

Goethe-Universität Frankfurt am Main

Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaften

Institut für Sportwissenschaft

Abteilung Sportmedizin

Funktioneller Status und
Alltagsbewältigung bei Patienten mit
fortgeschrittenen gastrointestinalen
Tumoren im Verlauf einer Chemotherapie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Philosophie

vorgelegt von Katrin Stücher geb. Gutekunst

aus Brühl/Baden

2016

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Winfried Banzer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Axel Dignaß

Für meine Oma

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei der Leitung der Medizinischen Klinik I des Agaplesion Markus Krankenhaus Frankfurt und allen Ärzten, die mir während der Studierendurchführung mit Rat und Tat zu Seite standen, bedanken. Ein besonderer Dank geht an Dr. Claus Bolling, für die unermüdliche Hilfe und vielen für mich geopferten Stunden seiner Frei- und Arbeitszeit.

Ich danke allen Patienten und Patientinnen, die an dieser Studie teilgenommen haben und mich mit ihrer positiven Art, trotz ihrer Krebsdiagnose, immer wieder begeisterten und viele Eindrücke hinterlassen haben, die ich ein Leben lang nicht vergessen werde.

Für die Betreuung der Arbeit und die nachhaltige Unterstützung danke ich meinem Betreuer Prof. Dr. Dr. Winfried Banzer herzlich.

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danke ich Prof. Dr. Daniel Pittich, Dr. Sarah Kneller, Britta Wessels, Dr. Gina Walter und Kristina Egner.

Allen Kolleginnen und Kollegen der Abteilung Sportmedizin danke ich für ihre Anregungen in versuchsplanerischen und methodischen Fragen und ihre Hilfsbereitschaft.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für jegliche Unterstützung.

Abschließend gilt ein ganz besonderer Dank meinem Mann, der meine Launen ertragen musste, mich immer motiviert hat, immer an mich geglaubt hat und einfach immer für mich da war und ist. Danke!

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
I Abbildungsverzeichnis	VI
II Tabellenverzeichnis.....	IX
III Abkürzungsverzeichnis	XI
1 Einleitung.....	5
2 Körperliche Aktivität bei onkologischen Patienten während der Therapie.....	8
2.1 Empfehlungen für körperliche Aktivität.....	8
2.2 Aktivitätsverhalten onkologischer Patienten während der Therapie	9
2.3 Risikofaktor Inaktivität bzw. sedentäres Verhalten	10
3 Gastrointestinale Tumore.....	12
3.1 Klassifikation	12
3.2 TNM-Klassifikation.....	13
3.3 UICC-Klassifikation	14
3.4 Inzidenz.....	15
3.5 Prävalenz.....	15
3.6 5-Jahres-Überleben	16
4 Medikamentöse Tumorthherapie und mögliche Begleiterkrankungen	19
4.1 Chemotherapie	19
4.1.1 Neoadjuvante Chemotherapie.....	19
4.1.2 Adjuvante Chemotherapie	20
4.1.3 Palliative Chemotherapie.....	20
4.2 Chemotherapie und krankheitsassoziierte Nebenwirkungen	21
4.2.1 Einflüsse der Chemotherapie auf das Blutbild und Knochenmark.....	21

4.2.2	Einflüsse der Chemotherapie auf das periphere Nervensystem	22
4.2.2.1	Substanzgruppen toxischer Chemotherapeutika	22
4.2.2.1.1	Platinderivate.....	22
4.2.2.1.2	Taxane	23
4.2.2.1.3	Vinca-Alkaloide	23
4.2.2.1.4	Bortezomib	23
4.2.2.1.5	Thalidomid	23
4.2.2.2	Erscheinungsform der chemotherapie-induzierten Polyneuropathie	24
4.2.3	Fatigue	26
4.2.4	Tumorkachexie	28
4.2.4.1	Pathophysiologie der Kachexie.....	29
4.2.4.2	Therapie der Kachexie	30
4.2.5	Appetitlosigkeit und Magen-Darm-Beschwerden.....	31
4.2.6	Hand-Fuß-Syndrom	31
4.3	Körperliche Aktivität bei krankheits- und chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen.....	32
4.3.1	Körperliche Aktivität bei tumorassoziierter Fatigue	32
4.3.2	Körperliche Aktivität bei chemotherapie-induzierter Polyneuropathie.....	33
4.3.3	Körperliche Aktivität und chemotherapie-induzierte Übelkeit	34
5	Funktioneller Status und funktionelle Eigenschaften des Menschen.....	35
5.1	Der menschliche Gang.....	35
5.1.1	Der menschliche Gangzyklus	36
5.1.2	Gangdeterminanten.....	37
5.1.3	Körperschwerpunkt beim Gehen	37
5.2	Posturale Stabilität	37
6	Funktioneller Status und funktionelle Eigenschaften während einer Tumortherapie	40
6.1	Einfluss der Chemotherapie auf die funktionellen Eigenschaften bei Tumorpatienten.....	41
6.2	Körperlicher und funktioneller Status onkologischer Patienten vor einer Therapie	42

7	Forschungsfrage und Hypothesen	43
8	Funktioneller Status und Alltagsaktivität gastrointestinaler Tumorpatienten..... im Verlauf einer Chemotherapie	44
8.1	Material und Methode.....	44
8.1.1	Personenstichprobe.....	44
8.1.1.1	Stichprobenumfang	46
8.1.1.2	Rekrutierung.....	46
8.1.1.3	Chemotherapiepläne.....	46
8.1.2	Untersuchungsdesign.....	46
8.1.3	Studienablauf.....	47
8.1.3.1	Intervention	48
8.1.3.2	Kontrolle.....	51
8.1.4	Merkmalsstichprobe	51
8.1.5	Messmethoden.....	52
8.1.5.1	Messinstrument zur Bestimmung des funktionellen Status	53
8.1.5.1.1	Short Physical Performance Battery	53
8.1.5.2	Messinstrumente zur Bestimmung der funktionellen Eigenschaften.....	55
8.1.5.2.1	Posturale Stabilität.....	55
8.1.5.2.2	Ganganalyse	55
8.1.5.2.3	Chair Rising-Test	56
8.1.5.2.4	Isometrische Maximalkraftmessung der unteren Extremität	56
8.1.5.2.5	Isometrische Maximalkraftmessung der oberen Extremität.....	57
8.1.5.3	Messinstrument zur Bestimmung der Alltagsbewältigung	58
8.1.5.3.1	Instrumental Activity of Daily Living.....	58
8.1.5.4	Messinstrument zur Bestimmung der Tiefensensibilität.....	59
8.1.5.4.1	Neurologischer Stimmgabeltest	59
8.1.5.5	Messinstrumente zur Bestimmung des körperlichen Status..... und Ernährungszustand	59
8.1.5.5.1	Bioelektrische Impedanzanalyse	59

8.1.5.5.2	Mini Nutritional Assessment.....	61
8.1.5.6	Messinstrument zur Bestimmung der globalen Lebensqualität	62
8.1.5.6.1	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire.....	62
8.1.5.7	Messinstrumente zur Bestimmung und Dokumentation der körperlichen Aktivität	63
8.1.5.7.1	Akzelerometrie	63
8.1.5.7.2	Trainingstagebuch	64
8.2	Datenaufbereitung und -analyse	64
9	Ergebnisse	66
9.1	Deskriptive Datenanalyse	66
9.1.1	Soziodemographische und klinische Charakteristika	68
9.2	Homogenitätsprüfung der Gruppen bei Eingangsuntersuchung	70
9.3	Prüfung der Störvariable postoperative Chemotherapie bei Eingangsuntersuchung	75
9.4	Inferenzstatistische Datenanalyse der Längsschnittuntersuchung	76
9.4.1	Gruppenvergleich der Parameter des funktionellen Status	76
9.4.2	Post-hoc Analyse des funktionellen Status.....	78
9.4.2.1	Kraft	78
9.4.2.2	Balance	79
9.4.2.3	Short Physical Performance Battery	80
9.4.3	Gruppenvergleich der Parameter des körperlichen Status.....	80
9.4.4	Post-hoc Analyse der Randmittel der Differenzen des körperlichen Status.....	83
9.4.4.1	Magermasse.....	83
9.4.4.2	Körperfettanteil	84
9.4.5	Gruppenvergleich der subjektiven Parameter	86
9.4.6	Post-hoc Analyse der Randmittel der Differenzen der subjektiven Parameter	88
9.4.6.1	Alltagsbewältigung.....	88
9.4.6.2	Ernährungszustand	89
9.5	Datenanalyse der Adhärenz der Patienten	90

9.5.1	Adhärenz und Sporterfahrung	93
9.5.2	Barrieren der Durchführung	93
9.6	Datenanalyse der Befindlichkeit während der Experimentalphase	94
10	Diskussion	95
10.1	Funktioneller Status	95
10.1.1	Ganggeschwindigkeit.....	95
10.1.2	Kraft	96
10.1.3	Posturale Stabilität	96
10.2	Körperlicher Status	97
10.3	Unabhängigkeit im Alltag	100
10.4	Lebensqualität	101
10.5	Machbarkeit und Adhärenz.....	102
10.5.1	Adhärenz und Bewegungshistorie	103
10.5.2	Barrieren der Durchführung.....	104
10.5.3	Barrieren und Adhärenz	105
10.6	Methodische Überlegungen und Studienlimitationen.....	105
10.6.1	Studienkollektiv	105
10.6.2	Trainingstagebuch.....	106
10.6.3	Dropout-Rate und Kontamination der Kontrolle	106
10.6.4	Übertragbarkeit der Resultate	107
10.7	Klinische Relevanz	107
11	Schlussfolgerung und Ausblick.....	109
12	Zusammenfassung.....	111
13	Literaturverzeichnis.....	XIV
14	Anhang	A 1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Einteilung des Spektrums der Intensität körperlicher Aktivität anhand des metabolischen Äquivalents	9
Abbildung 2:	ICD-10-Codes zur Kollektiv-Definition	13
Abbildung 3:	TNM-Klassifikation.	14
Abbildung 4:	UICC Stadien Kolorektalkarzinom nach TNM-Klassifikation.....	14
Abbildung 5:	5-Jahres-Prävalenz-Verteilung gastrointestinaler Tumorentitäten im Jahr 2011 sowie die geschlechterspezifische Differenzierung	15
Abbildung 6:	Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht ICD-10 C18-C21, Deutschland 2011-2012	16
Abbildung 7:	5-Jahres Überlebensrate gastrointestinaler Tumoren	17
Abbildung 8:	Beschreibung der typischen "Handschuh und Strumpf"- Verteilung chemotherapie-induzierter Polyneuropathie Symptome mit den jeweiligen Angriffspunkten der toxischen Wirkungen der einzelnen Chemotherapiebestandteile	24
Abbildung 9:	Übersicht verschiedener Chemotherapeutika, die mit sensorischen, motorischen oder autonomen Neuropathien assoziiert sind.....	25
Abbildung 10:	Übersicht der Symptome einer chemotherapie-induzierten Polyneuropathie	26
Abbildung 11:	Ansatzpunkte im Körper einer Kachexie-Therapie.....	30
Abbildung 12:	Der menschliche Gangzyklus.....	36

Abbildung 13:	Schematische Darstellung biomechanischer Parameter der Gleichgewichtskontrolle und posturaler Anforderungen	39
Abbildung 14:	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	45
Abbildung 15:	Ablaufschema der Studie.	48
Abbildung 16:	Schema des Bewegungstrainings	50
Abbildung 17:	Übersicht der Outcomevariablen der genutzten Messinstrumente und Messzeitpunkte	52
Abbildung 18:	Ablauf und Bewertung der SPPB.....	54
Abbildung 19:	Sitzposition des Probanden während der Messung der isometrischen Maximalkraft der Beine	57
Abbildung 20:	Schematische Darstellung der Kompartimentmodelle	60
Abbildung 21:	Verlauf der Teilnahme	67
Abbildung 22:	Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%-Konfidenzintervalle der Handkraft.....	78
Abbildung 23:	Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%-Konfidenzintervalle der posturalen Stabilität	79
Abbildung 24:	Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%- Konfidenzintervalle der Skalenpunkte der SPPB.....	80
Abbildung 25:	Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%- Konfidenzintervalle der Magermasse	84
Abbildung 26:	Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%- Konfidenzintervalle des Körperfettanteils.....	85

Abbildung 27: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95% Konfidenzintervalle des iADL-Fragebogens	89
Abbildung 28: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%-Konfidenzintervalle des MNA-Fragebogens.....	90
Abbildung 29: Gemittelte Aktivitätsminuten \pm 95%-Konfidenzintervall der Interventionsgruppe über zwölf Wochen	91
Abbildung 30: Intraindividuelle Übersicht der durchgeführten Bewegungsminuten der Probanden in den jeweiligen Wochen.....	92
Abbildung 31: Barrieren der Durchführung der körperlichen Aktivität der Patienten	93
Abbildung 32: Mittelwerte \pm 95%-Konfidenzintervalle der einzelnen VAS-Skalen der Trainingstagebücher über die Studiendauer.....	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Medianes Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen Magenkarzinomen.	17
Tabelle 2:	Daten bzgl. des Ansprechens und Überlebens einer Studie mit FOLFIRINOX bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinom-Patienten	18
Tabelle 3:	Soziodemographische und klinische Charakteristika der Gesamtstichprobe sowie differenziert für die Subgruppen bezüglich Therapie- und Krankheitsstatus	69
Tabelle 4:	Anthropometrische Daten sowie körperlicher Status zum Messzeitpunkt T0	71
Tabelle 5:	Charakteristika des funktionellen Status zum Messzeitpunkt T0 der einzelnen Gruppen.....	72
Tabelle 6:	Subjektive Messparameter zum Messzeitpunkt T0.....	73
Tabelle 7:	Körperliche Aktivität vor Therapiebeginn mittels Akzelerometrie.	74
Tabelle 8:	Deskriptive Statistik der Eingangsuntersuchung der therapiebedingte Subgruppen des körperlichen und funktionellen Status zum Therapiestart..	75
Tabelle 9:	Deskriptive Statistik der absoluten Veränderungen der funktionellen Messparameter	77
Tabelle 10:	Deskriptive Statistik der absoluten Veränderungen der Messparameter des körperlichen Status.....	82
Tabelle 11:	Deskriptive Statistik der absoluten Veränderungen der subjektiven Parameter	87

Tabelle 12:	Häufigkeitsverteilung der Adhärenz der ACSM-Bewegungsempfehlung und körperliche Aktivität vor Diagnosestellung.	93
-------------	--	----

Abkürzungsverzeichnis

95% CI	95%-Konfidenzintervall
ACSM	American College of Sports Medicine
ADL	Activities of daily living
ANCOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse inkl. Co-Variate
BCM	Body Cell Mass; Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
COG	Center of gravity
COM	Center of mass; Körperschwerpunkt
COP	Center of pressure
COP _{Länge}	COP – Länge der Spur
CrF	Cancer-related Fatigue; Tumor-assoziierte Fatigue
ECM	Extracellular Mass; Extrazellulärmasse
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life Questionnaire-C30
iADL	Instrumental activities of daily living
ICC	Intraklassenkorrelation
ICD-10	International Classification of Diseases; 10th Reversion
KOF	Körperoberfläche
LBM	Lean Body Mass; Magermasse
LPL	Lipoproteinlipase
m	Meter
M	Metastasierung
mANCOVA	einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung inkl. Co- Variate
MET	Metabolisches Äquivalent
min	Minuten
MIVF	Maximale isometrische Kraft
MNA	Mini-Nutritional-Assessment

MVPA	Moderate bis intensive körperliche Aktivität
OS	Gesamtüberleben
pN	Lymphstatus
pT	Primärtumor
s	Sekunden
SPPB	Short Physical Performance Battery
TBW	Total Body Water; Ganzkörperwasser
UICC	Union international contre le cancer
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organization

Hinweis für die Leserin/den Leser

In vorliegender Dissertationsschrift wird zugunsten eines besseren Leseflusses die Ausdrucksform männlichen Geschlechtes wie z.B. Patient oder Teilnehmer verwendet. An dieser Stelle wird jedoch explizit darauf hingewiesen, dass dies auch immer Personen weiblichen Geschlechts (z.B. Patientinnen, Teilnehmerinnen) mit einbezieht.

1 Einleitung

„Alles Leben ist Bewegung, Bewegung ist Leben“ (Leonardo da Vinci 1508)

In den letzten Jahren erbrachten zahlreiche Studien Belege dafür, dass während einer Tumorbehandlung Bewegung und körperliche Aktivität eine bedeutende komplementäre Therapie darstellt. Die Effekte moderater Aktivität sind vielfältig und reichen von einem Anstieg der körperlichen Fitness und Muskelmasse, über eine Steigerung der Lebensqualität und einer Reduktion der Erschöpfung (Fatigue-Syndrom), bis hin zu einer verbesserten Therapieverträglichkeit und einer Rezidiv-Prophylaxe (Backman et al., 2014; Meyerhardt et al., 2006; Segal et al., 2001). Entgegen der dargestellten positiven Effekte körperlicher Aktivität, ist das Aktivitätsniveau onkologischer Patienten während der Therapie als vergleichsweise gering einzuschätzen (Irwin et al., 2003; Kwan et al., 2012; Littman et al., 2010). Aufgrund der therapiebedingten Nebenwirkungen sowie der Tumorerkrankung manifestiert sich oftmals eine körperliche Dekonditionierung. Muskelschwund, Gleichgewichtsstörungen, verminderte Kraft sowie daraus resultierend eine erhöhte Sturzgefahr sind dessen Folgen (Christensen et al., 2014; Tofthagen et al.). Insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien konnte gezeigt werden, dass diese Patienten sich mit einer geringeren Ganggeschwindigkeit fortbewegten, 50 Prozent weniger Schritte machten sowie vermehrt die Unterstützung von Gehhilfen benötigten (Ferriolli et al., 2012; Skipworth et al., 2011).

Untersuchungen mit Mammakarzinom-Patientinnen unterschiedlicher Erkrankungsstadien zeigen zwölf Monate nach der Diagnose sowohl fragebogenbasiert, als auch durch Akzelerometrie dokumentiert, eine Abnahme der körperlichen Aktivität um bis zu 50 Prozent im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Erkrankung (Irwin et al., 2003; Kwan et al., 2012; Littman et al., 2010). Gastrointestinale Tumore gelten als eine Entität mit oftmals starken Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie. Ein Beispiel der sekundär Erkrankungen ist die Kachexie, welche sich durch einen starken körperlichen Abbau bemerkbar macht. Die Prävalenz eines kachektischen Zustandes liegt bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren bei bis zu 80 Prozent (Donohoe et al., 2011). Der aus der Kachexie resultierende Muskelschwund führt zu einer verminderten Beinkraft und einer beschleunigten muskulären Ermüdung (Roberts et al., 2013). Eine weitere Nebenwirkung der chemotherapeutischen Behandlung ist eine Polyneuropathie. Durch die toxischen Wirkstoffe entstehen Sensibilitätsstörungen, welche sich hauptsächlich an den Füßen

und Händen manifestieren (Park et al., 2013). Wie bei vielen anderen Tumorentitäten ist auch die Fatigue-Symptomatik eine Nebenwirkung bzw. Nebenerkrankung der Therapie gastrointestinaler Tumore (Mortimer et al., 2010). Zusätzlich zu den beschriebenen Dekonditionierungsprozessen, die aus Studien während einer Tumorthherapie stammen, wies Stuecher et al. (2016) nach, dass gastrointestinale Tumorpatienten bereits vor Beginn einer Chemotherapie einen verminderten funktionellen und körperlichen Status im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen, aber auch Mammakarzinom-Patientinnen aufweisen. Die durchschnittliche Ganggeschwindigkeit der Patienten mit gastrointestinalen Tumoren lag bei 3,5 km/h. Eine Geschwindigkeit von 4,0 km/h dient als Schwellenwert für Gebrechlichkeit (Vermeulen et al., 2011). Der funktionelle Status, die Ganggeschwindigkeit, die Körperzusammensetzung sowie auch die Kraft sind Prädiktoren für das Überleben (Hui et al., 2014; Millan-Calenti et al., 2010; Wildes et al., 2013). Eine Verschlechterung in diesen Parametern kann neben den Aspekten der Lebensqualität auch klinisch weitreichende Folgen haben. Die klinische Behandlung wird beeinflusst, sekundären Nebenerkrankungen sowie längere stationäre Behandlungszeiten treten auf und es kann langfristig zum Tod führen.

Entsprechend dieser Feststellungen versucht die vorliegende Studie 1) den funktionellen und körperlichen Status bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren im Verlauf einer chemotherapeutischen Behandlung zu erfassen und 2) über ein randomisiertes Untersuchungsdesign zu prüfen, ob ein Laufprogramm gemäß der Guidelines des American College of Sports Medicine (ACSM) von 150 Minuten moderater Aktivität pro Woche, einerseits für dieses Patientenkollektiv durchführbar ist und andererseits zu Verbesserungen des körperlichen sowie funktionellen Status der Patienten beiträgt.

Ausgehend von der Bilanzierung des Forschungsstandes zu körperlicher Aktivität als komplementäre Therapie in der Onkologie sowie dessen Effekte (Kapitel 2), widmet sich Abschnitt 3 der Entitätsspezifizierung. Das Kollektiv, Patienten mit gastrointestinalen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, wird näher betrachtet sowie die therapieinduzierten Einflüsse und Nebenwirkungen dargestellt. In Kapitel 5 wird der Vorgang menschlicher Mobilität, insbesondere der Gang und die Balancefähigkeit des Menschen, beschrieben. Abschnitt 6 führt die einzelnen Darstellungen der vorherigen Kapitel zusammen und widmet sich der Grundintension der Studie - der funktionellen und körperlichen Status sowie die Mobilität bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren im Rahmen einer Chemotherapie. Resultierend aus dem Forschungsstand und -defizit werden in Kapitel 7 die Fragestellung und die Hypothesen formuliert. Der darauffolgende Abschnitt (Kapitel 8) beschreibt die im Rahmen dieser

Arbeit durchgeführte Untersuchung inkl. Studiendesign, Personen- und Merkmalsstichprobe sowie den Ablauf der Untersuchungen. Im Anschluss folgt eine Ergebnisdarstellung in Kapitel 9. In Kapitel 10 werden die Resultate anhand der Fragestellung und unter Einbeziehung relevanter Studien ausführlich diskutiert. Dabei werden zugrundeliegende physiologische Erklärungsmodelle auf Basis der aktuell vorliegenden Literatur skizziert. Abschließend erfolgt eine Abschätzung der klinischen und praktischen Relevanz unter Beachtung möglicher Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge sowie die Ableitung von Forschungsperspektiven.

2 Körperliche Aktivität bei onkologischen Patienten während der Therapie

Bis Ende der 1990er Jahre galten Ruhe und körperliche Schonung als Standardempfehlung für onkologische Patienten. Bis dato war zudem eine geringe Überlebensdauer der Patienten nach Diagnosestellung vorherrschend. Die hohe psychophysische Belastung der Patienten sowie eine große Unsicherheit bezüglich möglicher negativer Auswirkungen durch körperliche Anstrengung führte zusätzlich nicht dazu, den Versuch zu wagen, körperliche Aktivität im Verlauf der Tumorthherapie zu empfehlen (Jones & Alfano, 2013; Quist & Jones, 2013). Einzelne Forschergruppen lieferten in den 1990er Jahren jedoch erste Hinweise auf die Durchführbarkeit und das Potenzial körperlicher Aktivität bei Tumorpatienten (MacVicar et al., 1989; Schüle, 1983). Diese Studien gaben erste Anhaltspunkte, dass körperliche Aktivität nicht nur durchführbar erschien, sondern, dass sich daraus auch positive Effekte ergaben. Davon ausgehend stieg das Interesse, die Umsetzbarkeit bewegungsbezogener Interventionen bei Tumorpatienten zu evaluieren, sukzessive an.

2.1 Empfehlungen für körperliche Aktivität

Systematische Übersichtsarbeiten stützen die empirische Evidenz, dass ein strukturiertes körperliches Training unter Berücksichtigung individueller vorhandener Einschränkungen bei unterschiedlichen Patientenkollektiven während und nach der Tumorthherapie ohne Sicherheitsbedenken durchführbar ist. Außerdem wurde eine gute Adhärenz der Patienten sowie vielfältige positive psychophysische Effekte festgestellt (Fong et al., 2012; Jones & Alfano, 2013; Schmitz et al., 2010). Metaanalysen verdeutlichen eine Steigerung der Lebensqualität und eine Reduktion der Fatigue-Symptomatik durch ausdauerorientierte oder kombinierte Ausdauer- und Krafttrainingsinterventionen (Ferrer et al., 2011; Mishra, Scherer, Geigle, et al.; Mishra, Scherer, Snyder, et al., 2012). Dies wird durch einen positiven Einfluss körperlicher Aktivität auf die Ausdauerleistungsfähigkeit begleitet (Fong et al., 2012; Jones et al., 2011; Speck et al., 2010). Weitere positive Auswirkungen körperlichen Trainings beziehen sich auf die Muskelkraft, Körperkomposition, Gehdistanz und perzipierte körperliche Leistungsfähigkeit (Fong et al., 2012; Jones et al., 2012; Schmitz et al., 2010) sowie therapieinduzierte Spätfolgen – wie z.B. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komorbiditäten – und verschiedene Immunparameter (Kruijssen-Jaarsma et al., 2013; Scott et al., 2013).

Die zusammenführende Analyse dieser Aspekte verdeutlicht, dass körperliches Training ein breites und positives Wirksamkeitsspektrum aufweist. Dies gilt insbesondere in der Beeinflussung erkrankungs- und therapieassoziiierter Symptomaten und Folgen. Daher liegen die Empfehlungen für onkologische Patienten für körperliche Aktivität zusätzlich zur alltäglichen Bewegung bei 150 Minuten moderate oder 75 Minuten intensive aerobe körperliche Aktivitäten pro Woche bzw. eine Kombination der beiden Intensitätsbereiche (Garber, Blissmer, Deschenes, Franklin, Lamonte, Lee, Nieman & Swain, 2011). Außerdem wird empfohlen zwei bis drei Mal pro Woche ein Krafttrainingsprogramm mit dem Fokus auf den großen Muskelgruppen durchzuführen (Haskell et al., 2007; Schmitz et al., 2010). Abbildung 1 stellt die einzelnen Intensitätsstufen körperlicher Aktivität dar.

	Leichte Intensität < 3,0 METs	Mittlere oder moderate Intensität 3,0 bis < 6,0 METs	Hohe Intensität ≥ 6,0 METs
Schlafen/ Ruhens	≤ 63 % HR _{max} ≤ 45 % VO _{2max} ≤ 11 RPE Sedentäres Verhalten ≤ 1,5 METs	64-76 % HR _{max} 46-63 % VO _{2max} ≤ 12-13 RPE	≥ 77 % HR _{max} ≥ 64 % VO _{2max} ≥ 14 RPE
	Leichte körperliche Aktivität	Moderate körperliche Aktivität	Intensive körperliche Aktivität
		Moderate und intensive körperliche Aktivität (MVPA)	

Abbildung 1: Einteilung des Spektrums der Intensität körperlicher Aktivität anhand des metabolischen Äquivalents. MET: Metabolisches Äquivalent, HR_{max}: maximale Herzfrequenz, VO_{2max}:maximale Sauerstoffaufnahme, RPE: Anstrengungsempfinden nach Borg, %:Prozent), Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (Garber, Blissmer, Deschenes, Franklin, Lamonte, Lee, Nieman, Swain, et al., 2011; Gibbs et al., 2015; Haskell et al., 2007).

2.2 Aktivitätsverhalten onkologischer Patienten während der Therapie

Das Aktivitätsniveau onkologischer Patienten während der Therapie ist, entgegen der dargestellten positiven Effekte körperlicher Aktivität, als vergleichsweise gering einzuschätzen. Mammakarzinom-Patientinnen unterschiedlicher Erkrankungsstadien zeigten zwölf Monate nach der Diagnose sowohl fragebogenbasiert, als auch durch Akzelerometrie dokumentiert,

eine Abnahme der körperlichen Aktivität um bis zu 50 Prozent im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Erkrankung (Irwin et al., 2003; Kwan et al., 2012; Littman et al., 2010). Eine Querschnittsuntersuchung veranschaulichte bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren, dass diese bereits vor einer Chemotherapie im Mittel nur 3125 Schritte am Tag absolvierten und somit nur ein Drittel der empfohlenen moderaten Aktivität pro Woche erreichten (Stuecher et al., 2016). Eine mögliche Erklärung für den niedrigen Aktivitätsstatus ist die geringe Aufklärung onkologischer Patienten über den Nutzen von körperlichen Aktivitäten und Training. In verschiedenen Befragungen in den USA (Demark-Wahnefried et al., 2000; Jones & Courneya, 2002) und in Deutschland (Wittmann, 2011) gaben weniger als 35 Prozent der teilnehmenden Tumorpatienten an, im Rahmen der klinischen Betreuung Informationen über den Stellenwert und die möglichen positiven Effekte körperlicher und sportlicher Aktivität erhalten zu haben. Daneben wird eine wechselseitige Beeinflussung des Aktivitätsstatus und der therapieinduzierten Beeinträchtigung auf physischer und psychosozialer Ebene sowie der Fatigue vermutet (Jones et al., 2009; Quist & Jones, 2013).

2.3 Risikofaktor Inaktivität bzw. sedentäres Verhalten

Das Ausbleiben körperlicher Aktivität (Inaktivität und sedentäres Verhalten) ist aufgrund aktueller Forschungserkenntnisse differenzierter zu betrachten. Pate et al. (2008) definieren sedentäres Verhalten als Tätigkeiten, wie das Sitzen oder das Liegen, welche den Ruheenergieumsatz nicht entscheidend erhöhen. Inaktive Personen dagegen sind Menschen, die ein nicht ausreichendes Maß an körperlicher Aktivität von mittlerer bis hoher Intensität absolvieren (Sedentary Behaviour Research, 2012). Die Auswirkungen sedentären Verhaltens auf den Stoffwechsel resultieren aus dem geringen Energieverbrauch sowie einer reduzierten Aktivität der großen Muskelgruppen der unteren Extremität und des Rückens (Tremblay et al., 2010). Healy et al. (2011) zeigten in ihrer Querschnittsstudie an 4.757 Personen den Zusammenhang von sedentärem Verhalten und dessen Auswirkung auf zahlreiche Biomarker auf. Sie wiesen einen signifikant negativ linearen Zusammenhang zwischen sedentärem Verhalten und C-reaktivem Protein, Insulinresistenz, erhöhten Triglyceridwerten sowie weiteren Biomarkern nach (Healy et al., 2011). Um spezifische Aussagen auf die Frage nach den metabolischen Veränderungen und deren zugrundeliegenden Mechanismen zu erhalten, werden oftmals Bettruhestudien herangezogen und deren physiologische Veränderungen abgeleitet (Bergouignan et al., 2011; Saunders et al., 2012; Tremblay et al., 2010). Basierend auf diesen Studienergebnissen

wird beispielsweise die Erhöhung der Insulinresistenz, der Triglyceride sowie des Gesamtcholesterins ohne eine Zunahme an Körpergewicht nach fünftägiger Bettruhe erklärt (Hamburg et al., 2007). Sedentäres Verhalten geht demnach mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen einher. Bezogen auf die allgemeine Sterblichkeit wiesen Dunstan et al. (2010) in ihrer Längsschnittuntersuchung an 8.800 Personen eine erhöhte Gesamtmortalität von 1.11 (95%-Konfidenzintervall (95% CI) 1.03 – 1.20) pro Stunde Fernsehkonsum am Tag nach.

Basierend auf dem Hintergrund, dass eine Arbeitsgruppe um Owen et al. (2010) zeigte, dass Krebsüberlebende über 70 Prozent ihres Tages sedentär verbrachten, können die zuvor beschriebenen Veränderungen bei Gesunden auch die Therapie bei Tumorpatienten negativ beeinflussen und zur Entwicklung von Komorbiditäten beitragen (Lynch et al., 2013). Es existieren zudem Hinweise, dass Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und Störungen in der insulinähnlichen Wachstumsfaktor-Achse mit Tumorerkrankungen der Brust, des Darms, der Bauchspeicheldrüse und der Prostata assoziiert sind (Vineis et al., 2010). Zusätzlich stellen die zuvor genannten Stoffwechselveränderungen einen Mechanismus dar, durch den das sitzende Verhalten zum möglichen Fortschreiten der Krankheit beitragen kann und mit einem gesteigerten Risiko eines Rückfalls sowie dem Sterben an malignen Tumoren verknüpft ist (Wolpin et al., 2009). Hinzu kommen Verbindungen zwischen sedentärem Verhalten und Fatigue, psychosozialer Gesundheit sowie Lebensqualität bei Tumorpatienten (George et al.; Kim et al., 2013; Lynch, 2010; Lynch et al., 2008; Trinh et al., 2013). Eine Verringerung des sedentären Verhaltens scheint eine zusätzliche Verhaltensstrategie zur Verbesserung der Prognose und der langfristigen gesundheitlichen Situation zu sein (Lynch et al., 2013).

3 Gastrointestinale Tumore

Die Darstellungen des vorherigen Kapitels deuten an, dass körperliche Aktivität als komplementäre Therapie in der Onkologie ein enormes Potential beizumessen ist. Weitere Befunde unterstreichen diese Aussage, da das Ausbleiben entsprechender physiologischer Reize nachweislich mit negativen Gesundheitseffekten korreliert (George et al.; Kim et al., 2013; Lynch, 2010; Lynch et al., 2008; Trinh et al., 2013). Die Vielzahl der bilanzierten Studien wurde entitätsunspezifisch durchgeführt. Um Aussagen für einzelne Entitäten zu treffen, ist jedoch eine spezifische Analyse notwendig. Demnach soll im Folgenden der Fokus auf einer Entität liegen, die gastrointestinales Tumore. Patienten mit gastrointestinales Tumoren bilden ein Patientenkollektiv, welches sowohl zahlreiche krankheits-, als auch therapieassoziierte Nebenwirkungen- und Nebenerkrankungen aufweist. Zusätzlich beschrieb Stücher et al. (2016), dass Patienten mit gastrointestinales Tumoren bereits vor Beginn einer Therapie einen Einschränkung in den funktionellen Eigenschaften sowie einen schlechteren körperlichen und funktionellen Status im Vergleich zu Mammakarzinom-Patientinnen aufweisen. Hinzu kommt, dass Untersuchungen bezüglich körperlicher und funktioneller Veränderungen bei Patienten mit gastrointestinales Tumoren während der Therapie rar sind.

3.1 Klassifikation

Als Gastrointestinaltrakt wird der Teil des Verdauungsapparates bezeichnet, der von der Speiseröhre bis zum Anus reicht. Hierzu zählen die Speiseröhre (Ösophagus), der Magen, der Dünndarm, anhängende Drüsen (Bauchspeicheldrüse (Pankreas), Leber, Gallenblase und -wege), sowie der Dickdarm und der Anus. Unter gastrointestinales Tumoren versteht man dementsprechend bösartige Erkrankungen des Magen-Darm- bzw. Verdauungstraktes.

Für die Klassifikation von Tumoren wird im Wesentlichen deren Lokalisation herangezogen. Die World Health Organization (WHO), welche den internationalen Standard zur Klassifizierung von Erkrankungen (International Classification of Diseases; 10th Revision (ICD-10)) festgelegt hat, klassifiziert die Neoplasien des GI-Traktes als "Malignant neoplasms of digestive organs (C15-26)". Hierzu werden ausschließlich folgende bösartige Neoplasien gezählt (Abbildung 2) (WHO, 2016):

C15	Ösophagus
C16	Magen
C17	Dünndarm
C18	Kolon
C19	Rektosigmoid, Übergang
C20	Rektum
C21	Anus und Analkanal
C22	Leber und intrahepatische Gallengänge
C23	Gallenblase
C24	Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile der Gallenwege
C25	Pankreas
C26	Sonstige und ungenau bezeichnete Verdauungsorgane

Abbildung 2: ICD-10-Codes (ICD-10-GM 2015) zur Kollektiv-Definition, eigene Darstellung auf Basis von (WHO, 2016).

3.2 TNM-Klassifikation

Eine Klassifikation, die sich allein auf eine räumliche Lokalisation der Tumore beschränkt, ist für die Durchführung einer adäquaten und suffizienten Therapie nicht hinreichend. Für die Entscheidung, welche spezifischen therapeutischen Maßnahmen (chirurgisch, medikamentös, radioonkologisch) das gewünschte Behandlungsziel mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit erreichen, bedarf es weiterer Spezifizierungen des tumorösen Gewebes. Hierbei ist zu eruieren, wie weit fortgeschritten der Tumor ist. Dies geschieht durch die Verwendung der von P. Denoix entwickelten TNM-Klassifikation (Abbildung 3). Der Buchstabe T steht für die Ausbreitung des Primärtumors; N beschreibt ein Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionalen Lymphknotenmetastasen; das M gibt ein Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen an. Diese Klassifikation findet aktuell bei der Beschreibung der anatomischen Ausbreitung vieler Tumorerkrankungen Anwendung (Wittekind & Meyer, 2013).

Parameter	Kennzeichnung	Bedeutung
Tumorgröße	Tis	Carcinoma in situ
	T0	Kein Anzeichen eines Primärtumors
	T1-T4	Zunehmende Größe des primär Tumors
	Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
Lymphknotenbefall	N0	Kein Anzeichen für Lymphknotenbefall
	N1-N3	Zunehmender Befall Lymphknoten
	Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
Metastasierung	M0	Kein Anzeichen für Fernmetastasen
	M1	Nachweis von Fernmetastasierung
	M?	Lokalisation der Fernmetastasen

Abbildung 3: TNM-Klassifikation, Quelle: (Wittekind & Meyer, 2013), leicht modifiziert.

3.3 UICC-Klassifikation

Anhand der TNM-Klassifikation findet eine Einteilung in durch die Union internationale contre le cancer (UICC) definierte Stadien des Tumorleidens statt. Diese Unterteilung in die jeweiligen Stadien ist entitätsspezifisch. Die exemplarische Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms ist in Abbildung 4 dargestellt. Auf Basis dieses detaillierten und differenzierten Stagings (anhand von ICD-10, TNM- und UICC-Klassifikation) lassen sich adäquate therapeutische Maßnahmen planen (Araujo et al., 2013).

Stadium nach UICC	Tumorgröße (T)	Lymphgefäß (N)	Metastasierung (M)
Stadium I	T1/T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T4	N0	M0
Stadium IIIa	T1/T2	N1	M0
Stadium IIIb	T3/T4	N1	M0
Stadium IIIc	Jedes T	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abbildung 4: UICC Stadien Kolorektalkarzinom nach TNM-Klassifikation, Quelle: (Wittekind & Meyer, 2013), leicht modifiziert.

3.4 Inzidenz

Die Inzidenzrate für Tumore der Verdauungsorgane lag im Jahr 2012 bei 117.750 Fällen in Deutschland. In 65.987 Fällen handelte es sich um Männer. Die Mortalität lag bei 70.118 Personen, der Anteil der männlichen Patienten lag bei ca. 55 Prozent (38.859) (Krebsregisterdaten, 2016).

3.5 Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz gastrointestinaler Tumorentitäten aus dem Jahr 2011 variierte je nach Entität und Geschlecht. Abbildung 5 zeigt die Prävalenz der einzelnen Entitäten und Abbildung 6 die Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose in Deutschland.

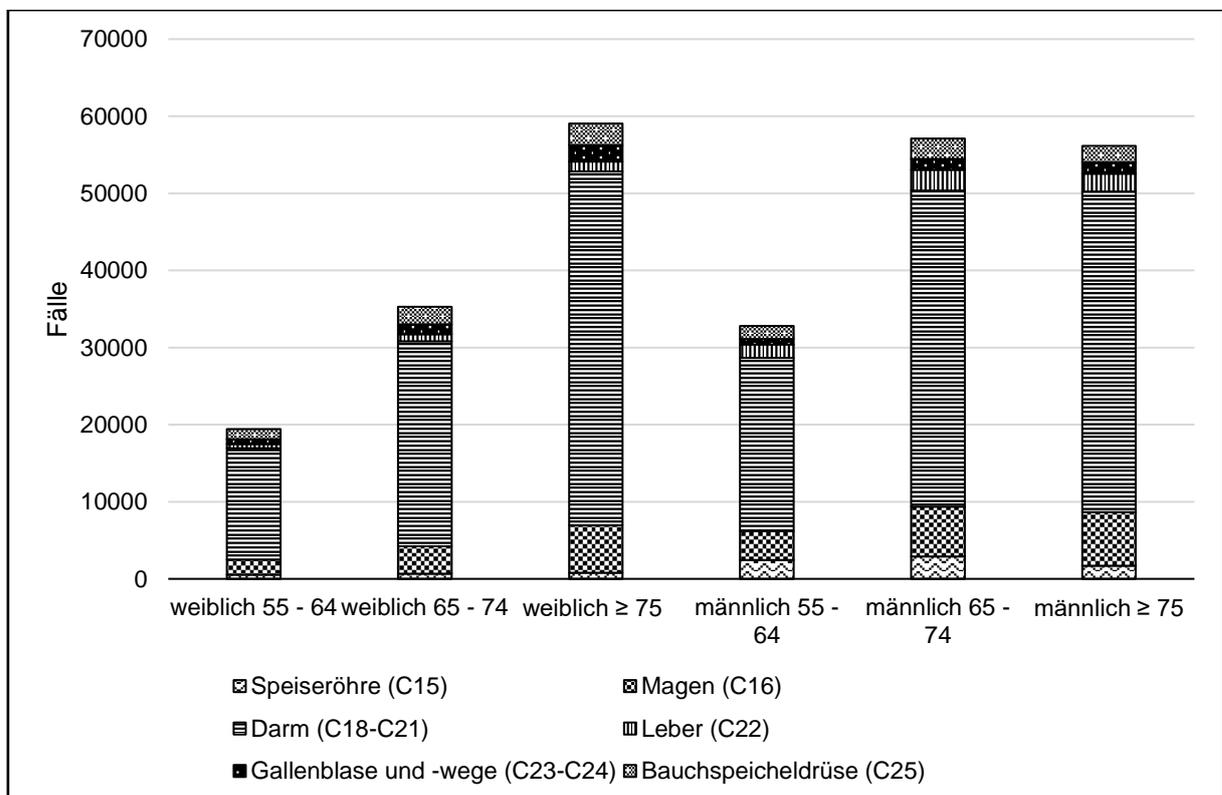


Abbildung 5: 5-Jahres-Prävalenz-Verteilung gastrointestinaler Tumorentitäten im Jahr 2011 sowie die geschlechterspezifische Differenzierung, Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (Krebsregisterdaten, 2016).

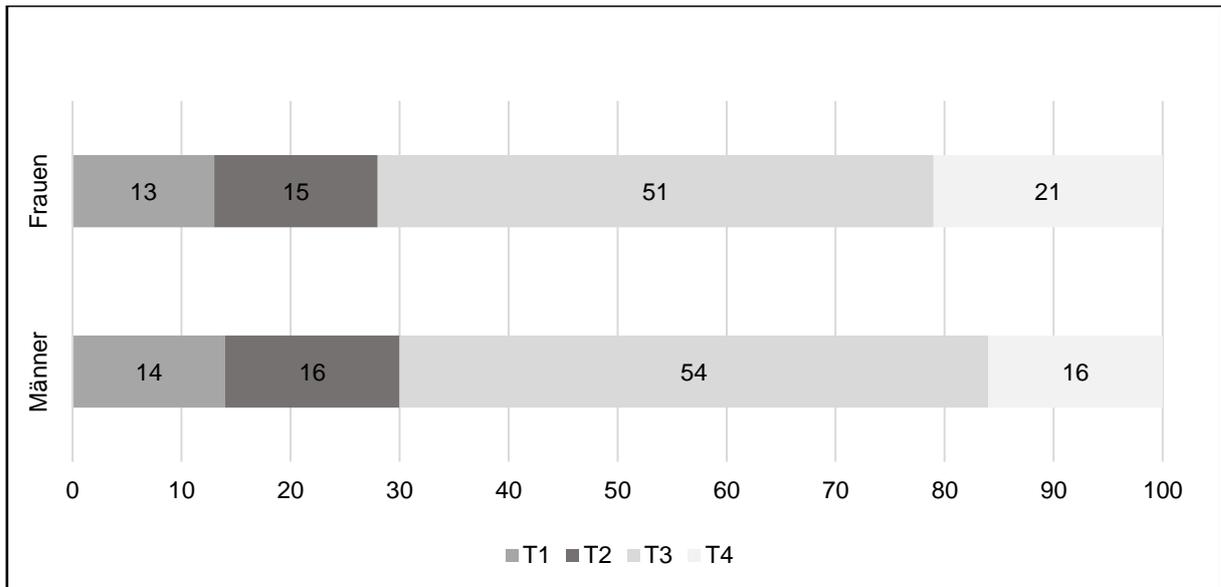


Abbildung 6: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht ICD-10 C18-C21, Deutschland 2011-2012, Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (Krebsregisterdaten, 2016).

3.6 5-Jahres-Überleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate variierte je nach Diagnose erheblich (Abbildung 7). Die höchste Überlebensrate wiesen Patienten mit Darmtumoren (ICD 18-21) im Alter von 55-64 auf. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag für die Jahre 2009-2010 bei 72 Prozent für Frauen und 67 Prozent für Männer. Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einem Tumor des Pankreas die geringste Überlebensrate auf. Diese lag in den Jahren von 2009-2010 sowohl für Männer, als auch für Frauen ab einem Alter von 75 Jahren bei 5 Prozent (Krebsregisterdaten, 2016).

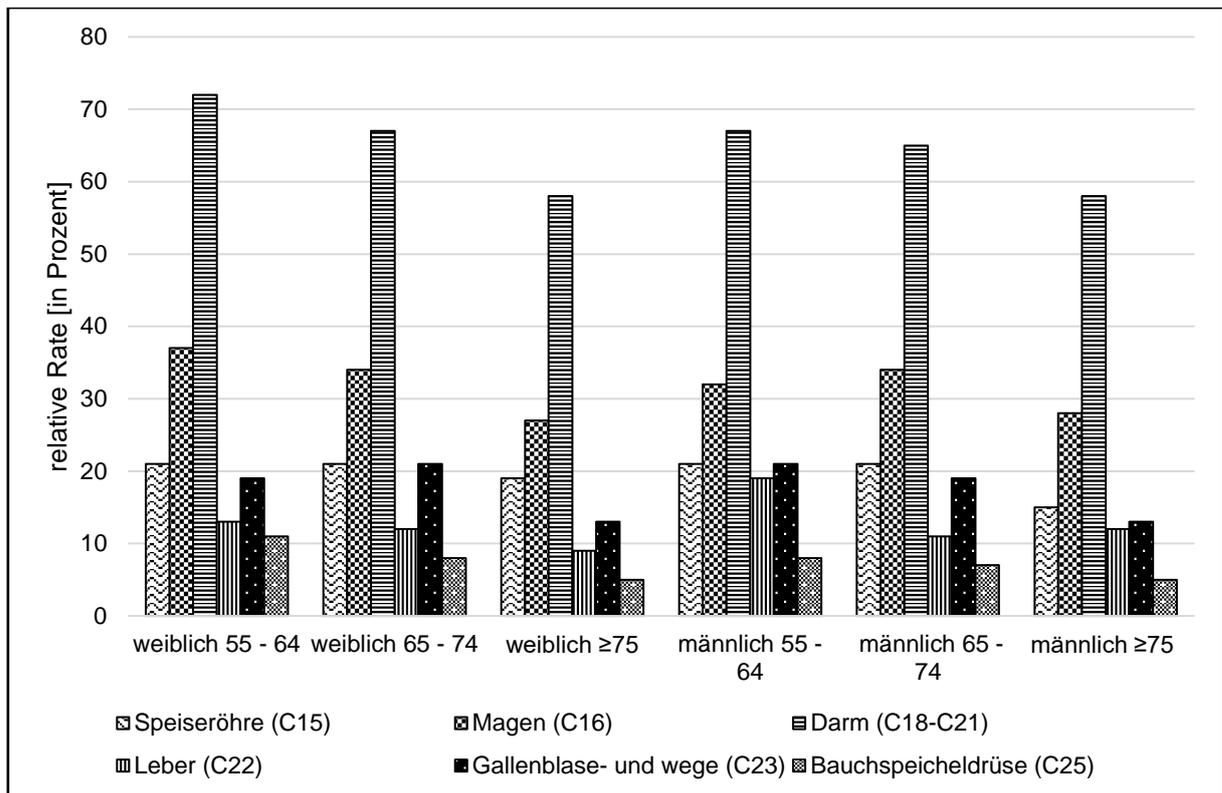


Abbildung 7: 5-Jahres Überlebensrate gastrointestinaler Tumoren, Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (Krebsregisterdaten, 2016).

Die Überlebenskurve der Magenkarzinome ist abhängig vom Stadium des Primärtumors (pT), dem Lymphstatus (pN), der Metastasierung (M) sowie dem UICC-Stadium (Siewert et al., 2010). Das mediane Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen Magenkarzinomen ist in Tabelle 1 dargestellt und beträgt zwischen neun und zwölf Monaten (Glimelius et al., 1997; Murad et al., 1993; Pyrhonen et al., 1995).

Tabelle 1: Medianes Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenen Magenkarzinomen, Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (Glimelius et al., 1997; Murad et al., 1993; Pyrhonen et al., 1995).

Fortgeschrittenes Magenkarzinom		Medianes Überleben (Monate)
		Chemotherapie
Murad et al (1993)	n=40	9
Pyrhönen et al (1995)	n=41	12
Glimelius et al (1997)	n=61	8
Summe:	n=142	10

Eine Studie von Conroy et al. (2011) untersuchte das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenen metastasierten Pankreaskarzinomen unter einer Chemotherapie mit dem Schema

FOLFIRINOX¹, welches als Therapiestandard dieser Patientengruppe gilt. Tabelle 2 stellt die Ansprechrate der Therapie, das progressfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben dieser Patienten dar.

Tabelle 2: Daten bzgl. des Ansprechens und Überlebens einer Studie mit FOLFIRINOX bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinom-Patienten, Quelle: (Conroy et al., 2011); leicht modifiziert.

FOLFIRINOX	
Ansprechrate (%)	27,6
Progressfreies Überleben (Monate)	6,4
Gesamtüberleben (Monate)	10,5

¹ **FOLFIRINOX**: Kombinations-Chemotherapie alle zwei Wochen mit 400 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Folinsäure, 2.800 mg/m² KOF Fluorouracil, 180 mg/m² KOF Irinotecan und 85 mg/m² KOF Oxaliplatin (Wolpin, 2015, S. 767).

4 Medikamentöse Tumorthherapie und mögliche Begleiterkrankungen

Im Kontext unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten wird zwischen einer operativen Behandlung, Hormon-, Strahlen-, Immun- und Chemotherapie unterschieden. Eine Kombination verschiedener Therapieformen ist ebenfalls möglich. Aufgrund unterschiedlicher Therapiemöglichkeiten bei Vorliegen eines malignen Tumors beschränken sich die weiteren Ausführungen nur auf die medikamentöse Behandlung, welche im Folgenden differenziert betrachtet wird.

4.1 Chemotherapie

Die medikamentöse Tumorthherapie, welche auch als Chemotherapie bezeichnet wird, stellt neben lokal wirksamen Behandlungsverfahren, wie der operativen Tumorbehandlung und der Strahlentherapie, die dritte wichtige Säule einer Tumorbehandlung dar. Als systemisch wirksame Therapieform ist über die medikamentöse Tumorthherapie nicht nur die Behandlung des Primärtumors, sondern auch die der lymphogen oder hämatogen disseminierten Tumorzellen bzw. Metastasen möglich. Für diese Therapie werden sogenannte Zytostatika verwendet. Als Zytostatika werden Substanzen bezeichnet, welche die Tumorzellteilung hemmen und/oder Tumorzellen zum Absterben bringen. Durch Einflüsse auf die Desoxyribonukleinsäure-, Ribonukleinsäure- oder Proteinsynthese und die Hemmung bestimmter Proteine (insbesondere der extra- und intrazellulären Signaltransduktion), welche mit dem Überleben, der Proliferation und der Migration von Tumorzellen assoziiert sind, kommt es zu einer antiproliferativen (zytostatischen) Wirkung und/oder zu zytotoxischen Effekten im Sinne eines programmierten Zelltods (Apoptose), eines Zelluntergangs (Nekrose) oder einer Zellstabilisierung (Seneszenzinduktion). Weitere erhoffte Ziele der medikamentösen Tumorbehandlung sind die Inhibition der Tumorzellmigration (Metastasierung) und der Tumorgefäßneubildung (Tumorangiogenese) (Hiddemann & Bartram, 2009, S. 402-407; Schmoll et al., 2013, S. 357).

4.1.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Als neoadjuvante oder präoperative Chemotherapie wird eine Therapie bei Patienten mit lokalem oder lokoregionalem (sowohl eine bestimmte Körperstelle, als auch einen

Körperbezirk betreffend) Tumorwachstum bezeichnet, bei denen die alleinige Anwendung lokaler Behandlungsformen, zum Beispiel Operation oder Strahlentherapie, zu unzureichenden Behandlungsergebnissen führt. Ziel der Therapie ist eine Tumorreduktion oder eine Verhinderung einer frühzeitigen Metastasierung des Primärtumors. Vor einer nachfolgenden Therapie erweist sie sich hinsichtlich der Resektionsrate, der Morbidität, aber auch der Langzeitergebnisse im Hinblick auf lokoregionale Rezidive oder das Auftreten von Fernmetastasen als hilfreich. Idealerweise erlaubt die neoadjuvante Chemotherapie die Bestimmung des Tumoransprechens mit der Möglichkeit, die weitere Therapie dem vorherigen Tumoransprechen anzupassen. Gleichzeitig ermöglicht die neoadjuvante Chemotherapie im Optimalfall ein verringertes Operationsausmaß mit dementsprechend geringerer Morbidität oder ermöglicht erst nach chemotherapeutisch induzierter Tumorremission eine nachfolgende lokale Tumorbehandlung (Hiddemann & Bartram, 2009, S. 405; Schmoll et al., 2013, S. 402-404).

4.1.2 Adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie dient der Vermeidung von Rezidiven nach einer bereits erfolgten lokalen Primärtumorthherapie (Operation und/oder Strahlentherapie). Daher ist definitionsgemäß eine adjuvante Therapiesituation nur dann gegeben, wenn klinisch kein Tumor mehr nachweisbar ist. Zum Einsatz kommen dabei oftmals Kombinationschemotherapien, um ein möglichst optimales Therapienansprechen zu erreichen. Ziel der adjuvanten Chemotherapie ist die vollständige Eliminierung (Eradikation) subklinischer Metastasen und somit eine Verbesserung des rezidiv- bzw. krankheitsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens der Patienten (Hiddemann & Bartram, 2009, S. 405; Schmoll et al., 2013, S. 401).

4.1.3 Palliative Chemotherapie

Eine palliative Chemotherapie bezeichnet eine Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung und/oder Symptomlinderung bei Patienten in inkurablen Tumorstadien. Im Kontext nicht kurativer Behandlungsansätze gilt das Prinzip einer Chronifizierung der Erkrankung als therapeutisches Ziel. Dabei soll die Addition möglichst vieler und lang anhaltender progressionsfreier Zeiten sowie eine möglichst optimale Reduktion der Tumormasse zu einer Erhöhung der Überlebenszeit mit einer größtmöglichen Aufrechterhaltung der Lebensqualität führen. Bei symptomatischer Erkrankung steht klinisch zunächst die Remissionsinduktion im Vordergrund. Hierbei finden meist eine Kombinationschemotherapie Anwendung. Für eine Tumorstabilisierung und im Hinblick auf die Überlebenszeit, sind nicht

selten die meist besser verträgliche Monochemotherapie oder eine Sequenztherapie eine Option (Hiddemann & Bartram, 2009, S. 405-406).

4.2 Chemotherapie und krankheitsassoziierte Nebenwirkungen

Medikamente der Chemotherapie, die sogenannten Zytostatika, hemmen Zellen in ihrem Wachstum. Zusätzlich verhindern sie, dass diese sich weiter vermehren und führen idealerweise zu deren Zelltod. Tumorzellen, die sich schnell teilen und ausbreiten sind der Hauptangriffspunkt dieser Medikamente. Da die Wirkung besonders mit der Zellteilungsrate bzw. einem erhöhten Zellmetabolismus korreliert, greifen Zytostatika sowohl maligne Tumorzellen, als auch gesunde Körperzellen an. Daher wird bei einer Chemotherapie auch gesundes Gewebe beschädigt. Unerwünschte Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie werden vor allem dort beobachtet, wo sich Körperzellen besonders oft erneuern, d.h. eine hohe Zellteilungsrate und/oder aktiver Metabolismus vorliegt, wie z.B. im Knochenmark, an den Haarwurzeln oder Schleimhäuten. Die tatsächlich auftretenden Nebenwirkungen sind interindividuell unterschiedlich. Auch individuenspezifisch unterschiedliche Metabolisierungsmechanismen, durch welche die Pharmakokinetik von Zytostatika verändert werden, beeinflussen das Nebenwirkungsspektrum. Die im Folgenden genannten Begleiterkrankungen sind die am häufigsten vorkommenden sowie entitätsunspezifisch. Je nach Tumorlokalisierung und Ausbreitung oder einer möglichen Metastasierung können auch andere sekundäre Erkrankungen während der Therapie entstehen (Hiddemann & Bartram, 2009, S. 402).

4.2.1 Einflüsse der Chemotherapie auf das Blutbild und Knochenmark

Insbesondere das Knochenmark, das zentrale Organ der Blutbildung, zeichnet sich durch eine hohe Zellteilungsrate und einen aktiven Zellmetabolismus aus. Aus diesem Grund ist mit ausgeprägten zytostatika-induzierten Nebenwirkungen der Blutbildung betreffend zu rechnen. Davon sind gleichermaßen Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten betroffen. Zu beobachtende Nebenwirkungen sind Blutarmut, Luftnot, Schwäche sowie kardiopulmonale Komplikationen. Ein Abfall der Leukozyten führt zu einer reduzierten Immunabwehr und in der Folge zu einer erhöhten Rate an infektiösen Komplikationen. Durch einen Abfall an Thrombozyten steigt die Blutungsneigung. Erhöhter Blutverlust, aber auch zerebrale Einblutung sind mögliche Komplikationen (Hiddemann & Bartram, 2009, S. 408-409).

4.2.2 Einflüsse der Chemotherapie auf das periphere Nervensystem

Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie ist eines der häufigsten Symptome bei Patienten, welche eine Chemotherapie erhalten. Definiert wird es als Erkrankung, welche sich durch sensorische, motorische oder autonome Neuropathien bemerkbar machen (Wilkes, 2007).

Die sensorischen Nerven sind für die Wahrnehmung von Berührungen, Schmerzen, Temperatur, Position und Vibration verantwortlich. Die motorischen Nerven steuern dagegen willkürliche Bewegungen, Muskeltonus und Koordination. Das autonome Nervensystem steuert die unwillkürlichen Muskeln wie zum Beispiel die Darmmotilität oder den Blutdruck (Armstrong et al., 2005). Die bleibenden Schädigungen, welche kumulativ durch die Fortdauer der Chemotherapie verursacht werden, sind häufig bei den sensorischen Zellkörpern der Nervenzellen der dorsalen Wurzelganglien (z.B. durch Cisplatin) oder der zu- und abführenden Axone außerhalb des Rückenmarks (z.B. durch Paclitaxel oder Oxaliplatin) vorzufinden (Quasthoff & Hartung, 2002)..

4.2.2.1 Substanzgruppen toxischer Chemotherapeutika

Die einzelnen Chemotherapeutika, welche toxische Neuropathien verursachen können, werden in fünf Substanzgruppen zusammengefasst: Platinderivate, Taxane, Vinca-Alkaloide, Bortezomib und Thalidomid.

4.2.2.1.1 Platinderivate

Zu den Platinderivaten zählen Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin. Sie werden zu den DNA-Alkylantien gezählt und in zahlreichen Tumorthapien verwendet. Es handelt sich um Zytostatika, deren Wirkung auf einer Alkylierung der Nucleinsäuren beruht. Durch Platinderivate werden überwiegend sensorische Neuropathien hervorgerufen. Der pathologische Mechanismus ist auf eine Ganglionopathie der sensiblen Spinalganglien zurückzuführen. Als klinische Zeichen treten zu Beginn Missempfindungen in den Zehen auf, welche zu einem späteren Zeitpunkt von schweren Fällen von Koordinationsstörungen und Ataxien gefolgt sein können. Die toxische Wirkung des Carboplatin scheint geringer zu sein als bei Cisplatin. Oxaliplatin, welches überwiegend bei metastasierten Kolonkarzinomen eingesetzt wird, bewirkt nach der ersten Anwendung bereits bei 60 bis 80 Prozent der Patienten durch Kälteeinwirkungen Missempfindungen in Händen, Hals und Mund (Gamelin et al., 2002). Eine Ionenkanalstörung an den spannungsabhängigen Natriumkanälen bedingt diesen neurotoxischen Effekt (Quasthoff & Hartung, 2002; Simao et al., 2015).

4.2.2.1.2 Taxane

Zu der Gruppe der Taxane gehören Paclitaxel und Docetaxel. Durch ihren Gebrauch werden vorwiegend sensorische oder sensomotorische Neuropathien hervorgerufen (Lipton et al., 1989; Postma et al., 1995). Als zugrundeliegender Mechanismus für die Neuropathien wird eine hyperstabilisierende Wirkung an axonalen Mikrotubuli angenommen. Das Zytoskelett kann dadurch in den Axonen nicht flexibel reorganisiert werden, wodurch der axonale Transport behindert wird und es zu einer axonalen Neuropathie kommt. Klinisch manifestieren sich Parästhesien und dysästhetische Schmerzen in den Füßen und Händen. Das Fehlen des Achillessehnenreflexes ist bekannt, proximale Reflexe sind jedoch meist vorhanden (Quasthoff & Hartung, 2002; Simao et al., 2015).

4.2.2.1.3 Vinca-Alkaloide

Die zwei natürlichen Alkaloide Vincristin und Vinblastin zählen zu der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Der Mechanismus der Entstehung der Neuropathie ist ähnlich der Taxane. Es wirkt sich auf den axonalen Transport aus. Die Vinca-Alkaloide bewirken jedoch, anders als bei den Taxanen, eine Destabilisierung der Mikrotubuli. Dadurch entsteht eine längenabhängige axonale Neuropathie mit sensiblen, motorischen und autonomen Symptomen wie Parästhesien, Schmerzen in den Händen und Füßen (DeAngelis et al., 1991), aber auch Krämpfe und Schwäche in den kleinen Fußmuskeln auf. Durch die Behandlung mit Vinca-Alkaloide bekannte autonome Störungen sind Obstipation, orthostatische Hypotension, Impotenz und Blasenatomie (Burns & Shotton, 1998; Quasthoff & Hartung, 2002; Simao et al., 2015).

4.2.2.1.4 Bortezomib

Es handelt sich bei Bortezomib um einen Proteasomhemmer. Der genaue Mechanismus der Entstehung der Neuropathie ist unklar. Nur etwa 30 Prozent der Patienten entwickeln nach Einnahme von Bortezomib eine Polyneuropathie, diese ist vor allem die „Small fiber“-Neuropathie, welche mit brennenden Schmerzen der unteren Extremitäten verbunden ist (Quasthoff & Hartung, 2002; Simao et al., 2015).

4.2.2.1.5 Thalidomid

In den 1950er Jahren war Thalidomid als Schlafmittel bekannt. Es wurde jedoch wegen Nebenwirkungen, die teratogene Fehlbildungen hervorrufen, als Schlafmittel aus dem Handel genommen. Thalidomid ist aktuell für die Therapie des multiplen Myeloms und Lenalidomid

zugelassen. Zum einen hat Thalidomid antiangiogenetischen Eigenschaften. Zum anderen führt die Einnahme zu einer Hemmung des Tumornekrosefaktors-alpha (Hiddemann & Bartram, 2009, S. 22). Zirka 20-40 Prozent der Patienten entwickeln sensorische Neuropathien (Palumbo et al., 2008; Quasthoff & Hartung, 2002; Simao et al., 2015).

4.2.2.2 Erscheinungsform der chemotherapie-induzierten Polyneuropathie

Sensibilitätsstörungen, aufgrund einer chemotherapie-induzierten Polyneuropathie, treten am Körper verteilt auf. Da die Zellkörper der sensiblen Nervenzellen in den Ganglien nahe des Rückenmarks liegen und die Nervenfortsätze von dort aus versorgt werden, nehmen die längsten Fasern am ehesten Schaden. Häufig beginnt die Erkrankung daher mit unangenehmen Missempfindungen der Zehen beidseits. Aufgrund des überwiegenden Auftretens an den Extremitäten wird die Ausbreitung der Sensibilitätsstörungen gelegentlich als „Handschuh- oder Strumpf“-Verteilung beschrieben (Abbildung 8) (Park et al., 2013).

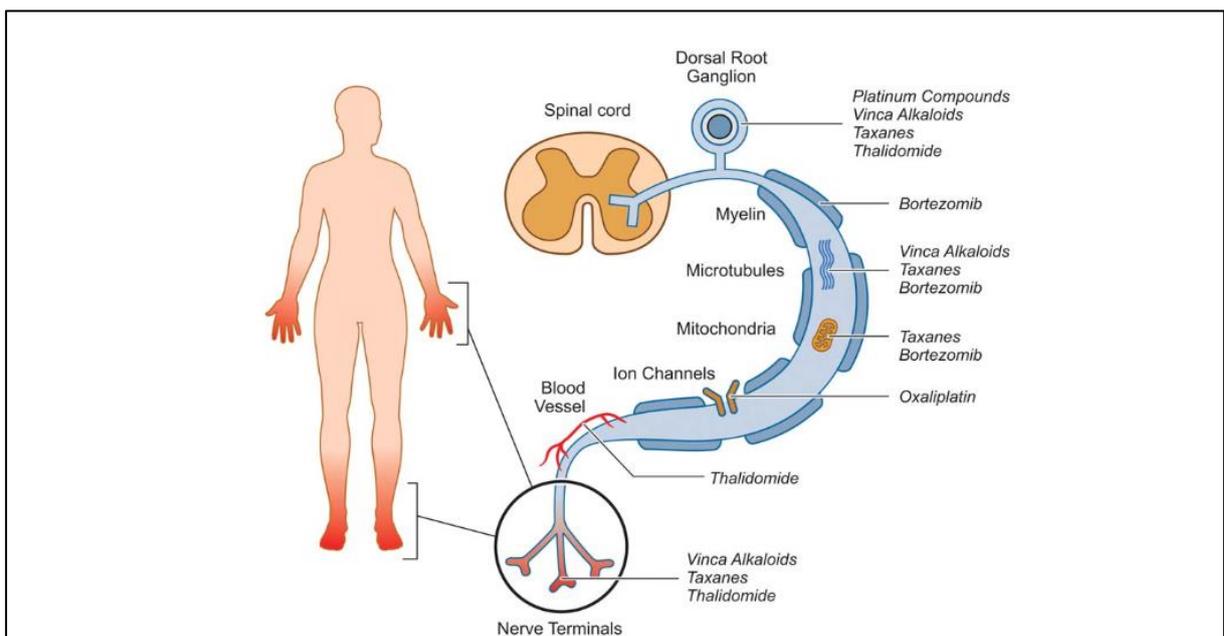


Abbildung 8: Beschreibung der typischen "Handschuh und Strumpf"- Verteilung chemotherapie-induzierter Polyneuropathie Symptome mit den jeweiligen Angriffspunkten der toxischen Wirkungen der einzelnen Chemotherapiebestandteile, Quelle: (Park et al., 2013). (Nutzungsgenehmigung durch John Wiley & Sons Ltd.)

Je nach Chemotherapeutikum sind unterschiedliche Symptome bei unterschiedlichen Dosen der Medikamente bekannt. Abbildung 9 stellt eine Übersicht der einzelnen Chemotherapeutikaklassen, die kumulative Dosischwelle, sowie entstehende Neuropathie dar. Abbildung 10 zeigt eine Übersicht der Symptome einer chemotherapie-induzierten Polyneuropathie.

Typ	Klasse	Schwellen dosis	Sensorische Neuropathie	Motorische Neuropathie	Autonome Neuropathie
Paclitaxel	Taxane	>300mg/m ²	Überwiegend sensorische Neuropathie	Bei höheren Dosen Myalgie und Myopathie	selten
Docetaxel	Taxane	>100mg/m ²	Überwiegend sensorische Neuropathie	Bei höheren Dosen Myalgie und Myopathie	selten
Oxaliplatin	Platinum	>550 mg/m ²		Akute Krämpfe und Faszi- kulationen	selten
Cisplatin	Platinum	>350 mg/m ²	Überwiegend sensorische Neuropathie	selten	selten
Vincristin	Vinca Alkaloid	>2-6 mg/m ²	Sensorische Neuropathie	Muskel- krämpfe und leichte distale Muskel- schwäche	Ja
Thalidomid	Immun- modu- lierende anti- angiogene Mittel	>20 g	Sensorische Neuropathie	Leichte distale Muskel- schwäche und Krämpfe	selten
Bortezomib	Proteaso- me- Inhibitor	>16 mg/m ²	Schmerzhaft e sensorische „Small fiber- Neuropathie“	selten	Ja

Abbildung 9: Übersicht verschiedener Chemotherapeutika, die mit sensorischen, motorischen oder autonomen Neuropathien assoziiert sind, Quelle: (Park et al., 2013); leicht modifiziert.

Neuropathie	Symptome
sensorisch	Hypästhesie/Anästhesie Sensibilitätsstörungen Verlust der Propriozeption Verlust des Berührungs- und Temperaturempfinden
motorisch	fehlende Eigenreflexe und Schmerzen und/oder Muskelschwäche
autonom	Obstipation Stuhl-/Urinkontinenz Gastrointestinale Passagestörungen Herzrhythmusstörungen Durchblutungsstörungen

Abbildung 10: Übersicht der Symptome einer chemotherapie-induzierten Polyneuropathie, Quelle: (Postma & Heimans, 2000; Wilkes, 2007) leicht modifiziert.

4.2.3 Fatigue

Tumor-assoziierte Fatigue (Cancer-related Fatigue (CrF)) tritt bei ca. 30 bis 50 Prozent der Patienten während und nach einer Tumorbehandlung auf (Kuhnt et al., 2009; Singer et al., 2011). Das National Comprehensive Cancer definiert CrF als „persistent belastendes, subjektives Gefühl der körperlichen, emotionalen und / oder kognitiven Müdigkeit oder Erschöpfung im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung bzw. -behandlung, die nicht proportional zu aktuellen Aktivitäten ist und das alltägliche Handeln einschränkt“ Network (Mortimer et al., 2010). Die Symptomatik der CrF ist vielschichtig und reicht von Gefühlen der Abgeschlagenheit und mangelnder Energie über Antriebs- und Interesselosigkeit bis hin zu Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Die empfundenen Störungen und Einschränkungen werden von den Betroffenen sehr unterschiedlich beschrieben und ausgedrückt. Viele Betroffene leiden zusätzlich unter Schmerzen, Schlafstörungen und psychischer Belastung durch Angst und Depression (Ancoli-Israel et al., 2001; Brown & Kroenke, 2009; Ruffer et al., 2003).

Qualitative Studien zeigten wie individuell die Beschwerdebilder sind und, dass kaum eines dem anderen gleicht (Holley, 2000; Scott et al., 2011). Von allen Symptomen und Beschwerden, unter denen Tumorpatienten leiden, wie Schmerzen, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und Übelkeit, werden die der CrF als die am stärksten belastenden empfunden (Shi et al., 2011; Tishelman et al., 2005). CrF führt zu einer verminderten Lebensqualität und schränkt die Leistungsfähigkeit vieler Betroffener deutlich ein (Cheng & Lee, 2011; Scott et al., 2011; Shi et al., 2011). In zahlreichen prospektiven Studien waren Symptome der CrF mit kürzeren

Überlebenszeiten und erhöhter Sterblichkeit verbunden (Gotay et al., 2008) (Montazeri, 2009). CrF kann zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten, als frühes Zeichen bereits vor der Diagnose, während der Behandlung, lange nach deren Abschluss oder bei rezidivierender beziehungsweise progredienter Erkrankung. Die Symptome der CrF können zeitlich begrenzt sein oder längere Zeit persistieren (Servaes et al., 2007). Je stärker sich die Beschwerden bereits während der Behandlung manifestieren (Chemo-/Strahlentherapie), desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese auch nach der Therapie wieder auftreten oder weiter bestehen (Kuhnt et al., 2011). Bei der Interpretation epidemiologischer Zahlen zur CrF ist zu bedenken, dass CrF zwar durch eine charakteristische Gruppe von Symptomen gekennzeichnet ist, aber keine nosologische Einheit darstellt. In epidemiologischen Studien wird daher die Häufigkeit des Vorkommens einer CrF mit Hilfe von Selbsteinschätzungsfragebögen untersucht. Als Goldstandard gelten dabei Fragebögen, mit denen die verschiedenen Dimensionen der CrF (somatisch, affektiv und kognitiv) erfasst werden (Brown et al., 2011; Knobel et al., 2003). In einer aktuellen Längsschnittuntersuchung, einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland zur CrF, wiesen 32 Prozent der Tumorpatienten bereits bei stationärer Aufnahme, 40 Prozent bei Entlassung und 36 Prozent ein halbes Jahr darauf, deutlich stärkere Müdigkeits- und Erschöpfungssymptome auf als eine gesunde Vergleichsgruppe (Singer et al., 2011). In einer weiteren Untersuchung fanden Kuhnt et al. (2009) bei 48 Prozent der Patienten zwei Jahre nach Abschluss der Erstbehandlung Zeichen und Beschwerden der CrF, welche bei zwölf Prozent sehr stark ausgeprägt waren. Diese Häufigkeiten sind mit Ergebnissen aus internationalen Studien vergleichbar (McNeely & Courneya, 2010). Alle Erklärungsmodelle zur Ursache und Entstehung von Müdigkeits- und Erschöpfungssyndromen gehen von komplexen und multikausalen Vorgängen aus. Es existieren eine Vielzahl möglicher Ursachen und Einflussfaktoren somatischer, affektiver, kognitiver und psychosozialer Art, die zu einer gemeinsamen Symptomatik, der tumor-assoziierten Fatigue, führen und beim einzelnen Patienten häufig nicht voneinander getrennt werden können.

Als zugrundeliegende pathophysiologische Faktoren werden diskutiert:

- Dysregulation inflammatorischer Zytokine (Bower, Ganz, Irwin, Kwan, et al., 2011; Jager et al., 2008; Schubert et al., 2007)
- Störung hypothalamischer Regelkreise (Kamath et al., 2009a, 2009b) (Strasser et al., 2006),
- Veränderungen im serotoninergen System des ZNS (Alexander et al., 2010; Bower, 2007)
- Störung der zirkadianen Melatoninsekretion und des Schlaf-Wach-Rhythmus (Berger et al., 2009; Payne, 2011; Rich, 2007)
- Genpolymorphismen für Regulationsproteine der oxidativen Phosphorylierung, der Signaltransduktion in B-Zellen, der Expression proinflammatorischer Zytokine und des Katecholaminstoffwechsels (Bower, Ganz, Irwin, Arevalo, et al., 2011; Reinertsen et al., 2011; Sprangers et al., 2010; Whistler et al., 2006).
- Bei der häufig stark verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit werden als Ursachen vornehmlich Veränderungen in kortikalen und spinalen Zentren der Sensomotorik (Yavuzsen et al., 2009) wie auch solche des muskulären Erregungs- und Energiestoffwechsels beschrieben (Ng, 2010).

4.2.4 Tumorkachexie

Die Tumorkachexie ist definiert als ein multifaktorielles Syndrom, welches durch einen fortlaufenden Verlust der Skelettmuskelmasse gekennzeichnet ist (mit oder ohne Verlust der Fettmasse) und nicht vollständig durch eine konventionelle Ernährungstherapie rückgängig gemacht werden kann (Fearon et al., 2011). Sie führt zu einer progressiven Funktionsbeeinträchtigung. Die Pathophysiologie ist durch eine negative Protein- und Energiebilanz charakterisiert, welche durch einer Kombination aus reduzierter Nahrungsaufnahme und abnormalem Metabolismus entstanden ist.

Vor Einführung einer genauen und effektiven Tumordiagnostik und der Verbesserung der Therapiemöglichkeiten, wurden maligne Tumore häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (Rock et al., 2012). Daher galt Tumorkachexie lange als Zeichen eines terminalen Tumorstadiums. In den letzten Jahren entwickelte sich ein besseres Verständnis der multifaktoriellen Pathogenese, welche zu einer Tumorkachexie. Daraus folgte die Erkenntnis, dass eine Tumorkachexie auch zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung eintreten kann.

Präventive, diagnostische und therapeutische Maßnahmen sind daher lohnenswert und unumgänglich (Aapro et al., 2014; Lucia et al., 2012; Muscaritoli et al., 2006). Gleichzeitig wird in Studien deutlich, dass das Vorhandensein einer Kachexie einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, die Toleranz und das Ansprechen der Tumorthherapie sowie auf die Morbiditäts- und Mortalitätsrate hat. Schätzungsweise leiden mehr als 50 Prozent aller Tumorpatienten zum Zeitpunkt ihres Todes an einer Kachexie. Bei 20 Prozent dieser Patienten ist die Kachexie die direkte Ursache für das Versterben (Aapro et al., 2014; von Haehling & Anker, 2012).

4.2.4.1 Pathophysiologie der Kachexie

Von einer Kachexie wird ausgegangen, wenn ein Gewichtsverlust von über fünf Prozent innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten auftritt. Vorherrschend ist hierbei der Verlust der Muskelmasse. Klinische Parameter zur Überprüfung sind das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung, sowie den Oberarm- und Wadenumfang (Inui, 2002). Bei einer Tumorkachexie wird eine ähnlich komplexe Ätiologie wie bei einer Anorexie vermutet (Tisdale, 1997). Neben einer verminderten Substrataufnahme (infolge von Anorexie und Erbrechen) kommt es zu einer unvollständigen Substratverwertung sowie zu einer Steigerung des Grundumsatzes (Mattox, 2005). Ursächlich werden Zytokine für die Änderungen in der Homöostase verantwortlich gemacht (Yasumoto et al., 1995). Als Reaktion auf die Tumorerkrankung werden von den Immunzellen des Patienten zum Beispiel Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1, Interleukin-6, Interferon- γ , Leukemia Inhibitory Factor und Ciliary Neurotrophic Faktor freigesetzt. Diese Zytokine wirken an verschiedenen Zielorten, wie Skelettmuskelzellen und Knochenmark. Sie können die oben beschriebenen Stoffwechselveränderungen induzieren, welche schließlich zur Kachexie führen. Obwohl der Ort der Zytokinwirkung abhängig von der Art des Stimulus ist, scheint eine systemische Erkrankung die Expression von Zytokinrezeptoren vorrangig im Hypothalamus zu beeinflussen. Im Hypothalamus herrscht die größte Dichte vieler Zytokinrezeptoren. Dort befinden sich außerdem das Sättigungs- sowie das Appetitzentrum. Zytokine spielen eine entscheidende Rolle bei der anhaltenden Unterdrückung der Nahrungsaufnahme, indem sie einen Anstieg des Leptinspiegels induzieren. Leptin, auch Sättigungshormon genannt, unterdrückt bei einem Anstieg das Hungergefühl. Dies hat eine Verminderung der Nahrungsaufnahme zur Folge (Tisdale, 2002). Neben den Zytokinen des Immunsystems können auch vom Tumor selbst Stoffe ausgeschüttet werden. Der sogenannte Lipid Mobilizing Factor, der die Lipolyse stimuliert und im Urin von kachektischen Tumorpatienten nachgewiesen wurde. Auch der Proteolysis Inducing

Factor wurde im Urin und im Serum von kachektischen Patienten gefunden und induziert den Proteinabbau in der Skelettmuskulatur (Zürcher, 2002).

4.2.4.2 Therapie der Kachexie

Die Behandlung der Tumorkachexie kann auf vier Ebenen erfolgen (Bruera, 1998) (Abbildung 11):

Ebene	Beschreibung
Tumor	Anstreben einer Reduktion der Produkte, welche die Zytokinbildung stimulieren.
Immunsystem	Reduktion der Zytokinbildung bzw. eine Antagonisierung ihrer physiologischen Effekte
Zentralnervensystem	Mit Hilfe von Medikamenten wird die Übelkeit und das Erbrechen versucht zu unterdrücken, um eine Verhinderung der Anorexie und eine Steigerung des Appetits zu bewirken (Bruera, 1998).
Ernährungssupplementierung oral und/oder parenteral	Durch eine Supplementation wird einem Proteinmangel entgegengewirkt. Tierexperimente zeigten, dass eine an den Ernährungsstatus (Kachexie vs. Non-Kachexie) adaptierte Chemotherapie einer Standardbehandlung überlegen war (Takahashi et al., 2005)

Abbildung 11: Ansatzpunkte im Körper einer Kachexie-Therapie, Quelle: eigene Darstellung auf Basis von (Bruera, 1998).

4.2.5 Appetitlosigkeit und Magen-Darm-Beschwerden

Appetitlosigkeit ist eine Begleiterscheinung der Tumorerkrankung, welche unterschiedliche Ursachen haben kann. Wie zuvor beschrieben, kann die CrF ein Auslöser für Appetitlosigkeit sein. Aufgrund der Lokalisation können bei gastrointestinalen Tumoren die Malignome selbst zu Appetitlosigkeit führen. Es können verzögerte Magenpassagen (Magenkarzinome, Pankreaskarzinome) oder Darmpassage (Kolonkarzinome) entstehen. Bei Magenkarzinomen kommt es außerdem oftmals zu Schleimhautulcera, welche den Appetit hemmt. Die im Rahmen der Tumorthherapie verabreichten Medikamente können ein weiterer Grund für Appetitlosigkeit sein. Gerade während einer Chemotherapie leiden sehr viele Patienten an Appetitlosigkeit und einer veränderten Geschmackswahrnehmung (Inoue et al., 2003; Muscaritoli et al., 2015; von Haehling & Anker, 2012).

Der Verlust des Appetits kann außerdem eine Nebenwirkung der Chemotherapie sein. Insbesondere bei einer Chemotherapie mit Irinotecan oder Oxaliplatin wird Appetitlosigkeit beobachtet (Inoue et al., 2003). Diese Medikamente reizen die area postrema (Breachzentrum) im Gehirn und lösen so unangenehme Empfindungen und Übelkeit aus. Die Folgen gehen von häufigen Brechreiz bis hin zu wiederholtem Erbrechen. Das Chemotherapeutikum 5-Fluoropyrimidine bewirkt eine Schleimhauttoxizität, welche den Appetit mindert. Übelkeit kann im Falle eines Auftretens durch Medikamente, Antiemetika, gemindert werden. Eine prospektive Untersuchung dokumentierte, dass bei einer palliativmedizinischen Behandlung demnach mehr als 50 Prozent aller verordneten Medikamente der Kontrolle gastrointestinaler Symptome dienen (Curtis & Walsh, 1993). Zusätzlich wird bei der chemotherapeutischen Behandlung die Neubildung der Zellen aller Körperschleimhäute gestört. Dadurch treten oftmals Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitis) sowie Diarrhoen auf (Curtis & Walsh, 1993). Durch die gesteigerten Mineral- und Nährstoffverluste steigt die Infektanfälligkeit an und kann zu Therapieverzögerungen führen (Robinson et al., 2008).

4.2.6 Hand-Fuß-Syndrom

Ein weiteres Symptombild als Nebenwirkung der Chemotherapie ist das Hand-Fuß-Syndrom. Ein Hand-Fuß-Syndrom kann beispielsweise bei Zytostatika wie Capecitabine, Fluoropyrimidine, Doxorubicin-HCL oder Sunitinib entstehen. Es ist durch ein schmerzhaftes Palmar- und Plantarerythem charakterisiert und tritt bei etwa der Hälfte der Patienten unter Capecitabin-Gabe auf. Hautveränderungen im Sinne des Hand-Fuß-Syndroms sind häufig und zwingen nicht selten zur Dosisreduktion und gelegentlich sogar zum Therapieabbruch. Erst eine

Dosisreduktion führt zu einer Linderung der Symptome. Die Patienten sind stark in ihrer Mobilität und der Bewältigung des Alltags eingeschränkt, da das Auftreten sowie das Greifen von Gegenständen schmerzhaft ist (Hoff et al., 2001; Van Cutsem et al., 2001).

4.3 Körperliche Aktivität bei krankheits- und chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen

4.3.1 Körperliche Aktivität bei tumorassoziierter Fatigue

Trotz der Komplexität der CrF-Symptomatik erreichten einige Studien deutliche Verbesserungen bezüglich des Erschöpfungssyndroms durch Bewegungs- und Aktivitätsinterventionen (Ferrer et al., 2011; Gerritsen & Vincent, 2016; Mishra, Scherer, Geigle, et al., 2012; Mishra, Scherer, Snyder, et al., 2012; Velthuis et al., 2010). Eine Meta-Analyse von Gerritsen und Vincent (2016) zeigte einen direkten positiven Effekt von Bewegungsinterventionen auf die Lebensqualität sowie gleichzeitig eine Verminderung der CrF.

Weitere Meta-Analysen verdeutlichen eine Steigerung der Lebensqualität und eine Reduktion der Fatigue-Symptomatik durch ausdauerorientierte oder kombinierte Ausdauer- und Krafttrainingsinterventionen (Ferrer et al., 2011; Mishra, Scherer, Geigle, et al., 2012; Mishra, Scherer, Snyder, et al., 2012). Auch eine Cochrane-Übersichtsarbeit, in welche 28 randomisierte klinische Studien eingeschlossen wurden, untersuchte die Wirkung von körperlicher Aktivität auf die CrF. Diese Arbeit zeigte, dass die körperliche Aktivität positive Effekte bezüglich der CrF-Symptomatik während und nach Abschluss einer Therapie im Vergleich zur Standardtherapie hatte. Kangas et al. (2008) überprüften 17 randomisiert kontrollierte Studien auf die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität mit fatigue-assoziierten Messparametern. Bei Bewegungsinterventionen hatten sechs Studien (35 %) positive Ergebnisse (reduzierte CrF), sieben Studien (41 %) negative Ergebnisse und vier Studien (24 %) gleichbleibende Ergebnisse. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche zu diesem Zeitpunkt therapiert wurden, einen größeren Nutzen der Intervention hatten, als Patienten mit bereits abgeschlossener Therapie. Außerdem zeigten sich stärkere Effekte bei Patientinnen mit Mammakarzinomen als bei Patienten mit anderen Tumorentitäten. Zusammenfassend deuten die Daten insgesamt auf einen positiven Effekt und somit eine Minderung der CrF durch körperlicher Aktivität bei onkologischen Patienten hin. Studienergebnisse für CrF bei gastrointestinalen Tumoren liegen einzeln betrachtet nicht vor. Die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) gibt jedoch Normwerte, bezogen auf den

European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-C30 (EORTC-QLQ-C30) Fragebogen, bezüglich der globalen Lebensqualität sowie der CrF einzelner Entitäten an (Fayers & Machin, 2016).

4.3.2 Körperliche Aktivität bei chemotherapie-induzierter Polyneuropathie

In Studien mit Patienten mit Diabetes Typ 2, welche eine Polyneuropathie aufwiesen, zeigten sich positive Auswirkungen nach einer Bewegungsintervention. Sie erreichten durch ein Ausdauertraining eine Verbesserung des peripheren Blutflusses (Kluding et al., 2015).

Auf Grundlage der Erkenntnisse aus der Diabetesforschung liefert Streckmann (2014) erste Hinweise, dass körperliche Aktivität einerseits zu einer Verringerung der Inzidenz von Polyneuropathie als Nebenwirkung einer Chemotherapie sowie andererseits zu einer Minderung der Symptome bei bestehender Polyneuropathie im Verlauf einer Tumorbehandlung führen kann. In einer randomisiert kontrollierten Studie an Patienten mit malignen Lymphomen zeigte die Arbeitsgruppe, dass durch ein kombiniertes Ausdauer-, Kraft- und Balancetraining signifikant weniger Patienten eine Polyneuropathie während einer Chemotherapie entwickelten. Außerdem konnten die Symptome bei Patienten, die bereits Anzeichen einer Polyneuropathie auswiesen, im Verlauf des Trainings gemindert werden. Die Kontrollgruppe entwickelte keine Verbesserung der Symptomatik (Streckmann, Kneis, et al., 2014). Durch welchen Wirkmechanismus Symptomlinderung zu erklären ist, ist bisher noch unklar. Park et al. (2015) wies in einem Mausmodell eine Symptomlinderung durch ein Ausdauertraining bei paclitaxel-induzierter Polyneuropathie nach. Sie stellten die Hypothese auf, dass das ausgeführte Ausdauertraining einen Einfluss auf die durch Paclitaxel hervorgerufene De-Tyrosinierung der Mikrotubuli in den betroffenen Nerven hat. Die Tiere wiesen keine gesteigerte Anzahl an detyrosinierten Mikrotubuli auf. Eine weitere Begründung für ein geringeres Auftreten chemotherapie-induzierter Polyneuropathie lieferte Ali (Ali et al., 2016). Er wies eine starke Korrelation zwischen der Magermasse des Menschen und dem Auftreten von Polyneuropathie bei einer Chemotherapie auf. Unterschreitet ein Patient während einer Chemotherapie mit Oxaliplatin einen Wert von 3,09 mg Oxaliplatin/kg Magermasse ist mit einer dosis-limitierenden Toxizität zu rechnen.

4.3.3 Körperliche Aktivität und chemotherapie-induzierte Übelkeit

Übelkeit ist ein den Menschen stark einschränkendes Symptom der Chemotherapie. Es beeinflusst zum einen den körperlichen Status, da die Patienten an Gewicht, überwiegend Muskeln, verlieren. Zum anderen ist die Lebensqualität dadurch deutlich gemindert (Lee et al., 2008). Bereits 1988 stellte eine Arbeitsgruppe einen positiven Effekt eines aeroben Ausdauertrainings auf chemotherapie-induzierte Übelkeit dar (Winningham & MacVicar, 1988). Weitere Studien konnten diesen Effekt bestätigen (Lee et al., 2008). Der zugrundeliegende Mechanismus ist bisher nicht bekannt. Eine mögliche Erklärung könnte eine Stimulation des Appetits sein. Bei gesunden Erwachsenen konnte bereits gezeigt werden, dass Ausdauersport einen Anstieg des appetitanregenden Hormons Ghrelin bewirken kann (Broom et al., 2009).

5 Funktioneller Status und funktionelle Eigenschaften des Menschen

Die vorangegangene Darstellung der Therapie und Nebenwirkungen einer Tumorbehandlung verdeutlichen den Rückgang des körperlichen und funktionellen Status. Der funktionelle Status erfasst den Grad der Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen eines Menschen, er benennt jedoch nicht die Ursachen dieser Beeinträchtigung. Im folgenden Kapitel soll nun ein Überblick über die funktionellen Eigenschaften Gang und posturale Stabilität gegeben werden, bevor in Kapitel 6 eine differenzierte Betrachtung der Veränderungen der funktionellen Eigenschaften eines Patienten während einer Tumorthherapie und deren Einflüsse auf den funktionellen Status und die Alltagsbewältigung der Patienten gegeben wird.

Die Definition von Clauser et al. (2003) beschreibt den funktionellen Status als Maß der Gesamtheit eines Individuums, die Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen sowie an der Gesellschaft teilzunehmen. Daher beinhaltet er Fähigkeiten auf physisch, emotionaler und kognitiver Ebene (Clauser & Bierman, 2003). Die Arbeitsgruppe um Koroukian fand heraus, dass funktionelle Einschränkungen und geriatrische Symptome mit einer gesteigerten Mortalität bei Patienten mit Kolorektaltumoren einhergehen (Koroukian et al., 2010). Die möglichst lange Aufrechterhaltung der selbständigen Lebensführung und damit einer besseren Lebensqualität werden von der Fähigkeit zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens bestimmt. Dafür sind das Körpergleichgewicht und der Gang, bzw. die Gangsicherheit und Ganggeschwindigkeit von besonderer Relevanz. Sie bilden eine Grundlage für Mobilität und Sicherheit im Alltag (Pfeifer et al., 2001). Beeinträchtigungen in den Bereichen Körpergleichgewicht und Gang können häufig zu Stürzen führen und fördern die Angst vor einem Sturz (Huang et al., 2014). Die erhöhte Verletzungsdisposition und gesteigerte Inaktivität können zum Verlust der Unabhängigkeit führen und somit eine negative Beeinflussung der Lebensqualität bedingen. Demnach werden diese Parameter im Folgenden näher betrachtet.

5.1 Der menschliche Gang

Die Möglichkeit des Gehens ist ein grundlegender Bestandteil der menschlichen Mobilität. Der menschliche Gang ist von Mensch zu Mensch individuell unterschiedlich. Das Gangbild sowie die Ganggeschwindigkeit sind wichtige Bestandteile der Mobilität. Der Gang des Menschen basiert auf mehreren hintereinander ablaufenden Gangzyklen. Diese können wiederum durch

einzelne Gangdeterminanten beeinflusst werden und die Lage des Körperschwerpunkts sowie die Geschwindigkeit unseres Gangs verändern. Kommt es zu Veränderungen der einzelnen Bausteine des Gangs kann dies Auswirkungen auf die Mobilität des Menschen haben. Die genannten einzelnen Bestandteile des Gangs werden im folgenden Kapitel detailliert erläutert.

5.1.1 Der menschliche Gangzyklus

Ein Gangzyklus des Menschen beschreibt die Vorgänge zwischen zwei aufeinander folgenden gleichen Bewegungsereignissen einer Extremitätenseite beim Gehen. Der erste Bodenkontakt des rechten Fußes definiert den Beginn eines Gangzyklus und schließt mit der Vollendung der Schwungphase des rechten Beins ab (Hennerici & Bätzner, 2000). Abbildung 12 zeigt einen kompletten Gangzyklus.

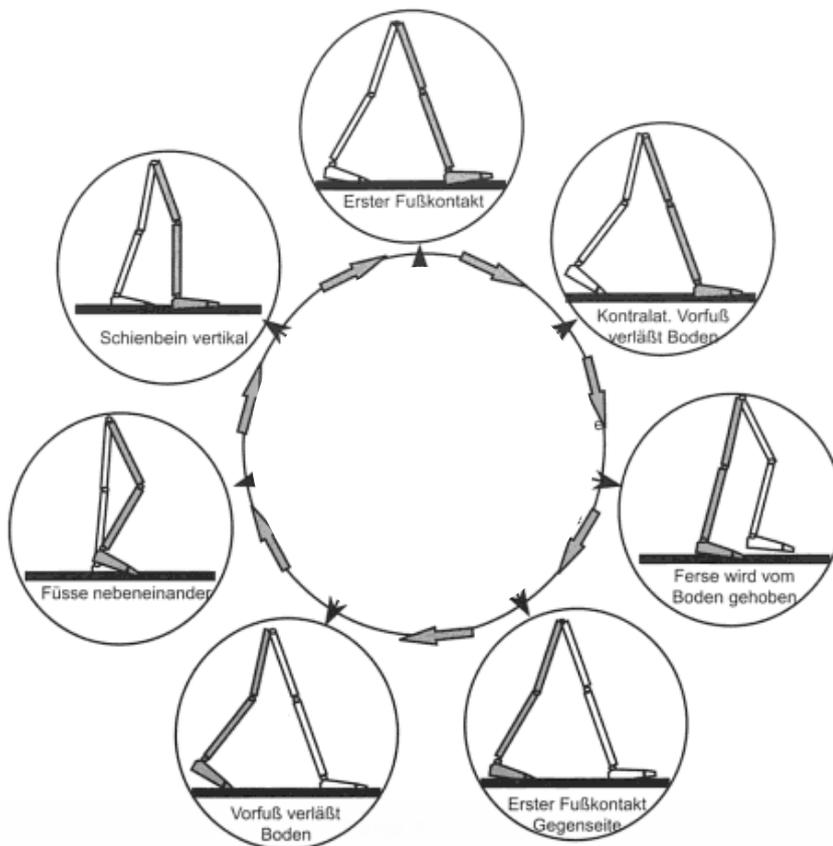


Abbildung 12: Der menschliche Gangzyklus, Quelle: (Hennerici & Bätzner, 2000) leicht modifiziert.

Der normale Doppelschritt wird in zwei Doppelstandphasen (Bipedalphasen), eine jeweils rechte und linke Einzelstandphase (Monopedalphase) und Schwungphase unterteilt (Hennerici & Bätzner, 2000).

5.1.2 Gangdeterminanten

Erstmalig definierten Saunders et al. (1953) sechs Determinanten, welche zu einem ökonomischen menschlichen Gang beitragen. Dieses Konzept ist bis heute gültig und wurde von Inman et al. (1981) sowie Rose und Gamble (2006) nur leicht modifiziert. Die Hauptfunktion dieser Determinanten ist die Auslenkung des Center of Mass (COM) zu minimieren und somit den Gang so ökonomisch wie möglich zu gestalten. Außerdem hilft dieses Konzept pathologische Mechanismen verständlicher zu machen (Götz-Neumann, 2006, S. 37-38; Hennerici & Bätzner, 2000, S. 11-15).

- Beckenrotation
- Beckenneigung
- Kniebeugung in der Standphase
- Sprunggelenkmechanismus
- Fußmechanismus
- Lateralverlagerung des Körpers

5.1.3 Körperschwerpunkt beim Gehen

Bei einer optimalen Kombination der sechs zuvor skizzierten Determinanten des Gangs wird das Gehen effizienter und weniger störanfällig. Die Bewegungsauslässe des Körperschwerpunkts (Center of Mass, COM) im dreidimensionalen Raum werden erheblich reduziert. Bei einem normalen Gangbild finden diese Abläufe automatisiert statt und helfen dem Körper Energie zu sparen (Götz-Neumann, 2006, S. 28-30; Hennerici & Bätzner, 2000, S. 11-13).

5.2 Posturale Stabilität

Für den gesunden Menschen ist das aufrechte Stehen und sichere Gehen Normalität. Die zugrundeliegenden Regelvorgänge, deren Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, sind jedoch komplex. Um aufrecht zu stehen, Willkürbewegungen auszuführen, durch externe Einflüsse verursachte Auslenkungen auszugleichen und sich an Veränderungen der Umwelt oder Standfläche anzupassen, muss das Gleichgewicht kontinuierlich kontrolliert werden. Für den aufrechten Stand muss der COM durch neuromuskuläre Einstellung des Druckmittelpunktes (Center of Pressure, COP) über der Standfläche im Lot gehalten werden (Winter & Eng, 1995). Der COP reflektiert die Körperschwankungen (Sway) und die Kräfte, die den COM und den Gravitationsschwerpunkt (Center of Gravity, COG) innerhalb der Standfläche halten, und somit die posturale Aktivität (Prieto et al., 1996; Winter & Eng, 1995). Der Begriff „body-

sway“ beschreibt typischerweise das Ausmaß der Bewegung des COP oder des COG. Die Stabilitätsgrenze ist durch das Ausmaß des posturalen Sways, welches ein Proband ohne zu fallen und ohne Ausgleichsschritte zu machen toleriert, definiert. Um den fallenden Körper wieder ins Gleichgewicht zu bringen, muss der Druckmittelpunkt der Füße (COP) vor den Körperschwerpunkt (COM) bewegt werden (Winter, 1991). Ein quantitatives Maß für die Stabilitätsgrenze ist die Differenz zwischen COP und COM. Sie dient dem System der Gleichgewichtskontrolle als Fehlersignal (Horak et al., 2005; Winter & Eng, 1995). Im Gegensatz zum aufrechten Stand befindet sich der COM während des Gangzyklus auch außerhalb der Standfläche. Die Körperhaltung wird als Orientierung der Körpersegmente zum Gravitationsvektor definiert. Das Gleichgewicht ist die dynamische Anpassung der Körperhaltung, um Stürze zu verhindern und kann durch das Verhältnis der vertikalen Projektion des COM auf den Boden, d. h. des Gravitationsschwerpunktes (COG) zur Standfläche beschrieben werden (Winter & Eng, 1995). In Abbildung 13 sind die für die Gleichgewichtskontrolle wesentlichen biomechanischen Parameter und verschiedene Situationen, welche die posturale Stabilität herausfordern, dargestellt.

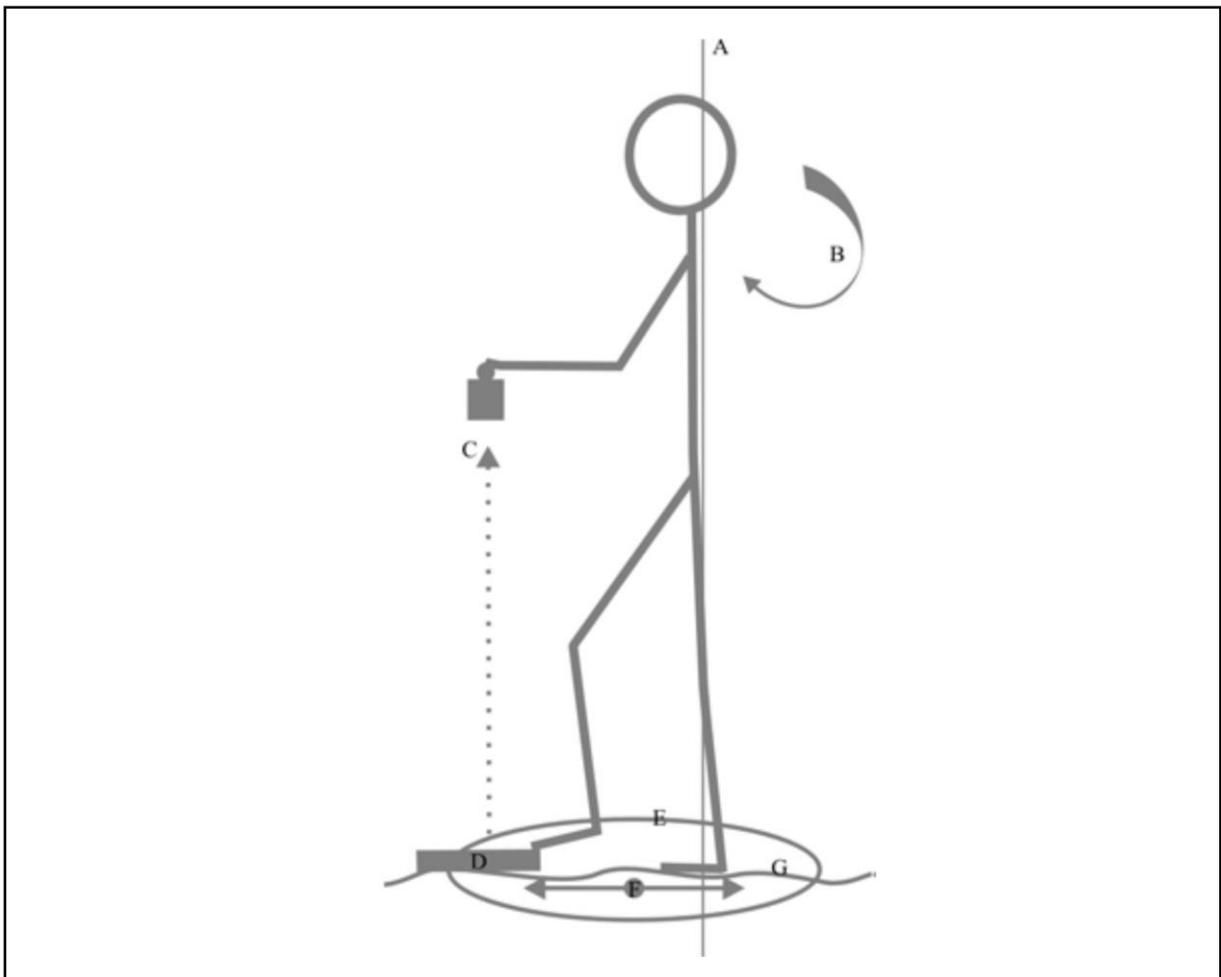


Abbildung 13: Schematische Darstellung biomechanischer Parameter der Gleichgewichtskontrolle und posturaler Anforderungen. A Gravitationslinie, B posturale Auslenkungen von extern, C Willkürbewegungen, D Hindernisse, E Stabilitätsgrenze, F Druckmittelpunkt, G unebene, sich bewegende Standflächen. Quelle: (Bloem et al., 2001) leicht modifiziert.

Die Haltung des Körpers spielt auch während einer Bewegung eine große Rolle. Sie verändert sich mittels Verlagerung des Körperschwerpunkts und ist somit ein entscheidender Parameter beim Gehen (Jahn, 2012).

6 Funktioneller Status und funktionelle Eigenschaften während einer Tumorthherapie

Der Bewegungsapparat und die funktionellen Eigenschaften können durch unterschiedliche Faktoren während einer Tumorthherapie beeinflusst werden. Studien zeigten, dass bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren während einer Therapie starke Verluste des Gewichts und der Magermasse vorliegen. Dies hat zur Folge, dass häufig Gehhilfen benötigt werden sowie sich mit einer geringen Ganggeschwindigkeit fortbewegt wird (Skipworth et al., 2011). Bei einer Querschnittsuntersuchung vor einer Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren verglichen mit Mammakarzinom-Patientinnen sowie gleichaltrigen gesunden Frauen wurde nachgewiesen, dass sie bereits vor Therapiestart Defizite der funktionellen Eigenschaften und der körperlichen Aktivität aufwiesen. Die Patienten mit gastrointestinalen Tumoren erreichten einen schlechteren Muskelstatus, eine geringere Ganggeschwindigkeit und eine geringere Maximalkraft der Knieextensoren (Stuecher et al. 2016). Durch den Abbau der Muskulatur wird die Tumorkachexie als ein weiterer Faktor eines defizitären funktionellen Status (Fearon et al., 2012).

Der funktionelle Status spiegelt zudem die Fähigkeit wider, Aktivitäten durchzuführen, die für Unabhängigkeit im Alltag stehen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens stellen die Tätigkeiten dar, die Menschen normalerweise zur Selbstversorgung ausführen. Beispielfhaft ist die Körperpflege, das Ernähren, das Ankleiden, die Haushaltsführung, die Hausarbeiten und die Freizeitgestaltung zu nennen. Die funktionellen Fähigkeiten eines Menschen bieten ihm die Möglichkeit diese täglichen Aktivitäten durchzuführen (Millan-Calenti et al., 2010). Daher ist der funktionelle Status ein wichtiger Faktor für die Gesunderhaltung und folglich ein Verlust dieser Fähigkeiten gleichbedeutend mit einem Anstieg des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos sowie einer Abnahme der Lebensqualität (Stuck et al., 1999). Eine Person ist abhängig in ihrer Alltagsbewältigung, wenn Anpassungen der Umgebung oder der Einsatz von technischen Hilfsmitteln die Behinderung nicht kompensieren können und die Hilfe einer dritten Person für die Durchführung der ADLs sowie die Integration in seine Umwelt und dem sozialen Leben notwendig ist (Conseil de l'Europe 1998; WHO 2001 beides in Millan-Calenti). Personen, die Schwierigkeiten beim Baden, sich Anziehen oder einem Transfer haben, neigen laut Gewandter et al. (2015) eher dazu zu fallen, müssen länger stationär behandelt werden und sind häufig schwach bzw. gebrechlich (Goodridge & Marr, 2002; Pautex et al., 2008). Hinsichtlich der

Therapietoleranz ist der funktionelle Status eines Menschen ein nützlicherer Indikator, als das Alter des Menschen und vervollständigt das Bild über den Gesundheitszustand des Patienten (Tofthagen et al., 2012). Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2011 untersuchte den prognostischen Wert für Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) über verschiedene Parameter der funktionellen Eigenschaften. Eine geringe Ganggeschwindigkeit, bei zusätzlich geringer körperlicher Aktivität, stellte sich als stärkster Prädiktor heraus (Vermeulen 2011). Pamoukdjian et al. (2015) verglichen mehrere funktionelle Eigenschaften in einer Population von Frauen (mittleres Alter: 75 Jahre alt), welche zu einer verminderten Selbstständigkeit bei der Ausführung der ADL (mittels instrumental Activity of Daily Living (iADL)) führen können. Die Ganggeschwindigkeit zeigte an der Schwelle von 1 m/s die stärksten Werte (iADL OR: 3.0 [1,30-6,89], 95 %, $p < 0,001$).

6.1 Einfluss der Chemotherapie auf die funktionellen Eigenschaften bei Tumorpatienten

Da jeder Schritt über einzelne Kontraktionen der Muskulatur durchgeführt wird, hat die Muskulatur einen starken Einfluss auf die zuvor beschriebenen funktionellen Eigenschaften. Es besteht eine starke Korrelation zwischen der Kraft der Knieextensoren und der Ganggeschwindigkeit, aber auch den generellen ADL (Avlund et al., 1994). Bei Tumorpatienten konnte bereits gezeigt werden, dass eine Verminderung der Muskulatur der unteren Extremität eine Verschlechterung der posturalen Stabilität sowie eine geringere Ganggeschwindigkeit mit sich bringt (Huang et al., 2014; Tofthagen et al., 2012). Ein Rückgang der Muskulatur korreliert außerdem mit einer verminderten Lebensqualität, Mobilität und ist ein Prädiktor für das Überleben. Des Weiteren fand Kilgour (2013) in seiner Studie heraus, dass die Handkraft unabhängig vom Geschlecht, Alter, Therapie und Medikation, ein Prädiktor für das Überleben darstellt. Eine verminderte Handkraft ist außerdem ein Anzeichen für eine generell verminderte Muskelkraft und korreliert stark mit einem deutlich erhöhten Sturz- und Frakturrisiko sowie mit verminderter Selbsthilfefähigkeit (Hyatt et al 1990, Phillipps 1986).

Ferner ist eine normale Ganggeschwindigkeit unter 1,0 m/s ein Indikator für eine Mobilitätseinschränkung. Eine Unterschreitung der 1.0 m/s wird zusätzlich als klinisch relevant angesehen (Cesari et al., 2009; Kim et al., 2010).

Die posturale Stabilität ist ein wichtiger Prädiktor für den funktionellen Status. Mit einer schlechten posturalen Stabilität geht ein erhöhtes Sturzrisiko einher und hat wiederum eine verminderte Mobilität zur Folge (Stel et al., 2003). Des Weiteren ist mit einem erhöhten Sturzrisiko

auch die Gefahr einer Fraktur gegeben. Stürze sind der Hauptgrund für Krankenhausaufenthalte bei Personen über 65 Jahren (Dellinger & Stevens, 2006). Gleichzeitig zeigten Studien, dass eine verminderte posturale Stabilität auch mit einer verminderten Lebensqualität einhergeht (Huang et al., 2014).

Eine Studie von Macgilchrist und Kollegen (2010) identifizierte eine verringerte Ganggeschwindigkeit, eine verminderte Beinkraft und die Schwere der Polyneuropathie als signifikante Prädiktoren für Stürze bei Diabetikern mit Polyneuropathie. Mehrere Studien haben gezeigt, dass körperliche Aktivität, einschließlich Gang-, Balance- und Krafttraining, die posturale Stabilität verbessern kann und Stürze bei Menschen mit Polyneuropathie mindert (Balducci et al., 2006; Bulat et al., 2007; Kruse et al., 2010; Richardson et al., 2001; Ruhland & Shields, 1997)

6.2 Körperlicher und funktioneller Status onkologischer Patienten vor einer Therapie

Die in Kapitel 4.2 beschriebenen Einflüsse und Nebenwirkungen der Chemotherapie werden in vielen Studien bereits beschrieben. Eine Studie von Stücher et al (2016) untersuchte die Unterschiede der Körperzusammensetzung sowie des funktionellen Status einzelner Entitäten vor Beginn einer Chemotherapie. Hierbei wurden Mammakarzinom- und gastrointestinale Tumorpatientinnen und gesunden gleichaltrigen Frauen verglichen. Diese Studie zeigte, dass sowohl die Körperzusammensetzung, als auch der funktionelle Status bei Patientinnen mit gastrointestinalen Tumoren sowohl Mammakarzinom-Patientinnen als auch gesunden Gleichaltrigen bereits im Prätherapiestadium unterlegen war. Verglichen mit anderen Studien gehen die Ergebnisse der Ganggeschwindigkeit, der Maximalkraft der Knieextensoren und des Phasenwinkel mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Der Phasenwinkel dient als Parameter des körperlichen Status und gibt eine Aussage über die Membranintegrität der Zellen. Da Studien außerdem eine Beziehung zwischen Muskelstatus und der Verträglichkeit einer Chemotherapie zeigten, scheint auch diese Ausgangssituation hinsichtlich der Durchführung und Vollendung einer Chemotherapie nicht wünschenswert (Ali et al., 2016).

7 Forschungsfrage und Hypothesen

Die vorangegangene Bilanzierung sowie die diesbezügliche Studienlage hat zum einen das Potenzial der körperlichen Aktivität in der onkologischen Therapie gezeigt. Zum anderen ergibt die Darstellung ein Forschungsdefizit über die Effektivität körperlicher Aktivität bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren und dem möglichen Einfluss auf den körperlichen und funktionellen Status sowie die Alltagsbewältigung der Patienten.

Aus dieser übergeordneten Fragestellung lassen sich die folgenden zu prüfenden Hypothesen ableiten:

- H 1: *Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren, die ein gesteuertes Laufprogramm absolvieren, unterscheiden sich während ihrer chemotherapeutischen Behandlung signifikant in ihrem funktionellen Status von Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren und keinem zusätzlichen Laufprogramm.*
- H 2: *Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren, die ein gesteuertes Laufprogramm absolvieren, unterscheiden sich während ihrer chemotherapeutischen Behandlung signifikant in ihrem körperlichen Status von Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren und keinem zusätzlichen Laufprogramm.*
- H3: *Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren, die ein gesteuertes Laufprogramm absolvieren, unterscheiden sich während ihrer chemotherapeutischen Behandlung signifikant in ihrer Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens von Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren und keinem zusätzlichen Laufprogramm.*

8 Funktioneller Status und Alltagsaktivität gastrointestinaler Tumorpatienten im Verlauf einer Chemotherapie

8.1 Material und Methode

8.1.1 Personenstichprobe

Studienteilnehmer waren Männer und Frauen ab 50 Jahren mit einem histologisch gesicherten, fortgeschrittenen Tumor des Gastrointestinaltrakts (UICC-Stadium III-IV), welche eine neo-adjuvante, adjuvante oder palliative first-line Chemotherapie im Agaplesion Markus Krankenhaus in Frankfurt am Main erhalten sollten. Alle Teilnehmer wurden hinsichtlich möglicher Kontraindikationen für körperliche Aktivität, basierend auf existierenden Richtlinien (Schmitz et al., 2010), überprüft und erhielten vom behandelnden Onkologen die Freigabe zur Studienteilnahme. Abbildung 14 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten und Patientinnen mit einem histologisch gesicherten gastrointestinalen Tumor (ICD-10 C15-26) • UICC-Stadium III-IV • Geplante first-line-Chemotherapie (kurativ und palliativ) • Alter: ≥50 • Fähigkeit deutsch zu sprechen und zu verstehen • Schriftliche Einverständniserklärung des Probanden nach Aufklärung • Studienteilnahme durch den behandelnden Onkologen als medizinisch möglich beurteilt 	<ul style="list-style-type: none"> • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) > 2 • Systemische Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose oder Amyotrophe Lateralsklerose) und somit Beeinträchtigungen der Fortbewegungsfunktion, welche die Mobilität signifikant einschränken • Bestehende Erkrankungen (neurologisch, skeletal, muskulär, metabolische, peripher-vaskulär, mental oder kognitiv) oder Einnahme von Medikamenten, unabhängig von den Tumorerkrankungen (Analgetika, Narkotika, Muskelrelaxantien), welche nachweislich Einfluss auf den Gang, die Balance oder die Muskelkraft haben • chronische Infektionen, unbehandelter Bluthochdruck (diastolischer Druck über 95 mmHg) • Vestibulopathien • unbehandelte visuelle Einschränkungen • Tumorbedingte Einschränkungen (z.B. instabile Knochenmetastasierung)

Abbildung 14: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie; Quelle: eigene Darstellung.

8.1.1.1 Stichprobenumfang

Die Bestimmung des optimalen Stichprobenumfangs erfolgte auf Basis des funktionellen Status als Hauptzielkriterium. Der Stichprobenumfang wurde mittels des Programmes G-Power 3 berechnet. Da keine konformen Daten bzw. Studien publiziert sind, wurden eine mittlere Effektstärke von 0,3 und eine Power ($1-\beta$ -Fehler) von 0,8 festgelegt. Auf Basis des geplanten Auswertungsverfahrens einer einfaktoriellen Varianzanalyse zweier Gruppen mit drei Messwiederholungen, ergab die Fallzahlschätzung eine minimale Fallzahl von 24 Probanden. Basierend auf Studien mit onkologischen Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und der Durchführung eines Laufprogrammes, wurde eine Dropout-Rate von ca. 35 % geschätzt (Oldervoll et al., 2011; van den Dungen et al., 2014). Dementsprechend wurden zu Studienbeginn insgesamt 34 Probanden (17 pro Gruppe) rekrutiert. Da die angestrebte minimale Fallzahl mit dieser Anzahl an Probanden nicht erreicht werden konnte, wurden nochmals zehn weitere Probanden in die Studie aufgenommen.

8.1.1.2 Rekrutierung

Die Patientengruppen wurden über die medizinische Klinik I und das MVZ Onkologie des Agaplesion Markus Krankenhauses Frankfurt rekrutiert. Die Onkologen identifizierten potentielle Studienteilnehmer und prüften die Ein- und Ausschlusskriterien. Anschließend erhielt der Teilnehmer die Information der möglichen Studienteilnahme. Gleichzeitig wurde der Studienkoordinator vom Onkologen informiert, sodass dieser und der Onkologe dem Patienten eine sowohl mündliche als auch schriftliche detaillierte Information und Aufklärung über die Studie geben konnte.

8.1.1.3 Chemotherapiepläne

Je nach Tumorlokalisierung, Histologie, TNM-Stadium, Begleiterkrankungen, vorangegangene Therapie und biologischem Alter werden die Chemotherapeutika und Chemotherapiepläne bzw. -dosen individuell für den einzelnen Patienten zusammengestellt. In Anhang 7 sind die einzelnen in der nachfolgenden Studie verwendeten Chemotherapiepläne aufgeführt.

8.1.2 Untersuchungsdesign

Für die vorliegende Längsschnittuntersuchung wurde ein experimentelles, randomisiert kontrolliertes Studiendesign gewählt. Diese Studienform ist der Goldstandard für

therapeutische Evidenz (Bothwell et al., 2016). Mit einer Randomisierung sollen Gruppenunterschiede vermieden werden, welche nicht durch die eigentliche Intervention hervorgerufen werden. Zusätzlich wird dadurch eine hohe interne Validität erreicht (Döring et al., 2015).

Die Studie wurde in Einklang mit der Deklaration von Helsinki (Hong Kong (1989), Somerset West (1996), Edinburgh (2000), Washington (2002), Tokio (2004) sowie Seoul (2008)) des Weltärztebundes (World Medical Association 2008) sowie in Orientierung an den Leitlinien der guten Klinischen Praxis (ICH E6 GCP-Guideline) (European Medicines Agency 2006) geplant und durchgeführt. Vor Studienbeginn wurden die Untersuchung sowie alle relevanten Dokumente von der unabhängigen lokalen medizinischen Ethikkommission des Fachbereichs 16 der Goethe-Universität Frankfurt am Main begutachtet und per Votum (SPM2015-003) als berufsethisch und berufsrechtlich unbedenklich eingestuft. Zusätzlich ist das Studiendesign in der ClinicalTrials-Datenbank registriert (NCT02677129).

8.1.3 Studienablauf

Die rekrutierten Probanden erhielten mindestens eine Woche vor Beginn ihrer chemotherapeutischen Behandlung die Teilnehmerinformationen der Studie (siehe Anhang 1 und 2). Alle Patienten haben vor der Durchführung der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben. Nach der informierten Einwilligung wurde der funktionelle Status und weitere Parameter im Rahmen der Baseline-Untersuchung vor Beginn der Chemotherapie (T0), einen Tag vor dem dritten Chemotherapiezyklus (nach vier bis sechs Wochen; T1) und nach zwölf Wochen (T2) erhoben (siehe Ablaufschema Abbildung 15). Vor der Baseline-Messung T0 wurden die teilnehmenden Patienten randomisiert entweder einer Laufinterventions- oder Kontrollgruppe (Standardtherapie) zugeteilt. Nach Ablauf der Studiendauer von 12 Wochen erhielten die Patienten der Kontrollgruppe die entsprechenden Bewegungsempfehlungen der Intervention. Vor Beginn der Chemotherapie bildete die T0 Messung gleichzeitig den Start der Laufintervention. Dies wurde am Tag vor dem dritten Chemotherapiezyklus (T1) erneut wiederholt und nach zwölf Wochen (T2) abschließend nochmals durchgeführt.

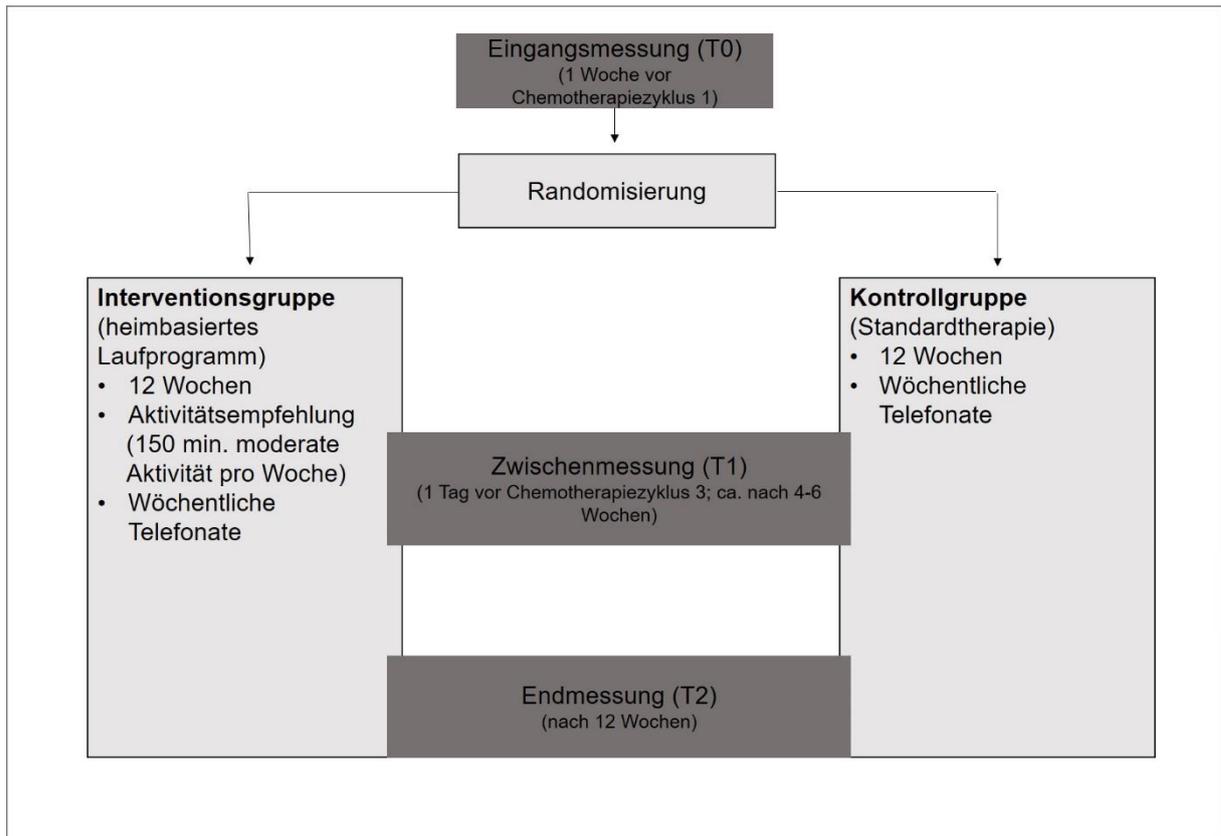


Abbildung 15: Ablaufschema der Studie; Quelle: eigene Darstellung.

8.1.3.1 Intervention

Die Experimentalgruppe führte neben den Testungen zusätzlich eine Laufintervention für zwölf Wochen durch. Die Patienten bekamen die Instruktionen sich entsprechend der Empfehlungen des ACSM, 150 Minuten pro Woche mit moderater Intensität zu walken, laufen bzw. joggen. Diese Bewegungseinheiten können in dreimal 50 Minuten oder fünfmal 30 Minuten aufgeteilt werden. Sollten die Probanden nicht in der Lage sein, diesen wöchentliche Umfang an Bewegung zu absolvieren, wird das Training entsprechend der in Abbildung 16 dargestellten Heranführung angepasst (Jones et al., 2010). Das moderate Tempo wurde anhand der BORG Rating of Perceived Exertion (RPE)-Skala gesteuert. Die Patienten sollen hierbei auf einer Skala von 6 bis 20 bei einer Intensität von 11 bis 13 gehen bzw. walken. Diese Stufen sind mit „leicht“ bis „etwas anstrengend“ betitelt. Die Skala ist einfach zu handhaben. Auch Patienten sind sofort in der Lage, die Skala zu verstehen und zu benutzen. Die Akzeptabilität ist sehr gut. Die Reproduzierbarkeit liegt bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,91-0,92, der Variationskoeffizient bei vier bis acht Prozent (Borg, 1998). Die Patienten dokumentieren ihr Training in einem in Kapitel 4.5.15. beschriebenen Trainingstagebuch, das sie bei der ersten Untersuchung ausgehändigt bekommen.

Die Patienten erhalten für die gesamte Dauer der Studie jeweils einen Schrittzähler (Omron, HJ-720IT-E), um die gegangenen Schritte der einzelnen Bewegungseinheiten in ihren Bewegungstagebüchern dokumentieren zu können.

Da einige Studien einen besseren Erfolg und eine höhere Adhärenz durch telefonischen Kontakt zu den Patienten zeigten (Castro & King, 2002), werden die Patienten wöchentlich telefonisch kontaktiert, um zu besprechen, wie gut das individuelle Bewegungstraining durchgeführt werden konnte und ob es Hinderungsgründe gab.

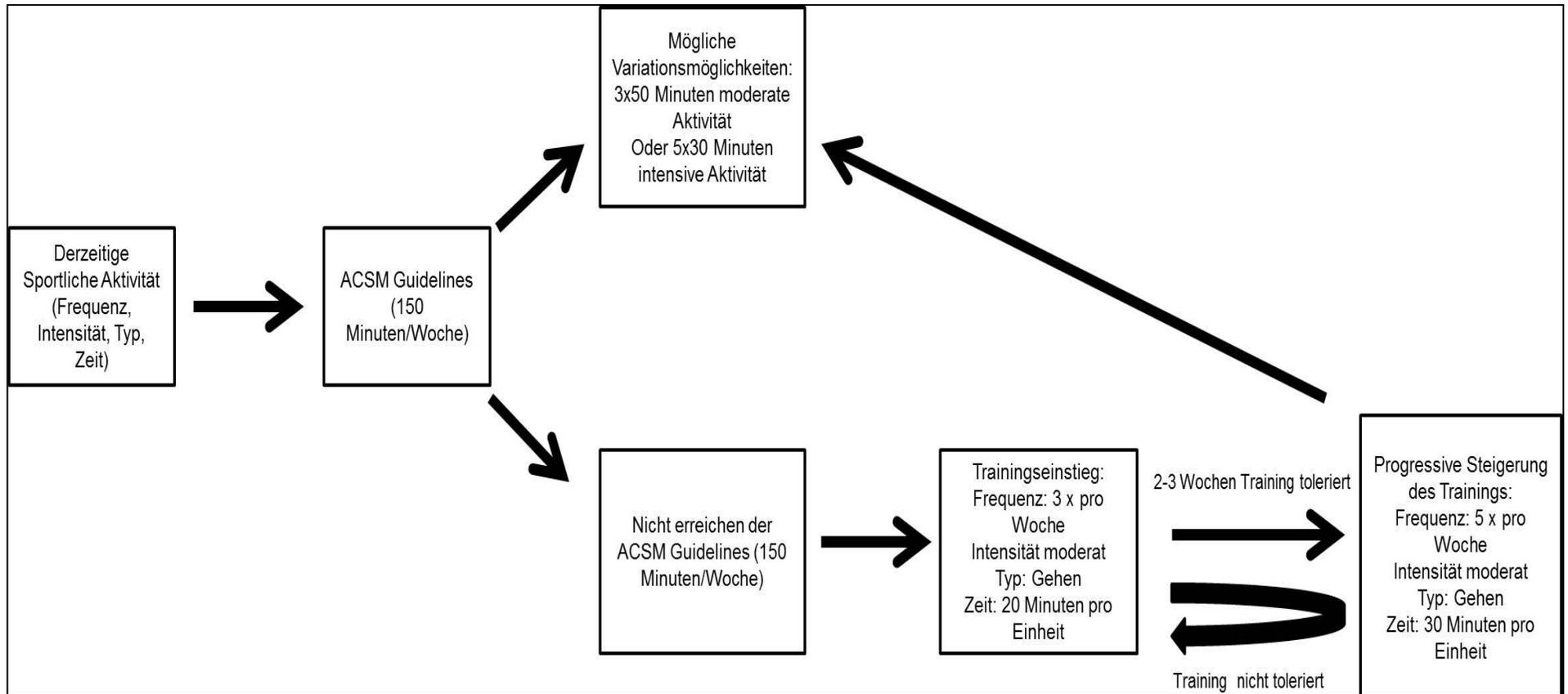


Abbildung 16: Schema des Bewegungstrainings; Quelle: (Jones et al., 2010) leicht modifiziert.

8.1.3.2 Kontrolle

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten während der 12-wöchigen Studiendauer die zuvor geplante onkologische Therapie ohne zusätzliche Bewegungsempfehlungen. Die Patienten wurden wöchentlich telefonisch kontaktiert, sodass sie die gleiche soziale Unterstützung wie die Interventionsgruppe erhielten. Nach Ablauf der Studie erhielten diese Patienten die Bewegungsempfehlungen für onkologische Patienten des ACSM von 150 Minuten moderater Aktivität pro Woche in Analogie der Patienten der Interventionsgruppe.

8.1.4 Merkmalsstichprobe

Im Folgenden wird eine Übersicht (Abbildung 17) der einzelnen Outcomeparameter und Messinstrumente sowie die Messtermine (T0, T1, T2) an die jeweiligen Verfahren genutzt wurden aufgelistet.

Outcome	Messinstrument	T0	T1	T2
Hauptzielparameter				
Funktioneller Status	Short Physical Performance Battery	✓	✓	✓
Nebenzielparameter				
Alltagsbewältigung	instrumental Activity of Daily Living (iADL) Fragebogen	✓	✓	✓
Polyneuropathie	Rydel-Seiffer Stimmgabel	✓	✓	✓
Ganggeschwindigkeit	Kapazitive Kraftmessplatte (Zebris FDM)	✓	✓	✓
Posturale Stabilität	Kapazitive Kraftmessplatte; COP-Analyse: Länge der Spur (COP _{Länge})	✓	✓	✓
Maximale isometrische Kraft (MIVF) der oberen Extremität	Handdynamometer (JAMAR)	✓	✓	✓
MIVF der unteren Extremität	Dehnungsmessstreifen-Kraftaufnehmer (ASYS)	✓	✓	✓
Ernährungszustand	Mini Nutritional Assessment (MNA)	✓	✓	✓
Körperzusammensetzung	Bioelektrische Impedanzanalyse	✓	✓	✓
Lebensqualität	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ-C30)	✓	✓	✓
Körperliche Aktivität	Akzelerometrie	✓		

Abbildung 17: Übersicht der Outcomevariablen der genutzten Messinstrumente und Messzeitpunkte; Quelle: eigene Darstellung.

8.1.5 Messmethoden

Mittels Literaturrecherche wurden für die einzelnen Outcomeparameter etablierte und valide Messinstrumente gesucht und ausgewählt. Zur Sicherung, dass die Messinstrumente inhaltlich gültige bzw. valide Messwerte liefern, weisen sie eine hohe Reliabilität und Objektivität auf (Döring et al., 2015, S. 95). Die einzelnen Instrumente und Verfahren werden in den Kapiteln 8.1.5.1-8.1.5.7 erläutert und die Gütekriterien der Instrumente dargelegt.

8.1.5.1 Messinstrument zur Bestimmung des funktionellen Status

8.1.5.1.1 Short Physical Performance Battery

Die Short Physical Performance Battery (SPPB) ist eine Testbatterie zur Klassifizierung des funktionellen Status eines Menschen (Guralnik 1995). Sie umfasst die mittlere Ganggeschwindigkeit, die posturale Stabilität und die Kraft sowie die Kraftausdauer der unteren Extremität. Die einzelnen Tests werden in jeweiligen Kapiteln detailliert beschrieben. Jeder Test wird mit 0 bis 4 Punkten bewertet, sodass sich eine mögliche Gesamtzahl von 0 bis 12 ergibt (Abbildung 18). In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass die SPPB ein reliables Verfahren darstellt. Die interne Konsistenz der Skalierung, durch Cronbach's Alpha erfasst, ist akzeptabel und liegt bei 0.76 (Guralnik et al., 1994). In einer Gruppe von 487 älteren Erwachsenen lag die Intraklassenkorrelation (ICC) bei 0,82 bei zwei Messungen in einem Zeitraum von zwei Wochen. Ostir et al. (1998) ermittelte eine ICC von 0.88-0.92 bei 1002 älteren Frauen. Die SPPB wurde bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten angewandt (Brown et al.; Cesari et al., 2013; Gewandter et al., 2015). Anhand der klassifizierten SPPB können die Patienten in drei Gruppen (<6, 7-9, >10) eingeteilt werden. Dieses validierte Kategorisierungsschema prognostiziert Einschränkungen in den ADL und mobilitätsbezogenen Behinderungen bei Älteren (Guralnik et al, 1995). Diese Klassifizierung ist auch bei onkologischen Patienten bereits etabliert (Brown et al., 2015).

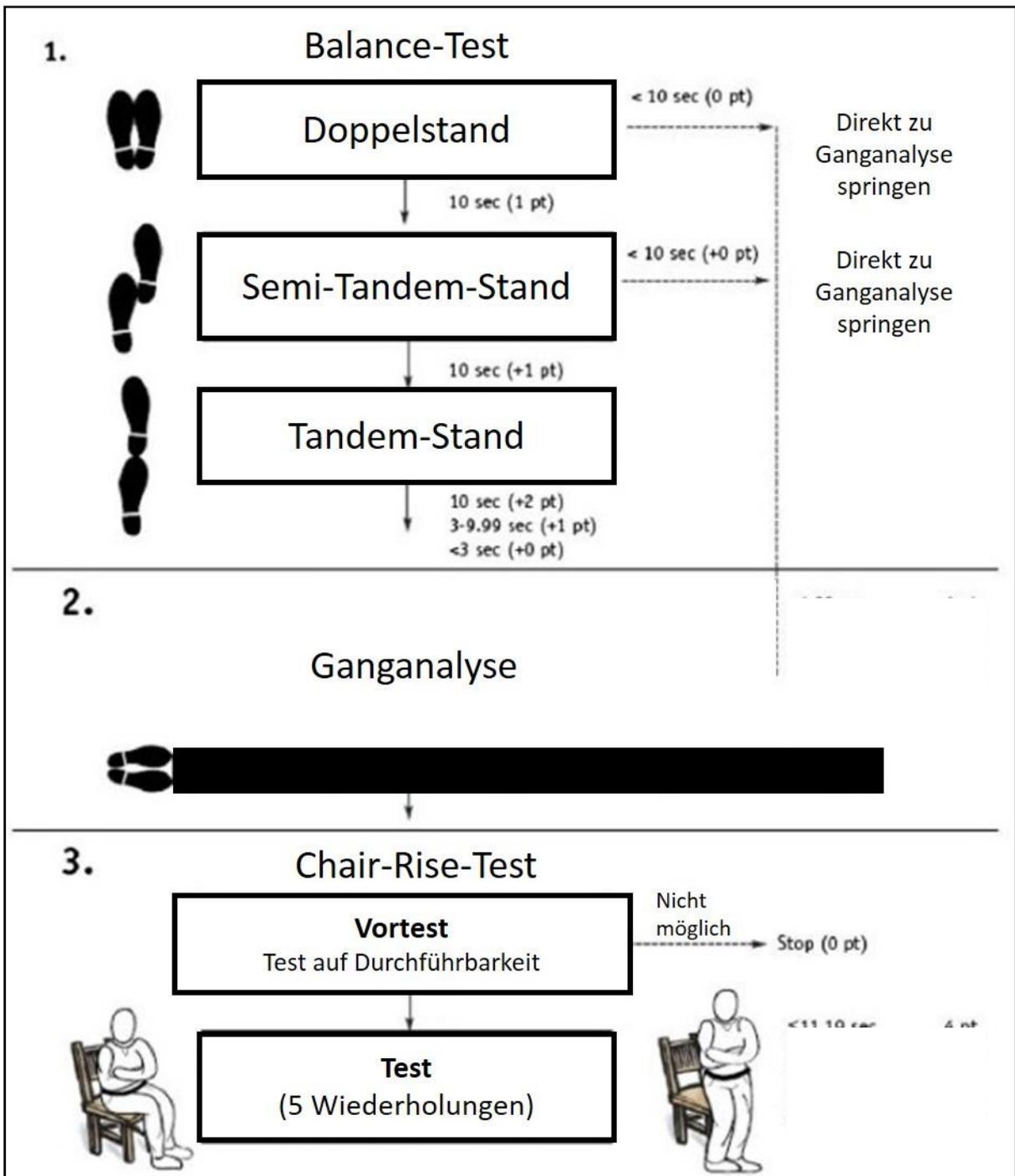


Abbildung 18: Ablauf und Bewertung der SPPB; Quelle:(Rodriguez-Manas et al., 2014) stark modifiziert.

8.1.5.2 Messinstrumente zur Bestimmung der funktionellen Eigenschaften

8.1.5.2.1 Posturale Stabilität

Zur Überprüfung der Gleichgewichtsfähigkeit werden Veränderungen der statischen posturalen Stabilität in Form posturaler Schwankungen des Druckmittelpunkts (COP) mittels kapazitiver Kraftmessplatte (Zebris FDM®) im beidbeinigen hüftbreiten Stand und mit geöffneten Augen über drei mal 90 Sekunden erfasst. Die Schwankungen des COP werden dabei anhand der Fläche einer 95-%-Vertrauensellipse (mm²) beschrieben. Die Probanden werden angewiesen, während der Erhebung ruhig stehenzubleiben und die Arme in die Hüfte zu stemmen. Dieses Vorgehen gilt als reliables Verfahren, sowohl innerhalb der drei Messdurchgänge als auch von der Eingangs- bis zur Ausgangserhebung. Die Übersichtsarbeit von Ruhe et al. zeigt eine gute Reliabilität bei der gewählten Durchführungsform (Ruhe et al., 2010). Anschließend werden die Patienten mit geschlossenen Füßen aufgefordert jeweils zehn Sekunden im Doppelstand, Semi-Tandem-Stand sowie Tandem-Stand auf der kapazitiven Kraftmessplatte zu stehen. Diese Standvarianten werden zur Auswertung der SPPB neben der Ganggeschwindigkeit und dem Chair-Rise Test herangezogen.

8.1.5.2.2 Ganganalyse

Zur Erfassung der Gangparameter werden die Probanden angewiesen eine kapazitive Kraftmessplatte (Zebris FDM®) flüssig zu überqueren und in einem individuell angepassten normalen Gangtempo die Messstrecke von 10 Meter Länge vorwärts zurückzulegen. Die standardisierte Anweisung lautet: „Überqueren Sie die Platte in einem flüssigen, aber für Sie noch angenehmen Tempo“. Die Erhebung der mittleren Ganggeschwindigkeit (m/s) erfolgt gemittelt aus jeweils fünf Durchgängen und ist ein validiertes Verfahren (Bohannon 2011). Faude et al. (Faude et al., 2012) analysierten die Reliabilität einzelner Gangparameter bei Senioren. Die Arbeitsgruppe ermittelte eine hohe Test-Retest-Reliabilität der einzelnen Gangparameter mit ICC $\geq 0,86$.

8.1.5.2.3 Chair Rising-Test

Der Chair-Rising-Test ist ein Messinstrument zur Bewertung der Kraftausdauer der unteren Extremität. Für den Chair-Rising-Test müssen die Probanden fünfmal hintereinander so schnell wie möglich mit vor der Brust gekreuzten Armen von einem Stuhl (gerade Rückenlehne und ohne Armlehnen) aufstehen und sich wieder hinsetzen. Dem Proband wird mündlich vermittelt und praktisch vorgeführt, dass er sich ganz bis zu seiner subjektiv üblichen Streckung in Hüfte und Knie aufrichten soll. Die Geschwindigkeit wird mit einer Stoppuhr aufgezeichnet. Der Chair-Rising Test ist ein etabliertes Instrument bei onkologischen Patienten und wird außerdem häufig im klinischen Setting angewandt (Guralnik et al., 1994; Ward et al., 2014). Der Zusammenhang zwischen Messzeiten und einem Risiko für Einschränkungen der ADL und Unterstützungsbedarf ist in epidemiologischen Studien gut belegt (Guralnik et al., 1995; Runge & Hunter, 2006).

8.1.5.2.4 Isometrische Maximalkraftmessung der unteren Extremität

Die isometrische Maximalkraft der Knieextensoren wird mit Hilfe eines Kraftaufnehmers auf Basis von Dehnungsmessstreifen (ASYS, SPOREG, Germany) durchgeführt.

Die Patienten sitzen aufrecht mit einer Knie- und Hüftflexion von 90°. In dieser Position führen sie drei maximale isometrische Willkürkontraktionen gegen einen Kraftaufnehmer (100 Hz) aus (Abbildung 19). Nach einer Aufwärmübung (zwei submaximale Kontraktionen) folgen drei Messungen mit jeweils maximalen Kontraktionen von fünf Sekunden Dauer und zwei minütiger Pause zwischen den Durchgängen. Der höchste gemessene Kraftwert (randomisiert ausgewählte Körperseite) aus den drei Versuchen, wird als isometrische Maximalkraft definiert und in die Auswertung übernommen. Eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität wurde durch Pfeifer et al. (2001) gezeigt.



Abbildung 19: Sitzposition des Probanden während der Messung der isometrischen Maximalkraft der Beine; Quelle: eigene Darstellung.

8.1.5.2.5 Isometrische Maximalkraftmessung der oberen Extremität

Die isometrische Maximalkraft der oberen Extremität wird mit Hilfe des Handdynamometers (JAMAR) erfasst. Der JAMAR-Handdynamometer ist diesbezüglich ein valides und reliables Messinstrument (Mathiowetz et al., 1984). Der Handdynamometer zeigte eine gute bis exzellente Test-Retest-Reliabilität (>0.8) (Mathiowetz et al., 1984) sowie eine exzellente Interrater-Reliabilität (0,98) (Peolsson et al., 2001). Dies wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren bestätigt (Trutschnigg et al., 2008). Die Messung der Kraft der oberen Extremität ist ein gutes Surrogat für die gesamte Muskelkraft und zeigt außerdem eine starke Korrelation mit der Kraft der unteren Extremität bei Tumorpatienten sowie gesunden Erwachsenen (Rantanen et al., 1994).

Der Patient sitzt auf einem Stuhl mit einer Rückenlehne. Beide Füße berühren den Boden. Der nicht-dominante Arm wird seitlich am Körper in neutraler Position hängen gelassen, während der zu messende dominante Arm an der Körperseite anliegt. Das Ellenbogengelenk wird im rechten Winkel gebeugt. Die Skala des Handdynamometers zeigt vom Patienten weg. Zur Eingewöhnung absolviert jeder Patient zwei Testversuche. Anschließend folgen drei Durchgänge in denen die Patienten für drei Sekunden maximale Kraft aufwenden sollen. Zwischen den Durchgängen liegt eine Pause von jeweils einer Minute. Der Patient erhält eine Anweisung, wann er die Kontraktion beginnen und beenden soll. Dieses Setting und Positionierung ist nach der American Society of Hand Therapists standardisiert (Mathiowetz et al., 1985).

8.1.5.3 Messinstrument zur Bestimmung der Alltagsbewältigung

8.1.5.3.1 Instrumental Activity of Daily Living

Die iADL-Skala nach Lawton und Brody (Lawton & Brody, 1969) ist ein validiertes Instrument zur Bewertung der Alltagskompetenz und Fähigkeit eines Patienten, ein unabhängiges Leben zu führen. Die Interrater-Reliabilität liegt bei 0,85. Er weist eine sehr hohe Test-Retest-Reliabilität (Frauen 0,93; Männer 0,96) über einen Zeitraum von sechs Monaten auf (Graf & Hartford Institute for Geriatric, 2008). Verglichen mit einfachen ADL-Fragebögen wie dem Barthel-Index schließt er komplexere Fähigkeiten zur Bewältigung des täglichen Lebens in der Gemeinschaft mit ein (Graf & Hartford Institute for Geriatric, 2008; Mystakidou et al., 2013). Der iADL-Fragebogen erfasst die nachfolgend genannten acht instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens:

- Telefonieren
- Einkaufen
- Kochen
- Haushaltsführung
- Wäsche
- Nutzung von Transportmitteln
- Eigenverantwortlicher Umgang mit und Einnehmen von Medikamenten
- Fähigkeit, die eigenen Finanzen zu regeln

In jeder Kategorie gibt es maximal einen Punkt. Die Gesamtpunktzahl reicht daher von 0 bis 8 Punkte (0 vollkommen abhängig; 8 vollkommen unabhängig). Die Durchführung erfolgt im Interview.

Es handelt sich um einen bei onkologischen Patienten bereits etablierten Fragebogen zur Erfassung und Evaluation der Alltagsbewältigung (Cesari et al., 2013; Hoppe et al., 2013; Kurniali et al., 2014; Mystakidou et al., 2013; Soubeyran et al., 2012; Wedding, Rohrig, Klippstein, Pientka, et al., 2007). Der iADL ist mit der Mortalität, der Morbidität und dem erhöhten Risiko für andere negative Ereignisse (z.B. Sturzrisiko) signifikant assoziiert (Cesari et al., 2013; Kurniali et al., 2014).

8.1.5.4 Messinstrument zur Bestimmung der Tiefensensibilität

8.1.5.4.1 Neurologischer Stimmgabeltest

Die periphere Tiefensensibilität wird mit einer Rydel-Seiffer Stimmgabel getestet. Mit Hilfe der abgestuften 128-Hz-Stimmgabel kann die Wahrnehmung unterschiedlicher Vibrationsintensitäten mit einer Skala von 0 (keine Empfindlichkeit) bis 8 (höchste Empfindlichkeit) bewertet werden. Die Testung erfolgt am proccus styloideus, basis phalangis III an einer Hand und am internal malleolus sowie basis phalangis eines Fußes (randomisiert ausgewählte Körperseite). Die Patienten werden gebeten, den Zeitpunkt, an dem die Vibrationen nicht mehr wahrgenommen wird, zu signalisieren. Pathologische Werte sind 0-5 für Patienten über 60 Jahre sowie 0-4 für Patienten ≥ 60 Jahre (Oyer et al., 2007).

8.1.5.5 Messinstrumente zur Bestimmung des körperlichen Status und Ernährungszustand

8.1.5.5.1 Bioelektrische Impedanzanalyse

Zur Erfassung des körperlichen Status dient die Bioelektrische Impedanz-Analyse (BIA) als ein etabliertes und valides Verfahren. Die ICC der einzelnen Messparameter gemessen mit der Nutriguard MS BIA der Firma Data-Input liegt bei 0,9 (Kutac, 2015) und entspricht Reliabilitätsanalysen mit anderen BIA-Modellen (Hopkins, 2000; Jackson et al., 1988; Kettaneh et al., 2005; Kilduff et al., 2007). Auf Basis des 3-Kompartimentmodells (Abbildung 20) wird bei diesem Verfahren die Körperzusammensetzung mittels phasensensitiver, multifrequenter (5 kHz; 50 kHz) BIA gemessen. Die phasensensitive Messtechnik ermöglicht die Differenzierung der Impedanz in die beiden Bestandteile Resistanz (Wasserwiderstand) und Reaktanz (Zellwiderstand) und damit die Differenzierung von Körperzellmasse und Extrazellulärer Masse eine Unterteilung des Ganzkörperwassers in intrazelluläres und extrazelluläres Wasser erreicht. Die Messmethode liefert die Resistanz, Reaktanz sowie den Phasenwinkel. Der Phasenwinkel ist Ausdruck des Verhältnisses von Reaktanz zu Resistanz und hängt somit sowohl von den Flüssigkeitskompartimenten und der Körperzellmasse, als auch von der Integrität der Zellmembran ab. Mit diesen Rohwerten werden folgende weitere Parameter der Körperzusammensetzung errechnet:

Gesamtkörperwasser (TBW) = Körperlänge²/ Impedanz

$$\text{Magermasse (LBM)} = \text{TBW}/0,73^2$$

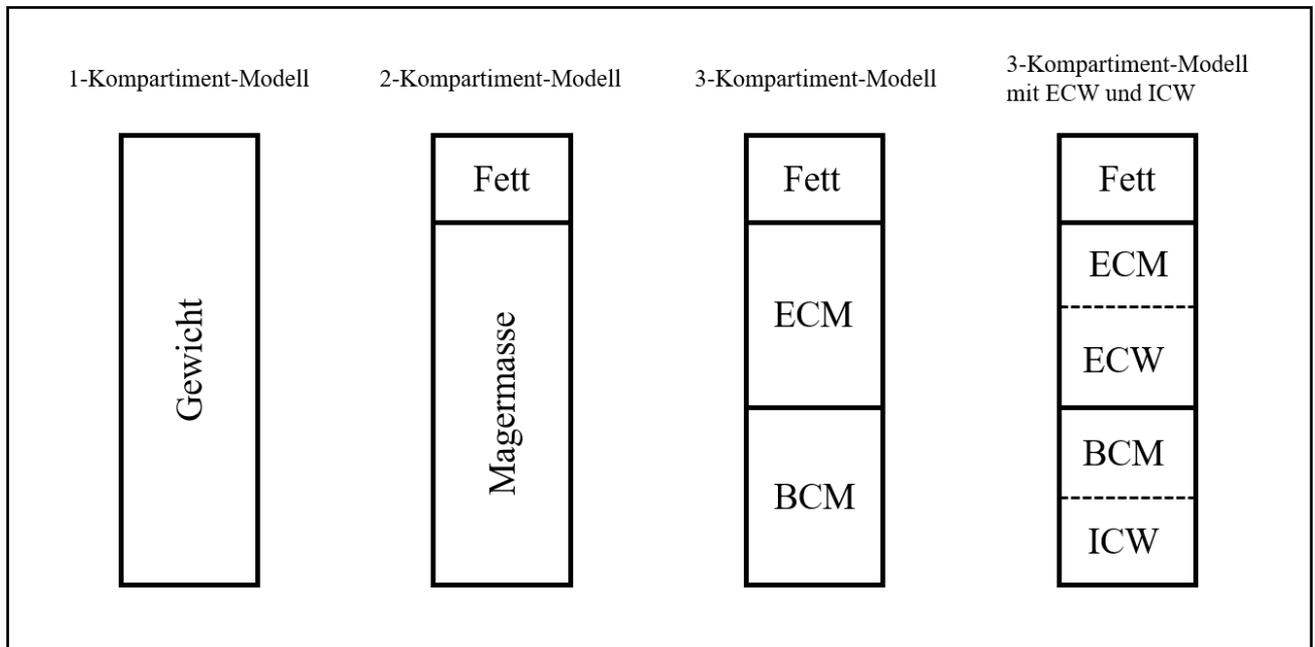


Abbildung 20: Schematische Darstellung der Kompartimentmodelle; Quelle eigene Darstellung auf Basis von (Data-Input, 2011).

Der Phasenwinkel ist ein etablierter Parameter in der Onkologie. Er stellt einen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben eines onkologischen Patienten im fortgeschrittenen Stadium dar (Hui et al., 2014). Des Weiteren zeigten Norman et al. (2015), dass ein geringer Phasenwinkel mit einer niedrigen Muskelkraft, einer eingeschränkten Lebensqualität und einer gesteigerten Sterblichkeit korreliert. Diese Arbeitsgruppe stellte bereits zuvor dar, dass der Phasenwinkel ein unabhängiger Prädiktor für einen eingeschränkten funktionellen sowie Ernährungsstatus bei Tumorpatienten ist (Norman et al., 2015). Dieser Winkel sowie der Index aus Extrazellulärmasse (ECM) und Körperzellmasse (BCM) werden oftmals genutzt, um den körperlichen Status eines Menschen zu bestimmen.

² Nach Pace und Rathburn (1945) hat die Magermasse eines Menschen einen Wassergehalt von 73%. Die Magermasse wird daher aus dem berechneten Körperwasser abgeleitet.

Durchführung

Die Probanden müssen zehn Minuten in horizontaler Position liegen, bevor die Messung starten kann. Die Beine des Probanden sind im Winkel von ca. 45°, die Arme im Winkel von 30° abgespreizt und dürfen keinen Kontakt zum Körper haben. Es werden zwei Elektroden auf die zuvor desinfizierte, nackte Haut des Fußes und der Hand geklebt. Die erste Elektrode positioniert sich, indem bei der Untersuchung eine Linie durch den höchsten Punkt des Ulnaköpfchens (Processus styloideus ulnae) gezogen wird. Die Elektrode wird mit dem proximalen Rand längs dieser Linie auf die Haut geklebt. Zur Anbringung der zweiten Handelektrode wird eine Linie durch die Mitte der Grundgelenke von Zeige- und Mittelfinger gezogen. Der distale Rand der Elektrode wird entlang dieser Linie geklebt. Zur Befestigung der ersten Fußelektrode wird eine Linie durch die höchsten Punkte von Außen- und Innenknöchel gezogen. Der proximale Rand wird längs dieser Linie angebracht. Um die zweite Fußelektrode anzubringen wird eine Linie durch die Mitte des Grundgelenks der 2. und 3. Zehe gezogen. Der distale Rand der Elektrode verläuft entlang dieser Linie (Data-Input 2009). Die BIA fand an allen Messterminen zur gleichen Uhrzeit, im nüchternen Zustand und wurde immer von der identischen Messperson durchgeführt.

8.1.5.5.2 Mini Nutritional Assessment

Das Mini Nutritional Assessment (MNA) wurde von französischen und amerikanischen Wissenschaftlern in Zusammenarbeit mit der Firma Nestlé entwickelt. Dieses Instrument diente ursprünglich der Erfassung des Ernährungszustands älterer Menschen und ist das einzige für ältere Menschen validierte Ernährungsscreening. Der MNA ist außerdem ein etabliertes Screeningverfahren in der Onkologie, um Mangelernährung aufzuzeigen (Hoppe et al., 2013; Soubeyran et al., 2012). Vellas et al. (1999) zeigten, dass das Risiko einer Mangelernährung bereits vor einem Gewichtsverlust oder einer Veränderung der Serumalbuminkonzentration mittels des MNA aufgedeckt werden kann. Auf einer Gesamtskala von 0 bis 30 entspricht eine Punktzahl von weniger als 17 Punkten einem schlechten Ernährungszustand. Bei 17-23,5 Punkten spricht man von einem Risikobereich einer Mangelernährung. Ab einer Punktzahl von 24 Punkten besteht ein guter Ernährungszustand (Guigoz et al., 1996).

Das MNA erstreckt sich auf vier Bereiche, die in einem Fragebogen erfasst werden:

- **Anthropometrie** – 4 Fragen: BMI, Oberarmumfang, Wadenumfang, Gewichtsverlust
- **Allgemeinzustand** – 8 Fragen: Appetit, Mobilität, akute Krankheit, psychische Situation, Wohnsituation, Medikamenteneinnahme, Hautprobleme, Selbstständigkeit beim Essen
- **Ernährungsgewohnheiten** – 4 Fragen: Mahlzeitenanzahl, Lebensmittelauswahl, Trinkmenge
- **Selbsteinschätzung** – 2 Fragen: subjektive Beurteilung des eigenen Gesundheits- und Ernährungszustandes durch den Probanden

8.1.5.6 Messinstrument zur Bestimmung der globalen Lebensqualität

8.1.5.6.1 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

Beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) (Version 3.0) handelt sich um ein standardisiertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der empfundenen Lebensqualität sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit. Der Fragebogen wird in selbstadministrierter Form durch den Patienten durchgeführt (Aaronson et al., 1993; Fayers & Machin, 2016). Der multidimensionale, krankheitsspezifische Fragebogen ist das europäische Standardinstrument zur Evaluation der Lebensqualität bei onkologischen Patienten im Rahmen klinischer und bewegungsbezogener Forschung (Fayers & Bottomley, 2002; Gotay et al., 2008). Die insgesamt 30 Items des Fragebogens sind verschiedenen Subskalen bzw. Domänen der Lebensqualität zugeordnet. Diese umfassen fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen sowie sechs Symptomausprägungen, die über entsprechende Fragen abgebildet werden. Höhere Punktwerte bei der Beantwortung der Fragen, die in der Regel mittels vier Antwortkategorien (von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr)) bewertet werden, bedeuten einen besseren Funktionszustand bzw. eine stärkere Symptomausprägung. Daneben beinhaltet der Fragebogen zwei Kategorien mit einer 6-stufigen numerischen Ratingskala (1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet), die in Form eines globalen Lebensqualitätsscores zusammengefasst werden. Die Auswertung und Berechnung der Subskalen erfolgt konform zum Manual der EORTC (Fayers et al. 2001). Analog der Punkt-

zahlen stehen höhere Werte für einen besseren Funktionszustand bzw. eine bessere Lebensqualität. Für eine Interpretation stehen Referenzdaten der EORTC von Gesunden und onkologischen Patienten, differenziert nach Tumorentität, Alter sowie Geschlecht zur Verfügung (Fayers & Machin, 2016). Auf Basis einer Vielzahl an multizentrischen und interkulturellen Validierungsstudien mit Patienten unterschiedlicher Tumorentitäten und -stadien, Therapieformen sowie Prognosen gilt der EORTC QLQ-C30 als valides und reliables Messinstrument (Aaronson et al., 1993; Fayers & Bottomley, 2002; Fayers & Machin, 2016).

8.1.5.7 Messinstrumente zur Bestimmung und Dokumentation der körperlichen Aktivität

8.1.5.7.1 Akzelerometrie

Das Prinzip der Akzelerometrie beruht auf der Messung von Beschleunigungskräften zur Erfassung und Quantifizierung körperlicher Aktivität. Beschleunigung beschreibt die Veränderung der Geschwindigkeit pro Zeiteinheit (m/s^2) und ermöglicht so die Intensität menschlicher Bewegungen zu quantifizieren. Akzelerometer berechnen und speichern Beschleunigungskräfte als sog. „activity counts“, zusätzlich können Werte wie die Anzahl der Schritte berechnet werden.

Der Akzelerometer GT1M (Actigraph, LLC Florida) misst Beschleunigungskräfte in zwei Achsen (horizontal und vertikal). Die Zeiten unterschiedlicher Intensität der körperlichen Aktivität werden auf der Grundlage vorausgegangener großer und validierter Interventionsstudien berechnet (Freedson et al., 1998; Hagstromer et al., 2007). Inaktivität wird definiert als <100 counts/min, leichte körperliche Aktivität wird als der Bereich $100 - 1951$ counts/min definiert und die Schwelle moderater bis intensiver körperlicher Aktivität (MVPA) wird bei ≥ 1952 counts/min festgelegt (Freedson et al., 1998). Die Reliabilität kann unter Laborbedingungen mit einem internen Korrelationskoeffizienten von 0.99 als sehr hoch beschrieben werden (Thiel et al., 2016). Die Validität von Akzelerometermessungen wird in der Literatur mit 0.16 - 0.88 beschrieben und schwankt je nach Gerätemodel und Messbedingungen (Müller et al., 2010). Alle Probanden wurden angewiesen, das Gerät seitlich an der rechten Hüfte an einem elastischen Gürtel an sieben aufeinanderfolgenden Tagen zu tragen. Da das Gerät nicht wasserfest ist, sollte es zum Waschen und Schwimmen abgelegt werden. Zum Schlafen sollte das Gerät ebenfalls abgelegt werden. Skender testete die Machbarkeit der Akzelerometrie bei Patienten mit Kolorektalkarzinomen und zeigte, dass diese Methode unabhängig vom

Geschlecht, Tumorstadium oder BMI durchführbar ist. Die Messung gilt als valide, wenn eine Mindesttragedauer von vier Tagen mit einer jeweiligen Mindesttragezeit von zehn Stunden pro Tag erreicht wurde (Skender et al., 2015).

8.1.5.7.2 Trainingstagebuch

Während der Dauer der Intervention erhielten die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe ein Trainingstagebuch (siehe Anhang 3). Dort dokumentierten Sie neben der Dauer der Bewegungseinheit auch die Schritte und das Wohlbefinden. Dieses Trainingstagebuch wurde bereits in einer Studie mit onkologischen Patienten getestet (Wiskemann et al., 2011; Wiskemann et al., 2016). Die Patienten wurden gebeten, vor jedem Bewegungstraining vier Visuelle Analog Skalen (VAS) zu den Bereichen Schmerz, Vitalität, Übelkeit, seelischer Zustand, sowie ein Ampelsystem zum Befinden auszufüllen. Die VAS ist eine Rationalskala, die das subjektive Empfinden der Patienten erfasst. Sie ist ein valides und reproduzierbares Testinstrument. In einer Übersichtsarbeit von (Schomacher, 2008) wurden 26 Studien, die vorwiegend aus ärztlichen Interventionen bestanden analysiert. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass die VAS besonders für Veränderungen eine hohe Sensitivität aufweist. Zudem zeigten sie, dass es besonders älteren Personen leichter fällt, eine solche Skala auszufüllen. Die Bereiche Vitalität, Übelkeit, Schmerz und seelischer Zustand, welche mittels VAS im Trainingstagebuch abgefragt wurden, stellen einen Auszug aus den Bereichen dar, die im EORTC-QLQ-C30 Version 3.0 abgefragt werden (vgl. Brazier et al. 1992 & Kaasa et al 1995). Nachdem die Patienten ihre aktuelle Befindlichkeit anhand der vier Fragen eingeschätzt haben, wird zusätzlich das „allgemeine“ Wohlbefinden anhand einer „Ampel“ eingeschätzt. Hierfür stehen ihnen folglich drei Kategorien zur Verfügung (grün, orange, rot). Die grüne Kategorie steht für gutes bis normales Wohlbefinden, orange für ein eingeschränktes Wohlbefinden und rot dementsprechend für ein schlechtes Wohlbefinden. Ferner notieren die Patienten den Tag, die Uhrzeit und die Dauer der Trainingseinheit. Die vom Schrittzähler erfassten Schritte notierten die Patienten zusätzlich zur Dauer ihrer durchgeführten Bewegungseinheit.

8.2 Datenaufbereitung und -analyse

Nach der Datenerhebung und der Eingabe der Rohdaten in das Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel (Office 2013) wurde die weitere statistische Analyse unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und BiAS für Windows (Version 10, 2012, Universität Frankfurt) durchgeführt.

Zur Auswertung der Datensätze wurden Verfahren und Kenngrößen der deskriptiven Statistik herangezogen. Sie hat die quantitative Beschreibung der beobachteten Daten zum Gegenstand. Es wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, 95%-Konfidenzintervalle, Minimum sowie Maximum berechnet.

Im Rahmen der anschließenden Inferenzstatistik wurden die erfassten Datensätze in Abhängigkeit der Testvoraussetzungen und des Skalenniveaus mittels parametrischer bzw. nichtparametrischer Verfahren geprüft. Nach Prüfung der Voraussetzungen (Varianzhomogenität, Normalverteilung), folgte eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung inkl. Berücksichtigung des potentiellen Einflusses der Eingangswerte als Co-Variate (ANCOVA). Im Falle eines signifikanten Einflusses der Baselinewerte wurden die Vorher-Nachher-Differenzen mittels z-Transformation³ um den Einfluss der Baselinewerte bereinigt und als geschätzte Randmittel dargestellt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle statistischen Prüfungen a priori auf fünf Prozent gesetzt. Auf Grund des Vorliegens sehr kleiner Stichproben und dem explorativen Charakter der Hypothese wurde auf eine α -Fehler-Adjustierung verzichtet (Bender & Lange, 2001). Die Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen wurde mittels Pearson Chi²-Test durchgeführt.

³ Die z-Transformation überführt jede beliebige Verteilung in eine ansprechende Verteilung mit dem Mittelwert 0 und der Streuung 1 (Döring et al., 2015, S. 644).

9 Ergebnisse

9.1 Deskriptive Datenanalyse

Während der Rekrutierungsperiode wurden 44 Patienten, die aufgrund von gastrointestinalen Tumoren Stadium III-IV im Markuskrankenhaus Frankfurt behandelt wurden, als geeignet eingeschätzt. Vor Beginn der Messung brachen bereits zwei Probanden die Studie ohne Begründung ab. Schlussendlich wurden 42 Patienten in die Studie aufgenommen und absolvierten alle Tests der Erstevaluation (T0). Der weitere Verlauf der Teilnahme ist in Abbildung 21 dargestellt.

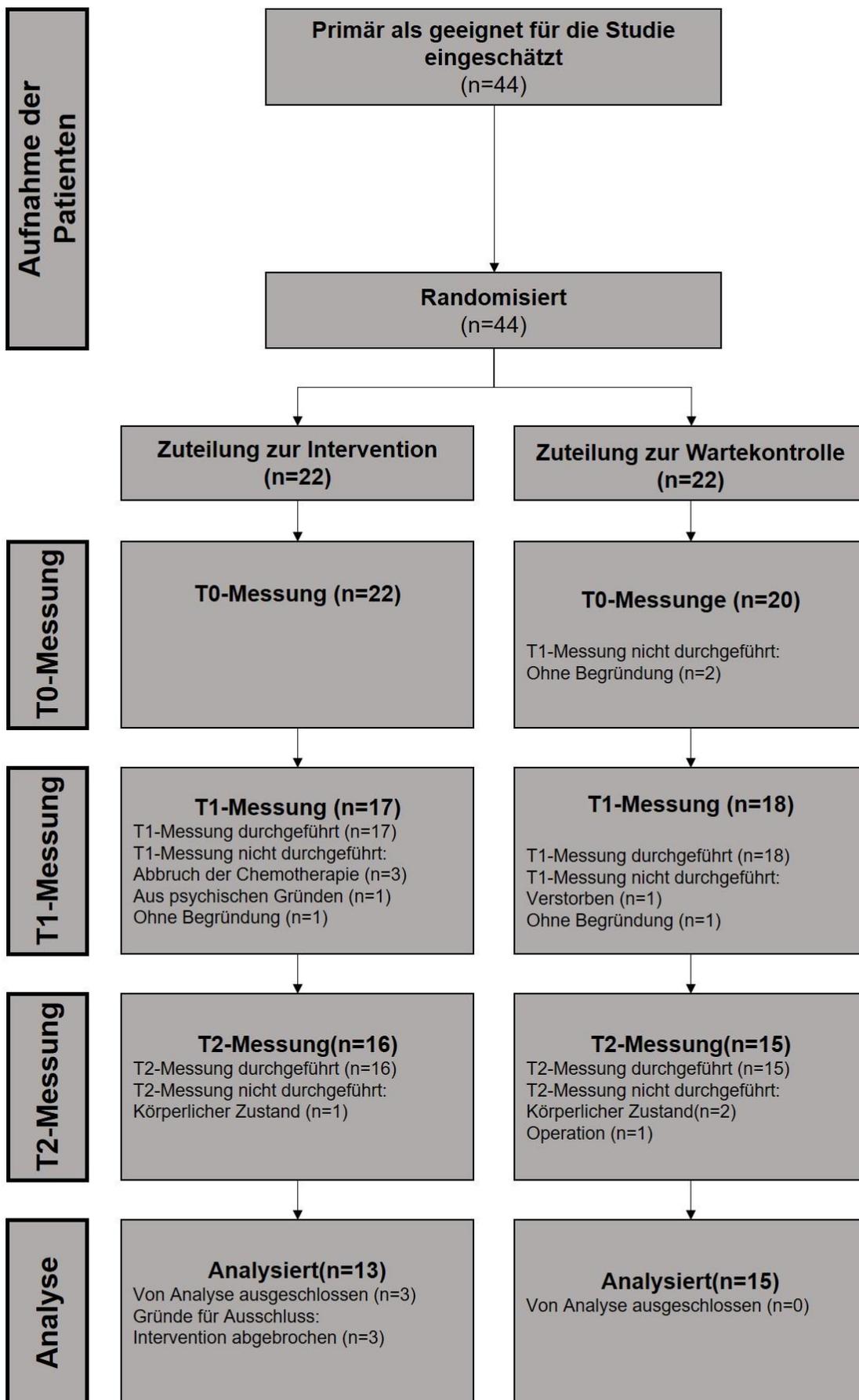


Abbildung 21: Verlauf der Teilnahme, Quelle: eigene Darstellung.

9.1.1 Soziodemographische und klinische Charakteristika

Die Studienteilnehmer waren durchschnittlich $67,1 \pm 6,8$ Jahre alt und zu 45,2 Prozent weiblich. Die soziodemographischen, anthropometrischen und medizinischen Charakteristika der Gesamtstichprobe sowie den Therapie- und Krankheitsstatus der Subgruppen zeigt Tabelle 3. Die häufigste Tumorentität war das Kolonkarzinom (54 %). Zu Studieneinschluss sollten 19 Teilnehmer (45,2 %) eine adjuvant kurative Therapie, 5 Teilnehmer (11,9 %) eine neoadjuvante Therapie sowie 18 Teilnehmer (42,9 %) eine palliative Therapie erhalten. Tabelle 3 stellt die Therapiecharakteristika des Studienkollektivs dar. Bei keinem Studienteilnehmer ergaben sich in der medizinischen Anamnese und Untersuchung Kontraindikationen für die Teilnahme an der Studie.

Das sportliche Aktivitätsverhalten vor der Diagnosestellung klassifiziert in den Kategorien keine körperliche Aktivität, 1-2 Stunden körperliche Aktivität pro Woche sowie mehr als 2 Stunden körperliche Aktivität pro Woche verteilte sich wie folgt im Studienkollektiv:

15 Teilnehmer waren körperlich nicht aktiv (35,7 %), 14 Teilnehmer (33,2 %) machten 1-2 Stunden körperliche Aktivität pro Woche und 13 Probanden (30,9 %) gaben an mehr als 2 Stunden körperliche Aktivität pro Woche durchgeführt zu haben.

Tabelle 3: Soziodemographische und klinische Charakteristika der Gesamtstichprobe sowie differenziert für die Subgruppen bezüglich Therapie- und Krankheitsstatus, Quelle: eigene Erhebung.

Charakteristika		Kenngröße	Gesamtstichprobe (n=42)	Kontrollgruppe		Bewegungsgruppe	
				(n=15)	Dropout (n=5)	(n=13)	Dropout (n=9)
Geschlecht	männlich	n (%)	23 (54,8 %)	8 (53,3 %)	3 (60,0 %)	8 (61,5 %)	5 (55,6 %)
	weiblich	n (%)	19 (45,2 %)	7 (46,7 %)	2 (40,0 %)	5 (38,5 %)	4 (44,4 %)
Alter	Jahre	M+SD (Range)	67,1 ± 7,8 (50-79)	65,9 ± 7,9 (50-79)	69,2 ± 10,3 (52-76)	66,8 ± 7,8 (51-75)	68,1 ± 6,9 (59-75)
Tumortyp	Pankreas		9	6		3	
	Magen		6	5		1	
	Colon		23	7		17	
	Ösophagus		4	3		1	
Therapieform	adjuvant		19	7		12	
	neoadjuvant		5	3		2	
	palliativ		18	10		8	
Chemotherapie- schema	FOLFIRINOX		6	4		2	
	FOLFOX-6		19	5		13	
	FOLFIRI		2	1		1	
	FLOT		8	6		3	
	5-FU (deGramont)		2	0		2	
	5-FU/Trastazumab+Cisplatin		1	1		0	
	Nab-Paclitaxel/Gemcitabin		1	1		0	
	Gemcitabin mono		1	1		0	
	Gemcitabin/Cisplatin		1	0		1	
	Cisplatin/Etoposid		1	1		0	

9.2 Homogenitätsprüfung der Gruppen bei Eingangsuntersuchung

Nach der Zuordnung zur Experimental- bzw. Kontrollgruppe ergaben sich die in den folgenden Tabellen 4 bis 7 wiedergegebenen Werte der anthropometrischen Daten, des körperliche und funktionellen Status sowie die subjektive Lebensqualität, der Ernährungsstatus, die Alltagsbewältigung und abschließend die körperliche Aktivität vor Therapiebeginn. Die Resultate unterlagen zusätzlich einer statistischen Prüfung auf signifikante Gruppenunterschiede im Rahmen der Eingangsuntersuchung (T0). Es zeigt sich kein Gruppenunterschied bei den einzelnen Parametern mit Ausnahme der Handkraft.

Tabelle 4: Anthropometrische Daten sowie körperlicher Status zum Messzeitpunkt T0. Die p-Werte beziehen sich auf die inferenzstatistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den Subgruppen, Quelle: eigene Erhebung.

		N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% CI		Minimum	Maximum	p-Wert
					unten	oben			
BMI [kg/m²]	Kontrolle (K)	15	26,2	5,5	23,1	29,2	18,3	42,2	0,36
	Intervention (I)	13	24,5	3,4	22,5	26,6	20,3	30,4	
	Dropout K	6	21,6	3,8	17,6	25,5	15,2	24,2	
	Dropout I	9	26,7	6,1	21,9	31,3	19,8	38,0	
Magermasse [%]	Kontrolle	15	75,1	8,2	70,5	79,6	62,7	90,2	0,54
	Intervention	12	77,1	8,2	71,8	82,3	63,4	86,7	
	Dropout K	5	80,1	12,5	64,6	95,7	59,1	90,2	
	Dropout I	9	75,4	7,4	69,7	81,1	64,8	87,9	
Körperfett [%]	Kontrolle	15	24,2	8,3	20,3	29,5	9,7	37,2	0,53
	Intervention	12	22,9	8,3	17,7	28,1	13,2	36,6	
	Dropout K	5	17,6	7,9	7,8	27,4	9,8	29,4	
	Dropout I	9	24,6	7,4	18,9	30,3	12	35,2	

Tabelle 5: Charakteristika des funktionellen Status zum Messzeitpunkt T0 der einzelnen Gruppen. Die p-Werte beziehen sich auf die inferenzstatistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den Subgruppen, Quelle: eigene Erhebung.

		N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% CI		Minimum	Maximum	p-Wert
					unten	oben			
COP_{Länge} [mm²]	Kontrolle	15	471,9	206,7	357,5	586,4	262,27	1049,6	0,21
	Intervention	13	380,7	158,7	284,8	476,6	130,63	642,9	
	Dropout K	5	697,0	483,7	96,4	1297,6	273,3	1410,8	
	Dropout I	9	520,8	139,2	413,8	627,8	316,6	729,5	
Gang- geschwindig- keit [km/h]	Kontrolle	15	3,9	1,07	3,3	4,44	1,7	5,7	0,31
	Intervention	13	4,3	0,29	3,6	4,9	2,1	6,0	
	Dropout K	5	3,2	0,99	1,9	4,4	2	4,4	
	Dropout I	9	3,7	1,2	2,8	4,6	1,3	4,8	
Beinkraft [kg/KG]	Kontrolle	15	6,1	2,1	4,9	7,2	2,78	9,6	0,13
	Intervention	13	7,3	2,1	6,0	8,5	4,0	10,3	
	Dropout K	5	5,6	2,8	2,1	9,1	2,1	9,2	
	Dropout I	9	5,9	1,2	5,1	6,9	4,7	8,0	
Handkraft [kg/KG]	Kontrolle	15	0,32	0,07	0,28	0,36	0,17	0,43	0,05
	Intervention	13	0,40	0,14	0,32	0,49	0,14	0,55	
	Dropout K	5	0,36	0,16	0,15	0,56	0,14	0,56	
	Dropout I	9	0,35	0,09	0,28	0,41	0,17	0,46	
SPPB	Kontrolle	15	8,1	2,6	6,61	9,5	4	12	0,17
	Intervention	13	9,4	2,3	7,99	10,8	5	12	
	Dropout K	5	6,6	3,4	2,43	10,8	3	11	

	Dropout I	9	9	2,5	7,1	10,9	4	11	
--	-----------	---	---	-----	-----	------	---	----	--

Tabelle 6: Subjektive Messparameter zum Messzeitpunkt T0. Die p-Werte beziehen sich auf die inferenzstatistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den Subgruppen, Quelle: eigene Erhebung.

		N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% CI		Minimum	Maximum	p-Wert
					unten	oben			
iADL	Kontrolle	15	7,5	1,8	6,5	8,5	1	8	0,55
	Intervention	13	7,9	0,38	7,6	8,1	7	8	
	Dropout K	5	7,2	1,1	5,8	8,6	6	8	
	Dropout I	9	7,3	2	5,8	8,9	2	8	
Globale Lebens- qualität	Kontrolle	15	52,2	30,5	35,4	69,1	0	100	0,07
	Intervention	13	71,2	20,0	59,1	83,3	25,0	100	
	Dropout K	5	45,0	41,5	-6,5	96,5	0	83,3	
	Dropout I	9	42,6	18,8	28,1	57,1	0	66,7	
MNA	Kontrolle	15	22,9	2,9	21,3	24,5	18,5	27,5	0,39
	Intervention	13	23,5	3,5	21,8	26,1	16	29	
	Dropout K	5	19,5	7,4	10,3	28,7	8	26,5	
	Dropout I	9	22,7	1,5	21,5	23,8	20	24,5	

Tabelle 7: Körperliche Aktivität vor Therapiebeginn mittels Akzelerometrie. Die p-Werte beziehen sich auf die inferenzstatistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den Subgruppen, Quelle: eigene Erhebung.

		N	Mittelwert	Standard- abweichung	95% CI		Minimum	Maximum	p-Wert
					unten	oben			
MVPA [min/Woche]	Kontrolle	11	99,1	130,1	11,7	186,5	0	332	0,95
	Intervention	11	102,3	88,0	43,2	161,5	4	283	
Counts [min]	Kontrolle	11	154	124,2	71,0	237,9	27,3	428,2	0,32
	Intervention	11	202,5	92,0	140,7	264,3	52,8	329,3	
Schritte [Tag]	Kontrolle	11	3579,6	2971,9	1583,1	5576,2	418,2	9950,1	0,13
	Intervention	11	5497,8	2679,1	3698,1	7297,8	1508,2	10029,6	

9.3 Prüfung der Störvariable postoperative Chemotherapie bei Eingangsuntersuchung

Zur Beurteilung, ob die vorangegangene Operation der neoadjuvant-therapierten Patienten einen Unterschied im Rahmen der Eingangsuntersuchung mit sich bringt, wurde dies mittels einer ANOVA überprüft. Es wurden keine Unterschiede des körperlichen oder funktionellen Status gefunden.

Tabelle 8 stellt diese Ergebnisse dar.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Eingangsuntersuchung der therapiebedingte Subgruppen des körperlichen und funktionellen Status zum Therapiestart. Die p-Werte beziehen sich auf die inferenzstatistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den Subgruppen, Quelle: eigene Erhebung.

		N	Mittelwert	Standard-abweichung	95% CI		Minimum	Maximum	p-Wert
					unten	oben			
BMI [kg/m ²]	adjuvant	24	25,6	4,8	23,6	27,6	18,3	42,2	0,6
	neoadjuvant	4	102,3	88,0	43,2	161,5	4	283	
Körperfett [%]	adjuvant	24	24,3	8,3	20,8	27,8	9,7	37,2	0,6
	neoadjuvant	4	21,9	7,4	3,6	40,2	13,6	27,7	
Counts [min]	adjuvant	24	153,5	79,9	118,1	188,9	25,8	283,6	0,7
	neoadjuvant	4	173,9	162,3	-1284,4	1632,2	59,2	288,7	
MNA	adjuvant	24	23,1	3,1	21,7	24,4	16	29	0,06
	neoadjuvant	4	26,3	1,5	23,9	28,6	24,5	27,5	
SPPB	adjuvant	24	8,6	2,4	7,6	9,6	4	12	0,8
	neoadjuvant	4	9	3,6	3,3	14,7	5	12	

9.4 Inferenzstatistische Datenanalyse der Längsschnittuntersuchung

9.4.1 Gruppenvergleich der Parameter des funktionellen Status

Tabelle 9 stellt die Ergebnisse der Veränderungen zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen der funktionellen Parameter dar. Die statistische Analyse basiert auf einer Co-Varianzanalyse ANCOVA (T0-T2) sowie einer ANCOVA mit Messwiederholung (mANCOVA) (T0-T1; T1-T2). Als Co-Variate dienten die Baseline-Werte der einzelnen Parameter. Bei signifikanten Veränderungen sowie zusätzlichem Einfluss der Co-Variaten wurden die Randmittel bestimmt.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der absoluten Veränderungen der funktionellen Messparameter; ANOVA mit/ohne Messwiederholung und Co-Variate (Baselinewert des Parameters) (mANCOVA/ANCOVA), Quelle: eigene Erhebung.

Gruppe		COP _{Länge} [mm ²]			Ganggeschwindigkeit [km/h]			Beinkraft [N/kg/KG]			Handkraft [kg/kg/KG]			SPPB		
		T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2
Kontrolle		20,55 ±111,5	38,12± 97,5	58,7 ±102,8	0,22 ±0,62	-0,04 ±0,5	0,18 ± 0,8	0,22 ±0,98	-0,02 ±0,87	0,20 ±1,45	0,01± 0,05	0,003 ± 0,06	0,01 ±0,07	0,62 ± 1,71	-0,54 ± 1,33	0,08 ± 2,72
Bewegung		-51,9 ±132,3	-6,9 ±62,9	-58,8 ±139,3	0,26 ± 0,45	-0,10 ±0,35	0,16 ±0,49	0,44 ±1,62	0,38 ±0,98	0,83± 1,59	0,01 ±0,04	-0,02 ±0,03	0,01 ±0,03	0,58 ±0,99	-0,17 ±0,58	0,42 ±1,16
		mANCOVA	ANCOVA	mANCOVA	ANCOVA	mANCOVA	ANCOVA	mANCOVA	ANCOVA	mANCOVA	ANCOVA	mANCOVA	ANCOVA	mANCOVA	ANCOVA	
Zeiteffekt	p-Wert	0,003		0,25		0,15		0,04		0,05						
	F-Wert	11,1		1,40		2,3		10,3		4,2						
Einfluss Co-Variate	p-Wert	0,001	0,003	0,45	0,48	0,17	0,75	0,004	0,26	0,24	0,02					
	F-Wert	15,7	11,0	0,6	0,51	2,06	0,10	10,0	1,4	1,5	5,9					
Gruppen- effekt	p-Wert	0,19	0,002	0,61	0,92	0,84	0,30	0,11	0,72	0,6	0,36					
	F-Wert	1,8	12,49	0,27	0,01	0,04	1,11	2,8	0,13	0,28	0,86					

9.4.2 Post-hoc Analyse des funktionellen Status

Die nachfolgende Graphik stellt die Randmittel der Differenzen dar. Die z-transformierten Randmittel wurden bei einem signifikanten Einfluss der Co-Variate im Rahmen der mANCOVA ermittelt.

9.4.2.1 Kraft

Es zeigt sich ein signifikant unterschiedlicher Verlauf der Handkraft der beiden Gruppen zwischen den Messterminen T0 und T1. Die Kontrollgruppe verschlechtert sich im Mittel um 0,01 kg/kg/Körpergewicht wohingegen die Bewegungsgruppe einen Kraftzuwachs um 0,02 kg/kg/KG in diesem Zeitraum erreichte (Abbildung 22).

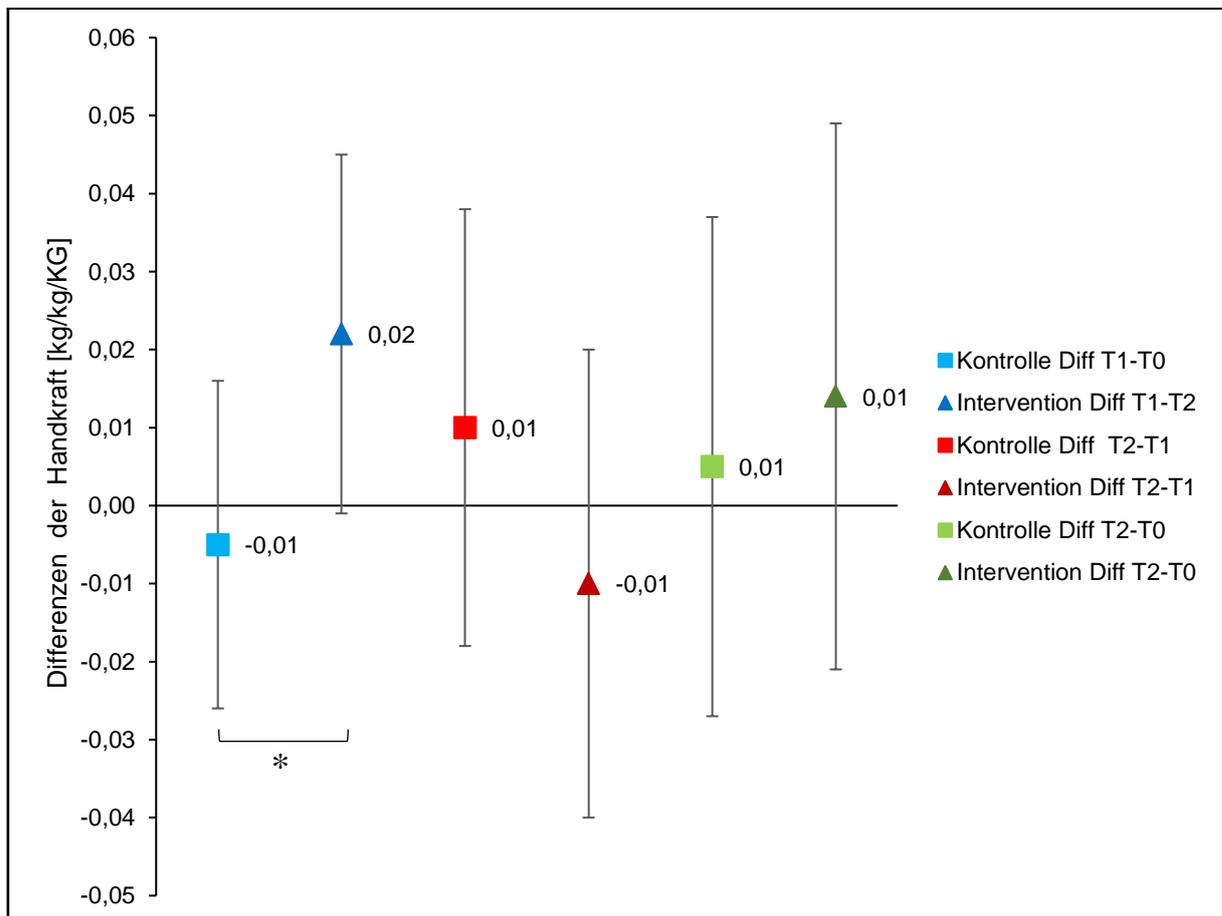


Abbildung 22: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%-Konfidenzintervalle der Handkraft. * = $p < 0,05$. Quelle: eigene Erhebung.

9.4.2.2 Balance

Die Veränderung der Balancefähigkeit ($COP_{Länge}$) ist sowohl zwischen den Messzeitpunkten T0 und T1, als auch über den gesamten Messzeitraum T0 bis T2 zwischen beiden Gruppen signifikant verändert. Dies ist durch einen signifikanten Anstieg der $COP_{Länge}$ der Kontrollgruppe im Rahmen beider Vergleiche sowie einer signifikanten Verringerung, also Verbesserung der $COP_{Länge}$ der Interventionsgruppe zu erklären (Abbildung 23).

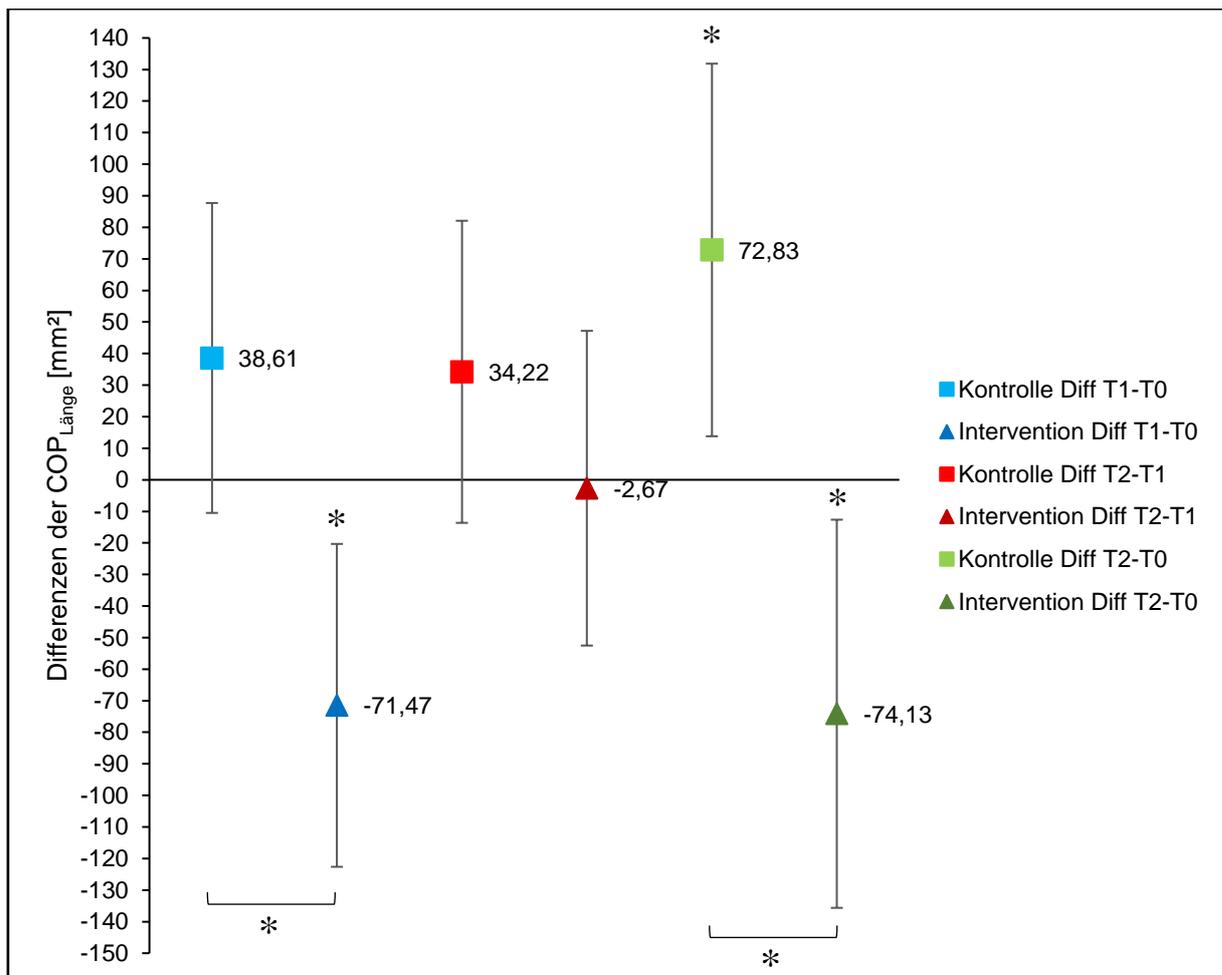


Abbildung 23: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%-Konfidenzintervalle der posturalen Stabilität ($COP_{Länge}$). * = $p < 0,05$. Quelle: eigene Erhebung.

9.4.2.3 Short Physical Performance Battery

Die Ergebnisse zeigen einen sign. Abfall des funktionellen Status in der Kontrollgruppe zwischen den Messzeitpunkten T1 und T2. (Abbildung 24).

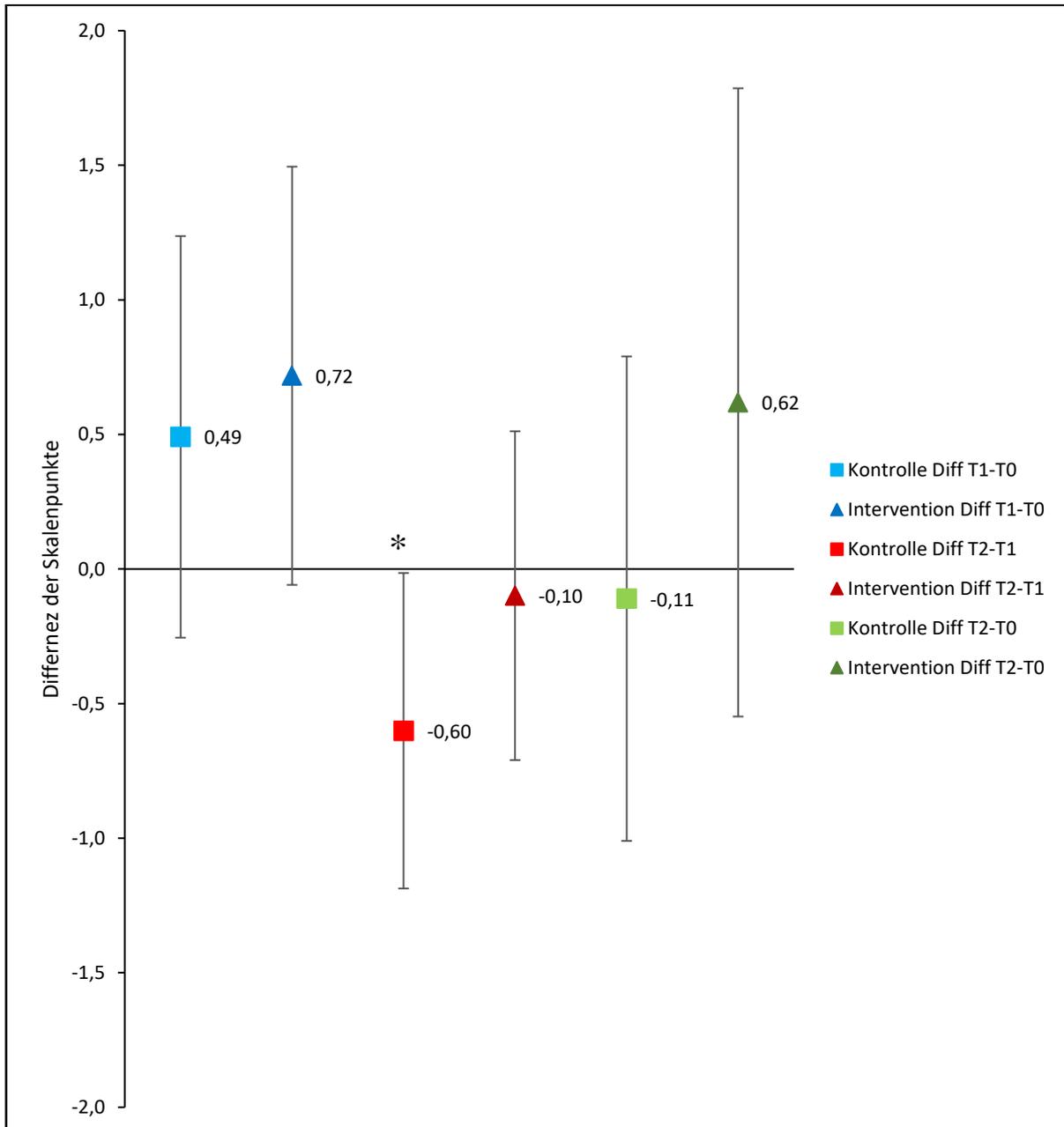


Abbildung 24: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%- Konfidenzintervalle der Skalenpunkte der SPPB. * = $p < 0,05$. Quelle: eigene Erhebung.

9.4.3 Gruppenvergleich der Parameter des körperlichen Status

Die nachfolgende Tabelle 10 stellt die Ergebnisse der Veränderungen zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen des körperlichen Status dar. Die statistische Analyse basiert auf einer

ANCOVA (T0-T2) sowie einer mANCOVA (T0-T1; T1-T2). Als Co-Variate dienten die Baseline-Werte der einzelnen Parameter. Bei signifikanten Veränderungen sowie zusätzlichem Einfluss der Co-Variaten wurden die Randmittel bestimmt. Diese folgen in Kapitel 9.5.1.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der absoluten Veränderungen der Messparameter des körperlichen Status; ANOVA mit/ohne Messwiederholung und Co-Variate (Baseline-Wert des Parameters) (mANCOVA/ANCOVA),Quelle: eigene Erhebung.

Gruppe		Magermasse [%]			Körperfett [%]			BMI [kg/m ²]			Phasenwinkel [°]			Neuropathie		
		T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2
Kontrolle		1,2 ±4,1	-0,51 ±5,2	0,64 ±3,4	-1,7 ±4,6	0,33 ±4,0	-1,4 ±2,9	-0,41 ±0,69	-0,25 ±1,9	-0,67 ±1,9	-0,36 ±0,78	0,03 ±0,61	-0,01 ±0,69	-0,71 ±1,3	-0,64 ±2,5	-1,6 ±2,6
Bewegung		-0,65 ±3,8	4,06 ±4,6	3,4 ±4,6	0,95 ±3,8	-3,9 ±4,5	-2,9 ±4,6	0,14 ±0,72	-0,21 ±1,0	-0,76 ±0,84	-0,08 ±0,38	0,21 ±0,71	0,13 ±0,91	-0,5 ±1,2	0,17 ±2,4	-0,33 ±2,5
		mANCOVA ANCOVA		mANCOVA ANCOVA		mANCOVA ANCOVA		mANCOVA ANCOVA		mANCOVA ANCOVA		mANCOVA ANCOVA				
Zeiteffekt	p-Wert	0,26		0,07		0,73		0,09		0,28						
	F-Wert	1,3		3,7		0,12		3,25		1,22						
Einfluss Co-Variate	p-Wert	0,23	0,02	0,1	0,03	0,77	0,49	0,11	0,2	0,36	0,09					
	F-Wert	1,6	6,3	2,9	5,3	0,16	0,5	2,9	1,8	0,87	3,1					
Gruppen-effekt	p-Wert	0,14	0,02	0,93	0,1	0,55	0,28	0,28	0,42	0,57	0,15					
	F-Wert	2,3	6,1	3,1	2,9	0,65	1,2	1,2	0,68	0,33	2,2					

9.4.4 Post-hoc Analyse der Randmittel der Differenzen des körperlichen Status

Die nachfolgende Graphiken (Abbildung 25-26) stellt die Randmittel der Differenzen dar. Die z-transformierten Randmittel wurden bei einem signifikanten Einfluss der Co-Variate im Rahmen der mANCOVA ermittelt.

9.4.4.1 Magermasse

Die Magermasse der Probanden veränderte sich in der 2. Messhälfte (T1-T2) signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Grund hierfür ist ein signifikanter Anstieg der Magermasse der Interventionsgruppe, wohingegen die Kontrollgruppe keine Veränderung zeigt. Dieser Effekt wird auch im Gesamtzeitraum deutlich (T0-T2). Auch hier sind der signifikant unterschiedliche Verlauf und die Zunahme der Magermasse der Interventionsgruppe zu erkennen. Abbildung 25 stellt die Mittelwerte der Differenzen und 95%-Konfidenzintervalle zwischen den Messzeitpunkten dar.

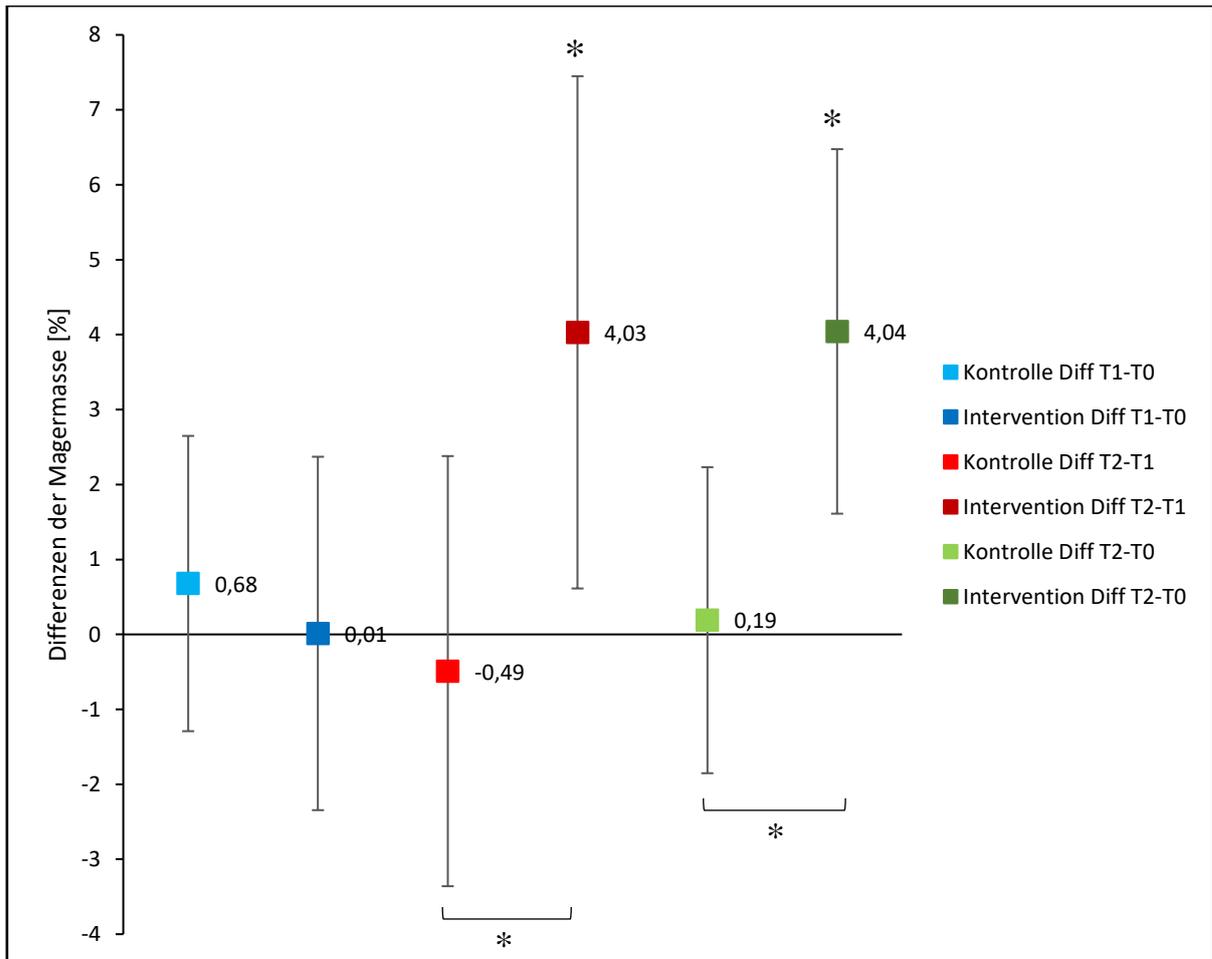


Abbildung 25: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%- Konfidenzintervalle der Magermasse. * = $p < 0,05$. Quelle: eigene Erhebung.

9.4.4.2 Körperfettanteil

Die Darstellung der Mittelwerte der Differenzen und die 95%-Konfidenzintervalle nach z-transformierter Ermittlung der geschätzten Randmittel ergeben sowohl im Zeitraum T1 bis T2, als auch im Gesamtmesszeitraum T0-T2 einen signifikanten Rückgang des Körperfettanteils der Interventionsgruppe. Daraus resultiert zusätzlich zu beiden genannten Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied der Untersuchungsgruppen (Abbildung 26).

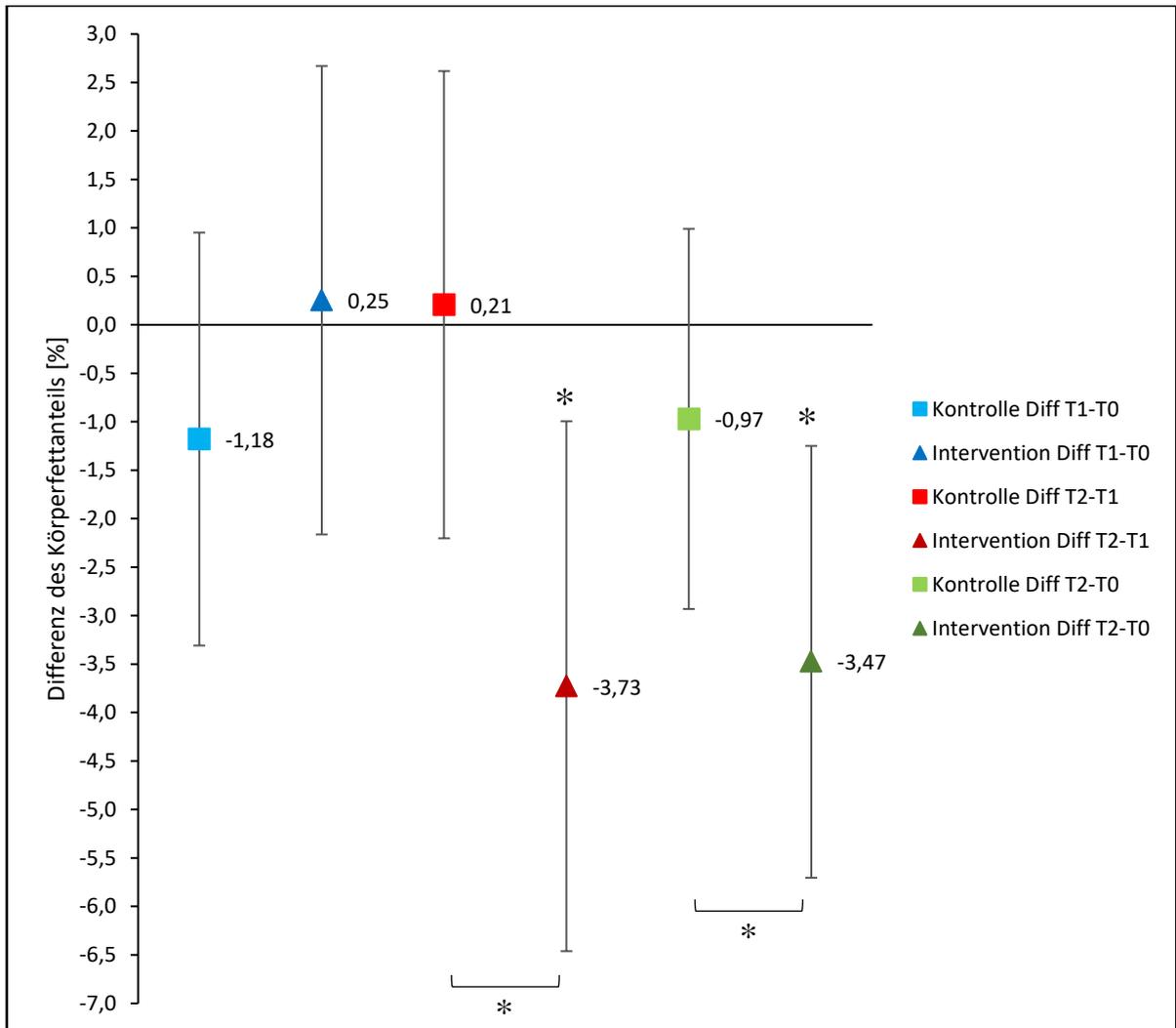


Abbildung 26: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%- Konfidenzintervalle des Körperfettanteils * = $p < 0,05$. Quelle: eigene Erhebung.

9.4.5 Gruppenvergleich der subjektiven Parameter

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Veränderungen zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen der subjektiv gemessenen Parameter Alltagsbewältigung, Ernährungszustand sowie Lebensqualität dargestellt. Die statistische Analyse basiert auf einer ANCOVA (T0-T2) sowie einer mANCOVA (T0-T1; T1-T2). Als Co-Variate dienten die Baseline-Werte der einzelnen Parameter. Bei signifikanten Veränderungen sowie zusätzlichem Einfluss der Co-Variaten wurden die Randmittel bestimmt. Diese folgen in den Kapiteln 9.6.1-9.6.2.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der absoluten Veränderungen der subjektiven Parameter; ANOVA mit/ohne Messwiederholung und Co-Variate (Baselinewert des Parameters) (mANCOVA/ANCOVA), Quelle: eigene Erhebung.

Gruppe		iADL			MNA			Globale Lebensqualität		
		T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2	T0-T1	T1-T2	T0-T2
Kontrolle		-0,4±1,6	-0,47±1,4	-0,87±1,7	0,2±2,5	-0,57±3,6	-0,37 ±5,5	7,2±13,3	-0,56±22,6	6,7±24,0
Bewegung		-0,0±0,0	0,09±0,3	0,09 ±0,3	0,46±3,05	-1,7±2,7	2,2 ±3,5	9,9±14,8	-9,9±12,8	0,0 ±15,4
		mANCOVA		ANCOVA	mANCOVA		ANCOVA	mANCOVA		ANCOVA
Zeiteffekt	p-Wert	0,001			0,049			0,85		
	F-Wert	13,9			4,3			0,04		
Einfluss Co-Variate	p-Wert	0,001		0,44	0,04		0,04	0,37		0,002
	F-Wert	14,4		0,61	4,6		4,9	0,84		12,3
Gruppen- effekt	p-Wert	0,79		0,07	0,21		0,98	0,41		0,95
	F-Wert	0,07		3,7	1,7		2,9	0,69		0,004

9.4.6 Post-hoc Analyse der Randmittel der Differenzen der subjektiven Parameter

Die nachfolgende Abbildungen (Abbildung 27 – Abbildung 28) stellt die Randmittel der Differenzen dar. Die z-transformierten Randmittel wurden bei einem signifikanten Einfluss der Co-Variate im Rahmen der mANCOVA ermittelt.

9.4.6.1 Alltagsbewältigung

Die (Abbildung 27) dargestellten Mittelwerte der Differenzen und 95%-Konfidenzintervalle der Ergebnisse des iADL Fragebogens zur Bewertung der Alltagsbewältigung der unterschiedlichen Messzeitpunkte, veranschaulichen einerseits eine signifikante Verschlechterung der Kontrollgruppe sowie andererseits einen signifikanten Gruppenunterschied in diesem Messintervall. Dies resultiert daraus, dass sich die Interventionsgruppe in diesem Zeitraum hinsichtlich der Alltagsbewältigung nicht verändert.

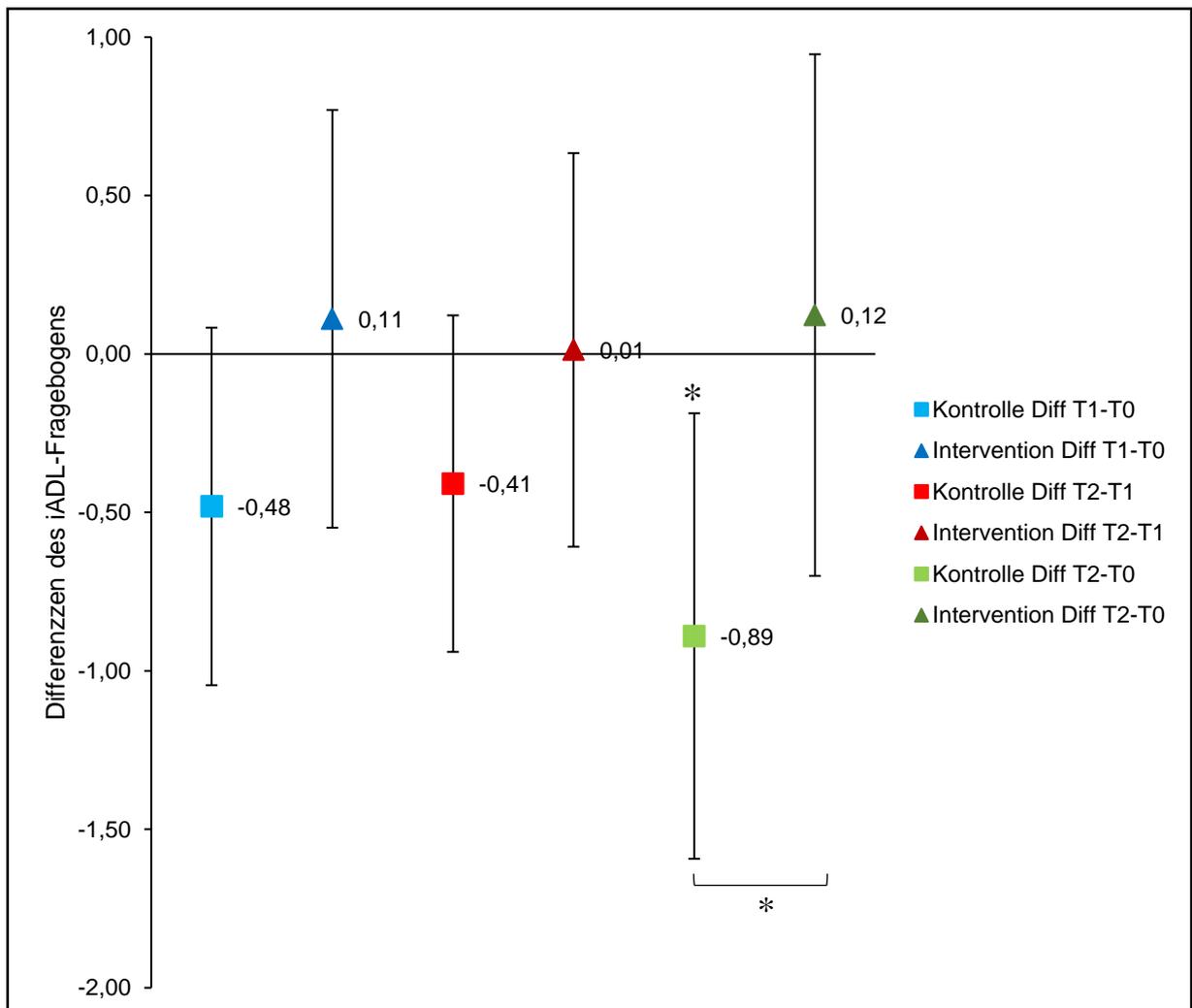


Abbildung 27: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95% Konfidenzintervalle des iADL-Fragebogens. * = $p < 0,05$. Quelle: eigene Erhebung.

9.4.6.2 Ernährungszustand

Der Ernährungszustand verändert sich in gleicher Weise, wie es bei den Ergebnissen der Magermasse zu sehen ist. Auch hier ist ein signifikant unterschiedlicher Verlauf der beiden Gruppen zwischen T1 und T2 sowie dem Gesamtzeitraum T0 und T2 zu erkennen. Die Veränderungen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten sind in Abbildung 28 zu sehen.

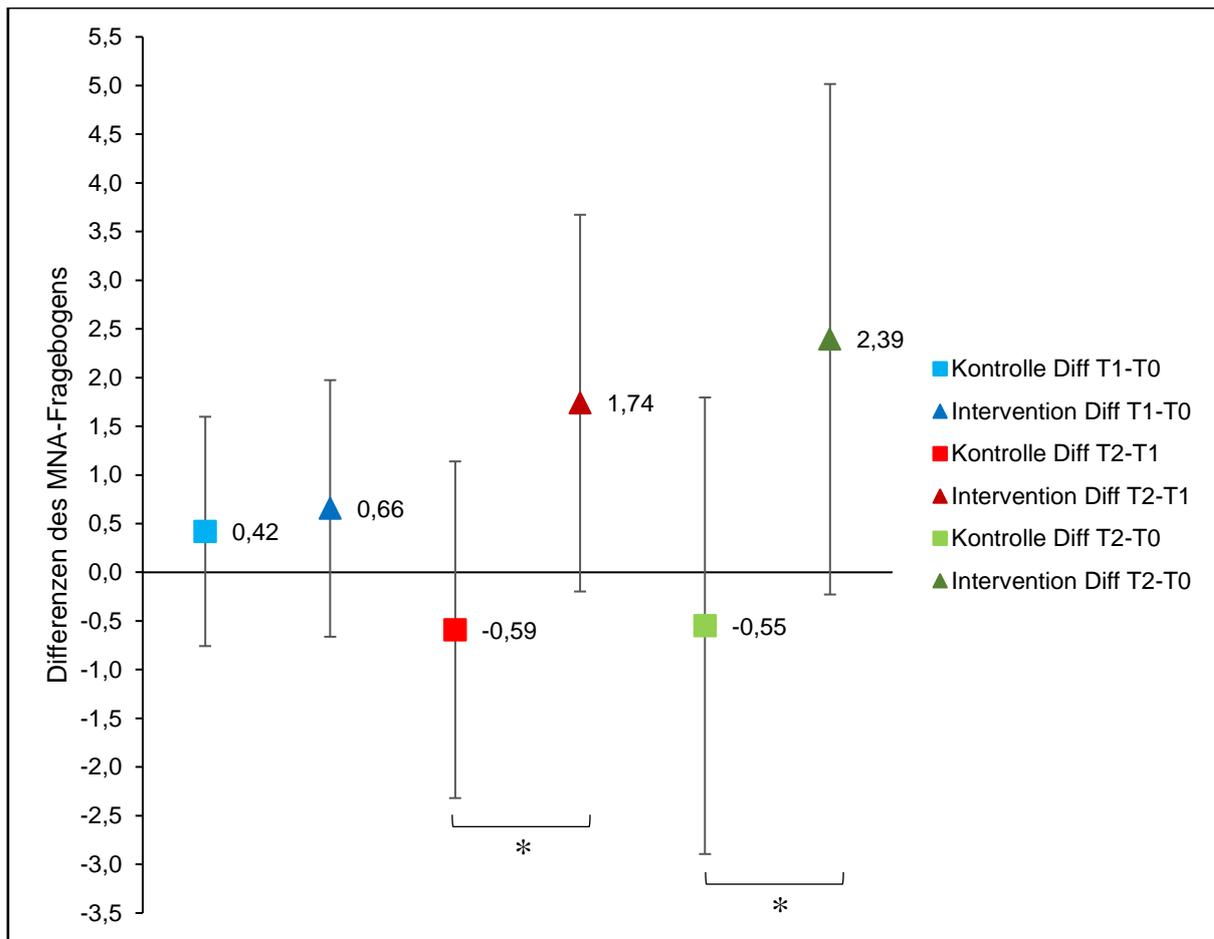


Abbildung 28: Mittelwerte der Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten \pm 95%-Konfidenzintervalle des MNA-Fragebogens. * = $p < 0,05$. Quelle: eigene Erhebung.

9.5 Datenanalyse der Adhärenz der Patienten

Die mittlere Adhärenzrate des Laufprogramms pro Woche über eine Dauer von zwölf Wochen lag bei 81,3 Prozent. Im Mittel führten die Teilnehmer 6,5 Wochen lang die Bewegungsempfehlung von 150 Minuten pro Woche durch. Der mittlere Verlauf der Bewegungsminuten aller Patienten über die Gesamtdauer von zwölf Wochen wird in Abbildung 29 dargestellt.

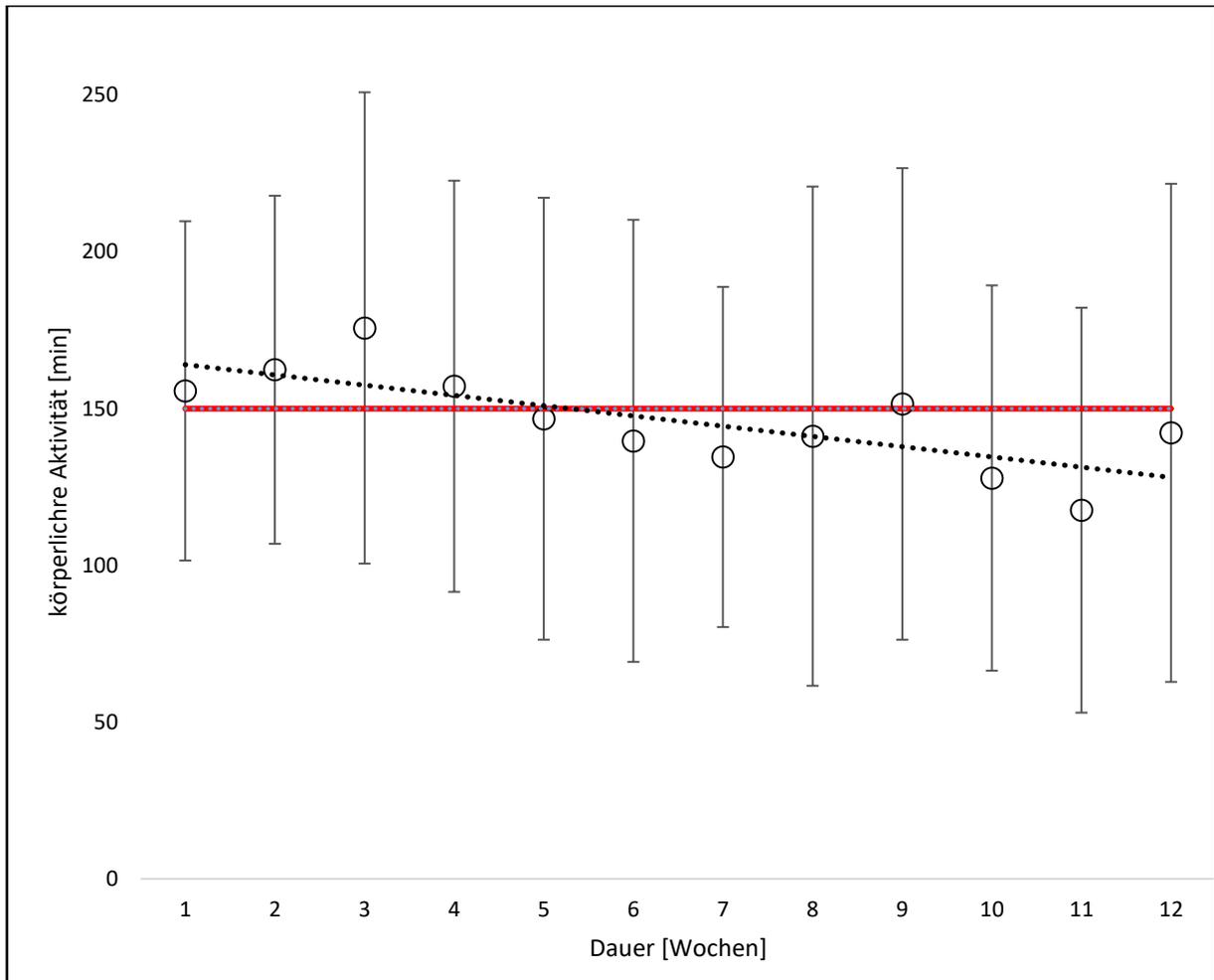


Abbildung 29: Gemittelte Aktivitätsminuten \pm 95%-Konfidenzintervall der Interventionsgruppe über zwölf Wochen. Quelle: eigene Erhebung.

Vier der Probanden setzten über die Gesamtdauer von zwölf Wochen die empfohlenen 150 Minuten körperlicher Aktivität pro Woche in Form des moderaten Laufprogramms um. Die übrigen Probanden mussten die Bewegungsminuten pro Woche in einzelnen Wochen aufgrund von zum Beispiel Unwohlsein, Schmerzen, Zeitmangel, privater Probleme oder der Außentemperatur kürzen. Diese Reduzierung erfolgte nach dem standardisierten Prinzip von Jones et al. (Jones et al., 2010). Drei Probanden brachen das Bewegungsprogramm nach fünf Wochen ab. Gründe hierfür waren ein Krankenhausaufenthalt aufgrund bakterieller Infektionen sowie eine starke Fatigue-Symptomatik. Abbildung 30 zeigt die intra-individuellen Verläufe des Bewegungsprogramms.

Proband	Woche 1 [min]	Woche 2 [min]	Woche 3 [min]	Woche 4 [min]	Woche 5 [min]	Woche 6 [min]	Woche 7 [min]	Woche 8 [min]	Woche 9 [min]	Woche 10 [min]	Woche 11 [min]	Woche 12 [min]
1	236	150	190	430	170	200	170	220	170	195	215	280
2	255	180	225	185	205	160	205	180	145	190	220	155
3	170	170	178	190	195	180	170	180	230	226	0	0
4	224	205	254	232	375	245	295	282	228	320	195	276
5	160	150	0	0	150	160	185	175	145	160	305	235
6	119	286	199	288	0	0	0	0	0	0	0	0
7	125	0	120	0	125	0	0	0	225	0	0	135
8	295	172	240	60	0	0	0	0	0	0	0	0
9	141	154	164	160	103	55	189	174	0	0	55	0
10	0	94	86	126	40	0	120	37	77	43	0	55
11	165	145	181	160	0	0	0	0	0	0	0	0
12	35	180	0	75	40	120	30	65	210	240	210	130,3
13	245	373	535	160	390	425	225	485	490	150	240	472,7
14	0	0	110	115	70	228	115	0	50	80	130	94,4
15	150	150	150	150	150	150	120	100	30	0	40	45
16	165	177	154	176	192	183	180	179	151	186	194	158,5

Abbildung 30: Intraindividuelle Übersicht der durchgeführten Bewegungsminuten der Probanden in den jeweiligen Wochen. Quelle: eigene Erhebung.

9.5.1 Adhärenz und Sporterfahrung

Die Teilnehmer wurden im Rahmen der Eingangsuntersuchung nach ihrer Sporthistorie gefragt. Hierbei gab es drei Kategorien: 0= keine körperliche Aktivität; 1= 1-2 Stunden körperliche Aktivität pro Woche; 2= unter 2 Stunden körperliche Aktivität pro Woche. Mittels eines Chi-Quadrat-Tests konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,01$) zwischen der Adhärenz der Durchführung der ACSM-Bewegungsempfehlung und der Sporthistorie gezeigt werden (Tabelle 12). Personen, welche angaben keine körperliche Aktivität vor der Diagnosestellung regelmäßig durchgeführt zu haben, zeigten eine signifikant geringere Adhärenz als Teilnehmer mit mehr als 2 Stunden körperliche Aktivität pro Woche. Aktivitätstheorie und Adhärenz der ACSM Bewegungsempfehlung korrelieren demnach stark (0,75).

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Adhärenz der ACSM-Bewegungsempfehlung und körperliche Aktivität vor Diagnosestellung; (Adhärenz Bewegungsempfehlung, 1 = < durchschnittlich unter 150 Minuten pro Woche absolvieren des Laufprogramms; 2= durchschnittlich \geq 150 Minuten Absolvieren des Laufprogramms pro Woche, Quelle: eigene Erhebung.

Körperliche Aktivität vor Diagnose	Adhärenz Bewegungsempfehlung		Pearson-Chi-Quadrat
	1	2	
0	4	0	p=0,02
1	2	4	
2	0	3	

9.5.2 Barrieren der Durchführung

Die folgenden Gründe (Abbildung 31) wurden in den Trainingstagebüchern notiert, wenn das Bewegungsprogramm zeitweise nicht durchgeführt werden konnte:

Außentemperatur
Regen
Schwindel
Unwohlsein
Schwäche
Private Probleme
Zeitmangel

Abbildung 31: Barrieren der Durchführung der körperlichen Aktivität der Patienten, Quelle: eigene Erhebung

9.6 Datenanalyse der Befindlichkeit während der Experimentalphase

Das nachfolgende Diagramm (Abbildung 32) stellt die Mittelwerte der 95%- Konfidenzintervalle der einzelnen VAS-Skalen dar, welche vor Ausübung der Trainingseinheiten von den Teilnehmern ausgefüllt wurden dar.

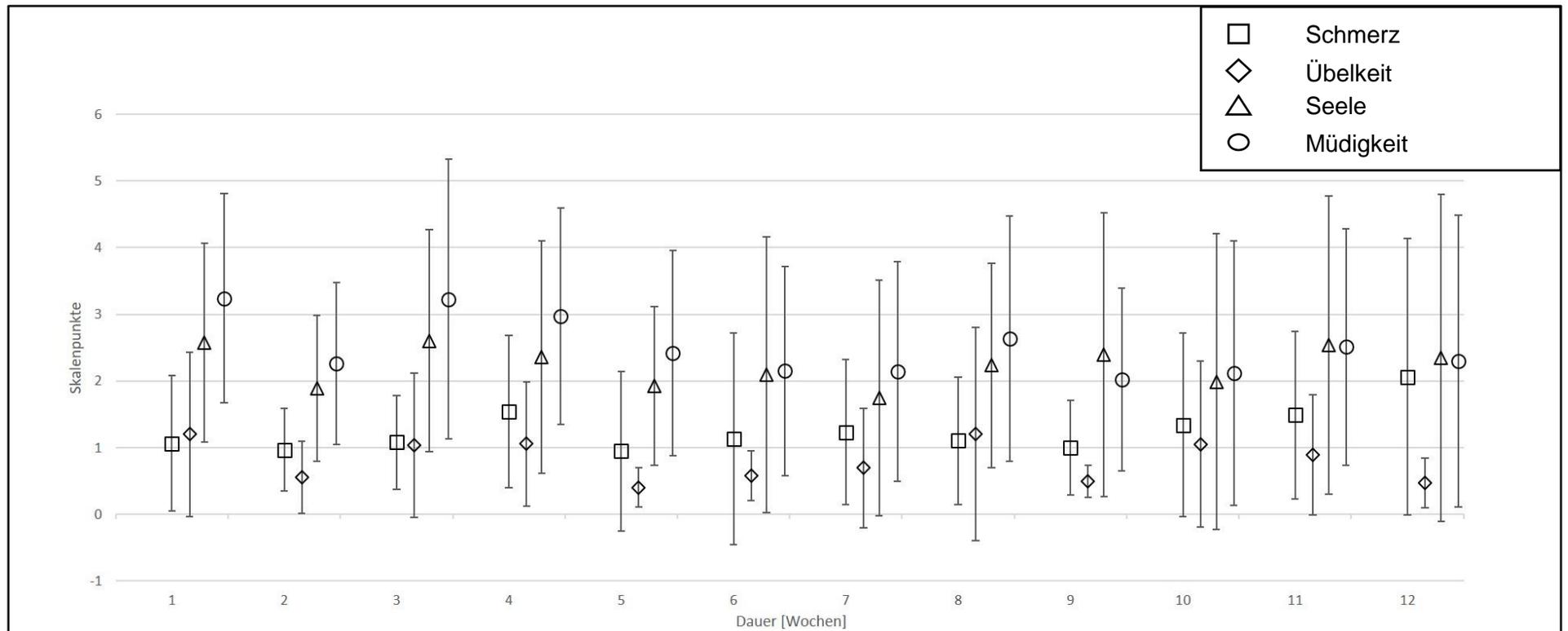


Abbildung 32: Mittelwerte \pm 95%-Konfidenzintervalle der einzelnen VAS-Skalen der Trainingstagebücher über die Studiendauer. Quelle: eigene Erhebung.

10 Diskussion

10.1 Funktioneller Status

Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren und einem über die Dauer von zwölf Wochen durchgeführten Laufprogramm können während ihrer Chemotherapie ihren funktionellen Status aufrechterhalten. Wohingegen der funktionelle Status der Kontrollgruppe über diesen Zeitraum rückläufig. Diese Ergebnisse spiegeln Studien anderer Tumorentitäten mit körperlicher Aktivität wider. Basierend auf dem Wissen dieser Studien kann ein Erhalt des funktionellen Status sowohl einen Benefit in der klinischen Therapie, eine Toxizitätsminderung, eine Steigerung der Verträglichkeit der Chemotherapie sowie eine Minderung der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit, als auch einen Einfluss auf chemotherapie-induzierten sowie tumorassoziierte Nebenwirkungen mit sich bringen (Backman et al., 2014; Meyerhardt et al., 2006; Segal et al., 2001). Der Rückgang des funktionellen Status, welcher auch in der Kontrollgruppe der Studie zu verzeichnen ist, stellt eine ungünstige Situation dar. Sie sind vermindert in der Lage die Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen sowie an der Gesellschaft teilzunehmen. Der funktionelle Status beinhaltet Fähigkeiten auf physisch, emotionaler und kognitiver Ebene (Clauser & Bierman, 2003). Schlussendlich gehen funktionelle Einschränkungen und geriatrische Symptome mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko bei Patienten einhergehen (Koroukian et al., 2010).

Aus welchen einzelnen funktionellen Eigenschaften diese unterschiedlichen Verhalten abzuleiten sind, wird in den folgenden Unterkapiteln diskutiert.

10.1.1 Ganggeschwindigkeit

Vergleicht man die mittlere Ganggeschwindigkeit der Interventionsgruppe nach zwölf Wochen Chemotherapie (4,4 km/h, Intervention; 4,1 km/h Kontrollgruppe) mit einer Gruppe von Patientinnen einer Querschnittsuntersuchung von Stücher (2016) mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren vor einer Chemotherapie (3,5 km/h), zeigt sich, dass das in dieser Studie beobachtete Probandenkollektiv trotz der Einwirkung der Chemotherapie, ein besseres Niveau aufweisen. Zusätzlich wird in der Literatur von einem Schwellenwert für Gebrechlichkeit von 4,0 km/h gesprochen (Vermeulen et al., 2011). Diesen Schwellenwert überschreiten beide

Patientengruppen. Diese Ganggeschwindigkeit entspricht gesunder Gleichaltriger (Bohannon & Williams Andrews, 2011). Durch das Bewegungsprogramm sind die Patienten in der Lage ihre Mobilität aufrechtzuerhalten.

10.1.2 Kraft

Ein Rückgang der isometrischen Maximalkraft der Knieextensoren konnte während der gesamten Studiendauer in beiden Patientengruppen vermieden werden. Zusätzlich wurden ein positiver Trend der Bein kraft der Interventionsgruppe sowie ein Gruppenunterschied der Handkraft aufgezeigt. Zahlreiche Studien postulieren einen Kraftverlust der unteren Extremität im Verlauf einer Chemotherapie unterschiedlicher Entitäten (Christensen et al., 2014; Fearon, 2011; Lorite et al., 1997). Diese Kraftverluste werden als Auslöser für den Rückgang des funktionellen Status, Mobilitätseinschränkungen sowie eine verminderte Alltagsbewältigung betitelt. Des Weiteren steht ein Kraftverlust mit einer reduzierten Lebensqualität in Verbindung. Die konstanten Ergebnisse der isometrischen Maximalkraft der Knieextensoren gehen mit der gleichbleibenden Ganggeschwindigkeit einher, da eine reduzierte Leistungsgenerierung des Sprunggelenks als Hauptgrund für eine reduzierte Ganggeschwindigkeit angenommen wird (Rijken et al., 2015; Winter, 1991). Judge et al (1996) zeigten, dass ein Rückgang der Leistungsgenerierung des Sprunggelenks mit einer reduzierten Kraft der Plantarflexoren in Zusammenhang steht. Dies scheint die Begründung für die konstant guten Ergebnisse der Ganggeschwindigkeit der beiden Gruppen zu sein (Judge et al., 1996).

10.1.3 Posturale Stabilität

Die posturale Stabilität und somit Balancefähigkeit der Patientengruppen verändert sich im Zeitraum der Untersuchung unterschiedlich ($p=.002$). Während die Bewegungsgruppe eine Verbesserung der $COP_{Länge}$, aufweist, verschlechtert sich die Kontrollgruppe. Der positive Effekt körperlicher Aktivität auf die posturale Stabilität entspricht den Ergebnissen anderer Studien mit Tumorpatienten unter Ausübung moderater körperlicher Aktivität. Hierbei ist vor allem als Auswirkung auf die Alltagsbewältigung eine mögliche verminderte Sturzgefahr sowie die Angst vor Stürzen zu erwarten (Gschwind et al., 2013; Hojan, 2012; Niederer et al., 2013). Je größer die Auslenkung des Körpers vom COP, desto größer ist die Sturzgefahr des Menschen (Fujita et al., 2005; Maki & McIlroy, 2006; J. M. Prado et al., 2007). Eine Studie schaute sich die Veränderung der Balancefähigkeit während eines Ausdauer – und Bewegungstrainings

onkologischer Patienten und beobachtete gleichzeitig die Entwicklung einer chemotherapie-induzierten Polyneuropatie. Die Arbeitsgruppe um Streckmann wies sowohl eine Verbesserung der Balancefähigkeit, als auch eine Verbesserung der Tiefensensibilität, welche durch eine chemotherapie-induzierte Polyneuropathie beeinträchtigt wurde, nach. Diese positiven Effekte auf die Tiefensensibilität konnten in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Eine Übersichtsarbeit, welche Effekte von Bewegungsprogrammen auf diabetesassoziierte Polyneuropathien darstellte, kam zu selbigen Ergebnissen. Einzelne Studien berichteten, dass trotz ausbleibender Verbesserung der Tiefensensibilität eine gesteigerte Balancefähigkeit gemessen wurde. Das Training scheint unabhängig der entstehenden Neuropathien die Balance zu verbessern und somit die erwartete Verschlechterung durch das Eintreten der Neuropathien auszugleichen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist unklar. Die Hypothese von Streckmann (2014), dass Ausdauertraining abgetrennte Nerven durch eine veränderte Expression neurotropher Wachstumsfaktoren regenerieren kann, kann somit durch die vorliegende Studien nicht bestätigt werden. Da kein Test der Oberflächensensibilität, wie das Wahrnehmen von Wärme und Kälte, durchgeführt wurde, jedoch gerade platinhaltige Chemotherapeutika, welche im Rahmen dieser Studie vielfach zur Anwendung kamen, diese beeinträchtigen kann, wäre dies ein Ansatzpunkt für weitere Studien. Möglicherweise sind dies an der Oberfläche liegenden Thermo-, Druck- oder Tastrezeptoren und Afferenzen durch das Training beeinflusst. Da sowohl die Kraft der unteren Extremität, als auch die Ganggeschwindigkeit der Kontrollgruppe keinen Unterschied zeigt, stellt sich die Frage, wodurch die Veränderungen der Balancefähigkeit resultieren. Bei experimentellen Studien mit körperlicher Aktivität ist mit einer Treatmentdiffusion in die Kontrollgruppe zu rechnen (Döring et al., 2015, S. 101). Demzufolge scheint auch die Kontrollgruppe einen aktiveren Lebensstil geführt zu haben. Da die Patienten der Kontrollgruppe jedoch keine genaue Erläuterung bezüglich moderater körperlicher Aktivität erhalten haben, ist die Annahme, dass dies oder der Umfang zusätzlicher Aktivitätsphasen hierfür ausschlaggebend ist. Diese These sollte in weiteren Studien überprüft werden.

10.2 Körperlicher Status

Die Untersuchungsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Körpergewichts im Verlauf der Studie nicht. Beide Studiengruppen blieben in ihrem Körpergewicht konstant und konnten einen weiteren Körpergewichtsabfall vermeiden, welcher in zahlreichen Studien beschrieben

wird (Andreyev et al., 1998; Fearon, 2008; Martin et al., 2013; McCarthy, 2014). Geht man davon aus, dass in der Literatur von einer Kachexie bei 80 Prozent der Patienten mit gastrointestinalen Tumoren gesprochen wird, so kann angenommen werden, dass diese Rate in der vorliegenden Studie nicht vorliegt (Donohoe et al., 2011). Es würde jedoch nicht alle Parameter zur Diagnostik einer Kachexie erfasst, sodass keine endgültige Aussage dazu getroffen werden kann. Betrachtet man die Körperzusammensetzung im Einzelnen, sind unterschiedliche Verläufe der beiden Gruppen zu erkennen. Die Bewegungsgruppe weist einen gesteigerten Anteil der Magermasse und gleichzeitig einen verringerten Körperfettanteil auf, sodass sich die beiden Gruppen zwischen Messtermin T1 und T2 in Bezug auf Magermasse- und Körperfettanteil signifikant unterschiedlich verhielten. Dieser positive Verlauf spiegelt die Ergebnisse anderer Studien mit körperlicher Aktivität während einer chemotherapeutischen Behandlung bei Tumorpatienten wider. Da der Muskelschwund ein großes Problem bezüglich der Gewichtsveränderung während der onkologischen Therapie darstellt, konnte durch das Bewegungsprogramm ein gewünschter Effekt erzielt werden. Dies postulierte auch Fearon (2011), der darstellt, dass die geringste Überlebenszeit bei Tumorpatienten im fortgeschrittenen Stadien zu erwarten ist, wenn diese Übergewichtig sind und dennoch einen über Muskelschwund (Sarkopenie) klagen. Eine Reduktion der Magermasse kann außerdem zu einer gesteigerten Toxizität führen. In einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Ali (2016) definierte einen Schwellenwert für eine dosis-limitierende Toxizität. Dieser basierte auf der Menge an Oxaliplatin pro kg Magermasse bei Kolorektalkarzinom-Patienten, welche ein FOLFOX-Regime als Chemotherapie erhielten. Demzufolge scheint die Intervention durch den Anstieg der Magermasse einen möglichen Effekt auf die Chemotoxizität zu haben. Zusätzlich waren zu Beginn der Studie alle Patienten laut MNA-Screening im Mittel mit $22,9 \pm 2,9$ (Kontrolle) bzw. $23,5 \pm 3,3$ (Intervention) im Risikobereich einer Mangelernährung. Die Bewegungsinterventionsgruppe verbesserte sich jedoch im Rahmen der Studie und wies zum Zeitpunkt der 3. Messung im Mittel einen Wert von $25,7 \pm 3,7$ von 30 Punkten auf. Mit diesem Wert liegen sie außerhalb des Risikobereichs einer Mangelernährung. Die Kontrollgruppe blieb jedoch weiterhin mit $22,5 \pm 4,9$ Punkten im Risikobereich. Da sich das Körpergewicht beider Gruppen nicht veränderte, scheint sich die Ernährung der Bewegungsgruppe qualitativ verbessert zu haben. Das bedeutet, dass ein Risiko eines Makro- oder Mikronährstoffmangels durch eine vielfältigere Ernährung geringer geworden ist. Moreira et al (2016) stellt in einem Review die Gründe für eine Mangelernährung bei Senioren dar. Unter anderem können Medikamente, eine

verminderte körperliche Funktion, Obstipation, ein geringer bis moderater selbsteingeschätzter Gesundheitsstatus, Demenz, Schwierigkeiten beim Essen, kein Interesse zu leben, geringer Appetit, Übelkeit, Dysphagie, Schluckbeschwerden, Einweisung in ein Altersheim Gründe hierfür sein. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte daher sein, dass die Patienten durch die Bewegungseinheiten eine geringere Übelkeit aufweisen. Diese Veränderung zeigte sich bereits in anderen Studien mit Bewegungsprogrammen (Lee et al., 2008; Mock et al., 2001; Winningham & MacVicar, 1988). Ein weiterer Grund könnte eine Stimulation des Appetits gewesen sein. Bei gesunden Erwachsenen konnte bereits gezeigt werden, dass Ausdauersport einen Anstieg des appetitanregenden Hormons Ghrelin bewirken kann (Broom et al., 2009). Die psychische Situation der beiden Gruppen scheint nicht ausschlaggebend zu sein, da die Auswertung des EORTC-QLQ-C30 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität aufzeigen. Durch den zusätzlichen Anstieg des Anteils der Muskulatur ist es wahrscheinlich, dass sich vor allem die Aufnahme an Protein verbessert hat und eine katabole Stoffwechsellage verhindert wird. Ein häufiges Phänomen während einer Tumorthherapie ist eine Protein-Energie-Mangelernährung, welche den Muskelabbau verstärkt. Ob eine Proteinaufnahme tatsächlich der entscheidende Faktor für die verbesserte Körperzusammensetzung ist, könnte in Folgeuntersuchungen anhand Blutparameter wie zum Beispiel Albumin im Serum geprüft werden, da diese eine Eiweißmangelernährung abbilden können. Zur differenzierteren Prüfung des Einflusses einer Kachexie besteht die Möglichkeit mittels Urintest den Lipid Mobilized Factor sowie den Proteolysis Inducing Factor zu untersuchen, da diese im Urin kachektischer Patienten vermehrt zu finden ist (Zürcher, 2002). Als Reaktion auf die Tumorerkrankung werden von den Immunzellen des Patienten außerdem Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1, Interleukin-6, Interferon- γ , Leukemia Inhibitory Factor und Ciliary Neurotrophic Faktor freigesetzt. Diese Zytokine wirken an verschiedenen Zielorten, wie Skelettmuskelzellen und Knochenmark. Sie können Stoffwechselveränderungen induzieren und schließlich zu einer Tumorkachexie führen. Mittels Bewegungsprogrammen kann die Ausschüttung der Zytokine beeinflusst werden. Durch körperliche Aktivität werden Myokine wie Interleukin 6 verstärkt ausgeschüttet. Interleukin 6 dient als Energie-Sensor bei niedrigen Glycogenlevel. Durch körperliche Aktivität kann die Regulation der Interleukine verbessert werden (Pedersen, 2012).

Bei metastasierten Lungenkarzinom-Patienten, welche unter Tumorkachexie litten, lag eine hoch signifikante Korrelation ($\leq 0,001$) zwischen dem MNA- Fragebogen und den Blutparametern Hämoglobin sowie Albumin vor (Gioulbasanis et al., 2011). Wie wichtig und positiv diese Entwicklung des MNA-Ergebnisses ist, zeigt Gioulbasanis (2015). Die Arbeitsgruppe verglich den Ernährungszustand übergewichtiger, metastasierter Tumorpatienten. In ihrer Studie verdeutlichten sie, dass, trotz eines BMI von über 30, ein Ernährungsscreening notwendig ist. Trotz eines Übergewichts wiesen 50 Prozent der Patienten ein Risiko einer Mangelernährung auf. Sogar 12 Prozent waren laut Screening mangelernährt. Des Weiteren zeigte Gioulbasanis (2015) einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen MNA-Screening und der Überlebenszeit auf. Eine Mangelernährung hat außerdem einen Einfluss auf die Toxizität paclitaxel- und cisplatinhaltiger Chemotherapeutika (Arrieta et al., 2010). Eine Mangelernährung welche mittels des MNA ermittelt wurde, war bei Patienten mit fortgeschrittenen Kolorektalkarzinomen mit einem Abbruch der Chemotherapie vor dem vierten Zyklus assoziiert (Aaldriks et al., 2013).

10.3 Unabhängigkeit im Alltag

Sowohl anhand des subjektiven iADL-Fragebogens, als auch an der objektiv gemessenen SPPB wird deutlich, dass die Patienten durch die Teilnahme an der Bewegungsintervention während ihrer Chemotherapie unabhängiger im Alltag sind. Gemessen am selbstadministrierten iADL-Fragebogen sind bereits nach zwei Chemotherapiezyklen ein Drittel der Patienten der Kontrollgruppe nicht mehr in der Lage den Alltag komplett unabhängig zu bewältigen, wohingegen alle Patienten der Bewegungsgruppe bis zur Abschlussmessung unabhängig sind. Bei der Bewertung des funktionellen Status mittels der SPPB fällt auf, dass die Probanden zwischen Messtermin T1 und T2 der Kontrollgruppe im Mittel über 0,5 Punkte abfallen, was ist nach (Sager et al., 1996) klinisch relevant ist. Zusätzlich ist zu erkennen, dass die Interventionsgruppe im Mittel mit 10 von 12 Punkten weiterhin einen sehr guten funktionellen Status aufweist, wohingegen die Kontrollgruppe nur noch einen mittleren funktionellen Status zeigt. Dieser mittlere funktionelle Status scheint bereits nicht mehr auszureichen, um im Alltag komplett unabhängig sein zu können.

Wie in Kapitel 6.1. beschrieben, haben die Unabhängigkeit im Alltag und der funktionelle Status eines onkologischen Patienten während der Therapie einen hohen Stellenwert. Neben geringerer Toxizität und besserer Verträglichkeit, wird auch eine verminderte Mortalität

postuliert. Des Weiteren kann durch die verbesserte posturale Stabilität die Sturzgefahr reduziert werden, welche wiederum zu Therapiekomplicationen und weiteren Alltagsbeschwerden führen kann. Zusätzlich kann durch Eigenständigkeit im Alltag die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus reduziert werden, was zum einen für den Patienten von Vorteil ist, aber auch Versorgungskosten reduziert. In weiteren Studien sollte geprüft werden, ob durch die in dieser Untersuchung gezeigte Verbesserung der Alltagsbewältigung die beschriebenen erhofften positiven Effekte eintreten.

10.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität ist ein oftmals unterschätzter Faktor der onkologischen Therapie. Sie ist jedoch ein Prädiktor für das Überleben (Grande et al., 2009). Aufgrund der vielen Nebenwirkungen innerhalb der Chemotherapie, ist ein Abfall der Lebensqualität während der Therapie bereits häufig gezeigt worden. Entsprechend eines Cochrane Reviews (Mishra, Scherer, Snyder, et al., 2012) zu körperlicher Aktivität bei onkologischen Patienten erreichten die Teilnehmer der durchgeführten Studie ein Anstieg der Lebensqualität durch die Intervention nach zwei Chemotherapiezyklen von im Mittel 71 auf 80 von 100 Punkten ($p=0,85$). Dieser positive Trend kann jedoch in der 2. Studiehälfte nicht aufrechterhalten werden. Zu begründen ist dies einerseits durch vermehrte Nebenwirkungen im Verlauf der Chemotherapie. Kenzik et al (Kenzik et al., 2015) stellte dar, dass eine Zunahme tumorspezifischer Nebenwirkungen bei gastrointestinalen Tumoren die Lebensqualität der Patienten mindert. Einerseits ist jedoch entscheidend, dass ein Rückgang der Lebensqualität vermieden werden konnte. Andererseits ist eine Lebensqualität von 80 Punkten beim EORTC-QLQ-C30 ein überdurchschnittlich hoher Wert, der bei fortgeschrittenen Tumorpatienten auch ohne Schmerzen oder anderen Nebenwirkungen aufgrund der Krankheitssituation nicht zu erwarten ist. Der verbesserte funktionelle Status und Verbesserung der Alltagsbewältigung scheinen somit einen Einfluss auf die Lebensqualität zu haben. Dieses Ergebnis wurde bereits durch Wedding et al. (2007) im Rahmen von Korrelationsanalysen beschrieben. Daher ist positiv festzuhalten, dass die Bewegungsgruppe eine Lebensqualität von 71 Punkten über die Dauer der Studie aufrechterhielt. Dieser Wert ist für fortgeschrittene gastrointestinale Tumorpatienten überdurchschnittlich gut. Normwerte für Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltrakts unterschiedlicher Stadien liegen bei 58 Punkten (Fayers et al. 2001). Die Kontrollgruppe erreicht daher mit 58,8 Punkten einen entsprechenden Wert. Die Lebensqualität der Dropout-Patienten ist deutlich vermindert. Sie liegen

im Mittel bei 45,0 bzw. 42,6 Punkten im Rahmen der EORTC-QLQ-C30 Abfrage. Dies zeigt, dass diese Patienten bereits vor Abbruch der Studie unter Nebenwirkungen der Therapie litten, welche im Verlauf der Studien womöglich zum Abbruch führten. Demnach könnte die Lebensqualität zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung ein Grund für einen späteren Abbruch darstellen. Dieser These sollte weiter überprüft werden.

10.5 Machbarkeit und Adhärenz

Im Mittel absolvierten die Probanden 6,5 Wochen eine empfohlene Bewegungsempfehlung von 150 Minuten moderater Aktivität. Die restlichen Wochen mussten die Bewegungsminuten individuell angepasst und nach dem Modell von Jones (2010) reduziert werden. Nach diesem Zeitraum haben die Patienten in der Regel drei Chemotherapiezyklen durchlaufen. Das bedeutet im Rahmen dieser Studie bei platinhaltigen Chemotherapeutika eine maximale kumulative Dosis von 300 mg/m^2 . Bei Oxaliplatin ist eine kumulative Dosis von 550 mg/m^2 sowie bei Cisplatin von 350 mg/m^2 bzgl. einer Entstehung von chronischen Neuropathien bekannt (Park et al., 2013). Patienten, die nach dem FLOT-Protokoll Chemotherapie erhalten, können bis zu diesem Zeitpunkt bereits eine kumulative Dosis von 150 mg/m^2 Docetaxel erhalten. Diese Menge übersteigt bereits die Schwellendosis von 100 mg/m^2 dieses Taxans. Somit sind bereits Polyneuropathie-Symptome möglich (Park et al., 2013). Es erhielt nur ein Patient der Interventionsgruppe eine Chemotherapie nach diesem Protokoll. Dieser zeigte keinen Abfall der Bewegungszeit in diesem Zeitraum. Betrachtet man die intra-individuellen Trainingsminuten, fällt auf, dass drei der Probanden das Programm in Woche 5 abbrachen. Gründe des Abbruchs waren Polyneuropathie, eine Darminfektion sowie starke Diarrhoe. Die Darminfektion und die Diarrhoe der Patienten konnte zwar behoben werden, jedoch führten diese Zwischenfälle dazu, dass die Probanden das Lauftraining nicht weiterführten. Bei einer Gesamtbetrachtung der Bewegungsminuten aller Patienten ist ein Abfall der Bewegungsminuten ab Woche 4 zu erkennen, welcher in Woche 5 unter die angestrebten 150 Minuten fällt. Die Ergebnisse der T1 Messung, welche vor dem 3. Chemotherapiezyklus durchgeführt wurden, ca. in Woche 5-6, spiegeln weder eine gesteigerte Fatigue-Symptomatik noch eine verminderte Lebensqualität zu diesem Zeitpunkt wider. Somit scheinen psychische Effekte nicht der Grund für den Abfall der durchgeführten Bewegungsminuten zu sein. Daher ist davon auszugehen, dass Anämien, Luftnot sowie Schwäche als Nebenwirkungen durch den Einfluss der Chemotherapie auf das Knochenmark, die verminderte Leistungsfähigkeit bedingen. Unter

einer Docetaxeltherapie kann es zu einer ausgeprägten hämatologischen Toxizität mit Leukozytopenie/Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie kommen (Tannock et al. 2004). Zieht man die von den Teilnehmern ausgefüllten VAS-Skalen (siehe Kapitel 9.6) zu rate, zeigen diese keine gesteigerte Müdigkeit in dieser Zeit. Die Skala der Müdigkeit verringert sich sogar tendenziell zu diesem Zeitpunkt. Da die Probanden zur Steigerung der Adhärenz diese Skalen jedoch nur an Tagen ausfüllen sollten, an denen sie das Programm durchführten, könnte dies zu Fehlinterpretationen führen. Für eine bessere Bewertung dieser Befindlichkeitsdaten sollte in weiteren Studien ein tägliches Abfragen erfolgen.

10.5.1 Adhärenz und Bewegungshistorie

Die Bewegungshistorie der Probanden und die Adhärenz des Bewegungsprogramms korrelierten im Rahmen dieser Studie stark (0,66). Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Pinto et al., 2009) (Kuehl et al., 2016). Welche Vorteile körperliche Aktivität vor der Diagnosestellung haben kann, zeigen weitere Studien. Laut (2015) haben Personen, welche vor der Diagnosestellung inaktiv waren, ein 50 Prozent höheres Sterberisiko. Bei Tumoren des Kolons zeigte sich, dass mit jeder Stunde körperlicher Aktivität pro Woche vor Diagnose, das Risiko um drei Prozent vermindert war. Bei Personen, die mehr als sieben Stunden moderate oder intensive körperliche Aktivität pro Woche hatten, war das Risiko um 30 Prozent geringer als bei inaktiven Personen aufgrund der Tumorerkrankung zu sterben (Arem et al., 2014). Ähnliche Ergebnisse lieferte das NIH-AARP-Projekt. Hierbei wurden Personen mit hoher bzw. niedriger kardiorespiratorischer Fitness vor Diagnosestellung verglichen. Statistisch signifikante Risikoreduktion wurde sowohl bei Kolon (39 %) als auch bei Kolorektaltumoren bei einer hohen kardiorespiratorischen Fitness festgestellt (Peel et al., 2009).

10.5.2 Barrieren der Durchführung

Das Lauftraining der Probanden wurde aufgrund von unterschiedlichen Barrieren in einigen Fällen ausgesetzt oder verkürzt. Hierbei handelte es sich um die folgenden Barrieren:

- Außentemperatur
- Regen
- Schwindel
- Unwohlsein
- Schwäche
- Private Probleme
- Zeitmangel

Das Wetter, private Probleme und Zeitmangel sind bekannte Barrieren der körperlichen Aktivität, welche sowohl bei gesunden Populationen, als auch bei Patienten auftreten (Rogers et al., 2006) (Booth et al., 1997) (Courneya et al., 2002) (Heesch et al., 2000) (Ottenbacher et al., 2011). Doch auch die weiteren Barrieren wurden bereits von anderen Studien mit Tumorpatienten beschrieben (Buchan et al., 2015).

Das Wetter sowie die Außentemperatur, als nicht tumorspezifische Barrieren, spielten einen entscheidenden Faktor in Bezug auf die Durchführung der Intervention. Sowohl in den Sommermonaten, als auch im Winter wurde das Bewegungsprogramm häufig mit der Begründung, dass das Wetter es nicht möglich machte, ausgesetzt. Gerade die Monate Juli und August 2015, welche mit einer Durchschnittstemperatur von 22,3 bzw. 21,7 (Deutscher Wetterdienst) überdurchschnittlich warm waren, beeinträchtigte die Durchführung. Aber auch sehr regenreiche Monate, z.B. die Monate Januar 2015 und November 2015 mit 62,8 bzw. 65,9 Liter pro Quadratmeter, verminderten die Adhärenzrate der Durchführung. In einer Studie von Hefferon und Kollegen (2013) wurde „schlechtes Wetter“ bei 48 Prozent der nicht durchgeführten Trainingseinheiten als Begründung angegeben (Hefferon et al., 2013). (McAuley et al., 1993; Rogers et al., 2005; Trost et al., 2002). Zieht man hierbei das sozial-kognitive Prozessmodell gesundheitlichen Handelns, stellt die motivationale Phase (Intensionsbildung), aufgrund des Wissens und der daraus resultierten Ergebniserwartung, dass sie die Therapie unterstützen können, kein Problem dar. Die volitionale Phase dagegen (Realisierung gesundheitsbildenden Handelns) wird von den zuvor beschriebenen Barrieren stark beeinflusst (Schwarzer, 2004; Schwarzer et al., 2011).

Ziel zur Steigerung der Adhärenz ist daher die Barrieren, welche die Handlung beeinflussen zu minimieren. Da dies hinsichtlich der Nebenwirkungen kaum vorhersehbar ist, sind Barrieren wie das Klima und das Wetter ein möglicher Ansatzpunkt. Aufgrund dieses starken Einflusses auf die Ausübung des Lauftrainings sollten sowohl wetter-, als auch klimaneutrale Bedingungen für die Patienten gesucht werden. Beispielsweise wären klimatisierte Räume in Krankenhäusern zur Steigerung der Adhärenz sinnvoll, sodass die Bewegungseinheit unabhängig von Wetterlage und Klima durchgeführt werden kann und die Anzahl der möglichen Barrieren gemindert wird.

10.5.3 Barrieren und Adhärenz

Einzelne Studien zeigten, dass die Selbstwirksamkeit, also die Überzeugung, die genannten Barrieren der körperlichen Aktivität zu durchbrechen, mit einem höheren Level an körperlicher Fitness und einer Bewegungshistorie bei Diagnosestellung positiv korreliert und somit diese Barrieren häufiger durchbrochen werden. Daher sollte im Rahmen der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren eine sehr engmaschige Betreuung und Hilfestellung bei Patienten ohne Bewegungserfahrung erfolgen, da den Daten der Studie von Steindorf et al. (2015) zu Folge diese Personen ein 50 Prozent höheres Sterberisiko aufweisen.

10.6 Methodische Überlegungen und Studienlimitationen

Trotz der Validität und vorherigen Etablierung der Messinstrumente sind verschiedene methodische Überlegungen und potenzielle Implikationen für die Interpretation der Studienergebnisse zu berücksichtigen.

10.6.1 Studienkollektiv

Die vorliegende Studie stellt die erste Untersuchung zu körperlicher Aktivität bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren dar. Trotz der Eingrenzung des Kollektivs auf ausschließlich Patienten mit gastrointestinalen Tumoren des Stadiums III-IV mit chemotherapeutischer Behandlung, bestehen bei onkologischen Patienten immer intra- und interindividuell variierende Symptomkomplexe. Ein Chemotherapeutikum wird für jeden einzelnen Patienten am Tag der Gabe individuell erstellt. Zusätzlich wird je nach Nebenwirkung

die Therapie durch zusätzliche Medikamente ergänzt. Dennoch handelte es sich um ein homogenes Studienkollektiv hinsichtlich der Chemotherapiepläne, sodass der Platin- sowie Taxangehalt, die einen entscheidenden Einfluss auf Nebenwirkungen während der Therapie haben kaum variierten. Ein Verzögern der Chemotherapiegabe aufgrund von klinisch relevanten Blutparametern wurde versucht zu kompensieren in dem die Patienten die T1 Messung immer vor ihrem dritten Chemotherapiezyklus hatten, sodass die Dosis der Chemotherapie bis zu den jeweiligen Zeitpunkten gleich gehalten wurde.

10.6.2 Trainingstagebuch

Aufgrund der Steigerung der Adhärenzrate bezüglich der Teilnahme wurde in dieser Studie darauf verzichtet eine tägliche Dokumentation der Befindlichkeit durchzuführen und den Patienten mitgeteilt, dass sie nur an Tagen, an denen Trainingseinheiten durchgeführt werden, diese dokumentieren sowie die dazugehörigen VAS-Skalen und Befindlichkeitsampel ausfüllen sollen. Folglich sind sowohl bei der VAS-Skalenabfrage, als auch bei der Befindlichkeitsampel nur Daten an den Tagen erfasst, an denen sich die Patienten in der Lage fühlten ein Training durchzuführen. Dies lässt keine genaue Bewertung der Befindlichkeiten in Abhängigkeit der Laufeinheiten zu, da diese Dokumentation zu lückenhaft ist. In Folgestudien sollte überlegt werden, ob eine tägliche Dokumentation durchführbar ist, sodass die Befindlichkeit über den gesamten Zeitraum besser erfasst werden kann.

10.6.3 Dropout-Rate und Kontamination der Kontrolle

Beim Betrachten der Daten der Patienten, welche die Studie abbrachen, wird deutlich, dass diese einen schlechten funktionellen und körperlichen Status bei T0 aufwiesen. Vergleicht man die Datensätze der Probanden, welche die Studie über die komplette Dauer von zwölf Wochen durchführten mit Daten der Abbrecher, zeigt sich, dass letztgenannte Patienten in den funktionellen Parametern signifikant schlechter waren. Dies erschwert die Ergebnisanalyse enorm, da beim Vergleich der durchgeführten Längsschnittanalyse dieses Kollektiv herausfällt. Betrachtet man beispielsweise die Ganggeschwindigkeit der Dropout-Gruppe der Eingangserhebung, fällt auf, dass in beiden Gruppen die Teilnehmer im Mittel mit 3,1 km/h (Kontrolle) sowie 3,5 km/h (Intervention) unterhalb des Cutoffs für Gebrechlichkeit von 4,0 km/h liegen, welcher auch als starker Prädiktor für eine Abhängigkeit im Alltag steht (Vermeulen et al., 2011). Vergleicht man die Ergebnisse zusätzlich mit Daten eines entsprechenden Patientenkollektivs von Stücher

(Stuecher et al., 2016) vor Therapiebeginn, wird deutlich, dass in beiden Gruppen überdurchschnittlich gute Messwerte im Rahmen der Eingangsmessung vorlagen. Gründe hierfür können zum einen die Kontamination der Kontrollgruppe sein (Shang et al., 2012). Die Kontrollgruppe hat Kenntnisse, was in der Experimentalgruppe geschieht, und versucht die Reaktionen in der Experimentalgruppe zu antizipieren und zu imitieren. In der Folge entsteht eine Treatment-diffusion in die Kontrollgruppe (Döring et al., 2015, S. 101).

In Betrachtung der Abbruchgründe wird deutlich, dass es Unterschiede innerhalb der Gruppen gibt. Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten der Kontrollgruppe keine Intervention durchführten sondern nur zu drei Messterminen kommen musste, schieden sie, verglichen mit der Experimentalgruppe, erst mit einem schlechteren körperlichen Zustand aus. Daher liegt ein Freiwilligen-Bias vor (Döring et al., 2015, S. 527)

10.6.4 Übertragbarkeit der Resultate

Zur Gewährleistung einer möglichst hohen externen Validität wurde alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und eine onkologische Therapie im Agaplesion Markus Krankenhaus Frankfurt erhielten, die Studienteilnahme angeboten. Es kann daher von keinem Selektionseffekt ausgegangen werden. Zudem ist festzuhalten, dass es sich zum Zeitpunkt der Eingangsmessung (T0) um ein homogenes Studienkollektiv handelte.

10.7 Klinische Relevanz

Während einer Chemotherapie ist bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren und einem Rückgang des körperlichen und funktionellen Status zu erwarten. Im Rahmen der beschriebenen Studie konnten Patienten mit gastrointestinalen Tumoren durch das Absolvieren einer Laufintervention funktionelle Eigenschaften, wie die Balancefähigkeit, sowie den körperlichen Status verbessern und verschlechterte sich in keinem der Parameter. Die klinische Relevanz der Studie veranschaulichen die folgenden Ausführungen. Die Ergebnisse der durchgeführten Studie veranschaulichen eine Verbesserung des körperlichen Status zum einen durch einen Anstieg der Magermasse sowie zum anderen durch einen Anstieg der Gesamtpunktzahl des MNA-Fragebogens der Gruppe mit Bewegungsintervention. Der Erhalt der Muskulatur und ein Muskelaufbau reduziert die Toxizität der Chemotherapie auf den Körper und hat daher einen positiven Einfluss auf die Verträglichkeit einer Chemotherapie in

der Tumorthherapie (Ali et al., 2016; C. M. Prado et al., 2007). Ali et al (2016) stellte beispielsweise den positiven Einfluss eines hohen Anteils an Magermasse auf die Toxizität bei Kolonkarzinompatienten dar. Unterschritt ein Patient während einer Chemotherapie mit Oxaliplatin einen Wert von 3,09 mg Oxaliplatin/kg Magermasse war mit einer dosis-limitierenden Toxizität zu rechnen. Eine weitere Untersuchung legte dar, dass ein Muskelabbau zu Therapiebeginn, ein Prädiktor für postoperative Nebenwirkungen bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen darstellt (Ida et al., 2015).

Auch der sehr gute funktionelle Status der Teilnehmer kann klinische Relevanz haben. Bereits vor Therapiestart hat der funktionelle Status einen Einfluss auf die Wahl der Therapie. Gerade bei einer chemotherapeutischen Behandlung spielt der funktionelle Zustand des Patienten eine Rolle in der Wahl der Medikation. Des Weiteren kann durch den verbesserten funktionellen Status ein Sturzgefahr gemindert werden und dadurch Frakturen reduziert werden (Bylow et al., 2008; Pautex et al., 2008; Tofthagen et al., 2012). Demnach zeigen die Ergebnisse der Studie, dass ein Lauftraining bei fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumorpatienten die klinische Therapie positiv beeinflussen kann.

Wird der palliative Therapieansatz in die Überlegung bezüglich klinischer Relevanz mit einbezogen, wird das Potential der komplementären Bewegungstherapie noch deutlicher. Im Rahmen dieser Studie bekamen bereits 43 Prozent der Patienten eine palliative Chemotherapie. Im Vordergrund dieses nicht-kurativen Ansatzes steht die Addition möglichst vieler und lang anhaltender progressionsfreier Zeiten sowie eine möglichst optimale Reduktion der Tumormasse mit dem Ziel einer Erhöhung der Überlebenszeit und einer größtmöglichen Aufrechterhaltung der Lebensqualität (Hiddemann & Bartram, 2009). Die vorliegende Studie zeigt, dass die palliativ therapierten gastrointestinalen Tumorpatienten, demzufolge durch eine Aufrechterhaltung des funktionellen Status sowie einer Unabhängigkeit in der Alltagsbewältigung ein Patientenkollektiv darstellt, dass bei der Implementation von Bewegungsprogrammen an Krankenhäusern keineswegs ausgeschlossen werden sollte. Da palliative Chemotherapeutika meist schwächer dosiert sind und daher häufig weniger Nebenwirkungen auftreten, ist eine Durchführung der moderaten Aktivität gut durchführbar.

11 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie stellt die erste randomisiert kontrollierte Studie mit Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren und einer Intervention mit heimbasierten körperlicher Aktivität dar. Sie verdeutlicht, dass ein heimbasiertes Lauftraining mit moderater Intensität während einer chemotherapeutischen Behandlung auch für onkologischen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren durchführbar ist, obgleich vereinzelt der Wochenumfang aufgrund unterschiedlicher Barrieren nicht immer den Empfehlungen des ACSM entsprach. Dennoch wird deutlich, dass moderate körperliche Aktivität diesen Patienten während einer Chemotherapie helfen kann unabhängig im Alltag zu bleiben und gleichzeitig einen sehr guten funktionellen Status zu erhalten. Die Verbesserung des körperlichen Status bzw. der Erhalt des funktionellen Status sind wichtige Faktoren für die klinische Therapie. Doch auch aus psychosozialer Sicht sind die dargestellten Ergebnisse von hoher Bedeutung und therapiefördernd. Durch einzelne Aktivitätsphasen wird das sedentäre Verhalten unterbrochen und positive Effekte eingeleitet. Das Training der Patienten sollte jedoch individuell an den jeweiligen körperlichen und psychischen Zustand des Patienten angepasst werden, sodass es für ihn durchführbar bleibt. Um Barrieren der Durchführung abzubauen wäre die Installation klimatisierter Trainingsräume in Kliniken sinnvoll. Waren die Patienten vor ihrer Diagnosestellung körperlich aktiv, stieg die Adhärenz an die gegebene Bewegungsempfehlung. Dies bedeutet, dass gerade bewegungsunerfahrene Patienten animiert und durch Übungsleiter unterstützt werden sollten. Des Weiteren sind 150 Minuten moderate körperliche Aktivität pro Woche, welche die Empfehlungen des ACSM darstellen, für einige Patienten während einer Chemotherapie nicht oder nur mit reduziertem Umfang machbar. Im Mittel schafften die Patienten ca. zwei Stunden moderate körperliche Aktivität pro Woche durchzuführen. Die vorliegende Studie belegt jedoch, dass auch geringere Aktivitätsumfänge einen positiven Effekt mit sich bringen. Entscheidend scheint das Reduzieren der Inaktivität und das Aufrechterhalten eines aktiven Lebens zu sein, um den funktionellen und körperlichen Status zu sichern. Dies entspricht den Ergebnissen gesunderer älterer Menschen. Eine Reduktion der Inaktivität zeigte auch bei gesunden Personen eine Verminderung der Gesamtmortalität (Matthews et al., 2015). Zahlreiche Studien postulieren, dass ein besserer funktioneller Status und die Unabhängigkeit im Alltag, zusätzlich positive Effekte auf den Verlauf und die Verträglichkeit der klinischen

Tumorthherapie haben. Ob zusätzlich die Verträglichkeit und der Therapieverlauf durch Einbinden von moderater körperlicher Aktivität als komplementäre Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren verbessert wird, sollte in klinischen Folgestudien explizit betrachtet und bewertet werden. Die vorliegende Studie gibt jedoch bereits erste Hinweise für diese Hypothese.

12 Zusammenfassung

Die positiven Effekte körperliche Aktivität als komplementäre Therapie in der Onkologie wurden in den letzten Jahren in zahlreichen Studien aufgezeigt. Hierbei zeigte sich ein Anstieg der körperlichen Fitness und Muskelmasse, eine Steigerung der Lebensqualität, eine Reduktion der Erschöpfung (Fatigue-Syndrom), aber auch eine verbesserte Therapieverträglichkeit sowie einer Rezidiv-Prophylaxe (Backman et al., 2014; Meyerhardt et al., 2006; Segal et al., 2001). Daraufhin wurden Empfehlungen für körperliche Aktivität im Rahmen der onkologischen Therapie ausgesprochen, welche 150 Minuten moderate körperliche Aktivität pro Woche umfassen. Diese Empfehlungen basieren hauptsächlich auf entitätsunspezifische Studienkollektive bzw. zum Großteil Mamma- oder Prostatakarzinompatienten. Außerdem wurden meist Tumorstadium I und II ausgewählt. Eine Vielzahl an Studien verdeutlichen jedoch, dass gerade Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien mit zahlreichen therapie- sowie tumorbedingten Nebenwirkungen zu kämpfen haben und dadurch ein stärkerer Abbau der körperlichen Fitness, der Muskulatur, aber auch der funktionellen Eigenschaften vorzufinden ist. Hierbei stellen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren ein stark belastetes Kollektiv dar, da 80 Prozent dieser Patienten eine Tumorkachexie erleiden. Zusätzliche wurde in einer Querschnittsuntersuchung aufgezeigt, dass Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren bereits vor Therapiestart einen deutlich verminderten körperlichen und funktionellen Status im Vergleich zu Mammakarzinom-Patientinnen und gesunden, gleichaltrigen Menschen aufweisen (Stuecher et al., 2016). Daher wurde in der vorliegenden randomisiert kontrollierten Untersuchung erstmals ein heimbasiertes Training ohne Supervision zur Steigerung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren durchgeführt und dieses mit einer leitliniengetreuen onkologischen Therapie ohne komplementäre Bewegungstherapie verglichen. Dabei wurden der körperliche und funktionelle Status sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens verglichen.

Zweiundvierzig Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren (UICC \geq III, $67,1 \pm 6,8$ Jahre, 45,2 % weiblich) wurden vor ihrer geplanten first-line Chemotherapie in die zweiarmige randomisiert kontrollierte Studie eingeschlossen. Eine der Gruppen (I) erhielt, entsprechend der ACSM-Guidelines für onkologische Patienten, die Vorgabe ein wöchentliches Laufprogramm mit einem Umfang von 150 Minuten moderater Intensität pro

Woche. Sollten die Probanden nicht in der Lage sein, diesen wöchentlichen Umfang an Bewegung zu absolvieren, wurde das Training gemäß eines Modells von Jones (2010) angepasst. Das Training war heimbasiert und wurde ohne Betreuung durchgeführt. Die zweite Gruppe diente als Kontrollgruppe (K) und erhielt am Ende der Studiendauer entsprechende Empfehlungen. Die Interventionsdurchführung wurde mittels Trainingstagebuch und Pedometer begleitet. Vor Beginn (T0), nach zwei Chemotherapiezyklen (T1) sowie nach zwölf Wochen (T2) wurde der funktionelle und körperliche Status sowie die Alltagsbewältigung der Patienten erfasst. Hierbei wurde die maximale isometrische Bein- und Handkraft, die posturale Stabilität, die Ganggeschwindigkeit sowie die Short Physical Performance Battery (SPPB) gemessen und stellten den funktionellen Status dar. Der körperliche Status wurde mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) und dem Mini Nutritional Assessment (MNA) analysiert. Zur Bewertung der Alltagsbewältigung diente der instrumental Activity of Daily Living (iADL)-Fragebogen.

Bei einer Dropoutrate von 30 Prozent konnten 28 (K: 15; I: 13) Patienten die Studie komplett durchlaufen. Die mittlere Adhärenzrate lag bei 81,3 Prozent. Im Untersuchungszeitraum konnten die folgenden sign. Veränderungen ($p < 0,05$) der einzelnen Parameter gezeigt werden. Die Handkraft veränderte sich in den beiden Gruppen von T0-T1 unterschiedlich (K: -0,01, I: 0,02 kg/kg/KG). Bei der posturale Stabilität ($COP_{Länge}$) konnte sowohl ein Gruppeneffekt, als auch ein Zeiteffekt nachgewiesen werden. Die Interventionsgruppe verbesserte sich im Zeitraum T0-T1 (-71,47mm) sowie im Gesamtzeitraum T0-T2 (-74,13 mm), wohingegen die Kontrollgruppe sich im Gesamtzeitraum T0-T2 (+72,83) verschlechterte. Die Gruppen unterschieden sich daher sowohl in den Zeiträumen T0-T1 ((K)+38,61; (I)-71,47 mm) sowie T0-T2 ((K)+72,83; (I) -74,13mm). Bezüglich des körperlichen Status konnte sich die Interventionsgruppe von T1-T2 (+4,03 kg) sowie von T0-T2 (+4,04 kg) verbessern, sodass sich die Gruppen zwischen den Zeitpunkten T1-T2 ((K) -0,49; (I)+4,03 kg) und T0-T2 ((K) 0,19; 4,04 kg) unterschieden. Der iADL-Fragebogen erbrachte eine Verbesserung der Interventionsgruppe im Gesamtzeitraum T0-T2 (+0,12), daraus resultierte ein zusätzlicher Gruppenunterschied in diesem Zeitraum ((K) -0,89; (I) +0,12). Der Ernährungszustand zeigte auch einen unterschiedlichen Verlauf der beiden Gruppen. Zwischen T1-T2 ((K) -0,59; + 1,74) sowie T0-T2 ((K) -0,55; (I) +2,39) unterschieden sich die Gruppen.

Ogleich es für einige Patienten schwierig war die Laufintervention gemäß den Empfehlungen durchzuführen, weisen die Teilnehmer der Interventionsgruppe sowohl in den Parametern des

körperlichen, als auch des funktionellen Status Verbesserungen auf. Demnach scheint ein durchschnittlicher Umfang von ca. zwei Stunden moderater körperlicher Aktivität während einer Tumortherapie ausreichend zu sein. Es veranschaulicht, dass eine komplementäre Bewegungstherapie in der onkologischen Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren sinnvoll ist und sowohl einen Benefit in der Körperzusammensetzung, als auch der funktionellen Eigenschaften aufweist, Dies hat wiederum einen positiven Einfluss auf die Alltagsbewältigung. Da jedoch einige Barrieren das Laufprogramm einzelner Patienten oftmals einschränkten oder bei einzelnen Patienten gar zum Laufabbruch führten, sollte versucht werden diese Barrieren zu mindern. Hierbei sind vor allem klima- und wetterbedingte Barrieren ein möglicher Ansatzpunkt, da nebenwirkungsbedingte Barrieren kaum vorhersehbar sind. Dennoch sollten die Patienten auch nach nebenwirkungsbedingten Laufpausen motiviert werden, das Programm weiterzuführen. Diese Studie gibt zudem erste Hinweise, dass durch eine komplementäre Bewegungstherapie mit moderater körperlicher Aktivität die Toxizität der Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren vermindert werden kann. Da der klinische Benefit, welcher in einigen Studien anderer Tumorentitäten postuliert wurde, in dieser Untersuchung jedoch nicht beurteilt wurde, wäre dies ein möglicher Ansatzpunkt für Folgestudien.

13 Literaturverzeichnis

- Aaldriks, A. A., Van Der Geest, L. G., Giltay, E. J., Le Cessie, S., Portielje, J. E., Tanis, B. C., et al. (2013). Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*, 4 (3), S. 218-226.
- Aapro, M., Arends, J., Bozzetti, F., Fearon, K., Grunberg, S. M., Herrstedt, J., et al. (2014). Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol*, 25 (8), S. 1492-1499.
- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et al. (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. *J Natl Cancer Inst*, 85 (5), S. 365-376.
- Alexander, S., Stone, P., White, S., Andrews, P., Nussey, S., & Bano, G. (2010). Evaluation of central serotonin sensitivity in breast cancer survivors with cancer-related fatigue syndrome. *J Pain Symptom Manage*, 40 (6), S. 892-898.
- Ali, R., Baracos, V. E., Sawyer, M. B., Bianchi, L., Roberts, S., Assenat, E., et al. (2016). Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Med*, 5 (4), S. 607-616.
- Ancoli-Israel, S., Moore, P. J., & Jones, V. (2001). The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 10 (4), S. 245-255.
- Andreyev, H. J., Norman, A. R., Oates, J., & Cunningham, D. (1998). Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*, 34 (4), S. 503-509.
- Araujo, P. B., Cheng, S., Mete, O., Serra, S., Morin, E., Asa, S. L., et al. (2013). Evaluation of the WHO 2010 grading and AJCC/UICC staging systems in prognostic behavior of intestinal neuroendocrine tumors. *PLoS One*, 8 (4), S. e61538.
- Arem, H., Moore, S. C., Park, Y., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A., Leitzmann, M., et al. (2014). Physical activity and cancer-specific mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Int J Cancer*, 135 (2), S. 423-431.
- Armstrong, T., Almadrones, L., & Gilbert, M. R. (2005). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum*, 32 (2), S. 305-311.
- Arrieta, O., Michel Ortega, R. M., Villanueva-Rodriguez, G., Serna-Thome, M. G., Flores-Estrada, D., Diaz-Romero, C., et al. (2010). Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*, 10, S. 50.
- Avlund, K., Schroll, M., Davidsen, M., Løvborg, B., & Rantanen, T. (1994). Maximal isometric muscle strength and functional ability in daily activities among 75-year-old men and women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 4 (1), S. 32-40.

- Backman, M., Wengstrom, Y., Johansson, B., Skoldengen, I., Borjesson, S., Tarnbro, S., et al. (2014). A randomized pilot study with daily walking during adjuvant chemotherapy for patients with breast and colorectal cancer. *Acta Oncol*, 53 (4), S. 510-520.
- Balducci, S., Iacobellis, G., Parisi, L., Di Biase, N., Calandriello, E., Leonetti, F., et al. (2006). Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*, 20 (4), S. 216-223.
- Bender, R., & Lange, S. (2001). Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol*, 54 (4), S. 343-349.
- Berger, A. M., Wielgus, K., Hertzog, M., Fischer, P., & Farr, L. (2009). Patterns of circadian activity rhythms and their relationships with fatigue and anxiety/depression in women treated with breast cancer adjuvant chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 18 (1), S. 105-114.
- Bergouignan, A., Rudwill, F., Simon, C., & Blanc, S. (2011). Physical inactivity as the culprit of metabolic inflexibility: evidence from bed-rest studies. *J Appl Physiol (1985)*, 111 (4), S. 1201-1210.
- Bloem, B. R., Boers, I., Cramer, M., Westendorp, R. G., & Gerschlager, W. (2001). Falls in the elderly. I. Identification of risk factors. *Wien Klin Wochenschr*, 113 (10), S. 352-362.
- Bohannon, R. W., & Williams Andrews, A. (2011). Normal walking speed: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*, 97 (3), S. 182-189.
- Booth, M. L., Bauman, A., Owen, N., & Gore, C. J. (1997). Physical activity preferences, preferred sources of assistance, and perceived barriers to increased activity among physically inactive Australians. *Prev Med*, 26 (1), S. 131-137.
- Borg, G. (1998). *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. Human Kinetics.
- Bothwell, L. E., Greene, J. A., Podolsky, S. H., & Jones, D. S. (2016). Assessing the Gold Standard — Lessons from the History of RCTs. *New England Journal of Medicine*, 374 (22), S. 2175-2181.
- Bower, J. E. (2007). Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun*, 21 (7), S. 863-871.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Arevalo, J. M., & Cole, S. W. (2011). Fatigue and gene expression in human leukocytes: increased NF-kappaB and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Brain Behav Immun*, 25 (1), S. 147-150.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Kwan, L., Breen, E. C., & Cole, S. W. (2011). Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol*, 29 (26), S. 3517-3522.
- Broom, D. R., Batterham, R. L., King, J. A., & Stensel, D. J. (2009). Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296 (1), S. R29-35.
- Brown, J. C., Harhay, M. O., & Harhay, M. N. (2015). Physical function as a prognostic biomarker among cancer survivors. *Br J Cancer*, 112 (1), S. 194-198.

- Brown, L. F., & Kroenke, K. (2009). Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics*, 50 (5), S. 440-447.
- Brown, L. F., Kroenke, K., Theobald, D. E., & Wu, J. (2011). Comparison of SF-36 vitality scale and Fatigue Symptom Inventory in assessing cancer-related fatigue. *Support Care Cancer*, 19 (8), S. 1255-1259.
- Bruera, E. (1998). Pharmacological treatment of cachexia: any progress? *Support Care Cancer*, 6 (2), S. 109-113.
- Buchan, J., Janda, M., Box, R., Rogers, L., & Hayes, S. (2015). Exercise barriers self-efficacy: development and validation of a subscale for individuals with cancer-related lymphedema. *Health and Quality of Life Outcomes*, 13 (1), S. 1-8.
- Bulat, T., Hart-Hughes, S., Ahmed, S., Quigley, P., Palacios, P., Werner, D. C., et al. (2007). Effect of a group-based exercise program on balance in elderly. *Clin Interv Aging*, 2 (4), S. 655-660.
- Burns, B. V., & Shotton, J. C. (1998). Vocal fold palsy following vinca alkaloid treatment. *J Laryngol Otol*, 112 (5), S. 485-487.
- Bylow, K., Dale, W., Mustian, K., Stadler, W. M., Rodin, M., Hall, W., et al. (2008). Falls and physical performance deficits in older patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Urology*, 72 (2), S. 422-427.
- Castro, C. M., & King, A. C. (2002). Telephone-assisted counseling for physical activity. *Exerc Sport Sci Rev*, 30 (2), S. 64-68.
- Cesari, M., Cerullo, F., Zamboni, V., Di Palma, R., Scambia, G., Balducci, L., et al. (2013). Functional status and mortality in older women with gynecological cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68 (9), S. 1129-1133.
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Penninx, B. W., et al. (2009). Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*, 57 (2), S. 251-259.
- Cheng, K. K., & Lee, D. T. (2011). Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 78 (2), S. 127-137.
- Christensen, J. F., Jones, L. W., Andersen, J. L., Dugaard, G., Rorth, M., & Hojman, P. (2014). Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol*, 25 (5), S. 947-958.
- Clauser, S. B., & Bierman, A. S. (2003). Significance of functional status data for payment and quality. *Health Care Financ Rev*, 24 (3), S. 1-12.
- Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouche, O., Guimbaud, R., Becouarn, Y., et al. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 364 (19), S. 1817-1825.
- Courneya, K. S., Friedenreich, C. M., Sela, R. A., Quinney, H. A., & Rhodes, R. E. (2002). Correlates of adherence and contamination in a randomized controlled trial of exercise in cancer survivors: an application of the theory of planned behavior and the five factor model of personality. *Ann Behav Med*, 24 (4), S. 257-268.

- Curtis, E. B., & Walsh, T. D. (1993). Prescribing practices of a palliative care service. *J Pain Symptom Manage*, 8 (5), S. 312-316.
- Data-Input. (2011). Data-Input. Zugriff am: 13.02.2016 Abgerufen unter: http://www.data-input.de/media/pdf-deutsch/Kompendium_III_Ausgabe_2009.pdf
- Deangelis, L. M., Gnecco, C., Taylor, L., & Warrell, R. P., Jr. (1991). Evolution of neuropathy and myopathy during intensive vincristine/corticosteroid chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, 67 (9), S. 2241-2246.
- Dellinger, A. M., & Stevens, J. A. (2006). The injury problem among older adults: Mortality, morbidity and costs. *Journal of Safety Research*, 37 (5), S. 519-522.
- Demark-Wahnefried, W., Peterson, B., McBride, C., Lipkus, I., & Clipp, E. (2000). Current health behaviors and readiness to pursue life-style changes among men and women diagnosed with early stage prostate and breast carcinomas. *Cancer*, 88 (3), S. 674-684.
- Donohoe, C. L., Ryan, A. M., & Reynolds, J. V. (2011). Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract*, 2011, S. 601434.
- Döring, N., Bortz, J., Pöschl, S., Werner, C. S., Schermelleh-Engel, K., Gerhard, C., et al. (2015). *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. Springer Berlin Heidelberg.
- Dunstan, D. W., Barr, E. L., Healy, G. N., Salmon, J., Shaw, J. E., Balkau, B., et al. (2010). Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*, 121 (3), S. 384-391.
- Faude, O., Donath, L., Roth, R., Fricker, L., & Zahner, L. (2012). Reliability of gait parameters during treadmill walking in community-dwelling healthy seniors. *Gait Posture*, 36 (3), S. 444-448.
- Fayers, P., & Bottomley, A. (2002). Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer*, 38 (4), S. S125-133.
- Fayers, P. M., & Machin, D. (2016). *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-reported Outcomes*. Wiley.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., et al. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 12 (5), S. 489-495.
- Fearon, K. C. (2008). Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*, 44 (8), S. 1124-1132.
- Fearon, K. C. (2011). Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N Engl J Med*, 365 (6), S. 565-567.
- Fearon, K. C., Glass, D. J., & Guttridge, D. C. (2012). Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*, 16 (2), S. 153-166.
- Ferrer, R. A., Huedo-Medina, T. B., Johnson, B. T., Ryan, S., & Pescatello, L. S. (2011). Exercise interventions for cancer survivors: a meta-analysis of quality of life outcomes. *Ann Behav Med*, 41 (1), S. 32-47.

- Ferrioli, E., Skipworth, R. J., Hendry, P., Scott, A., Stensteth, J., Dahele, M., et al. (2012). Physical activity monitoring: a responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? *J Pain Symptom Manage*, 43 (6), S. 1025-1035.
- Fong, D. Y., Ho, J. W., Hui, B. P., Lee, A. M., Macfarlane, D. J., Leung, S. S., et al. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 344, S. e70.
- Freedson, P. S., Melanson, E., & Sirard, J. (1998). Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*, 30 (5), S. 777-781.
- Fujita, T., Nakamura, S., Ohue, M., Fujii, Y., Miyauchi, A., Takagi, Y., et al. (2005). Effect of age on body sway assessed by computerized posturography. *J Bone Miner Metab*, 23 (2), S. 152-156.
- Gamelin, E., Gamelin, L., Bossi, L., & Quasthoff, S. (2002). Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol*, 29 (5 Suppl 15), S. 21-33.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., et al. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43 (7), S. 1334-1359.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., et al. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43 (7), S. 1334-1359.
- George, S. M., Alfano, C. M., Wilder Smith, A., Irwin, M. L., Mctiernan, A., Bernstein, L., et al. (2013). Sedentary behavior, health-related quality of life, and fatigue among breast cancer survivors. *J Phys Act Health*, 10 (3), S. 350-358.
- Gerritsen, J. K., & Vincent, A. J. (2016). Exercise improves quality of life in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*, 50 (13), S. 796-803.
- Gewandter, J. S., Dale, W., Magnuson, A., Pandya, C., Heckler, C. E., Lemelman, T., et al. (2015). Associations between a patient-reported outcome (PRO) measure of sarcopenia and falls, functional status, and physical performance in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*, 6 (6), S. 433-441.
- Gibbs, B. B., Hergenroeder, A. L., Katzmarzyk, P. T., Lee, I. M., & Jakicic, J. M. (2015). Definition, measurement, and health risks associated with sedentary behavior. *Med Sci Sports Exerc*, 47 (6), S. 1295-1300.
- Gioulbasanis, I., Georgoulas, P., Vlachostergios, P. J., Baracos, V., Ghosh, S., Giannousi, Z., et al. (2011). Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer*, 74 (3), S. 516-520.

- Gioulbasanis, I., Martin, L., Baracos, V. E., Thezenas, S., Koinis, F., & Senesse, P. (2015). Nutritional assessment in overweight and obese patients with metastatic cancer: does it make sense? *Ann Oncol*, 26 (1), S. 217-221.
- Glimelius, B., Ekstrom, K., Hoffman, K., Graf, W., Sjoden, P. O., Haglund, U., et al. (1997). Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 8 (2), S. 163-168.
- Goodridge, D., & Marr, H. (2002). Factors associated with falls in an inpatient palliative care unit: an exploratory study. *Int J Palliat Nurs*, 8 (11), S. 548-556.
- Gotay, C. C., Kawamoto, C. T., Bottomley, A., & Efficace, F. (2008). The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*, 26 (8), S. 1355-1363.
- Götz-Neumann, K. (2006). *Gehen verstehen: Ganganalyse in der Physiotherapie ; 18 Tabellen*. Thieme.
- Graf, C., & Hartford Institute for Geriatric, N. (2008). The Lawton instrumental activities of daily living (IADL) scale. *Medsurg Nurs*, 17 (5), S. 343-344.
- Grande, G. E., Farquhar, M. C., Barclay, S. I., & Todd, C. J. (2009). Quality of life measures (EORTC QLQ-C30 and SF-36) as predictors of survival in palliative colorectal and lung cancer patients. *Palliat Support Care*, 7 (3), S. 289-297.
- Gschwind, Y. J., Kressig, R. W., Lacroix, A., Muehlbauer, T., Pfenninger, B., & Granacher, U. (2013). A best practice fall prevention exercise program to improve balance, strength / power, and psychosocial health in older adults: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*, 13, S. 105.
- Guigoz, Y., Vellas, B., & Garry, P. J. (1996). Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev*, 54 (1 Pt 2), S. S59-65.
- Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Salive, M. E., & Wallace, R. B. (1995). Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*, 332 (9), S. 556-561.
- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., et al. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*, 49 (2), S. M85-94.
- Hagstromer, M., Oja, P., & Sjostrom, M. (2007). Physical activity and inactivity in an adult population assessed by accelerometry. *Med Sci Sports Exerc*, 39 (9), S. 1502-1508.
- Hamburg, N. M., McMackin, C. J., Huang, A. L., Shenouda, S. M., Widlansky, M. E., Schulz, E., et al. (2007). Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27 (12), S. 2650-2656.
- Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., et al. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 39 (8), S. 1423-1434.

- Healy, G. N., Matthews, C. E., Dunstan, D. W., Winkler, E. A., & Owen, N. (2011). Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. *Eur Heart J*, 32 (5), S. 590-597.
- Heesch, K. C., Brown, D. R., & Blanton, C. J. (2000). Perceived barriers to exercise and stage of exercise adoption in older women of different racial/ethnic groups. *Women Health*, 30 (4), S. 61-76.
- Hefferon, K., Murphy, H., Mcleod, J., Mutrie, N., & Campbell, A. (2013). Understanding barriers to exercise implementation 5-year post-breast cancer diagnosis: a large-scale qualitative study. *Health Educ Res*, 28 (5), S. 843-856.
- Hennerici, M. G., & Bätzner, H. (2000). *Gangstörungen: Grundlagen und computergestützte Ganganalyse*. Springer Berlin Heidelberg.
- Hiddemann, W., & Bartram, C. R. (2009). *Die Onkologie*. Springer.
- Hoff, P. M., Ansari, R., Batist, G., Cox, J., Kocha, W., Kuperminc, M., et al. (2001). Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 19 (8), S. 2282-2292.
- Hojan, K. (2012). Gait and balance disorders in cancer patients. *Pol Orthop Traumatol*, 77, S. 73-76.
- Holley, S. (2000). Cancer-related fatigue. Suffering a different fatigue. *Cancer Pract*, 8 (2), S. 87-95.
- Hopkins, W. G. (2000). Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med*, 30 (1), S. 1-15.
- Hoppe, S., Rainfray, M., Fonck, M., Hoppenreys, L., Blanc, J. F., Ceccaldi, J., et al. (2013). Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*, 31 (31), S. 3877-3882.
- Horak, F. B., Dimitrova, D., & Nutt, J. G. (2005). Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 193 (2), S. 504-521.
- Huang, M. H., Lytle, T., Miller, K. A., Smith, K., & Fredrickson, K. (2014). History of falls, balance performance, and quality of life in older cancer survivors. *Gait Posture*, 40 (3), S. 451-456.
- Hui, D., Bansal, S., Morgado, M., Dev, R., Chisholm, G., & Bruera, E. (2014). Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. *Cancer*, 120 (14), S. 2207-2214.
- Ida, S., Watanabe, M., Yoshida, N., Baba, Y., Umezaki, N., Harada, K., et al. (2015). Sarcopenia is a Predictor of Postoperative Respiratory Complications in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 22 (13), S. 4432-4437.
- Inman, V. T., Ralston, H. J., Todd, F., & Lieberman, J. C. (1981). *Human walking*. Williams & Wilkins.
- Inoue, A., Yamada, Y., Matsumura, Y., Shimada, Y., Muro, K., Gotoh, M., et al. (2003). Randomized study of dexamethasone treatment for delayed emesis, anorexia and fatigue induced by irinotecan. *Support Care Cancer*, 11 (8), S. 528-532.

- Inui, A. (2002). Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*, 52 (2), S. 72-91.
- Irwin, M. L., Crumley, D., Mctiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, R., Gilliland, F. D., et al. (2003). Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer*, 97 (7), S. 1746-1757.
- Jackson, A. S., Pollock, M. L., Graves, J. E., & Mahar, M. T. (1988). Reliability and validity of bioelectrical impedance in determining body composition. *J Appl Physiol* (1985), 64 (2), S. 529-534.
- Jager, A., Sleijfer, S., & Van Der Rijt, C. C. (2008). The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer*, 44 (2), S. 175-181.
- Jahn, K. (2012). [Gait disorders in the elderly: prospects for a symptomatic therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 80 (5), S. 260-266.
- Jones, L. W., & Alfano, C. M. (2013). Exercise-oncology research: past, present, and future. *Acta Oncol*, 52 (2), S. 195-215.
- Jones, L. W., & Courneya, K. S. (2002). Exercise discussions during cancer treatment consultations. *Cancer Pract*, 10 (2), S. 66-74.
- Jones, L. W., Eves, N. D., Haykowsky, M., Freedland, S. J., & Mackey, J. R. (2009). Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol*, 10 (6), S. 598-605.
- Jones, L. W., Eves, N. D., & Peppercorn, J. (2010). Pre-exercise screening and prescription guidelines for cancer patients. *Lancet Oncol*, 11 (10), S. 914-916.
- Jones, L. W., Liang, Y., Pituskin, E. N., Battaglini, C. L., Scott, J. M., Hornsby, W. E., et al. (2011). Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist*, 16 (1), S. 112-120.
- Jones, L. W., Pituskin, E., & Battaglini, C. L. (2012). Exercise Training in Oncology: Systematic Review and Clinical Practice Recommendations. *The Health & Fitness Journal of Canada*, 5 (1), S. 17.
- Judge, J. O., Davis, R. B., 3rd, & Ounpuu, S. (1996). Step length reductions in advanced age: the role of ankle and hip kinetics. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 51 (6), S. M303-312.
- Kamath, J., Yarbrough, G. G., Prange, A. J., Jr., & Winokur, A. (2009a). The thyrotropin-releasing hormone (TRH)-immune system homeostatic hypothesis. *Pharmacol Ther*, 121 (1), S. 20-28.
- Kamath, J., Yarbrough, G. G., Prange, A. J., Jr., & Winokur, A. (2009b). Thyrotropin-releasing hormone can relieve cancer-related fatigue: hypothesis and preliminary observations. *J Int Med Res*, 37 (4), S. 1152-1157.
- Kangas, M., Bovbjerg, D. H., & Montgomery, G. H. (2008). Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull*, 134 (5), S. 700-741.
- Kenzik, K. M., Ganz, P. A., Martin, M. Y., Petersen, L., Hays, R. D., Arora, N., et al. (2015). How much do cancer-related symptoms contribute to health-related quality of life in

- lung and colorectal cancer patients? A report from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) Consortium. *Cancer*, 121 (16), S. 2831-2839.
- Kettaneh, A., Heude, B., Lommez, A., Borys, J. M., Ducimetiere, P., & Charles, M. A. (2005). Reliability of bioimpedance analysis compared with other adiposity measurements in children: the FLVS II Study. *Diabetes Metab*, 31 (6), S. 534-541.
- Kilduff, L. P., Lewis, S., Kingsley, M. I., Owen, N. J., & Dietzig, R. E. (2007). Reliability and detecting change following short-term creatine supplementation: comparison of two-component body composition methods. *J Strength Cond Res*, 21 (2), S. 378-384.
- Kim, M. J., Yabushita, N., Kim, M. K., Matsuo, T., Okuno, J., & Tanaka, K. (2010). Alternative items for identifying hierarchical levels of physical disability by using physical performance tests in women aged 75 years and older. *Geriatr Gerontol Int*, 10 (4), S. 302-310.
- Kim, R. B., Phillips, A., Herrick, K., Helou, M., Rafie, C., Anscher, M. S., et al. (2013). Physical activity and sedentary behavior of cancer survivors and non-cancer individuals: results from a national survey. *PLoS One*, 8 (3), S. e57598.
- Kluding, P. M., Pasnoor, M., Singh, R., D'silva, L. J., Yoo, M., Billinger, S. A., et al. (2015). Safety of aerobic exercise in people with diabetic peripheral neuropathy: single-group clinical trial. *Phys Ther*, 95 (2), S. 223-234.
- Knobel, H., Loge, J. H., Brenne, E., Fayers, P., Hjermstad, M. J., & Kaasa, S. (2003). The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliat Med*, 17 (8), S. 664-672.
- Koroukian, S. M., Xu, F., Bakaki, P. M., Diaz-Insua, M., Towe, T. P., & Owusu, C. (2010). Comorbidities, functional limitations, and geriatric syndromes in relation to treatment and survival patterns among elders with colorectal cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65 (3), S. 322-329.
- Krebsregisterdaten, Z. F. (2016). Krebsregisterdatenbank. Zugriff am: 04.10.2016 Abgerufen unter:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=04977BCFE422750D82B4DD5EEE051A93.2_cid390
- Kruijssen-Jaarsma, M., Revesz, D., Bierings, M. B., Buffart, L. M., & Takken, T. (2013). Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*, 19, S. 120-143.
- Kruse, R. L., Lemaster, J. W., & Madsen, R. W. (2010). Fall and balance outcomes after an intervention to promote leg strength, balance, and walking in people with diabetic peripheral neuropathy: "feet first" randomized controlled trial. *Phys Ther*, 90 (11), S. 1568-1579.
- Kuehl, R., Schmidt, M. E., Dreger, P., Steindorf, K., Bohus, M., & Wiskemann, J. (2016). Determinants of exercise adherence and contamination in a randomized controlled trial in cancer patients during and after allogeneic HCT. *Support Care Cancer*, S.

- Kuhnt, S., Ehrensperger, C., Singer, S., Hofmeister, D., Papsdorf, K., Weis, J., et al. (2011). Predictors of tumor-associated fatigue. *Psychotherapeut*, 56 (3), S. 216-223.
- Kuhnt, S., Ernst, J., Singer, S., Ruffer, J. U., Kortmann, R. D., Stolzenburg, J. U., et al. (2009). Fatigue in cancer survivors--prevalence and correlates. *Onkologie*, 32 (6), S. 312-317.
- Kurniali, P. C., Hrinchenko, B., & Al-Janadi, A. (2014). Management of locally advanced and metastatic colon cancer in elderly patients. *World J Gastroenterol*, 20 (8), S. 1910-1922.
- Kutac, P. (2015). Inter-daily variability in body composition among young men. *J Physiol Anthropol*, 34, S. 32.
- Kwan, M. L., Sternfeld, B., Ergas, I. J., Timperi, A. W., Roh, J. M., Hong, C. C., et al. (2012). Change in physical activity during active treatment in a prospective study of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*, 131 (2), S. 679-690.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9 (3), S. 179-186.
- Lee, J., Dodd, M. J., Dibble, S. L., & Abrams, D. I. (2008). Nausea at the end of adjuvant cancer treatment in relation to exercise during treatment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*, 35 (5), S. 830-835.
- Lipton, R. B., Apfel, S. C., Dutcher, J. P., Rosenberg, R., Kaplan, J., Berger, A., et al. (1989). Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. *Neurology*, 39 (3), S. 368-373.
- Littman, A. J., Tang, M. T., & Rossing, M. A. (2010). Longitudinal study of recreational physical activity in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 4 (2), S. 119-127.
- Lorite, M. J., Cariuk, P., & Tisdale, M. J. (1997). Induction of muscle protein degradation by a tumour factor. *Br J Cancer*, 76 (8), S. 1035-1040.
- Lucia, S., Esposito, M., Rossi Fanelli, F., & Muscaritoli, M. (2012). Cancer cachexia: from molecular mechanisms to patient's care. *Crit Rev Oncog*, 17 (3), S. 315-321.
- Lynch, B. M. (2010). Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literature and proposed biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19 (11), S. 2691-2709.
- Lynch, B. M., Cerin, E., Owen, N., Hawkes, A. L., & Aitken, J. F. (2008). Prospective relationships of physical activity with quality of life among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol*, 26 (27), S. 4480-4487.
- Lynch, B. M., Dunstan, D. W., Vallance, J. K., & Owen, N. (2013). Don't take cancer sitting down: a new survivorship research agenda. *Cancer*, 119 (11), S. 1928-1935.
- Macgilchrist, C., Paul, L., Ellis, B. M., Howe, T. E., Kennon, B., & Godwin, J. (2010). Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med*, 27 (2), S. 162-168.
- Macvicar, M. G., Winningham, M. L., & Nickel, J. L. (1989). Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs Res*, 38 (6), S. 348-351.
- Maki, B. E., & Mcilroy, W. E. (2006). Control of rapid limb movements for balance recovery: age-related changes and implications for fall prevention. *Age Ageing*, 35 Suppl 2, S. ii12-ii18.

- Martin, L., Birdsell, L., Macdonald, N., Reiman, T., Clandinin, M. T., Mccargar, L. J., et al. (2013). Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*, *31* (12), S. 1539-1547.
- Mathiowetz, V., Kashman, N., Volland, G., Weber, K., Dowe, M., & Rogers, S. (1985). Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil*, *66* (2), S. 69-74.
- Mathiowetz, V., Weber, K., Volland, G., & Kashman, N. (1984). Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am*, *9* (2), S. 222-226.
- Matthews, C. E., Moore, S. C., Sampson, J., Blair, A., Xiao, Q., Keadle, S. K., et al. (2015). Mortality Benefits for Replacing Sitting Time with Different Physical Activities. *Med Sci Sports Exerc*, *47* (9), S. 1833-1840.
- Mattox, T. W. (2005). Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract*, *20* (4), S. 400-410.
- Mcauley, E., Lox, C., & Duncan, T. E. (1993). Long-term maintenance of exercise, self-efficacy, and physiological change in older adults. *J Gerontol*, *48* (4), S. P218-224.
- Mccarthy, N. (2014). Cachexia: running on empty. *Nat Rev Cancer*, *14* (9), S. 576.
- Mcneely, M. L., & Courneya, K. S. (2010). Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, *8* (8), S. 945-953.
- Meyerhardt, J. A., Giovannucci, E. L., Holmes, M. D., Chan, A. T., Chan, J. A., Colditz, G. A., et al. (2006). Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*, *24* (22), S. 3527-3534.
- Millan-Calenti, J. C., Tubio, J., Pita-Fernandez, S., Gonzalez-Abraldes, I., Lorenzo, T., Fernandez-Arruty, T., et al. (2010). Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Arch Gerontol Geriatr*, *50* (3), S. 306-310.
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C., et al. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*, *8*, S. CD007566.
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, *8*, S. CD008465.
- Mock, V., Pickett, M., Ropka, M. E., Lin, E. M., Stewart, K. J., Rhodes, V. A., et al. (2001). Fatigue and Quality of Life Outcomes of Exercise During Cancer Treatment. *Cancer Practice*, *9* (3), S. 119-127.
- Montazeri, A. (2009). *Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008*. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:102. doi:10.1186/1477-7525-7-102.
- Mortimer, J. E., Barsevick, A. M., Bennett, C. L., Berger, A. M., Cleeland, C., Devader, S. R., et al. (2010). Studying cancer-related fatigue: report of the NCCN scientific research committee. *J Natl Compr Canc Netw*, *8* (12), S. 1331-1339.
- Müller, C., Winter, C., & Rosenbaum, D. (2010). *Aktuelle objektive Messverfahren zur Erfassung körperlicher Aktivität im Vergleich zu subjektiven Erhebungsmethoden*.

- Murad, A. M., Santiago, F. F., Petroianu, A., Rocha, P. R., Rodrigues, M. A., & Rausch, M. (1993). Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*, 72 (1), S. 37-41.
- Muscaritoli, M., Bossola, M., Aversa, Z., Bellantone, R., & Rossi Fanelli, F. (2006). Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem. *European Journal of Cancer*, 42 (1), S. 31-41.
- Muscaritoli, M., Molino, A., Lucia, S., & Rossi Fanelli, F. (2015). Cachexia: a preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. *Crit Rev Oncol Hematol*, 94 (2), S. 251-259.
- Mystakidou, K., Parpa, E., Tsilika, E., Panagiotou, I., Roumeliotou, A., Symeonidi, M., et al. (2013). Evaluation of instrumental activities of daily living in Greek patients with advanced cancer. *Int J Rehabil Res*, 36 (1), S. 75-80.
- Ng, A. V. (2010). The underrecognized role of impaired muscle function in cancer-related fatigue. *J Support Oncol*, 8 (4), S. 177-178.
- Niederer, D., Schmidt, K., Vogt, L., Egen, J., Klingler, J., Hubscher, M., et al. Functional capacity and fear of falling in cancer patients undergoing chemotherapy. *Gait Posture*, 39 (3), S. 865-869.
- Niederer, D., Schmidt, K., Vogt, L., Egen, J., Klingler, J., Hubscher, M., et al. (2013). Functional capacity and fear of falling in cancer patients undergoing chemotherapy. *Gait Posture*, 39 (3), S. 865-869.
- Norman, K., Wirth, R., Neubauer, M., Eckardt, R., & Stobaus, N. (2015). The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc*, 16 (2), S. 173 e117-122.
- Oldervoll, L. M., Loge, J. H., Lydersen, S., Paltiel, H., Asp, M. B., Nygaard, U. V., et al. (2011). Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist*, 16 (11), S. 1649-1657.
- Ostir, G. V., Markides, K. S., Black, S. A., & Goodwin, J. S. (1998). Lower body functioning as a predictor of subsequent disability among older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53 (6), S. M491-495.
- Ottenbacher, A. J., Day, R. S., Taylor, W. C., Sharma, S. V., Sloane, R., Snyder, D. C., et al. (2011). Exercise among breast and prostate cancer survivors--what are their barriers? *J Cancer Surviv*, 5 (4), S. 413-419.
- Owen, N., Healy, G. N., Matthews, C. E., & Dunstan, D. W. (2010). Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev*, 38 (3), S. 105-113.
- Oyer, D. S., Saxon, D., & Shah, A. (2007). Quantitative assessment of diabetic peripheral neuropathy with use of the clanging tuning fork test. *Endocr Pract*, 13 (1), S. 5-10.
- Palumbo, A., Facon, T., Sonneveld, P., Blade, J., Offidani, M., Gay, F., et al. (2008). Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 111 (8), S. 3968-3977.
- Park, J. S., Kim, S., & Hoke, A. (2015). An exercise regimen prevents development paclitaxel induced peripheral neuropathy in a mouse model. *J Peripher Nerv Syst*, 20 (1), S. 7-14.

- Park, S. B., Goldstein, D., Krishnan, A. V., Lin, C. S., Friedlander, M. L., Cassidy, J., et al. (2013). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*, 63 (6), S. 419-437.
- Pate, R. R., O'Neill, J. R., & Lobelo, F. (2008). The evolving definition of "sedentary". *Exerc Sport Sci Rev*, 36 (4), S. 173-178.
- Pautex, S., Herrmann, F. R., & Zulian, G. B. (2008). Factors associated with falls in patients with cancer hospitalized for palliative care. *J Palliat Med*, 11 (6), S. 878-884.
- Payne, J. K. (2011). Altered circadian rhythms and cancer-related fatigue outcomes. *Integr Cancer Ther*, 10 (3), S. 221-233.
- Pedersen, B. K. (2012). Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc*, 44 (3), S. 392-396.
- Peel, J. B., Sui, X., Matthews, C. E., Adams, S. A., Hebert, J. R., Hardin, J. W., et al. (2009). Cardiorespiratory fitness and digestive cancer mortality: findings from the aerobics center longitudinal study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18 (4), S. 1111-1117.
- Peolsson, A., Hedlund, R., & Oberg, B. (2001). Intra- and inter-tester reliability and reference values for hand strength. *J Rehabil Med*, 33 (1), S. 36-41.
- Pfeifer, K., Ruhleder, M., Brettmann, K., & Banzer, W. (2001). Effects of a coordination-focused physical activity programme on the maintenance of motor abilities of the elderly. *DEUTSCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN*, 52 (4), S. 129-135.
- Pinto, B. M., Rabin, C., & Dunsiger, S. (2009). Home-based exercise among cancer survivors: adherence and its predictors. *Psychooncology*, 18 (4), S. 369-376.
- Postma, T. J., & Heimans, J. J. (2000). Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*, 11 (5), S. 509-513.
- Postma, T. J., Vermorcken, J. B., Liefting, A. J., Pinedo, H. M., & Heimans, J. J. (1995). Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol*, 6 (5), S. 489-494.
- Prado, C. M., Baracos, V. E., Mccargar, L. J., Mourtzakis, M., Mulder, K. E., Reiman, T., et al. (2007). Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clin Cancer Res*, 13 (11), S. 3264-3268.
- Prado, J. M., Stoffregen, T. A., & Duarte, M. (2007). Postural sway during dual tasks in young and elderly adults. *Gerontology*, 53 (5), S. 274-281.
- Prieto, T. E., Myklebust, J. B., Hoffmann, R. G., Lovett, E. G., & Myklebust, B. M. (1996). Measures of postural steadiness: differences between healthy young and elderly adults. *IEEE Trans Biomed Eng*, 43 (9), S. 956-966.
- Pyrhonen, S., Kuitunen, T., Nyandoto, P., & Kouri, M. (1995). Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*, 71 (3), S. 587-591.
- Quasthoff, S., & Hartung, H. P. (2002). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol*, 249 (1), S. 9-17.

- Quist, M., & Jones, L. W. (2013). Benefits and Rationale for Exercise During Cancer Therapy. In M. C. Ulrich, K. Steindorf & A. N. Berger (Hg.), *Exercise, Energy Balance, and Cancer* (S. 107-117). New York, NY: Springer New York.
- Rantanen, T., Era, P., & Heikkinen, E. (1994). Maximal isometric strength and mobility among 75-year-old men and women. *Age Ageing*, 23 (2), S. 132-137.
- Reinertsen, K. V., Grenaker Alnaes, G. I., Landmark-Hoyvik, H., Loge, J. H., Wist, E., Kristensen, V. N., et al. (2011). Fatigued breast cancer survivors and gene polymorphisms in the inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*, 25 (7), S. 1376-1383.
- Rich, T. A. (2007). Symptom clusters in cancer patients and their relation to EGFR ligand modulation of the circadian axis. *J Support Oncol*, 5 (4), S. 167-174.
- Richardson, J. K., Sandman, D., & Vela, S. (2001). A focused exercise regimen improves clinical measures of balance in patients with peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 82 (2), S. 205-209.
- Rijken, N. H., Van Engelen, B. G., De Rooy, J. W., Weerdesteyn, V., & Geurts, A. C. (2015). Gait propulsion in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy and ankle plantarflexor weakness. *Gait Posture*, 41 (2), S. 476-481.
- Roberts, B. M., Frye, G. S., Ahn, B., Ferreira, L. F., & Judge, A. R. (2013). Cancer cachexia decreases specific force and accelerates fatigue in limb muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 435 (3), S. 488-492.
- Robinson, D. W., Jr., Eisenberg, D. F., Cella, D., Zhao, N., De Boer, C., & Dewitte, M. (2008). The prognostic significance of patient-reported outcomes in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol*, 6 (6), S. 283-290.
- Rock, C. L., Doyle, C., Demark-Wahnefried, W., Meyerhardt, J., Courneya, K. S., Schwartz, A. L., et al. (2012). Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*, 62 (4), S. 243-274.
- Rodriguez-Manas, L., Bayer, A. J., Kelly, M., Zeyfang, A., Izquierdo, M., Laosa, O., et al. (2014). An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes--the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 15, S. 34.
- Rogers, L. Q., Courneya, K. S., Verhulst, S., Markwell, S., Lanzotti, V., & Shah, P. (2006). Exercise barrier and task self-efficacy in breast cancer patients during treatment. *Support Care Cancer*, 14 (1), S. 84-90.
- Rogers, L. Q., Shah, P., Dunnington, G., Greive, A., Shanmugham, A., Dawson, B., et al. (2005). Social cognitive theory and physical activity during breast cancer treatment. *Oncol Nurs Forum*, 32 (4), S. 807-815.
- Rose, J., & Gamble, J. G. (2006). *Human Walking*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Ruffer, J. U., Flechtner, H., Tralls, P., Josting, A., Sieber, M., Lathan, B., et al. (2003). Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer*, 39 (15), S. 2179-2186.

- Ruhe, A., Fejer, R., & Walker, B. (2010). The test-retest reliability of centre of pressure measures in bipedal static task conditions--a systematic review of the literature. *Gait Posture*, 32 (4), S. 436-445.
- Ruhland, J. L., & Shields, R. K. (1997). The effects of a home exercise program on impairment and health-related quality of life in persons with chronic peripheral neuropathies. *Phys Ther*, 77 (10), S. 1026-1039.
- Runge, M., & Hunter, G. (2006). Determinants of musculoskeletal frailty and the risk of falls in old age. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 6 (2), S. 167-173.
- Sager, M. A., Franke, T., Inouye, S. K., Landefeld, C. S., Morgan, T. M., Rudberg, M. A., et al. (1996). Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. *Arch Intern Med*, 156 (6), S. 645-652.
- Saunders, J. B., Inman, V. T., & Eberhart, H. D. (1953). The major determinants in normal and pathological gait. *J Bone Joint Surg Am*, 35-A (3), S. 543-558.
- Saunders, T. J., Larouche, R., Colley, R. C., & Tremblay, M. S. (2012). Acute sedentary behaviour and markers of cardiometabolic risk: a systematic review of intervention studies. *J Nutr Metab*, 2012, S. 712435.
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D. A., Pinto, B. M., et al. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 42 (7), S. 1409-1426.
- Schmoll, H. J., Meyer, H. J., Wilke, H., & Pichlmayr, R. (2013). *Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren*. Springer Berlin Heidelberg.
- Schomacher, J. (2008). Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. [Quality Criteria of the Visual Analogue Scale for Pain Assessment]. *physioscience*, 4 (03), S. 125-133.
- Schubert, C., Hong, S., Natarajan, L., Mills, P. J., & Dimsdale, J. E. (2007). The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21 (4), S. 413-427.
- Schüle, K. (1983). Zum Stellenwert der Sport- und Bewegungstherapie bei Patientinnen mit Brust- oder Unterleibskrebs. *Rehabilitation*, 22, S. 36-39.
- Schwarzer, R. (2004). *Psychologie des Gesundheitsverhaltens: Einführung in die Gesundheitspsychologie*. Hogrefe Verlag.
- Schwarzer, R., Lippke, S., & Luszczynska, A. (2011). Mechanisms of health behavior change in persons with chronic illness or disability: the Health Action Process Approach (HAPA). *Rehabil Psychol*, 56 (3), S. 161-170.
- Scott, J. A., Lasch, K. E., Barsevick, A. M., & Piant-Louis, E. (2011). Patients' experiences with cancer-related fatigue: a review and synthesis of qualitative research. *Oncol Nurs Forum*, 38 (3), S. E191-203.
- Scott, J. M., Koelwyn, G. J., Hornsby, W. E., Khouri, M., Peppercorn, J., Douglas, P. S., et al. (2013). Exercise therapy as treatment for cardiovascular and oncologic disease after a diagnosis of early-stage cancer. *Semin Oncol*, 40 (2), S. 218-228.

- Sedentary Behaviour Research, N. (2012). Letter to the Editor: Standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours”. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 37 (3), S. 540-542.
- Segal, R., Evans, W., Johnson, D., Smith, J., Colletta, S., Gayton, J., et al. (2001). Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 19 (3), S. 657-665.
- Servaes, P., Gielissen, M. F., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2007). The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology*, 16 (9), S. 787-795.
- Shang, J., Wenzel, J., Krumm, S., Griffith, K., & Stewart, K. (2012). Who will drop out and who will drop in: exercise adherence in a randomized clinical trial among patients receiving active cancer treatment. *Cancer Nurs*, 35 (4), S. 312-322.
- Shi, Q., Smith, T. G., Michonski, J. D., Stein, K. D., Kaw, C., & Cleeland, C. S. (2011). Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of Cancer Survivors. *Cancer*, 117 (12), S. 2779-2790.
- Siewert, J. R., Lordick, F., Rothmund, M., & Schumpelick, V. (2010). *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. Springer Berlin Heidelberg.
- Simao, D. a. L. D. S., Murad, M., Martins, C., Fernandes, V. C., Captein, K. M., & Teixeira, A. L. C. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice. *Revista Dor*, 16, S. 215-220.
- Singer, S., Kuhnt, S., Zwerenz, R., Eckert, K., Hofmeister, D., Dietz, A., et al. (2011). Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *Br J Cancer*, 105 (3), S. 445-451.
- Skender, S., Schrotz-King, P., Bohm, J., Abbenhardt, C., Gigic, B., Chang-Claude, J., et al. (2015). Repeat physical activity measurement by accelerometry among colorectal cancer patients--feasibility and minimal number of days of monitoring. *BMC Res Notes*, 8, S. 222.
- Skipworth, R. J., Stene, G. B., Dahele, M., Hendry, P. O., Small, A. C., Blum, D., et al. (2011). Patient-focused endpoints in advanced cancer: criterion-based validation of accelerometer-based activity monitoring. *Clin Nutr*, 30 (6), S. 812-821.
- Soubeyran, P., Fonck, M., Blanc-Bisson, C., Blanc, J. F., Ceccaldi, J., Mertens, C., et al. (2012). Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*, 30 (15), S. 1829-1834.
- Speck, R. M., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*, 4 (2), S. 87-100.
- Sprangers, M. A., Bartels, M., Veenhoven, R., Baas, F., Martin, N. G., Mosing, M., et al. (2010). Which patient will feel down, which will be happy? The need to study the genetic disposition of emotional states. *Qual Life Res*, 19 (10), S. 1429-1437.
- Steindorf, K., Clauss, D., Wiskemann, J., & Schmidt, M. (2015). Physical Activity and Gastrointestinal Cancers: Primary and Tertiary Preventive Effects and Possible Biological Mechanisms. *Sports*, 3 (3), S. 145.

- Stel, V. S., Smit, J. H., Pluijm, S. M., & Lips, P. (2003). Balance and mobility performance as treatable risk factors for recurrent falling in older persons. *J Clin Epidemiol*, *56* (7), S. 659-668.
- Strasser, F., Palmer, J. L., Schover, L. R., Yusuf, S. W., Pisters, K., Vassilopoulou-Sellin, R., et al. (2006). The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male patients with advanced cancer: a pilot study. *Cancer*, *107* (12), S. 2949-2957.
- Streckmann, F., Kneis, S., Leifert, J. A., Baumann, F. T., Kleber, M., Ihorst, G., et al. (2014). Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol*, *25* (2), S. 493-499.
- Streckmann, F., Zopf, E. M., Lehmann, H. C., May, K., Rizza, J., Zimmer, P., et al. (2014). Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med*, *44* (9), S. 1289-1304.
- Stuck, A. E., Walthert, J. M., Nikolaus, T., Bula, C. J., Hohmann, C., & Beck, J. C. (1999). Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med*, *48* (4), S. 445-469.
- Stuecher, K., Bolling, C., Vogt, L., Dignass, A., & Banzer, W. (2016). P-208 Pre-therapy physical function and body status of patients with advanced gastrointestinal cancer compared to breast cancer patients and healthy women. *Annals of Oncology*, *27* (suppl 2), S. ii60.
- Takahashi, Y., Yasumoto, K., & Mai, M. (2005). Chemotherapy under cachectic conditions and the possibility of cachexia-controlled chemotherapy. *Oncol Rep*, *14* (1), S. 135-140.
- Thiel, C., Gabrys, L., & Vogt, L. (2016). *Registrierung körperlicher Aktivität mit tragbaren Akzelerometern*.
- Tisdale, M. J. (1997). Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition*, *13* (1), S. 1-7.
- Tisdale, M. J. (2002). Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*, *2* (11), S. 862-871.
- Tishelman, C., Degner, L. F., Rudman, A., Bertilsson, K., Bond, R., Broberger, E., et al. (2005). Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity. *Cancer*, *104* (9), S. 2013-2021.
- Toftagen, C., Overcash, J., & Kip, K. (2012). Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*, *20* (3), S. 583-589.
- Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N., & Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab*, *35* (6), S. 725-740.
- Trinh, L., Plotnikoff, R. C., Rhodes, R. E., North, S., & Courneya, K. S. (2013). Associations between sitting time and quality of life in a population-based sample of kidney cancer survivors. *Mental Health and Physical Activity*, *6* (1), S. 16-23.
- Trost, S. G., Owen, N., Bauman, A. E., Sallis, J. F., & Brown, W. (2002). Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med Sci Sports Exerc*, *34* (12), S. 1996-2001.

- Trutschnigg, B., Kilgour, R. D., Reinglas, J., Rosenthal, L., Hornby, L., Morais, J. A., et al. (2008). Precision and reliability of strength (Jamar vs. Biodex handgrip) and body composition (dual-energy X-ray absorptiometry vs. bioimpedance analysis) measurements in advanced cancer patients. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33 (6), S. 1232-1239.
- Van Cutsem, E., Twelves, C., Cassidy, J., Allman, D., Bajetta, E., Boyer, M., et al. (2001). Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*, 19 (21), S. 4097-4106.
- Van Den Dungen, I. A., Verhagen, C. A., Van Der Graaf, W. T., Van Den Berg, J. P., Vissers, K. C., & Engels, Y. (2014). Feasibility and impact of a physical exercise program in patients with advanced cancer: a pilot study. *J Palliat Med*, 17 (10), S. 1091-1098.
- Vellas, B., Guigoz, Y., Garry, P. J., Nourhashemi, F., Bennahum, D., Lauque, S., et al. (1999). The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*, 15 (2), S. 116-122.
- Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G., & Wittink, H. M. (2010). The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 22 (3), S. 208-221.
- Vermeulen, J., Neyens, J. C., Van Rossum, E., Spreeuwenberg, M. D., & De Witte, L. P. (2011). Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review. *BMC Geriatr*, 11, S. 33.
- Vineis, P., Schatzkin, A., & Potter, J. D. (2010). Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*, 31 (10), S. 1703-1709.
- Von Haehling, S., & Anker, S. D. (2012). *Cachexia as major underestimated unmet medical need: facts and numbers*. *Int J Cardiol*. 2012 Nov 29;161(3):121-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.213. Epub 2012 Oct 18.
- Ward, P., Hecht, J. R., Wang, H. J., Dichmann, R., Liem, A. K., Chan, D., et al. (2014). Physical function and quality of life in frail and/or elderly patients with metastatic colorectal cancer treated with capecitabine and bevacizumab: an exploratory analysis. *J Geriatr Oncol*, 5 (4), S. 368-375.
- Wedding, U., Rohrig, B., Klippstein, A., Brix, C., Pientka, L., & Hoffken, K. (2007). Comorbidity and functional deficits independently contribute to quality of life before chemotherapy in elderly cancer patients. *Support Care Cancer*, 15 (9), S. 1097-1104.
- Wedding, U., Rohrig, B., Klippstein, A., Pientka, L., & Hoffken, K. (2007). Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 133 (12), S. 945-950.
- Whistler, T., Taylor, R., Craddock, R. C., Broderick, G., Klimas, N., & Unger, E. R. (2006). Gene expression correlates of unexplained fatigue. *Pharmacogenomics*, 7 (3), S. 395-405.
- WHO. (2016). International Classification for Diseases for Oncology. Zugriff am: 17.05.2016 Abgerufen unter: <http://codes.iarc.fr/>

- Wildes, T. M., Ruwe, A. P., Fournier, C., Gao, F., Carson, K. R., Piccirillo, J. F., et al. (2013). Geriatric assessment is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*, 4 (3), S. 227-234.
- Wilkes, G. (2007). Peripheral neuropathy related to chemotherapy. *Semin Oncol Nurs*, 23 (3), S. 162-173.
- Winningham, M. L., & Macvicar, M. G. (1988). The effect of aerobic exercise on patient reports of nausea. *Oncol Nurs Forum*, 15 (4), S. 447-450.
- Winter, D. A. (1991). *The Biomechanics and Motor Control of Human Gait: Normal, Elderly and Pathological*. University of Waterloo Press.
- Winter, D. A., & Eng, P. (1995). Kinetics: our window into the goals and strategies of the central nervous system. *Behav Brain Res*, 67 (2), S. 111-120.
- Wiskemann, J., Dreger, P., Schwerdtfeger, R., Bondong, A., Huber, G., Kleindienst, N., et al. (2011). Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 117 (9), S. 2604-2613.
- Wiskemann, J., Hummler, S., Diepold, C., Keil, M., Abel, U., Steindorf, K., et al. (2016). POSITIVE study: physical exercise program in non-operable lung cancer patients undergoing palliative treatment. *BMC Cancer*, 16, S. 499.
- Wittekind, C., & Meyer, H. J. (2013). *TNM: Klassifikation Maligner Tumoren*. Wiley.
- Wittmann, N. (2011). *Körperliche Aktivität bei Tumorerkrankungen - was weiß der Patient?* (Vol. 62).
- Wolpin, B. M. (2015). *Pancreatic Cancer: Hematology/Oncology Clinics of North America*. Elsevier.
- Wolpin, B. M., Meyerhardt, J. A., Chan, A. T., Ng, K., Chan, J. A., Wu, K., et al. (2009). Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 27 (2), S. 176-185.
- Yasumoto, K., Mukaida, N., Harada, A., Kuno, K., Akiyama, M., Nakashima, E., et al. (1995). Molecular analysis of the cytokine network involved in cachexia in colon 26 adenocarcinoma-bearing mice. *Cancer Res*, 55 (4), S. 921-927.
- Yavuzsen, T., Davis, M. P., Ranganathan, V. K., Walsh, D., Siemionow, V., Kirkova, J., et al. (2009). Cancer-related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manage*, 38 (4), S. 587-596.
- Zürcher, G. (2002). Medikamentöse Strategien zur Gewichtszunahme bei kachektischen Patienten. *Aktuel Ernährungsmed*, 27 (06), S. 398-407.

14 Anhang

1	Probandeninformation	A 2
2	Einwilligungserklärung	A 5
3	Trainingstagebuch - Beispieltag	A 6
4	iADL-Fragebogen.....	A 7
5	EORTC-QLQ-C30	A 8
6	Mini-Nutritional Assessment	A 10
7	Chemotherapläne	A 11

1 Probandeninformation



Funktioneller Status und Alltagsaktivität gastrointestinaler
Tumorpatienten während einer Chemotherapie im Vergleich zu einer
gesunden Kontrolle und Mammakarzinom-Patientinnen

Patienteninformation Teil B

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie befinden sich derzeit in medizinischer Behandlung aufgrund eines Tumors des Gastrointestinaltrakts. Uns liegt am Herzen den Verlauf der Therapie so angenehm wie möglich zu gestalten, sodass Sie innere und äußere Kräfte für Ihre Behandlung mobilisieren können. Aus diesem Grund wurde eine Studie erstellt, um Erkenntnisse über Ihr Alltagsverhalten bzw. -bewältigung zu erhalten.

Was ist der Zweck und Nutzen der Studie?

Viele Studien belegen, dass durch körperliche Aktivität die Krebstherapie positiv unterstützt werden kann. Die Effekte moderater Bewegung sind vielfältig und reichen von einer leichteren Bewältigung des Alltags über eine verbesserte Therapieverträglichkeit (Reduktion des Fatigue-Syndroms) und einer Steigerung der Lebensqualität bis hin zu einer Rezidiv-Prophylaxe. Bisher ist allerdings noch unklar, ob es Unterschiede innerhalb der Tumorentitäten hinsichtlich der Intensitäten und Machbarkeit der Bewegungs- und Aktivitätsprogramme gibt.

Ziel dieser Studie ist es einen Einblick in die Alltagsbewältigung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren zu erhalten, um mögliche Einschränkungen aufzudecken und den Effekt eines vorgegebenen 12-wöchigen Bewegungsprogramms herauszufinden.

Ablauf der Studie

Zu Beginn erfassen wir ihre Aktivität im Alltag mittels eines Akzelerometers. Diesen tragen Sie über eine Woche an Ihrer Hüfte, ohne in irgendeiner Weise dadurch eingeschränkt zu sein. Dort wird er angebracht, um die Beschleunigung des Körpers zu erfassen.

Des Weiteren würden wir gerne ein motorisches Profil mittels einer Ganganalyse, Balance, Kraft und Alltagsbewältigung erstellen. Bei der durchgeführten Ganganalyse werden Sie aufgefordert fünf Mal über eine Ganganalyseplatte zu laufen, sodass wir Ihre Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge, Schrittbreite und Standzeit erfassen können. Nachfolgend wird Ihre Balance während unterschiedlicher Standpositionen auf der bereits erwähnten Analyseplatte durchgeführt. Zusätzlich ist für diese Studie von Interesse, welche Kraft Sie in den Beinen und Händen haben. Die Handkraft wird mittels eines Handkraftmessgerätes vonstattengehen, welches für einige Sekunden zusammengedrückt wird. Für die Beinkraftmessung werden Sie nachfolgend aufgefordert in sitzender Position mit maximaler Kraft mit den Beinen gegen einen Widerstand zu drücken. Des Weiteren Erfassen wir Ihren Ernährungsstatus mittels eines Fragebogen, testen Sie auf Neuropathie,

also auf ein Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen, um mögliche Wechselbeziehungen hierbei erfassen zu können. Anschließend werden Sie zufällig entweder einer Bewegungsgruppe oder einer Wartekontrollgruppe zugeteilt. Das zuvor beschriebene motorische Profil wird in beiden Gruppen nach 6 Wochen sowie nach 12 Wochen wiederholt. Die Bewegungsgruppe bekommt eine individuellen Bewegungsempfehlung für die folgenden 12 Wochen, welche anhand der Ganganalyse, im Besonderen der Ganggeschwindigkeit, erstellt wird. Wartekontrolle bedeutet, dass Sie nach Abschluss der Studie dieselben Bewegungsempfehlungen der Bewegungsgruppe erhalten. Auf Basis dieser Studie soll zukünftig ein angepasstes Aktivitätsprogramm entwickelt werden, um individuelle Einschränkungen bestmöglich zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern.

Durch die zuvor vorgestellten Messungen ergeben sich für Sie einen zeitlichen Aufwand von 45 Minuten pro Termin.

Freiwilligkeit, vorzeitige Beendigung der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung zurückziehen. Bei Rücktritt von der Studie kann auf Wunsch bereits gewonnenes Datenmaterial vernichtet werden. Sie können sich beim Ausscheiden aus der Studie entscheiden, ob Sie mit der Auswertung Ihrer Studiendaten einverstanden sind oder nicht.

Datenschutz

Während der Studie werden medizinische Befunde und/oder persönliche Informationen von Ihnen verwendet. Die ärztliche Schweigepflicht und die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes werden von den jeweiligen Untersuchern eingehalten. Die für die Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form erhoben dokumentiert und getrennt von Ihren medizinischen Befunden und persönlichen Informationen aufbewahrt. Pseudonymisierung bedeutet, dass Ihnen ein Code zugeteilt wird (z.B. 001), der keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet. Die Zuordnung der Daten zu Ihrer Person ist nur über eine gesichert aufbewahrte Identifizierungsliste möglich. Die Datenauswertung und elektronische Speicherung erfolgt in pseudonymisierter Form, eine Publizierung wird dagegen anonymisiert vorgegangen. Alle Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert und werden nicht an Dritte weitergegeben.



Haben Sie weitere Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zu dieser Studie haben, steht Ihnen die unten genannte Ansprechpartnerin für ausführliche Informationen jederzeit gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Katrin Gutekunst
(M. Sc. Ernährungswissenschaften)

Goethe-Universität Frankfurt
Institut für Sportwissenschaften
Abteilung Sportmedizin
Ginnheimer Landstr. 39
60487 Frankfurt/Main

Telefon: +49 (0)69/ 798 245-06
www.sportmedizin.uni-frankfurt.de

Dieses Dokument ist für den Verbleib bei Ihnen bestimmt

2 Einwilligungserklärung

Funktioneller Status und Alltagsaktivität gastrointestinaler
Tumorpatienten während einer Chemotherapie im Vergleich zu einer
gesunden Kontrolle und Mammakarzinom-Patientinnen

Einwilligungserklärung

Ich bin über Sinn, Bedeutung und Verlauf der Studie sowie über mögliche Belastungen und Risiken anhand der schriftlichen Patienteninformation, die ich erhalten habe, und in einem Gespräch mit Herrn / Frau _____ aufgeklärt worden. In diesem Zusammenhang sind mir alle meine Fragen vollständig beantwortet worden.

Ich stimme der Teilnahme an der oben genannten Studie freiwillig zu. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden. Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit, ohne Begründung und ohne Nachteile für meine weitere medizinische Versorgung widerrufen kann.

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass meine in der Studie erhobenen Daten in pseudonymisierter Form aufgezeichnet werden können. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Bei der Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, die Daten werden nur in anonymisierter Form verwendet.

Ort, Datum, Unterschrift (Teilnehmer)

Ort, Datum, Unterschrift (Verantwortlicher)

Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Sportwissenschaften
Abteilung Sportmedizin
Ginnheimer Landstr. 39
60487 Frankfurt

3 Trainingstagebuch - Beispieltag

Training 1 (Mo|Di|Mi|Do|Fr|Sa|So)

Startzeit:

Woche 1

Trainingstagebuch

Bitte schätzen Sie durch entsprechendes Ankreuzen auf den jeweiligen Skalen Ihre aktuelle Vitalität, Übelkeit, Schmerzen und seelischen Zustand ein (bitte vor der Bewegungseinheit ausfüllen):

<p style="text-align: center;">extrem müde/schlapp</p> <p>Bitte markieren Sie mit einem Kreuz auf der rechts dargestellten Skala, wie Ihre Vitalität am heutigen Tag ist/war.</p> <p style="text-align: center;">nicht müde/aktiv</p>	<p style="text-align: center;">extrem</p> <p>Bitte markieren Sie mit einem Kreuz auf der rechts dargestellten Skala, wie stark Ihre Übelkeit am heutigen Tag ist/war.</p> <p style="text-align: center;">gar nicht</p>	<p style="text-align: center;">extremer Schmerz</p> <p>Bitte markieren Sie mit einem Kreuz auf der rechts dargestellten Skala, wie stark Ihre Schmerzen am heutigen Tag sind/war.</p> <p style="text-align: center;">kein Schmerz</p>	<p style="text-align: center;">niedergeschlagen</p> <p>Bitte markieren Sie mit einem Kreuz auf der rechts dargestellten Skala, wie Ihre seelischer Zustand am heutigen Tag ist/war.</p> <p style="text-align: center;">optimistisch</p>
---	--	---	---

Training 1 (Mo|Di|Mi|Do|Fr|Sa|So)

Startzeit:

Woche 1

Nachdem Sie nun Ihre aktuelle Befindlichkeit anhand von 4 Fragen eingeschätzt haben, möchten wir Sie bitten sich nun „allgemein“ anhand der untenstehenden Ampel einzuschätzen (bitte vor der Bewegungseinheit eintragen):

	Schlechte Befindlichkeit (rot)	<input type="checkbox"/>
	Eingeschränkte Befindlichkeit (gelb)	<input type="checkbox"/>
	Normale bis gute Befindlichkeit (grün)	<input type="checkbox"/>

Bitte tragen Sie nach der Bewegungseinheit ihre Bewegungsdauer und Ihre Schritte (siehe Schrittzähler) in die hierfür vorgesehenen Spalten ein:

Bewegungsdauer (in Minuten)	Schritte

Begründung, falls die Bewegungseinheit vorzeitig abgebrochen wurde oder überhaupt nicht durchgeführt werden konnte:

4 iADL-Fragebogen



Instrumentelle Aktivitäten (iADL)

Bitte kreuzen Sie in jeder Kategorie die für Sie zutreffende Antwort an:

Telefon	
Benutzt Telefon aus eigener Initiative, wählt Nummer	
Wählt einige bekannte Nummern	
Nimmt ab, wählt nicht selbstständig	
Benutzt das Telefon überhaupt nicht	
Einkaufen	
Kauft selbstständig die meisten benötigten Sachen ein	
Tätigt wenige Einkäufe	
Benötigt bei jedem Einkauf Begleitung	
Unfähig zum Einkaufen	
Kochen	
Plant und kocht erforderliche Mahlzeit selbstständig	
Kocht erforderliche Mahlzeit nur nach Vorbereitung durch Drittpersonen	
Kocht selbstständig, hält aber benötigte Diät nicht ein	
Benötigt vorbereitete und servierte Mahlzeiten	
Haushalt	
Hält Haushalt instand oder benötigt zeitweise Hilfe bei schweren Arbeiten	
Führt selbstständig kleine Hausarbeiten aus	
Führt selbst kleine Hausarbeiten aus, kann aber Wohnung nicht rein halten	
Benötigt Hilfe in allen Haushaltsverrichtungen	
Nimmt überhaupt nicht teil an täglichen Verrichtungen im Haushalt	
Wäsche	
Wäscht sämtliche eigene Wäsche	
Wäscht kleine Sachen	
Gesamte Wäsche muss auswärts versorgt werden	
Transportmittel	
Benutzt unabhängig öffentliche Transportmittel, eigenes Auto	
Bestellt und benutzt selbstständig Taxi, jedoch keine öffentliche Transportmittel	
Benutzt öffentliche Transportmittel in Begleitung	
Reist überhaupt nicht	
Medikamente	
Nimmt Medikamente in genauer Dosierung und zum korrekten Zeitpunkt eigenverantwortlich	
Nimmt vorbereitete Medikamente korrekt	
Kann korrekte Einnahme von Medikamenten nicht handhaben	
Geldhaushalt	
Regelt finanzielle Geschäfte selbstständig (Budget, Schecks, Einzahlung, Gang zur Bank)	
Erladigt tägliche kleinere Ausgaben, benötigt aber Hilfe bei Einzahlung, Bankgeschäften	
Ist nicht mehr fähig mit Geld umzugehen	

5 EORTC-QLQ-C30



EORTC QLQ-C30

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, 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 Geburtstag (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

Bitte wenden

6 Mini-Nutritional Assessment

NESTLÉ NUTRITION SERVICES



Anamnesebogen zur Bestimmung des Ernährungszustandes älterer Menschen Mini Nutritional Assessment MNA™

Füllen Sie den Bogen aus, indem Sie die zutreffenden Zahlen in die Kästchen eintragen. Addieren Sie die Zahlen in den ersten 6 Kästchen. Wenn der Wert 11 oder kleiner 11 ist, fahren Sie mit der Anamnese fort, um den Gesamt-Index zu erhalten.

Vor-Anamnese

A Hat der Patient einen verminderten Appetit?
Hat er während der letzten 3 Monate wegen Appetitverlust,
Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen
oder Schlucken weniger gegessen (Anorexie)?
0 = schwere Anorexie
1 = leichte Anorexie
2 = keine Anorexie

B Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten
0 = Gewichtsverlust > 3 kg
1 = weiß es nicht
2 = Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 kg
3 = kein Gewichtsverlust

C Mobilität / Beweglichkeit
0 = vom Bett zum Stuhl
1 = in der Wohnung mobil
2 = verläßt die Wohnung

D Akute Krankheit oder psychischer Stress
während oder letzten 3 Monate?
0 = ja
2 = nein

E Psychische Situation
0 = schwere Demenz oder Depression
1 = leichte Demenz oder Depression
2 = keine Probleme

F Körpermassenindex (Body Mass Index, BMI)
(Körpergewicht / (Körpergröße)², in kg/m²)
0 = BMI < 19
1 = 19 ≤ BMI < 21
2 = 21 ≤ BMI < 23
3 = BMI ≥ 23

Ergebnis der Vor-Anamnese (max. 14 Punkte)

12 Punkte oder mehr: normaler Ernährungszustand

11 Punkte oder weniger: Gefahr der Mangelernährung

Anamnese

G Wohnsituation: Lebt der Patient unabhängig zu Hause?
0 = nein
1 = ja

H Medikamentenkonsument: Nimmt der Patient mehr
als 3 Medikamente (pro Tag)?
0 = ja
1 = nein

I Hautprobleme: Schorf oder Druckgeschwüre?
0 = ja
1 = nein

J Mahlzeiten: Wieviele Hauptmahlzeiten ißt der Patient pro Tag?
(Frühstück, Mittag- und Abendessen)?
0 = 1 Mahlzeit
1 = 2 Mahlzeiten
2 = 3 Mahlzeiten

K Lebensmittelauswahl: ißt der Patient
• mindestens einmal pro Tag Milchprodukte? ja nein
• mindestens ein- bis zweimal pro Woche Hülsenfrüchte oder Eier? ja nein
• jeden Tag Fleisch, Fisch oder Geflügel? ja nein
0.0 = wenn 0 oder 1 mal «ja»
0.5 = wenn 2 mal «ja»
1.0 = wenn 3 mal «ja»

L ißt der Patient mindestens zweimal pro Tag Obst oder Gemüse?
0 = nein
1 = ja

M Wieviel trinkt der Patient pro Tag?
(Wasser, Saft, Kaffee, Tee, Wein, Bier...)
0.0 = weniger als 3 Gläser / Tassen
0.5 = 3 bis 5 Gläser / Tassen
1.0 = mehr als 5 Gläser / Tassen

N Essensaufnahme mit / ohne Hilfe
0 = braucht Hilfe beim Essen
1 = ißt ohne Hilfe, aber mit Schwierigkeiten
2 = ißt ohne Hilfe, keine Schwierigkeiten

O Glaubt der Patient, daß er gut ernährt ist?
0 = schwerwiegende Unter-/Mangelernährung
1 = weiß es nicht oder leichte Unter-/Mangelernährung
2 = gut ernährt

P Im Vergleich mit gleichaltrigen Personen schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand folgendermaßen ein:
0.0 = schlechter
0.5 = weiß es nicht
1.0 = gleich gut
2.0 = besser

Q Oberarmumfang (OAU in cm)
0.0 = OAU < 21
0.5 = 21 ≤ OAU ≤ 22
1.0 = OAU > 22

R Wadenumfang (WU in cm)
0 = WU < 31
1 = WU ≥ 31

Anamnese (max. 16 Punkte)

Ergebnis der Vor-Anamnese

Gesamt-Index (max. 30 Punkte)

Auswertung des Gesamt-Index

17-23.5 Punkte Risikobereich für Unterernährung

Weniger als 17 Punkte schlechter Ernährungszustand

Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*, Supplement 12: 15-59.
Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Vellas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programs, vol. 1. Karger, Bâle, in press.

© 1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

0 3 8 8 5

7 Chemotherapläne

Patientenetikett

Medizinisches
Versorgungszentrum

Chemotherapieplan ambulant 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX6)

De Gramont et al., J Clin Oncol 2000, Tournigand et al., Proc ASCO 2001
(Zyklustherapiekosten ca. 516 €)

OPS Nr.: 8-543, an jedem Therapietag kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg KOF: _____ m²
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: _____ /ul Hb: _____ g/dl Thr: _____ /ul Na: _____ mmol/l K: _____ mmol/l Krea: _____ g/dl

Na-Folinsäure	400 mg/m ² in 48h-Infusion	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ² Bolus i.v.	=	mg	Tag1	GD	mg
5-Fluorouracil	2400 mg/m ² 48h-Infusion*	=	mg	Tag1+2	GD	mg
Oxaliplatin	100 mg/m ² 2h-Infusion	=	mg	Tag 1	GD	mg

Wiederholung Tag 15 Änderung der Regeldosis: 75% 50% für Med:

* bei guter Verträglichkeit Zyklus 1+2 Steigerung der 5FU-Dosis auf 3000mg/m²

Uhrzeit	Datum:	Tag 1	Tag2
Vor Oxaliplatin: Um:	Ondansetron Schmelztbl. 8mg Dexamethason	1 Tbl. 8 mg p.o.	1 Tbl.
Über 2 Stunden Katheter spülen mit Gluc5%! Von: Bis:	mg Oxaliplatin in 500ml Glucose 5%		
Bolusgabe vor Beginn 5-FU Dauerinfusion: Um:	mg 5-Fluorouracil Bolus		
Über 48 Stunden Infusionspumpe Von: Bis:	mg Na-Folinat mg 5-Fluorouracil über 48h- Infusionspumpe		

Bedarfsmedikation: Ondansetron Schmelztbl. 8mg s.l.

Achtung: Bei zunehmender peripherer sensorischer Neuropathie (>7Tage) 1g Kalziumgluconat + 1g Magnesiumchlorid in 125ml Gluc 5% über 20min vor und nach Oxaliplatingabe (Cave Digitalispatienten!). Wenn Beschwerden vor Beginn des folgenden Zyklus nicht deutlich rückläufig sind, erfolgt Dosisreduktion von Oxaliplatin auf 85mg/m², bzw. weiter auf 65mg/m².

Patientenetikett

Medizinisches
VersorgungszentrumChemotherapieplan
5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX4) adjuvant-ambulantAndré T et al., N Engl J Med 2004, 350 :2243-51
(Zyklustherapiekosten ca. 450 €)

OPS Nr.: 8-543, pro Zyklus kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb. Datum: _____
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg KOF: _____ m²
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: _____ /ul Hb: _____ g/dl Thr: _____ /ul Na: _____ mmol/l K: _____ mmol/l Krea: _____ g/dl

Na-Folinsäure	200 mg/m ² in 22h-Infusion	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ² Bolus i.v.	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	600 mg/m ² 22h-Infusion	=	mg	Tag1+2	GD	mg
Oxaliplatin	85 mg/m ² 2h-Infusion	=	mg	Tag 1	GD	mg

Wiederholung Tag 15 Änderung der Regeldosis: 75% 50% für Medikament:

Uhrzeit	Datum:	Tag 1	Tag 2
Vor Oxaliplatin: Um:	Ondansetron Schmelztbl.8mg s.l. Fortecortin	1 Tbl. 8 mg p.o.	1 Tbl.
Über 2 Stunden: Katheter spülen mit Gluc5%! Von: Bis:	mg Oxaliplatin in 500ml Glucose 5 %		
Bolusgabe vor Beginn 5-FU Dauerinfusion: Um:	mg 5-Fluorouracil Bolus		
Über 22 Stunden Infusionspumpe Von: Bis	mg Na-Folinat mg 5-Fluorouracil über Infusionspumpe		

Bedarfsmedikation: Ondansetron Schmelztbl 8mg s.l.

Achtung: Bei zunehmender peripherer sensorischer Neuropathie (>7Tage) 1g Kalziumgluconat + 1g Magnesiumchlorid in 125ml Gluc 5% über 20min vor und nach Oxaliplatingabe (Cave Digitalispatienten!). Wenn Beschwerden vor Beginn des folgenden Zyklus nicht deutlich rückläufig sind, erfolgt Dosisreduktion von Oxaliplatin auf 75mg/m². Bei Myelotoxizität und Schleimhauttoxizität Grad 3-4 WHO Reduktion 5-FU Bolus auf 300mg/m² und Dauerinfusion auf 500mg/m². Bei Hand-Fuß-Syndrom Grad 3-4 WHO ausschließlich Reduktion der Dauerinfusion auf 500mg/m².

Patientenetikett

Medizinisches
Versorgungszentrum

Chemotherapieplan

5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan+Cetuximab (FOLFIRI+Cetuximab)

Mod. Van Cutsem E et al., NEJM 2009;360(14):1408-17

Tabernero J et al., The Oncologist 2008;13:113-119

(Zyklustherapiekosten ca. €)

OPS Nr.: 8-543, an jedem Therapietag kodieren

Name:	Vorname:		Geb.Datum:				
Größe: cm	Gewicht: kg		KOF: m ²				
Datum:	Zyklus-Nr.:		Aufklärung liegt vor <input type="checkbox"/>				
Leukos: /ul	Hb: g/dl	Thr: /ul	Na: mmol/l	K: mmol/l	Krea: g/dl		
Cetuximab	500 mg/ m ²	*120/60 min i.v.	=	mg	Tag1	GD	mg
Folinsäure	400 mg/m ²	in Infusionspumpe	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	Bolus i.v.	=	mg	Tag1	GD	mg
5-Fluorouracil	2400 mg/m ²	Infusionspumpe**über 48h	=	mg	Tag1+2	GD	mg
Irinotecan	180 mg/m ²	***60/30 min-Infusion	=	mg	Tag 1	GD	mg

Wiederholung Tag 15 Änderung der Regeldosis 75% 50% für Medikamente:**bei guter Verträglichkeit Zyklus 1+2 Steigerung 5FU-Dosis auf 3000mg/m²über 48h

Uhrzeit:	Datum:	Tag1	Tag2
Vor Therapiebeginn Um:	Dexamethason Tbl. Ondansetron 8mg i.v. KI Dimetinden(Fenistil®) 4mg i.v. 20mg Butylscopolamin in 100ml NaCl 0,9%KI	8 mg p.o. 8 mg 1 Amp. 1 Amp.	
um:	mg Cetuximab		
***60/30 min (vor Folinsäure/5-FU): Von: Bis:	mg Irinotecan in 250 ml NaCl 0,9%		
Bolusgabe vor Beginn 5-FU/FA Dauerinfusion: Um:	mg 5-Fluorouracil Bolus		
Über 48 Stunden: Von: Bis	mg Na-Folinat mg 5-Fluorouracil in 48h- Infusionspumpe		

* bei 1. Infusion Cetuximab über 2 Stunden, jede weitere Gabe über 1 Stunde. Infusionsschlauch am Ende der Infusion mit NaCl 0,9% spülen!

Bei allergischer Reaktion (Hautreaktion, Atemnot) Abbruch Infusion. Reexpositionsversuch mit verlängerter Infusionsgeschwindigkeit in voller Dosis möglich. Bei erneuter Reaktion Dosisreduktion Cetuximab um 50%

*** bei guter Verträglichkeit nach dem 1. Zyklus kann Irinotecan in 30min. infundiert werden

Bedarfsmedikation: Ondansetron 8mg Schmelztbl.

Achtung: Keine gleichzeitige Gabe von Zostex® (Bruvidin) (auch extern) mit 5-FU. Letale Folgen wegen Hemmung der DPD-Enzymaktivität möglich

Patientenetikett

Medizinisches
Versorgungszentrum

Intern. Onkologie-Hämatologie

Chemotherapieplan

5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan/Oxaliplatin (FOLFIRINOX) ambulant

Conroy TC et al. NEJM 2011 ; 364: 1817-25

OPS Nr.: 8-543.23

Name:		Vorname:		Geb.Datum:			
Größe:	cm	Gewicht:	kg	KOF:	m ²		
Datum:		Zyklus-Nr.:		Aufklärung liegt vor	<input type="checkbox"/>		
Leukos:	/ul	Hb:	g/dl	Thr:	/ul		
		Na:	mmol/l	K:	mmol/l		
				Krea:	g/dl		
Calciumfolinat	400 mg/m ²	120 min	=	mg	Tag1	GD	mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ²	Bolus i.v.	=	mg	Tag1	GD	mg
5-Fluorouracil	2400 mg/m ²	Infusionspumpe über 48h	=	mg	Tag1+2	GD	mg
Irinotecan	180 mg/m ²	90 min-Infusion	=	mg	Tag1	GD	mg
Oxaliplatin	85 mg/m ²	120 min	=	mg	Tag1	GD	mg

Wiederholung Tag 15 Änderung der Regeldosis 75% 50% für Medikamente:

Uhrzeit:	Datum:	Tag1	Tag2
Vor Therapiebeginn Um:	Dexamethason i.v. KI Ondansetron 8mg i.v. KI 20mg Butylscopolamin in 100ml NaCl 0,9%KI Atropin ½ Amp s.c.	8 mg 8 mg 1 Amp. ½ Amp s.c.	
Über 2 Stunden vor und nach Oxaliplatin Katheter spülen mit Gluc5%! Von: Bis:	mg Oxaliplatin in 500ml Glucose 5%		
Über 2 Stunden: Von: Bis:	mg Calciumfolinat in 250ml G5%		
30 min nach Beginn von Folinsäure starten, über 90 Minuten Von: Bis:	mg Irinotecan in 250 ml NaCl 0,9%		
Bolusgabe vor Beginn 5-FU- Dauerinfusion: Um:	mg 5-Fluorouracil Bolus		
Über 46 Stunden: Von: Bis:	mg 5-Fluorouracil in 48h- Infusionspumpe		

Bedarfsmedikation: Ondansetron 8mg Schmelztbl.

Primärprophylaxe mit Pegfilgrastim 6 mg s.c. ab Zyklus 1, Gabe immer an Tag 3 des Zyklus

Achtung: Keine gleichzeitige Gabe von Zostex® (Bruvidin) (auch extern) mit 5-FU. Letale Folgen wegen Hemmung der DPD-Enzymaktivität möglich

Zyklusbeginn erst wenn Neutrophile >1,5/nl, Thrombos >75/nl

WICHTIG: Weitere Dosismodifikationen je nach Toxizität unter:

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1011923/suppl_file/nejmoa1011923_appendix.pdf. (Text gespeichert unter T- oder N-Laufwerk-Onkologie-Tumorinfo-Pankreas

Patientenetikett

Medizinisches Versorgungszentrum

Intern. Onkologie-Hämatologie

Chemotherapieplan Folinsäure/5-Fluorouracil/Oxaliplatin/Docetaxel (FLOT)

Al-Batran et al. Ann Oncol 2008;11:1882-7
(Zyklustherapiekosten ca. €)

OPS Nr.: 8-543, an jedem Therapietag kodieren

Name:	Vorname:	Geb. Datum:
Größe: cm	Gewicht: kg	KOF: m ²
Datum:	Zyklus-Nr.:	Aufklärung liegt vor <input type="checkbox"/>
Leukos: /ul Hb: g/dl	Thr: /ul	Na: mmol/l K: mmol/l Krea: g/dl
Oxaliplatin	85mg/m ² =	mg Tag 1 GD mg
Folinsäure	200mg/m ² =	mg Tag 1 GD mg
Docetaxel	50mg/m ² =	mg Tag 1 GD mg
5-Fluorouracil	2600mg/m ² =	mg Tag 1 24h-Infusion GD mg

Wiederholung Tag 15

Änderung der Regeldosis 75% 50% für

Uhrzeit	Datum:	Tag1
Vor Beginn Chemotherapie		
Um:	Ondansetron 8 mg i.v. KI Dexamethason 8 mg i.v. KI	8mg 8mg
Über 2 Stunden: Von: Bis:	mg Oxaliplatin in 500 ml G5%	
Über 2 Stunden (parallel zu Oxaliplatin): Von: Bis:	mg Calciumfolinat in 250 ml G5%	
Über 60 min Von: Bis:	mg Docetaxel in 250ml NaCl 0,9%	
Anschließend über 24 Stunden: Von: Bis:	mg 5-Fluorouracil in 500 ml NaCl 0,9% über 24h-Infusionspumpe	

Begleitmedikation (obligat!): 8mg Dexamethason p.o. am Abend vor und am Tag nach Therapie.

Bedarfsmedikation: Ondansetron 8 mg p.o.

Patientenetikett

**Medizinisches
Versorgungszentrum**
Intern. Onkologie-Hämatologie

**Chemotherapieplan
Nab- (Albumin-gebundenes) Paclitaxel – Gemcitabin**

(Von Hoff et al. N Engl J Med 2013;369:1691-703)

OPS Nr.: 8-542.11 für jeden Therapietag kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg KOF: _____ m²
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: _____ /ul Hb: _____ g/dl Thr: _____ /ul Na: _____ mmol/l K: _____ mmol/l Krea: _____ g/dl

Nab-Paclitaxel 125 mg/m² = _____ mg Tag 1,8,15 GD _____ mg
 Gemcitabin 1000mg/m² = _____ mg Tag 1,8,15 GD _____ mg

Wiederholung Tag 29

Änderung der Regeldosis: 75% 50% für Med.:

Uhrzeit	Datum:	Tag 1	Tag 8	Tag 15
30 min vor Nab-Paclitaxel: um:	8mg Dexamethason i.v.	8mg	8mg	8mg
30 min vor Nab-Paclitaxel: um:	Ondansetron 8 mg i.v.	8mg	8mg	8mg
Beginn 30 min vor Nab-Paclitaxel, Infusionsdauer 90 min Von: Bis:	NaCl 0,9% 500 ml	500 ml	500 ml	500 ml
Über 30 min Von: Bis:	mg Nab-Paclitaxel unverdünnt			
Über 30 Minuten von: bis:	mg Gemcitabin in 250ml NaCl 0,9%			

Bedarfsmedikation: Ondansetron 8mg i.v. KI

Achtung! Gabe an Tag 8 und Tag 15 nur bei Leukozyten > 2,0 G/l und Thrombozyten > 50,0 G/l

Patientenetikett

**Medizinisches
Versorgungszentrum**
Intern. Onkologie-Hämatologie

**Chemotherapieplan
Gemcitabin/Cisplatin (Gallengang-CA)ambulant**
(Valle J et al. NEJM 2010 Vol362:1273-1281)
OPS Nr.: 8-542, pro Zyklus kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: cm _____ Gewicht: kg _____ KOF: m² _____
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: /ul Hb: g/dl Thr: /ul Na: mmol/l K: mmol/l Krea: g/dl

							Packungsgrößen
Gemcitabin	1000mg/m ²	=	mg	Tag 1+8	GD	mg	200/1000mg
Cisplatin	25mg/m ²	=	mg	Tag 1+8	GD	mg	50/150/450mg

Wiederholung Tag 22 (maximal 8 Zyklen)

Änderung der Regeldosis: 75% 50% für Medikamente:

Uhrzeit	Datum:	Tag 1		Tag 8	
Über 2 Stunden Von: Bis:	2x500ml NaCl 0,9%+je 20 mval KCl +je 1g Mg-Sulfat	500	500	500	500
Vor Cisplatin/Gem Um:	Ondansetron 8mg i.v. Kl mg Dexamethason i.v.	8mg	8mg	8mg	8mg
Über 60 min Von: Bis:	mg Cisplatin in 250ml NaCl 0,9%				
Über 30 min Von: Bis:	mg Gemcitabin in 250ml NaCl 0,9%				

Bedarfsmedikation: bei Hyperhydratation: Furosemid 20 mg i.v.

Bei Übelkeit/Erbrechen: (akut) Ondansetron 8mg i.v. Kl, (bei verzögertem Erbrechen) 8mg Dexamethason p.o. + MCP 20Tr. 1-1-1, bzw. Aprepitant

ACHTUNG! Gemcitabin an Tag 8 bei abs. Neutrophilenzahl 1,0-0,5 G/l oder Thrombopenie bis 50,0 G/l reduzieren auf 500mg/m²

Bei <0,5 G/l Neutrophilen oder Thrombopenie <50,0 G/l nicht geben.

Patientenetikett

Medizinisches
Versorgungszentrum

Chemotherapieplan

5-Fluorouracil/Folinsäure (sLV5FU2, "mod. De Gramont-Schema") ambulant

Andre T, Louvet C et al., Eur J Cancer 1999 ;35 :1343-7
(Zyklustherapiekosten ca. €)

OPS Nr.: 8-543, an jedem Therapietag kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg KOF: _____ m²
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: _____ /ul Hb: _____ g/dl Thr: _____ /ul Na: _____ mmol/l K: _____ mmol/l Krea: _____ g/dl

Na-Folinsäure	400 mg/m ² in 48h-Infusionspumpe	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ² Bolus i.v.	=	mg	Tag1	GD	mg
5-Fluorouracil	2400 mg/m ² Infusionspumpe**über 48h	=	mg	Tag1+2	GD	mg

Wiederholung Tag 15 Änderung der Regeldosis 75% 50% für Medikamente:
 **bei guter Verträglichkeit Zyklus 1+2 Steigerung 5FU-Dosis auf 3000mg/m² über 48h

Uhrzeit:	Datum:	Tag1	Tag2
Vor Therapiebeginn Um:	Dexamethason Tbl. Ondansetron 8mg i.v. KI	8 mg p.o. 8 mg	
Bolusgabe vor Beginn 5-FU/FA Dauerinfusion: Um:	mg 5-Fluorouracil Bolus		
Über 48 Stunden: Von: Bis	mg Na-Folinat mg 5-Fluorouracil in 48h- Infusionspumpe		

Bedarfsmedikation: Ondansetron 8mg Schmelztbl.

Achtung: Keine gleichzeitige Gabe von Zostex® (Bruvidin) (auch extern) mit 5-FU. Letale Folgen wegen Hemmung der DPD-Enzymaktivität möglich

Patientenetikett

Medizinisches Versorgungszentrum

Intern. Onkologie-Hämatologie

Chemotherapieplan Cisplatin / Etoposid (NET) ambulant (modifiziert nach Moertel et al., Cancer 68:227-232, 1991) (Zyklustherapiekosten ca. 122 €)

OPS Nr.: 8-542, an jedem Therapietag kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: _____ Gewicht: _____ kg KOF: _____ m²
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: /ul Hb: g/dl Thr: /ul Na: mmol/l K: mmol/l Krea: g/dl

Cisplatin	45 mg/m ²	=	mg	Tag 2 + 3	GD	mg
	1h-Infusion					
Etoposid	130mg/m ²	=	mg	Tag 1-3	GD	mg
	30min-Infusion					

Wiederholung Tag 29

Änderung der Regeldosis: 75% 50%

Uhrzeit	Datum:	Datum:			
		Tag 1	Tag 2	Tag3	
Über 2 Stunden Von: Bis:	2x500ml NaCl 0,9%+je 20 mval KCl +je 1g Mg-Sulfat	500	500	500	
Vor Etop/Cisplatin Um:	Ondansetron 8mg i.v. Dexamethason 8 mg p.o. Aprepitant	8 mg 8 mg	8 mg 8 mg 125mg	8 mg 8 mg 80mg	
Über 30 min Von: Bis:	mg Etoposid in 250ml NaCl 0,9%				
Über 60 min Von: Bis:	mg Cisplatin in 500ml NaCl 0,9%				
Über 22 Stunden Von: Bis:	500ml NaCl 0,9%+je 20 mval KCl +je 1g Mg-Sulfat	500	500	500	500

Begleitmedikation: Furosemid 20 mg i.v. bei Gewichtszunahme von >3kg (täglich wiegen!)

Aprepitant auch an Tag 4 80mg p.o. (gesamt: 125/80/80mg)

Bedarfsmedikation: Ondansetron 8mg i.v., Dimenhydrinat-Supp.

Patientenetikett

Medizinisches
VersorgungszentrumChemotherapieplan ambulant
5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX4) + BevacizumabGiantonio BJ et al., ASCO Gastrointestinal Cancers Symp 2005, Abstr. 169a
(Zyklustherapiekosten €)

OPS Nr.: 8-543 + ZE 74, pro Zyklus kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: cm _____ Gewicht: kg _____ KOF: m² _____
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: /ul Hb: g/dl Thr: /ul Na: mmol/l K: mmol/l Krea: g/dl

Bevacizumab	5 mg/kg 30 min-Infusion (1.Gabe 90min, 2.Gabe 60min)	=	mg	Tag1	GD	mg
Na-Folinsäure	200 mg/m ² in 22h-Infusion	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ² Bolus i.v.	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	600 mg/m ² 22h-Infusion	=	mg	Tag1+2	GD	mg
Oxaliplatin	85 mg/m ² 2h-Infusion	=	mg	Tag 1	GD	mg

Wiederholung Tag 15

Änderung der Regeldosis: 75% 50%

Uhrzeit	Datum:	Tag 1	Tag 2
Vor Therapiebeginn Um:	Ondansetron Schmelztbl.8mg s.l. Dexamethason	1 Tbl. 8 mg p.o.	1 Tbl.
*Von: Bis:	mg Bevacizumab in 100ml NaCl 0,9%		
Über 2 Stunden: Katheter spülen mit Gluc5%! Von: Bis:	mg Oxaliplatin in 500ml Glucose 5 %		
Bolusgabe vor Beginn 5-FU Dauerinfusion: Um:	mg 5-Fluorouracil Bolus		
Über 22 Stunden Infusionspumpe Von: Bis	mg Na-Folinat mg 5-Fluorouracil über Infusionspumpe		

Bedarfsmedikation: Ondansetron Schmelztbl 8mg s.l.

*Achtung! 1. Gabe Bevacizumab über 90 min. bei erster Verabreichung, anschl. 2h Überwachung. Bei guter Verträglichkeit nächste Gabe 60 min., alle weiteren Gaben 30 min.

RR-Kontrollen vor und nach der Chemotherapie. 4-wöchentlich BB, GOT,GPT,AP, Kreatinin, Urinstatus (bei Proteinurie > 2000mg/Tag Therapiepause Bevacizumab).

Bei zunehmender peripherer sensorischer Neuropathie (>7Tage) erfolgt Dosisreduktion von Oxaliplatin auf 75mg/m². Bei Myelotoxizität und Schleimhauttoxizität Grad 3-4 WHO Reduktion 5-FU Bolus auf 300mg/m² und Dauerinfusion auf 500mg/m². Bei Hand-Fuß-Syndrom Grad 3-4 WHO ausschließlich Reduktion der Dauerinfusion auf 500mg/ m².

Patientenetikett

**Medizinisches
Versorgungszentrum**
Intern. Onkologie-Hämatologie

Chemotherapieplan Trastuzumab / Cisplatin / 5-Fluorouracil

(Bang YJ et al. Lancet 2010;376:687-97)

OPS Nr.: 8-543.52, pro Zyklus kodieren, OPS-Nr. (Trastuzumab): 6-001.7x, ZE 27.0x pro Gabe kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: cm Gewicht: kg KOF: m²
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: /ul Hb: g/dl Thr: /ul Na: mmol/l K: mmol/l Krea: g/dl

Trastuzumab	8*/6 mg/kgKG i.v. =	mg	Tag 1	GD	mg
Cisplatin	80 mg/m ² i.v. =	mg	Tag 1	GD	mg
5-Fluorouracil	4000 mg/m ² i.v. =	mg	Tag 1-5 über 5d-Infusionspumpe	GD	mg

Wiederholung Tag 22 für max. 6 Zyklen

Änderung der Regeldosis: 75% 50% für Med.:

Uhrzeit	Datum:						
Über 2 Stunden Von: Bis:	4x500ml NaCl 0,9% + je 20 mval KCl + je 1g Mg-Sulfat	500	500				
Über 90*/30 min (während NaCl) Von: Bis:	mg Trastuzumab in 250ml NaCl 0,9%						
Vor Cisplatin Um:	Dexamethason 8mg i.v. Ondansetron 8mg i.v. Fosaprepitant 150 mg	1 Amp 1 Amp KI über 20-30 min					
Über 60 min Von: Bis:	mg Cisplatin in 500ml NaCl 0,9%						
Über 2 Stunden Von: Bis:	2x500ml NaCl 0,9% +je 20 mval KCl +je 1g Mg-Sulfat	500	500				
Über 24 Stunden Von: Bis:	mg 5-Fluorouracil in NaCl 0,9% über Infusionspumpe für 5 Tage						

* bei erster Applikation (loading-dose)

Begleitmedikation (obligat!): Pantoprazol 40mg 1-0-0

Bedarfsmedikation:

- bei Hyperhydratation: Furosemid 20-40 mg i.v. oder 40mg p.o.
- Bei Übelkeit/Erbrechen: (akut) Ondansetron 8mg i.v. KI,
- (bei verzögertem Erbrechen) Alizaprid (Vergentan®) 3x1 Tbl oder Aprepitant (Emend®) 80mg tgl. p.o.

Täglich wiegen! Bei Gewichtszunahme >2kg: Gabe von Furosemid.

Patientenetikett

Medizinisches
VersorgungszentrumChemotherapieplan ambulant
5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX6) + Bevacizumab

analog De Gramont et al., J Clin Oncol 2000, Tournigand et al., Proc ASCO 2001

OPS Nr.: 8-543 + ZE 74, pro Zyklus kodieren

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____
 Größe: cm _____ Gewicht: kg _____ KOF: m² _____
 Datum: _____ Zyklus-Nr.: _____ Aufklärung liegt vor
 Leukos: /ul Hb: g/dl Thr: /ul Na: mmol/l K: mmol/l Krea: g/dl

Bevacizumab	5 mg/kg 30 min-Infusion (1.Gabe 90min, 2.Gabe 60min)	=	mg	Tag1	GD	mg
Na-Folinsäure	400 mg/m ² in 48h-Infusion	=	mg	Tag1+2	GD	mg
5-Fluorouracil	400 mg/m ² Bolus i.v.	=	mg	Tag1	GD	mg
5-Fluorouracil	2400 mg/m ² 48h-Infusion*	=	mg	Tag1+2	GD	mg
Oxaliplatin	100 mg/m ² 2h-Infusion	=	mg	Tag 1	GD	mg

Wiederholung Tag 15 Änderung der Regeldosis: 75% 50%

* bei guter Verträglichkeit Zyklus 1+2 Steigerung der 5FU-Dosis auf 3000mg/m²

Uhrzeit	Datum:		
Vor Therapiebeginn: Um:	Ondansetron Schmelztbl. 8mg Dexamethason	1 Tbl. 8 mg p.o.	1 Tbl.
*Von: Bis:	mg Bevacizumab in 100ml NaCl 0,9%		
Über 2 Stunden Katheter spülen mit Gluc5%! Von: Bis:	mg Oxaliplatin in 500ml Glucose 5%		
Bolusgabe vor Beginn 5-FU Dauerinfusion: Um:	mg 5-Fluorouracil Bolus		
Über 48 Stunden Infusionspumpe Von: Bis:	mg Na-Folinat mg 5-Fluorouracil über 48h- Infusionspumpe		

Bedarfsmedikation: Ondansetron Schmelztbl. 8mg s.l.

***Achtung!** 1. Gabe Bevacizumab über 90 min. bei erster Verabreichung, anschl. 2h Überwachung. Bei guter Verträglichkeit nächste Gabe 60 min., alle weiteren Gaben 30 min.

RR-Kontrollen vor und nach der Chemotherapie. 4-wöchentlich BB, GOT,GPT,AP,Kreatinin, Urinstatus (bei Proteinurie > 2000mg/Tag Therapiepause Bevacizumab).

Bei zunehmender peripherer sensorischer Neuropathie (>7Tage) 1g Kalziumgluconat + 1g Magnesiumchlorid in 125ml Gluc 5% über 20min vor und nach Oxaliplatingabe (Cave Digitalispatienten!). Wenn Beschwerden vor Beginn des folgenden Zyklus nicht deutlich rückläufig sind, erfolgt Dosisreduktion von Oxaliplatin auf 85mg/m², bzw. weiter auf 65mg/m².

Bei Myelotoxizität und Schleimhauttoxizität Grad 3-4 WHO Reduktion 5-FU Bolus auf 300mg/m² und Dauerinfusion auf 2000mg/m². Bei Hand-Fuß-Syndrom Grad 3-4 WHO ausschließlich Reduktion der Dauerinfusion auf 2000mg/m².

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Katrin Stücher, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Funktioneller Status und Alltagsbewältigung bei Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren im Verlauf einer Chemotherapie“ selbstständig verfasst und nur die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Stellen der Arbeit, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, sind durch Angabe der Quellen entsprechend kenntlich gemacht.

Zudem versichere ich, dass ich zuvor kein anderes Promotionsverfahren beantragt habe und dass ich mit der Promotionsordnung vertraut bin.

Darmstadt, den 8. November 2016

.....

(Ort, Datum und Unterschrift)