höchsten mit 46% aller Probanden. In der Interventionsgruppe verringerte sich ebenfalls die Anzahl an Prostatakrebspatienten um 34% zu T1 und um weitere 25% zu T2. Zu erklären wäre dies am „physische Fatigue“-Score. Dieser zeigte bereits zur Baseline ähnlich hohe Wert in der Interventions- und der Kontrollgruppe. Da die Patienten die Möglichkeit

hatten, bei vorliegender Präferenz, sich für die Interventions- oder Kontrollgruppe zu entscheiden, lässt sich vermuten, dass Probanden, deren körperlicher Zustand besser war, sich eher für die Interventionsgruppe entschieden als Patienten, die schon zu Beginn weniger fit waren und daher die Kontrollgruppe bevorzugen würden. Patienten konnten sich also bewusst für die Kontrollgruppe entscheiden, aufgrund ihres geringeren Fitnesslevels, und waren dementsprechend weniger motiviert bei der Studie teilzunehmen, denn schließlich könnte eine zusätzliche körperliche Belastung zu einer Überforderung führen. Die hohe Drop-Out-Rate in der Interventionsgruppe könnte auf die Ausübung des Studiendesigns mit fünfmal körperlicher Aktivität pro Woche zurückzuführen sein, welche die Patienten überfordert haben könnte.

Auffallend ist, dass mehr Hormontherapie-Patienten (ca. 35% Drop-Out-Rate) die Studie bereits nach den ersten drei Monaten des Trainingsprogrammes abgebrochen haben als die Chemotherapie-Patienten (ca. 33% Drop-Out-Rate).

Die Prostatakrebs-Patienten haben dabei nicht nur mit der Verarbeitung ihrer Erkrankung und den Nebenwirkungen der krebsspezifischen Therapie zu kämpfen, auch die Teilnahme an der Studie könnte eine zusätzliche Belastung darstellen. Vor allem die lange Studiendauer von sechs Monaten Bewegungstherapie und weiteren 12 Monaten Follow-Up-Zeitraum könnte von den Patienten unterschätzt worden sein, sodass einige die Studie verließen.

Diskussionsbedürftig ist auch die Verteilung der Probanden in die einzelnen Studienarmen. Dabei wies die Interventionsgruppe Chemotherapie schon zum Zeitpunkt T0 ein geringes Patientenkollektiv (9 Patienten) auf im Gegensatz zur Interventionsgruppe Hormontherapie (38 Patienten). Auch in der Kontrollgruppe waren bereits zu Studienbeginn deutlich weniger Probanden vorhanden als in der Interventionsgruppe. In der Kontrollgruppe wurde auch nicht zwischen Chemotherapie- und Hormontherapie-Patienten unterschieden.

Folglich kommt es durch die vielen Drop-outs in den Gruppen zur fehlenden Beurteilbarkeit einzelner Messwerte und Fragestellungen, wodurch die Repräsentativität der Ergebnisse nur bedingt möglich ist. Hierbei wird von einem Selektion-Bias (Stichprobenverzerrung) gesprochen, da es zu einer fehlenden Strukturgleichheit in den unterschiedlichen Studienarmen kommt.

Durch den verringerten Stichprobenumfang kann nicht vollständig sichergestellt werden, ob die Stichprobe alle möglichen Charakteristika im gleichen Verhältnis wie die Grundgesamtheit enthält. Dadurch wird auch die Interpretation der Ergebnisse und die Repräsentativität, sowie die Vergleichbarkeit mit der Grundgesamtheit erschwert.

Da keine Verblindung der Patienten und der Studienärzte erfolgte, welche im Rahmen dieses Studiendesigns auch nicht möglich wäre, hätte wenigstens die auszuwertende Person die Outcomes ohne Gruppenzuteilung begutachten müssen. Eine Verblindung des Untersuchers würde eine Gleichheit in der Beobachtung demonstrieren. Zudem wird verhindert, dass der Untersucher bewusst oder unbewusst die Studie schon so bewertet, dass es ein erhofftes Ergebnis zu Tage bringt.

Eine randomisierte, kontrollierte Studie, wie die ProImmune-Studie, gilt als ein wissenschaftlich strenges Studiendesign zur Bewertung medizinischer Interventionen<sup>226</sup>. Obwohl die zufällige Zuteilung dazu dient, die Merkmale der Teilnehmer, die sich auf das Ergebnis auswirken können, gleichmäßig zu verteilen und Selektionsverzerrungen zu

beseitigen, können andere potenzielle Verzerrungen nicht berücksichtigt werden. Einer dieser Faktoren sind die Präferenzen der Patienten. Bei einer zufälligen Zuteilung werden Patienten mit einer Präferenz für eine bestimmte Intervention in ungleichen Anteilen auf die Studienarme verteilt.

Patienten mit starken Präferenzen können die Teilnahme an Studien verweigern oder die Randomisierung ablehnen. Dadurch wird die externe Validität beeinträchtigt. In diesem Fall ist die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf eine breitere Bevölkerungsgruppe eingeschränkt <sup>226-228</sup>.

Wenn Patienten mit Präferenzen in die Randomisierung einwilligen, kann dies auch die interne Validität beeinträchtigen. In einer randomisierten kontrollierten Studie können Patienten entweder die Kontrollgruppe oder die Interventionsgruppe bevorzugen oder beiden Behandlungen gegenüber gleichgültig sein. Wenn Patienten mit Präferenzen in die Randomisierung einwilligen, werden einige Patienten die von ihnen bevorzugte Behandlung erhalten, andere nicht. Diejenigen, die die von ihnen bevorzugte Behandlung erhalten, sind möglicherweise motivierter, halten sich genauer an die Behandlungsprogramme und berichten über bessere Ergebnisse. Patienten, die nicht die von ihnen bevorzugte Behandlung erhalten, erleben möglicherweise eine "Demoralisierung", sind möglicherweise weniger motiviert und halten sich nicht an die Behandlung.

Die Auswirkungen der Präferenzen sind wahrscheinlich deutlicher bei unverblindeten Studien, bei denen die Patienten die Behandlung kennen, die sie erhalten, und bei denen die Ergebnisse subjektiv sind und von den Patienten selbst berichtet werden. Neben den direkten Auswirkungen der Präferenzen der Patienten auf die Therapietreue und die Motivation kann auch ein "therapeutischer Effekt" der Präferenzen der Patienten auftreten. Dabei handelt es sich um psychologische Effekte, die die Ergebnisse beeinflussen und dem Placebo-Effekt ähneln <sup>226</sup>.

Die Randomisierung nach dem „comprehensive cohort study“ rekrutiert alle in Frage kommenden Patienten, unabhängig von ihrer Zustimmung zur Randomisierung. Diejenigen, die der Randomisierung nicht zustimmen, werden in der Studie beibehalten, aber ihre Behandlungswahl wird auf der Grundlage ihrer Präferenzen getroffen. Patienten, die der Randomisierung zustimmen, werden auf eine der beiden Behandlungsmöglichkeiten randomisiert. Ziel ist eine Verbesserung der Verallgemeinerbarkeit und der externen Validität, sodass die Präferenzen der Probanden bezüglich eines Studienarms beibehalten werden können, sowie es in der realen Welt - außerhalb der Studie - auch der Fall wäre.

Zudem werden die Rekrutierungsraten verbessert, denn Teilnehmer mit starken Präferenzen werden nicht von der Studie ausgeschlossen, sondern können miteinbezogen werden.

Das bewegungstherapeutische Training beinhaltete dreimal pro Woche mind. 15 Minuten individuelles und zweimal pro Woche 30 Minuten supervidiertes Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer <sup>204</sup>. Als Diskussionspunkt muss allerdings angemerkt werden, dass die vorbestehenden Unterschiede in der körperlichen Fitness einzelner Studienteilnehmer, die individuelle Tagesform, verschiedene zusätzliche Komorbiditäten und die individuellen psychischen Belastungen die Ergebnisse auf dem Spiroergometer beeinflusst haben könnten, welche jedoch unvermeidbar waren.

Zusätzlich spielt die Motivation für das Einhalten der mindestens 15minütigen, selbstständigen, sportlichen Aktivität eine große Rolle. Schließlich müssen die Patienten die Einheiten in den Wochenablauf einbauen und dies sechs Monate lang kontinuierlich beibehalten. Letzteres stellt ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar.

Ein weiterer Aspekt stellt das Bewegungsverhalten der Patienten in der Kontrollgruppe dar. Auch wenn diese Probanden im Rahmen der Prolimmun-Studie keine supervidierten Trainingseinheiten erhielten, war körperliche Aktivität in ihrer Freizeit nicht verboten. So ist es möglich, dass ein, in der Kontrollgruppe zugehöriger Patient selbstständig einem aktiven Lebensstil nachging und damit vielleicht sogar fitter war als ein Patient aus der Interventionsgruppe, der neben dem Training für die Studie ansonsten keinen Freizeitsport mehr betrieb.

Da bereits mehrfach Studien die Evidenz von körperlicher Aktivität zur Verbesserung der Fatigue-Symptomatik getestet und bestätigt hatten (siehe Kapitel 2.3.2), könnte man im Rahmen der Prolimmun-Studie über das Auftreten einer Performance-Bias sprechen. Dieser systematische Fehler umfasst also die Patientengruppe aus dem Interventionsarm, die im Rahmen der Studie eine bessere medizinische Behandlung erhielten als die Kontrollgruppe. Es gilt zu berücksichtigen, dass von unethisch gesprochen werden könnte, wenn die Krebspatienten aus der Kontrollgruppe von einer Fatigue-Reduktion mithilfe von Bewegungstherapie zurückgehalten würden. Eine Zustimmung der Ethikkommission wurden allerdings am 21.03.2011 erteilt.

Ein weiterer Mangel bestand in der Nutzung der Sensewear-Bänder. Dabei maß das Sensewear-Band nicht nur die sportlichen Aktivitäten eines Probanden, sondern auch alltägliche körperliche Bewegungen wurden von dem System erfasst und zum Gesamtenergieumsatz dazu gerechnet. Folglich lassen sich die gemessenen objektivierten Werte besser zwischen den Studienteilnehmern vergleichen. Im Gegensatz zu der subjektiven Beurteilung der eigenen körperlichen Aktivität anhand der Freiburger Fragebögen.

Die Problematik bei den Sensewear-Bändern bestand darin, dass diese 24 Stunden lang für jeweils eine Woche, und zwar insgesamt vier Wochen lang getragen werden sollten. Dieser Aufforderung sind nicht alle Probanden nachgegangen, welches anhand der gesamten Tragedauer nachvollzogen werden konnte. Insofern ist die Betrachtung der Gesamtaktivität und damit die Vergleichbarkeit zu anderen Studienteilnehmern erschwert worden. Zudem erhielten nur 38 von 62 Patienten ein solches Sensewear-Band, wobei auch hier, aufgrund der Dropouts, die statistischen Analysen nur eingeschränkt möglich waren. Je größer dabei der Stichprobenumfang wäre, desto größer wäre auch die Teststärke der durchgeführten statistischen Testverfahren zu den Sensewear-Bändern und damit könnten auch kleine Effekte in der Grundgesamtheit aufgedeckt werden.

Der Freiburger Fragebogen stellte die Patienten vor besondere Herausforderungen. Zum einen musste nicht nur die Dauer der gefragten Tätigkeit in Minuten oder Stunden angegeben werden, sondern auch die Intensität der jeweiligen Übung. Außerdem sollte die Dauer in Abhängigkeit zur Woche oder zum Monat vermerkt werden. Auch die Schlafstunden, die Ruhephasen und das Treppensteigen wurden thematisiert. Darüber hinaus gaben die Patienten eine Selbsteinschätzung gegenüber Gleichaltrigen und eine Selbstbeurteilung des eigenen körperlichen Zustandes ab.

Diese Fülle an Fragen und vor allem das Angeben der Dauer und Intensität der Sportarten erwiesen sich bei der Auswertung als problematisch. Überdies war auf den anonymisierten Fragebögen das patienteneigene Körpergewicht zu den einzelnen Zeitpunkten T1-T4 nicht vermerkt. Dies erschwerte die Berechnung der Gesamtaktivität bzw. machte sie nicht repräsentativ im Hinblick auf das Patientenkollektiv, da man davon ausgehen kann, dass die Patienten innerhalb von 18 Monaten sowohl Gewicht zu- als auch abnehmen werden.

Auch die eigenständige Zuordnung der MET-Wert anhand der Tabelle von Ainsworth<sup>206</sup> war mit Schwierigkeiten verbunden, da die korrekte Einteilung nur möglich war, wenn die Studienteilnehmer die Intensität ihrer Aktivitäten auch ordnungsgemäß angaben.

## 5.1 Fazit

Durch die Partizipation der Prostatakrebs-Patienten am Ausdauertraining im Rahmen der Prolimmun-Studie kam es zu einer Reduktion der Fatigue-Symptomatik im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Dabei wiesen alle MFI-Subskalen in der Interventionsgruppe einen tendenziellen positiven Effekt nach der drei- bzw. sechsmonatigen Bewegungstherapie auf. Die Interventionsgruppe erreichte immer Werte unterhalb derer der Kontrollgruppe und es ließen sich positive Tendenzen erkennen. Im Rahmen der Prolimmun-Studie wurden sowohl der unmittelbare als auch der Langzeit-Effekt von Ausdauertraining auf die Fatigue-Symptomatik untersucht. Eine nachhaltige Verbesserung der CRF-Symptomatik nach 12 und 18 Monaten zeigten sich ebenfalls in allen Subskalen, wobei nur die „reduzierte Aktivität“ signifikant war.

Ein positiver Zusammenhang wurde überdies vor allem zwischen der „physischen Fatigue“ und der „reduzierten Aktivität“ und der  $VO_2max$  bzw. der Wattleistung deutlich. Mit sinkender körperlicher Beeinträchtigung hervorgerufen durch die bewegungstherapeutischen Einheiten, nahm die Ausdauerleistungsfähigkeit der Probanden signifikant zu. Zudem wiesen die auf dem Fahrradergometer ermittelten Leistungsparameter wie die maximale Sauerstoffaufnahme und die Wattzahl im Verlauf der Studie bessere Werte in der Interventions- als in der Kontrollgruppe auf.

Es lässt sich erkennen, dass die Hormontherapie-Gruppe durchweg bessere Ergebnisse bzw. niedriger Werte im MFI-Score aufweist als die Chemotherapie-Gruppe. Demnach scheinen die Patienten mit Hormontherapie stärker von der Teilnahme an Ausdauertrainingsprogrammen zu profitieren. Im Vergleich zwischen den Probanden aus dem Hormon- bzw. Chemotherapie-Arm zeigte sich vor allem im „reduzierte Aktivität“- und „reduzierte Motivation“-Score der Hormongruppe eine signifikante Abnahme des Scores nach 18 Monaten. Bei den Chemotherapie-Patienten war nur eine geringe Reduktion erkennbar. Zudem kam es in der Hormontherapie-Gruppe zu höheren Werten bei der Gesamtaktivität, der maximalen Sauerstoffaufnahme und der maximalen Leistung, die mit einer schwächer ausgeprägten Fatigue-Symptomatik korrelierten. Dabei wiesen die Hormontherapie-Patienten eine bessere Ausdauerleistungsfähigkeit als die Patienten mit der Chemotherapie auf.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen aus der vorliegenden Prolimmun-Studie sollte ein supervidiertes Ausdauertraining empfohlen werden, da es die Fatigue-Symptomatik, die behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die Gesamtaktivität und

die Ausdauerleistung verbessert. Diese Verbesserung kann über einen langen Zeitraum hinweg reichen.

Die ProImmune-Studie könnte eine innovative Anregung für zukünftiges Forschungspotential geben. Vor allem im Rahmen des Follow-Up-Zeitpunktes stellt die ProImmune-Studie mit 18 Monaten eine lange Studiendauer dar. Weitere Studien mit ähnlich langem Follow-Up-Design sollten folgen, um die nachhaltigen Auswirkungen von Bewegung auf das Bewegungsverhalten von Prostatakrebspatienten zu klären. Auch die Bewegungseinheiten mit sechs Monaten könnten in anderen Studien länger andauern, um zu eruieren, wie lange der optimale Zeitraum der Trainingseinheit sein sollte, damit eine langfristige Verbesserung der CRF-Symptomatik auftritt.

Für ein besseres Verständnis von sportlichen Effekten auf die CRF-Symptomatik sollten randomisiert-kontrollierte Studien entworfen werden, die vor allem nach verschiedenen Gestalten der körperlichen Aktivität charakterisiert sind (Intensität, Häufigkeit). Überdies könnte ein zusätzliches Forschungsinteresse an den neurobiologischen und psychologischen Aspekten der CRF anknüpfen.

Künftige Studien sollten überdies mit einer größeren Patientenzahl durchgeführt werden oder der Frage nachgehen, inwiefern eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining oder weitere Therapieformen geeigneter sind für die Reduktion einer tumorbedingten Fatigue-Symptomatik bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.

## 5.2 Ausblick

Durch zahlreiche Studien, mitunter die ProImmune-Studie, konnte die positive Wirkung von bewegungstherapeutischem Training auf die CRF-Symptomatik untermauert werden. Dabei ist ein individuell zusammengestelltes Übungsprogramm eine sinnvolle Intervention für Onkologie-Patienten und sollte Anlass dazu geben, Bewegungsprogramme für Krebspatienten in die Therapieplanung zu integrieren.

Diese Trainingseinheiten sollten zu anfangs supervidiert stattfinden, um die Übungen kennenzulernen und sich an die ungewohnte Belastung zu gewöhnen. Dieser supervidierte Ansatz gilt folglich als Hilfe zur Selbsthilfe, damit die Patienten angeleitet werden sich, langfristig gesehen, selbstständig aktiv zu bewegen. Außerdem können die Intensität und der Umfang der Belastung unter Aufsicht und Kontrolle besser eingestellt werden. Eine anschließende Betreuung scheint insofern sinnvoll zu sein, um den weiteren Trainingsablauf zu besprechen, die Übungen zu erweitern, eine Kontrolle der Bewegungsausführung zu gewährleisten und um Hilfestellungen zur Vermeidung von Fehlbelastungen zu leisten.

Darüber hinaus ist das selbstständige Training notwendig um Eigenverantwortlichkeit, Selbstbewusstsein und Selbstwertgefühl wiederzuerlangen bzw. zu steigern.

Der Haupteffekte der Bewegungstherapie stellt eine schnellere Genesung und Wiedereingliederung in das soziale Leben und den Arbeitsalltag dar. Zudem werden die therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen, sowie die Lebensqualität durch systematische Bewegungstherapie positiv beeinflusst. Umso wichtiger ist also der Einsatz von Bewegungstherapie, welche eine rehabilitative und präventive Wirkung

ausüben, vor allem auch im Hinblick auf die physiologischen Surrogatparameter (z. B. Ausdauerleistungsfähigkeit mit maximaler Wattleistung und VO<sub>2</sub>max) und mit Blick auf die Nebenwirkungen der Tumorbehandlung und die Prognose.

Zur vollständigen Implementierung der Bewegungstherapie spielen auch die Frage nach den Kostenträgern, die flächendeckende Erreichbarkeit und die Standorte, die Schulung von Fachkräften und die Aufnahme in die Regelversorgung eine Rolle.

Die Behandlungskosten für die neue Art der Versorgung als sogenannte „Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT®)“ werden neben einer Großzahl an Privatversicherungen auch von der AOK Rheinland/Hamburg übernommen<sup>229</sup>. Neben der Sicherstellung der Finanzierung, ist der Personalschlüssel eine weitere wichtige Komponente in der Ausübung der Bewegungstherapie. In den Zentren, welche die „Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie“ anbieten, arbeiten vor allem speziell qualifizierte Physiotherapeuten/innen und Sportwissenschaftlern/innen eng mit Ärzten/innen zusammen. Um die Therapeuten/innen ausreichend ausbilden zu können, bedarf es Weiterbildungsmöglichkeiten, deren Finanzierung, ein Weiterbildungskonzept mit theoretischen, sowie praktischen Aspekten und Fachleute, die diese Schulung auch durchführen können.

Auch die Auswahl eines geeigneten Standortes ist strategisch sinnvoll. Zumeist findet sich ein Zentrum für „Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie“ in der Nähe einer Klinik mit onkologischem Schwerpunkt, sodass die Patient/innen, die derzeit und/oder in Zukunft im Rahmen einer onkologischen Erkrankung in medizinischer Behandlung sind, dort betreut werden können.

Um die onkologische Behandlung weiter zu optimieren, bedarf es weiterer methodisch hochwertiger klinischer Studien, die die Entwicklung von evidenzbasierten sport- und bewegungstherapeutischen Trainingsprogrammen für Krebspatienten/innen vorantreiben. Dabei werden, die in Studien gewonnenen Ergebnisse und daraus abgeleiteten Erkenntnisse, in spezifische Versorgungsangebote für Patienten umgesetzt. Diese Trainingsprogramme sollten dabei die verschiedenen Erkrankungssituationen, die therapie- und krebsspezifischen Nebenwirkungen und die individuellen Besonderheiten eines jeden Patienten umfassen.

Eine neue S3-Leitlinie zur Bewegungstherapie bei Krebspatienten wird voraussichtlich im Dezember 2024 erscheinen und damit Standards für die Umsetzung der Onkologischen Bewegungstherapie definieren. Unter evidenzbasierten Gesichtspunkten zur Sport- und Bewegungstherapie wird diese Leitlinie zusammengefasst und sollte vor allem für die Patienten/innen als auch das medizinische Fachpersonal zur Verfügung stehen.

Da das mittlere Erkrankungsalter für die Entstehung eines Prostatakarzinom bei 71 Jahren liegt und damit auch das Risiko für zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankungen ansteigt, sollten Prostatakrebspatienten besonders auf ein gesundes Körpergewicht achten. Laut der Expertenmeinung des „American College of Sports Medicine“<sup>126</sup> und der „American Cancer Society“<sup>127</sup> sollten sowohl ein ausreichend aktiver Lebensstil gepflegt, als auch fettreduzierte Diäten mit viel Gemüse und Obst durchgeführt werden. Zusätzlich empfehlen die Experten, dass die Betroffenen aufgrund des erhöhten Frakturrisikos, hervorgerufen durch die Osteoporose im Rahmen der Hormontherapie, calciumreiche Speisen zu sich nehmen und besonders bei der Wahl der physischen Aktivität vorsichtig sein sollten.

Inwiefern der Ernährungsstatus zusätzlich zur Bewegungstherapie eine Rolle spielt, um die körperliche Fitness zu verbessern, muss in weiteren Studien untersucht werden. Die National Comprehensive Cancer Network Guidelines empfehlen, dass Patienten bezüglich der Ernährungsweise beraten werden sollten um an Gewicht zuzunehmen und die Kalorienaufnahme zu regulieren <sup>2</sup>.

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Fatigue-Reduktion stellt dabei ein ergänzendes psychotherapeutisches Training dar, welches bei der Verarbeitung und dem Verstehen der andauernden Müdigkeit behilflich sein kann.

Zurzeit lassen sich keine genauen Richtlinien ableiten, welche ein Optimum an Häufigkeit, Dauer, Intensität und die Art und Weise von sportlichen Aktivitäten zur Verbesserung der Fatigue-Symptomatik festhalten. Lediglich für Krebspatienten empfiehlt die ACSM-Richtlinie 150 Minuten moderate körperliche Aktivität pro Woche <sup>126</sup>. Dies ist nicht exakt auf die Fatigue bezogen und könnte folglich eine Herausforderung für Betroffene darstellen diese Empfehlung umzusetzen.

Die Resultate der oben genannten Studien geben Aufschluss darüber, dass Bewegungstherapie während der Krebsbehandlung verschrieben werden sollte, um eine supportive Therapieoption für die tumorbedingte Fatigue darzustellen. Dabei sollte eine frühzeitige Besprechung mit dem Onkologen stattfinden um Information zu verschiedenen sportlichen Aktivitäten einzuholen und potentiellen Limitierungen vorzubeugen, welche die körperliche Toleranz beeinträchtigen könnten <sup>217</sup>. Die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Krebspatienten, welche unter verschiedenen Therapieregimen stehen, zeigen, dass die bewegungstherapeutische Betreuung noch individueller sein sollte im Hinblick auf die Krebstherapie und die damit einhergehenden Nebenwirkungen.

Die hier aufgeführten Studienergebnisse lassen sich insofern auf ein ambulantes Setting bei Hormon- und Chemotherapie-Patienten übertragen, da die Interventionen sehr praktikabel und effizient eingesetzt werden können.

Durch den demographischen Wandel, welcher zu einem zunehmenden Anteil der älteren Generation in der heutigen Gesellschaft führt, gesellt sich auch die Zunahme an chronifizierten Krankheitsbildern und Krebserkrankungen. Folglich ist es zukünftig von großer Bedeutung, dass speziell in den höheren Altersstufen Wert gelegt werden sollte, auf die Wiederherstellung, den Erhalt und die Stärkung von Körperressourcen. Aber auch die Verbesserung von allgemeinen aktiven Handlungsweisen und -fertigkeiten in verschiedenen Lebensbereichen gilt es nicht außer Acht zu lassen.

Die Lebenserwartung und die Lebensweisen in der heutigen modernen westlichen Gesellschaft sind gestiegen, was insbesondere auch die Erwerbsfähigkeit im Alter zusätzlich erhöht. Letzteres bedarf der Notwendigkeit, dass vor allem die körperliche Leistungs- und Funktionsfähigkeit beibehalten bzw. zeitnah wiedererlangt werden sollte.

Vor diesem Hintergrund stellen nun bewegungstherapeutische Einheiten einen wichtigen Teil im Therapieregime der medizinischen Rehabilitation dar und damit sollte bereits während der Krebsbehandlung begonnen werden.

Der medizinische Versorgungsauftrag sollte also lauten, dass ganzheitliche Behandlungsformen wie z.B. die Sporttherapie zur Anwendung kommen sollten. Dieser Bestandteil der Bewegungstherapie gibt dem Betroffenen wieder Vertrauen in die eigenen psychischen und physischen Fähigkeiten, welche den Patienten die Möglichkeit wiedergeben am alltäglichen Leben (Arbeit, Gesellschaft, Freizeit) aktiv teilnehmen zu könnte.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2017/2018. Berlin, 2021 DOI:10.25646/8353.
- 2 Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, *et al.* Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13**: 1012–39.
- 3 Roila F, Fumi G, Ruggieri B, *et al.* Prevalence, characteristics, and treatment of fatigue in oncological cancer patients in Italy: a cross-sectional study of the Italian Network for Supportive Care in Cancer (NICSO). *Support Care Cancer* 2019; **27**: 1041–7.
- 4 Thong MSY, van Noorden CJF, Steindorf K, Arndt V. Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Curr Treat Options Oncol* 2020; **21**: 17.
- 5 Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, *et al.* Prevalence and characteristics of moderate-to-severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer* 2014; **120**: 425.
- 6 Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J. Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; **109**: 161–71.
- 7 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, *et al.* Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1320–8.
- 8 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**: 359–86.
- 9 Hautmann R, Huland H. Urologie, 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
- 10 Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, *et al.* EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017; **71**: 618–29.
- 11 Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. Facharztwissen Urologie - Differenzierte Diagnostik und Therapie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
- 12 Urry LA. Regulation der Genexpression. In: Campbell NA, Reece JB, eds. *Campbell Biologie*, 8. Auflage. München: Pearson Deutschland GmbH, 2009: 496–501.
- 13 Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012; **30**: 143–8.

- 14 Carter BS, Bova GS, Beaty TH, *et al.* Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; **150**: 797–802.
- 15 Herkommer K, Schmidt C, Gschwend JE. Zehn Jahre nationales Forschungsprojekt „Familiäres Prostatakarzinom“. *Urologe* 2011; **50**: 813–20.
- 16 Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 1637–47.
- 17 Jankevicius F, Miller SM, Ackermann R. Nutrition and risk of prostate cancer. *Urol Int* 2002; **68**: 69–80.
- 18 Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Henderson BE, Mack TM, Yatani R. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; **63**: 963.
- 19 Rebbeck TR, Devesa SS, Chang B-L, *et al.* Global patterns of prostate cancer incidence, aggressiveness, and mortality in men of african descent. *Prostate Cancer* 2013; **2013**: 560857.
- 20 Odedina FT, Akinremi TO, Chinegwundoh F, *et al.* Prostate cancer disparities in Black men of African descent: a comparative literature review of prostate cancer burden among Black men in the United States, Caribbean, United Kingdom, and West Africa. *Infect Agent Cancer* 2009; **4**: S2.
- 21 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; **15**: 3866–71.
- 22 Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; **127**: 2893–917.
- 23 Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum Testosterone and the Risk of Prostate Cancer: Potential Implications for Testosterone Therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 2257–60.
- 24 Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. *J Urol* 2015; **193**: 80–6.
- 25 Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M-É. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case–control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 2015; **15**: 913.
- 26 Esposito K, Chiodini P, Capuano A, *et al.* Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013; **36**: 132–9.
- 27 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, *et al.* The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>

- 2003; **349**: 215–24.
- 28 Ian Thompson J, Kristal A, Platz EA. Prevention of Prostate Cancer: Outcomes of Clinical Trials and Future Opportunities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; : e76.
- 29 Deutsche Krebsgesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0. Berlin, 2018 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2018-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf) (zuletzt abgerufen am 07.12.2018).
- 30 Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, 2016 [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile) (zuletzt abgerufen am 01.04.2019).
- 31 Harris R, Lohr KN. Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 917.
- 32 Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, *et al.* Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol* 1994; **151**: 1283–90.
- 33 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2. AWMF Regist. 043/022OL. 2021. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf) (zuletzt abgerufen am 30.06.2022).
- 34 Mikuz G. Männliche Geschlechtsorgane. In: Böcker W, Denk H, Heitz U, eds. *Pathologie*, 3. Auflage. München: Elsevier GmbH, 2004: 2127–35.
- 35 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, *et al.* EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *Eur Urol* 2014; **65**: 124–37.
- 36 Wittekind C, Klimpfing M, Sobin L. *TNM: Klassifikation maligner Tumore*. Weinheim: Wiley-VCH, 2017.
- 37 D’Amico A V., Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969.
- 38 Thomas C, Büttner R, Hagedorn M, Moll R, Ramaswamy A, Rüschoff J. Prostata. In: *Histopathologie kompakt - Kursbuch der Allgemeinen und Speziellen Histopathologie*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2004: 114–5.
- 39 Riede U-N, Freudenberg N, Werner M. Neubildung/Neoplasie. In: *Allgemeine*

- und Spezielle Pathologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2017: 459–62.
- 40 Schlomm T, Sauter G. Gleason-Score: Status 2016. *Dtsch Arztebl* 2016; **113**: 14–8.
- 41 Mottet N, Bellmunt J, Briers E, *et al.* SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2017. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_2017\\_web.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf) (zuletzt abgerufen am 29.11.2018).
- 42 Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8165–9.
- 43 Thomsen FB, Berg KD, Hvarness H, Nielsen J, Iversen P. Robot-assisted radical prostatectomy is a safe procedure. *Dan Med J* 2013; **60**: 1–6.
- 44 Thompson I, Thrasher JB, Aus G, *et al.* Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *J Urol* 2007; **177**: 2106–31.
- 45 Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, *et al.* A Randomized Trial Comparing Radical Prostatectomy Plus Endocrine Therapy versus External Beam Radiotherapy Plus Endocrine Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Results at Median Follow-up of 102 Months. *Jpn J Clin Oncol* 2006; **36**: 789–93.
- 46 Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009; **35**: 540–6.
- 47 Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, *et al.* Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* 2015; **19**: 1–490.
- 48 Cordeiro ER, Cathelineau X, Thüroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJMCH. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2012; **110**: 1228–42.
- 49 Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, *et al.* Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients. *Eur Urol* 2014; **65**: 907–14.
- 50 Uchida T, Tomonaga T, Kim H, *et al.* Improved Outcomes with Advancements in High Intensity Focused Ultrasound Devices for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2015; **193**: 103–10.
- 51 Thüroff S, Chaussy C. Evolution and Outcomes of 3 MHz High Intensity Focused Ultrasound Therapy for Localized Prostate Cancer During 15 Years. *J Urol* 2013; **190**: 702–10.
- 52 Huber J, Brogsitter C, Kotzerke J, *et al.* Die Urologie . Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 2016 DOI:10.1007/978-3-642-39940-4.
- 53 Lepor H, Shore ND. LHRH Agonists for the Treatment of Prostate Cancer: 2012 The most recent guidelines on prostate cancer screening from the American.

- Urol Assoc* 2012; **14**: 1–12.
- 54 Thompson IM. Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. *Rev Urol* 2001; **3**: 10–4.
- 55 Pfitzenmaier J, Altwein JE. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. *Dtsch Arztebl Int* 2009; **106**: 242–7.
- 56 Salminen EK, Portin RI, Koskinen A, Helenius H, Nurmi M. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 7575–82.
- 57 Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone Loss after Initiation of Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 6410–7.
- 58 Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int* 2011; **107**: 1923–9.
- 59 Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Lim Joon D, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust* 2011; **194**: 301–6.
- 60 Arnold AM, Peralta JM, Thonney ML. Ontogeny of growth hormone, insulin-like growth factor-I, estradiol and cortisol in the growing lamb: effect of testosterone. *J Endocrinol* 1996; **150**: 391–9.
- 61 Yoshizawa A, Clemmons DR. Testosterone and Insulin-like Growth Factor (IGF) I Interact in Controlling IGF-Binding Protein Production in Androgen-Responsive Foreskin Fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1627–33.
- 62 Williams MB, Hernandez J, Thompson I. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist effects on skeletal muscle: How hormonal therapy in prostate cancer affects muscular strength. *J Urol* 2005; **173**: 1067–71.
- 63 Sheffield-Moore M. Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis. *Ann Med* 2000; **32**: 181–6.
- 64 Mauras N, Hayes V, Welch S, *et al*. Testosterone Deficiency in Young Men: Marked Alterations in Whole Body Protein Kinetics, Strength, and Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 1886–92.
- 65 Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; **5**: 427–48.
- 66 Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4448–56.
- 67 Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 1670–6.

- 68 Mitchell SA. Cancer-Related Fatigue: State of the Science. *Am Acad Phys Med Rehabil* 2010; **2**: 364–83.
- 69 Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, Peppone LJ, Mohile S. Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction: A Review. *Oncol Hematol Rev* 2012; **8**: 81–8.
- 70 Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; **12**: 22–34.
- 71 Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist* 2003; **8**: 5–9.
- 72 Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol* 2000; **11**: 971–5.
- 73 Ditz S. Fatigue : Erscheinungsformen , Ursachen , Behandlung. *Onkol heute* 2016; **6**: 37–42.
- 74 Bartsch HH, Weis J, Moser MT. Cancer-Related Fatigue in Patients Attending Oncological Rehabilitation Programs: Prevalence, Patterns and Predictors. *Onkologie* 2003; **26**: 51–7.
- 75 Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004; **91**: 822–8.
- 76 Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003; **362**: 640–50.
- 77 Ferioli M, Zauli G, Martelli AM, *et al.* Impact of physical exercise in cancer survivors during and after antineoplastic treatments. *Oncotarget* 2018; **9**: 14005–34.
- 78 Morant R. Asthenia: an important symptom in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1996; **22**: 117–22.
- 79 Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer* 2000; **88**: 1175–83.
- 80 Given CW, Given B, Azzouz F, Kozachik S, Stommel M. Predictors of Pain and Fatigue in the Year Following Diagnosis Among Elderly Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; **21**: 456–66.
- 81 Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol* 2012; **10**: 171–7.
- 82 Lucía A, Earnest C, Pérez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol* 2003; **4**: 616–25.
- 83 Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence,

- severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; **11**: 561–7.
- 84 Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; **92**: 1684–8.
- 85 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1. Berlin, 2017 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-054OLI\\_S3\\_Supportiv\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf) (zuletzt abgerufen am 15.01.2019).
- 86 Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? : Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wiener medizinische Wochenschrift* 2016; **166**: 411–23.
- 87 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1011–23.
- 88 Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, *et al.* Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 2007; **12**: 35–42.
- 89 Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; **10**: 245–55.
- 90 Theobald DE. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clin Cornerstone* 2004; **6**: 15–21.
- 91 Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2005; **30**: 92–100.
- 92 Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, *et al.* Chronic Insomnia Is Associated With a Shift of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor Secretion From Nighttime to Daytime. *Metabolism* 2002; **51**: 887–92.
- 93 Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 862–71.
- 94 Russell ST, Hirai K, Tisdale MJ. Role of  $\beta$ 3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor. *Br J Cancer* 2002; **86**: 424–8.
- 95 Langston B, Armes J, Levy A, Tidey E, Ream E. The prevalence and severity of fatigue in men with prostate cancer: A systematic review of the literature. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 1761–71.
- 96 Gavin AT, Drummond FJ, Donnelly C, O'Leary E, Sharp L, Kinnear HR. Patient-reported 'ever had' and 'current' long-term physical symptoms after prostate cancer treatments. *Bju Int* 2015; **116**: 397.
- 97 Davis LE, Bubis LD, Mahar AL, *et al.* Patient-reported symptoms after breast cancer diagnosis and treatment: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2018; **101**: 1–11.

- 98 Matias M, Baciarello G, Neji M, *et al.* Fatigue and physical activity in cancer survivors: A cross-sectional population-based study. *Cancer Med* 2019; **8**: 2535.
- 99 Steen R, Dahl AA, Hess SL, Kiserud CE. A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2017; **146**: 630–5.
- 100 Frick MA, Vachani CC, Hampshire MK, *et al.* Survivorship after lower gastrointestinal cancer: Patient-reported outcomes and planning for care. *Cancer* 2017; **123**: 1860–8.
- 101 Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD. Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2010; **4**: 405.
- 102 Arndt V, Koch-Gallenkamp L, Jansen L, *et al.* Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. *Acta Oncol (Madr)* 2017; **56**: 190–7.
- 103 Tierney AJ, Leonard RC, Taylor J, Closs SJ, Chetty U, Rodger A. Side effects expected and experienced by women receiving chemotherapy for breast cancer. *BMJ* 1991; **302**: 272.
- 104 Hickok JT, Morrow GR, McDonald S, Bellg AJ. Frequency and correlates of fatigue in lung cancer patients receiving radiation therapy: Implications for management. *J Pain Symptom Manage* 1996; **11**: 370–7.
- 105 Bower JE, Ganz PA, Tao ML, *et al.* Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 5534–40.
- 106 Bower JE, Bak K, Berger A, *et al.* Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1840–50.
- 107 Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for management of fatigue. *Oncology* 1998; **12**: 369–77.
- 108 Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, *et al.* The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; **85**: 1186–96.
- 109 Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, *et al.* Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; **37**: 147–53.
- 110 Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; **39**: 315–25.
- 111 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 365–76.
- 112 Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-

- related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; **12**: 4–10.
- 113 Morrow GR. Cancer-related fatigue: causes, consequences, and management. *Oncologist* 2007; **12**: 1–3.
- 114 Andrews P, Morrow G, Hickock J, Roscoe J, Stone P. Mechanism and models of fatigue associated with cancer and treatment: Evidence of pre-clinical and clinical studies. In: Armes J, Krishnasamy M, Higginson I, eds. *Fatigue in Cancer*, 1st edn. Oxford: Oxford University, 2004: 51–87.
- 115 Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; **11**: 597–609.
- 116 Baumann FT, Schüle K. *Bewegungstherapie und Sport bei Krebs - Leitfaden für die Praxis*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 2008.
- 117 Schüle K, Deimel H. Gesundheitssport und Sporttherapie - eine begriffliche Klärung. *Gesundheitssport und Sport* 1990; **1**: 3.
- 118 Curt GA, Breitbart W, Cella D, *et al*. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; **5**: 353–60.
- 119 McNeely ML, Courneya KS. Exercise programs for cancer-related fatigue: Evidence and clinical guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2010; **8**: 945–53.
- 120 Thiel C, Bernardi A, Hübscher M. Körperliches Training in Prävention und Therapie – Gestaltung und Effekte. In: Banzer W, ed. *Körperliche Aktivität und Gesundheit*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2017: 17–61.
- 121 Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Regulation des Energiestoffwechsels. In: *Biochemie*, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012: 258–61.
- 122 Dimeo FC. Körperliche Aktivität und Krebs: Eine Übersicht. *Dtsch Z Sportmed* 2001; **52**: 238–44.
- 123 Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, *et al*. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 344–51.
- 124 Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, *et al*. Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; **52**: 651–8.
- 125 Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, *et al*. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 961–8.
- 126 Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, *et al*. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors EXPERT PANEL. *Med Sci Sport Exerc* 2010; **42**: 1409–26.

- 127 Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, *et al.* Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; **62**: 242–74.
- 128 Hayes SC, Spence RR, Galvão DA, Newton RU. Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: Optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport* 2009; **12**: 428–34.
- 129 Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, *et al.* Duale Reihe - Physiologie, 1st edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010.
- 130 Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; **20**: 123–33.
- 131 Strasser B, Steindorf K, Wiskemann J, Ulrich CM. Impact of Resistance Training in Cancer Survivors. *Med Sci Sport Exerc* 2013; **45**: 2080–90.
- 132 Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2017; **32**: 144–55.
- 133 Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, *et al.* Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 1653–9.
- 134 Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-Related Fatigue: A Systematic and Meta-Analytic Review of Non-Pharmacological Therapies for Cancer Patients. *Psychol Bull* 2008; **134**: 700–41.
- 135 Boesen EH, Ross L, Frederiksen K, *et al.* Psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 1270–7.
- 136 Williams SA, Schreier AM. The role of education in managing fatigue, anxiety, and sleep disorders in women undergoing chemotherapy for breast cancer. *Appl Nurs Res* 2005; **18**: 138–47.
- 137 Sherwood P, Given BA, Given CW, *et al.* A cognitive behavioral intervention for symptom management in patients with advanced cancer. *Oncol Nurs Forum* 2005; **32**: 1190–8.
- 138 Given C, Given B, Rahbar M, *et al.* Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 507–16.
- 139 Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative Nonpharmacologic Behavioral Interventions for the Management of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist* 2007; **12**: 52–67.
- 140 Specia M, Carlson LE, Goodey E, Angen M. A Randomized, Wait-List Controlled Clinical Trial: The Effect of a Mindfulness Meditation-Based Stress Reduction Program on Mood and Symptoms of Stress in Cancer Outpatients. *Psychosom*

*Med* 2000; **62**: 613–22.

- 141 Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004; **29**: 448–74.
- 142 Ledesma D, Kumano H. Mindfulness-based stress reduction and cancer: a meta-analysis. *Psychooncology* 2009; **18**: 571–9.
- 143 Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, Rodriguez MA, Chaoul-Reich A. Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma. *Cancer* 2004; **100**: 2253–60.
- 144 Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, *et al.* American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4996–5010.
- 145 Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Pharmacological Treatment of Cancer-Related Fatigue. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 1155–66.
- 146 Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, *et al.* Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA* 2008; **299**: 914.
- 147 Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, *et al.* Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1532–42.
- 148 Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, *et al.* Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4635–41.
- 149 Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, *et al.* Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; **89**: 243–9.
- 150 Roth AJ, Nelson C, Rosenfeld B, *et al.* Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. *Cancer* 2010; **116**: 5102–10.
- 151 Lower EE, Fleishman S, Cooper A, *et al.* Efficacy of Dexmethylphenidate for the Treatment of Fatigue After Cancer Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; **38**: 650–62.
- 152 Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, *et al.* A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy. *Cancer* 2010; **116**: 3513–20.

- 153 Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, *et al.* Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3673–9.
- 154 Radbruch L, Strasser F, Elsner F, *et al.* Fatigue in palliative care patients. *Palliat Med* 2008; **22**: 13–32.
- 155 Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, *et al.* Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 3076–82.
- 156 Dimeo F. Exercise for cancer patients: a new challenge in sports medicine. *West J Med* 2000; **173**: 272–3.
- 157 Baumann FT, Hasenburg A, Jahn P, *et al.* Onkologische Bewegungsmedizin: Auf dem Weg zur Standardsäule der Versorgung von Krebspatienten. *Onkologe* 2017; **23**: 1021–30.
- 158 Gjerset GM, Fosså SD, Courneya KS, Skovlund E, Thorsen L. Exercise behavior in cancer survivors and associated factors. *J Cancer Surviv* 2011; **5**: 35.
- 159 Niels T, Schürhörster A, Wirtz P, Elter T, Baumann FT. Die Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT). *B&G Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2018; **34**: 50–4.
- 160 Curt GA, Breitbart W, Cella D, *et al.* Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings From the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; **5**: 353–60.
- 161 Mock V, Pickett M, Ropka ME, *et al.* Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract* 2001; **9**: 119–27.
- 162 Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, *et al.* Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 961.
- 163 Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; **14**: 479–94.
- 164 Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; **93**: 675–86.
- 165 Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009; **30**: 507–14.
- 166 Derry HM, Jaremka LM, Bennett JM, *et al.* Yoga and Self-Reported Cognitive Problems in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Psychooncology* 2015; **24**: 958.
- 167 Miki E, Kataoka T, Okamura H. Feasibility and efficacy of speed-feedback

- therapy with a bicycle ergometer on cognitive function in elderly cancer patients in Japan. *Psychooncology* 2014; **23**: 906–13.
- 168 Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, *et al.* Effects of Exercise Interventions and Physical Activity Behavior on Cancer Related Cognitive Impairments: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2016; **2016**. DOI:10.1155/2016/1820954.
- 169 Lee HH, Park S, Joung JY, Kim SH. How Does Androgen Deprivation Therapy Affect Mental Health including Cognitive Dysfunction in Patients with Prostate Cancer? *World J Mens Health* 2021; **39**: 598.
- 170 Dinh KT, Reznor G, Muralidhar V, *et al.* Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 1905.
- 171 Tully KH, Nguyen DD, Herzog P, *et al.* Risk of Dementia and Depression in Young and Middle-aged Men Presenting with Nonmetastatic Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy. *Eur Urol Oncol* 2021; **4**: 66–72.
- 172 Khosrow-Khavar F, Rej S, Yin H, Aprikian A, Azoulay L. Androgen deprivation therapy and the risk of dementia in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 201–7.
- 173 Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int* 2013; **111**: 543–8.
- 174 Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 340–7.
- 175 Livingston PM, Craike MJ, Salmon J, *et al.* Effects of a clinician referral and exercise program for men who have completed active treatment for prostate cancer: A multicenter cluster randomized controlled trial (ENGAGE). *Cancer* 2015; **121**: 2646–54.
- 176 Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; published online July 16. DOI:10.1002/14651858.CD005381.PUB3.
- 177 Drummond FJ, Kinnear H, O’Leary E, Donnelly, Gavin A, Sharp L. Long-term health-related quality of life of prostate cancer survivors varies by primary treatment. Results from the PiCTure (Prostate Cancer Treatment, your experience) study. *J Cancer Surviv* 2015; **9**: 361–72.
- 178 Nilsen TS, Raastad T, Skovlund E, *et al.* Effects of strength training on body composition, physical functioning, and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy. <https://doi.org/10.3109/0284186X20151037008> 2015; **54**: 1805–13.
- 179 Daubenmier JJ, Weidner G, Marlin R, *et al.* Lifestyle and health-related quality of life of men with prostate cancer managed with active surveillance. *Urology*

- 2006; **67**: 125–30.
- 180 Hojan K, Kwiatkowska-Borowczyk E, Leporowska E, Milecki P. Inflammation, cardiometabolic markers, and functional changes in men with prostate cancer: A randomized controlled trial of a 12-month exercise program. *Polish Arch Intern Med* 2017; **127**: 25–35.
- 181 Buffart LM, Galvão DA, Chinapaw MJ, *et al.* Mediators of the resistance and aerobic exercise intervention effect on physical and general health in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* 2014; **120**: 294–301.
- 182 Baguley BJ, Bolam KA, Wright ORL, Skinner TL. The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review. *Nutrients* 2017; **9**: 1003.
- 183 Duncan M, Moschopoulou E, Herrington E, *et al.* Review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to improve quality of life in cancer survivors. *BMJ Open* 2017; **7**: 15860.
- 184 Rendeiro JA, Rodrigues CAMP, de Barros Rocha L, Rocha RSB, da Silva ML, da Costa Cunha K. Physical exercise and quality of life in patients with prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021; **29**: 4911–9.
- 185 Vashistha V, Singh B, Kaur S, Prokop LJ, Kaushik D. The Effects of Exercise on Fatigue, Quality of Life, and Psychological Function for Men with Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analyses. *Eur Urol Focus* 2016; **2**: 284–95.
- 186 Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol* 2017; **81**: 772–81.
- 187 Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci* 2017; **10**: 174.
- 188 Masuhr F, Neumann M. Schädigung des peripheren Nervensystems. In: *Duale Reihe Neurologie*, 6th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2007: 470–5.
- 189 Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, *et al.* Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018; **26**: 1019–28.
- 190 Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, *et al.* Exercise Intervention Studies in Patients with Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Sport Med* 2014; **44**: 1289–304.
- 191 Tofthagen C, Visovsky C, Berry DL. Strength and Balance Training for Adults With Peripheral Neuropathy and High Risk of Fall: Current Evidence and Implications for Future Research. *Oncol Nurs Forum* 2012; **39**: 416–24.
- 192 Wonders KY, Whisler G, Loy H, Holt B, Bohachek K, Wise R. Ten weeks of home-based exercise attenuates symptoms of chemotherapy-induced

- peripheral neuropathy in breast cancer patients. *Heal Psychol Res* 2013; **1**: 149–52.
- 193 Wonders KY. The Effect of Supervised Exercise Training on Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Phys Med Rehabil* 2014; **2**: 1–5.
- 194 Streckmann F, Lehmann HC, Balke M, *et al.* Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy—a randomized controlled pilot trial. *Support Care Cancer* 2018; : 1–8.
- 195 Streckmann F, Balke M, Lehmann HC, *et al.* The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies - STOP. *BMC Cancer* 2018; **18**: 62.
- 196 Baker H, Wellman S, Lavender V. Functional Quality-of-Life Outcomes Reported by Men Treated for Localized Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Oncol Nurs Forum* 2016; **43**: 199–218.
- 197 Park J, Yoon DH, Yoo S, *et al.* Effects of Progressive Resistance Training on Post-Surgery Incontinence in Men with Prostate Cancer. *J Clin Med* 2018; **7**. DOI:10.3390/JCM7090292.
- 198 Aydın Sayılan A, Özbaş A. The Effect of Pelvic Floor Muscle Training On Incontinence Problems After Radical Prostatectomy. *Am J Mens Health* 2018; **12**: 1007.
- 199 Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev* 2017; **39**: 71–92.
- 200 Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 726–32.
- 201 Bonn SE, Sjölander A, Lagerros YT, *et al.* Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; **24**: 57–64.
- 202 Friedenreich CM, Wang Q, Neilson HK, Kopciuk KA, McGregor SE, Courneya KS. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; **70**: 576–85.
- 203 Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll PR, Chan JM. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer Res* 2011; **71**: 3889.
- 204 Zimmer P, Jäger E, Bloch W, Zopf EM, Baumann FT. Influence of a six month endurance exercise program on the immune function of prostate cancer patients undergoing Antiandrogen- or Chemotherapy: design and rationale of the Prolimmun study. *BMC Cancer* 2013; **13**: 272.

- 205 Frey I, Berg A, Grathwohl DK, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - Entwicklung, Prüfung und Anwendung. *Soz Präventivmed* 1999; **44**: 55–64.
- 206 Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, *et al.* Compendium of Physical Activities : an MET intensities. *Med Sci Sport Exerc* 2000; **32**: 498–516.
- 207 Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, *et al.* Physical activity and risk of breast cancer , colon cancer , diabetes , ischemic heart disease , and ischemic stroke events : systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016; **354**: 1–10.
- 208 Borg G. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Dtsch Arztebl* 2004; **101**: 1016–21.
- 209 Boutellier U, Ulmer H-V. Sport- und Arbeitsphysiologie. In: Schmidt RF, Lang F, eds. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2017: 928–53.
- 210 Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2018; **115**: 409–16.
- 211 Schlittgen R. *Multivariate Statistik*. München: De Gruyter Oldenbourg, 2009.
- 212 Sachs L, Hedderich J. Deskriptive Statistik. In: *Angewandte Statistik*, 12th edn. Berlin: Springer Verlag, 2006: 55–108.
- 213 De Backer IC, Vreugdenhil G, Nijziel MR, Kester AD, van Breda E, Schep G. Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life. *Br J Cancer* 2008; **99**: 30–6.
- 214 Bourke L, Doll H, Crank H, Daley A, Rosario D, Saxton JM. Lifestyle intervention in men with advanced prostate cancer receiving androgen suppression therapy: a feasibility study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; **20**: 647–57.
- 215 Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; published online Nov 14. DOI:10.1002/14651858.CD006145.pub3.
- 216 Puetz TW, Herring MP. Differential Effects of Exercise on Cancer-Related Fatigue During and Following Treatment: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med* 2012; **43**: 1–24.
- 217 Mustian KM, Peppone LJ, Palesh OG, *et al.* Exercise and Cancer-related Fatigue. *US Oncol* 2009; **5**: 20–3.
- 218 Keogh JW, MacLeod RD. Body Composition, Physical Fitness, Functional Performance, Quality of Life, and Fatigue Benefits of Exercise for Prostate Cancer Patients: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2012; **43**: 96–110.
- 219 Windsor PM, Nicol KF, Potter J. A randomized, controlled trial of aerobic exercise

- for treatment-related fatigue in men receiving radical external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2004; **101**: 550–7.
- 220 Donovan KA, Jacobsen PB, Andrykowski MA, *et al.* Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2004; **28**: 373–80.
- 221 Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Maligne Neoplasien, Zytostatika. In: *Pharmakologie und Toxikologie*, 16th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2006: 418–32.
- 222 Demark-Wahnefried W, Clipp EC, Morey MC, *et al.* Lifestyle intervention development study to improve physical function in older adults with cancer: outcomes from Project LEAD. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3465–73.
- 223 Thorsen L, Dahl AA, Skovlund E, Hornslien K, Fosså SD. Effectiveness after 1 year of a short-term physical activity intervention on cardiorespiratory fitness in cancer patients. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1301–2.
- 224 Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, *et al.* Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2018; **52**: 505–13.
- 225 Galvão DA, Spry N, Denham J, *et al.* A Multicentre Year-long Randomised Controlled Trial of Exercise Training Targeting Physical Functioning in Men with Prostate Cancer Previously Treated with Androgen Suppression and Radiation from TROG 03.04 RADAR. *Eur Urol* 2014; **65**: 856–64.
- 226 Adamson SJ, Bland JM, Hay EM, *et al.* Patients' preferences within randomised trials: Systematic review and patient level meta-analysis. *BMJ* 2009; **338**: 85–7.
- 227 Brewin CR, Bradley C. Patient preferences and randomised clinical trials. *BMJ Br Med J* 1989; **299**: 313.
- 228 Torgerson D, Sibbald B. Understanding controlled trials: What is a patient preference trial? *BMJ* 1998; **316**: 360.
- 229 Netzwerk OnkoAktiv. OnkoAktiv: Möglichkeiten der Abrechnung Ihres Sportprogrammes. OnkoAktiv am NCT Heidelb. e.V. 2022. <https://netzwerk-onkoaktiv.de/fuer-betroffene/abrechnungsmoeglichkeiten-fuer-betroffene/>.

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebserkrankungen in Deutschland 2018.....	11
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate in Deutschland .....	12
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten .....	12
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen .....	13
Abbildung 5: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose.....	16
Abbildung 6: Hormonregulation der Androgenen .....	25
Abbildung 7: Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensrate nach Lokalisation und Geschlecht.....	30
Abbildung 8: Häufigste Patientenbeeinträchtigung .....	31
Abbildung 9: Potenzielle Ursachen des tumorbedingten Fatigue-Syndrom .....	32
Abbildung 10: Algorithmus zur Abklärung der Tumorfatigue gemäß den Vorschlägen des „National Comprehensive Cancer Network“ .....	36
Abbildung 11: Circulus vitiosus bei mangelnder Aktivität und der tumorbedingten Fatigue .....	39
Abbildung 12: Rehabilitationskette nach Schüle .....	48
Abbildung 13: Graphische Darstellung von Publikationen in pubmed.gov zu den Suchbegriffen: „exercise“ und „cancer related fatigue“ von 1984 bis 2022 .....	49
Abbildung 14: Randomisierung der 69 Patienten in die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	56
Abbildung 15: Boxplots anhand des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. ....	69
Abbildung 16: Liniendiagramm anhand des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	70

Abbildung 17: Boxplots anhand des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0 - T4 .....	72
Abbildung 18: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „allgemeine Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0 - T4.....	73
Abbildung 19: Boxplots anhand des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. ....	75
Abbildung 20: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intergruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	76
Abbildung 21: Boxplots anhand des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4. ....	78
Abbildung 22: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „physische Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	79
Abbildung 23: Boxplots anhand des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	81
Abbildung 24: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	82
Abbildung 25: Boxplots anhand des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4. ....	84
Abbildung 26: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „mentale Fatigue“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	85
Abbildung 27: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	87
Abbildung 28: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	88

Abbildung 29: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	90
Abbildung 30: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Aktivität“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	91
Abbildung 31: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	93
Abbildung 32: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	94
Abbildung 33: Boxplots anhand des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	96
Abbildung 34: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte des MFI-Scores „reduzierte Motivation“ im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	97
Abbildung 35: Boxplots anhand der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. ....	99
Abbildung 36: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intergruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4.....	100
Abbildung 37: Boxplots anhand der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	102
Abbildung 38: Liniendiagramm anhand der Mittelwerte der Fatigue-Symptomskala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	103
Abbildung 39: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	105
Abbildung 40: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	107

Abbildung 41: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T1-TIV .....	110
Abbildung 42: Boxplots der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T1-TIV.....	112
Abbildung 43: Boxplots der maximale Wattleistung im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	114
Abbildung 44: Liniendiagramm der maximalen Wattleistung im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	115
Abbildung 45: Boxplots der maximale Wattleistung im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	117
Abbildung 46: Liniendiagramm der maximalen Wattleistung im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .	118
Abbildung 47: Boxplots der maximale Sauerstoffaufnahme im Intragruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	120
Abbildung 48: Liniendiagramm der maximalen Sauerstoffaufnahme im Intergruppenvergleich der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	121
Abbildung 49: Boxplots der maximale Sauerstoffaufnahme im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.	123
Abbildung 50: Liniendiagramm der maximalen Sauerstoffaufnahme im Intragruppenvergleich der Interventionsgruppe Chemo- und Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	124

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: pTNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	19
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach der Tumorausbreitung .....	19
Tabelle 3: Risikostratifizierung nach d`Amico.....	20
Tabelle 4: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach dem Zelltyp.....	20
Tabelle 5: Gleason-Grad-Einteilung.....	21
Tabelle 6: Die drei Dimensionen der CRF mit charakteristischen Symptomen .....	31
Tabelle 7: Vorgeschlagene ICD-10-Kriterien für die Tumor-assoziierte Fatigue .....	37
Tabelle 8: Gruppenzugehörigkeit der Patienten mit Sensewear-Bändern .....	61
Tabelle 9: Absolute Anzahl der Patienten in den einzelnen Studiengruppen zu den Zeitpunkten T0 - T4 .....	66
Tabelle 10: Durchschnittliches Alter der Probanden mit der Standardabweichung in den einzelnen Studiengruppen zum Zeitpunkt T0.....	67
Tabelle 11: Median und Interquartilsabstand von Alter, Gewicht, Körpergröße der Probanden in den einzelnen Studiengruppen zum Zeitpunkt T0.....	67
Tabelle 12: Intragruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	68
Tabelle 13: Intergruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe .....	68
Tabelle 14: Intragruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie .....	71
Tabelle 15: Intergruppenvergleich in der allgemeinen Fatigue zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie .....	71
Tabelle 16: Intragruppenvergleich in der physischen Fatigue in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	74
Tabelle 17: Intergruppenvergleich in der physischen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe .....	74
Tabelle 18: Intragruppenvergleich in der physischen Fatigue in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie .....	77
Tabelle 19: Intergruppenvergleich in der physischen Fatigue zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	77

Tabelle 20: Intragruppenvergleich in der mentalen Fatigue in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	80
Tabelle 21: Intergruppenvergleich in der mentalen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.....	80
Tabelle 22: Intragruppenvergleich in der mentalen Fatigue in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	83
Tabelle 23: Intergruppenvergleich in der mentalen Fatigue zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	83
Tabelle 24: Intragruppenvergleich in der reduzierten Aktivität in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	86
Tabelle 25: Intergruppenvergleich in der mentalen Fatigue zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.....	86
Tabelle 26: Intragruppenvergleich in der reduzierten Aktivität in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	89
Tabelle 27: Intergruppenvergleich in der reduzierten Aktivität zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	89
Tabelle 28: Intragruppenvergleich in der reduzierten Motivation in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	92
Tabelle 29: Intergruppenvergleich in der reduzierten Motivation zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.....	92
Tabelle 30: Intragruppenvergleich in der reduzierten Motivation in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	95
Tabelle 31: Intergruppenvergleich in der reduzierten Motivation zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	95
Tabelle 32: Intragruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	98
Tabelle 33: Intergruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.....	98
Tabelle 34: Intragruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	101
Tabelle 35: Intergruppenvergleich in der Fatigue-Symptomskala zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	101

Tabelle 36: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen in der Interventions- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	104
Tabelle 37: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe .....	104
Tabelle 38: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität [kcal/Woche] anhand der Freiburger Fragebögen in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	106
Tabelle 39: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Freiburger Fragebögen zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	107
Tabelle 40: Anzahl der Probanden in den verschiedenen Studiengruppen zu den Zeitpunkten T1-T4 .....	108
Tabelle 41: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4.....	109
Tabelle 42: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe .....	109
Tabelle 43: Intragruppenvergleich in den Mittelwerten und Standardabweichungen der Gesamtaktivität [kcal/Woche] anhand der Sensewear-Bänder in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T1-TIV .....	111
Tabelle 44: Intergruppenvergleich in der Gesamtaktivität anhand der Sensewear-Bänder zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie.....	111
Tabelle 45: Intragruppenvergleich in der maximalen Wattzahl in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwert und Standardabweichung in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4.....	113
Tabelle 46: Intergruppenvergleich in der maximalen Wattzahl zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe .....	114
Tabelle 47: Intragruppenvergleich in der maximalen Wattzahl in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie .....	116
Tabelle 48: Intergruppenvergleich in der maximalen Wattleistung zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie .....	116
Tabelle 49: Intragruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventions- und Kontrollgruppe: Mittelwert und Standardabweichung in der Kontroll- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	119

Tabelle 50: Intergruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventions- und Kontrollgruppe .....	119
Tabelle 51: Intragruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie: Mittelwert und Standardabweichung in der Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4 .....	122
Tabelle 52: Intergruppenvergleich in der maximalen Sauerstoffaufnahme zwischen Interventionsgruppe Hormon- und Chemotherapie .....	122
Tabelle 53: Korrelationskoeffizienten und Bestimmtheitsmaß zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4.....	125
Tabelle 54: Korrelationskoeffizienten zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten T0-T4. ....	126
Tabelle 55: Korrelationskoeffizienten zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe Hormontherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	127
Tabelle 56: Korrelationskoeffizienten zwischen dem Fatigue-Fragebogen und den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Interventionsgruppe Chemotherapie zu den Zeitpunkten T0-T4.....	127

### 7.3 MFI-Fragebogen

Bitte beurteilen Sie, inwieweit die folgenden Aussagen in der letzten Woche für Sie zutrafen (1= ja, das trifft zu; 5= nein, das trifft nicht zu):

		1	2	3	4	5
1	Ich fühle mich leistungsfähig					
2	Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun					
3	Ich fühle mich sehr aktiv					
4	Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen					
5	Ich fühle mich müde					
6	Ich denke, dass ich an einem Tag viel erledige					
7	Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren					
8	Körperlich traue ich mir viel zu					
9	Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen					
10	Ich denke, dass ich an einem Tag sehr wenig tue					
11	Ich kann mich gut konzentrieren					
12	Ich fühle mich ausgeruht					
13	Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren					
14	Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung					
15	Ich habe eine Menge Pläne					
16	Ich ermüde sehr schnell					
17	Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen					
18	Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgendetwas zu tun					
19	Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab					
20	Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung					

Skala	Item Nummer: Aufsummierung des Rohwertes	Rekodierte Item Nummer (5=1, 4=2, 3=3, 2=4, 1=5)
General Fatigue	1,5,12,16	5,16
Physische Fatigue	2,8,14,20	2,14
Mentale Fatigue	7,11,13,19	13,19
Reduzierte Aktivität	3,6,10,17	10,17
Reduzierte Motivation	4,9,15,18	9,18

## 7.4 EORTC QLQ-C30-Fragebogen

		<b>Überhaupt nicht</b>	<b>wenig</b>	<b>mäßig</b>	<b>sehr</b>
<b>1</b>	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?	1	2	3	4
<b>2</b>	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
<b>3</b>	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
<b>4</b>	Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
<b>5</b>	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

### Während der letzten Woche

		<b>Überhaupt nicht</b>	<b>Wenig</b>	<b>Mäßig</b>	<b>sehr</b>
<b>6</b>	Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
<b>7</b>	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
<b>8</b>	Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
<b>9</b>	Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
<b>10</b>	Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
<b>11</b>	Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
<b>12</b>	Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
<b>13</b>	Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
<b>14</b>	War Ihnen übel?	1	2	3	4
<b>15</b>	Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
<b>16</b>	Hatte Sie Verstopfung?	1	2	3	4
<b>17</b>	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
<b>18</b>	Waren Sie müde?	1	2	3	4
<b>19</b>	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
<b>20</b>	Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren?	1	2	3	4
<b>21</b>	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
<b>22</b>	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
<b>23</b>	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
<b>24</b>	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4

<b>25</b>	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
<b>26</b>	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
<b>27</b>	Hat ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
<b>28</b>	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

**Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft:**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1                      2                      3                      4                      5                      6                      7

sehr schlecht

ausgezeichnet

## 7.5 Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität

1. **Sind Sie berufstätig (auch Hausfrau) oder Ausbildung?**  nein  ja

Ihre berufliche Tätigkeit beinhaltet hauptsächlich:

- Sitzende Tätigkeit (z.B. Büro, Student)
- Mäßig Bewegung (z.B. Handwerker, Hausmeister...)
- Intensive Bewegung (z.B. Briefträger, Bauarbeiter...)

2. **Waren Sie in den letzten Wochen zu Fuß unterwegs,**

a) ...auf dem Weg zur Arbeit oder zum Einkaufen?  nein  ja  
Wenn ja, wie lange sind Sie dabei gegangen? Insgesamt.....Minuten/Stunden  
Wie würden Sie Ihr „Gehtempo“ beschreiben?  
 gemächlich  normal  zügig

b) ...zum Spazieren gehen?  
Wenn ja, wie lange waren Sie letzte Woche spazieren?  
Wie würden Sie Ihr „Gehtempo“ beschreiben?  
 gemächlich  normal  zügig

3. **Sind Sie in der letzten Woche Fahrrad gefahren,**

a) ...zur Arbeit oder zum Einkaufen?  nein  ja  
Wenn ja, wie lange sind Sie geradelt? Insgesamt.....Minuten/Stunden  
In welchem Tempo?  gemächlich  normal  zügig

b) ...auf dem Heimtrainer oder auf Radtouren?  
Wenn ja, wie lange sind Sie geradelt? Insgesamt.....Minuten/Stunden  
In welchem Tempo?  gemächlich  normal  zügig

4. **Haben Sie einen Garten?**  nein  ja

Wenn ja, wie viele Stunden haben sie letzte Woche in Ihrem Garten  
verbracht? .....Stunden pro Woche

Davon sind .... Stunden Gartenarbeit  
Und .... Stunden Ruhe und Erholung

5. **Steigen Sie regelmäßig Treppen?**

nein  
 ja, .... Stockwerke, .... mal am Tag

**6. Sind Sie im letzten Monat geschwommen?**

nein

ja, im Thermalbad ca. .... Stunden im Monat  
im Schwimmbad ca. .... Stunden im Monat

**7. Haben Sie im letzten Monat Sport betrieben?**  nein  ja

Wenn ja, welchen?

1. .... ca. .... Minuten/Stunden pro Woche/Monat
2. .... ca. .... Minuten/Stunden pro Woche/Monat
3. .... ca. .... Minuten/Stunden pro Woche/Monat
4. .... ca. .... Minuten/Stunden pro Woche/Monat

**8. Gehen Sie zu Tanzveranstaltungen und/oder kegeln Sie?**

Tanzen:  nein  ja ..... mal/Monat je: ..... Stunden

Kegeln:  nein  ja ..... mal/Monat je: ..... Stunden

**9. Wie viele Stunden pro Tag haben Sie Entspannung, Erholung und Unterhaltung?**

Ca. .... Stunden, davon entfallen auf das Fernsehen ca. .... Stunden

**10. Wie viele Stunden schlafen Sie pro Nacht? ..... Stunden**

**Wie viele Stunden schlafen Sie tagsüber? ..... Stunden**

**11. Wenn Sie sich mit Gleichaltrigen vergleichen, wie würden Sie sich beurteilen?**

- viel aktiver
- aktiver
- gleich aktiv
- weniger aktiv
- viel weniger aktiv

**12. Wie beurteilen Sie Ihren körperlichen Zustand?**

-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
<input type="radio"/>						
schlecht						sehr gut

## 7.6 Borg-RPE-Skala

<b>RPE</b>	<b>Belastungsempfinden</b>
6	Überhaupt nicht anstrengend
7	Extrem leicht
8	
9	Sehr leicht
10	Leicht
11	
12	
13	Etwas anstrengend
14	
15	anstrengend
16	
17	Sehr anstrengend
18	
19	Extrem anstrengend
20	Maximale Anstrengung