

Aus dem Bereich Klinische Medizin
Fachrichtung Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Korrelation von körperlicher Aktivität und Depression, Fatigue sowie
Distress bei nicht-metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen unter
onkologischer Therapie über 1 Jahr nach Diagnosestellung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2024

vorgelegt von

Ida Clara Thul

geb. am 29.06.1998 in Homburg/Saar

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Mammakarzinom.....	5
1.1.1	Epidemiologie	5
1.1.2	Risikofaktoren	5
1.1.3	Klinik.....	6
1.1.4	Früherkennung	7
1.1.5	Therapie.....	8
1.1.6	Nachsorge und Betreuung	9
1.2	Körperliche Aktivität.....	11
1.2.1	Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie	11
1.2.2	Körperlicher Aktivität und Nebenwirkungen der Brustkrebstherapie	12
1.2.3	Aktuelle Aktivitäts-Empfehlungen der WHO.....	13
1.2.4	Metabolisches Äquivalent	13
1.3	Psychosoziale Aspekte bei Mammakarzinom	14
1.3.1	Depression bei Mammakarzinom.....	14
1.3.2	Fatigue bei Mammakarzinom.....	16
1.3.3	Distress bei Mammakarzinom.....	17
1.3.4	Körperliche Aktivität und psychosoziale Aspekte beim Mammakarzinom.....	18
1.4	Fragestellung	21
2	Material und Methoden.....	22
2.1	Studienprotokoll Begyn-Studie	22
2.2	Probandenrekrutierung	24
2.3	Begyn-Tagebuch.....	25
2.4	Messungen.....	26
2.4.1	Fitnesstracker	26
2.4.2	Spiroergometrie	26

2.4.3	Messung der Körperzusammensetzung.....	27
2.4.4	Routinelaboruntersuchung und immunologische Untersuchungen.....	27
2.4.5	CTC-Fragebogen.....	28
2.5	Relevante Fragebögen	28
2.5.1	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	28
2.5.2	EORTC QLQ-C30.....	29
2.5.3	Distress-Thermometer	31
2.6	Fehlerquellen der Datenerhebung.....	32
2.7	Auswertung und Statistik.....	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Rekrutierung des Gesamtkollektivs.....	34
3.2	Biometrisches Profil des Patientenkollektivs	35
3.3	Tumor-/ Therapiebezogene Daten des Patientenkollektivs	36
3.4	Deskriptive Statistik: Körperliche Aktivität	40
3.4.1	Durchschnittliche Trainingsaktivität in MET-Minuten pro Woche über Studienjahr	40
3.4.2	Aktivitätsniveau über Studienjahr	41
3.4.3	Aktivitätsänderung in MET-Minuten pro Woche über Studienjahr.....	42
3.4.4	Aktivitätsänderung über Studienjahr in Häufigkeiten.....	44
3.4.5	Übersicht: Aktivitätsänderung über Studienjahr	45
3.5	Deskriptive Statistik: Depression im HADS-D	46
3.5.1	Depression Score im HADS-D über Studienjahr	46
3.5.2	Grenzwertiger/auffälliger Depression Score im HADS-D in Häufigkeiten.....	48
3.5.3	Übersicht: Depression Score über Studienjahr.....	50
3.6	Deskriptive Statistik: Fatigue im EORTC QLQ-C30.....	51
3.6.1	Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30 über Studienjahr	51
3.6.2	Übersicht: Fatigue über Studienjahr.....	53

3.7	Deskriptive Statistik: Belastung im Distress-Thermometer	54
3.7.1	Belastung im Distress-Thermometer über Studienjahr	54
3.7.2	Auffällige Belastung im Distress-Thermometer in Häufigkeiten	56
3.7.3	Übersicht: Belastung über Studienjahr.....	57
3.8	Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho.....	58
3.8.1	Korrelation von körperlicher Aktivität und Depression.....	58
3.8.2	Korrelation von körperlicher Aktivität und Fatigue.....	62
3.8.3	Korrelation von körperlicher Aktivität und Distress.....	65
4	Diskussion.....	70
4.1	Durchschnittliche Trainingsaktivität und Aktivitätsänderung über Studienjahr	70
4.2	Depression im Verlauf des Studienjahres.....	73
4.3	Korrelation von körperlicher Aktivität und Depression	75
4.4	Fatigue im Verlauf des Studienjahres.....	77
4.5	Korrelation von körperlicher Aktivität und Fatigue	78
4.6	Distress im Verlauf des Studienjahres	80
4.7	Korrelation von körperlicher Aktivität und Distress	81
4.8	Fazit und Ausblick der Studie	83
5	Literaturverzeichnis	86
6	Danksagung.....	103
7	Anhang.....	104
7.1	HADS-D Ausschnitt	104
7.2	EORTC QLQ-C30	106
7.3	Distress-Thermometer	109
7.4	Tagebuch Ausschnitt	111
8	Lebenslauf.....	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gliederung EORTC QLQ-C30	30
Tabelle 2: Biometrisches Profil Basismessung	35
Tabelle 3: Tumor-/therapiebezogene Daten	37
Tabelle 4: Aktivitätsniveau über Studienjahr	41
Tabelle 5: Übersicht: Aktivitätsänderung über Studienjahr	45
Tabelle 6: Übersicht Depression Score im HADS-D	50
Tabelle 7: Übersicht Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30	53
Tabelle 8: Übersicht Belastung im Distress-Thermometer	57
Tabelle 9: Korrelation von Aktivitätsänderung und Depression	58
Tabelle 10: Korrelation von Aktivitätsänderung und Fatigue	62
Tabelle 11: Korrelation von Aktivitätsänderung und Distress	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienprotokoll Begyn-Studie	22
Abbildung 2: Rekrutierung Studienteilnehmer	24
Abbildung 3: Score-Berechnung, EORTC QLQ-C30 Scoring Manual	31
Abbildung 4: Ermittlung Gesamtkollektiv zur Auswertung	34
Abbildung 5: Durchschnittliche Trainingsaktivität pro Woche über Studienjahr	40
Abbildung 6: Änderung Trainingsaktivität über Studienjahr	42
Abbildung 7: Änderung Trainingsaktivität über Studienjahr in Häufigkeiten	44
Abbildung 8: Depression Score im HADS-D über Studienjahr	46
Abbildung 9: Grenzwertiger/auffälliger Depression Score im HADS-D in Häufigkeiten	48
Abbildung 10: Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30 über Studienjahr	51
Abbildung 11: Belastung DT-Thermometer über Studienjahr	54
Abbildung 12: Auffällige Belastung im Distress-Thermometer in Häufigkeiten	56
Abbildung 13: Aktivitätsänderung und Depression nach 9 Monaten (Gruppe CHT)	59
Abbildung 14: Aktivitätsänderung und Depression nach 12 Monaten (Gruppe: NCHT)	60
Abbildung 15: Aktivitätsänderung und Fatigue nach 9 Monaten (Gruppe CHT)	63
Abbildung 16: Aktivitätsänderung und Fatigue nach 12 Monaten (Gruppe: NCHT)	64
Abbildung 17: Aktivitätsänderung und Distress nach 6 Monaten (Gruppe: CHT)	66
Abbildung 18: Aktivitätsänderung und Distress nach 9 Monaten (Gruppe: CHT)	67

Abbildung 19: Aktivitätsänderung und Distress nach 9 Monaten (Gruppe: NCHT).....	68
Abbildung 20: Aktivitätsänderung und Distress nach 12 Monaten (Gruppe CHT).....	69

Abkürzungsverzeichnis

AGO = Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.

UKS = Universitätsklinikum des Saarlandes

M0 = keine Metastasierung

HADS-D = Deutsche Version des Hospital Anxiety and Depression Score

MDBF = Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer

QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire, core questionnaire

QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire, Breast Cancer Module

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

CTC = Common Toxicity Criteria

DT = Distress-Thermometer

PA-F 12 = Kurzform des Fragebogens zur Progredienzangst

GPS = Global Positioning System

WHO = World Health Organization

NST = Invasive carcinoma of no special type

EFSMA = European Federation of Sports Medicine Associations

DBT = Digitale Brust-Tomosynthese

KM-MRT = Kontrastmittel-MRT

ER = Östrogen

PR = Progesteron

BET = Brusterhaltende Therapie

MET = Metabolisches Äquivalent

SLNB = Sentinel lymph node biopsy

BMI = Body mass index

NCI-CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute

qRT-PCR = real-time quantitative polymerase chain reaction

ICD = International Statistical Classification of Diseases und verwandter Gesundheitsprobleme

IBM = International Business Machines

NCHT = Probandinnen ohne Chemotherapie

CHT = Probandinnen unter Chemotherapie

M = Mittelwert

MD = Median

S = Standardabweichung

MIN = Minimum

MAX = Maximum

N = Fallzahl

Min = Minuten

IQA = Interquartilsabstand

r = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

p = Signifikanz

KI = Konfidenzintervall

CIO = Centrum für Integrierte Onkologie

1 Zusammenfassung

Die Begyn-Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie, bei der nicht-metastasierte Brustkrebspatientinnen über ein Jahr lang hinsichtlich des Zusammenhangs körperlicher Aktivität und Therapieverlauf, Laborparameter, Körperzusammensetzung, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität sowie psychosozialer Gesundheit untersucht werden. Inhalt dieser Dissertation ist die Korrelation körperlicher Aktivität und Depression, Fatigue sowie Distress bei Brustkrebspatientinnen.

Von den insgesamt 110 Probandinnen, welche für die Begyn-Studie an der Frauenklinik der Universität des Saarlandes rekrutiert wurden, erreichten insgesamt 91 Probandinnen die Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten. Zwischen 09/2019 und 01/2022 wurden die Studienteilnehmerinnen in regelmäßigen Abständen (vor Therapiebeginn, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten) hinsichtlich Laufband-Spiroergometrie, Routinelabor- sowie immunologischer Untersuchungen, Körperzusammensetzung und Psychometrie untersucht. Dabei wurden unter anderem standardisierte Fragebögen zu Lebensqualität, Stress, Angst und Depression (EORTC QLQ-C30/BR23, HADS-D, Distress-Thermometer, MDBF, SPG) angewendet. Körperliche Aktivität wurde mittels Fitnesstracker (Fitbit Charge 3™) in Kombination mit einem Aktivitätstagebuch über das gesamte Studienjahr erfasst sowie durch Berechnung des metabolischen Äquivalents quantifiziert.

Insgesamt liegt die durchschnittliche Trainingsaktivität im Median bei den Probandinnen der Begyn-Studie über das gesamte Studienjahr im empfohlenen Aktivitätsbereich von 500 bis 1000 MET-Min pro Woche. Unter den Chemotherapie-Patientinnen (CHT) nimmt die durchschnittliche Trainingsaktivität insgesamt nach 12 Monaten signifikant zu ($p=0,018$). Ebenso steigt der relative Anteil der Chemotherapie-Patientinnen mit Aktivitätssteigerung im Verlauf des Jahres (48,1% nach 6 Monaten, 63,0% nach 12 Monaten). Unter den Probandinnen ohne Chemotherapie (NCHT) reduziert sich die durchschnittliche Trainingsaktivität im Verlauf des Jahres, ebenso wie der relative Anteil der Probandinnen mit Aktivitätssteigerung, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Hinsichtlich der Depression im HADS-D beim Gesamtkollektiv ergeben sich im Median für den gesamten Studienzeitraum unauffällige Werte. Signifikante Korrelationen von körperlicher Aktivität und Depression ergeben sich für die einzelnen Aktivitätsgruppen („CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten: $r=0,431$; $p=0,036$; „NCHT, Gesamt“ nach 12 Monaten: $r=-0,384$; $p=0,019$). Körperliche Aktivität und Fatigue korrelieren ebenfalls signifikant („CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten ($r=0,712$; $p<0,001$); „NCHT, Steigerung“ nach 12 Monaten: $r=-0,512$; $p=0,036$). Körperliche Aktivität und Distress korrelieren signifikant innerhalb der Aktivitätsgruppen („CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 6 Monaten: $r=0,447$; $p=0,019$ und nach 9 Monaten: $r=0,679$; $p<0,001$; „NCHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten: $r=-0,495$; $p=0,026$; „CHT, Steigerung“ nach 12 Monaten: $r=-0,454$; $p=0,009$ und „CHT, Gesamt“ nach 12 Monaten: $r=-0,327$; $p=0,019$).

Die Begyn-Studie soll das Verständnis über den Zusammenhang körperlicher Aktivität und psychosozialer Gesundheit verbessern. Die Nutzung standardisierter Fragebögen sowie eine nähere Exploration der Belastung im Rahmen der regelmäßigen Follow-up Messungen war zur Beantwortung der Fragestellung essentiell. Die Ergebnisse zeigen, dass körperliche Aktivität und psychosoziale Gesundheit signifikant korrelieren und eine Integration von körperlicher Aktivität in die Behandlung von Brustkrebs sinnvoll ist. Gemeinsam mit dem Patienten sollten individuelle Trainingsempfehlungen vereinbart werden, welche die persönlichen Fähigkeiten und Bedürfnisse sowie eigenen psychosozialen Belastungen berücksichtigen.

Summary

The prospective observational Begyn Study examines the influence of physical activity on course of therapy, performance, body composition, laboratory parameters, immunological assessments as well as psychosocial health in non-metastatic breast cancer patients during oncology therapy over one year after diagnosis. This dissertation analyses the correlation between physical activity and depression, fatigue and distress in breast cancer patients.

From the initial 110 non-metastatic breast cancer patients recruited at the breast center of the Saarland University Hospital, a total of 91 reached the final examination after 12 months. Between 10/2019 and 01/2022 the study participants were assessed at regular intervals (before the start of therapy and after 3, 6, 9 and 12 months) concerning cardiorespiratory fitness by treadmill spiroergometry, body composition, routine laboratory and immunological tests as well as psychometric examination. To record the psychosocial parameters, standardised questionnaires on quality of life, distress, mental health, depression, anxiety etc. were used (EORTC QLQ-C30/BR23, HADS-D, Distress-Thermometer etc.). Physical activity was quantified by calculating metabolic equivalents based on the combination of fitness trackers and daily self-assessment diaries.

Overall, the median average exercise activity over study year was within the recommended activity range of 500 to 1000 MET-min per week. Among the chemotherapy patients (CHT), the overall average exercise activity increased significantly after 12 months ($p = 0.018$). The relative proportion of chemotherapy patients with an increase in activity also increased over the course of the year (48.1% after 6 months, 63.0% after 12 months). Among the test subjects without chemotherapy (NCHT), the average training activity decreased over the course of the year, as did the relative proportion of test subjects with an increase in activity, without reaching the significance level.

Regarding depression in the HADS-D for the overall collective, the median values for the entire study period were unremarkable. Significant correlations between physical activity and depression were found for the individual activity groups ("CHT, stagnation/decline" after 9 months: $r = 0.431$; $p = 0.036$; "NCHT, total" after 12 months: $r = -0.384$; $p = 0.019$). Physical activity and fatigue also correlate significantly ("CHT, stagnation/decline" after 9 months ($r = 0.712$; $p < 0.001$; "NCHT, increase" after 12 months: $r = -0.512$; $p = 0.036$). Physical activity and distress correlate significantly with regard to the individual activity groups ("CHT, stagnation/decline" after 6 months: $r = 0.447$; $p = 0.019$ and after 9 months: $r = 0.679$; $p < 0.001$; "NCHT, stagnation/decline" after 9 months: $r = -0.495$; $p = 0.026$; "CHT, increase" after 12 months: $r = -0.454$; $p = 0.009$ and "CHT, total" after 12 months: $r = -0.327$; $p = 0.019$).

The Begyn study aims to improve understanding of the relationship between physical activity and psychosocial health. The use of standardised questionnaires as well as a closer exploration of the burden as part of the regular follow-up measurements was essential to answer the question. The results show that physical activity and psychosocial health correlate significantly and that the integration of physical

activity into the treatment of breast cancer is necessary. Individual training recommendations should be agreed with the patient, considering their personal abilities and needs as well as their own psychosocial stress.

Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist global gesehen bei Frauen sowohl die häufigste maligne Erkrankung als auch die führende Krebstodesursache [28]. Gemäß der WHO (World Health Organization) erkrankten im Jahr 2020 weltweit 2,3 Millionen Frauen an Brustkrebs bei insgesamt 685.000 diagnostizierten Todesfällen [186].

Den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts zufolge dominiert der Brustkrebs in Deutschland mit einer Prävalenz von etwa 30 % die Statistik aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr [187]. Statistisch gesehen erkrankt in Deutschland eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, dies entspricht einem Lebenszeitrisko von 12,4% [188].

Während in Deutschland im Jahr 2018 bei Frauen etwa 70.000 Fälle an Neuerkrankungen der Brustdrüse sowie zusätzlich 6.000 Fälle an Krebsvorstufen diagnostiziert wurden, waren es bei den Männern lediglich 700 Fälle mit Mammakarzinom [188]. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei der Frau 2018 bei 64 Jahren.

Laut den Erkenntnissen des Projekts „Burden 2020“ des Robert Koch Instituts, bilden bösartige Neuerkrankungen deutschlandweit den Hauptanteil an durch frühzeitige Sterblichkeit verlorenen Lebensjahren („years of life lost“, YLL). Bezogen auf Brustkrebs dominierte der größte Teil an YLL bei Frauen zwischen 50 und 54 Jahren, sodass präventiven Maßnahmen wie der Früherkennung eine große Bedeutung zugesprochen werden sollten [172].

1.1.2 Risikofaktoren

Der Weltgesundheitsorganisation WHO zufolge sind 30 bis 50 % aller weltweiten Krebsfälle durch entsprechende Vorbeugung vermeidbar. Auch in Deutschland ist laut dem Deutschen Krebsforschungszentrum mehr als ein Drittel aller Krebserkrankungsneufälle durch beeinflussbare Risikofaktoren erklärbar [189]. Brustkrebs zählt dabei zu den Krebserkrankungen mit hohem Präventionspotential. Gemäß der Kommission Mamma der AGO, der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. unterscheidet man beeinflussbare Lifestylefaktoren (Übergewicht, Fehlernährung, Bewegungsmangel etc.) von individuell determinierten Voraussetzungen (genetisches Risiko, Lebensalter, Brustdicke, Stoffwechselerkrankungen wie Typ II Diabetes oder Hypothyreose etc.) [190];[183];[179].

Ein weiterer wichtiger bekannter Einflussfaktor ist der hormonell aktive Zeitraum. Dabei ist die Anzahl der Menstruationszyklen innerhalb des Lebens entscheidend: eine frühe Menarche und eine späte

Menopause gilt als Risikofaktor [149];[56]. Auch das Alter der Mutter bei Geburt ihrer Kinder sowie der zeitliche Abstand zwischen der Menarche und der ersten Geburt, die Anzahl der Geburten oder Kinderlosigkeit, das Stillen, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder anderen Hormonpräparaten spielen dabei eine wesentliche Rolle [40];[56].

Beispielsweise gilt eine postmenopausale Gewichtszunahme, die Zunahme der Fettmasse sowie ein einseitiges Ernährungsprofil als gesicherter Risikofaktor [80];[112];[104]. Ein erhöhter BMI (body mass index) ist mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit bei Brustkrebspatientinnen assoziiert [81]. Ebenso erkranken übergewichtige Frauen statistisch häufiger an Brustkrebs als Frauen mit Normalgewicht [46]. Demzufolge sind Gewichtskontrolle, ausreichende Bewegung sowie ausgewogene Ernährung wichtige Bestandteile in der Primärprävention von Brustkrebs. Neben der Ernährung spielen auch Alkoholkonsum und Rauchverhalten eine wichtige Rolle: So zeigte eine Metaanalyse eine erhöhte brustkrebspezifische Mortalität bei Frauen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose rauchen im Vergleich zu Nichtraucherinnen [19].

1.1.3 Klinik

Man unterscheidet gemäß der Einteilung der WHO beim Mammakarzinom verschiedene histologische Subtypen, wobei das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (Invasive carcinoma of no special type, NST) mit 50-80 % am häufigsten vorkommt [162].

Zur Einschätzung der Prognose sowie Klassifikation der Tumoren wird der TNM-Status erhoben, wobei das T-Stadium die Tumorgroße/-ausdehnung, das N-Stadium den Befall der Lymphknoten und das M-Stadium eine Metastasierung beschreibt [191].

Zu den Gradingkriterien des Mammakarzinoms zählen nach der Modifikation des von Bloom und Richardson entwickelten Gradings nach Elston und Ellis der Anteil der tubulären Strukturen, das Ausmaß der Kernpolymorphie sowie die Mitoserate [51]. Man unterscheidet dementsprechend zwischen gut (G1), mäßig (G2) und schlecht differenzierten (G3) Tumoren.

Ergänzend zur pathomorphologischen Untersuchung zählt die Beurteilung der peritumoralen Invasion der Lymphgefäße (L0/L1), Blutgefäße (V0/V1/V2) sowie der perineuralen Ausdehnung (Pn0/Pn1). Die peritumorale Invasion zählt laut der Kommission Mamma der AGO zu den unabhängigen Risikofaktoren für Rezidive und Metastasen [77];[192].

Zur Primärdiagnostik des Mammakarzinoms gehört weiterhin die immunhistochemische Bestimmung des Hormonrezeptorstatus, wobei ein positiver Östrogen- (ER)- und Progesteron- (PR-)Rezeptorstatus durch den Nachweis von mindestens 1% positiver Tumorzellkerne gekennzeichnet ist. Ergänzend zur Bestimmung der Tumorbilogie wird der HER2-Status (human epidermal growth factor receptor) erhoben, dessen immunhistochemischer Nachweis durch einen Punkte-Score angegeben wird [135].

Die histopathologische Bestimmung des Ki-67-Proliferationsindex dient als unabhängiger prognostischer Faktor des Mammakarzinoms zur Beurteilung der Geschwindigkeit des Tumorwachstums, während eine hohe Ki-67-Positivität ($\geq 25\%$) mit einem erniedrigten Outcome hinsichtlich des Gesamtüberlebens assoziiert ist [94].

Ein bildgebendes Staging (CT Thorax/Abdomen und Skelettszintigrafie) sollte gemäß S3-Leitlinie bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (N+, Tumorstadium $>T2$), und/oder bei Vorliegen bestimmter Risikokonstellationen (HER2+; triple-negativ) und/oder vor einer potentiell geplanten systemischen Chemotherapie/Antikörpertherapie durchgeführt werden [152].

1.1.4 Früherkennung

Ziel der Früherkennung von Brustkrebs ist die Senkung der Brustkrebssterblichkeit durch Verbesserung der Heilungschancen. Dabei wird ein interdisziplinäres Konzept aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, histologischer Abklärung sowie endgültiger pathologischer Bewertung verfolgt. Ab dem Alter von 30 Jahren wird Frauen in Deutschland im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms eine jährliche Tastuntersuchung von Brust und Axilla durch den Frauenarzt angeboten. Diese beinhaltet eine Inspektion, Palpation sowie Beurteilung des Lymphabflusses im Seitenvergleich. Im Gegensatz zur Mammographie führt die manuelle Tastuntersuchung jedoch nicht, unabhängig von Fremd- oder Eigenuntersuchung, zu einer Senkung der Brustkrebsmortalität [164].

Asymptomatische Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren werden gemäß der Richtlinie des Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen persönlich zusätzlich alle zwei Jahre zu einem Mammographie-Screening eingeladen. Für symptomatische Frauen unter 50 sowie über 70 Jahren sollte nach individueller Risikoabschätzung ein individuell angepasstes Früherkennungsprogramm empfohlen werden.

Bei auffälligen Befunden in der Mammographie beziehungsweise bei schlechter Beurteilbarkeit durch dichtes Brustdrüsengewebe kann die zusätzliche Durchführung einer Sonographie, digitaler Brust-Tomosynthese (DBT) oder Kontrastmittel-MRT (KM-MRT) erwogen werden, wobei sich die Sonographie in Studien hinsichtlich Nutzen-Risiko-Verhältnis durchgesetzt hat [165]. Neben den Vorteilen sind Früherkennungsmaßnahmen dennoch mit Risiken verbunden [134]. So führen sie nicht selten zu Überdiagnosen oder falsch-positiven Befunden, welche für die Betroffenen sehr belastend sein können [30]. Als weiterer Bestandteil in der Abklärung auffälliger Befunde sowie zur histologischen Sicherung der Diagnose sollte eine Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie in Verbindung mit bildgebenden Verfahren oder in seltenen Fällen eine offene Exzisionsbiopsie erfolgen.

Für Mammakarzinom-Patientinnen mit erhöhter familiärer Belastung durch Mamma- oder Ovarialkarzinome werden gemäß dem Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zusätzlich genetische Untersuchungen empfohlen, um potentiell vorliegende Risikogene wie BRCA1,

BRCA2, CHEK2, PALB2 nachweisen sowie erforderliche Therapiemaßnahmen frühzeitig einleiten zu können [169];[193].

1.1.5 Therapie

Da das Mammakarzinom eine systemische Erkrankung darstellt, sollte auch die Therapie systemisch erfolgen. Neben lokalen Therapiemöglichkeiten (brusterhaltende Operation vs. Mastektomie) und der Bestrahlung unterscheidet man systemische Chemotherapie, Antikörpertherapie sowie Hormontherapie. Entscheidend bei der Wahl des passenden Therapieregimes ist neben dem TNM-Stadium, Hormonrezeptorstatus sowie dem Vorliegen von spezifischen Tumorsuppressorgenen auch der individuelle Gesundheitszustand der betroffenen Person. Dabei sollte die psychische, somatische und soziale Situation sowie etwaige Komorbiditäten der Patientin berücksichtigt werden.

Nach Diagnosestellung sollte ein interdisziplinäres Ärzteteam im Rahmen einer Tumorkonferenz über das weitere Vorgehen entscheiden und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein leitliniengerechtes Behandlungskonzept entwerfen.

Hinsichtlich der operativen Therapie sollte das Ziel stets eine Komplettresektion des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) sein, da das Risiko eines Lokalrezidivs erheblich vom Status des Resektionsrandes abhängig ist [92];[129].

Eine brusterhaltende Operation mit anschließender Bestrahlung der betroffenen Brust ist bezüglich Langzeitüberleben und Prognose der alleinigen Mastektomie gleichzusetzen und damit als weniger radikale Methode vorzuziehen [114]. Dabei belegen zahlreiche Studien die Effektivität einer postoperativen Bestrahlung in Bezug auf die Senkung des lokalen Rezidivrisikos unabhängig von tumorspezifischen und patientenbezogenen Prognosefaktoren [111];[159];[49]. Zusätzlich zur Bestrahlung der gesamten Brust kann eine lokale Dosisaufsättigung des Tumorbetts (Boost) die Rezidivrate nach brusterhaltender Operation weiter senken, sie zeigt jedoch keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben [14].

In bestimmten Fällen (beispielsweise bei ungünstigem Verhältnis von Brust und Tumor, einer auch nach Nachresektion inkompletten Tumorentfernung oder bei Kontraindikation für eine Nachbestrahlung nach brusterhaltender Therapie (BET) bei absoluter Indikation zur Radiatio etc.) ist eine Mastektomie zu empfehlen [27]. Die Möglichkeit einer Brustrekonstruktion mittels Eigengewebe oder eines Implantats sollte mit der Patientin ausführlich besprochen werden.

Im Rahmen der lokoregionären Tumorthherapie als auch des Stagings unterscheidet man die Sentinel-Lymphadenektomie (Sentinel lymph node biopsy, SLNB) und die Axilladisektion (Axilläre Lymphadenektomie), wobei die Wahl des geeigneten Verfahrens unter anderem vom klinischen Lymphknotenbefund abhängig ist [184].

Die systemische Therapie des invasiven Mammakarzinoms beinhaltet die Option der neoadjuvanten sowie adjuvanten Chemotherapie und ggfs. einer Antikörpertherapie und/oder Antihormontherapie (endokrine Therapie). Dabei ist die individuelle Indikation zur systemischen Therapie unter anderem von tumorspezifischen und patientenbezogenen prädiktiven Parametern (Tumortyp, Grading, TNM-Status, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus, Alter) abhängig [91];[6]. Das Ziel einer neoadjuvanten Chemotherapie ist die histopathologische Komplettremission (pCT), die Verbesserung der Operabilität (Brusterhaltende Operation) sowie die Erkenntnis über die Wirksamkeit der Therapie. Sie wird standardmäßig bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinom empfohlen. Die neoadjuvante zeigt im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine Unterschiede und sollte bevorzugt werden [121]. Leitliniengerecht sollte sowohl die adjuvante als auch die neoadjuvante Chemotherapie ein Taxan sowie ein Anthrazyklin enthalten, während die Gabe simultan oder sequentiell erfolgen sollte [184];[128];[64]. Auch Anthrazyklin-freie Therapien (beispielsweise die Kombination von Docetaxel und Cyclophosphamid) können bei geeigneten Patientinnen zum Einsatz kommen [168].

Die antihormonelle Therapie, welche unter Berücksichtigung des Hormonrezeptorstatus sowie dem aktuellen Menopausenstatus der Patientin durchgeführt wird (selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren, GnRH-Analoga, bilaterale Ovariectomie, Aromatasehemmer), ist hinsichtlich Effektivität stark abhängig von der Therapieadhärenz des Behandelten. Aufgrund der empfohlenen Therapiedauer von mindestens 5 Jahren sowie der nicht selten auftretenden Nebenwirkungen mangelt es häufig an Compliance, wodurch der Einfluss auf das Rezidivrisiko und die brustkrebsspezifische Mortalität geringer ausfällt [79];[66].

Hinsichtlich des Krebstherapie-assoziierten Knochendichteverlustes und erhöhtem Osteoporoserisiko sollte angepasst dem individuell ermittelten Risiko (Alter, BMI, Raucherstatus, Endokrine Therapie, familiäre Disposition, Kortisonbehandlung, Immobilität, Medikamenteneinnahme) und dem Ergebnis der Knochendichtemessung präventiv die Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab empfohlen werden [70];[39];[71]. Bei primär unauffälliger Knochendichtemessung kann die Gabe von Vitamin D und Calcium unter regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in Betracht gezogen werden [178].

1.1.6 Nachsorge und Betreuung

Nach Abschluss der primären lokalen Therapie folgt die Nachsorge mit dem Ziel der Früherkennung von möglichen Rezidiven und/oder Metastasen. Ebenso steht die Erkennung und Behandlung von Spätfolgen der Primärtherapie sowie Nebenwirkungen laufender Therapie (z.B. Hormontherapie) im Mittelpunkt. Dabei sollten die Betroffenen regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen (in den ersten drei Jahren vierteljährlich, im vierten und fünften Jahr halbjährlich, ab dem sechsten Jahr jährlich bei einer gesamten Nachsorgedauer von zehn Jahren) im Sinne einer Anamnese, körperlichen Untersuchung

sowie Aufklärung erhalten, während Laboruntersuchungen nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv und/oder Metastasen durchgeführt werden sollten [184]. Hinsichtlich der bildgebenden Diagnostik sollte jährlich mindestens eine Mammographie sowie Sonographie der ipsi- sowie kontralateralen Brust nach BET bzw. Mastektomie gemäß S3-Leitlinie erfolgen [184].

Häufige Nebenwirkungen der lokalen Therapie wie Operation und Bestrahlung sind Sensibilitätsstörungen, Lymphödeme, Schmerzen in der Brust bzw. an der Brustwand sowie Bewegungseinschränkungen [29];[21]. Den somatischen Folgen der systemischen medikamentösen Therapie wie Übelkeit und Erbrechen, Myelo-, Nephro-, Oto-, Pulmo-, Kardio- und Hepatotoxizität, Alopezie, Infektionen, Osteoporose, thromboembolische Ereignisse, Fatigue stehen kognitive Beeinträchtigung, Verhaltensänderung sowie psychosoziale Belastung gegenüber, deren Erkennung und Behandlung wichtiger Bestandteil der Nachsorge ist [103];[23].

Neben obengenannten brustkrebsspezifischen Nachsorgeuntersuchungen ist auch das Überprüfen der Therapieadhärenz (z.B. Einnahme der Medikamente im Rahmen der endokrinen Therapie) und die Empfehlung einer gesunden Lebensführung inklusive Schulung und Beratung durch den Frauenarzt essentiell. Dazu gehört neben einer ausgewogenen Ernährung, Alkohol- und Nikotinrestriktion sowie Gewichtsnormalisierung, ebenso regelmäßige körperliche Bewegung, welche nachweislich die Sterblichkeit bei Mammakarzinom-Patientinnen senkt [105];[55]. Ein wichtiger Bestandteil der Brustkrebstherapie ist zudem die psychoonkologische Betreuung und Behandlung, wobei sich psychoedukative sowie psychotherapeutische Interventionen als effektiv bewiesen haben [57];[63]. Psychosoziale Aspekte der Beratung umfassen unter anderem Themen wie Schwangerschaft, Kontrazeption, Sexualität, klimakterisches Syndrom, sowie die Angst vor einem Rezidiv, wobei die Einbindung von Bezugspersonen (Partner, Familie, Freunde etc.) und/oder die Nutzung weiterer Unterstützungsangebote (Selbsthilfegruppen, Psychotherapie etc.) große Bedeutung zugesprochen werden sollten [167];[194]. In Ergänzung sollten den Betroffenen Rehabilitationsmaßnahmen im ambulanten oder stationären Rahmen mit dem Ziel angeboten werden, therapiebedingte Funktionsstörungen zu lindern sowie die Erwerbsfähigkeit und Teilhabe am Alltagsleben zu sichern. Nach Durchführung einer onkologischen Rehabilitation sollten weiterbestehende Einschränkungen und Funktionsdefizite geprüft und dementsprechend ergänzende notwendige Maßnahmen (z.B. berufliche Wiedereingliederung, Erwerbsminderungsrente, Physiotherapie etc.) eingeleitet werden.

1.2 Körperliche Aktivität

1.2.1 Körperliche Aktivität in Prävention und Therapie

Körperliche Aktivität dient als wichtiger Baustein zur Prävention, Heilung und Rehabilitation von diversen Erkrankungen. So existieren zahlreiche Studien in der Literatur über die positiven Effekte körperlicher Aktivität auf Krankheiten des Herzkreislaufsystems (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit etc.) [5];[43];[41];[144], sowie des Stoffwechsels (Diabetes mellitus, Adipositas etc.) [73];[142]. Aber auch gesundheitsfördernde Einflüsse von Bewegung auf chronische Lungenkrankheiten wie COPD sowie auf chronische Nierenkrankheiten werden diskutiert [53];[83];[88]. Überraschenderweise zeigt sich in Studien zur allgemeinen Gesamtmortalität eine Risikominderung vor allem vom Übergang zwischen körperlicher Inaktivität und moderater Bewegung [116]. Auch kann körperliche Aktivität das Krankheitsrisiko bei Menschen, die täglich viele Stunden sitzen, durchaus reduzieren, wie die Ergebnisse einer Metaanalyse zeigen [50].

Neben oben genannter Auswirkungen körperlicher Aktivität auf verschiedene Krankheiten zeigen Studien bei Tumorerkrankungen hohe Evidenz hinsichtlich Prävention sowie Risikosenkung durch körperliche Aktivität [10];[82]. Besonders hoch sind laut einem aktuellen Report des World Cancer Research Fund die protektiven Effekte auf Mamma- sowie Kolonkarzinom, wobei für das Endometrium-, Ösophagus- und Bronchialkarzinom und weitere ebenfalls positive Einflüsse nachgewiesen werden konnten [38]. Laut des Reports senkt körperliche Aktivität mit hoher Evidenz das Brustkrebsrisiko [38]. Nicht ohne Grund ist körperliche Aktivität als beeinflussbarer Lebensstilfaktor des Mammakarzinom Bestandteil aktueller Leitlinien [184];[151]. Laut WHO-Einschätzung kann durch körperliche Aktivität eine Risikoreduktion von 21-25 % für das Mammakarzinom erreicht werden [173].

Eine prospektive Kohortenstudie zum Einfluss von Bewegung auf die Überlebensrate bei Brustkrebspatientinnen zeigte, dass ein moderates Aktivitätsniveau vor der Brustkrebsdiagnose mit einem verringerten Sterberisiko korreliert [67]. Einer großen Beobachtungsstudie über die Korrelation brustkrebspezifischer Mortalität und der Menge an körperlicher Aktivität zufolge reichen wöchentlich drei bis fünf Stunden Walking bei mittlerer Geschwindigkeit aus um das relative Sterberisiko um 50 % zu senken [89]. So sprechen auch die Ergebnisse einer Studie zum Einfluss körperlicher Aktivität auf das Rezidiv- sowie Mortalitätsrisiko bei Brustkrebspatienten dafür sowohl vor, während und nach Durchführung einer Chemotherapie regelmäßige Bewegung zu empfehlen [33].

Es werden unter anderem tumorpräventive Auswirkungen körperlicher Aktivität auf Insulin/Glucose-Stoffwechsel, Immunsystem, Inflammation sowie Hormonhaushalt diskutiert [87];[122];[154]. So weisen beispielsweise sportlich aktive postmenopausale Frauen erniedrigte Geschlechtshormonspiegel auf und sind nachweislich seltener von Brustkrebs betroffen als inaktive postmenopausale Frauen [133]. Körperliche Aktivität nimmt ebenso großen Einfluss auf die T-Zellpopulationen, besonders auf die

zytotoxischen T-Zellen, sodass ein immunologischer protektiver Effekt hinsichtlich Tumorgenese nachgewiesen werden konnte [61].

Während der Covid-19-Pandemie führten politische Maßnahmen zur Eindämmung des SARS-CoV-2 wie das vorübergehende Schließen von Fitnessstudios, Schwimmbädern, Vereinen sowie Sportgruppen, der Verzicht auf Freizeitaktivitäten sowie diverse weitere Einschränkungen des öffentlichen Lebens bei einem Großteil der Menschen zu einem deutlichen Bewegungsmangel. Die zunehmende Inaktivität ging mit einer sozialen Isolation und Vereinsamung einher, sodass pandemiebedingt schwere physische und psychische Auswirkungen resultierten [156]. Um den negativen gesundheitlichen Folgen von Inaktivität vorzubeugen, sollte dabei „home-based exercise“ als Präventivmaßnahme große Bedeutung zugesprochen werden [78];[157].

1.2.2 Körperlicher Aktivität und Nebenwirkungen der Brustkrebstherapie

Die brustkrebspezifischen Therapien (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung etc.) werden durch zahlreiche, zum Teil schwerwiegende, Nebenwirkungen begleitet, welche durch körperliche Aktivität nachweislich positiv beeinflusst werden können [151];[62].

So führt Bewegungstherapie bei Brustkrebspatientinnen zu einer verminderten Rate an postoperativ bedingten muskuloskelettalen Symptomen [44];[115]. Eine randomisierte Kontrollstudie bei Brustkrebspatientinnen unter Bestrahlung zeigte positive Effekte eines zwölfwöchigen Krafttrainings hinsichtlich der Reduktion des Fatigue-Syndroms [163]. Eine weitere prospektive randomisierte Kontrollstudie untersuchte die Effekte von regelmäßiger Bewegung auf spezifische Nebenwirkungen einer Therapie mit Aromatase-Inhibitoren, wobei ein vermindertes Auftreten von therapieassoziierten Arthralgien in der Trainingsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe zu verzeichnen war [96]. Auch konnte bei Mammakarzinom-Patientinnen in einer kleineren randomisierten Studie durch ein multimodales Trainingsprogramm bestehend aus Ausdauersport sowie Kraft-, Beweglichkeits- und Dehnübungen eine Reduktion von Schulter- und Nackenschmerzen erreicht werden [60]. Im Hinblick auf Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie wird Bewegung leitliniengemäß als Bestandteil der Supportivtherapie empfohlen [182]. Laut einem Review kann körperliche Aktivität auch die kardiotoxischen Nebenwirkungen einer Therapie mit Doxorubicin (Anthrazyklin) mildern [37]. In der Behandlung von therapiebedingten Lymphödemen hat sich ein regelmäßiges Training mit Gewichten bewährt [155]. Aufgenommen in die S3-Leitlinie Mammakarzinom ist daher die Empfehlung eines progressiven Krafttrainings bei postoperativem Auftreten von Lymphödemen, wodurch das Risiko einer Armschwellung reduziert werden kann [184].

Die oben erwähnten Auswirkungen körperlicher Aktivität auf diverse Nebenwirkungen der Therapie beim Mammakarzinom lassen schlussfolgern, dass Bewegung als essentieller Baustein in der onkologischen Behandlung für alle Brustkrebspatientinnen empfohlen werden sollte.

1.2.3 Aktuelle Aktivitäts-Empfehlungen der WHO

Obwohl das Sportangebot in den letzten Jahren weltweit stark zugenommen hat und gleichzeitig das Wissen über die positiven Auswirkungen körperlicher Aktivität bekannt sind, erreicht laut einer Eurobarometer-Umfrage der überwiegende Anteil der erwachsenen europäischen Bevölkerung nicht die von der WHO empfohlene Mindestmenge an wöchentlicher sportlicher Aktivität [54]. Laut WHO sollten Personen zwischen 18 und 64 Jahren wöchentlich entweder 150-300 Minuten moderate Aktivität oder 75-150 Minuten intensiver Aktivität („vigorous intensity“) anstreben [131]. Darüber hinaus wird ein regelmäßiges Krafttraining an zwei oder mehr Tagen in der Woche empfohlen. Für Personen über 65 Jahre gilt die Integration von Gleichgewichts- sowie Kraftübungen in das Bewegungsprogramm zum Erhalt der Funktionalität und Vermeidung von Stürzen an mindestens drei Tagen in der Woche als sinnvoll. Auch empfiehlt die WHO, langandauerndes Sitzen in den Wachstunden so gering wie möglich zu halten, da ein sitzender Lebensstil sowie allgemeine Inaktivität wichtige Risikofaktoren für chronische Erkrankungen darstellen [50].

Bezüglich individuell angepasster Aktivitätsempfehlungen sowie konkreter Bewegungsziele zum Mammakarzinom existieren bisher nur wenige Angaben in der Literatur. Es stellt sich die Frage, ob ein allgemeingültiges Aktivitätsniveau für alle Patientinnen sinnvoll ist oder differenziertere Empfehlungen auszusprechen sind. Zwar wurde eine Risikoreduktion in zurückliegenden Studien bereits bei moderater Aktivität (entspricht beispielsweise zwei bis drei Stunden Walken pro Woche) gezeigt, dennoch lässt sich ein so genannter Dose-Response-Effekt für das Mammakarzinom erkennen [82];[67];[166]. Demnach scheint die Risikosenkung umso größer zu sein, desto höher das Aktivitätsniveau ist [113]. Einer Metaanalyse zufolge über die Risikosenkung verschiedener Erkrankungen in Abhängigkeit von der Gesamtaktivität pro Woche, führen 600 MET-Minuten (entsprechen der Mindestempfehlung der WHO von 150 Minuten moderater Aktivität pro Woche) zu einer Risikosenkung des Mammakarzinoms, wobei die zusätzliche Aktivität über 600 MET-Minuten pro Woche den größten Nutzen hinsichtlich Risikosenkung aufweist [195]. Brustkrebspatientinnen sollten also möglichst anstreben, mindestens die untere Grenze der allgemeinen WHO-Empfehlung von 150 Minuten moderater Aktivität pro Woche zu erreichen, wobei jeder Patientin, angepasst an die individuelle Belastbarkeit, zusätzliche Aktivität über dieses Mindestmaß hinaus empfohlen werden kann.

1.2.4 Metabolisches Äquivalent

Um das Aktivitätsniveau definieren und vergleichen zu können, wird in Studien häufig das metabolische Äquivalent (engl. Metabolic equivalent of task, MET) verwendet. Es beschreibt den Stoffwechselumsatz eines Menschen bezogen auf den Ruheumsatz im Verhältnis zu seinem Körpergewicht [15]. Dementsprechend berechnet sich das Metabolische Äquivalent aus dem individuellen Kalorienverbrauch (1 MET entspricht dabei dem Verbrauch einer Kalorie pro Kilogramm pro Stunde in

Ruhe). Darüber hinaus kann der Energieverbrauch ebenso anhand der Sauerstoffaufnahme pro Zeit und Gewicht berechnet werden (1 MET entspricht bei einem Erwachsenen dabei etwa einer Sauerstoffaufnahme in Ruhe von 3,5 Milliliter pro Minute und pro Kilogramm Körpergewicht). Die MET-Werte der Gesamtaktivität ergeben sich aus der Summe der MET-Werte der Trainingsaktivität, Freizeitaktivität, beruflichen Aktivität, Wegeaktivität (Laufen, Radfahren etc.), Hausarbeits- sowie Gartenaktivität und weitere. Sie werden häufig zum Vergleich in wöchentlichen MET-Stunden oder MET-Minuten angegeben [82]. Die Aktivität der Teilnehmerinnen der Begyn-Studie orientiert sich an den Trainingsempfehlungen der amerikanischen Leitlinien („Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report“, 2018), in denen ein Aktivitätsbereich von 500-1000 MET-Minuten pro Woche empfohlen wird [181].

Die Probandinnen der Begyn-Studie können somit anhand ihrer Trainingsaktivität in die Gruppen „wenig aktiv“ (<500 MET-Minuten Training pro Woche), „mittel aktiv“ (500-1000 MET-Minuten Training pro Woche) und sehr aktiv (>1000 MET-Minuten Training pro Woche) eingeteilt werden.

In der Begyn-Studie dient die Berechnung der MET-Werte dem Vergleich der Trainingsaktivität der Probandinnen bezogen auf spezifische Fragestellungen (Körperzusammensetzung, Immunsystem, Psychosoziales Outcome etc.). Während zurückliegende Studien vorwiegend die Zusammenhänge spezifischer Bewegungsinterventionen bei Brustkrebspatientinnen betrachtet haben, indem überwiegend Selbstbeurteilungsfragebögen zur Quantifizierung der Aktivität genutzt wurden, wird bei der Begyn-Studie das Aktivitätsniveau objektiv anhand Fitnesstracker gemessen. Dabei werden die täglich geleisteten Trainingseinheiten zur Trainingsaktivität zusammengefasst, um den Einfluss allgemeiner körperlicher Aktivität im Alltag auf die Brustkrebserkrankung untersuchen zu können.

1.3 Psychosoziale Aspekte bei Mammakarzinom

1.3.1 Depression bei Mammakarzinom

Psychische Erkrankungen, vorwiegend Depression und Angststörungen, sind häufige Begleiterscheinungen bei Krebspatienten und können den Verlauf der Erkrankung erheblich beeinflussen [47]. Gemäß den Ergebnissen einer großen Patientenumfrage an insgesamt 5000 Krebspatienten durch das CIO (Centrum für Integrierte Onkologie, Köln) leidet etwa jede 5. Brustkrebspatientin unter depressiver Verstimmung. Dabei sind vor allem Frauen im mittleren Altersbereich betroffen [196].

Bedeutende Risikofaktoren für das Auftreten von Depression bei Brustkrebs sind laut zurückliegenden Untersuchungen vor allem der Mangel an sozialen Beziehungen (insbesondere innerhalb der Familie), die fehlende Unterstützung durch Partner, Familie und Freunde während der Zeit der Brustkrebsbehandlung sowie die Notwendigkeit von psychotherapeutischer Behandlung bereits vor der

Brustkrebsdiagnose [118];[108]. Auch scheint die brustkrebsspezifische Therapie, dabei besonders die Chemotherapie mit einem gesteigerten Auftreten von Depression zu korrelieren [120]. Die Diagnose einer Depression nach dem Internationalen Klassifizierungssystem ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases und verwandter Gesundheitsprobleme) wird durch Haupt-sowie Zusatzkriterien beschrieben: Zu den Hauptkriterien zählen eine depressive, gedrückte Stimmung; ein Interessensverlust bzw. Freudlosigkeit sowie ein verminderter Antrieb mit erhöhter Ermüdbarkeit. Zusatzkriterien sind eine verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, ein vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstwertvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Suizidhandlungen, Schlafstörungen und ein verminderter Appetit [197]. Dabei sollte die oben beschriebene Depressionsstörung als feststehendes Krankheitsbild von einer depressiven Symptomatik unterschieden werden. In der Literatur wird der Begriff Depression im Zusammenhang mit Brustkrebs überwiegend als Ausdruck einer allgemeinen Depressivität und Verstimmung verwendet, während einzelne Symptome mittels spezieller Fragebögen bewertet werden.

So hat sich zur Erfassung von Angst und Depression bei Krebs der Hospital Anxiety and Depression Scale, ein ursprünglich für stationäre Patienten mit primär somatischen Erkrankungen konzipierter Selbstbeurteilungsbogen, in zahlreichen Studien bewährt [11];[109];[74]. Die deutsche Version des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) wird als psychologisches Messinstrument in der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom empfohlen [85];[184]. Dabei wird anhand von insgesamt 14 Items, bestehend aus sieben depressionsspezifischen und sieben angstspezifischen Items, ein Score berechnet, welcher die Depressions- bzw. Angstsymptomatik des Befragten als „auffällig“, „grenzwertig“ oder „unauffällig“ bewertet [85]. Die Items der Depressionsskala beziehen sich dabei auf zentrale Symptome einer depressiven Episode: Interessensverlust (D5, D7), Freudlosigkeit (D1, D2, D3, D6) und Verminderung des Antriebs (D4) (Beispielitems s. Anhang). Auffällige Werte sollten im Sinne einer Depressivität (Niedergeschlagenheit, Verstimmung etc.) verstanden werden. Weitere Diagnosekriterien einer Depressionsstörung wie etwa Konzentration und Aufmerksamkeit, Schlaf, Appetit und Suizidalität werden im HADS nicht miterfasst, sodass auch unauffällige Werte in der Depressionsskala des HADS-D eine Depression nicht vollkommen ausschließen. Die Sensitivität der HADS-Originalversion für die Identifikation einer Depressivität liegt bei circa 80%, während eine Spezifität von 85% erreicht wird [11].

Dass Tumorerkrankungen das Risiko für die Entwicklung einer Depression erhöhen wird anhand der Ergebnisse einer zurückliegenden Studie des European Journal of Cancer deutlich: So wiesen onkologische Patienten unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht etc. doppelt so hohe Werte in der Subskala Depression im HADS-D verglichen mit der Allgemeinbevölkerung auf [86].

1.3.2 Fatigue bei Mammakarzinom

Das Fatigue-Syndrom ist laut der Definition der Deutschen Fatigue Gesellschaft e.V. (DFaG) ein Erschöpfungszustand, der mit Antriebslosigkeit, anhaltender Müdigkeit und chronischer Belastung einhergeht [198]. Die Ursache für das Auftreten von Fatigue gilt als multifaktoriell, wobei das Fatigue-Syndrom gehäuft bei Tumorerkrankungen sowie damit verbundener Therapien und deren Nebenwirkungen (Anämie, Infektanfälligkeit etc.) beobachtet wird [26]. So hat tumorassoziierte Fatigue bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss der jeweiligen Therapien eine Prävalenz von etwa 30 % und zählt damit mitunter zu den häufigsten Begleiterscheinungen beim Mammakarzinom [4].

Neben körperlicher Erschöpfung sowie Leistungsminderung leiden Betroffene häufig unter Schlafstörungen, Konzentrations- und Gedächtnisproblemen, die sich im Beruf sowie der Bewältigung des Alltags bemerkbar machen und die Lebensqualität auch Jahre nach Abschluss der Therapie erheblich einschränken [2];[126];[160]. Weiterhin führen häufig Antriebslosigkeit sowie körperliche Schwäche zum sozialen Rückzug, welcher nicht selten die Entwicklung depressiver Symptome bedingt, sodass bei Fatigue und Depression häufig ein zeitgleiches Auftreten beobachtet werden kann [36]. Neben oben genannten Auswirkungen von Fatigue auf das Leben der Brustkrebspatientinnen sollte tumorassoziierte Fatigue durchaus als prognosebestimmender Faktor beim Mammakarzinom gesehen werden: So beschreibt eine Studie den Einfluss von Fatigue sowie psychologischem Distress auf die Überlebensrate bei Brustkrebspatientinnen unter Verwendung spezieller Fragebögen (EORTC-QLQ C30, HADS). Je niedriger der Score in der EORTC Fatigue Skala war, desto länger war das rezidiv-freie Überleben. Ebenso korrelierte ein niedriger psychologischer Distress mit einem längeren Gesamtüberleben [75]. Um eine Chronifizierung der tumorassoziierten Fatigue und der damit verbundenen somatischen, psychischen und sozialen Folgen zu vermeiden, sollte der frühen Erkennung und Behandlung von Fatigue bei Mammakarzinom große Bedeutung zugesprochen werden [25].

Zur Erfassung der Fatigue hat sich der EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire C30) bewährt, wobei innerhalb der Fatigue-Skala des EORTC-QLQ-C30 gezielte Fragen zu bestimmten Beschwerden (Müdigkeit, Schwäche etc.) gestellt werden [93]. Die EORTC entwickelte 1993 ursprünglich diesen Fragebogen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten genauer zu untersuchen [1]. Die aktuelle Version (QLQ-C30 Version 3.0) umfasst 30 Fragen, welche verschiedenen Subskalen (Funktionsskala, Symptomskala, Globaler Gesundheitsstatus, Lebensqualität etc.) zugeordnet werden können, um anhand eines berechneten Punkte-Scores die krankheitsbedingte Beeinträchtigung einschätzen zu können (Fragebogen EORTC QLQ-C30 s. Anhang). Innerhalb der Symptomskala kann anhand von drei Items („Mussten Sie sich ausruhen?“, „Fühlten Sie sich schwach?“, „Waren Sie müde?“) das Maß an Erschöpfung/Fatigue (Fatigue-Skala) eingeschätzt werden.

Neben diesem allgemein für alle Krebserkrankungen gültigen Kernfragebogen wurden durch die Quality of Life Group ergänzende Module entwickelt, um die Lebensqualität bei unterschiedlichen malignen

Neoplasien zu erfassen [199]. Der QLQ-BR23 ist speziell für Brustkrebspatienten konzipiert und umfasst 23 Items, welche krankheitsspezifische Symptome, Nebenwirkungen der angewendeten Therapien (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, endokrine Therapie) sowie Selbstbild, sexuelles Interesse und Zukunftsperspektive abfragen. Somit kann der QLQ-BR23 sinnvoll als Ergänzung zum QLQ-C30 verwendet werden, um die Auswirkungen der Brustkrebserkrankung auf das Leben der Patientin beurteilen zu können.

1.3.3 Distress bei Mammakarzinom

Der Begriff Distress, welcher ursprünglich durch ein Gremium des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in Verbindung mit Krebserkrankungen eingeführt wurde, sollte als Sammelbegriff für psychosoziale Belastungen bei betroffenen Patienten verstanden werden [123]. Die Belastungen werden sowohl durch körperliche Symptome wie Schmerzen oder Funktionseinschränkungen verursacht, können aber auch durch soziale, psychische, familiäre oder spirituelle Probleme begründet sein. So beschäftigen sich Krebspatienten unter anderem mit Themen wie Angst, Depression, Krankheitsverarbeitung, eigenem Körperbild, Fatigue, Sexualität, berufliche und finanzielle Schwierigkeiten, der eigenen Existenz sowie Tod [171]. Distress als Überbegriff psychosozialer Belastungen schließt also die Endpunkte Depression und Fatigue gewissermaßen mit ein. Dieser enge Zusammenhang sowie das häufig simultane Auftreten verschiedener psychosozialer Probleme erschweren teilweise eine klare Abgrenzung und Ursachensuche der psychischen Beeinträchtigung.

Besondere Berücksichtigung sollten neben den oben genannten krebsspezifischen sowie therapiebedingten Belastungen die direkten und indirekten Folgen der Covid-19-Pandemie erhalten. Da die Datenerhebung der Begyn-Studie (2019-2022) zeitgleich mit der weltweiten Verbreitung des SARS-CoV-2 stattfand, waren die Probandinnen zusätzlichen Belastungen ausgesetzt. So wird in einer weiteren Studie zur Zeit der ersten Covid-Welle deutlich, dass in der Zeit der Quarantäne die Gesamtaktivität, gemessen mit Aktivitätsfragebögen, abgenommen und die Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, zugenommen hat [132].

Zur Erfassung psychosozialer Probleme bei Krebspatienten wurde vom NCCN-Gremium ein Selbstbeurteilungsbogen, das sogenannte Distress-Thermometer (DT) entwickelt [99]. Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers wird als empirisch geprüfetes Screening-Instrument zur Erfassung psychosozialer Probleme in der S3-Leitlinie Mammakarzinom empfohlen [123]. Es besteht aus einer visuellen Analogskala, wobei die Befragten den Belastungsgrad innerhalb der letzten Woche mittels einer elfstufigen Skala von 0 = „Gar nicht belastet“ bis 10 = „Extrem belastet“ bewerten sollen [124];[184]. Zusätzlich zur Belastungsskala beinhaltet der Fragebogen eine Problemliste mit unterschiedlichen Items, welche praktische, familiäre, emotionale, spirituelle und körperliche Bereiche abdeckt. Die Liste ermöglicht eine genauere Identifizierung der Gründe für die Belastung des

Betroffenen, um so die Zuweisung belasteter Patienten an entsprechende Behandler/Einrichtungen (bspw. Psychiater, Sozialdienst, Seelsorge) zu vereinfachen (Fragebogen Distress-Thermometer s. Anhang). Ein Punktwert von ≥ 5 in der Analogskala beschreibt dabei eine moderate bis schwere Ausprägung von psychologischer und psychosozialer Belastung, die behandlungsbedürftig ist [123]. Zurückliegende oder aktuell vorliegende psychiatrische Erkrankungen wie Depression oder Angststörung, Substanzmissbrauch, kognitive Beeinträchtigung, sonstige Komorbiditäten und soziale Probleme stellen Risikofaktoren für einen hohen Punktwert im DT dar [147]. Die Ausprägung der Belastung durch die Krebserkrankung ist des Weiteren von Tumorart, Tumorstadium, Alter und Herkunft des Befragten sowie von der sozialen Umwelt (Familie, Freunde, Beruf etc.) abhängig [147]. Insgesamt ist der Screening-Fragebogen durch die kurze Bearbeitungsdauer, die einfache Handhabung und den allgemein verständlichen Aufbau im klinischen Alltag der onkologischen Versorgung gut geeignet.

1.3.4 Körperliche Aktivität und psychosoziale Aspekte beim Mammakarzinom

In den meisten Studien zum Einfluss von Bewegung beim Mammakarzinom wurde die körperliche Aktivität überwiegend durch Selbsteinschätzung und nicht durch objektive Verfahren gemessen. Im Folgenden werden insbesondere bisherige Erkenntnisse über die psychosozialen Auswirkungen hinsichtlich Depression, Fatigue sowie psychischer Belastung erläutert.

So führt körperliche Aktivität gemäß den Ergebnissen einer Metaanalyse über die Korrelation von Bewegung und psychologischem Outcome beim Mammakarzinom zu einer signifikanten Reduktion von Fatigue, Angst und Depression bei Brustkrebspatientinnen, welche während der onkologischen Therapie Trainingsinterventionen durchgeführt haben [34]. Hinsichtlich der psychosozialen Aspekte Körperbild, Selbstachtung, Sexualität, Schlafstörungen, soziale Kompetenz, Angst, Fatigue und Schmerz konnte in einer weiteren Metaanalyse ebenfalls der positive Effekt körperlicher Aktivität bestätigt werden [127].

Zusätzlich untermauert das Ergebnis der BREX-Studie den positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf psychische Gesundheit bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss adjuvanter Chemotherapie sowie unter endokriner Therapie: Dabei wurden die Auswirkungen eines 12-monatigen Trainingsprogramms bei finnischen Brustkrebspatientinnen hinsichtlich Lebensqualität, Fatigue und Depression untersucht, wobei die Datenerhebung innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraums stattfand. Bei den Probandinnen mit Steigerung der körperlichen Aktivität konnte eine Verbesserung der Lebensqualität sowie Fatigue nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied [139].

Unter Betrachtung verschiedener Aktivitätskategorien (Haushalt, Fortbewegung, Freizeit, Training) zeigte in einer Studie vor allem Trainingsaktivität die stärksten Effekte hinsichtlich einer Stressreduktion [12]. Bei einer weiteren Studie über die Auswirkungen von unterschiedlichen

Aktivitätsformen (Wegeaktivität von/zur Arbeit, berufliche Aktivität und Freizeitaktivität) auf die mentale Gesundheit korrelierte hingegen lediglich Freizeitaktivität positiv mit gesundheitlichen Wohlergehen [8]. In den beiden oben erwähnten Studien dienten jedoch lediglich Fragebögen der Quantifizierung der Aktivität.

Inwiefern sich körperliche Aktivität und Körpergewicht bei Brustkrebspatientinnen 5 Jahre nach Diagnose verändern sowie verschiedene Parameter (Lebensqualität, Fatigue, Depression, therapiebedingte Spätfolgen, etc.) beeinflussen, untersuchte die VICAN-Studie [146]. Während 17,5 % der 723 untersuchten Brustkrebspatientinnen ihre Aktivität nach 5 Jahren steigern konnten, reduzierten 45,2% ihre Aktivität verglichen zu vor der Diagnose. Hinsichtlich des Körpergewichts konnte bei 10,4% der Probandinnen eine deutliche Gewichtsabnahme ($\geq 5\text{kg}$), bei 27,3 % der Probandinnen eine deutliche Gewichtszunahme ($\geq 5\text{kg}$) und bei 62,2 % der Probandinnen Gewichtsschwankungen bis maximal 5kg nachgewiesen werden. Dabei korrelierte körperliche Aktivität signifikant mit einer geringeren Zahl an depressiven Störungen, körperlichen Einschränkungen sowie einer höheren Lebensqualität. Körperliche Aktivität wurde ausschließlich mittels subjektiver Angaben der Probandinnen erfasst. In einer weiteren Studie, welche das Auftreten von Angst sowie Depression bezogen auf unterschiedliche Aktivitätsbereiche bei Brustkrebspatientinnen untersuchte, korrelierte eine geringere Menge an Freizeitaktivität mit einem verstärkten Auftreten von Depression, während berufsbedingte körperliche Aktivität mit einem vermehrten Auftreten von Angst assoziiert war [148].

Abgesehen von der präventiven Wirkung körperlicher Aktivität auf die Entwicklung depressiver Symptomatik kann ebenso eine bestehende Depression bei Brustkrebspatientinnen durch einen aktiven Lebensstil wesentlich verbessert werden, wie die Ergebnisse einer Metaanalyse deutlich machen: Unter Betrachtung der Auswirkungen unterschiedlicher Bewegungsinterventionen auf den Verlauf der Depression zeigte sich bei Brustkrebspatientinnen im Alter zwischen 35 und 68 Jahren hinsichtlich der Intervention Kraft- und Ausdauertraining eine signifikante Verbesserung der Depression [145]. Hinsichtlich der antidepressiven Wirkmechanismen körperlicher Aktivität werden dabei verschiedene Erklärungsansätze diskutiert. So scheint körperliche Bewegung positive Effekte hinsichtlich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sowie des Cortisolspiegels zu haben [20]. Ebenso könnten neuroendokrine Veränderungen, Prozesse des Immunsystems und der Neuroplastizität sowie Auswirkungen auf das Neurotransmittersystem eine Rolle spielen [148];[18];[100].

Während bei einem Fatigue-Syndrom Ruhe- sowie Schlafphasen nicht ausreichend zu einer Besserung der Erschöpfungs-Symptomatik führen, konnte in zurückliegenden Studien der positive Effekt körperlicher Aktivität auf die Fatigue-Symptomatik nachgewiesen werden [13];[26];[125]. Nach der S3-Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen“ [185] soll körperliche Aktivität bei Patienten mit tumorassoziiertem Fatigue empfohlen werden. Vor allem ein aerobes Ausdauertraining hat sich dabei als besonderes effektiv bewiesen [42]. Metaanalysen zum Auftreten von Fatigue bei Krebspatienten, welche die Auswirkungen von Trainingsprogrammen

einerseits und psychosozialer Interventionen andererseits miteinander verglichen, zeigten für beide Interventionen positive Effekte in der Bewältigung von Fatigue [101];[98]. Besonders effektiv ist dabei ein intensitätskontrolliertes sowie überwachtes Aktivitätsprogramm, welches sich dem bisherigen Aktivitätslevel anpasst und den persönlichen Bedürfnissen entspricht, wie eine randomisierte Beobachtungsstudie an Brustkrebspatienten während der Rehabilitationsphase zeigte [16]. Die Probandinnen der Interventionsgruppe durchliefen dabei ein dreiwöchiges, individuell angepasstes Aktivitätsprogramm im stationären Setting, im Anschluss ein personalisiertes „homebased“ Programm sowie zusätzlich jeweils einen einwöchigen stationären Aufenthalt nach 4 sowie nach 8 Monaten, während bei der Kontrollgruppe ein gewöhnliches dreiwöchiges Rehabilitationsprogramm durchgeführt wurde.

Kognitive Dysfunktion, welche die funktionelle Störung der Aufmerksamkeit, Konzentration, Denkprozesse, Kurzzeitgedächtnis und/oder Lernfähigkeit umfasst und gleichzeitig mit einem hohen Leidensdruck sowie psychischer Belastung/Distress verbunden ist, stellt bei Brustkrebs, besonders unter Einfluss von Chemotherapie ein häufiges Phänomen dar [138]. Verschiedene Maßnahmen wie computergestützte Gedächtnis- und Konzentrationsprogramme, verhaltenstherapeutische Maßnahmen sowie vor allem Sport- und Bewegungstherapie haben sich als Behandlungsansätze überaus nützlich erwiesen [106];[52];[59];[48].

1.4 Fragestellung

Ein Großteil der bisherigen Studien über die Korrelation körperlicher Aktivität und psychosozialem Outcome beim Mammakarzinom zeichnet sich durch kurze Beobachtungszeiträume aus. Um die Effekte spezifischer Trainingsinterventionen untersuchen zu können, wurde die geleistete körperliche Aktivität überwiegend im Rahmen von Selbstbeurteilungsbögen quantifiziert. Die psychologische Datenerhebung wurde meist nur zum Zeitpunkt vor und nach der Intervention durchgeführt. Zur genauen Untersuchung der Korrelation von Aktivität und psychischer Gesundheit ist eine objektive Erfassung der Aktivität mittels Fitnesstracker sowie Tagebuch essentiell. Ebenso sollten spezifische Fragebögen zur Quantifizierung von psychosozialer Belastung, Lebensqualität, Fatigue und Depression bei Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose sowie in regelmäßigen Abständen im Verlauf der Therapie erfolgen. In dieser Dissertationsarbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Frage 1:

Wie korrelieren körperliche Aktivität und Depression bei Mammakarzinom-Patientinnen unter onkologischer Therapie über ein Jahr?

Frage 2:

Wie korrelieren körperliche Aktivität und Fatigue bei Mammakarzinom-Patientinnen unter onkologischer Therapie über ein Jahr?

Frage 3:

Wie korrelieren körperliche Aktivität und Distress bei Mammakarzinom-Patientinnen unter onkologischer Therapie über ein Jahr?

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll Begyn-Studie

Bei der Begyn-Studie werden nicht-metastasierte Brustkrebspatientinnen über die Dauer eines Jahres hinsichtlich körperlicher Aktivität sowie der Auswirkung auf unterschiedliche Bereiche (Körperzusammensetzung, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, psychosoziale Gesundheit, Immunsystem) untersucht [174]. Schwerpunkt dieser Dissertation ist das psychosoziale Outcome bei Brustkrebspatientinnen unter dem Einfluss regelmäßiger körperlicher Aktivität. Zur Beantwortung der Fragestellung werden standardisierte Fragebögen (EORTC QLQ-C30; HADS-D; Distress-Thermometer) benutzt. Die Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden von der Ethikkommission des Saarlandes genehmigt (Kenn-Nr. 229/18). Alle erhobenen Daten sind dabei aus Gründen des Datenschutzes einer Pseudonymisierung unterzogen.

Monate	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Antineoplastische Therapie													
Fitnesstracker													
Tagebuch													
Fragebögen	X			X			X			X			X
Basismessung/Follow-up-Messungen													
Anamnese	X			X			X			X			X
Spiroergometrie	X			X			X			X			X
Impedanzanalyse + Calipometrie	X			X			X			X			X
CTC-Fragebogen	X			X			X			X			X
Laboruntersuchung	X			X			X			X			X
Blutdruckmessung	X			X			X			X			X

Abbildung 1: Studienprotokoll Begyn-Studie

Um die geleisteten Aktivitäten erfassen und quantifizieren zu können, tragen die Probandinnen der Begyn-Studie über den Zeitraum eines Jahres einen Fitnesstracker (Fitbit Charge 3™). Die Dokumentation der erfassten Daten erfolgt mittels eines für die Begyn-Studie speziell entwickelten Tagebuchs, wobei spezifische Parameter (Art der Aktivität, Dauer, Kalorienverbrauch, Herzfrequenz etc.) sowie zusätzliche Information (Alltagsaktivitäten, Sportarten etc.) erfragt werden (Ausschnitt Tagebuch s. Anhang). Neben der aktivitätsbezogenen Datenerhebung innerhalb des Begyn-Tagebuchs dienen standardisierte Fragebögen im Dreimonatsintervall zur Erhebung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-BR23) sowie der psychischen Belastung (HADS; Distress-Thermometer, Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen). In Kooperation mit Prof. Dr. Georges Steffgen von der Universität Luxemburg werden zusätzlich gesundheitsbezogene Daten vierteljährlich mittels eines speziellen Fragebogens (Skalen zur psychischen Gesundheit, SPG) erhoben [175];[200].

Zur objektiven Erfassung der körperlichen Fitness der Probandinnen im Verlauf des Studienjahres erfolgen alle drei Monate Spiroergometrie-Messungen auf dem Laufband (Durchführung bei Basismessung zu Beginn der Studienteilnahme, erstes Follow-up nach drei Monaten, zweites Follow-up nach sechs Monaten, drittes Follow-up nach neun Monaten und viertes Follow-up nach zwölf Monaten). Die Basismessung/Follow-ups beinhalten neben den oben genannten Laufbandmessungen eine Routinelaboruntersuchung inklusive der Bestimmung von Vitamin D und Selen [178] sowie die Blutprobenentnahme für immunologische Untersuchungen, die Messung der Körperzusammensetzung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse, die CTC-Fragebogenerhebung (Common Toxicity Criteria) zur Beurteilung therapieassoziierter Nebenwirkungen, eine Blutdruckmessung sowie Fettkörperfaltenmessung (Calipometrie) (s. Abb.1). Die Basismessung dient der Erfassung des gesundheitlichen Ausgangszustands der Patientin vor Beginn der antineoplastischen Therapie. Ein speziell für die Begyn-Studie entwickelter Anamnesebogen erfragt Informationen zu Vorerkrankungen, Aktivitätslevel, sozialer Anbindung, Familien- und Medikamentenanamnese etc. Zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups sollten erste Therapiemaßnahmen (OP, Chemotherapie, ggfs. Antikörpertherapie) bereits durchgeführt worden sein, sodass unter anderem therapiebedingte Nebenwirkungen das Ergebnis der Messung sowie das Aktivitätslevel beeinflussen können. Bei der Abschlussmessung soll ein Abschlussfragebogen als Korrelat zum Anamnesebogen einen direkten Vergleich zwischen Beginn und Ende der Studie ermöglichen.

Die Begyn-Studie wurde durch Spendengelder der Selbsthilfegruppe „Miteinander gegen Krebs e.V.“ unterstützt. Die Mitgliedschaft der Probandinnen in einem Fitnessstudio oder einer Laufschule etc. wurde durch einen Zuschuss von 20 Euro monatlich gefördert.

2.2 Probandenrekrutierung

Eingeschlossen in die Begyn-Studie wurden ausschließlich Frauen mit der Diagnose eines invasiven nicht-metastasierten Mammakarzinoms. Weitere Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, ausreichende Sprachkenntnisse sowie technische Skills zur Benutzung des Fitnesstrackers und eines Smartphones/Tablets. Zu den Ausschlusskriterien gehörte der bereits erfolgte Beginn einer antineoplastischen Therapie des diagnostizierten Mammakarzinoms; eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit einer Lebenserwartung <12 Monaten; das Vorliegen von Metastasen; das zeitgleiche Bestehen weiterer Neoplasien; die Unfähigkeit, ohne Gehhilfe oder sonstige Unterstützung auf dem Laufband eigenständig zu laufen sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Die Rekrutierung begann mit der Suche potenzieller Studienteilnehmerinnen in der Tumorboard-Konferenz der Frauenklinik am Universitätsklinikum des Saarlandes. Geeignete Patientinnen erhielten ein Muster-Tagebuch sowie ein Informationsblatt über die Studie. Die Zustimmung zur Teilnahme an der Begyn-Studie wurde per schriftlicher Einverständniserklärung nach erfolgter ärztlicher Aufklärung festgehalten.

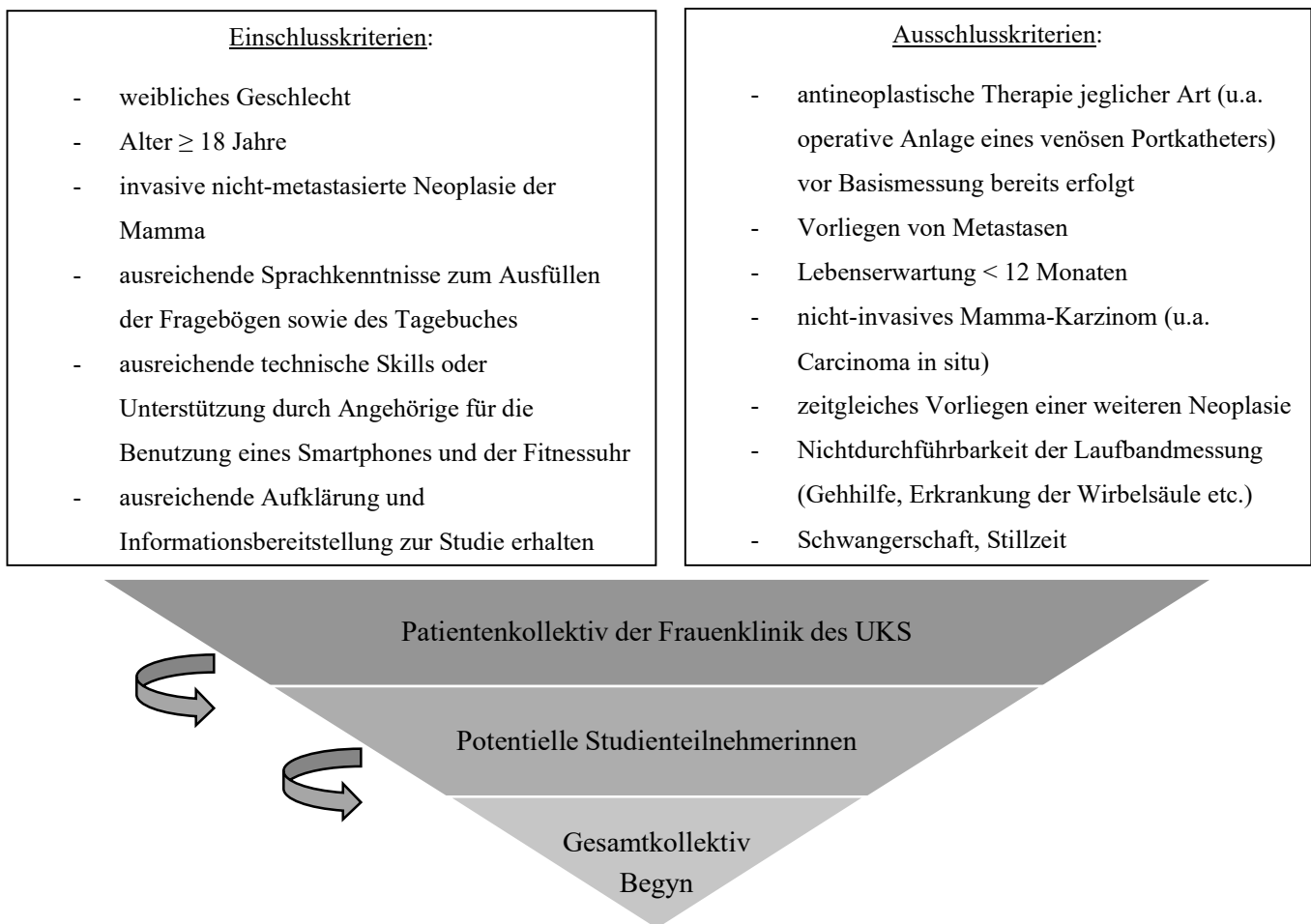


Abbildung 2: Rekrutierung Studienteilnehmer

2.3 Begyn-Tagebuch

Die zur Basismessung sowie zu den Follow-up-Messungen ausgehändigten Begyn-Tagebücher (s. Anhang) bilden jeweils einen Dreimonatszeitraum ab. Dabei ist eine Dokumentation der durch die Fitnessuhr aufgezeichneten, tatsächlich geleisteten Aktivität sowie eine Selbsteinschätzung der wöchentlichen Aktivität vorgesehen. Die aufgezeichneten Daten der Fitnessuhr umfassen Schrittzahl, durchschnittlichen Ruhepuls sowie Kalorienverbrauch pro Tag. Zusätzlich werden einzelne Aktivitäten (bspw. Gehen, Radfahren, Joggen etc.) aufgezeichnet, wobei jeweils Art, Dauer, zurückgelegte Strecke, verbrauchte Kalorien, maximaler sowie durchschnittlicher Puls pro Aktivität dokumentiert wird. Bei der Selbsteinschätzung wird festgehalten, an wie vielen Tagen der jeweiligen Woche und über welchen geschätzten Zeitraum eine bestimmte Aktivität gemacht wurde. Folgende Aktivitäten werden dabei abgefragt: zu Fuß zur Arbeit gehen, zu Fuß zum Einkaufen gehen, Radfahren zur Arbeit, Radfahren zu sonstigen Fortbewegungszwecken, Gartenarbeit, körperlich anstrengende Hausarbeit, Treppensteigen (Angabe der zurückgelegten Stockwerke pro Tag). Neben dem wöchentlich erfragten Gewicht haben die Studienteilnehmerinnen die Möglichkeit, besondere Ereignisse der Woche wie beispielsweise den Beginn einer tumorspezifischen Therapie (Chemo,- Radio,- Hormontherapie etc.), den Start eines bestimmten Medikaments, den Zeitraum eines stationären Aufenthaltes, eines Rehabilitationsprogramms etc. zu dokumentieren. Auf einer Skala von 1 bis 10 soll das allgemeine Befinden der Woche (1 = „gut“ bis 10 = „schlecht“) bewertet werden.

Mittels des MDBF (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen) wird das Ausmaß bestimmter Gefühlszustände innerhalb der jeweiligen Woche auf einer Skala von 1 bis 5 (1 = „überhaupt nicht zutreffend“ bis 5 = „sehr zutreffend“) abgefragt [201]. Alle 4 Wochen wird der MDBF zusätzlich bezogen auf das Empfinden nach dem Sport abgefragt. Zudem erfolgt alle vier Wochen eine Übersichtstabelle über die absolvierten Sportarten der jeweiligen letzten Woche unter Angabe der Dauer, der Häufigkeit pro Woche, den Rahmenbedingungen (Allein/Verein/Sportgruppe) sowie potentiell auftretender Begleitsymptome (Schwitzen/Kurzatmigkeit).

2.4 Messungen

2.4.1 Fitnesstracker

Um die tägliche Aktivität zu erfassen und bewerten zu können, wird den Studienteilnehmerinnen ein Fitnesstracker bei der Basismessung ausgehändigt [161]. In der Begyn-Studie wird die Fitbit Charge 3™ (Fitbit Inc., San Francisco) verwendet, welche über ein Smartphone, Tablett sowie einen Bluetooth-fähigen Computer verbunden werden kann. Um Informationen zu Schrittlänge, Entfernung, Grundumsatz und Kalorienverbrauch des Benutzers berechnen zu können sind Angaben der Probandinnen zu Körpergröße, Gewicht und Geschlecht notwendig. Neben der durchschnittlichen Herzfrequenz in Ruhe, der täglichen Schrittzahl und des Kalorienumsatzes werden sportliche Aktivitäten (Gehen, Laufen, Wandern, Schwimmen, Yoga etc.) hinsichtlich Dauer, Kalorienverbrauch, zurückgelegter Strecke, maximalem sowie durchschnittlichem Puls aufgezeichnet. Während die Probandinnen bei Aktivitätsbeginn selbstständig die Trainingsaufzeichnung am Fitnesstracker starten können, verfügt die Fitbit ebenfalls die Funktion der automatischen Aktivitätserkennung mittels Beschleunigungs- sowie Höhenmesser. Ebenso sind die Aufzeichnung der „aktiven Minuten“ sowie der täglich zurückgelegten Stockwerke, Informationen über aufgenommene Kalorien und Trinkmenge sowie weitere Features wie ein Menstruationsprotokoll, ein geführtes Atemtraining und die Festlegung von individuellen Aktivitätszielen optionale Funktionen der Fitbit, wobei deren Dokumentation im Tagebuch für die Begyn-Studie nicht erforderlich war.

2.4.2 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie-Messungen werden innerhalb der Begyn-Studie auf einem Laufband (XRCISE RUNNER MED™ von Cardiowise, ERGO-FIT GmbH, Pirmasens) durchgeführt [153]. Durch Änderung von Geschwindigkeit sowie Steigung kann die Intensität variiert und an den Leistungsstand der Probandin angepasst werden [202]. Gemäß einem festen Ablaufschema beginnt die Messung mit einer zweiminütigen Ruhemessung (Patientin sitzt entspannt und aufrecht auf einem Stuhl, atmet ruhig und gleichmäßig in ein Atemanalysegerät (aeroman™ professional, ACEOS GmbH, Fürth) [137]). Im Anschluss folgt die erste Intensitätsstufe auf dem Laufband mit einer individuell an die körperliche Verfassung der Probandin angepassten Anfangsgeschwindigkeit sowie einem bestimmten Steigungsgrad (standardmäßig bei einer Geschwindigkeit von 4 km/h bei einer Steigung von 1%). Auf ein 90 Sekunden andauerndes Aktivitätsintervall folgt dann jeweils eine Spirometrie-Aufzeichnungsphase von 30 Sekunden mittels des aeroman™ professional. Stufenweise wird die Belastung durch Erhöhung der Geschwindigkeit um 0,5 km/h oder Erhöhung der Steigung um 1 % intensiviert. Diese Steigerung wird bis zur Ausbelastung der Patientin (Herzfrequenz = $220 - \text{Alter der Patientin}$; Respiratorischer Quotient > 1) fortgeführt, wobei Symptome wie Atemnot, Übelkeit, Schwindel, Herzrasen, Schmerzen sowie ein Borg-Wert >17 klare Abbruchkriterien darstellen [117].

Der Borg-Wert wird nach jeder Stufe anhand der Borg-Skala (6 = „überhaupt keine Anstrengung“ bis 20 = „Maximale Anstrengung“) zur Einschätzung des subjektiven Belastungsempfindens ermittelt [24]. Mittels Sauerstoff-, Kohlendioxid- sowie Volumenstromsensor misst das Stoffwechselanalysegerät folgende Werte: Herzfrequenz [*bpm*], Sauerstoffaufnahme VO_2 [*L/min*], Kohlendioxidabgabe VCO_2 [*L/min*], Respiratorischer Quotient [VCO_2/VO_2], Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute) und Atemminutenvolumen VE in [*L/min*]. Diese Messwerte werden mittels einer Analyse-Software (aeroscan) ausgewertet, um über die errechnete Kohlenhydrat- bzw. Fettverbrennung bei einem bestimmten Belastungsgrad Informationen über die Leistungsfähigkeit und den Trainingszustand der Probandinnen zu erhalten [90].

2.4.3 Messung der Körperzusammensetzung

Um eine differenzierte Analyse der Körperzusammensetzung der Probandinnen zu erreichen, wird eine auf bioelektrischer Impedanzmessung fundierte Waage im Rahmen der Basis- sowie Follow-up-Messungen verwendet (Tanita scale BC-601™, Tanita Europe BV, Stuttgart). Nach Angabe von Größe, Alter und Geschlecht der Probandin errechnet die Körperfettwaage durch Impedanz zwischen den vier Kontaktpunkten (linke/rechte Hand, linker/rechter Fuß) folgende Werte: Gewicht (in kg), Körperfettanteil (in %), Muskelmasse sowie Knochenmasse (in kg), Body-Mass-Index (in kg/m^2), täglicher Kaloriengrundumsatz (in kcal), Stoffwechselalter (in Jahren), Gesamt-Körperwasseranteil (in %) sowie Viszeralfett (in kg). Zusätzlich wird die spezifische Muskelmasse sowie der Körperfettanteil der einzelnen Körpersegmente (rechter/linker Arm, rechtes/linkes Bein, Rumpf) angegeben.

In Ergänzung zur oben erwähnten Bioimpedanz-Analyse wird der Körperfettanteil in der Begyn-Studie mittels Calipometrie bestimmt, wobei die 3 Falten-Methode (Trizeps, Hüfte und Oberschenkel) nach Jackson und Pollock angewendet wird [97];[107].

2.4.4 Routinelaboruntersuchung und immunologische Untersuchungen

Die Entnahme von Blutproben im Dreimonatszyklus umfasst Untersuchungen des Blutbildes sowie des Stoffwechsels (Differentialblutbild, Elektrolyte, Glucose, HbA1c, Insulin, Cortisol, Eiweiß, Albumin, Lipide, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte, Tumormarker, βHCG , CRP, Interleukin 6, Selen, Vitamin D). Darüber hinaus wird mittels des entnommenen Probenmaterials der Immunstatus der Probandinnen untersucht. Inhalt dieser immunologischen Untersuchungen sind unter anderem die Analyse von Leukozyten-Subpopulationen und onkologisch relevanten Zytokinen.

2.4.5 CTC-Fragebogen

Die Erhebung des CTC-Fragebogens im Rahmen der vierteljährlichen Follow-up-Messungen der Begyn-Studie ermöglicht die Erkennung und Einschätzung von Nebenwirkungen der onkologischen Therapie der Probandinnen. Dabei handelt es sich um eine bearbeitete Version der vom amerikanischen National Cancer Institute (NCI-CTCAE) veröffentlichten Common Terminology Criteria for Adverse Events, welche eine Vielzahl von therapieassoziierten Symptomen in fünf Schweregrade teilen [180]. Zur Erhebung des Allgemeinzustandes und dem Maß an Einschränkung im Alltag wird zusätzlich der Karnofsky-Index abgefragt [102]. Dabei sollen die Leistungsfähigkeit sowie die Ausprägung der Symptome anhand einer linearen Skala (100 % = „keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit“ bis 0% = „Tod“) angegeben werden. In Ergänzung wird der von der Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) entwickelte ECOG-Status anhand einer 6-stufigen Skala erhoben [136].

2.5 Relevante Fragebögen

2.5.1 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Verwendet wurde in der Begyn-Studie die dritte aktualisierte Auflage der deutschen Version des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [85]. Während der Fragebogen eine Angst- sowie eine Depressionsskala mit je sieben Items pro Skala umfasst, wird im Folgenden hinsichtlich des Dissertationsthemas speziell Bezug auf die Depressionsskala genommen.

Es handelt sich um selbstbeschreibende Aussagen in der ersten Person Singular, welche die Testperson mittels einer von vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten bewerten soll. Beispielsweise soll der Befragte die Aussage „Ich kann mich heute noch so freuen wie früher“ anhand der Angabe „ganz genau so“, „nicht ganz so sehr“, „nur noch ein wenig“ und „kaum oder gar nicht“ bewerten (s. Anhang). Für jede itemspezifische Antwortmöglichkeit gibt es eine Punktzahl von null bis drei, sodass sich für die Depressionsskala (insgesamt sieben Items) eine maximale Punktesumme von 21 Punkten ergibt, wobei höchstens ein fehlendes Item pro Subskala toleriert wird und durch den Mittelwert der verbleibenden sechs Items geschätzt werden kann. Hinsichtlich der Interpretation der Depressionsskala gelten Werte ≥ 11 als auffällig, Werte ≤ 7 als unauffällig und Werte von 8-10 als grenzwertig [85]. Zur Beurteilung auffälliger Werte spricht man bei Werten von 11-14 von schwerer und bei Werten von 15 bis 21 von sehr schwerer Symptomatik. In den meisten Studien hat sich ein Cut-Off-Wert von ≥ 8 Punkte für die Subskala Depression als sinnvoll erwiesen, sodass diese Grenze für die Bewertung der Ergebnisse dieser Dissertation als Grundlage dient [22].

2.5.2 EORTC QLQ-C30

Zur Erfassung der Lebensqualität beziehungsweise einzelner Teilaspekte werden die Teilnehmerinnen der Begyn-Studie gebeten, zu Beginn der Studie sowie danach vierteljährlich den EORTC QLQ-C30 sowie den brustkrebspezifischen QLQ-BR23 Fragebogen auszufüllen. Im Folgenden wird hinsichtlich der Relevanz für das Dissertationsthema der Aufbau des EORTC QLQ-C30 beziehungsweise die einschließende Fatigue-Skala ausführlich erläutert.

Insgesamt umfasst dieser 30 Fragen, wobei zehn Subskalen abgefragt werden: Fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale sowie soziale Funktion), drei Symptomskalen (Erschöpfung/Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie zwei weitere Subskalen (globaler Gesundheitsstatus sowie Lebensqualität). Neben diesen Subskalen beinhaltet der QLQ-C30 sechs einzelne weitere Items (Atemnot, Schlafstörung, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten). Die ersten 28 Fragen sollen mittels einer vierstufigen Skala bewertet werden, wobei jede dieser Antwortmöglichkeiten einem Punktwert von eins bis vier entspricht (1 = „Überhaupt nicht“; 2 = „Wenig“; 3 = „Mäßig“; 4 = „Sehr“). Lediglich die beiden Subskalen „globaler Gesundheitszustand“ und „Lebensqualität“ sollen mittels visueller Analogskala von 1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“ beurteilt werden. Für alle Skalen sowie für die einzelnen Items kann ein Score von 0-100 berechnet werden, wobei ein hohes Score-Ergebnis ein hohes Ansprechen im jeweiligen Bereich anzeigt [203]. Beispielsweise zeigt ein hoher Score in der Symptomskala (wie auch in der Fatigue-Skala) eine hohe Symptomausprägung und Belastung an, während ein hoher Score in der funktionalen Skala auf ein hohes Level an erhaltener Funktionalität hinweist. Bei einem hohen Score in der Subskala „Lebensqualität“ lässt sich schlussfolgern, dass die Probandinnen durch die Krebserkrankung nur gering in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind.

Zur Erfassung der Fatigue bei den Probandinnen der Begyn-Studie wird in dieser Dissertation speziell die Subskala „Erschöpfung/Fatigue“ (Item-Nummer 10, 12 und 18) betrachtet sowie dessen Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung diskutiert (s. Tabelle: Gliederung des QLQ-C30).

Um den Score zu berechnen wird das gleiche Prinzip für jede der Skalen angewendet [58]. Zunächst wird ein Rohwert (Raw Score) anhand des Durchschnittswerts, der der Skala zugehörigen Items berechnet. In einem zweiten Schritt wird eine lineare Transformation durchgeführt, um den Raw Score zu standardisieren und das gewünschte Score-Ergebnis von 0-100 zu erhalten. Die Bandbreite (Range) bezeichnet die Differenz zwischen dem maximal und dem minimal möglichen Wert eines Items. Bei den ersten 28 Items beträgt die Range jeweils drei, da die Items eine vierstufige Antwortskala beinhalten. Bei den letzten beiden Subskalen (Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität) hingegen liegt eine Bandbreite von sechs vor, da eine siebenstufige Antwortskala vorgegeben ist.

	<i>Anzahl Items</i>	<i>Item Range</i>	<i>Item Nummer</i>
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>			
<i>Gesundheitszustand/Lebensqualität</i>	2	6	29,30
<i>Funktionale Skala</i>			
<i>Physische Funktion</i>	5	3	1-5
<i>Rollenfunktion</i>	2	3	6,7
<i>Emotionale Funktion</i>	4	3	21-24
<i>Kognitive Funktion</i>	2	3	20,25
<i>Soziale Funktion</i>	2	3	26,27
<i>Symptomskala</i>			
<i>Erschöpfung/Fatigue</i>	3	3	10,12,18
<i>Schmerz</i>	2	3	9,19
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>	2	3	14,15
<i>Einzelne Items</i>			
<i>Atemnot</i>	1	3	8
<i>Schlafstörung</i>	1	3	11
<i>Appetitlosigkeit</i>	1	3	13
<i>Verstopfung</i>	1	3	16
<i>Durchfall</i>	1	3	17
<i>Finanzielle Probleme</i>	1	3	28

Tabelle 1: Gliederung EORTC QLQ-C30

Raw Score-Berechnung:

Wenn $I_1, I_2, \dots, I_n$ die Werte für die Items einer Skala sind und „n“ die Anzahl der zu der Skala zählenden Items, wird der Raw Score wie folgt berechnet:

$$\text{Raw Score (RS)} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Lineare Transformation:

Um einen Score (S) von 0-100 zu erhalten, wird folgende Berechnung benötigt:

$$\text{Funktionale Skala: } S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{\text{Range}} \right\} \times 100 \quad (\text{Range} = 3)$$

$$\text{Symptomskala (inklusive Fatigue-Skala) und Einzelne Items: } S = \left\{ \frac{(RS-1)}{\text{Range}} \right\} \times 100 \quad (\text{Range} = 3)$$

$$\text{Globaler Gesundheitsstatus: } S = \left\{ \frac{(RS-1)}{\text{Range}} \right\} \times 100 \quad (\text{Range} = 6)$$

Abbildung 3: Score-Berechnung, EORTC QLQ-C30 Scoring Manual

2.5.3 Distress-Thermometer

In Anlehnung an die deutsche Version des vom NCCN entwickelten Distress-Thermometers [123] werden die Probandinnen der Begyn-Studie alle vier Wochen nach der aktuellen Belastung der vergangenen Woche mittels einer zehnstufigen Skala von 1 = „Gar nicht belastet“ und 10 = „Extrem belastet“ befragt. In Ergänzung dazu werden die Probandinnen gebeten, die Belastung insbesondere durch die Nebenwirkungen der Therapie sowie die Motivation, in die Zukunft zu schauen, ebenfalls anhand einer zehnstufigen Skala (1 = „Gar nicht“ und 10 = „sehr“) zu bewerten. Die Problemliste des Distress-Thermometers ist ebenso Teil der monatlichen Befragung innerhalb des Tagebuchs und soll die Ursachensuche der aktuellen Belastung erleichtern. Die Items der Problemliste lassen sich insgesamt 5 Bereichen zuordnen: praktische Probleme, familiäre Probleme, emotionale Probleme, spirituelle/religiöse Probleme und körperliche Probleme. Dabei können die einzelnen Items mittels nominaler Antwortskala („Ja“ oder „Nein“) bewertet werden. Sonstige Probleme können im Freitext-Stil angegeben werden.

Das in der Begyn-Studie verwendete DT-Thermometer stellt eine etwas abgewandelte Form dar, da sich dessen Belastungs-Skala hinsichtlich der Bandbreite von derjenigen der deutschen Version des NCCN DT-Thermometers unterscheidet. In der deutschen Version des NCCN DT-Thermometers umfasst die Skala eine elfstufige Skala von 0 bis 10 [123], während die in der Begyn-Studie verwendete Version eine zehnstufige Skala von 1 bis 10 beinhaltet. Wichtig ist dieses Kenntnis bei der Interpretation der Ergebnisse des angegebenen Werts: Bei der deutschen Version des NCCN DT-Thermometers sollte ein angegebener Wert von 5 oder höher als Signal für psychosoziale Belastung sowie Unterstützungsbedarf

gesehen werden. Diese Grenze ist jedoch in der Literatur uneinheitlich, da in mehreren Studien auch ein niedrigerer Cutoff-Wert von 4 angegeben wird [35];[143];[119]. Für die Auswertung der Ergebnisse dieser Dissertation anhand der Daten des DT-Thermometers der Begyn-Studie wird einheitlich eine auffällige Belastung für den Wert 5 oder höher festgelegt.

2.6 Fehlerquellen der Datenerhebung

Potentielle Fehlerquellen innerhalb der erhobenen Datensätze der Begyn-Studie sind der Tatsache geschuldet, dass die Erfassung der Daten über mehrere Dokumentationsschritte sowie durch unterschiedliche Personen erfolgt. So wird die Übertragung der Daten aus dem Fitnesstracker in das Begyn-Tagebuch durch die Probandinnen selbst durchgeführt, während das Überprüfen der eingetragenen Tagebucheinträge auf Vollständigkeit sowie Korrektheit durch die Doktorandinnen erfolgt. Die korrigierten Daten aus dem Tagebuch werden durch die Doktorandinnen in eine übersichtliche Excel-Tabelle händisch eingetragen und somit digitalisiert. Um Dokumentationsfehler zu vermeiden, werden die Datensätze mehrfach durch verschiedene Doktorandinnen auf Plausibilität und Korrektheit geprüft. Eine weitere mögliche Fehlerquelle liegt in der teilweise fehlerhaften Erfassung von Aktivität durch den Fitnesstracker begründet. Durch „nicht-aktives“ Beenden der Aktivität kann die Trainingsdauer fälschlicherweise zu lang dokumentiert werden. In diesem Falle sollten nicht plausible Trainingszeiten (z. B. sechs Stunden Jogging) anhand von Patientenangaben geschätzt werden (beispielsweise läuft eine Probandin jede Woche die gleiche Joggingrunde in 30 min, sodass diese Zeit plausibler erscheint). Eine Missinterpretation der Bewegungsart der Aktivität durch den Tracker ist ebenso möglich. (Ein Ausritt der Probandin auf ihrem Pferd wird beispielsweise von dem Fitnesstracker fälschlicherweise als Aktivität „Joggen“ aufgezeichnet, sodass der berechnete Kalorienverbrauch vom tatsächlichen Verbrauch abweicht.) Durch mehrfaches Kontrollieren (Probandin selbst, mehrere Doktorandinnen) werden solche fehlinterpretierten Aufzeichnungen in aller Regel entdeckt und korrigiert. Im Falle unvollständiger Dokumentation der verbrauchten Kalorien kann über die Dauer der betroffenen Aktivität der fehlende Wert im Dreisatz berechnet werden. Dabei werden für dieselbe Sportart mindestens 3 plausible Referenzen herangezogen. Bei fehlenden Referenzwerten zur Kalorienbestimmung wird zur Berechnung der MET-Werte das „Compendium of Physical Activities“ verwendet [204]. Geschätzte und berechnete Werte werden dabei in den Datensets durch einheitliche Markierung als solche kenntlich gemacht.

2.7 Auswertung und Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software SPSS 28.0.1.1 (IBM Corporation, 2014). Die verwendeten Daten zu den spezifischen Fragebögen sowie zur Aktivität wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Überprüfung zeigte, dass die untersuchten Variablen nicht normalverteilt sind, sodass nicht-parametrische Tests zur weiteren Berechnung verwendet wurden. Weiterhin dienten deskriptive Datenanalysen (Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum, Quartile) zur Beantwortung der Fragestellungen der Dissertation. Zur Prüfung signifikanter Veränderungen der betrachteten Variablen (Aktivität, Fatigue, Depression und Distress) im Vergleich der Messzeitpunkte für die beiden Gruppen CHT und NCHT, wurde der Wilcoxon-Test, ein nicht-parametrischer Test für verbundene Stichproben, durchgeführt.

Weiterhin wurde der McNemar-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Dieser statistische Test für verbundene Stichproben dient zur Untersuchung einer signifikanten Veränderung eines bestimmten Merkmals. Es wird also geprüft, ob sich die Häufigkeit dichotomer Merkmale zu verschiedenen Messzeitpunkten signifikant ändert. Bezogen auf die Anzahl auffälliger Werte im HADS-D wurde durch Anwendung des McNemar-Tests geprüft, ob sich das Verhältnis auffälliger zu nichtauffälliger Werte über die Messzeitpunkte signifikant ändert.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs von körperlicher Aktivität und verschiedener psychosozialer Endpunkte (Depression, Fatigue sowie Distress) wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Aufgrund der Robustheit gegenüber Ausreißern wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho herangezogen. Dieser ermöglicht unter Verwendung der Ränge der Messwerte eine Beurteilung der Stärke der Beziehung der untersuchten Variablen, wobei Werte im Bereich von -1 bis +1 möglich sind. Je mehr sich der Korrelationskoeffizient den Werten -1 und +1 nähert, desto stärker ist die Ausprägung des untersuchten Zusammenhangs. Bezogen auf die Fragestellung dieser Dissertation deutet dabei ein Wert des Korrelationskoeffizienten von -1 auf einen streng monoton fallenden bzw. stark negativen Zusammenhang und ein Wert von +1 auf einen streng monoton steigenden bzw. stark positiven Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und den betrachteten psychosozialen Endpunkten (Depression, Fatigue beziehungsweise Distress) hin. Hinsichtlich der Kausalität des Zusammenhangs und der Frage nach dem Einfluss körperlicher Aktivität auf die unterschiedlichen Endpunkte bzw. umgekehrt dem Einfluss der psychosozialen Endpunkte auf körperliche Aktivität kann allerdings keine Aussage gemacht werden.

3 Ergebnisse

3.1 Rekrutierung des Gesamtkollektivs

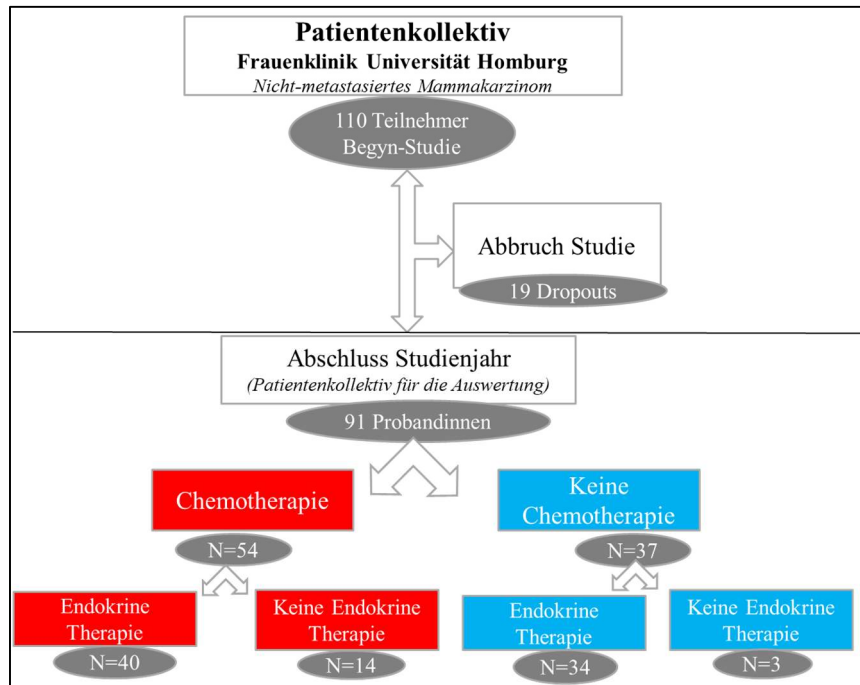


Abbildung 4: Ermittlung Gesamtkollektiv zur Auswertung

Abbildung 4 veranschaulicht die Rekrutierung des für die Auswertung relevanten Gesamtkollektivs. Während ursprünglich 110 Probandinnen für die Begyn-Studie an der Frauenklinik der Universität des Saarlandes rekrutiert worden sind, erfolgte die Auswertung der vorliegenden Dissertation nach Ausschluss der Dropouts (Studienabbrecher) innerhalb des gesamten Studienjahres an insgesamt 91 Begyn-Teilnehmerinnen. Die Gründe für das Aussteigen aus der Studie waren dabei sehr unterschiedlich (psychische Belastung im Rahmen der Krebserkrankung, fehlende Motivation zur Tagebuch-Dokumentation, Probleme bei der Benutzung von Fitnesstracker und App, Fortführung der Tumorthherapie an einer anderen Klinik, eine Metastasierung im Verlauf der Studie). Die Probandinnen, welche das gesamte Studienjahr durchlaufen haben, bilden das sogenannte Gesamtkollektiv (N=91), wobei 54 Probandinnen davon innerhalb des Studienjahres Chemotherapie erhalten haben und 37 Probandinnen nicht.

Innerhalb der Chemotherapie-Gruppe (CHT, N=54, nachfolgend rot markiert) wurde bei 40 Probandinnen mindestens eine endokrine Therapie während des Studienjahres begonnen, während innerhalb der Gruppe „Keine Chemotherapie“ (NCHT, N=37, nachfolgend blau markiert) bei 34 Probandinnen der Start mindestens einer endokrinen Therapie während des Studienjahres eingeleitet wurde.

3.2 Biometrisches Profil des Patientenkollektivs

Biometrisches Profil Basismessung				
		Gesamtkollektiv (N=91)	NCHT (N=37)	CHT (N=54)
Alter (Jahre)	Mittelwert (M)	54	57	51
	Median (MD)	55	58	52
	Standardabweichung (S)	12	12	12
	Minimum (Min)	26	26	27
	Maximum (Max)	78	78	75
Gewicht (kg)	Mittelwert (M)	71,1	68,2	73,1
	Median (MD)	69,5	69,3	70,3
	Standardabweichung (S)	13,2	11,4	14,0
	Minimum (Min)	45,6	45,6	51,0
	Maximum (Max)	107,4	92,8	107,4
BMI (in kg/m ²)	Mittelwert (M)	26,27	25,38	26,88
	Median (MD)	25,60	25,50	25,90
	Standardabweichung (S)	4,43	3,76	4,78
	Minimum (Min)	19,20	19,40	19,20
	Maximum (Max)	39,00	34,50	39,00
NCHT = Keine Chemotherapie; CHT = Chemotherapie				
Die Mittelwerte sind farblich markiert (NCHT: blau; CHT: rot).				

Tabelle 2: Biometrisches Profil Basismessung

In Tabelle 2 „Biometrische Profil Basismessung“ sind die Messgrößen Alter (in Jahren), Gewicht (in kg) und BMI (in kg/m²) bezogen auf das Gesamtkollektiv sowie die beiden Untergruppen NCHT (keine Chemotherapie) und CHT (Chemotherapie) dargestellt. Während für jede Messgröße die statistischen Maße Mittelwert (M), Median (MD), Standardabweichung (S), Maximum (Max) sowie Minimum (Min) angegeben sind, sind jeweils die Mittelwerte für die unterschiedlichen Gruppen markiert. Innerhalb des Gesamtkollektivs (N=91) betrug dabei das mittlere Alter der Probandinnen zum Zeitpunkt der Basismessung 54 Jahre (M: 54 Jahre, MD: 55 Jahre, S: 12 Jahre), während die Probandinnen der Gruppe NCHT mit einem durchschnittlichen Alter von 57 Jahren (M: 57 Jahre, MD: 58 Jahre, S: 12 Jahre) etwas älter waren als die CHT-Probandinnen (M: 51 Jahre, MD: 52 Jahre, S: 12 Jahre). Insgesamt wogen die Probandinnen bei der Basismessung im Mittel 71,1 kg (M: 71,1 kg, MD: 69,5 kg, S: 13,2 kg) bei einem durchschnittlichen BMI von 26,27 kg/m² (M: 26,27 kg/m², MD: 25,60 kg/m², S: 4,43 kg/m²). Innerhalb der Gruppe CHT zeigten sich etwas höhere Werte für sowohl Gewicht (M: 73,1 kg, MD: 70,3 kg, S: 14 kg) als auch BMI (M: 26,88 kg/m², MD: 25,90 kg/m², S: 4,78 kg/m²) verglichen mit der Gruppe NCHT (Gewicht: M: 68,2 kg, MD: 69,3 kg, S: 11,4 kg; bzw. BMI M: 25,38 kg/m², MD: 25,50 kg/m², S: 3,76 kg/m²).

3.3 Tumor-/ Therapiebezogene Daten des Patientenkollektivs

Tumor-/Therapiebezogene Daten									
		<u>Gesamtkollektiv</u>		<u>NCHT</u>		<u>CHT</u> (N=54)			
		(N=91)		(N=37)		<u>Adjuvant</u>		<u>Neoadjuvant</u>	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Übersicht Therapien									
Chemotherapie		54	59,3%	0	0,0%	19	100,0%	35	100,0%
Endokrine Therapie		74	81,3%	34	91,9%	16	84,2%	24	68,6%
Antikörpertherapie		26	28,6%	0	0,0%	6	31,6%	20	57,1%
Operative Therapie Mamma	BET ¹	64	70,3%	28	75,7%	15	78,9%	21	60,0%
	Mastektomie	22	24,2%	8	21,6%	1	5,3%	13	37,1%
	BET + Mastektomie	2	2,2%	0	0,0%	2	10,5%	0	0,0%
	Keine Operation ⁴	3	3,3%	1	2,7%	1	5,3%	1	2,9%
Operative Therapie Lymphknoten	SLNE ²	66	72,5%	34	91,9%	13	68,4%	19	54,3%
	LNE ³	15	16,5%	3	8,1%	1	5,3%	11	31,4%
	SLNE + LNE	10	11,0%	0	0,0%	5	26,3%	5	14,3%
Operativer Brustaufbau		12	13,2%	3	8,1%	2	10,5%	7	20,0%
Bestrahlung		76	83,5%	30	81,1%	18	94,7%	28	80,0%
TN-Stadien									
cT-Stadium	cT0 ⁴	2	2,2%	0	0,0%	1	5,3%	1	2,9%
	cT1a	6	6,6%	6	16,2%	0	0,0%	0	0,0%
	cT1b	12	13,2%	11	29,7%	1	5,3%	0	0,0%
	cT1c	46	50,5%	18	48,6%	15	78,9%	13	37,1%
	cT2	21	23,1%	2	5,4%	1	5,3%	18	51,4%
	cT3	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%
	cT4	3	3,3%	0	0,0%	1	5,3%	2	5,7%
	Gesamt	91	100,0%	37	100,0%	19	100,0%	35	100,0%
pT-Stadium	ypT0	13	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	13	37,1%
	pT1a / ypT1a	8	8,8%	4	10,8%	0	0,0%	4	11,4%
	pT1b / ypT1b	16	17,6%	9	24,3%	2	10,5%	5	14,3%
	pT1c / ypT1c	26	28,6%	13	35,1%	6	31,6%	7	20,0%
	pT2 / ypT2	17	18,7%	9	24,3%	8	42,1%	0	0,0%
	pT3 / ypT3	2	2,2%	0	0,0%	2	10,5%	0	0,0%
	pT4 / ypT4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	pTis / ypTis	5	5,5%	0	0,0%	0	0,0%	5	14,3%
	pT1mi / ypT1mi	1	1,1%	1	2,7%	0	0,0%	0	0,0%
	Keine Angabe möglich ⁴	3	3,3%	1	2,7%	1	5,3%	1	2,9%

		Gesamtkollektiv (N=91)		NCHT (N=37)		CHT (N=54)			
						Adjuvant (N=19)		Neoadjuvant (N=35)	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
cN- Stadium	cN0	79	86,8%	34	91,9%	18	94,7%	27	77,1%
	cN1	5	5,5%	0	0,0%	1	5,3%	4	11,4%
	cN2	3	3,3%	2	5,4%	0	0,0%	1	2,9%
	cN3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	cN+	4	4,4%	1	2,7%	0	0,0%	3	8,6%
pN-Stadium	pN0 / ypN0	61	67,0%	30	81,1%	9	47,4%	22	62,9%
	pN1mi / ypN1mi	3	3,3%	1	2,7%	1	5,3%	1	2,9%
	pN1/ ypN1	17	18,7%	3	8,1%	6	31,6%	8	22,9%
	pN2 / ypN2	6	6,6%	1	2,7%	3	15,8%	2	5,7%
	pN3 / ypN3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	Fehlende Gradingqualität ⁵	4	4,4%	2	5,4%	0	0,0%	2	5,7%
Tumorhistologie									
Histologische Klassifikation	NST ⁶	76	83,5%	32	86,5%	14	73,7%	30	85,7%
	invasiv lobulär	9	9,9%	2	5,4%	5	26,3%	2	5,7%
	Andere	6	6,6%	3	8,1%	0	0,0%	3	8,6%
Grading	G1	8	8,8%	8	21,6%	0	0,0%	0	0,0%
	G2	47	51,6%	26	70,3%	8	42,1%	13	37,1%
	G3	36	39,6%	3	8,1%	11	57,9%	22	62,9%
HER2-Status	positiv	26	28,6%	1	2,7%	6	31,6%	19	54,3%
Östrogen-Rezeptorstatus	positiv	74	81,3%	35	94,6%	15	78,9%	24	68,6%
Progesteron-Rezeptorstatus	positiv	59	64,8%	31	83,8%	12	63,2%	16	45,7%
Ki67	<10%	11	12,1%	10	27,0%	1	5,3%	0	0,0%
	10-25%	46	50,5%	23	62,2%	13	68,4%	10	28,6%
	>25%	34	37,4%	4	10,8%	5	26,3%	25	71,4%
¹ brusterhaltende Therapie ² Sentinel-Lymphonodektomie ³ Axilladissektion ⁴ bei isoliertem Lymphknotenrezidiv keine Angabe des pT/ypT-Stadium möglich (cT0); nur Operation der Lymphknoten ⁵ fehlende Gradingqualität des pN/ypN-Stadiums: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (pNx/ypNx) ⁶ invasives Karzinom ohne speziellen Typ Hinweis: Farbliche Markierung des häufigsten Anteils pro Kategorie und Untergruppe: NCHT = Keine Chemotherapie, blau markiert; CHT = Chemotherapie adjuvant/neoadjuvant, rot markiert									

Tabelle 3: Tumor-/therapiebezogene Daten

Tabelle 3 beinhaltet tumor-/ sowie therapiebezogene Daten der Probandinnen. Es werden erfolgte Therapien über das Studienjahr, TN-Stadien sowie Angaben zur Tumorhistologie innerhalb des Gesamtkollektivs und der Untergruppen NCHT, adjuvante CHT und neoadjuvante CHT verglichen.

Während für die einzelnen Kategorien absolute und relative Häufigkeiten bezogen auf die Untergruppen angegeben sind, sind jeweils die häufigsten Anteile des untersuchten Merkmals pro Untergruppe (s. Spalten) farblich markiert (Blau = NCHT; Rot = CHT adjuvant/neoadjuvant). Insgesamt erhielten 54 Probandinnen (59,3% des Gesamtkollektivs) eine Chemotherapie, wobei diese bei 19 Probandinnen adjuvant und bei 35 Probandinnen neoadjuvant durchgeführt wurde. Bei 74 Probandinnen (81,3% des Gesamtkollektivs) wurde eine endokrine Therapie durchgeführt, wobei 34 Probandinnen davon der Gruppe NCHT, 16 Probandinnen der Gruppe CHT adjuvant und 24 Probandinnen der Gruppe CHT neoadjuvant angehören. Von insgesamt 26 Probandinnen (28,6% des Gesamtkollektivs), welche eine Antikörper-Therapie erhielten, sind 6 Probandinnen der Gruppe CHT adjuvant und 20 Probandinnen der Gruppe CHT neoadjuvant zuzuordnen. Hinsichtlich der operativen Therapie der Mamma wurde überwiegend brusterhaltend operiert (70,3% des Gesamtkollektivs), eine Mastektomie wurde in 24,2% der Fälle durchgeführt und 2 Probandinnen (2,2% des Gesamtkollektivs) erhielten sowohl eine BET als auch eine Mastektomie. Insgesamt 3 Probandinnen erhielten keine Operation der Brust (3,3% des Gesamtkollektivs), da bei ihnen ein Lymphknotenrezidiv ohne Nachweis eines Tumorrezidives der Brust/Thoraxwand vorliegt. Die Entfernung des Wächter-Lymphknotens (SLNE) war mit 72,5 % des Gesamtkollektivs die häufigste operative Therapie der Lymphknoten, eine Axilladisektion (LNE) wurde bei 16,5% des Gesamtkollektivs durchgeführt, während 11 % des Gesamtkollektivs bei vorliegendem Lymphknotenbefall des SLN sowohl eine SLNE als auch eine LNE erhielten. Insgesamt erhielten 12 Probandinnen (13,2 % des Gesamtkollektivs) während des Studienjahres einen Brustaufbau, zudem erfolgte bei einem überwiegenden Teil der Probandinnen (83,5 % des Gesamtkollektivs) eine Bestrahlung während des Studienjahres.

Im Rahmen der klinischen Beurteilung des Primärtumors stellt das cT1c-Stadium sowohl innerhalb des Gesamtkollektivs (50,5%) als auch innerhalb der Gruppe NCHT (48,6%) sowie der Gruppe CHT adjuvant (78,9%) das häufigste aller cT-Stadien dar. Innerhalb der Gruppe CHT neoadjuvant ist das cT2-Stadium mit einem Anteil von 51,4% am häufigsten vertreten. Entsprechend der histopathologischen Beurteilung des Primärtumors kommt das pT1c-Stadium sowohl innerhalb des Gesamtkollektivs (28,6%) als auch innerhalb der Gruppe NCHT (35,1%) am häufigsten vor. Innerhalb der Gruppe CHT adjuvant überwog postoperativ ein pT2-Stadium mit einem Anteil von 42,1%. Nach neoadjuvanter Chemotherapie konnte bei 37,1 % der Patientinnen das ypT0-Stadium erreicht werden. In den überwiegenden Fällen liegen innerhalb des Gesamtkollektivs als auch der Untergruppen sowohl klinisch als auch histopathologisch keine regionären Lymphknotenmetastasen vor. Im Rahmen der tumorhistologischen Bestimmung lässt sich der überwiegende Anteil der Karzinome der Probandinnen des Gesamtkollektivs als auch der Untergruppen dem invasiven Karzinom ohne speziellen Typ (NST) zuordnen. Nach der Modifikation des von Bloom und Richardson entwickelten Gratings nach Elston und Ellis sind die meisten Tumoren sowohl insgesamt (51,6% des Gesamtkollektivs) als auch innerhalb der Gruppe NCHT (70,3%) mäßig differenziert (G2), während unter den Chemotherapie-Patientinnen schlecht differenzierte Tumoren (G3) überwiegen (57,9% der Gruppe CHT adjuvant und 62,9% der

Gruppe CHT neoadjuvant). Sowohl innerhalb des Gesamtkollektivs, als auch innerhalb der Gruppe NCHT und CHT adjuvant liegt überwiegend ein negativer HER2-Status, ein positiver Hormonrezeptor-Status (Östrogen sowie Progesteron) sowie ein Ki67 von 10-25 % vor. Innerhalb der Gruppe CHT neoadjuvant sind 54,3% der Probandinnen HER2-Rezeptor positiv und 68,1% Östrogen-Rezeptor-positiv. Der Progesteron-Rezeptorstatus ist bei 45,7% der Probandinnen positiv, während bei 71,4% ein hoher Proliferationsindex (Ki67 > 25%) vorliegt.

3.4 Deskriptive Statistik: Körperliche Aktivität

3.4.1 Durchschnittliche Trainingsaktivität in MET-Minuten pro Woche über Studienjahr

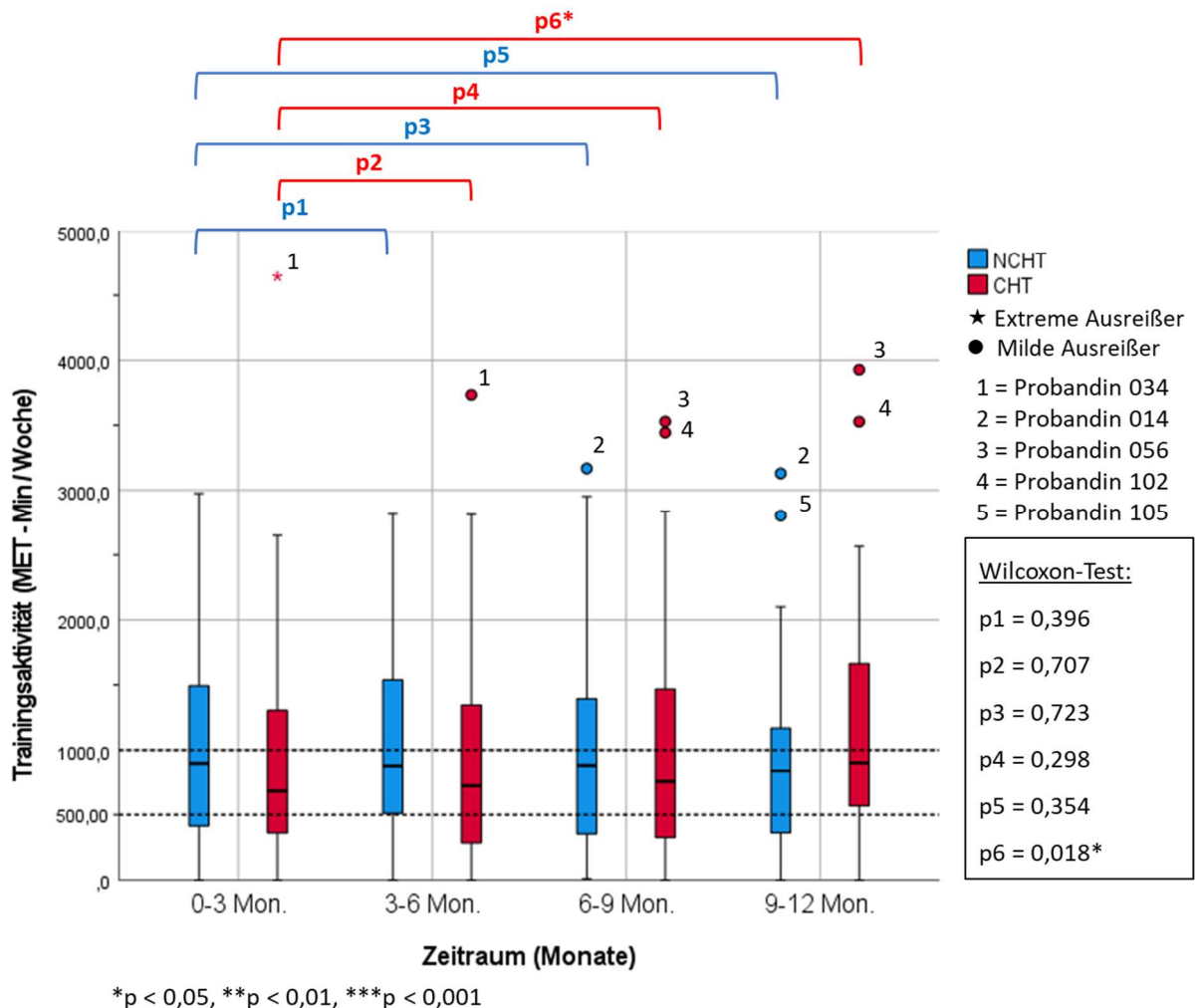


Abbildung 5: Durchschnittliche Trainingsaktivität pro Woche über Studienjahr

Abbildung 5 zeigt die durchschnittliche Trainingsaktivität der Studienteilnehmerinnen in MET-Minuten pro Woche (MET-Min/Woche) anhand von Boxplots für die unterschiedlichen Messzeiträume A (Monat 0-3), B (Monat 3-6), C (Monat 6-9) und D (Monat 9-12), wobei die beiden Gruppen NCHT und CHT verglichen werden. Unter Betrachtung der zentralen Lage der Werte fällt auf, dass sämtliche Medianwerte beider Gruppen für alle betrachteten Zeiträume innerhalb des Aktivitätsbereichs von 500-1000 MET-Minuten pro Woche liegen. Innerhalb der Gruppe NCHT (N = 37) ergeben sich Medianwerte von Md: 897,6 MET-Min/Woche im Zeitraum A, Md: 879,5 MET-Min/Woche im Zeitraum B, Md: 880 MET-Min/Woche im Zeitraum C und Md: 837,2 MET-Min/Woche im Zeitraum D, sodass für die Probandinnen dieser Gruppe über das Studienjahr gesehen ein leicht rückläufiger Trend der Medianwerte der Trainingsaktivität beobachtet werden kann. Im Vergleich dazu lässt sich innerhalb der

Gruppe CHT (N=54) ein Anstieg der Medianwerte der durchschnittlichen Aktivität im Verlauf der verschiedenen Messzeiträume während des Studienjahres erkennen (Md: 681,4 MET-Min/Woche im Zeitraum A, Md: 722,2 MET-Min/Woche im Zeitraum B, Md: 754,2 MET-Min/Woche im Zeitraum C und Md: 902,7 MET-Min/Woche im Zeitraum D). Die Veränderung der Trainingsaktivität für die Gruppen CHT und NCHT im Vergleich der Messzeiträume wurden anhand des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz geprüft. Dabei nimmt die Trainingsaktivität unter den Chemotherapie-Patientinnen nach 12 Monaten im Vergleich zu nach 3 Monaten signifikant zu ($p=0,018$). Hinsichtlich der Extremwerte ist die überwiegende Zahl der Ausreißer mit überdurchschnittlich hoher Aktivität der Gruppe CHT zuzuordnen.

3.4.2 Aktivitätsniveau über Studienjahr

Zeitraum	Aktivitätsniveau in MET-Min/Woche	Gesamt		NCHT		CHT	
		Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
3 Monate	< 500	29	31,9%	11	29,7%	18	33,3%
	500-1000	29	31,9%	10	27,0%	19	35,2%
	>1000	33	36,3%	16	43,2%	17	31,5%
6 Monate	< 500	29	31,9%	9	24,3%	20	37,0%
	500-1000	26	28,6%	11	29,7%	15	27,8%
	>1000	36	39,6%	17	45,9%	19	35,2%
9 Monate	< 500	29	31,9%	12	32,4%	17	31,5%
	500-1000	29	31,9%	12	32,4%	17	31,5%
	>1000	33	36,3%	13	35,1%	20	37,0%
12 Monate	< 500	24	26,4%	12	32,4%	12	22,2%
	500-1000	29	31,9%	10	27,0%	19	35,2%
	>1000	38	41,8%	15	40,5%	23	42,6%

Tabelle 4: Aktivitätsniveau über Studienjahr

3.4.3 Aktivitätsänderung in MET-Minuten pro Woche über Studienjahr

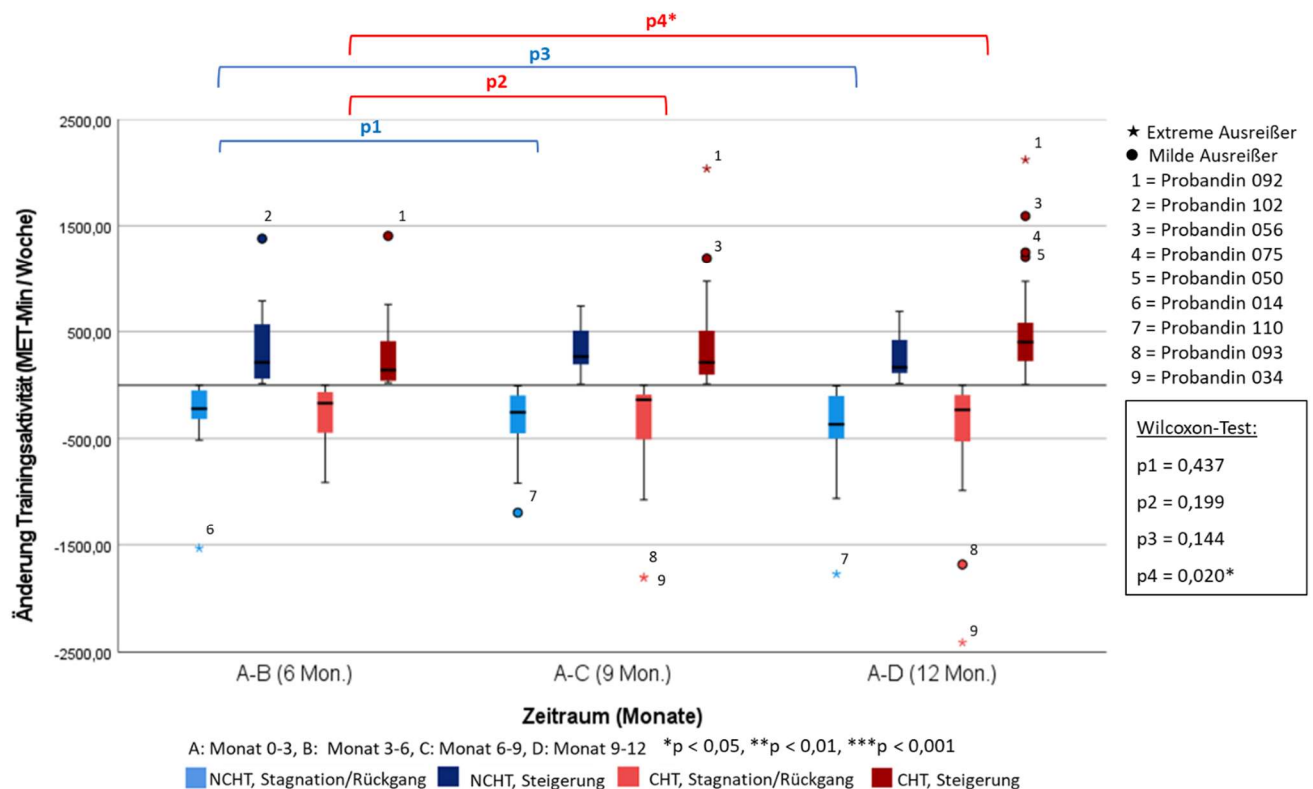


Abbildung 6: Änderung Trainingsaktivität über Studienjahr

Abbildung 6 zeigt die Änderung der Trainingsaktivität in MET-Min pro Woche anhand von Boxplots für die einzelnen Aktivitätsgruppen: „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“ sowie „CHT, Stagnation/Rückgang“ und „CHT, Steigerung“ über die verschiedenen Messzeiträume. Die Aktivitätsänderung wird anhand der Differenz der durchschnittlichen Aktivität in MET-Minuten pro Woche der unterschiedlichen Messzeiträume (A: Monat 0-3, B: Monat 3-6, C: Monat 6-9, D: Monat 9-12) berechnet. Insgesamt lässt sich anhand des oben abgebildeten Diagramms erkennen, dass die durchschnittliche Aktivitätsänderung überwiegend im Bereich von -1000 MET-Min bis + 1000 MET-Min pro Woche liegt. Einzelne Probandinnen weisen eine höhere Steigerung bzw. einen größeren Rückgang ihrer Aktivität auf, wobei die Mehrheit dieser Extremwerte der Gruppe CHT zuordnen ist.

Innerhalb der Gruppe „CHT, Steigerung“ steigen die Medianwerte im Verlauf (Md: 141,1 MET-Min/Woche nach 6 Monaten, Md: 212,0 MET-Min/Woche nach 9 Monaten, Md: 403,0 MET-Min/Woche nach 12 Monaten). Innerhalb der Gruppe „NCHT, Steigerung“ nehmen die Medianwerte hingegen ab (Md: 212,1 MET-Min/Woche nach 6 Monaten, Md: 226,4 MET-Min/Woche nach 9 Monaten, Md: 165,6 MET-Min/Woche nach 12 Monaten). Hinsichtlich der beiden Gruppen mit Stagnation/Rückgang der Aktivität, nimmt unter den Chemotherapie-Patientinnen der mediane Aktivitätsrückgang ab, während diese in der Gruppe NCHT zunimmt (s. Tabelle 5). Im Vergleich der Gruppen NCHT und CHT konnte mittels des Wilcoxon-Tests insgesamt eine signifikante Zunahme der

Aktivität bei den Chemotherapie-Patientinnen nach 12 Monaten im Vergleich zu nach 6 Monaten ermittelt werden ($p=0,020$).

3.4.4 Aktivitätsänderung über Studienjahr in Häufigkeiten

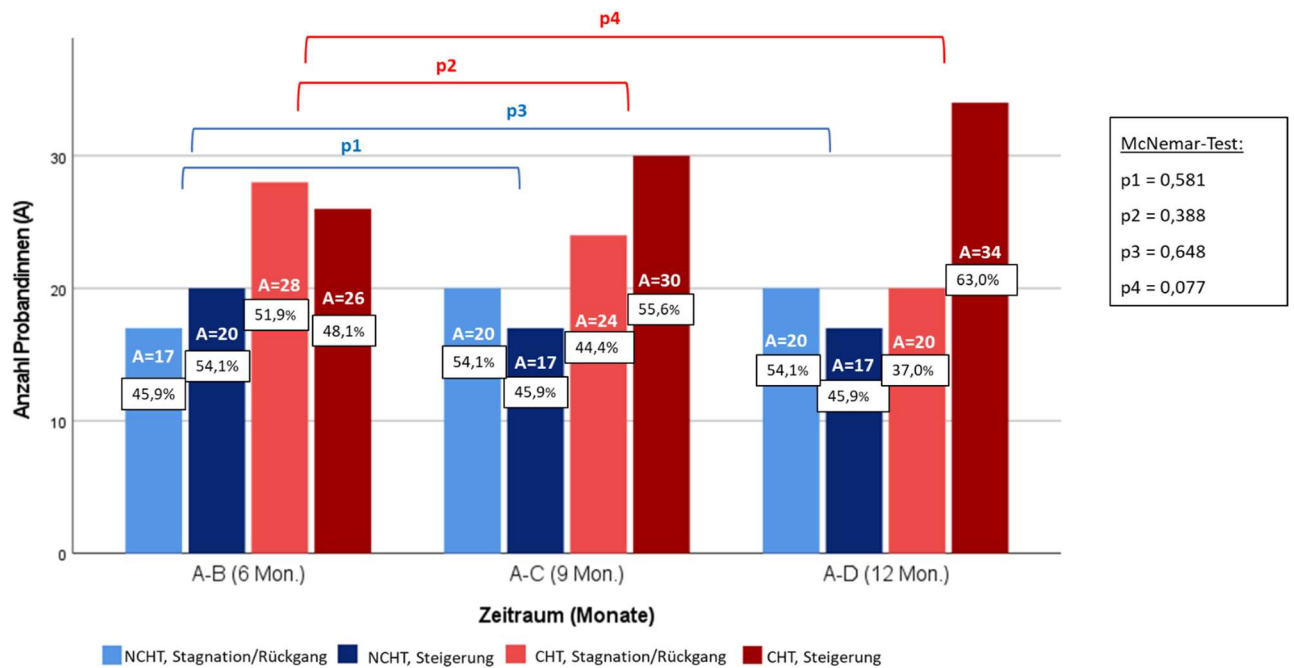


Abbildung 7: Änderung Trainingsaktivität über Studienjahr in Häufigkeiten

Abbildung 8 zeigt absolute sowie relative Häufigkeitsangaben der Aktivitätsänderung nach 6, 9 sowie nach 12 Monaten für die vier Aktivitätsgruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“, „CHT, Stagnation/Rückgang“ sowie „CHT, Steigerung“. Innerhalb der Gruppe NCHT reduziert sich der Anteil der Probandinnen mit Aktivitätssteigerung von 54,1% (20 Probandinnen) nach 6 Monaten, auf 45,9% (17 Probandinnen) jeweils nach 9 sowie nach 12 Monaten. Hinsichtlich der Probandinnen welche ihre Aktivität nicht verändert bzw. reduziert haben (NCHT, Stagnation/Rückgang) verhält sich die Veränderung im Verlauf genau umgekehrt. Die anteilmäßige Veränderung der Aktivität bei den Probandinnen innerhalb der Gruppe NCHT ist dabei nach 6 Monaten verglichen mit nach 9 Monaten ($p_1=0,581$) bzw. nach 12 Monaten ($p_3=0,648$) nicht signifikant. In der Gruppe CHT nimmt der Anteil der Probandinnen mit Aktivitätssteigerung im Verlauf zu (48,1% (26 Probandinnen) nach 6 Monaten, 55,6% (30 Probandinnen) nach 9 Monaten und 63,0% (34 Probandinnen) nach 12 Monaten). Auch hier verhält sich die Häufigkeit der Probandinnen mit Stagnation/Rückgang der Aktivität genau umgekehrt. Der Anteil der Probandinnen der einzelnen CHT-Aktivitätsgruppen verändert sich dabei von 6 zu nach 9 Monaten ($p_2=0,388$) bzw. nach 12 Monaten ($p_4=0,077$) nicht signifikant im McNemar-Test.

3.4.5 Übersicht: Aktivitätsänderung über Studienjahr

Zeitraum	Δ Aktivität in MET-Min/Woche*	NCHT			CHT		
		Gesamt	Stagnation /Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität	Gesamt	Stagnation /Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität
A-B (6 Monate)	Anzahl (A)	37	17	20	54	28	26
	Prozentualer Anteil (P)	100,0%	45,9%	54,1%	100,0%	51,9%	48,1%
	Mittelwert (M)	54,6	-279,7	338,7	-9,1	-261,1	262,3
	Median (Md)	17,1	-219,4	212,1	-3,0	-168,1	141,1
	Std.-Abweichung (SD)	470,9	362,8	352,7	378,3	243,6	302,5
	1. Quartil (Q1)	-201,0	-362,9	61,5	-184,3	-446,6	40,2
	2. Quartil (Q2)	262,4	-31,7	572,2	139,6	-54,7	412,7
	Quartilsabstand (IQA)	463,4	331,2	510,8	323,9	391,9	372,5
	Spannweite (S)	2911,5	1532,1	1366,2	2315,5	910,5	1384,5
	Minimum (Min)	-1532,1	-1532,1	13,2	-910,5	-910,5	20,6
	Maximum (Max)	1379,4	0,0	1379,4	1405,0	0,0	1405,0
A-C (9 Monate)	Anzahl (A)	37	20	17	54	24	30
	Prozentualer Anteil (P)	100,0%	54,1%	45,9%	100,0%	44,4%	55,6%
	Mittelwert (M)	-35,9	-340,3	322,2	38,0	-386,5	377,5
	Median (Md)	-14,2	-254,9	266,4	63,5	-136,4	212,0
	Std.-Abweichung (SD)	437,7	325,4	231,0	602,2	519,5	424,7
	1. Quartil (Q1)	-286,8	-466,9	137,6	-122,1	-548,8	98,5
	2. Quartil (Q2)	264,1	-91,4	515,1	259,5	-82,0	514,1
	Quartilsabstand (IQA)	550,9	375,5	377,6	381,6	466,8	415,6
	Spannweite (S)	1931,9	1185,1	731,2	3843,2	1807,7	2025,0
	Minimum (Min)	-1191,9	-1191,9	8,8	-1807,7	-1807,7	10,5
	Maximum (Max)	740,0	-6,8	740,0	2035,5	0,0	2035,5
A-D (12 Monate)	Anzahl (A)	37	20	17	54	20	34
	Prozentualer Anteil (P)	100,0%	54,1%	45,9%	100,0%	37,0%	63,0%
	Mittelwert (M)	-105,5	-419,9	264,5	151,7	-444,4	502,3
	Median (Md)	-20,8	-366,8	165,6	148,6	-230,7	403,0
	Std.-Abweichung (SD)	486,4	423,8	223,8	691,1	610,4	458,8
	1. Quartil (Q1)	-405,6	-499,4	94,2	-140,0	-529,9	208,7
	2. Quartil (Q2)	160,6	-100,4	447,4	472,1	-80,4	589,1
	Quartilsabstand (IQA)	566,2	399,0	353,2	612,1	449,5	380,4
	Spannweite (S)	2463,1	1765,5	675,1	4529,5	2410,0	2112,8
	Minimum (Min)	-1772,7	-1772,7	15,2	-2410,0	-2410,0	6,7
	Maximum (Max)	690,3	-7,2	690,4	2119,5	0,0	2119,5

* Berechnung der Aktivitätsänderung mittels Differenz der durchschnittlichen Trainingsaktivität pro Woche der Messzeiträume (A: Monat 0-3; B: Monat 3-6; C: Monat 6-9; D: Monat 9-12)

Tabelle 5: Übersicht: Aktivitätsänderung über Studienjahr

3.5 Deskriptive Statistik: Depression im HADS-D

3.5.1 Depression Score im HADS-D über Studienjahr

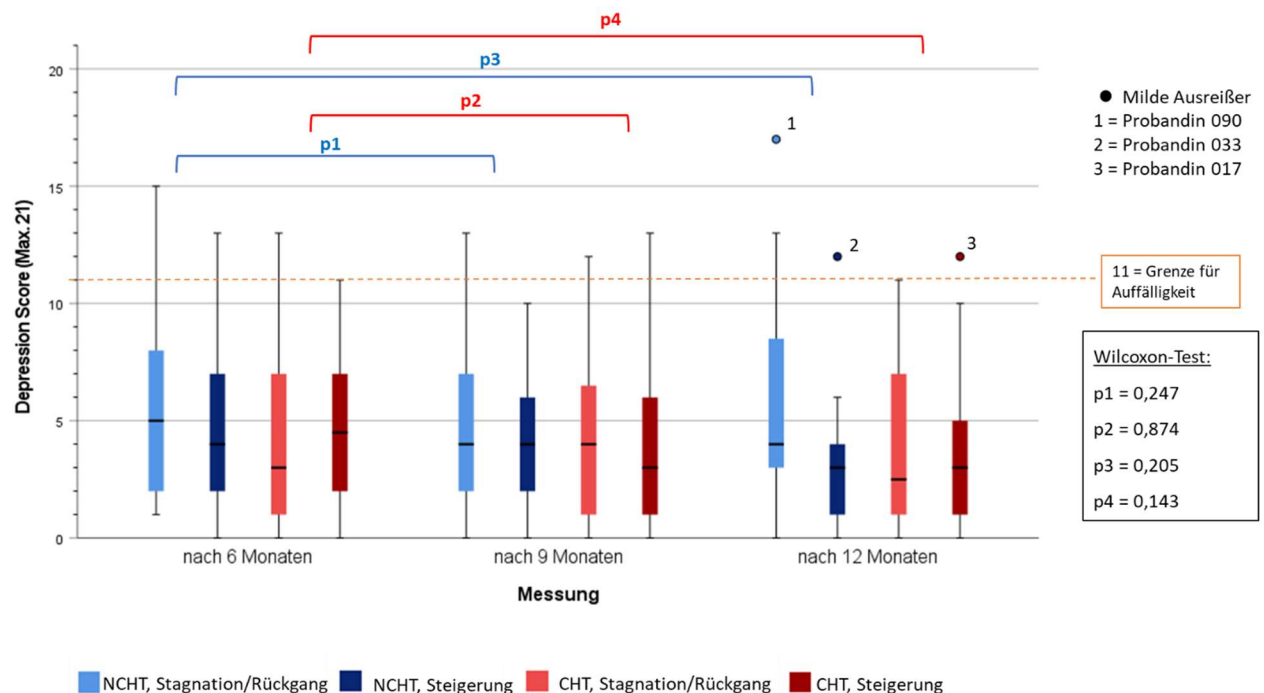


Abbildung 8: Depression Score im HADS-D über Studienjahr

In Abbildung 9 ist die Entwicklung des Depression Score des HADS-D über die verschiedenen Messzeiträume (6, 9 und 12 Monate) anhand von Boxplots dargestellt, wobei die vier Aktivitätsgruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“, „CHT, Stagnation/Rückgang“ sowie „CHT, Steigerung“ unterschieden werden (s. Tabelle 5). Grundsätzlich liegt der überwiegende Teil der Werte des HADS-D Depression Score in allen Gruppen zu jedem der drei Messzeiträume unterhalb der Grenze für Auffälligkeit (11=Grenzwert). So liegen die Medianwerte des Depression Score für die einzelnen Aktivitätsgruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Wertebereich von 2,50 bis 5,00. Bei allen der vier Aktivitätsgruppen ist eine Abnahme der Medianwerte des Depression Score im Zeitraum nach 12 Monaten im Vergleich zum Zeitraum nach 6 Monaten zu erkennen. Weiterhin ist der mediane Depressionsscore der NCHT-Probandinnen mit Aktivitätssteigerung sowohl nach 6 und nach 12 Monaten einen Score-Punkt niedriger verglichen mit den NCHT-Probandinnen mit Stagnation/Rückgang der Aktivität. Bei den Chemotherapie-Patientinnen verhält sich diese Beobachtung genau entgegengesetzt: Die Patientinnen mit Aktivitätssteigerung haben sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten einen höheren medianen Depression Score verglichen mit den Patientinnen mit Stagnation/Rückgang der Aktivität. Hinsichtlich der Ausreißer fällt nach 12 Monaten innerhalb der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ ein auffälliger Depression Score von 17 auf (Probandin 090),

während im gleichen Zeitraum in den beiden Gruppen mit Aktivitätssteigerung „NCHT, Steigerung“ (Probandin 033) sowie „CHT, Steigerung“ (Probandin 017) Ausreißer mit einem Depression Score von 12 erkennbar sind. Die Veränderung des Depression Score für die Gruppen CHT und NCHT im Vergleich der Messzeiträume wurden anhand des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz geprüft. Die Überprüfung ergab keine signifikanten Ergebnisse, wobei bei der Bewertung die durchschnittliche Verteilung der Werte innerhalb der beiden Gruppen CHT und NCHT im durchgehend unauffälligen Bereich berücksichtigt werden sollte.

3.5.2 Grenzwertiger/auffälliger Depression Score im HADS-D in Häufigkeiten

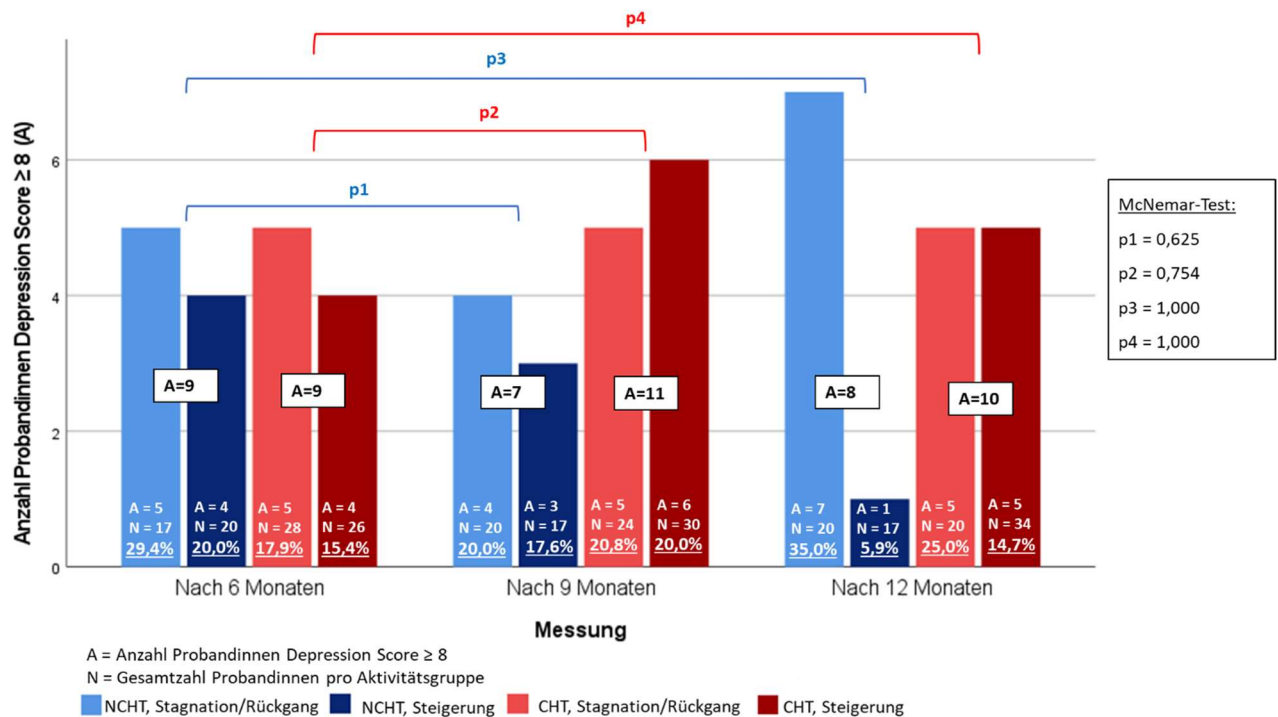


Abbildung 9: Grenzwertiger/auffälliger Depression Score im HADS-D in Häufigkeiten

In Abbildung 10 sind absolute und relative Häufigkeiten grenzwertiger bzw. auffälliger Werte des HADS-D Depression Score (Werte ≥ 8) über die drei Messzeiträume 6, 9 und 12 Monate in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Die Einteilung des Gesamtkollektivs erfolgt erneut anhand der verschiedenen Aktivitätsgruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“ sowie „CHT, Stagnation/Rückgang“ und „CHT, Steigerung“. Während die absolute Zahl der Probandinnen mit grenzwertig/auffälligen Werten im HADS-D keinen deutlichen Trend verfolgt, so ändert sich jedoch der relative Anteil durch die sich verändernden Gruppengrößen. Der relative Anteil der Probandinnen mit grenzwertigen bzw. auffälligen Werten des Depression Score ist sowohl innerhalb der Gruppe NCHT als auch in der Gruppe CHT bei den Probandinnen mit Stagnation/Rückgang höher verglichen mit dem relativen Anteil der Probandinnen mit Aktivitätssteigerung in allen betrachteten Messzeiträumen (Messwerte siehe Tabelle 5). Ein deutlicher Unterschied ist nach 12 Monaten bei den NCHT-Probandinnen zu erkennen: Während 35,0% der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ grenzwertige bzw. auffällige Werte zeigen, sind es innerhalb der Gruppe „NCHT, Steigerung“ nur 5,9%. Die Chemotherapie-Patientinnen mit Stagnation/Rückgang ihrer Aktivität weisen nach 12 Monaten in 25,0% der Fälle grenzwertige bzw. auffällige Werte auf, während es im gleichen Messzeitraum von den Chemotherapie-Patientinnen mit Aktivitätssteigerung nur 14,7% sind. Unter getrennter Betrachtung der einzelnen Aktivitätsgruppen über die Messzeiträume nach 6 sowie nach 12 Monaten lässt sich zudem eine relative Zunahme der grenzwertigen bzw. auffälligen Werte bei den Aktivitätsgruppen mit

Stagnation/Rückgang der Aktivität über die Messzeiträume feststellen, während sich umgekehrt bei den Aktivitätsgruppen mit Aktivitätssteigerung eine Abnahme grenzwertiger bzw. auffälliger Werte über die Zeit nach 6 sowie nach 12 Monaten abzeichnet (s. Tabelle 6). Die Veränderung der Zahl der Probandinnen mit auffälligem Depression Score im Vergleich der Messungen wurde anhand des McNemar-Tests auf Signifikanz geprüft, wobei sich für die Gruppen CHT und NCHT keine signifikanten Ergebnisse ergeben. So veränderte sich die Zahl auffälliger NCHT-Probandinnen nach 9 Monaten ($p_1 = 0,625$) sowie nach 12 Monaten ($p_3 = 1,000$) nicht signifikant. Ebenso ergab die Berechnung im McNemar-Test für die CHT-Probandinnen keine signifikante Änderung auffälliger Werte im HADS nach 9 Monaten ($p_2 = 0,754$) sowie nach 12 Monaten ($p_4 = 1,000$).

3.5.3 Übersicht: Depression Score über Studienjahr

Messung	HADS-D Depression Score		NCHT			CHT		
			Gesamt	Stagnation/ Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität	Gesamt	Stagnation/ Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität
6 Monate	Anzahl gesamt (N)		37	17	20	54	28	26
	Depression	Anzahl (A)	9	5	4	9	5	4
	Score ≥ 8	Anteil	24,3%	29,4%	20,0%	16,7%	17,9%	15,4%
	Mittelwert (M)		5,24	5,76	4,80	4,35	4,18	4,54
	Median (Md)		4,00	5,00	4,00	4,00	3,00	4,50
	Std.-Abweichung (SD)		3,90	4,40	3,49	3,50	3,77	3,25
	1. Quartil (Q1)		2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,75
	2. Quartil (Q2)		7,50	9,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	Quartilsabstand (IQA)		5,50	7,00	5,00	6,00	6,00	5,25
	Spannweite (S)		15	14	13	13	13	11
	Minimum (Min)		0	1	0	0	0	0
	Maximum (Max)		15	15	13	13	13	11
9 Monate	Anzahl gesamt (N)		37	20	17	54	24	30
	Depression	Anzahl (A)	7	4	3	11	5	6
	Score ≥ 8	Anteil	18,9%	20,0%	17,6%	20,4%	20,8%	20,0%
	Mittelwert (M)		4,81	5,15	4,41	4,24	4,54	4,00
	Median (Md)		4,00	4,00	4,00	3,50	4,00	3,00
	Std.-Abweichung (SD)		3,46	3,75	3,14	3,60	3,62	3,63
	1. Quartil (Q1)		2,00	2,00	1,50	1,00	1,00	1,00
	2. Quartil (Q2)		7,00	7,00	6,00	6,25	6,75	6,25
	Quartilsabstand (IQA)		5,00	5,00	4,50	5,25	5,75	5,25
	Spannweite (S)		13	13	10	13	12	13
	Minimum (Min)		0	0	0	0	0	0
	Maximum (Max)		13	13	10	13	12	13
12 Monate	Anzahl gesamt (N)		37	20	17	54	20	34
	Depression	Anzahl (A)	8	7	1	10	5	5
	Score ≥ 8	Anteil	21,6%	35,0%	5,9%	18,5%	25,0%	14,7%
	Mittelwert (M)		4,73	5,85	3,41	3,74	3,90	3,65
	Median (Md)		4,00	4,00	3,00	3,00	2,50	3,00
	Std.-Abweichung (SD)		3,81	4,26	2,76	3,26	3,42	3,22
	1. Quartil (Q1)		2,00	3,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	2. Quartil (Q2)		6,50	8,75	4,00	6,00	7,50	5,25
	Quartilsabstand (IQA)		4,50	5,75	3,00	5,00	6,50	4,25
	Spannweite (S)		17	17	12	12	11	12
	Minimum (Min)		0	0	0	0	0	0
	Maximum (Max)		17	17	12	12	11	12

Tabelle 6: Übersicht Depression Score im HADS-D

3.6 Deskriptive Statistik: Fatigue im EORTC QLQ-C30

3.6.1 Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30 über Studienjahr

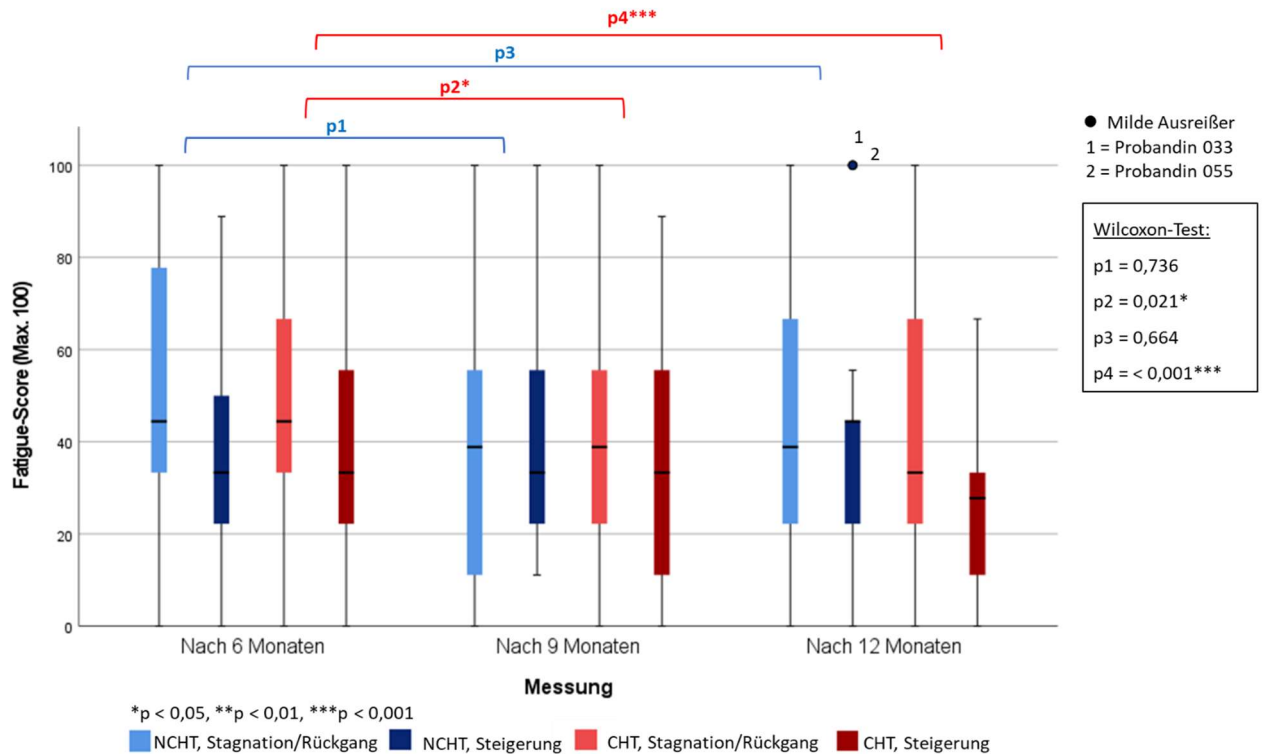


Abbildung 10: Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30 über Studienjahr

Abbildung 11 veranschaulicht die Entwicklung der Fatigue-Skala als Bestandteil des EORTC QLQ-C30 über die drei Messzeiträume 6, 9 und 12 Monate für die vier verschiedenen Aktivitätsgruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“ sowie „CHT, Stagnation/Rückgang“ und „CHT, Steigerung“ anhand eines Boxplot-Diagramms. Die jeweiligen Medianwerte des Fatigue-Score der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ sind nach 6 sowie nach 9 Monaten jeweils höher verglichen mit den entsprechenden Medianwerten der Gruppe „NCHT, Steigerung“, diese Beobachtung lässt sich ebenso unter den Chemotherapie-Patientinnen erkennen (s. Tabelle 7). Im getrennten Vergleich der Aktivitätsgruppen im Verlauf der Messzeiträume fällt eine Abnahme der Medianwerte der Fatigue-Skala innerhalb folgender Gruppen auf: Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ (Md:44,44 nach 6 Monaten, Md:38,89 nach 9 sowie 12 Monaten) sowie innerhalb Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ auf (Md: 44,44 nach 6 Monaten, Md: 38,89 nach 9 Monaten und Md: 33,33 nach 12 Monaten) und Gruppe „CHT, Steigerung“ (Md: 33,33 nach 6 und 9 Monaten, Md: 27,78 nach 12 Monaten). Eine Zunahme der Medianwerte im Verlauf der Zeiträume kann innerhalb der Gruppe „NCHT, Steigerung“ beobachtet werden (Md: 33,33 nach 6 sowie 9 Monaten, Md:44,44 nach 12 Monaten). Entsprechend den Ergebnissen des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben reduziert

sich die Fatigue unter den Chemotherapie-Patientinnen sowohl nach 9 ($p_2 = 0,021$) sowie nach 12 Monaten ($p_4 < 0,001$) signifikant. Innerhalb der NCHT-Probandinnen lassen sich keine signifikanten Veränderungen der Fatigue im Vergleich der Messzeitpunkte nachweisen ($p_1 = 0,736$ nach 9 Monaten, $p_3 = 0,664$ nach 12 Monaten). Hinsichtlich vorhandener Ausreißer lassen sich innerhalb der Gruppe „NCHT, Steigerung“ im Messzeitraum nach 12 Monaten zwei Probandinnen (033 und 055) erkennen, welche jeweils mit einem Fatigue-Score von 100 deutlich über dem durchschnittlichen Fatigue-Score jener Gruppe liegen.

3.6.2 Übersicht: Fatigue über Studienjahr

Messung	Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30	NCHT			CHT		
		Gesamt	Stagnation/ Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität	Gesamt	Stagnation/ Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität
6 Monate	Anzahl gesamt (N)	37	17	20	54	28	26
	Mittelwert (M)	42,94	49,67	37,22	45,47	50,00	40,60
	Median (Md)	33,33	44,44	33,33	44,44	44,44	33,33
	Std.-Abweichung (SD)	26,47	30,20	22,01	25,93	25,93	25,52
	1. Quartil (Q1)	22,22	27,78	22,22	33,33	33,33	22,22
	2. Quartil (Q2)	55,56	77,78	52,78	66,67	66,67	58,33
	Quartilsabstand (IQA)	33,33	50,00	30,56	33,33	33,33	36,11
	Spannweite (S)	100	100	89	100	100	100
	Minimum (Min)	0	0	0	0	0	0
	Maximum (Max)	100	100	89	100	100	100
9 Monate	Anzahl gesamt (N)	37	20	17	54	24	30
	Mittelwert (M)	41,74	40,56	43,14	37,45	40,74	34,81
	Median (Md)	33,33	38,89	33,33	33,33	38,89	33,33
	Std.-Abweichung (SD)	27,27	30,00	24,50	25,38	25,52	25,39
	1. Quartil (Q1)	22,22	11,11	22,22	19,44	22,22	11,11
	2. Quartil (Q2)	55,56	55,56	61,11	55,56	55,56	55,56
	Quartilsabstand (IQA)	33,33	44,44	38,89	36,11	33,33	44,44
	Spannweite (S)	100	100	89	100	100	89
	Minimum (Min)	0	0	11	0	0	0
	Maximum (Max)	100	100	100	100	100	89
12 Monate	Anzahl gesamt (N)	37	20	17	54	20	34
	Mittelwert (M)	42,34	44,44	39,87	30,86	40,00	25,49
	Median (Md)	44,44	38,89	44,44	33,33	33,33	27,78
	Std.-Abweichung (SD)	28,55	29,73	27,79	23,51	27,31	19,44
	1. Quartil (Q1)	22,22	22,22	22,22	11,11	22,22	8,33
	2. Quartil (Q2)	61,11	66,67	44,44	44,44	66,67	36,11
	Quartilsabstand (IQA)	38,89	44,44	22,22	33,33	44,44	27,78
	Spannweite (S)	100	100	100	100	100	67
	Minimum (Min)	0	0	0	0	0	0
	Maximum (Max)	100	100	100	100	100	67

Tabelle 7: Übersicht Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30

3.7 Deskriptive Statistik: Belastung im Distress-Thermometer

3.7.1 Belastung im Distress-Thermometer über Studienjahr

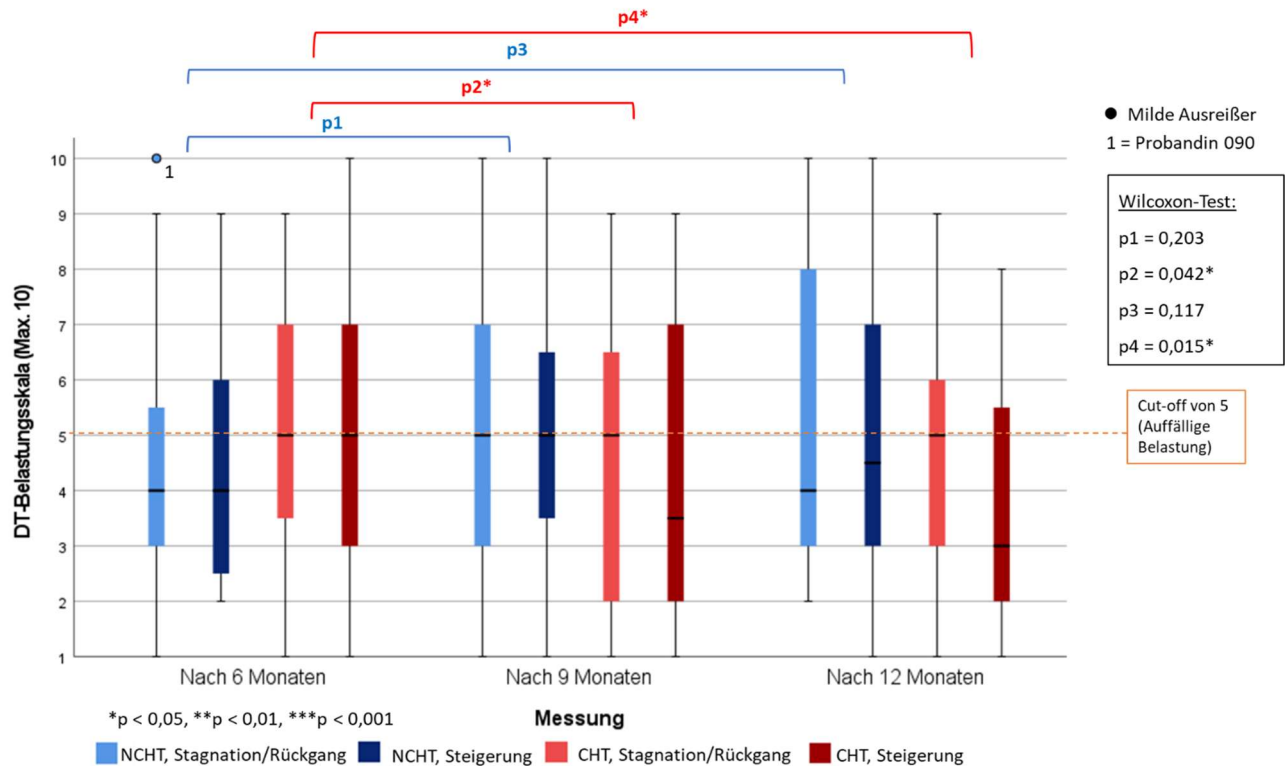


Abbildung 11: Belastung DT-Thermometer über Studienjahr

Abbildung 13 veranschaulicht die Belastung im Distress-Thermometer der vier Aktivitätsgruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“ sowie „CHT, Stagnation/Rückgang“ und „CHT, Steigerung“ über die drei Messzeiträume 6, 9 und 12 Monate anhand eines Boxplot-Diagramms (s. Tabelle 8). Insgesamt ist im obigen Diagramm eine hohe Bandbreite der Boxplots zwischen sehr niedriger und extremer Belastung bei allen Aktivitätsgruppen auffällig. Innerhalb der Gruppe „CHT, Steigerung“ fällt die mediane Belastung nach 9 sowie nach 12 Monaten verglichen zur Messung nach 6 Monaten in den unauffälligen Wertebereich (Md: 5,00 nach 6 Monaten, Md: 3,50 nach 9 Monaten und Md: 3,00 nach 12 Monaten). Bei den Probandinnen der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ hingegen liegt die mediane Belastung konstant zu allen Zeitpunkten auf Höhe des Cut-Off-Wert von 5. Unter den Probandinnen der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ sowie der Gruppe „NCHT, Steigerung“ ist nach 9 Monaten ein Anstieg der medianen Belastung in den auffälligen Bereich zu beobachten, wobei die mediane Belastung zum Zeitpunkt nach 12 Monaten wieder in den unauffälligen Bereich fällt (s. Tabelle 8). Innerhalb der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ fällt nach 6 Monaten ein Ausreißer (Probandin 090) auf. Die Veränderung der Belastung im DT-Thermometer für die Gruppen CHT und NCHT im Vergleich der Messzeiträume wurden anhand des Wilcoxon-Tests auf Signifikanz geprüft.

Unter den Chemotherapie-Patientinnen reduziert sich die Belastung sowohl nach 9 ($p_2 = 0,042$) als auch nach 12 Monaten ($p_4 = 0,015$) signifikant im Vergleich zu nach 6 Monaten. Für die Probandinnen der Gruppe NCHT ergeben sich hingegen im Wilcoxon-Test keine signifikanten Ergebnisse im Verlauf der Messzeiträume ($p_1 = 0,203$ nach 9 Monaten, $p_3 = 0,117$ nach 12 Monaten).

3.7.2 Auffällige Belastung im Distress-Thermometer in Häufigkeiten

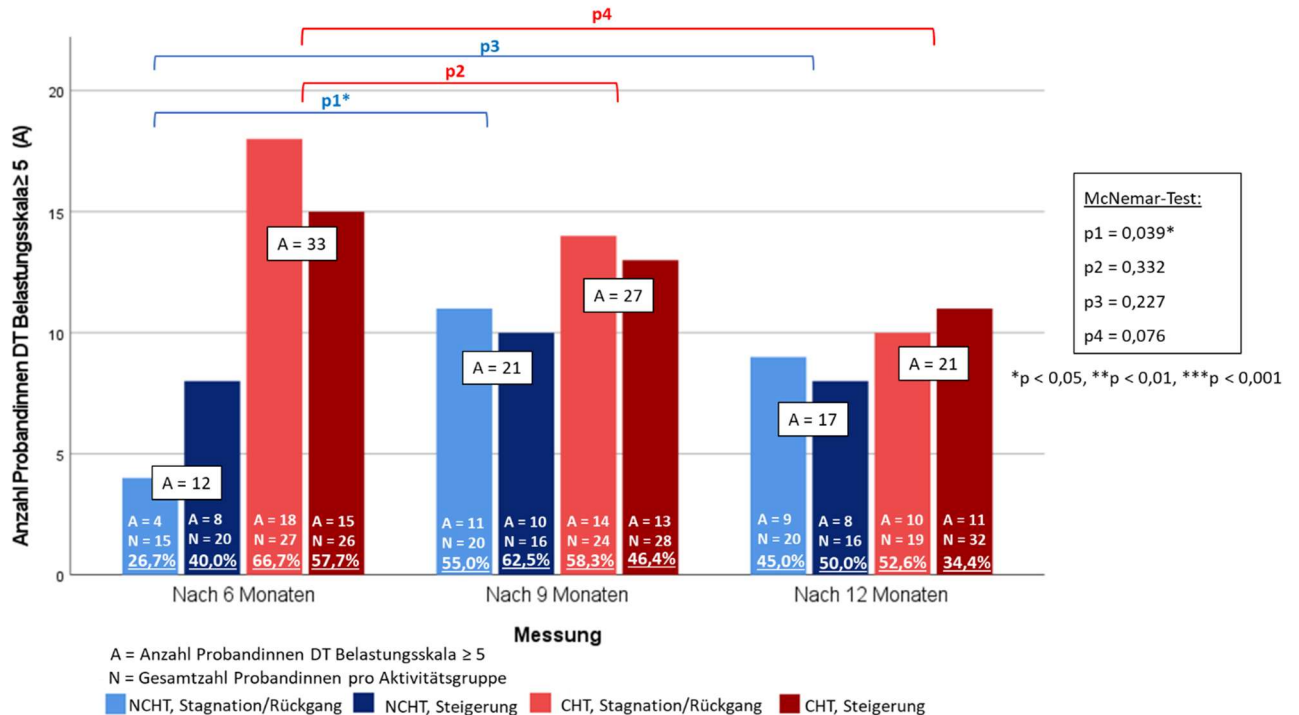


Abbildung 12: Auffällige Belastung im Distress-Thermometer in Häufigkeiten

Das obige Balkendiagramm (Abb.14) zeigt absolute sowie relative Häufigkeiten der Probandinnen mit auffälliger Belastung im Distress-Thermometer (DT-Wert ≥ 5) über die verschiedenen Messzeiträume (6, 9 und 12 Monate), wobei wiederum die vier Aktivitätsgruppen („NCHT, Stagnation/Rückgang“ bzw. „NCHT, Steigerung“ und „CHT, Stagnation/Rückgang“ bzw. „CHT, Steigerung“) unterschieden werden (s. Tabelle 8). Während der (absolute und relative) Anteil auffällig belasteter Chemotherapie-Patientinnen (in beiden Aktivitätsgruppen) über die drei Messzeiträume gesehen kontinuierlich abnimmt, zeigt sich innerhalb der Gruppe NCHT nach 9 Monaten eine erkennbare Zunahme auffällig belasteter Probandinnen im Vergleich zu nach 6 Monaten. Die Veränderung der Zahl der Probandinnen mit auffälliger Belastung im DT-Thermometer im Vergleich der Messzeitpunkte wird anhand des McNemar-Tests auf Signifikanz geprüft. Der Trend hinsichtlich einer Zunahme einer auffälligen Belastung ist innerhalb der Gruppe NCHT nach 9 Monaten im Vergleich zu nach 6 Monaten signifikant ($p1 = 0,039$). Dagegen zeigt sich für die Veränderung der Zahl auffällig belasteter NCHT-Probandinnen von 6 zu nach 12 Monaten kein signifikantes Ergebnis ($p3 = 0,227$). Ebenso lassen sich für die CHT-Probandinnen hinsichtlich der Veränderung der Belastung in der Zeit nach 6 Monaten zu nach 9 Monaten ($p2 = 0,332$) bzw. nach 12 Monaten ($p4 = 0,076$) keine signifikanten Ergebnisse berechnen.

3.7.3 Übersicht: Belastung über Studienjahr

Messung	Belastung DT-Thermometer		NCHT			CHT		
			Gesamt	Stagnation/ Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität	Gesamt	Stagnation/ Rückgang Aktivität	Steigerung Aktivität
Nach 6 Monaten	Anzahl (N)	Gesamt	35	15	20	53	27	26
		Fehlend	2	2	0	1	1	0
	DT-Wert ≥ 5	Anzahl (A)	12	4	8	33	18	15
		Anteil	34,3%	26,7%	40,0%	62,3%	66,7%	57,7%
	Mittelwert (M)		4,46	4,60	4,35	5,32	5,30	5,35
	Median (Md)		4,00	4,00	4,00	5,00	5,00	5,00
	Std.-Abweichung (SD)		2,43	2,80	2,18	2,32	2,28	2,40
	1. Quartil (Q1)		3,00	3,00	2,25	3,00	3,00	3,00
	2. Quartil (Q2)		6,00	7,00	6,00	7,00	7,00	7,25
	Quartilsabstand (IQA)		3,00	4,00	3,75	4,00	4,00	4,25
	Spannweite (S)		9	9	7	9	8	9
	Minimum (Min)		1	1	2	1	1	1
	Maximum (Max)		10	10	9	10	9	10
Nach 9 Monaten	Anzahl (N)	Gesamt	36	20	16	52	24	28
		Fehlend	1	0	1	2	0	2
	DT-Wert ≥ 5	Anzahl (A)	21	11	10	27	14	13
		Anteil	58,3%	55,0%	62,5%	51,9%	58,3%	46,4%
	Mittelwert (M)		5,08	5,10	5,06	4,50	4,67	4,36
	Median (Md)		5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	3,50
	Std.-Abweichung (SD)		2,45	2,59	2,35	2,57	2,51	2,66
	1. Quartil (Q1)		3,00	3,00	3,25	2,00	2,00	2,00
	2. Quartil (Q2)		7,00	7,00	6,75	7,00	6,75	7,00
	Quartilsabstand (IQA)		4,00	4,00	3,50	5,00	4,75	5,00
	Spannweite (S)		9	9	9	8	8	8
	Minimum (Min)		1	1	1	1	1	1
	Maximum (Max)		10	10	10	9	9	9
Nach 12 Monaten	Anzahl (N)	Gesamt	36	20	16	51	19	32
		Fehlend	1	0	1	3	1	2
	DT-Wert ≥ 5	Anzahl (A)	17	9	8	21	10	11
		Anteil	47,2%	45,0%	50,0%	41,2%	52,6%	34,4%
	Mittelwert (M)		5,08	5,20	4,94	4,14	4,74	3,78
	Median (Md)		4,00	4,00	4,50	4,00	5,00	3,00
	Std.-Abweichung (SD)		2,68	2,75	2,67	2,44	2,26	2,51
	1. Quartil (Q1)		3,00	3,00	3,00	2,00	3,00	2,00
	2. Quartil (Q2)		7,75	8,00	7,00	6,00	6,00	5,75
	Quartilsabstand (IQA)		4,75	5,00	4,00	4,00	3,00	3,75
	Spannweite (S)		9	8	9	8	8	7
	Minimum (Min)		1	2	1	1	1	1
	Maximum (Max)		10	10	10	9	9	8

Tabelle 8: Übersicht Belastung im Distress-Thermometer

3.8 Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho

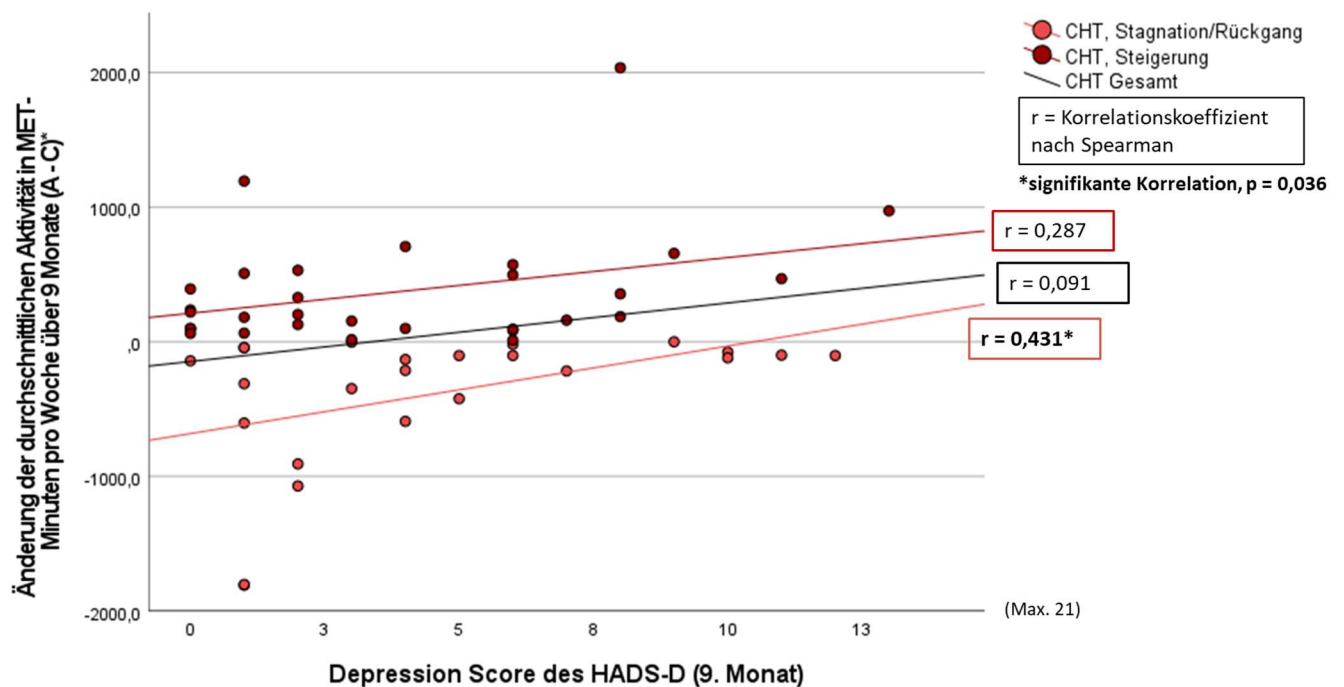
3.8.1 Korrelation von körperlicher Aktivität und Depression

Korrelation nach Spearman-Rho Aktivitätsänderung ^a – Depression Score ^b									
Δ Aktivität ^a	Erhebung Depression	Statistik		NCHT			CHT		
				Gesamt	Stagnation/ Rückgang	Steigerung	Gesamt	Stagnation/ Rückgang	Steigerung
A - B	6. Monat	N		37	17	20	54	28	26
		r		-0,196	-0,241	-0,211	0,130	0,044	0,185
		p		0,245	0,352	0,372	0,347	0,826	0,366
		95%	Unterer	-0,497	-0,655	-0,607	-0,150	-0,345	-0,230
		KI	Oberer	0,146	0,286	0,269	0,392	0,420	0,543
A - C	9. Monat	N		37	20	17	54	24	30
		r		-0,181	-0,125	-0,299	0,091	0,431	0,287
		p		0,284	0,600	0,243	0,511	0,036*	0,125
		95%	Unterer	-0,485	-0,548	-0,690	-0,189	0,020	-0,093
		KI	Oberer	0,162	0,349	0,227	0,358	0,717	0,594
A - D	12. Monat	N		37	20	17	54	20	34
		r		-0,384	-0,160	-0,259	0,025	0,358	0,001
		p		0,019*	0,500	0,315	0,859	0,122	0,996
		95%	Unterer	-0,635	-0,572	-0,667	-0,252	-0,115	-0,347
		KI	Oberer	-0,058	0,317	0,267	0,298	0,698	0,348
a. Berechnung der Aktivitätsänderung mittels Differenz der durchschnittlichen Trainingsaktivität pro Woche der Zeiträume (A: Monat 0-3; B: Monat 3-6; C: Monat 6-9; D: Monat 9-12)									
b. Depression Score des HADS-D									
N = Fallzahl									
r = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho									
p = Signifikanz									
KI = Konfidenzintervall									
*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001									

Tabelle 9: Korrelation von Aktivitätsänderung und Depression

Tabelle 9 gibt eine Übersicht der Ergebnisse der Korrelationsanalysen von Aktivitätsänderung und Depression, wobei jeweils die vier bekannten Aktivitätsgruppen innerhalb der verschiedenen Messzeiträume (6, 9 und 12 Monate) verglichen werden. Für jede Gruppe ist die gültige Fallzahl (N), der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho (r), die Signifikanz (p) sowie die unteren und oberen 95%-Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Signifikante Korrelationen ergeben sich für die Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten sowie für die Gruppe „NCHT, Gesamt“ nach 12 Monaten, wobei diese nachfolgend grafisch anhand von Streudiagrammen dargestellt sind.

3.8.1.1 Aktivitätsänderung und Depression nach 9 Monaten (Gruppe CHT)



*Aktivitätsänderung (A – C): Differenz der Durchschnittlichen Aktivität pro Woche der Messzeiträume A (Monat 0-3) und C (Monat 6-9)

Abbildung 13: Aktivitätsänderung und Depression nach 9 Monaten (Gruppe CHT)

Im obigen Streudiagramm (Abbildung 15) ist die Korrelation von Aktivitätsänderung und dem jeweiligen Depression Score der Probandinnen dargestellt, wobei die Datensätze der Gruppen „CHT, Stagnation/Rückgang“, „CHT, Steigerung“ sowie „CHT, Gesamt“ verglichen werden. Dem HADS-D Depression Score zum Messzeitpunkt nach 9 Monaten (X-Achse) steht die Änderung der durchschnittlichen Trainingsaktivität in MET-Minuten pro Woche über die ersten 9 Monate des Studienjahres (Y-Achse) gegenüber. In Ergänzung zu den jeweiligen Punktwolken der Gruppen sind die entsprechenden linearen Anpassungsgeraden inklusive der berechneten Korrelationskoeffizienten (nach Spearman-Rho) dargestellt. Während der Korrelationskoeffizient für alle oben dargestellten Gruppen positiv ist, ergibt sich lediglich für die Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ ($N = 24$) eine signifikante Korrelation ($r = 0,431$; $p = 0,036$). Die positive Korrelation der drei Gruppen suggeriert, dass die Chemotherapie-Patientinnen der Studie bei größerer (positiverer) Aktivitätsänderung höhere Werte im Depression Score des HADS aufweisen, während eine geringere (negativere Werte) Aktivitätsänderung mit niedrigeren Depressionswerten des HADS-D korrelieren.

3.8.1.2 Aktivitätsänderung und Depression nach 12 Monaten (Gruppe NCHT)

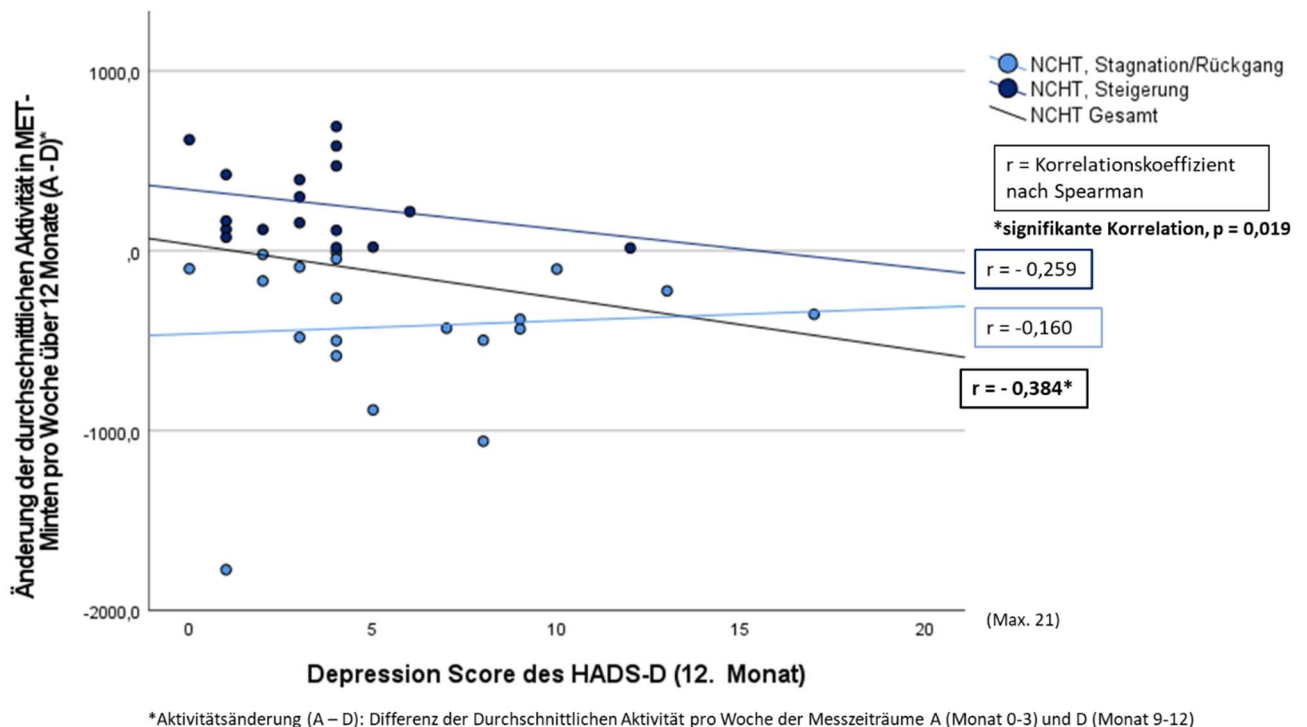


Abbildung 14: Aktivitätsänderung und Depression nach 12 Monaten (Gruppe: NCHT)

Das obige Streudiagramm (Abb.16) zeigt die Korrelation von Aktivitätsänderung und Depression, wobei in diesem Diagramm nun der Zeitraum nach 12 Monaten für die drei Gruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“ und „NCHT, Gesamt“ dargestellt ist. Während auf der X-Achse des Diagramms der HADS-D Depression Score zum Messzeitpunkt nach 12 Monaten angegeben wird, zeigt die Y-Achse die Änderung der durchschnittlichen Trainingsaktivität in MET-Minuten pro Woche über die gesamte Dauer des Studienjahres (12 Monate). Erneut sind die linearen Anpassungsgeraden sowie die berechneten Korrelationskoeffizienten (nach Spearman-Rho) dargestellt, wobei ergänzende statistische Angaben in Tabelle 9 nachvollzogen werden können. Im Gegensatz zu den positiven Korrelationen unter den CHT-Probandinnen (s. Abb.15) fallen im obigen Streudiagramm (Abb.16) für die NCHT-Probandinnen in allen Gruppen negative Korrelationskoeffizienten auf. Die negative Korrelation suggeriert, dass die Probandinnen der betrachteten Gruppen bei größerer (positiverer) Aktivitätsänderung niedrigere Werte im Depression Score des HADS aufweisen, während geringere (negativere Werte) Aktivitätsänderungen mit höheren Depressionswerten des HADS-D korrelieren. Für die Gruppe „NCHT, Gesamt“ (N=37) ergibt sich ein negativer Korrelationskoeffizient von $r = -0,384$, welcher auf dem 0,05 Niveau signifikant ist ($p = 0,019$). Es sollte berücksichtigt werden, dass die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho relativ robust gegen Ausreißer ist, da nicht absolute Werte der Variablen, sondern die entsprechenden Ränge miteinander korreliert werden. Die

entsprechenden Anpassungslinien bilden hingegen den linearen Zusammenhang ab, wobei sich die Gerade an die Punkte des Diagramms (also die absoluten Werte der Variablen) anpasst. Damit fallen potentielle Ausreißer stärker ins Gewicht, sodass die Steigung der Anpassungsgeraden zwar überwiegend aber nicht in jedem Fall mit dem Korrelationskoeffizient übereinstimmt: So steigt beispielsweise die Gerade für die Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“, obwohl der Korrelationskoeffizient nach Spearman negativ ist. Die Korrelation sollte also stets anhand des berechneten Korrelationskoeffizienten beurteilt werden.

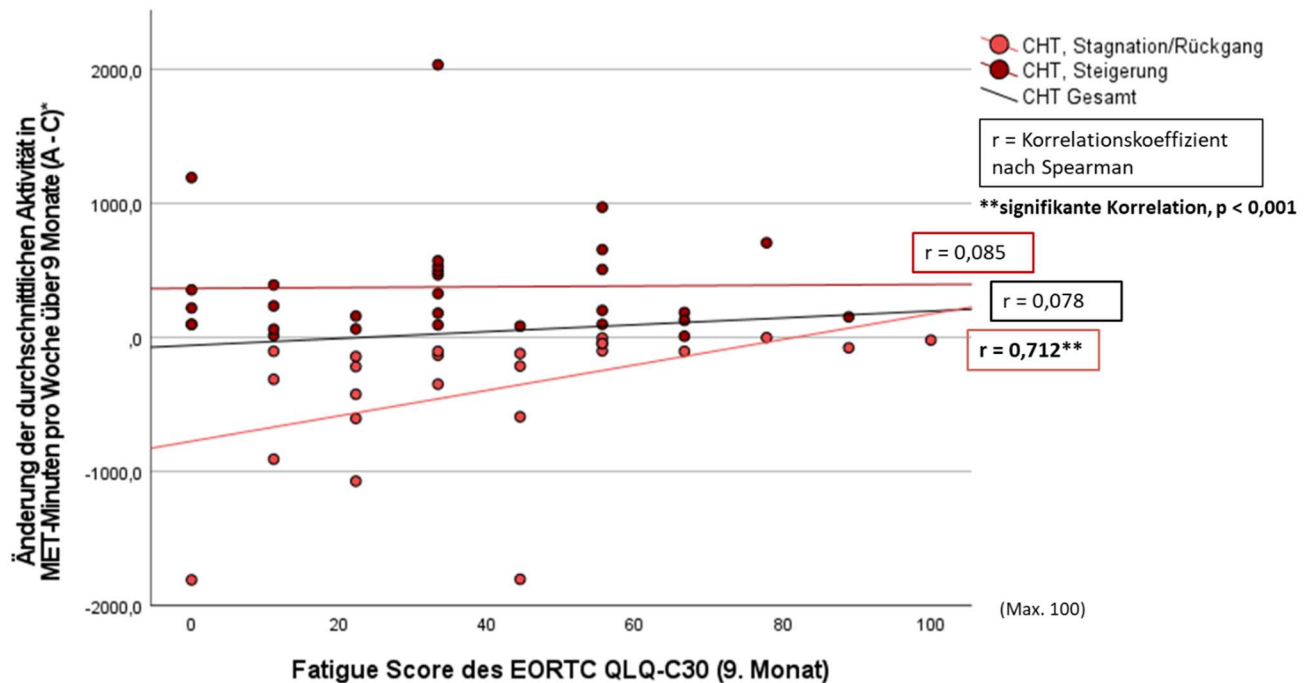
3.8.2 Korrelation von körperlicher Aktivität und Fatigue

Korrelation nach Spearman-Rho Aktivitätsänderung ^a – Fatigue ^b									
Δ Aktivität ^a	Erhebung Fatigue	Statistik		NCHT			CHT		
				Gesamt	Stagnation/ Rückgang	Steigerung	Gesamt	Stagnation/ Rückgang	Steigerung
A - B	6. Monat	N		37	17	20	54	28	26
		r		-0,137	0,030	0,060	-0,148	0,098	-0,082
		P		0,420	0,910	0,803	0,286	0,620	0,692
		95%	Unterer	-0,449	-0,470	-0,405	-0,406	-0,296	-0,464
		KI	Oberer	0,206	0,515	0,500	0,133	0,463	0,327
A - C	9. Monat	N		37	20	17	54	24	30
		r		0,001	-0,266	0,245	0,078	0,712	0,085
		p		0,996	0,256	0,343	0,577	<0,001***	0,655
		95%	Unterer	-0,332	-0,642	-0,281	-0,202	0,423	-0,294
		KI	Oberer	0,334	0,213	0,658	0,346	0,870	0,441
A - D	12. Monat	N		37	20	17	54	20	34
		r		-0,146	0,049	-0,512	-0,181	0,132	0,044
		p		0,388	0,839	0,036*	0,191	0,579	0,805
		95%	Unterer	-0,457	-0,414	-0,802	-0,434	-0,342	-0,308
		KI	Oberer	0,196	0,491	-0,026	0,100	0,553	0,385
a. Berechnung der Aktivitätsänderung mittels Differenz der durchschnittlichen Trainingsaktivität pro Woche der Zeiträume (A: Monat 0-3; B: Monat 3-6; C: Monat 6-9; D: Monat 9-12)									
b. Fatigue Score des EORTC QLQ-C30									
N = Fallzahl									
r = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho									
p = Signifikanz									
KI = Konfidenzintervall									
*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001									

Tabelle 10: Korrelation von Aktivitätsänderung und Fatigue

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalysen von Aktivitätsänderung und Fatigue, wobei jeweils die vier Aktivitätsgruppen über die verschiedenen Messzeiträume (6, 9 und 12 Monate) dargestellt sind. Für jede Gruppe ist identisch zu Tabelle 9 die Fallzahl (N), der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho (r), die Signifikanz (p) sowie die unteren und oberen 95%-Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Signifikante Korrelationen ergeben sich für die Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten sowie für die Gruppe „NCHT, Gesamt“ nach 12 Monaten, wobei eine graphische Darstellung dieser Korrelationen anhand von Streudiagrammen im Folgenden aufgeführt wird.

3.8.2.1 Aktivitätsänderung und Fatigue nach 9 Monaten (Gruppe CHT)



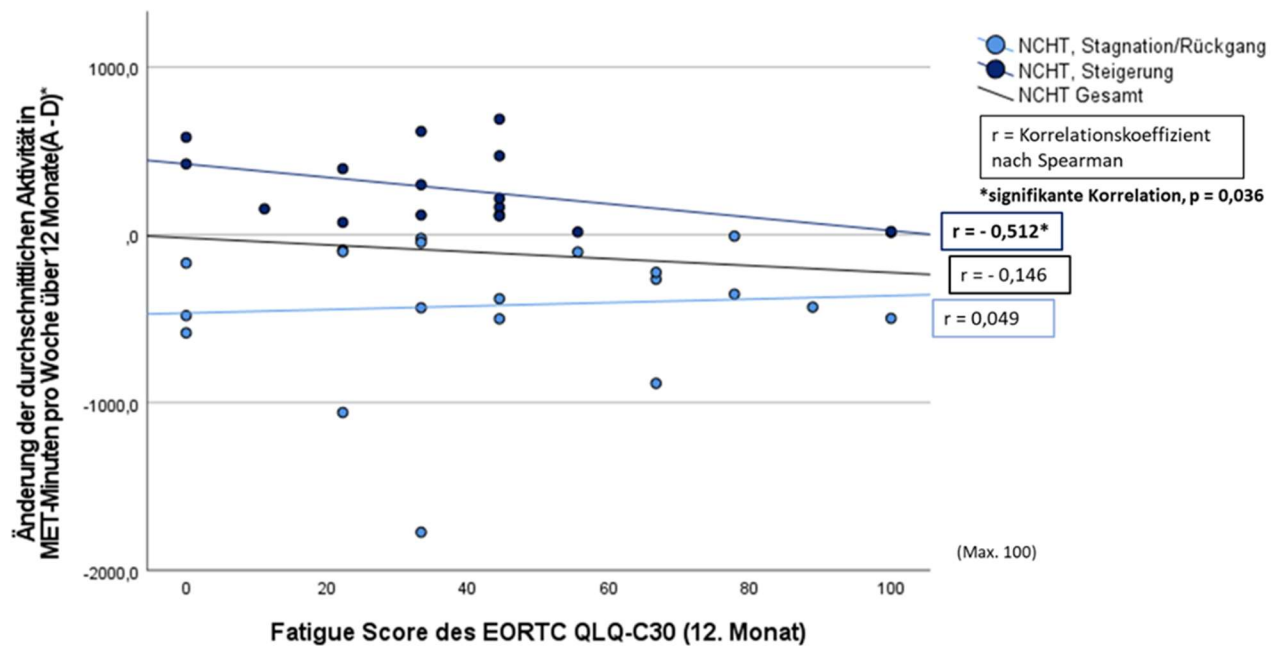
*Aktivitätsänderung (A – C): Differenz der Durchschnittlichen Aktivität pro Woche der Messzeiträume A (Monat 0-3) und C (Monat 6-9)

Abbildung 15: Aktivitätsänderung und Fatigue nach 9 Monaten (Gruppe CHT)

Abbildung 17 stellt die Korrelation von Aktivitätsänderung und Fatigue mittels Streudiagramm dar, während die Gruppen „CHT, Stagnation/Rückgang“, „CHT, Steigerung“ sowie „CHT, Gesamt“ verglichen werden. Dabei wird der ermittelte Fatigue Score zum Messzeitpunkt nach 9 Monaten (X-Achse) gegen die Änderung der durchschnittlichen Trainingsaktivität in MET-Minuten pro Woche über die ersten 9 Monate des Studienjahres (Y-Achse) aufgetragen. Während der Korrelationskoeffizient für alle oben dargestellten Gruppen positiv ist, ergibt sich lediglich für die Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ (N=24) eine signifikante Korrelation ($r = 0,712$; $p < 0,001$). Für die Probandinnen dieser Gruppe gilt, dass ein hoher Aktivitätsrückgang mit einem niedrigen Fatigue Score signifikant korreliert und umgekehrt.

Allgemein bedeutet die jeweils positive errechnete Korrelation der drei Gruppen, dass die Chemotherapie-Patientinnen der Studie bei stärker positiver Aktivitätsänderung höhere Werte im Fatigue Score aufweisen, während stärker negative Aktivitätsänderungen mit niedrigeren Werten der Fatigue-Skala des EORTC-QLQ C30 korrelieren. Da die Korrelationskoeffizienten für die Gruppen „CHT, Steigerung“ sowie „CHT, Gesamt“ Werte nahe Null annehmen, zeigen sich bei diesen aber insgesamt sehr schwache Korrelationen von Aktivitätsänderung und Fatigue.

3.8.2.2 Aktivitätsänderung und Fatigue nach 12 Monaten (Gruppe NCHT)



*Aktivitätsänderung (A – D): Differenz der Durchschnittlichen Aktivität pro Woche der Messzeiträume A (Monat 0-3) und D (Monat 9-12)

Abbildung 16: Aktivitätsänderung und Fatigue nach 12 Monaten (Gruppe: NCHT)

Das obige Streudiagramm (Abb.18) zeigt die Korrelation von Aktivitätsänderung und Fatigue, wobei der Zeitraum nach 12 Monaten für die drei Gruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“ und „NCHT, Gesamt“ dargestellt ist. Der Fatigue Score des EORTC QLQ-C30 nach 12 Monaten (X-Achse) ist gegen die Änderung der durchschnittlichen Trainingsaktivität in MET-Minuten pro Woche über 12 Monate (Y-Achse) aufgetragen. Erneut sind die linearen Anpassungsgeraden sowie die berechneten Korrelationskoeffizienten (nach Spearman-Rho) dargestellt, wobei ergänzende statistische Angaben in Tabelle 10 nachvollzogen werden können. Während sich für die Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ eine schwach positive Korrelation zeigt, weisen die beiden Gruppen „NCHT, Gesamt“ und „NCHT, Steigerung“ negative Korrelationskoeffizienten auf. Für die Probandinnen dieser beiden letztgenannten Gruppen gilt folglich, dass eine stärker positive Aktivitätsänderung mit einem niedrigeren Fatigue-Score korreliert und umgekehrt. Diese Korrelation erreicht innerhalb der Gruppe „NCHT, Steigerung“ (N=17) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,512$ das Signifikanz-Niveau von 0,05 ($p = 0,036$). Hinsichtlich der schwach positiven Korrelation innerhalb der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ gilt, dass Probandinnen mit weniger Aktivitätsrückgang höhere Werte der Fatigue-Skala zeigen.

3.8.3 Korrelation von körperlicher Aktivität und Distress

Korrelation nach Spearman-Rho Aktivitätsänderung ^a – Distress ^b								
Δ Aktivität ^a	Erhebung Distress	Statistik		NCHT			CHT	
				Gesamt	Stagnation/ Rückgang	Steigerung	Gesamt	Stagnation/ Rückgang
A – B	6. Monat	N		35	15	20	53	27
		r		-0,055	0,197	-0,182	0,100	0,447
		p		0,755	0,480	0,442	0,475	0,019*
		95% KI	Unterer	-0,390	-0,365	-0,587	-0,183	0,069
		Oberer		0,293	0,654	0,296	0,368	0,713
A – C	9. Monat	N		36	20	16	52	24
		r		-0,213	-0,495	-0,304	0,144	0,679
		p		0,212	0,026*	0,253	0,307	<0,001***
		95% KI	Unterer	-0,514	-0,775	-0,703	-0,142	0,369
		Oberer		0,134	-0,054	0,241	0,408	0,853
A – D	12. Monat	N		36	20	16	51	19
		r		-0,186	-0,300	-0,283	-0,327	0,215
		p		0,278	0,198	0,289	0,019*	0,376
		95% KI	Unterer	-0,493	-0,664	-0,691	-0,559	-0,278
		Oberer		0,162	0,178	0,263	-0,048	0,619

a. Berechnung der Aktivitätsänderung mittels Differenz der durchschnittlichen Trainingsaktivität pro Woche der Zeiträume (A: Monat 0-3; B: Monat 3-6; C: Monat 6-9; D: Monat 9-12)

b. Belastungsskala des Distress-Thermometers

N = Gültige Anzahl

r = Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho

p = Signifikanz

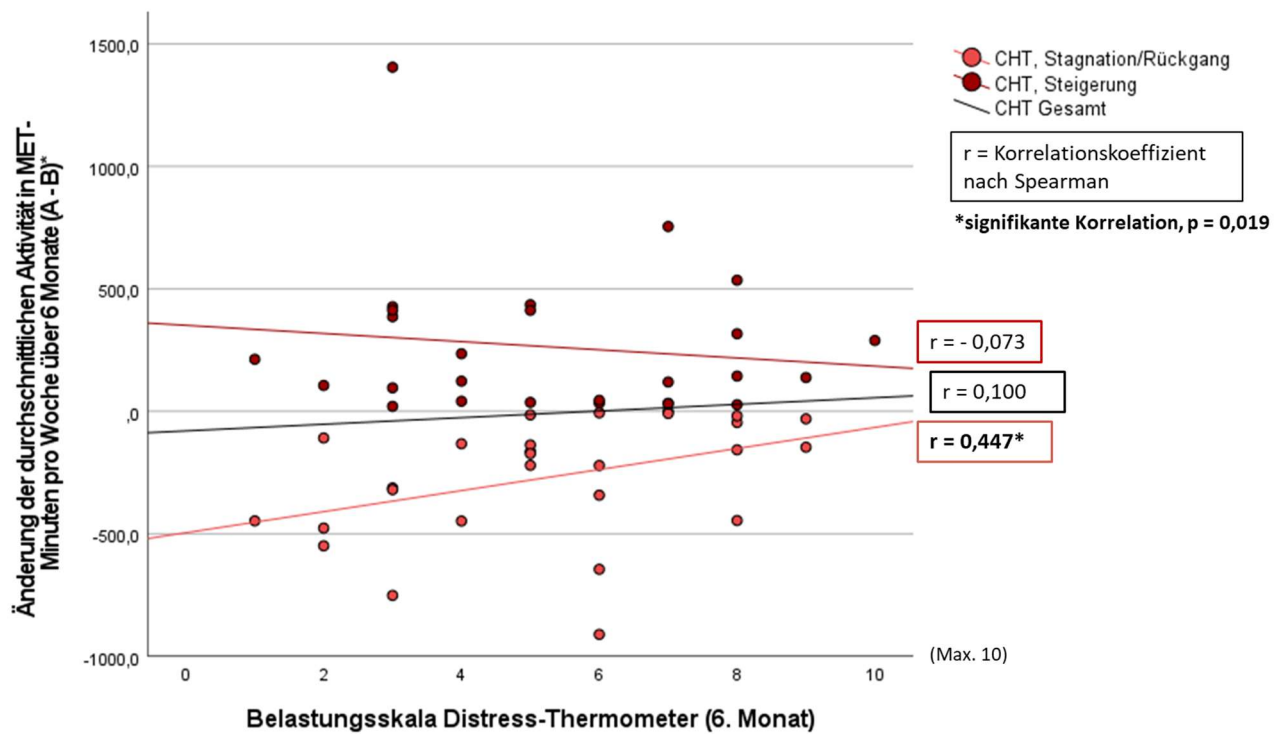
KI = Konfidenzintervall

***p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001**

Tabelle 11: Korrelation von Aktivitätsänderung und Distress

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen von Aktivitätsänderung und Distress für die vier Aktivitätsgruppen über die verschiedenen Messzeiträume (6, 9 und 12 Monate) dargestellt. Für jede Gruppe ist die Fallzahl (N), der Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho (r), die Signifikanz (p) sowie die unteren und oberen 95%-Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Signifikante Korrelationen ergeben sich für die Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 6 sowie nach 9 Monaten, zudem für die Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten, ebenso für die Gruppe „CHT, Gesamt“ sowie „CHT, Steigerung“ nach 12 Monaten. Eine graphische Darstellung dieser signifikanten Korrelationen soll mittels folgender Streudiagramme erfolgen.

3.8.3.1 Aktivitätsänderung und Distress nach 6 Monaten (Gruppe CHT)

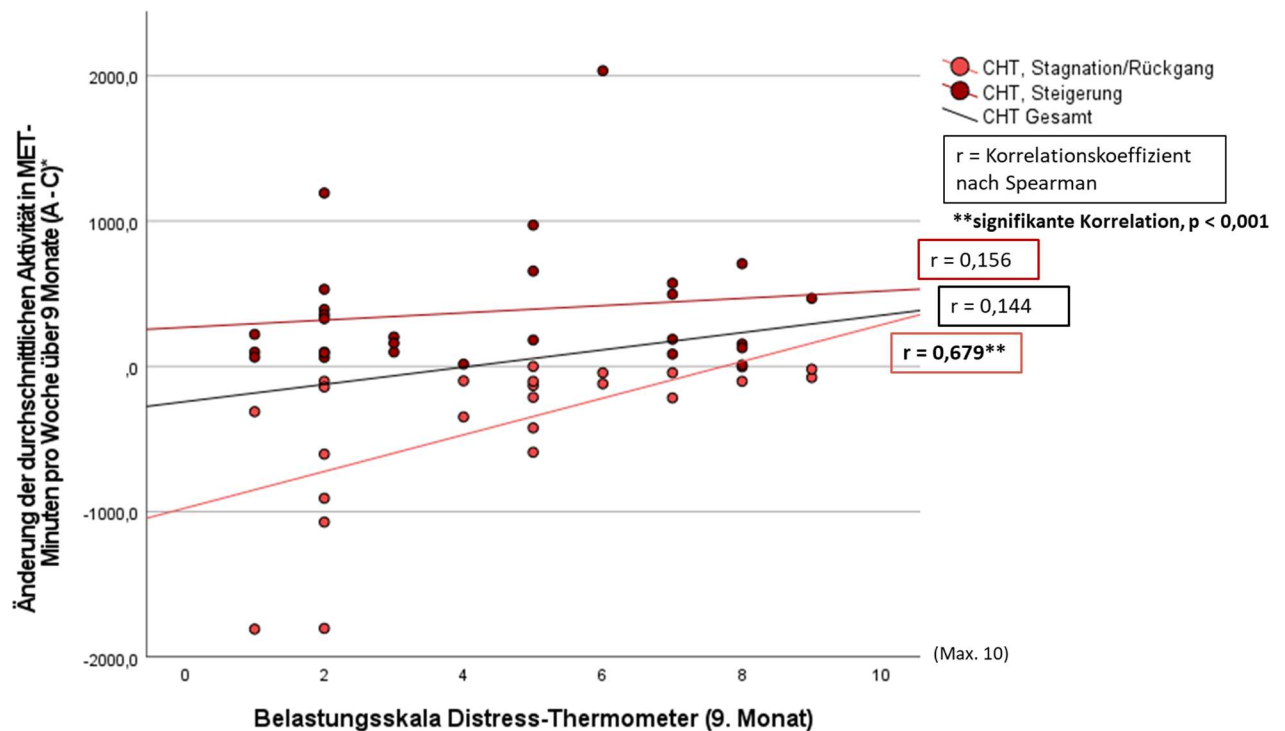


*Aktivitätsänderung (A – B): Differenz der Durchschnittlichen Aktivität pro Woche der Messzeiträume A (Monat 0-3) und B (Monat 3-6)

Abbildung 17: Aktivitätsänderung und Distress nach 6 Monaten (Gruppe: CHT)

Obiges Streudiagramm (Abbildung 19) stellt die Korrelation von Aktivitätsänderung und empfundener Belastung innerhalb der Gruppen „CHT, Stagnation/Rückgang“, „CHT, Steigerung“ sowie „CHT, Gesamt“ graphisch dar. Der Belastungsskala des Distress-Thermometers zum Messzeitpunkt nach 6 Monaten (X-Achse) steht die Änderung der durchschnittlichen Aktivität in MET-Minuten pro Woche über die ersten 6 Monate des Studienjahres (Y-Achse) gegenüber. Innerhalb der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ (N=27) liegt eine signifikante Korrelation ($r = 0,447$; $p = 0,019$) vor, wobei der positive Korrelationskoeffizient suggeriert, dass ein starker Rückgang der Aktivität mit geringerer Belastung assoziiert ist.

3.8.3.2 Aktivitätsänderung und Distress nach 9 Monaten (Gruppe CHT)

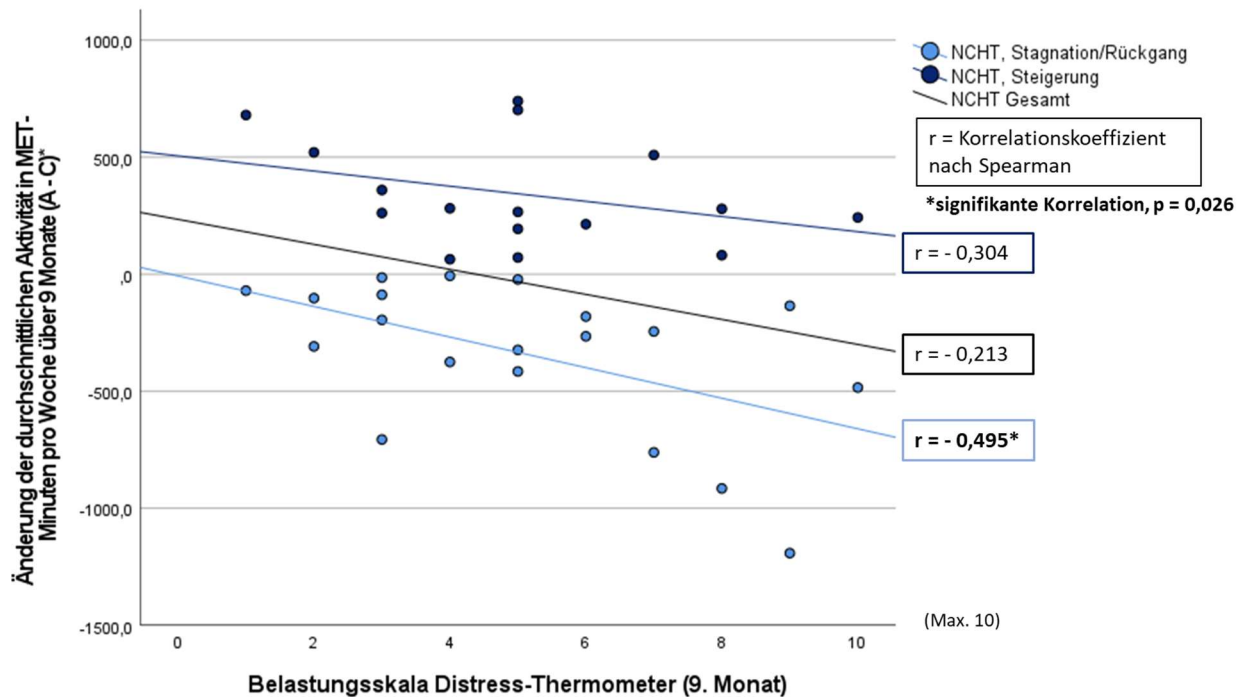


*Aktivitätsänderung (A - C): Differenz der Durchschnittlichen Aktivität pro Woche der Messzeiträume A (Monat 0-3) und C (Monat 6-9)

Abbildung 18: Aktivitätsänderung und Distress nach 9 Monaten (Gruppe: CHT)

Abbildung 20 zeigt die Korrelation von Aktivitätsänderung und empfundener Belastung innerhalb der Gruppen „CHT, Stagnation/Rückgang“, „CHT, Steigerung“ sowie „CHT, Gesamt“ anhand eines Streudiagramms. Der Belastungsskala des Distress-Thermometers zum Messzeitpunkt nach 9 Monaten (X-Achse) steht die Änderung der durchschnittlichen Aktivität in MET-Minuten pro Woche über die ersten 9 Monate des Studienjahres (Y-Achse) gegenüber. Die positive Korrelation aller drei Gruppen suggeriert, dass eine stärkere Aktivitätssteigerung mit größerer Belastung assoziiert ist und umgekehrt. Innerhalb der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ (N=24) wird das Signifikanzniveau von 0,01 erreicht ($r = 0,679$; $p < 0,001$).

3.8.3.3 Aktivitätsänderung und Distress nach 9 Monaten (Gruppe NCHT)

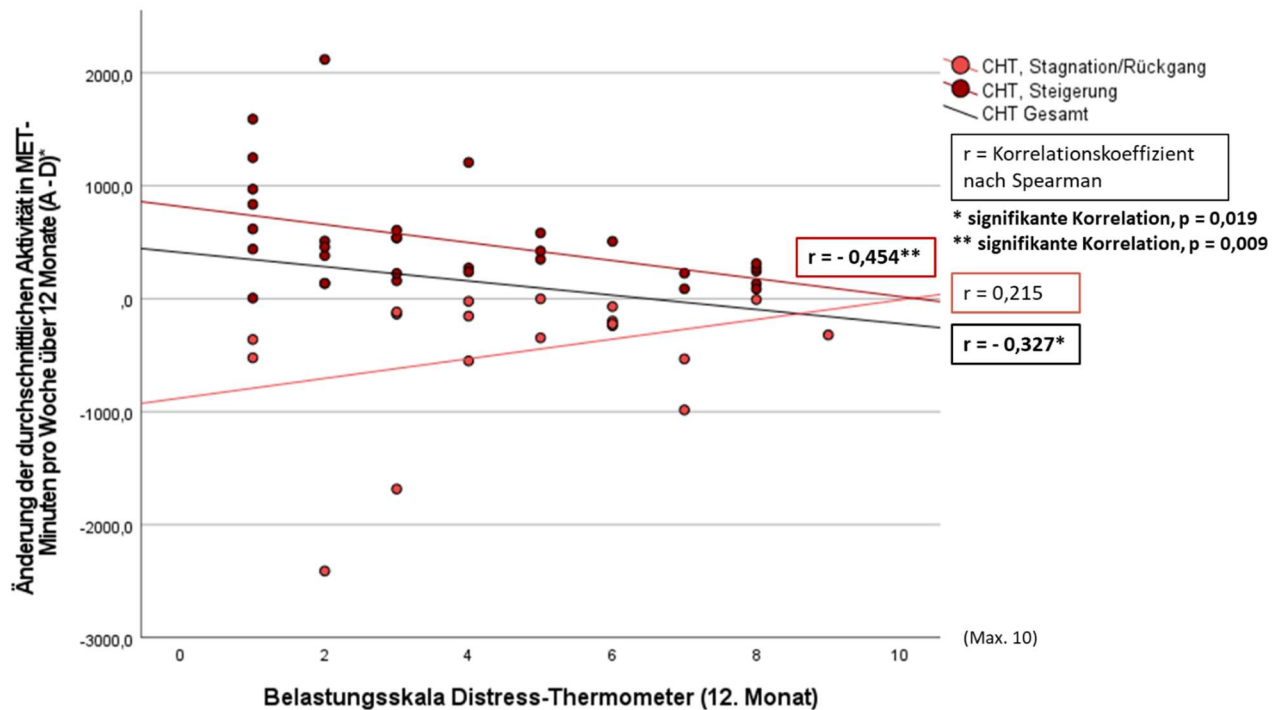


*Aktivitätsänderung (A – C): Differenz der Durchschnittlichen Aktivität pro Woche der Messzeiträume A (Monat 0-3) und C (Monat 6-9)

Abbildung 19: Aktivitätsänderung und Distress nach 9 Monaten (Gruppe: NCHT)

Abbildung 21 zeigt das entsprechende Streudiagramm zur Korrelation von Aktivitätsänderung und empfundener Belastung für die Gruppen „NCHT, Stagnation/Rückgang“, „NCHT, Steigerung“ sowie für „NCHT, Gesamt“. Der Belastungsskala des Distress-Thermometers zum Messzeitpunkt nach 9 Monaten (X-Achse) wird die Änderung der durchschnittlichen Aktivität in MET-Minuten pro Woche über die ersten 9 Monate des Studienjahres (Y-Achse) gegenübergestellt. Für alle Probandinnen der Gruppe NCHT ergeben sich negative Korrelationen, sodass eine größere Aktivitätssteigerung mit geringerer Belastung im Distress-Thermometer korreliert. Eine signifikant negative Korrelation ergibt sich dabei für die Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ ($N = 20$) ($r = -0,495$; $p = 0,026$).

3.8.3.4 Aktivitätsänderung und Distress nach 12 Monaten (Gruppe CHT)



*Aktivitätsänderung (A – D): Differenz der Durchschnittlichen Aktivität pro Woche der Messzeiträume A (Monat 0-3) und D (Monat 9-12)

Abbildung 20: Aktivitätsänderung und Distress nach 12 Monaten (Gruppe CHT)

Obiges Streudiagramm (Abb.22) stellt die Korrelation von Aktivitätsänderung und empfundener Belastung für die Gruppen „CHT, Stagnation/Rückgang“, „CHT, Steigerung“ sowie für „CHT, Gesamt“ dar. Der Belastungsskala des Distress-Thermometers zum Messzeitpunkt nach 12 Monaten (X-Achse) wird die Änderung der durchschnittlichen Aktivität in MET-Minuten pro Woche über 12 Monate des Studienjahres (Y-Achse) gegenübergestellt. Die beiden Gruppen „CHT, Steigerung“ ($N = 32$; $r = -0,454$; $p = 0,019$) und „CHT, Gesamt“ ($N = 51$; $r = -0,327$; $p = 0,009$) zeigen signifikante Korrelationen mit jeweils negativen Korrelationskoeffizienten, sodass eine größere Aktivitätssteigerung mit einer geringeren Belastung im Distress-Thermometer korreliert und umgekehrt.

4 Diskussion

4.1 Durchschnittliche Trainingsaktivität und Aktivitätsänderung über Studienjahr

Hinsichtlich der durchschnittlichen Trainingsaktivität der Probandinnen der Begyn-Studie während des Studienjahres (s. Abb. 5) erreicht der überwiegende Teil (68,2% nach jeweils 3, 6 sowie 9 Monaten und 73,7 % nach 12 Monaten) (s. Tabelle 4) den empfohlenen Aktivitätsbereich von 500-1000 MET-Minuten pro Woche gemäß den Empfehlungen der amerikanischen Leitlinien [181]. Damit scheinen die Probandinnen der Begyn-Studie trotz Tumorerkrankung die durchschnittliche körperliche Aktivität der europäischen Bevölkerung zu übersteigen, welche laut Umfrage zu einem erheblichen Anteil sportlich inaktiv ist [54]. Einer Befragung des RKI zufolge üben lediglich insgesamt 42,6% aller Frauen in Deutschland aerobe körperliche Aktivität von mindestens 150 Minuten pro Woche aus [150]. Gründe für das verhältnismäßige hohe Aktivitätsniveau der Begyn Teilnehmerinnen könnten beispielsweise das ausgewählte Patientenkollektiv im Rahmen der Teilnehmerrekrutierung sein. So wurden im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien beispielsweise Patientinnen selektiert, welche körperlich im Stande waren, die Laufbandmessung durchzuführen, während immobile Patientinnen nicht eingeschlossen wurden. Ebenso wurden Patientinnen mit weit fortgeschrittenem Tumor bzw. Fernmetastasierung oder einer Lebenserwartung unter einem Jahr nicht in die Studie eingeschlossen. Darüber hinaus haben sich die Patientinnen freiwillig für die Teilnahme an einer Sportstudie bereit erklärt, sodass den Teilnehmerinnen sicherlich ein gewisses Maß an Eigenmotivation zu Sport und Gesundheitsbewusstsein zugesprochen werden kann.

Hinsichtlich der durchschnittlichen Trainingsaktivität fällt über die verschiedenen Zeiträume (s. Abb. 6) eine gegenläufige Entwicklung im Vergleich der Gruppen CHT und NCHT auf: Während die Chemotherapie-Patientinnen nach 12 Monaten die Trainingsaktivität signifikant gesteigert haben (Md: 681,4 MET-Min/Woche nach 3 Monaten; Md: 902,7 MET-Min/Woche nach 12 Monaten; $p=0,018$), nimmt die Aktivität bei den NCHT-Probandinnen hingegen nicht-signifikant ab (Md: 897,6 MET-Min/Woche nach 3 Monaten; Md: 837,2 MET-Min/Woche nach 12 Monaten; $p=0,354$). Neben der diskrepanten Entwicklung der Trainingsaktivität zwischen den beiden Gruppen nimmt auch der absolute sowie relative Anteil der Probandinnen mit Aktivitätssteigerung in der Gruppe CHT zu (48,1 % ($A=26$) nach 6 Monaten und 63,0 % ($A=34$) nach 12 Monaten). Innerhalb der Gruppe NCHT hingegen nimmt der absolute sowie relative Anteil der Probandinnen mit Aktivitätssteigerung von 54,1% ($A=20$) nach 6 Monaten auf 45,9 % ($A=17$) nach 12 Monaten ab (s. Abb. 8).

Gründe für diese gegenläufige Aktivitätsentwicklung zwischen CHT und NCHT-Probandinnen können vielfältig sein: Die Entwicklung der Trainingsaktivität der NCHT-Probandinnen entspricht eher den Ergebnissen zurückliegender Studien zur Aktivität bei Brustkrebspatientinnen. So zeigte sich in den überwiegenden Fällen ein geringeres Aktivitätsniveau in verschiedenen Abständen nach der Diagnose

als vor der Diagnose [45];[7];[146]. Es sollte jedoch betont werden, dass innerhalb dieser Dissertation ausschließlich die Trainingsaktivität der Probandinnen betrachtet wird, sodass keine Aussage über die Entwicklung der Gesamtaktivität innerhalb der Gruppen NCHT und CHT gemacht werden kann. In einer multizentrischen Kohortenstudie mit 812 Brustkrebspatientinnen konnte eine stärkere Abnahme der Aktivität bei Patientinnen beobachtet werden, die eine Chemotherapie erhielten [95]. Bemerkenswerterweise konnte aber im Rahmen der Begyn-Studie ein Großteil der Chemotherapie-Patientinnen die Trainingsaktivität während und nach der brustkrebspezifischen Therapie aufrechterhalten, wenn nicht sogar steigern (s. Abb. 6). Dabei kann die Leistungssteigerung der Chemotherapie-Patientinnen unter onkologischer Therapie durch verschiedene Faktoren erklärt werden: Aufgrund des durchschnittlich geringfügig jüngeren Alters der Chemotherapie-Patientinnen verglichen mit der Gruppe NCHT (s. Tabelle 2), könnte unter anderem eine höhere Leistungsfähigkeit sowie ein gesteigertes Belastungspotential resultieren. Unter Betrachtung der Tumorhistologie der Probandinnen (s. Kapitel 5.2) innerhalb der Gruppe CHT zeigen sich anteilmäßig ungünstigere Prognosefaktoren (z.B. schlecht differenziertes Tumorstadium (G3), bei gleichzeitig hoch vorliegenden Proliferationsindex (Ki67 > 25 %) etc.) verglichen mit der Gruppe NCHT. Die teilweise schlechtere Prognose bzw. Notwendigkeit der Durchführung einer Chemotherapie könnte bei den Betroffenen die Erkrankung präsenter und die Angst vor der Erkrankung schwerwiegender gemacht haben. Neben diesem Krankheitsbewusstsein dominiert der Gedanke der Selbstwirksamkeit, also durch eigene positive Mitwirkung und Verhaltensänderung den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen zu können. So haben überwiegend Chemotherapie-Patientinnen aber teilweise auch NCHT-Probandinnen die körperliche Aktivität nach Diagnose steigern können.

Neben den körperlichen Voraussetzungen spielt auch die Motivation zu Bewegung eine große Rolle: So führt die Diagnose bei einigen Probandinnen offensichtlich zu einem Prioritätenwechsel hinsichtlich eines bewusst gesünderen Lebensstils. Die positiven Auswirkungen körperlicher Aktivität auf den Verlauf der Erkrankung, das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko bei Brustkrebs sind in der Literatur gut beschrieben [33];[67];[89]. So scheint das Bewusstsein für die Relevanz körperlicher Aktivität bei Brustkrebs für einige Probandinnen Ursache der gesteigerten Aktivität zu sein. Eine ausreichende Kenntnis über die Bedeutung von Bewegung für den Krankheitsverlauf sowie für viele weitere prognosebestimmende Faktoren (s. Kapitel 2.2.1) ist dabei elementar und sollte durch eine korrekte ärztliche Aufklärung erfolgen.

Während natürlich das Aktivitätslevel vor der Diagnose Einfluss auf die Aktivitätsänderung im Verlauf der Studie hat, zeigt sich unabhängig davon bei den Probandinnen der Begyn-Studie zu Beginn sowie auch im Studienverlauf ein hohes Maß an Aktivität. So liegt die jeweils durchschnittliche

Trainingsaktivität der Probandinnen zu Beginn sowie über das gesamte Studienjahr im empfohlenen Aktivitätsbereich von 500-1000 MET-Minuten pro Woche (s. Abb. 4).

Ein möglicher Grund für die Reduktion der körperlichen Aktivität innerhalb des Studienjahres kann durch die direkten Folgen der Krebserkrankung wie reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit und Müdigkeit etc. erklärt werden. Ebenso führen die teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen der brustkrebsspezifischen Therapie zu einer Aktivitätsminderung. Neben den Folgen der Chemotherapie könnten auch die Auswirkungen der Hormontherapie wie verstärkte Müdigkeit, Fatigue, Muskel- und Gelenkschmerzen etc. mitursächlich für die Reduktion der körperlichen Aktivität sein. Im Widerspruch dazu existieren zahlreiche Belege in der Literatur, dass körperliche Aktivität positive Effekte auf diverse therapiebedingte Nebenwirkungen beim Mammakarzinom hat (s. Kapitel 2.2.2.).

Zusätzlich zu den direkten und indirekten Folgen der Krebserkrankung sind die Probandinnen der Begyn-Studie großer Belastung durch die Covid-19-Pandemie ausgesetzt gewesen. So wurden die Probandinnen teilweise durch das Schließen von Fitnessstudios oder Sportvereinen in ihrem bisherigen Aktivitätsniveau gebremst. Während nicht jeder Probandin der Erwerb von Sportgeräten etc. für zu Hause möglich war, war zeitweise das Verlassen der eigenen vier Wände aufgrund der Ausgangssperre verboten. So führten der Verzicht auf Freizeitaktivitäten sowie weitere zahlreiche Einschränkungen des alltäglichen Lebens bei einem Teil der Studienteilnehmerinnen zu einem Bewegungsrückgang sowie zu sozialer Isolation. Die Auswirkungen der ersten Covid-Pandemiewelle auf körperliche Aktivität bei Brustkrebspatientinnen untersuchte eine Studie aus Italien mit dem Ergebnis, dass es zu einer signifikanten Reduktion der Aktivität unter den Probandinnen kam, während sich anteilmäßig die „Sitz- und Liegezeit“ erhöhte [132].

Einige Probandinnen der Begyn-Studie haben jedoch im Rahmen der Pandemie statt den gewohnten Sportaktivitäten neue Alternativen wie „home-based exercise“ etabliert und ihre Fitness damit aufrechterhalten bzw. sogar steigern können. Während der Messzeitraum der Begyn-Studie unbeabsichtigt zeitgleich mit der Covid-Pandemie stattfand, untersuchten zahlreiche weitere Studien speziell das Sportverhalten während der Pandemie. Dabei zeichnete sich überwiegend ein abnehmender Trend der körperlichen Aktivität ab, während gleichzeitig verschiedene Trainingsempfehlungen und Bewegungsprogramme für zu Hause etabliert wurden [158];[132].

Gerade in Zeiten der Pandemie hatte das Tragen des Fitnesstrackers bei einigen Probandinnen einen motivierenden Effekt, da hierdurch der Erfolg einer beendeten Trainingseinheit direkt sichtbar wurde. In gewisser Weise konnte der Fitnesstracker die überwachende und bestätigende Funktion eines Vereinstrainers oder eines Fitnessstudio-Mitarbeiters während der Pandemie ersetzen. In zurückliegenden Studien zeigte das Tragen eines Fitnesstrackers bereits positive Effekte, so konnte die körperliche Aktivität einer Gruppe von Krebspatienten nach trainingsbasierter onkologischer Rehabilitation durch das Tragen einer Fitbit aufrechterhalten werden [69]. Ergänzend zum Monitoring

mittels Fitnessuhr und Tagebuch stellten die regelmäßigen Messungen im Studienraum eine gute Verlaufskontrolle für die Probandinnen der Begyn-Studie dar. Die regelmäßige Überwachung durch das Studienteam konnte einige Probandinnen zu Bewegung motivieren. Da die Literatur bisher kaum Daten bezüglich einer Kombination von Fitnesstracker, standardisiertem Tagebuch, psychologischen Screeningfragebögen sowie regelmäßigen Aktivitätsmessungen bei Brustkrebspatientinnen liefert, kommt der Begyn-Studie dabei ein ganz besonderer Stellenwert zu.

4.2 Depression im Verlauf des Studienjahres

Die Probandinnen der Begyn-Studie weisen im Median zu jedem Messzeitpunkt entsprechend der geltenden Interpretation unauffällige Werte im Depression Score des HADS-D auf (s. Abb. 9). Dabei sollte jedoch ein unauffälliges Ergebnis im HADS-D kritisch hinterfragt und zurückhaltend interpretiert werden, da nicht alle diagnostischen Kriterien einer Depression in den Score einfließen (s. Kapitel 3.2.1). So werden die Probandinnen der Begyn-Studie innerhalb des HADS-D Fragebogen nicht nach Störung von Konzentration sowie Aufmerksamkeit, Schlaf, Appetit und Suizidalität gefragt, welche unter anderem zu den Nebenkriterien einer Depression nach ICD-10 zählen [197]. Ein grenzwertiges oder auffälliges Ergebnis im HADS-D sollte also dem Untersucher Anlass geben, mit dem betroffenen Patienten die Symptomatik in ausführlichen Gesprächen genauer zu explorieren und psychoonkologische Betreuung anzubieten.

Die Abnahme der Medianwerte des Depression Score innerhalb der verschiedenen Aktivitätsgruppen im Vergleich nach 12 Monaten zu nach 6 Monaten könnte teilweise durch den Prozess der Krankheitsverarbeitung erklärt werden, wobei verschiedene Phasen durchlaufen werden [110]. So scheint ein Großteil der Probandinnen nach Diagnosestellung mit der Konfrontation einer lebensbedrohlichen Erkrankung überfordert zu sein, wobei existentielle Ängste und Sorgen ebenso wie Perspektivlosigkeit zu erhöhten Werten im HADS-D führen. Die Folgen der Brustoperation haben bei einem Teil der Probandinnen zu Körperbildstörungen, Verlust der körperlichen Integrität und vermindertem Selbstwertgefühl geführt, was sich auf den Gesamtscore der HADS-D Depressionsskala durchaus negativ auswirken kann [3]. So zeigen auch die Ergebnisse einer zurückliegenden Studie, dass Brustkrebspatientinnen 3 Monate nach Diagnosemitteilung signifikant mehr Depressivität aufweisen als gesunde Vergleichsstichproben [74]. Durch den Start der Therapien wächst bei einem Großteil der Probandinnen die Hoffnung auf Genesung, während das Gefühl der Selbstwirksamkeit im Heilungsprozess durch einen gesunden Lebensstil (Bewegung, Ernährung etc.) steigt. Gleichzeitig kann bei einigen Probandinnen die psychosoziale Belastung mittels Unterstützung durch Familie, Freunde, Nachbarn etc. gemindert werden. Dabei muss beachtet werden, dass die Unterstützung durch das soziale Umfeld im Rahmen der Covidpandemie nur eingeschränkt stattfand. Dabei sind genau der Mangel an sozialen Beziehungen insbesondere innerhalb der Familie sowie die fehlende Unterstützung durch

weitere Kontaktpersonen bedeutende Risikofaktoren für das Auftreten von Depression bei Brustkrebs [118];[108].

Auch das Steigern der körperlichen Aktivität als Bewältigungsstrategie könnte zu reduzierten Werten im HADS-D geführt haben (s. Kapitel 6.5). So ist der relative Anteil mit grenzwertigen/auffälligen Werten im HADS-D für beide Gruppen (CHT und NCHT) jeweils bei den Probandinnen mit Aktivitätssteigerung niedriger als bei den Probandinnen mit Aktivitätsrückgang (s. Abb. 10). Die absolute bzw. relative Häufigkeit auffälliger Werte im HADS-D innerhalb des Gesamtkollektivs (CHT+NCHT) bleibt sowohl nach 6, 9 und 12 Monaten konstant ($A=18$ bzw. 20%). Dieser relative Anteil entspricht dem Ergebnis einer Umfrage der CIO (Centrum für Integrierte Onkologie, Köln) [196], dass jede 5. Brustkrebspatientin unter depressiver Verstimmung leidet (s. Kapitel 2.3.1). Im Vergleich der Gruppen CHT und NCHT ist der relative Teil mit grenzwertiger/auffälliger Werte im HADS-D innerhalb der Gruppe NCHT sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten höher als innerhalb der Gruppe CHT (s. Tabelle 5). Die Vermutung, dass Chemotherapie als wissenschaftlich belegter Risikofaktor für das Auftreten einer Depression beim Mammakarzinom zu einem vermehrten Auftreten auffälliger Ergebnisse im HADS-D führt, lässt sich innerhalb der Begyn-Studie nicht bestätigen.

Da der Beobachtungszeitraum der Begyn-Studie nur über 12 Monate reicht, kann keine Aussage über die Entwicklung der Depression im Langzeitverlauf gemacht werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass einige Probandinnen mit dem Thema Depression als Langzeitfolge ihrer Tumorerkrankung noch Jahre nach Studienende konfrontiert werden. Besonders stark betroffen sind laut einer Kohortenstudie, welche das Auftreten von Depression 5 bis 10 Jahre nach Brustkrebsdiagnose untersucht, Frauen unter 70 Jahren [72]. Hinz et al. zeigten in ihrer Studie 2010, dass Tumorerkrankungen das Risiko für die Entwicklung einer Depression erhöhen [86].

So ist die psychologische Betreuung nach erfolgter onkologischer Therapie ein führender Grund für Unterstützungsbedarf, wie eine Befragung von Krebspatienten in einer multizentrischen, prospektiven Studie zeigte [9]. Um psychotherapeutischen Behandlungsbedarf im Rahmen einer depressiven Verstimmung bzw. Störung frühzeitig zu erkennen und durchführen zu können, sollten Brustkrebspatientinnen im Rahmen der Nachsorge in regelmäßigen Abständen ein Screening-Instrument mit hoher Sensitivität wie dem HADS-D Fragebogen durchgeführt werden. Bei Patienten mit grenzwertigen/auffälligen Werten im HADS-D sollte dann im Anschluss eine genauere Exploration der Stimmung sowie des emotionalen Zustands in ausführlichen ärztlichen Gesprächen erfolgen. Nicht ohne Grund ist die Empfehlung der Durchführung regelmäßiger Anamnesegespräche unter anderem Bestandteil der S3-Leitlinie Mammakarzinom [184].

4.3 Korrelation von körperlicher Aktivität und Depression

Im Rahmen der durchgeführten Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho von körperlicher Aktivität und Depression können bei den Probandinnen der Begyn-Studie trotz niedriger Fallzahlen innerhalb der gebildeten Gruppen signifikante Ergebnisse erzielt werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse entsprechend der Subgruppen-Einteilung NCHT und CHT (s. Tabelle 9) getrennt diskutiert:

Da die Korrelationskoeffizienten innerhalb der Gruppe NCHT in allen Messzeiträumen negativ sind, korreliert entsprechend jeweils ein starker Aktivitätsrückgang in MET-Min pro Woche mit einem höheren Depression Score im HADS-D und umgekehrt. Ebenso korreliert eine starke Aktivitätszunahme mit geringeren Werten im HADS-D und umgekehrt. Statistisch signifikant war hierbei die Korrelation von Aktivitätsänderung und Depression nach 12 Monaten für die Gruppe „NCHT, Gesamt“ ($r = -0,384$; $p = 0,019$). Dabei sollte betont werden, dass aufgrund relativ kleiner Fallzahlen im Rahmen der Gruppeneinteilung vorhandene Effekte schwierig nachzuweisen sind. Dementsprechend weisen signifikante Ergebnisse bei vergleichsweise geringen Fallzahlen auf einen starken Zusammenhang hin. Beachtet werden sollte, dass die durchgeführten Korrelationsanalysen keine Kausalitätsbestimmung zulassen: Es kann also keine Aussage darüber gemacht werden, ob ein Aktivitätsrückgang zu einer Verschlimmerung beziehungsweise ein Aktivitätsanstieg zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik geführt hat. Die Ergebnisse untermauern aber die Vermutung, dass Bewegung durchaus einen großen Einfluss auf die mentale Gesundheit hat. Zur Beurteilung der Kausalität eignen sich dabei vor allem randomisiert kontrollierte Interventionsstudien, in denen eine Interventions- mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. So zeigt das Ergebnis einer Metaanalyse zahlreicher randomisierter Kontrollstudien über die Effekte von Trainingsinterventionen bei Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Therapien unter anderem eine signifikante Reduktion von Depression durch körperliche Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe [34]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die VICAN-Studie über Auswirkungen körperlicher Aktivität sowie Körpergewicht bei Brustkrebsüberlebenden fünf Jahre nach Diagnose [146]: So war körperliche Aktivität verglichen mit der Kontrollgruppe mit einer geringeren Zahl an depressiven Störungen sowie einem signifikant besseren gesundheitlichen Outcome assoziiert, wobei jedoch körperliche Aktivität ausschließlich mittels subjektiver Angaben der Probandinnen in Fragebögen erfasst wurde. Wie wichtig eine objektive Messung der körperlichen Aktivität ist, zeigt sich durch den Vergleich subjektiv gemachter Angaben im Begyn-Tagebuch sowie den gemessenen Daten durch den Fitnesstracker. Bei der Datenerhebung hat sich gezeigt, dass zwischen Selbsteinschätzung und objektiv gemessener Aktivität teilweise große Unterschiede bestehen. Dadurch kommt einer objektivierbaren Messmethode körperlicher Aktivität wie dem in der Begyn-Studie verwendeten Fitnesstracker eine ganz entscheidende Rolle zu.

Die Entwicklung grenzwertiger/auffälliger Werte im HADS-D im Vergleich der einzelnen Aktivitätsgruppen (s. Abb.11) untermauert zusätzlich die These, dass körperliche Aktivität positive Auswirkungen auf die Entwicklung depressiver Symptomatik hat. Hinsichtlich antidepressiver

Wirkmechanismen von Bewegung werden im Bereich der Neuroendokrinologie und Immunologie verschiedene Erklärungsansätze diskutiert [20];[148],[18],[100]. Die Annahme, dass körperliche Aktivität zu weniger depressiven Symptomen führt, könnte auch mit den positiven Auswirkungen auf BMI und Gewicht begründet werden. So hatte die Gewichtsreduktion bei einigen Probandinnen durchaus positive Effekte auf Körperwahrnehmung und Selbstwertgefühl. Anhand des Items „Ich habe das Interesse an meiner eigenen Erscheinung verloren“ (D5) fließt die Bewertung des Körperbildes unter anderem mit in den Depression Score des HADS-D ein. Das Thematisieren von Gewicht, Aussehen und körperlicher Integrität spielt bei Brustkrebspatientinnen eine wesentliche Rolle hinsichtlich des eigenen Wohlbefindens und kann durchaus schwerwiegende psychosoziale Konsequenzen verursachen [84].

Im Hinblick auf die Ergebnisse der Korrelationsanalysen der Chemotherapie-Patientinnen liegen in allen Messzeiträumen positive Korrelationskoeffizienten vor, weshalb innerhalb dieser Gruppe positivere Aktivitätsänderungen mit höheren Depressionswerten im HADS-D korrelieren. Obwohl durch die Korrelation erneut keine Kausalität hergeleitet werden kann, entsteht die Vermutung, dass die psychisch stark belasteten Chemotherapie-Patientinnen (hoher Depression Score im HADS-D) versucht haben, körperliche Aktivität im Sinne einer Bewältigungsstrategie zu nutzen. Zusätzlich könnte der Gedanke der Selbstwirksamkeit dazu geführt haben, durch proaktives Gesundheitsverhalten - inklusive der Steigerung von Bewegung – sowohl die Krebserkrankung als auch die depressive Verstimmung positiv zu beeinflussen (s. Kapitel 6.1). Über einen längeren Beobachtungszeitraum hätte man gegebenenfalls dann eine Reduktion der Depressionswerte des HADS-D als Antwort dieser Aktivitätssteigerung erkennen können.

Die positive Korrelation von körperlicher Aktivität und Depression innerhalb der Chemotherapie-Patientinnen könnte unter anderem auch durch die Belastungen der Chemotherapie beziehungsweise der Krebserkrankung allgemein erklärt werden. So zeigte sich innerhalb der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten eine signifikante Korrelation ($r = 0,431$; $p = 0,036$). Je stärker (negativer) der Aktivitätsrückgang der Probandinnen der Gruppe ausfiel, desto weniger ausgeprägt war die Depression im HADS-D. Dabei sollte dieses Ergebnis vor allem in dem Sinne gewertet werden, dass körperliche Aktivität für jeden Einzelnen eine ganz individuelle Bedeutung hat, während persönliche Erfahrungen wie auch das soziale Umfeld eine große Rolle spielen. Diese Tatsache sollte Anlass geben, gemeinsam mit dem Patienten eine individuelle Strategie zu entwickeln, in der körperliche Aktivität in einem angepassten Maß im Behandlungskonzept integriert wird.

Eine weitere mögliche Erklärung für die positive Korrelation von körperlicher Aktivität und Depression könnte sein, dass die Chemotherapie-Patientinnen mit hoher Aktivitätssteigerung aufgrund eigener Erwartungen starkem psychischen Stress ausgesetzt waren. So kann der Glaube, den Krankheitsverlauf durch strikte Verhaltensänderung positiv beeinflussen zu können, die Betroffenen sehr unter Druck setzen. Dabei wird deutlich, dass die positiven Effekte auf die physische und psychische Gesundheit durch Bewegung nicht ins Unendliche steigerbar sind. Zurückliegende Studien betonen, dass

körperliche Aktivität vor allem in moderatem Maße positive Auswirkungen auf das psychosoziale Outcome hat [34]. Während die CHT-Probandinnen zu Beginn sowie auch in allen Messzeiträumen überwiegend die empfohlene Aktivitätsgrenze von 500 MET-Min/Woche erreichen und teilweise deutlich überschreiten (66,7% nach 3 Monaten, 63% nach 6 Monaten, 68,5% nach 9 Monaten und 77,8% nach 12 Monaten), liegen die HADS-D Werte im Median durchgehend im unauffälligen Bereich (Md: 4,00 nach 6 Monaten, Md 3,50 nach 9 Monaten und Md: 3,00 nach 12 Monaten). Unabhängig vom Aktivitätsniveau der Probandinnen vor der Studie betont dieses Ergebnis den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Depression.

4.4 Fatigue im Verlauf des Studienjahres

Hinsichtlich der Entwicklung von Fatigue anhand der Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30 zeigen sich zu allen Messzeitpunkten sowohl für die Gruppe CHT als auch für die Gruppe NCHT bei den Probandinnen mit Aktivitätssteigerung geringere Medianwerte als bei den Probandinnen mit Stagnation/Rückgang der Aktivität (s. Abb.11). Probandinnen, die sich in ihrer Aktivität steigern konnten, weisen dementsprechend im Median weniger Fatigue auf als Probandinnen in der gleichen Therapiegruppe, die ihre Aktivität reduziert haben. Anhand dieser deskriptiven Analyse lässt sich allerdings kein Kausalitätsprinzip herleiten. Die Interpretation, dass körperliche Aktivität zu einer Reduktion von Fatigue führt, wäre an dieser Stelle nicht korrekt. Es könnte auch angenommen werden, dass Probandinnen mit weniger stark ausgeprägter Fatigue-Symptomatik körperlich aktiver sein konnten. Dass körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf die Ausprägung der Fatigue hat, lässt sich durch die Abnahme der Medianwerte der Fatigue innerhalb der Gruppen mit Aktivitätssteigerung im Verlauf der Messzeiträume vermuten (Abb. 11).

Anhand der Darstellung der Fatigue mittels Boxplots (Abb. 11) kann eine große Bandbreite der Werte vom minimal- zum maximal erreichbaren Score beobachtet werden, was mitunter durch das individuelle Empfinden der Studienteilnehmerinnen erklärt werden kann. Die multifaktorielle Genese von Fatigue im Rahmen von Krebserkrankungen erschwert zusätzlich eine Beurteilung der Ergebnisse [26] (s. Kap. 2.3.2). Hinzukommt, dass die Fatigue-Skala des EORTC QLQ-C30 keinen Cut-Off-Wert im eigentlichen Sinne besitzt, wodurch die objektive Beurteilung zusätzlich erschwert wird. Betrachtet man die Änderung der Medianwerte im Verlauf, so kann im getrennten Vergleich der verschiedenen Aktivitätsgruppen bis auf die Gruppe „NCHT, Steigerung“ eine messbare Abnahme der medianen Fatigue im Verlauf der Messzeitpunkte beobachtet werden. Diese Entwicklung wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst wie Zeitpunkt der Therapien, Phasen der Krankheitsverarbeitung, individuelle Voraussetzungen, körperliche Aktivität etc. So haben die Chemotherapie-Patientinnen in der ersten Hälfte des Studienjahres vermehrt Fatigue als Nebenwirkung der Chemotherapie empfunden. Bei den Probandinnen der Gruppe NCHT ist innerhalb der ersten 6 Monate zum Großteil die Bestrahlung der Brust erfolgt, während gleichzeitig die endokrine Therapie begonnen wurde. Fatigue

als häufig auftretende Nebenwirkung brustkrebspezifischer Therapien wird schon seit Jahrzehnten in der Literatur beschrieben [68];[32];[130]. Erstaunlicherweise reduzierte sich die Fatigue bei den Probandinnen der Begyn-Studie trotz erfolgter Therapien im Verlauf des Studienjahres. Die Abnahme der Fatigue war dabei unter den Chemotherapie-Patientinnen sowohl nach 9 ($p=0,021$) sowie nach 12 Monaten ($p<0,001$) signifikant (s. Abb. 11). Die Tatsache, dass die Probandinnen der Begyn-Studie im Median im gesamten Verlauf des Studienjahres die Aktivitätsempfehlungen erfüllen beziehungsweise teilweise deutlich übersteigen könnte unter anderem Ursache dafür gewesen sein. Fatigue als wichtiger prognosebestimmender Faktor und häufige Begleiterscheinung beim Mammakarzinom sollte also mittels standardisierter Fragebögen erkannt sowie durch verschiedene Maßnahmen inklusive individueller Trainingsempfehlungen behandelt werden [25];[75].

4.5 Korrelation von körperlicher Aktivität und Fatigue

Die Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho von körperlicher Aktivität und Fatigue liefern zum Teil signifikante Ergebnisse, während im Folgenden erneut die Subgruppen „NCHT“ und „CHT“ getrennt betrachtet werden. Innerhalb der Gruppe der Chemotherapie-Patientinnen (Gesamt) fällt hinsichtlich des Korrelationskoeffizienten auf, dass dieser sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten negativ ist. Damit ist anzunehmen, dass eine Steigerung der Aktivität mit einer geringeren Fatigue korreliert und umgekehrt. Dieses Ergebnis stimmt mit der vorherrschenden Datenlage überein, dass körperliche Aktivität ein effektiver Bestandteil in der Behandlung von Fatigue ist [13];[26];[125];[42]. So wird bereits körperliche Aktivität in der S3-Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen“ [185] bei Patienten mit tumorassoziierte Fatigue empfohlen.

Der positive Korrelationskoeffizient nach 9 Monaten innerhalb der Gruppe „CHT, Gesamt“ wiederum suggeriert, dass eine Aktivitätssteigerung mit einem höheren Fatigue-Score einhergeht und umgekehrt. Innerhalb der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ ergab die Korrelationsanalyse nach 9 Monaten ein signifikantes Ergebnis ($r=0,712$; $p<0,001$). Unter Berücksichtigung der relativ geringen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen ist hierbei von einer deutlichen Korrelation auszugehen, wobei kein kausaler Zusammenhang gefolgert werden kann. Mögliche Erklärungsansätze für die positive Korrelation innerhalb der Gruppe CHT könnten Folgende sein: Probandinnen, welche eine ausgeprägte Fatigue nach 9 Monaten aufweisen, haben womöglich versucht, dieser durch körperliche Aktivität entgegen zu wirken. Eine Reduktion der Fatigue durch körperliche Aktivität lässt sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht feststellen. Allerdings liefert das Ergebnis nach 12 Monaten innerhalb der Gruppe „CHT, Gesamt“ eine negative Korrelation von Aktivität und Fatigue, sodass hier mögliche Effekte der Aktivitätsänderung erkennbar sind (s. Tabelle 10).

Hinsichtlich der NCHT-Probandinnen fällt eine weitere signifikante Korrelation innerhalb der Gruppe „NCHT, Steigerung“ nach 12 Monaten ($r=-0,512$; $p=0,036$) auf. Aufgrund des negativen

Korrelationskoeffizienten ist hier anzunehmen, dass eine größere Aktivitätssteigerung der Probandinnen mit weniger Fatigue im EORTC QLQ-C30 korreliert und umgekehrt. Betont werden sollte das multifaktorielle Entstehungsmodell von Fatigue, welches vor allem im Rahmen der Krebserkrankung und tumorspezifischer Therapien auftritt [68];[32];[130]. Dabei spielen krankheits- und therapieabhängige Faktoren (Tumorhistologie, Therapiezeitpunkt, Therapieform etc.) ebenso wie individuelle Voraussetzungen (physische Konstitution, individuelle Ressourcen, soziale Faktoren etc.) eine Rolle. Der Einfluss der tumorspezifischen Therapie auf die Ausprägung der Fatigue wird durch nähere Betrachtung des zeitlichen Verlaufs deutlich: Im ersten Messzeitraum (nach 6 Monaten) ist bei einem Großteil der Patientinnen die Chemotherapie bereits durchgeführt worden, sodass hier der mediane Fatigue-Score innerhalb der Gruppe CHT im Vergleich der Messzeiträume seinen Höhepunkt erreicht. Bei den Probandinnen der Gruppe NCHT ist innerhalb der ersten 6 Monate zum Großteil die Bestrahlung der Brust erfolgt, während gleichzeitig die endokrine Therapie begonnen wurde. Hier zeigt sich nach 12 Monaten im Median eine höhere Fatigue als nach 6 Monaten, was unter anderem durch die Nebenwirkungen der Hormontherapie erklärt werden könnte. Die abnehmende Aktivitätsentwicklung innerhalb der NCHT-Probandinnen könnte durchaus als mitursächlich für die gesteigerte mediane Fatigue gesehen werden. So zeigen die Ergebnisse mehrerer Metaanalysen, dass Trainingsinterventionen mit moderater Aktivität ebenso wie psychosoziale Interventionen bei Krebspatienten „cancer-related fatigue“ reduzieren können [31];[98];[42];[101]. Die Bedeutung einer adäquaten Dosis an körperlicher Aktivität zeigte eine weitere Metaanalyse: So wiesen Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Therapie bei moderater Aktivität (<700 MET-Minuten pro Woche) eine größere Reduktion von Fatigue im Vergleich zu Patientinnen mit intensiverer Aktivität auf [34]. Als besonders effektiv bewiesen hat sich, wie eine randomisierte Beobachtungsstudie an Brustkrebspatienten während der Rehabilitationsphase zeigte, ein intensitätskontrolliertes sowie überwachtes Aktivitätsprogramm, welches sich dem bisherigen Aktivitätslevel anpasst und den persönlichen Bedürfnissen entspricht [16].

Weiterhin erhärtet das Ergebnis der BREX-Studie (Kapitel 2.3.4) den positiven Einfluss eines 12-monatigen Trainingsprogramms auf die psychische Gesundheit hinsichtlich Lebensqualität und Fatigue bei Brustkrebspatientinnen nach Abschluss adjuvanter Chemotherapie sowie unter endokriner Therapie [139]. Innerhalb dieser Studie konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ermittelt werden, wobei der sogenannte „Hawthorne Effekt“ als mitursächlich angenommen wird. Dieser aus der klassischen Psychologie bekannte Effekt beschreibt das Phänomen, dass Menschen sich unter Beobachtung anders verhalten als ohne Beobachtung [65]. Da innerhalb der BREX-Studie die Kontrollgruppe auch mittels Fragebögen untersucht wurde, wird von einem motivierenden Effekt durch diese regelmäßigen Follow-up's ausgegangen. Es konnten sowohl bei der Interventionsgruppe als auch bei der Kontrollgruppe eine Verbesserung der Lebensqualität und Fatigue im Verlauf nachgewiesen werden. Auch bei der Begyn-Studie kann davon ausgegangen werden, dass die regelmäßigen Follow-up's bei den Probandinnen Einfluss auf die Aktivitätsmenge genommen

haben. Diese Überlegung betont die Notwendigkeit einer angemessenen Weiterbetreuung der Krebspatientinnen im Anschluss an die erfolgten Therapien, um eine Chronifizierung der Fatigue zu reduzieren.

4.6 Distress im Verlauf des Studienjahres

Hinsichtlich der Belastung der Probandinnen der Begyn-Studie im DT-Thermometer (s. Abb.13) lässt sich hinsichtlich der Medianwerte bis auf die Gruppe „CHT, Steigerung“ kein einheitlicher Trend der Belastung feststellen. Der Cut-Off-Wert von 5,00 wird im Median innerhalb der Aktivitätsgruppen zwar erreicht, jedoch zu keinem Zeitpunkt überschritten. Gemäß Mehnert et al. spricht jedoch bereits ein Punktwert von ≥ 5 für eine moderate bis schwere Ausprägung von psychologischer und psychosozialer Belastung, die behandlungsbedürftig ist [123]. Zudem variiert der Wertebereich in beide Richtungen sehr stark: Während einige Probandinnen den Cut-Off-Wert deutlich überschreiten, empfinden andere Probandinnen zum gleichen Messzeitpunkt nahezu keinen Distress. Diese Beobachtung verdeutlicht, wie unterschiedlich die Belastung im Einzelfall wahrgenommen und bewertet wird. Dabei spielen Tumorstadiologie, Alter, vorbestehende psychische Erkrankungen, ebenso wie soziale Probleme und die individuelle Belastbarkeit eine große Rolle [147]. Bei den Chemotherapie-Patientinnen, welche ihre Aktivität im Verlauf steigern können, lässt sich neben einer prozentualen Abnahme auffällig Belasteter (s. Abb.14) auch eine Abnahme der Medianwerte in den unauffälligen Bereich über die Messzeitpunkte feststellen. Die Vermutung, dass körperliche Aktivität zu einer Reduktion der Belastung führt, muss aber kritisch bewertet werden: Es kann keine Aussage gemacht werden, ob die Aktivitätssteigerung zu einer Verminderung von Distress führt oder umgekehrt. Mögliche Gründe für die im Verlauf reduzierte empfundene Belastung könnte dabei auch im Rahmen der Krankheitsverarbeitung erklärt werden [110]; [171]. Während die Diagnose Brustkrebs bei vielen existentielle Ängste und Sorgen verursacht, kann im Verlauf die Belastung durch familiären Beistand, emotionalen Support im Bekannten- und Freundeskreis, eigene Bewältigungsstrategien, das Erreichen einer kompletten Remission im Rahmen der Krebstherapie, durch körperliche Aktivität sowie durch viele weitere Faktoren zu einer Reduktion der Belastung führen. Da unter den Chemotherapie-Patientinnen mit Stagnation/Rückgang die Belastung im Median im Gegensatz zu jenen mit Aktivitätssteigerung über die Messzeitpunkte gleichbleibt, kann vermutet werden, dass sich vermehrte körperliche Aktivität positiv auf die empfundene Belastung auswirkt (s. Abb. 13).

Im Vergleich dazu steigt innerhalb der Gruppe NCHT insgesamt die mediane Belastung nach 9 Monaten in den auffälligen Bereich, während gleichzeitig signifikant ($p=0,039$) mehr Probandinnen auffällige Werte aufweisen. So sind nach 6 Monaten insgesamt 34,3% der Gruppe NCHT auffällig belastet, während es mit 58,3% nach 9 Monaten mehr als die Hälfte sind. Diese steigende Belastung nach 9 Monaten könnte teilweise mit dem Zeitpunkt der beruflichen Wiedereingliederung erklärt werden. So ist überwiegend ein Großteil der Therapien bereits abgeschlossen, sodass das „Zurückkommen zum

Alltag“, dabei vor allem die Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit im Mittelpunkt steht. So können die mit dem chronischen Erschöpfungszustand einhergehenden Folgen wie schnelle körperliche Ermüdbarkeit, Leistungsminderung, Schlafstörungen, Konzentrationsproblemen die Bewältigung des Alltags stark einschränken [2];[126];[160].

Auch könnte die zunehmende Belastung bei den Probandinnen zusätzlich durch die Auswirkungen der Covid-19 Pandemie begründet sein. So beschreiben zahlreiche Studien die negativen Folgen der Pandemie hinsichtlich einer Zunahme psychischer Störungen durch soziale Isolation, Einsamkeit, berufliche Schwierigkeiten, finanzielle Notlagen um nur einen kleinen Teil davon zu nennen [140];[17];[170]. Während die direkten Folgen durch Infektion mit dem Coronavirus oder durch Nebenwirkungen der Impfung die Probandinnen der Begyn-Studie körperlich einschränkten, führten ebenso die indirekten Auswirkungen der Pandemie teilweise zu schwerwiegenden Belastungen im DT-Thermometer.

4.7 Korrelation von körperlicher Aktivität und Distress

Innerhalb der Korrelationsanalysen nach Spearman-Rho von körperlicher Aktivität und Distress konnten bei den Probandinnen der Begyn-Studie trotz niedriger Fallzahlen innerhalb der gebildeten Gruppen signifikante Ergebnisse erzielt werden. Da bei den NCHT-Probandinnen bis auf eine Ausnahme („NCHT, Stagnation/Rückgang“ nach 6 Monaten) ausschließlich negative Korrelationskoeffizienten vorliegen, lässt sich vermuten, dass eine hohe Aktivitätssteigerung mit niedrigen Werten im Distress-Thermometer korreliert und umgekehrt. So gaben die NCHT-Probandinnen, welche ihre Aktivität steigern konnten, eine geringere Belastung im DT-Thermometer an als jene, die ihre Aktivität reduziert haben. Dabei wurde jedoch lediglich die Trainingsaktivität betrachtet, sodass keine Aussage über den Einfluss der Gesamtaktivität auf die Belastung der Probandinnen gemacht werden kann. Signifikant ist diese Korrelation innerhalb der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten ($r = -0,495$; $p = 0,026$). Erneut darf jedoch kein kausaler Zusammenhang geschlussfolgert werden: Ob eine höhere Belastung zu weniger Bewegung geführt hat oder umgekehrt, kann mit der durchgeführten Korrelationsanalyse nicht angenommen werden. Es liegt aber der Verdacht nahe, dass das Maß an körperlicher Aktivität durchaus eine Rolle bei der empfundenen Belastung bei Brustkrebspatientinnen spielt. So existieren in der Literatur zahlreiche Hinweise, dass Bewegung einen positiven Einfluss auf die psychosoziale Gesundheit bei Brustkrebspatienten hat [34]. Dabei ließen sich vor allem Effekte einer Bewegungstherapie in den psychosozialen Aspekten Körperbild, Selbstachtung, Sexualität, Schlafstörungen, soziale Kompetenz, Angst, Fatigue und Schmerz nachweisen [127];[106]; [52]; [59]; [48].

Unter den Chemotherapie-Patientinnen lässt sich im Gegensatz zu den NCHT-Probandinnen kein einheitlicher Trend hinsichtlich des Korrelationskoeffizienten feststellen. Zur besseren Übersicht

werden im Folgenden nur die signifikanten Korrelationen diskutiert: Körperliche Aktivität und Distress korrelieren nach 6 Monaten innerhalb der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ ($r = 0,447$; $p = 0,019$) und nach 9 Monaten innerhalb der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ ($r = 0,679$; $p < 0,001$) signifikant. Dabei suggeriert der jeweils positive Korrelationskoeffizient, dass ein starker Aktivitätsrückgang mit geringeren Werten im Distress-Thermometer korreliert und umgekehrt. Betont werden sollte erneut, dass die Trainingsaktivität in allen Messzeiträumen überwiegend im empfohlenen Aktivitätsbereich liegt (s. Tabelle 4), während die mediane Belastung den Cut-Off-Wert von 5,00 nicht überschreitet.

Nach 12 Monaten zeigen sich sowohl in der Gruppe „CHT, Gesamt“ ($r = -0,327$, $p = 0,019$) als auch innerhalb der Gruppe „CHT, Steigerung“ ($r = -0,454$, $p = 0,009$) signifikant negative Korrelationen für körperliche Aktivität und Distress. Eine starke Aktivitätssteigerung ist demnach mit einer geringeren Belastung assoziiert und umgekehrt. Jedoch wird die empfundene Belastung nicht nur durch die Menge an körperlicher Aktivität beeinflusst: So stellen die im Rahmen der Krebstherapie auftretenden Schmerzen und Funktionseinschränkungen, ebenso wie die (pandemiebedingten) sozialen, psychischen, finanziellen und beruflichen Probleme wesentliche Belastungsfaktoren dar [147];[171]. Diese und weitere Probleme werden in der innerhalb der Begyn-Studie verwendeten deutschen Version des NCCN DT-Thermometers abgefragt [123]. Da laut Studien vor allem Freizeitaktivität mit der größten Stressreduktion einhergeht, sollten die pandemiebedingten Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse der Begyn-Studie berücksichtigt werden [8];[12]. So konnte eine deutsche digitale Umfrage zur Zeit der ersten Infektionswelle der Covid-Pandemie im März 2020 bei der Hälfte der Befragten psychosozialen Stress nachweisen [141].

Die durchgeführten Korrelationsanalysen machen das gegenseitige Wechselspiel von Bewegung und Belastung in beide Richtungen deutlich. Der objektiv gemessenen körperlichen Aktivität steht die empfundene Belastung als subjektive, multifaktoriell beeinflusste Größe gegenüber. Obwohl körperliche Aktivität nachweislich zu einer Stressreduktion führt, zeigen die Ergebnisse der Begyn-Studie kein einheitliches Bild. Bei den Probandinnen der Begyn-Studie hat sich gezeigt, dass körperliche Aktivität sehr unterschiedliche Bedeutungen für den Einzelnen hat und nicht ausschließlich stressreduzierende Eigenschaften besitzt. Im Rahmen der Brustkrebsbehandlung sollte also umfassend über Möglichkeiten aufgeklärt werden, wie der Patient/die Patientin den Behandlungsverlauf selber günstig beeinflussen kann. Dabei kann keine universelle Trainingsempfehlung ausgesprochen werden, vielmehr soll eine langfristige Betreuung und Unterstützung hinsichtlich gesundheitsfördernder Maßnahmen erfolgen. Im Rahmen der Aufklärung sollten sowohl die negativen Auswirkungen von Stress und psychischer Belastung auf den Verlauf der Krebserkrankung (rezidiv-freies Überleben etc.) wie auch die insbesondere die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität betont werden [76].

4.8 Fazit und Ausblick der Studie

Hinsichtlich der ersten Fragestellung dieser Dissertation, inwieweit körperliche Aktivität und Depression bei Mammakarzinom-Patientinnen unter onkologischer Therapie über ein Jahr korrelieren, können im Rahmen der Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho signifikante Ergebnisse erzielt werden. Für die NCHT-Probandinnen zeigt sich dabei eine durchgängige negative Korrelation von Trainingsaktivität und Depression. Eine hohe Steigerung der Trainingsaktivität in MET-Minuten pro Woche geht mit einem geringeren Depression Score im HADS-D einher und umgekehrt.

Für die Chemotherapie-Patientinnen hingegen können ausschließlich positive Korrelationskoeffizienten ermittelt werden, sodass eine Aktivitätssteigerung mit höheren Werten im Depression Score einhergeht und umgekehrt. Bei der Bewertung der Ergebnisse sollten allerdings die zusätzlichen Einflussfaktoren im Rahmen der tumorspezifischen Therapie und der Krebserkrankung im Allgemeinen Berücksichtigung finden. Um diese Komplexität an Zusammenhängen besser verstehen zu können, sollten weitere Studien zum Thema Psychoonkologie und körperliche Aktivität durchgeführt werden. Während innerhalb dieser Dissertation ausschließlich die Trainingsaktivität und nicht die Gesamtaktivität betrachtet wurde, wären durchaus noch weitere Untersuchungen hinsichtlich der Gesamtaktivität interessant. Ebenso wurde in den Korrelationsanalysen nicht die absolute Aktivität, sondern die Aktivitätsänderung verwendet, sodass sich auch hier neue Fragestellungen ergeben. Die überwiegend unauffälligen Ergebnisse des HADS-D Fragebogen innerhalb der Begyn-Studie sind im Kontext der Krebserkrankung und der Belastungen durch die Covidpandemie auf jeden Fall bemerkenswert. Ebenso sollte berücksichtigt werden, dass die überwiegende Zahl der Probandinnen der Begyn-Studie zu jedem Messzeitpunkt im Verlauf des Studienjahres die Aktivitätsempfehlungen erreichen. Über das Aktivitätsniveau vor der Diagnose kann hierbei keine Aussage gemacht werden.

Bezüglich der zweiten Fragestellung, inwieweit körperliche Aktivität und Fatigue bei Mammakarzinom-Patientinnen unter onkologischer Therapie über ein Jahr korrelieren, zeigt sich ein nicht ganz einheitliches Ergebnis. So lässt sich anhand der ermittelten Korrelationskoeffizienten kein einheitlicher Trend für die beiden Subgruppen NCHT und CHT feststellen. Signifikant negativ korreliert körperliche Aktivität mit Fatigue innerhalb der Gruppe „NCHT, Steigerung“ nach 12 Monaten, sodass eine Aktivitätssteigerung mit geringer Fatigue assoziiert ist und umgekehrt. Innerhalb der Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten korrelieren körperliche Aktivität und Fatigue signifikant positiv, sodass ein starker Aktivitätsrückgang mit geringerer Fatigue assoziiert ist und umgekehrt. Die Ergebnisse zeigen, dass Fatigue ein sehr individuell wahrgenommener Zustand ist, wobei zur Bewältigung des Zustands körperlicher Erschöpfung von den Betroffenen unterschiedliche Strategien angewendet werden. Betont werden sollte, dass sich Fatigue bei den Chemotherapie-Patientinnen im Verlauf der Studie signifikant reduzierte, während sie ebenso die Trainingsaktivität nach 12 Monaten signifikant steigern konnten. Fatigue sollte als prognosebestimmender Faktor bei Mammakarzinom-Patientinnen durch die Anwendung

standardisierter Fragebögen erkannt und im Rahmen der onkologischen Therapie adäquat behandelt werden.

Hinsichtlich der dritten Fragestellung, inwieweit körperliche Aktivität und Distress bei Mammakarzinom-Patientinnen unter onkologischer Therapie über ein Jahr korrelieren, konnten im Rahmen der Korrelationsanalysen mehrere signifikante Ergebnisse erzielt werden. Für die Chemotherapie-Patientinnen bedeutet die signifikant negative Korrelation nach 12 Monaten für sowohl die Gruppe „CHT, Gesamt“ als auch „CHT, Steigerung“, dass eine Zunahme der Aktivität mit geringeren Werten im DT-Thermometer assoziiert ist und umgekehrt. Ebenso ergibt sich eine signifikant negative Korrelation innerhalb der Gruppe „NCHT, Stagnation/Rückgang“ nach 9 Monaten. Neben diesen negativen Korrelationen ergibt sich allerdings für die Gruppe „CHT, Stagnation/Rückgang“ nach 6 als auch nach 9 Monaten eine signifikant positive Korrelation.

Somit kann anhand der Korrelationsanalysen kein eindeutiger Trend ermittelt werden, wobei die Ergebnisse der Korrelation von körperlicher Aktivität und Distress ebenfalls im Kontext des multifaktoriellen Geschehens von psychosozialer Belastung gesehen werden sollten.

Die Begyn-Studie nimmt hinsichtlich des Umfangs der Datenerfassung sowie der untersuchten Themen im Vergleich zur bestehenden Datenlage beim Mammakarzinom eine gewisse Sonderstellung ein: So zeichnet sich das Studiendesign vor allem durch regelmäßige, engmaschige Kontrollmessungen aus, sodass die Zusammenhänge verschiedener Einflussfaktoren im Rahmen der onkologischen Therapie besser untersucht werden konnten. Ebenso war die Begyn-Studie bewusst als Beobachtungsstudie konzipiert, um das reale Aktivitätsniveau bei Brustkrebspatientinnen näher untersuchen zu können. Während es für die Probandinnen der Begyn-Studie keine Einschränkungen oder Vorschriften in der Ausübung ihrer Aktivität geben sollte, wurden sie viel mehr durch Tragen eines Fitnesstrackers, Führen eines Tagebuchs sowie durch regelmäßige Kontrollmessungen zu Bewegung motiviert.

Diese Kombination von Fitnesstracker, Aktivitätentagebuch sowie regelmäßigen Messungen von Fitness, Körperzusammensetzung, Routinelabor und immunologischen Untersuchungen sowie der psychosozialen Gesundheit ist ein Konzept, welches bisher bei Brustkrebspatientinnen in diesem Umfang noch nicht untersucht wurde. Im Rahmen der durchgeführten Begyn-Folgestudie diente eine Randomisierung der Studienteilnehmerinnen einer genaueren Untersuchung der Motivationshintergründe für Bewegung.

Erste Ergebnisse der Begyn-Studie konnten bereits erfolgreich publiziert werden [176];[177]. Im Rahmen der Laboruntersuchungen konnten zudem bereits wichtige Erkenntnisse hinsichtlich Vitamin D und Selen veröffentlicht werden [178]. Hinsichtlich der psychosozialen Belastung bei Brustkrebspatientinnen müssen im Rahmen der Beurteilung des Effekts körperlicher Aktivität viele zusätzliche Faktoren wie krankheitsbedingte Ereignisse (Diagnosemitteilung, Operation,

Chemotherapie etc.), gesundheitliche Situation vor der Erkrankung, persönliche Lebenserfahrungen sowie die individuelle Belastbarkeit berücksichtigt werden. Aus diesem Grund ist es notwendig, spezifische Fragebögen zur Erfassung psychosozialer Belastung zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose sowie regelmäßig in relevanten Phasen der Krebstherapie und Nachsorge durchzuführen. Während bereits nach 12 Monaten signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten, stellt sich die Frage, inwiefern sich die untersuchten Variablen körperliche Aktivität und psychosoziales Outcome im Langzeitverlauf entwickeln. Insgesamt sollte die psychoonkologische Betreuung ebenso wie individuell angepasste Trainingskonzepte in Zukunft präsenter und als obligater Baustein in der Brustkrebstherapie etabliert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JCJM d., Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 85:365–376
2. Abu-Helalah M, Al-Hanaqta M, Alshraideh H, Abdulbaqi N, Hijazeen J (2014) Quality of life and psychological well-being of breast cancer survivors in Jordan. *Asian Pac J Cancer Prev* 15:5927–5936
3. Afshar-Bakshloo M (2023) Auswirkungen der Therapie des Mammakarzinoms auf Körperbild und körperliches Wohlbefinden: Analyse von Patient-Reported Outcomes.
4. Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P (2009) A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *European Journal of Cancer* 45:384–392
5. Am C, L H, B V, Fa M (2005) Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Annals of internal medicine* 143:
6. Amoroso V, Generali D, Buchholz T, Cristofanilli M, Pedersini R, Curigliano G, Daidone M, Cosimo SD, Dowsett M, Fox S, Harris A, Makris A, Vassalli L, Ravelli A, Cappelletti M, Hatzis C, Hudis C, Pedrazzoli P, Sapino A, Semiglazov V, Minckwitz G von, Simoncini E, Jacobs MA, Barry P, Kühn T, Darby S, Hermelink K, Symmans F, Gennari A, Schiavon G, Dogliotti L, Berruti A, Bottini A (2015) International Expert Consensus on Primary Systemic Therapy in the Management of Early Breast Cancer: Highlights of the Fifth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2013). *Journal of the National Cancer Institute Monographs*
7. Andrykowski MA, Beacham AO, Jacobsen PB (2007) Prospective, longitudinal study of leisure-time exercise in women with early-stage breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:430–438
8. Appelqvist-Schmidlechner K, Vaara JP, Vasankari T, Häkkinen A, Mäntysaari M, Kyröläinen H (2020) Relationship between different domains of physical activity and positive mental health among young adult men. *BMC Public Health* 20:1116
9. Armes J, Crowe M, Colbourne L, Morgan H, Murrells T, Oakley C, Palmer N, Ream E, Young A, Richardson A (2009) Patients' Supportive Care Needs Beyond the End of Cancer Treatment: A Prospective, Longitudinal Survey. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27:6172–9
10. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2009) Körperliche Aktivität in der Prävention und Therapie des kolorektalen Karzinoms. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/66512/Koerperliche-Aktivitaet-in-der-Praevention-und-Therapie-des-kolorektalen-Karzinoms>

11. A.S. Zigmond, R.P. Snaith A The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1983; Volume 67: 361-370. Wiley-Blackwell
12. Asztalos M, Wijndaele K, De Bourdeaudhuij I, Philippaerts R, Matton L, Duvigneaud N, Thomis M, Duquet W, Lefevre J, Cardon G (2009) Specific associations between types of physical activity and components of mental health. *Journal of Science and Medicine in Sport* 12:468–474
13. Barsevick AM, Newhall T, Brown S (2008) Management of Cancer-Related Fatigue. *Clin J Oncol Nurs* 12:21–25
14. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot J-C, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois J-B, Remouchamps V, Mirimanoff R-O, Collette S, Collette L, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups (2015) Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:47–56
15. Baumann F, Zopf E, Elter T, Zimmer P, Beulertz J, Bloch W (2012) Körperliche Aktivität und Sport bei Krebs. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-25066-8_4
16. Baumann FT, Bieck O, Oberste M, Kuhn R, Schmitt J, Wentrock S, Zopf E, Bloch W, Schüle K, Reuss-Borst M (2017) Sustainable impact of an individualized exercise program on physical activity level and fatigue syndrome on breast cancer patients in two German rehabilitation centers. *Support Care Cancer* 25:1047–1054
17. Bendau A, Plag J, Kunas S, Wyka S, Ströhle A, Petzold MB (2021) Longitudinal changes in anxiety and psychological distress, and associated risk and protective factors during the first three months of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain Behav* 11:e01964
18. Bendau A, Petzold M, Ströhle A (2022) Bewegung, körperliche Aktivität und Sport bei depressiven Erkrankungen. *NeuroTransmitter* 33:52–61
19. Bérubé S, Lemieux J, Moore L, Maunsell E, Brisson J (2014) Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis. *Breast Cancer Res* 16:R42
20. Beserra AHN, Kameda P, Deslandes AC, Schuch FB, Laks J, Moraes HS de (2018) Can physical exercise modulate cortisol level in subjects with depression? A systematic review and meta-analysis. *Trends Psychiatry Psychother* 40:360–368
21. Binkley JM, Harris SR, Levangie PK, Pearl M, Guglielmino J, Kraus V, Rowden D (2012) Patient perspectives on breast cancer treatment side effects and the prospective surveillance model for physical rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 118:2207–2216
22. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002) The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52:69–77

23. Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier M-J, Fargeot P, Montcuquet P, Clavère P, Barats J-C, Monnier A, Veyret C, Datchary J, Van Praagh I, Chapelle-Marcillac I (2004) Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, With Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adjuvant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group. *JCO* 22:3070–3079
24. Borg G (1990) Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 16:55–58
25. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR (2006) Fatigue in long-term breast carcinoma survivors. *Cancer* 106:751–758
26. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB (2014) Screening, Assessment, and Management of Fatigue in Adult Survivors of Cancer: An American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation. *J Clin Oncol* 32:1840–1850
27. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes IS, Madarnas Y, SenGupta SK, Verma S, Members of the Breast Cancer Disease Site Group (2015) Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline. *Current Oncology* 22:54–66
28. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68:394–424
29. Brennan MJ (1992) Lymphedema following the surgical treatment of breast cancer: a review of pathophysiology and treatment. *J Pain Symptom Manage* 7:110–116
30. Broeders M, Paci E (2015) The Balance Sheet of Benefits and Harms of Breast Cancer Population-Based Screening in Europe: Outcome Research, Practice and Future Challenges. *Womens Health (Lond Engl)* 11:883–890
31. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT (2011) Efficacy of Exercise Interventions in Modulating Cancer-Related Fatigue among Adult Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 20:123–133
32. Buss T, Modlińska A (2004) [Cancer-related fatigue. II. Causes and management of the problem]. *Pol Merkuriusz Lekarski* 16:285–288
33. Cannioto RA, Hutson A, Dighe S, McCann W, McCann SE, Zirpoli GR, Barlow W, Kelly KM, DeNysschen CA, Hershman DL, Unger JM, Moore HCF, Stewart JA, Isaacs C, Hobday TJ, Salim M, Hortobagyi GN, Gralow JR, Albain KS, Budd GT, Ambrosone CB (2021) Physical Activity Before, During, and After Chemotherapy for High-Risk Breast Cancer: Relationships With Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 113:54–63
34. Carayol M, Bernard P, Boiché J, Riou F, Mercier B, Cousson-Gélie F, Romain AJ, Delpierre C, Ninot G (2013) Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? *Ann Oncol* 24:291–300

35. Carlson LE, Groff SL, Maciejewski O, Bultz BD (2010) Screening for Distress in Lung and Breast Cancer Outpatients: A Randomized Controlled Trial. *JCO* 28:4884–4891
36. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W (1998) Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 12:369–377
37. Chen JJ, Wu P-T, Middlekauff H, Nguyen K-L (2017) Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*
38. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD (2020) The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr* 150:663–671
39. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, Keane M, Gil M, Burkinshaw R, Grieve R, Barrett-Lee P, Ritchie D, Liversedge V, Hinsley S, Marshall H, AZURE investigators (2014) Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:997–1006
40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019) Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 394:1159–1168
41. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L (2011) Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 58:950–958
42. Cramp F, Byron-Daniel J (2012) Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006145
43. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, Lough F, Taylor RS (2010) Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* CD003331
44. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens M-R, Neven P, Geraerts I, Devoogdt N (2015) Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 96:1140–1153
45. De Groef A, Geraerts I, Demeyer H, Van der Gucht E, Dams L, de Kinkelder C, Dukers-van Althuis S, Van Kampen M, Devoogdt N (2018) Physical activity levels after treatment for breast cancer: Two-year follow-up. *The Breast* 40:23–28
46. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N (2018) Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer* 26:861–868
47. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke CL (1983) The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 249:751–757

48. Derry HM, Jaremka LM, Bennett JM, Peng J, Andridge R, Shapiro C, Malarkey WB, Emery CF, Layman R, Mrozek E, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (2015) Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 24:958–966
49. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716
50. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, Bauman A, Lee I-M, Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee, Lancet Sedentary Behaviour Working Group (2016) Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 388:1302–1310
51. Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403–410
52. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM, Castellon SA, Kwan L, Kahn-Mills BA, Embree LM, Cernin PA, Leuchter AF, Ganz PA (2015) Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial. *Psychooncology* 24:1360–1367
53. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Pérez-Izquierdo J, Aizpiri S, Aguirre U, Capelastegui A (2010) Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J* 36:292–300
54. European Commission. Directorate General for Education, Youth, Sport and Culture., TNS Opinion & Social. (2017) Sport and physical activity: report. Publications Office, LU
55. Ewertz M, Jensen M-B, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S (2010) Effect of Obesity on Prognosis After Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*
56. Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, Houari A, Dehbi H, Belmouden A, El Kadmiri N (2022) Risk factors for breast cancer in women: an update review. *Med Oncol* 39:197
57. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R (2013) Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31:782–793
58. Fayers PM, European Organization for Research on Treatment of Cancer, Study Group on Quality of Life (2001) EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brussels
59. Ferguson RJ, McDonald BC, Rocque MA, Furstenberg CT, Horrigan S, Ahles TA, Saykin AJ (2012) Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psychooncology* 21:176–186

60. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-de-Las-Peñas C, del Moral-Ávila R, Castro-Sánchez AM, Arroyo-Morales M (2012) Effectiveness of a multidimensional physical therapy program on pain, pressure hypersensitivity, and trigger points in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 28:113–121
61. Fiuza-Luces C, Valenzuela PL, Gálvez BG, Ramírez M, López-Soto A, Simpson RJ, Lucia A (2023) The effect of physical exercise on anticancer immunity. *Nat Rev Immunol*
62. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, Cerin E, Chan WYY, Leung IPF, Lam SHS, Taylor AJ, Cheng K (2012) Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 344:e70
63. Fors EA, Bertheussen GF, Thune I, Juvet LK, Elvsaas I-KØ, Oldervoll L, Anker G, Falkmer U, Lundgren S, Leivseth G (2011) Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psychooncology* 20:909–918
64. Francis P, Crown J, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M, Nordenskjöld B, Lang I, Jakesz R, Vorobiof D, Gutiérrez J, van Hazel G, Dolci S, Jamin S, Bendahmane B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Piccart-Gebhart M, BIG 02-98 Collaborative Group (2008) Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100:121–133
65. Franke RH, Kaul JD (1978) The Hawthorne Experiments: First Statistical Interpretation. *American Sociological Review* 43:623–643
66. Freedman O, Fletcher G, Gandhi S, Mates M, Dent S, Trudeau M, Eisen A (2015) Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Current oncology*
67. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS (2009) Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* 124:1954–1962
68. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, Kaffenberger W, Ansorg K, Keller M, Busch R, Van Beuningen D, Molls M (2001) Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 51:691–698
69. Gell NM, Grover KW, Humble M, Sexton M, Dittus K (2017) Efficacy, feasibility, and acceptability of a novel technology-based intervention to support physical activity in cancer survivors. *Support Care Cancer* 25:1291–1300
70. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Artnner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevela P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2015) Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 386:433–443

71. Goldvaser H, Amir E (2019) Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol* 20:26
72. Götze H (2021) Psychische Spät- und Langzeitfolgen einer Krebserkrankung. *Onkologe* 27:753–758
73. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, Pownall HJ, Johnson KC, Safford MM, Kitabchi AE, Pi-Sunyer FX, Wing RR, Bertoni AG, Look AHEAD Research Group (2012) Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 308:2489–2496
74. Grimm A, Voigt B, Schneider A, Winzer KJ, Reißhauer A, Klapp BF, Rauchfuß M (2006) Psychosoziale Befunde im Rahmen der psychoonkologischen Versorgung von Mammakarzinompatientinnen. *TumorDiagnostik & Therapie* 27:73–80
75. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT (2007) Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 105:209–219
76. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT (2007) Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 105:209–219
77. Gujam FJA, Going JJ, Edwards J, Mohammed ZMA, McMillan DC (2014) The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 89:231–241
78. Hammami A, Harrabi B, Mohr M, Krstrup P (2022) Physical activity and coronavirus disease 2019 (COVID-19): specific recommendations for home-based physical training. *Managing Sport and Leisure* 27:26–31
79. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FCG, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC (2010) American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 28:2784–2795
80. Hao Y, Jiang M, Miao Y, Li X, Hou C, Zhang X, Chen H, Zhong X, Li J (2021) Effect of long-term weight gain on the risk of breast cancer across women's whole adulthood as well as hormone-changed menopause stages: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Research & Clinical Practice* 15:439–448
81. Hauner D, Janni W, Rack B, Hauner H (2011) The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 108:795–801
82. Heinicke V, Halle M (2019) Körperliche Aktivität in der Krebsprimärprävention. *Forum* 34:24–31
83. Heiwe S, Jacobson SH (2011) Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003236

84. Helms RL, O’Hea EL, Corso M (2008) Body image issues in women with breast cancer. *Psychology, Health & Medicine* 13:313–325
85. Herrmann-Lingen, C, Buss, U & Snaith, RP (2011) Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D). Bern: Verlag Hans Huber
86. Hinz A, Krauss O, Hauss JP, Höckel M, Kortmann RD, Stolzenburg JU, Schwarz R (2010) Anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl)* 19:522–529
87. Hojman P (2017) Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochem Soc Trans* 45:905–911
88. Holland A, Hill C (2008) Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD006322
89. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 293:2479–2486
90. Horst de Marées (2003) Sportphysiologie. Sport & Buch Strauß, Köln
91. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E (2012) Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 48:3342–3354
92. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M (2014) The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: a Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 21:717–730
93. Imran M, Al-Wassia R, Alkhayyat SS, Baig M, Al-Saati BA (2019) Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ-C30 and BR-23 questionnaires: A tertiary care center survey in the western region of Saudi Arabia. *PLoS One* 14:e0219093
94. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O (2013) Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat* 139:539–552
95. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland FD, Kriska A, Ballard-Barbash R (2003) Physical activity levels before and after a diagnosis of breast cancer: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. *Cancer* 97:1746–1757
96. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, Fiellin M, Capozza S, Rothbard M, Zhou Y, Harrigan M, Sanft T, Schmitz K, Neogi T, Hershman D, Ligibel J (2015) Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 33:1104–1111
97. Jackson AS, Pollock ML (1978) Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* 40:497–504
98. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, Small BJ (2007) Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue. *Health Psychol* 26:660–667

99. K. Ownby, PhD, RN, ACHPN, AOCN, ANP-BC K (2019) Use of the Distress Thermometer in Clinical Practice. JADPRO 10:
100. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B (2019) Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev* 107:525–539
101. Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH (2008) Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 134:700–741
102. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1:634–656
103. Kayl AE, Meyers CA (2006) Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 18:24–28
104. Kazemi A, Barati-Boldaji R, Soltani S, Mohammadipoor N, Esmaeilinezhad Z, Clark CCT, Babajafari S, Akbarzadeh M (2021) Intake of Various Food Groups and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Advances in Nutrition* 12:809–849
105. Kerr J, Anderson C, Lippman SM (2017) Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* 18:e457–e471
106. Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C, Janelins M, Palesh O, Mustian K, Morrow G (2013) Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 13:299–306
107. Ketel IJG, Volman MNM, Seidell JC, Stehouwer CDA, Twisk JW, Lambalk CB (2007) Superiority of skinfold measurements and waist over waist-to-hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults. *European Journal of Endocrinology* 156:655–661
108. Ketterer J (2009) Zusammenhang zwischen klinischen, psychosozialen und soziodemographischen Faktoren und Angst und Depressivität gemessen in der Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D) – zu einem definierten postoperativen Zeitpunkt bei Patientinnen mit Brustkrebs.
109. Ketterer J (2009) Zusammenhang zwischen klinischen, psychosozialen und soziodemographischen Faktoren und Angst und Depressivität gemessen in der Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D) – zu einem definierten postoperativen Zeitpunkt bei Patientinnen mit Brustkrebs.
110. Krämer L, Bengel J (2016) Chronische körperliche Krankheit und Krankheitsbewältigung. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-47972-8_3
111. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM (2015) Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 16:266–273

112. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K (2016) Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 375:794–798
113. Li T, Wei S, Shi Y, Pang S, Qin Q, Yin J, Deng Y, Chen Q, Wei S, Nie S, Liu L (2016) The dose–response effect of physical activity on cancer mortality: findings from 71 prospective cohort studies. *Br J Sports Med* 50:339–345
114. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, d’Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, MacDonald HD, Reichert CM, Merino M, Swain SM (1992) Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10:976–983
115. Loh SY, Musa AN (2015) Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 7:81–98
116. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G (2009) Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 30:213–224
117. Löllgen H, Leyk D (2018) Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 115:409–416
118. Lueboonthavatchai P (2007) Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients. *J Med Assoc Thai* 90:2164–2174
119. Ma X, Zhang J, Zhong W, Shu C, Wang F, Wen J, Zhou M, Sang Y, Jiang Y, Liu L (2014) The diagnostic role of a short screening tool—the distress thermometer: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 22:1741–1755
120. Maly RC, Liu Y, Leake B, Thind A, Diamant AL (2010) Treatment-related symptoms among underserved women with breast cancer: the impact of physician–patient communication. *Breast Cancer Res Treat* 119:707–716
121. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97:188–194
122. McTiernan A (2008) Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 8:205–211
123. Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 54:213–223
124. Mehnert-Theuerkauf A, Müller D, Lehmann C, Koch U (2006) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie* 54:213–223
125. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Ramírez-Vélez R (2015) Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 15:77

126. Minton O, Stone PC (2012) A comparison of cognitive function, sleep and activity levels in disease-free breast cancer patients with or without cancer-related fatigue syndrome. *BMJ Support Palliat Care* 2:231–238
127. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C (2012) Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* CD007566
128. Moebus V, Jackisch C, Lueck H-J, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, Kuhn W, Nitz U, Schneeweiss A, Huober J, Harbeck N, von Minckwitz G, Runnebaum IB, Hinke A, Kreienberg R, Konecny GE, Untch M (2010) Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol* 28:2874–2880
129. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M (2014) Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 88:553–564
130. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S (2002) Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 10:389–398
131. Nash L, Rocha P, Whiting S (2018) Development of a standardized physical activity and sport monitoring system for the European Union. 4:4
132. Natalucci V, Villarini M, Emili R, Acito M, Vallorani L, Barbieri E, Villarini A (2021) Special Attention to Physical Activity in Breast Cancer Patients during the First Wave of COVID-19 Pandemic in Italy: The DianaWeb Cohort. *Journal of Personalized Medicine* 11:381
133. Neilson HK, Conroy SM, Friedenreich CM (2014) The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Curr Nutr Rep* 3:22–34
134. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L (2016) Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 164:256–267
135. Nofech-Mozes S, Vella E, Dhesy-Thind S, Hagerty K, Mangu P, Temin S, Hanna W (2012) Systematic Review on Hormone Receptor Testing in Breast Cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology* : AIMM
136. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology* 5:649–656
137. Oliver Gerhardt (2010) Evaluation unterschiedlicher Spirometriesysteme (3) für den Einsatz der Stoffwechsellmessung in der Fitnessbranche. Universität der Bundeswehr München

138. Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ, Chambers SK, Ownsworth T, Shum DHK (2015) A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol* 5:59
139. Penttinen H, Utriainen M, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Raitanen J, Sievänen H, Nikander R, Blomqvist C, Huovinen R, Vehmanen L, Saarto T (2019) Effectiveness of a 12-month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-year Results of the BREX-study. *In Vivo* 33:881–888
140. Petzold MB, Bendau A, Plag J, Pyrkosch L, Mascarell Maricic L, Betzler F, Rogoll J, Große J, Ströhle A (2020) Risk, resilience, psychological distress, and anxiety at the beginning of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain Behav* 10:e01745
141. Petzold MB, Bendau A, Plag J, Pyrkosch L, Mascarell Maricic L, Betzler F, Rogoll J, Große J, Ströhle A (2020) Risk, resilience, psychological distress, and anxiety at the beginning of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain Behav* 10:e01745
142. Platen P (2022) *Behandlung der Adipositas – Sport und körperliche Aktivität*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-63544-5_73
143. Ransom S, Jacobsen PB, Booth-Jones M (2006) Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. *Psycho-Oncology* 15:604–612
144. Reimers C-D, Knapp G, Reimers A (2009) *Bewegung zur Prophylaxe von Schlaganfällen*. 8
145. Renold T, Tuozzo M (2018) *Depression bei Brustkrebs : was kann körperliche Aktivität bewirken?*
146. Rey D, Touzani R, Bouhnik A-D, Rousseau F, Monet A, Préau M, Bendiane M-K, Mancini J (2021) Evolution of physical activity and body weight changes in breast cancer survivors five years after diagnosis – VICAN 2 & 5 French national surveys. *The Breast* 59:248–255
147. Riba MB, Donovan KA, Andersen B, Braun Ii, Breitbart WS, Brewer BW, Buchmann LO, Clark MM, Collins M, Corbett C, Fleishman S, Garcia S, Greenberg DB, Handzo RGF, Hoofring L, Huang C-H, Lally R, Martin S, McGuffey L, Mitchell W, Morrison LJ, Pailler M, Palesh O, Parnes F, Pazar JP, Ralston L, Salman J, Shannon-Dudley MM, Valentine AD, McMillian NR, Darlow SD (2019) Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17:1229–1249
148. Ribeiro FE, Palma MR, Silva DTC, Tebar WR, Vanderlei LCM, Fregonesi CEPT, Christofaro DGD (2020) Relationship of anxiety and depression symptoms with the different domains of physical activity in breast cancer survivors. *Journal of Affective Disorders* 273:210–214
149. Ritte R, Tikk K, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dossus L, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Grote V, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Berrino F, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Quirós JR, Buckland G, Molina-Montes E, Chirlaque M-D, Ardanaz E, Amiano P, Bueno-de-Mesquita HB, van Gils CH, Peeters PH, Wareham N, Khaw K-T, Key TJ, Travis RC,

- Weiderpass E, Dumeaux V, Lund E, Sund M, Andersson A, Romieu I, Rinaldi S, Vineis P, Merritt MA, Riboli E, Kaaks R (2013) Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 13:584
150. RKI (2017) Gesundheitsfördernde körperliche Aktivität in der Freizeit bei Erwachsenen in Deutschland.
 151. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, LaMonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA (2016) American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *JCO* 34:611–635
 152. Rusch P, Hoffmann O, Stickelmann A-L, Böhmer S, Gätje R, Krüger KG, Niesert S, Schmidt A, Kimmig R (2016) Distant metastasis detected by routine staging in breast cancer patients participating in the national German screening programme: consequences for clinical practice. *SpringerPlus* 5:1010
 153. Saemann L, Lachner K, Wenzel F (2017) Cardiac frequency and cutaneous microcirculation during and after exercising in the view of physical condition. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 67:221–227
 154. Schmidt T, Hermes A, Weisser B (2017) Physical Training Influences the Immune System of Breast Cancer Patients. *Dtsch Z Sportmed* 2017:53–60
 155. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L, Bryan CJ, Williams-Smith CT, Greene QP (2009) Weight Lifting in Women with Breast-Cancer-Related Lymphedema. *New England Journal of Medicine* 361:664–673
 156. Schrempft S, Jackowska M, Hamer M, Steptoe A (2019) Associations between social isolation, loneliness, and objective physical activity in older men and women. *BMC Public Health* 19:74
 157. Schwartz AL (1999) Fatigue mediates the effects of exercise on quality of life. *Qual Life Res* 8:529–538
 158. Schwendinger F, Pocecco E (2020) Counteracting Physical Inactivity during the COVID-19 Pandemic: Evidence-Based Recommendations for Home-Based Exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17:3909
 159. Sedlmayer F, Sautter-Bihl M-L, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Souchon R, Wenz F, Sauer R, Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO) (2013) DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I. *Strahlenther Onkol* 189:825–833
 160. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G (2002) Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 13:589–598
 161. Singh B, Spence RR, Sandler CX, Tanner J, Hayes SC (2020) Feasibility and effect of a physical activity counselling session with or without provision of an activity tracker on maintenance of physical activity in women with breast cancer — A randomised controlled trial. *Journal of Science and Medicine in Sport* 23:283–290

162. Sinn H-P, Kreipe H (2013) A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *BRC* 8:149–154
163. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, Beckhove P, Owen R, Debus J, Wiskemann J, Potthoff K (2014) Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol* 25:2237–2243
164. Street W Systematic Review of Cancer Screening Literature for Updating American Cancer Society Breast Cancer Screening Guidelines. 481
165. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, Durando M, Tosto S, Monetti F, Airaldi S, Bignotti B, Nori J, Bagni A, Signori A, Sormani MP, Houssami N (2016) Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *J Clin Oncol* 34:1882–1888
166. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M (1997) Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 336:1269–1275
167. Tran TXM, Jung S-Y, Lee E, Cho H, Kim NY, Shim S, Kim H-Y, Kang D, Cho J, Lee E, Chang Y, Cho H (2021) Fear of Cancer Recurrence and Its Negative Impact on Health-Related Quality of Life in Long-term Breast Cancer Survivors. *undefined*
168. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, Oving IM, Honkoop AH, Tick LW, van de Wouw AJ, Mandigers CM, van Warmerdam LJ, Wesseling J, Vrancken Peeters M-JT, Linn SC, Sonke GS, Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) (2018) Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1630–1640
169. Wappenschmidt B, Hauke J, Faust U, Niederacher D, Wiesmüller L, Schmidt G, Groß E, Gehrig A, Sutter C, Ramser J, Rump A, Arnold N, Meindl A (2020) Criteria of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer for the Classification of Germline Sequence Variants in Risk Genes for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80:410–429
170. Wechsler TF, Schmidmeier M, Biehl S, Gerczuk J, Guerrero-Cerda F-M, Mühlberger A (2022) Individual changes in stress, depression, anxiety, pathological worry, posttraumatic stress, and health anxiety from before to during the COVID-19 pandemic in adults from Southeastern Germany. *BMC Psychiatry* 22:528
171. Weis J, Giesler JM (2016) Psychosoziale Belastungen bei Krebspatienten. *Gastroenterologe* 11:179–182
172. Wengler A, Rommel A, Plaß D, Gruhl H, Leddin J, Ziese T, von der Lippe E (2021) Years of Life Lost to Death. *Deutsches Ärzteblatt international*

173. World Health Organization (2009) Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>
174. Zemlin C, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Altmayer L, Lang M, Scherer L-S, Thul IC, Müller C, Kaiser E, Stutz R, Goedicke-Fritz S, Ketter L, Zemlin M, Wagenpfeil G, Steffgen G, Solomayer E-F (2021) Longitudinal Assessment of Physical Activity, Fitness, Body Composition, Immunological Biomarkers, and Psychological Parameters During the First Year After Diagnosis in Women With Non-Metastatic Breast Cancer: The BEGYN Study Protocol. *Frontiers in Oncology* 11:
175. Zemlin C, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Altmayer L, Lang M, Scherer L-S, Thul IC, Müller C, Kaiser E, Stutz R, Goedicke-Fritz S, Ketter L, Zemlin M, Wagenpfeil G, Steffgen G, Solomayer E-F (2021) Longitudinal Assessment of Physical Activity, Fitness, Body Composition, Immunological Biomarkers, and Psychological Parameters During the First Year After Diagnosis in Women With Non-Metastatic Breast Cancer: The BEGYN Study Protocol. *Frontiers in Oncology* 11:
176. Zemlin C, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Altmayer L, Lang M, Scherer L-S, Thul IC, Müller C, Kaiser E, Stutz R, Goedicke-Fritz S, Ketter L, Zemlin M, Wagenpfeil G, Steffgen G, Solomayer E-F (2021) Longitudinal Assessment of Physical Activity, Fitness, Body Composition, Immunological Biomarkers, and Psychological Parameters During the First Year After Diagnosis in Women With Non-Metastatic Breast Cancer: The BEGYN Study Protocol. *Front Oncol* 11:
177. Zemlin C, Schleicher JT, Altmayer L, Stuhler C, Wörmann C, Lang M, Scherer L-S, Thul IC, Spenner LS, Simon JA, Wind A, Kaiser E, Weber R, Goedicke-Fritz S, Wagenpfeil G, Zemlin M, Steffgen G, Solomayer E-F, Müller C (2023) Improved awareness of physical activities is associated with a gain of fitness and a stable body weight in breast cancer patients during the first year of antineoplastic therapy: the BEGYN-1 study. *Front Oncol* 13:
178. Zemlin C, Altmayer L, Lang M, Schleicher JT, Stuhler C, Wörmann C, Scherer L-S, Thul IC, Spenner LS, Simon JA, Wind A, Kaiser E, Weber R, Goedicke-Fritz S, Wagenpfeil G, Zemlin M, Solomayer E-F, Reichrath J, Müller C (2024) Course of Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Non-Metastatic Breast Cancer Patients over One Year with Quarterly Controls and Substitution. *Nutrients* 16:854
179. Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T (2020) The Metabolic Syndrome Is a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts* 13:384–396
180. (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 155
181. (2018) 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. 17
182. (2020) S3-Leitlinie Supportive Therapie. 558
183. (2021) S3-Leitlinie Mammakarzinom. 214
184. (2021) S3-Leitlinie Mammakarzinom. 467
185. (2021) S3-Leitlinie Komplementärmedizin. 188

186. 20-Breast-fact-sheet.pdf. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
187. Krebs - Krebs gesamt. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html;jsessionid=96693E077332EC632D800AC7E74EDB7D.internet082
188. kid_2021_c50_brust.pdf. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile
189. DKFZ_Grafik_vermeidbare_Krebserkrankungen_2021.pdf. URL: https://www.dkfz.de/de/krebspraevention/DKFZ_Grafik_vermeidbare_Krebserkrankungen_2021.pdf?m=1627296518&
190. AGO_2022D_01_Optionen_der_primaeren_Praevention_REF.pdf. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien_Literatur/AGO_2022D_01_Optionen_der_primaeren_Praevention_REF.pdf
191. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition | Wiley. URL: <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
192. AGO_2024D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf
193. Recommendations | Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer | Guidance | NICE. NICE URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/chapter/Recommendations>
194. AGO_2022D_16_Nachsorge_REF.pdf. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien_Literatur/AGO_2022D_16_Nachsorge_REF.pdf
195. 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 | The BMJ. URL: <https://www.bmj.com/content/354/bmj.I3857>
196. Versorgungsforschung - Forschung | CIO Uniklinik Köln. URL: <https://cio.uk-koeln.de/forschung/versorgungsforschung/#c4265>
197. ICD-10-GM-2022: F32.- Depressive Episode - icd-code.de. URL: <https://www.icd-code.de/icd/code/F32.-.html>
198. Was ist Fatigue? URL: <https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/fatigue/was-ist-fatigue/>

199. guidelines_for_developing_questionnaire-_final.pdf. URL:
https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/guidelines_for_developing_questionnaire-_final.pdf
200. SPG - Skalen zur psychischen Gesundheit | Testzentrale. URL:
<https://www.testzentrale.ch/shop/skalen-zur-psychischen-gesundheit.html>
201. Steyer et al (2004). Development of the Multidimensional Mood State Questionnaire (MDBF). Primary data. URL: https://rdc-psychology.org/steyer_2004
202. Cardiowise_Manual-de-XRCISELINE-20180701.pdf. URL: https://www.ergo-fit.de/fileadmin/user_upload/service/downloads/cardiowise/xrciseline/20180701/Cardiowise_Manual-de-XRCISELINE-20180701.pdf
203. Fayers et al. - 2001 - EORTC QLQ-C30 scoring manual.pdf. URL:
<https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>
204. Compendium of Physical Activities - Compendia. URL:
<https://sites.google.com/site/compendiumofphysicalactivities/compendia>

6 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Cosima Zemlin, welche stets mit viel Engagement bei der Sache war und sich für den reibungslosen Ablauf der Studie eingesetzt hat. Auch in Zeiten des Corona-bedingten Lockdowns im Sommer 2020 hat sie zahlreiche Messungen übernommen und damit ermöglicht, dass die Studie weitergeführt werden konnte. Man konnte zu jedem Zeitpunkt auf ihre Unterstützung sowie Bereitschaft, Fragen zu stellen, zählen.

Natürlich möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, für die Bereitstellung der Studienräume, die Organisation und Finanzierung des Projekts sowie seine Annahme meiner Person als Doktorandin danken.

Darüber hinaus danke ich Frau Gudrun Wagenpfeil für ihre Beratung und Hilfe bei meinen Fragestellungen zur Statistik und Auswertung. Im Rahmen gemeinsamer Treffen konnte sie mir bei allen Fragen stets sinnvolle Hilfestellung geben.

Besonders wertvoll war während der Durchführung der Studie die tolle Zusammenarbeit mit den anderen Doktorandinnen sowie die Hilfsbereitschaft untereinander. Jeder der Doktorandinnen war bemüht, seinen Anteil in die Studie miteinzubringen und seinen Teil für die Wissenschaft zu leisten. Man war sich stets bewusst, Unterstützung von ihnen zu bekommen.

Schließlich möchte ich auch meiner Familie und dabei besonders meinem Mann Nico Alexander Thul danken, welcher mir wertvolle Anregungen und Hilfestellungen gegeben sowie mich ermutigt hat, diese Arbeit fertigzustellen.

7 Anhang

7.1 HADS-D Ausschnitt

HADS-D

Beantworten Sie bitte noch folgende Fragen zu Ihrem allgemeinen und seelischem Befinden.

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie keine Frage aus. Überlegen Sie nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen aus Antriebs am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

D1: **Ich kann mich heute noch so freuen wie früher**

- ☐ ganz genau so
- ☐ nicht ganz so sehr
- ☐ nur noch ein wenig
- ☐ kaum oder gar nicht

D2: **Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge
sehen**

- ☐ ja, so viel wie immer
- ☐ nicht mehr ganz so viel
- ☐ inzwischen viel weniger
- ☐ überhaupt nicht

D3: **Ich fühle mich glücklich**

- ☐ überhaupt nicht
- ☐ selten
- ☐ manchmal
- ☐ meistens

7.2 EORTC QLQ-C30



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten Woche:

Während der letzten Woche:		Überhaupt			
		nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
17.	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
18.	Waren Sie müde?	1	2	3	4
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23.	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, 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

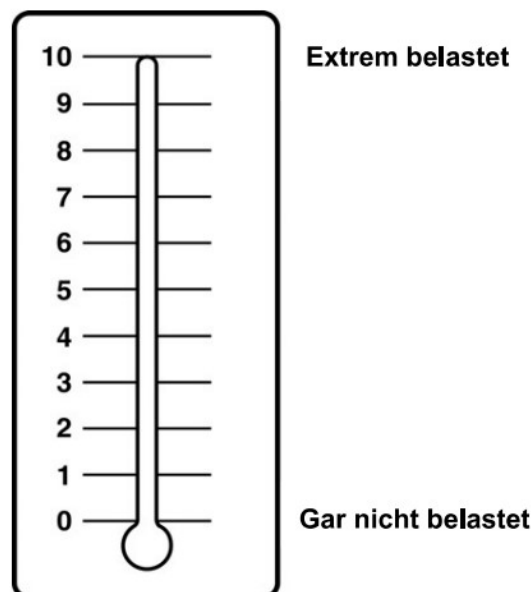
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

7.3 Distress-Thermometer

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreisen Sie am Thermometer rechts die Zahl ein (0-10) die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.



ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA NEIN**Praktische Probleme**

- ☐ ☐ Wohnsituation
- ☐ ☐ Versicherung
- ☐ ☐ Arbeit/Schule
- ☐ ☐ Beförderung (Transport)
- ☐ ☐ Kinderbetreuung

Familiäre Probleme

- ☐ ☐ Im Umgang mit dem Partner
- ☐ ☐ Im Umgang mit den Kindern

Emotionale Probleme

- ☐ ☐ Sorgen
- ☐ ☐ Ängste
- ☐ ☐ Traurigkeit
- ☐ ☐ Depression
- ☐ ☐ Nervosität
- ☐ ☐ Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten

Spirituelle/religiöse Belange

- ☐ ☐ In Bezug auf Gott
- ☐ ☐ Verlust des Glaubens

JA NEIN**Körperliche Probleme**

- ☐ ☐ Schmerzen
- ☐ ☐ Übelkeit
- ☐ ☐ Erschöpfung
- ☐ ☐ Schlaf
- ☐ ☐ Bewegung/Mobilität
- ☐ ☐ Waschen, Ankleiden
- ☐ ☐ Äußeres Erscheinungsbild
- ☐ ☐ Atmung
- ☐ ☐ Entzündungen im Mundbereich
- ☐ ☐ Essen/Ernährung
- ☐ ☐ Verdauungsstörungen
- ☐ ☐ Verstopfung
- ☐ ☐ Durchfall
- ☐ ☐ Veränderungen beim Wasser lassen
- ☐ ☐ Fieber
- ☐ ☐ Trockene/juckende Haut
- ☐ ☐ Trockene/verstopfte Nase
- ☐ ☐ Kribbeln in Händen/Füßen
- ☐ ☐ Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
- ☐ ☐ Gedächtnis/Konzentration
- ☐ ☐ Sexuelle Probleme

Sonstige Probleme: _____

7.4 Tagebuch Ausschnitt

Woche 4 (____.____.____)

Gewicht _____ kg

	Schritte /Tag	øPuls /Tag	Kcal /Tag	Zusätzliche sportliche Aktivität/Bewegung was, wie lange, wie weit/viel, kcal, max.Puls, øPuls
Mo				
Di				
Mi				
Do				
Fr				
Sa				
So				

Besondere Ereignisse der Woche:

Befinden in der letzten Woche

gut 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 schlecht

Woche 4

Bitte geben Sie nun an wie Sie sich insgesamt in dieser Woche gefühlt haben.

	Überhaupt nicht				sehr
	1	2	3	4	5
Zufrieden	☐	☐	☐	☐	☐
Ausgeruht	☐	☐	☐	☐	☐
Ruhelos	☐	☐	☐	☐	☐
Schlecht	☐	☐	☐	☐	☐
Schlapp	☐	☐	☐	☐	☐
Gelassen	☐	☐	☐	☐	☐
Müde	☐	☐	☐	☐	☐
Gut	☐	☐	☐	☐	☐
Unruhig	☐	☐	☐	☐	☐
Munter	☐	☐	☐	☐	☐
Unwohl	☐	☐	☐	☐	☐
Entspannt	☐	☐	☐	☐	☐

Bitte geben Sie nun die Aktivität insgesamt in dieser Woche an

Zu Fuß zur Arbeit gehen (auch längere Teilstrecken)	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Zu Fuß zum Einkaufen gehen	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Radfahren zur Arbeit	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Radfahren zu sonstigen Fortbewegungszwecken	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Spaziergehen	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Gartenarbeit (z.B. Rasen mähen, Hecke schneiden)	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Körperlich anstrengende Hausarbeit (z.B. Putzen, Aufräumen)	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Körperlich anstrengende Pflegearbeit (z.B. Kinder betreuen, Kranke pflegen)	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Minuten pro Tag	☐ nicht gemacht
Treppensteigen	an ____ Tagen während der Woche	ca. ____ Stockwerke pro Tag	☐ nicht gemacht

Patientinnen-Tagebuch Begyn | Patientin

Liebe Patientin, wir möchten Sie bitten noch umseitige Fragebögen auszufüllen, die dazu dienen zu untersuchen, wie wir die sportliche Aktivität/Bewegung am besten erfassen können und noch mehr über deren Auswirkungen bezüglich Ihres Befindens zu verstehen.

11

Alle Fragen beziehen sich auf die LETZTE WOCHE

Bitte geben Sie nun an wie Sie sich im Durchschnitt nach dem Sport gefühlt haben.

	Überhaupt nicht				sehr
	1	2	3	4	5
Zufrieden	☐	☐	☐	☐	☐
Ausgeruht	☐	☐	☐	☐	☐
Ruhelos	☐	☐	☐	☐	☐
Schlecht	☐	☐	☐	☐	☐
Schlapp	☐	☐	☐	☐	☐
Gelassen	☐	☐	☐	☐	☐
Müde	☐	☐	☐	☐	☐
Gut	☐	☐	☐	☐	☐
Unruhig	☐	☐	☐	☐	☐
Munter	☐	☐	☐	☐	☐
Unwohl	☐	☐	☐	☐	☐
Entspannt	☐	☐	☐	☐	☐

Bitte geben Sie nun an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten.

Kreuzen sie bitte für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA NEIN

- ☐ ☐ Praktische Probleme
- ☐ ☐ Wohnsituation
- ☐ ☐ Versicherung
- ☐ ☐ Arbeit/Schule
- ☐ ☐ Beförderung (Transport)
- ☐ ☐ Kinderbetreuung

- ☐ ☐ Familiäre Probleme
- ☐ ☐ Im Umgang mit dem Partner
- ☐ ☐ Im Umgang mit den Kindern

- ☐ ☐ Emotionale Probleme
- ☐ ☐ Sorgen
- ☐ ☐ Ängste
- ☐ ☐ Traurigkeit
- ☐ ☐ Depression
- ☐ ☐ Nervosität
- ☐ ☐ Verlust des Interesses an alltäglichen Aktivitäten

- ☐ ☐ Spirituelle/religiöse Belange
- ☐ ☐ In Bezug auf Gott
- ☐ ☐ Verlust des Glaubens

JA NEIN

- ☐ ☐ Körperliche Probleme
- ☐ ☐ Schmerzen
- ☐ ☐ Übelkeit
- ☐ ☐ Erschöpfung
- ☐ ☐ Schlaf
- ☐ ☐ Bewegung/Mobilität
- ☐ ☐ Waschen, Ankleiden
- ☐ ☐ Äußeres Erscheinungsbild
- ☐ ☐ Atmung
- ☐ ☐ Entzündungen im Mundbereich
- ☐ ☐ Essen/Ernährung
- ☐ ☐ Verdauungsstörungen
- ☐ ☐ Verstopfung
- ☐ ☐ Durchfall
- ☐ ☐ Veränderungen beim Wasser lassen
- ☐ ☐ Fieber
- ☐ ☐ Trockene/juckende Haut
- ☐ ☐ Trockene/verstopfte Nase
- ☐ ☐ Kribbeln in Händen/Füßen
- ☐ ☐ Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
- ☐ ☐ Gedächtnis/Konzentration
- ☐ ☐ Sexuelle Probleme

Sonstige Probleme: _____

Alle Fragen beziehen sich auf die LETZTE WOCHE

1. Bitte geben Sie für alle Sportarten an, in welchem Kontext, wie häufig, wie lange und wie intensiv Sie diese in der vergangenen Woche (von Montag bis einschließlich Sonntag) betrieben haben. (Sie müssen nicht alle vier Reihen von a. bis d. ausfüllen.)

Welche Sportart(en) treiben Sie?	Wie häufig treiben Sie die jeweilige Sportart pro Woche?	Wie lange dauert das Training (ohne Wegzeit, Umziehen und Duschen)?	Wie sehr strengen Sie sich bei der jeweiligen Sportart an?
a. _____ (Sportart) ☐ im Sportverein ☐ Sportgruppe ☐ alleine	___ mal pro Woche	___ Minuten	☐ ohne zu schwitzen und ohne Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ etwas schwitzen und etwas Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ viel schwitzen und Kurzatmigkeit/schnaufen
b. _____ (Sportart) ☐ im Sportverein ☐ Sportgruppe ☐ alleine	___ mal pro Woche	___ Minuten	☐ ohne zu schwitzen und ohne Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ etwas schwitzen und etwas Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ viel schwitzen und Kurzatmigkeit/schnaufen
c. _____ (Sportart) ☐ im Sportverein ☐ Sportgruppe ☐ alleine	___ mal pro Woche	___ Minuten	☐ ohne zu schwitzen und ohne Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ etwas schwitzen und etwas Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ viel schwitzen und Kurzatmigkeit/schnaufen
d. _____ (Sportart) ☐ im Sportverein ☐ Sportgruppe ☐ alleine	___ mal pro Woche	___ Minuten	☐ ohne zu schwitzen und ohne Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ etwas schwitzen und etwas Kurzatmigkeit/schnaufen ☐ viel schwitzen und Kurzatmigkeit/schnaufen

Wie belastet waren Sie insgesamt in der letzten Woche einschließlich heute

Gar nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr

Wie belastend empfanden Sie Die Nebenwirkungen der Therapie

Gar nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr

Wie positiv sehen Sie in die Zukunft

Gar nicht 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr

Sie haben es geschafft !!!
Vielen Dank für Ihre Geduld und Teilnahme

8 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 29.04.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Prof. Dr. med. Lorenz Thurner