

Aus der Medizinischen Klinik III (Hämatologie, Onkologie und  
Transfusionsmedizin), Bereich Sportmedizin, Campus Benjamin Franklin

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

Über den Zusammenhang zwischen körperlichen und mentalen  
Leistungsdefiziten bei Tumorpatienten mit Fatigue-Syndrom

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Alina Voigt  
aus Berlin

Gutachter: 1. PD Dr. med. F.C. Dimeo  
2. PD Dr. med. D. Lüftner  
3. Prof. Dr. H. Bertz

Datum der Promotion: 19.09.2008

In liebevoller Erinnerung an meinen Großvater  
Pawel Sergejewitsch Shujkow

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
1.1. DAS FATIGUE-SYNDROM BEI TUMORPATIENTEN .....	6
1.1.2. Erklärungsansätze für die Entstehung des Fatigue-Syndroms .....	10
1.1.3. Instrumente zur Erfassung der Fatigue .....	11
<b>2. KURZE EINFÜHRUNG IN DIE LEISTUNGSPHYSIOLOGIE</b> .....	<b>15</b>
<b>3. FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>19</b>
<b>4. PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>20</b>
4.1. DIAGNOSEN .....	22
4.2. THERAPIEN .....	23
4.3. AUFNAHMEUNTERSUCHUNG .....	24
4.3.1. Kardiorespiratorische Untersuchungen .....	24
4.4. BELASTUNGSPROTOKOLL .....	24
4.5. INDIKATOREN DER KÖRPERLICHEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT .....	25
4.6. LABORWERTE .....	28
4.7. FRAGEBÖGEN ZUR ERFASSUNG DER FATIGUE UND DER DEPRESSION .....	29
<b>5. STATISTISCHE ANALYSE</b> .....	<b>30</b>
<b>6. ERGEBNISSE</b> .....	<b>31</b>
6.1. INDIKATOREN DER KÖRPERLICHEN LEISTUNGSFÄHIGKEIT .....	31
6.2. LABORWERTE .....	33
6.3. INSTRUMENTE ZUR ERFASSUNG VON FATIGUE .....	34
<b>7. KORRELATIONSANALYSE</b> .....	<b>37</b>
<b>8. DISKUSSION</b> .....	<b>41</b>
<b>9. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>47</b>
<b>10. ANHANG</b> .....	<b>48</b>
<b>11. LITERATUR</b> .....	<b>53</b>
<b>12. LEBENSLAUF</b> .....	<b>61</b>
<b>13. DANKSAGUNG</b> .....	<b>62</b>
<b>14. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>63</b>

# 1. Einleitung

In den letzten Jahren haben mehrere Untersuchungen die unterschiedlichen Probleme in der supportiven Therapie von Tumorpatienten evaluiert. Sie haben die Einschränkung der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit als zwei der häufigsten Beschwerden bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen ergeben. Dieser Beschwerdekomples wird auch im deutschen Sprachraum unter dem Begriff „Fatigue“ zusammengefasst.

Das Phänomen der Fatigue bei Tumorpatienten wurde lange Zeit übersehen, erste Untersuchungen über die Ausprägung und Häufigkeit des Problems fanden erst Anfang der Neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts statt. Diese Untersuchungen belegten nicht nur die hohe Prävalenz, sondern auch die große medizinische Relevanz der Fatigue bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen.

In der Tat berichten leider im Durchschnitt über 70% der Patienten mit onkologischen und hämatologischen neoplastischen Erkrankungen über Fatigue<sup>55;59;60</sup>. Mehrere Untersuchungen haben belegt, dass die Ausprägung der Beschwerden eng mit der Aggressivität der Therapie zusammenhängt. Die Gabe hochdosierter Zytostatika wie z.B. im Rahmen einer autologen oder allogenen Stammzellentransplantation oder bei eskalierter Chemotherapieprotokollen für die Behandlung des Morbus Hodgkin geht mit einer Prävalenz von Fatigue von nahezu 100% einher<sup>5;6;23</sup>. Aber auch andere Behandlungsformen können Fatigue verursachen. Die Strahlentherapie geht beispielsweise mit einer hohen Prävalenz von Fatigue einher<sup>21;22;31;32;39;40;62</sup>. Bei Patienten, die eine Bestrahlung zur Behandlung einer neoplastischen Erkrankung erhalten, wird eine allmähliche Zunahme der Beschwerden im Laufe der Behandlung beschrieben. Häufig wird bei diesen Patienten eine Beschwerdereduktion über das Wochenende beobachtet, also an den Tagen, an denen sie keine Bestrahlung erhalten. Nach Ende der Therapie bilden sich die Beschwerden allmählich zurück, wobei sie bei einigen Patienten noch lange Zeit nach Behandlungsabschluss vorhanden sein können<sup>21;32;37-39;56;57</sup>. Chirurgische Interventionen zur Resektion von Tumoren können auch die Entstehung von Fatigue begünstigen. Obwohl die genaue Ursache dieses Problems bei Patienten nach Operationen nicht bekannt ist, konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung der Beschwerden unabhängig von Faktoren wie Blutverlust und Dauer der Narkose ist<sup>16-18</sup>.

Dieses Problem ist auch bei Patienten bekannt, die sich nichtonkologischen Operationen unterziehen. Bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen können jedoch zahlreiche Faktoren wie die chronische Entzündung, die Anämie und die katabole Stoffwechsellage zu einer übermäßigen Ausprägung der Beschwerden beitragen.

Fatigue gilt derzeit als das häufigste, relevanteste und am meisten invalidierende Problem der Tumorpatienten<sup>63</sup>. Es hat sich auch gezeigt, dass diese Beschwerden noch eine lange Zeit nach Abschluss der Behandlung vorhanden sein können. Dies gilt besonders für Patienten, die sich intensiven Behandlungen wie myeloablativen Chemotherapien oder Bestrahlung von großen Körpervolumina unterziehen müssen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass über die Hälfte der Patienten nach Knochenmarktransplantation für eine Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit länger als ein Jahr benötigen<sup>4;6;7;61</sup>. Ähnliche Befunde wurden bei Patienten mit soliden Tumoren (Mammakarzinom und Bronchialkarzinom) erhoben. Bei diesen Patientengruppen wurde eine Prävalenz des Problems von über 30% noch zwei bis vier Jahre nach Abschluss der Behandlung festgestellt<sup>10;19;58;59</sup>.

## 1.1. Das Fatigue-Syndrom bei Tumorpatienten

Nach der Definition von David Cella im Jahr 1995 wird Fatigue wie folgt beschrieben: "Die Tumorererschöpfung, auch Fatigue genannt, bedeutet eine außerordentliche Müdigkeit, mangelnde Energiereserven oder ein massiv erhöhtes Ruhebedürfnis, das absolut unverhältnismäßig zu vorangegangenen Aktivitätsänderungen ist."

Der Begriff der Fatigue, der ursprünglich aus dem Lateinischen stammt, kann ins Deutsche als Müdigkeit oder Mattigkeit übersetzt werden. Die Manifestationen der Fatigue sind jedoch mannigfaltig und betreffen verschiedene Bereiche, nämlich die körperliche Leistungsfähigkeit, die kognitive Funktion, die Motivation, die Stimmung und teilweise sogar die soziale Integration der Betroffenen. Die einfache Übersetzung des Wortes „Fatigue“ als Müdigkeit oder Erschöpfung ist deswegen nicht ausreichend, um die komplexen und unterschiedlichen Erscheinungen des Problems zusammenzufassen. Die ursprüngliche Annahme, dass sich die Beschwerden bei dem Fatigue-Syndrom auf eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit reduzieren lassen, hat sich als falsch

erwiesen. Ebenso unzutreffend ist die Gleichstellung des Fatigue-Syndroms mit der Antriebslosigkeit, die häufig bei Tumorpatienten vor allem während der Behandlung beobachtet wird. Viele Patienten berichten in der Tat über Einschränkungen, die auf eindeutige Veränderung der kognitiven Funktion zurückzuführen sind. Man muss jedoch gleichzeitig feststellen, dass die Entstehung dieser Probleme unabhängig von der körperlichen Belastbarkeit der Patienten sein kann. Probleme wie Gedächtnisverlust oder Konzentrationsschwäche stehen in der Regel in keinem Zusammenhang zu der Leistungsfähigkeit des kardiorespiratorischen Systems.

Die klinische Erfahrung hat in der Tat gezeigt, dass sich bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten deutliche Unterschiede zwischen den Beeinträchtigung der verschiedenen Bereiche ausmachen lassen. Aus diesem Grund wird derzeit die Existenz eines Fatigue-Syndroms angenommen, welches aus verschiedenen Komponenten besteht, die wiederum in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sein können. Bei der aktuellen Definition des Fatigue-Syndroms werden deswegen verschiedene Bereiche berücksichtigt: körperlich, mental, emotional und sozial. Nach der aktuellen Definition des National Comprehensive Cancer Network<sup>49</sup>, die in die ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten<sup>1</sup>) aufgenommen wurde, bezeichnet Fatigue eine Einschränkung der körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit, die im Zusammenhang mit der medizinischen Behandlung entsteht, die Aktivitäten der Patienten deutlich beeinträchtigt und trotz ausreichender Ruhe und Erholung nicht abnimmt (Tabelle 1). Diese Definition berücksichtigt nicht nur die verschiedenen Manifestationen des Fatigue-Syndroms, sondern auch wichtige Faktoren wie die Ausprägung und die Persistenz der Beschwerden und ermöglicht auch einen Einblick in die Pathogenese des Problems.

Die Definition aus der ICD 10 liefert auch eine Grundlage für die Erarbeitung diagnostischer Strategien und ermöglicht eine Abtrennung von anderen Krankheitsbildern wie der Depression oder von anderen psychiatrischen oder organischen Erkrankungen, die sich auch durch Einschränkungen der körperlichen und mentalen Leistungsbereitschaft manifestieren können. Insbesondere ist hier auch das Chronische Fatigue Syndrom (CFS) abzugrenzen, welches sich zwar durch ähnliche Beschwerden manifestiert, jedoch nicht im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung steht.

Tabelle 1: ICD-10 Kriterien für Tumor assoziierte Fatigue

Sechs oder mehr der folgenden Beschwerden über zwei aufeinander folgende Wochen im vergangenen Monat jeden Tag, oder fast jeden Tag vorhanden:

A: Allgemeine Symptome:

- Relevante Müdigkeit, Energiemangel oder ein vermehrtes Bedürfnis, sich auszu-ruhen, das nicht im Verhältnis zu einer Veränderung des Aktivitätsniveaus steht.
- Generalisierte Müdigkeit oder schwere Glieder.
- Müdigkeit, die mehrere Stunden nach körperlichen Belastungen anhält.
- Unfähigkeit, Aufgaben bis zum Ende zu bringen als Folge der Müdigkeit.
- Verminderte Aufmerksamkeit oder Konzentration
- Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis
- Verlust an Motivation oder an Interesse, an den üblichen Aktivitäten teilzunehmen
- Notwendigkeit einer übermäßigen Anstrengung, um Tätigkeiten zu beginnen
- Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafbedürfnis
- Empfindung, dass der Schlaf nicht erholsam war.
- Deutliche emotionale Reaktion (z.B. Ärger, Frust oder Irritation) zum Gefühl von Fa-tigue

B: Diese Beschwerden stellen eine klinisch relevante Belastung dar oder eine Ein-schränkung in der sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionen.

C: Die Beschwerden sind im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung oder ihrer Therapie entstanden.

D: Die Symptome sind nicht Folge einer psychiatrischen Komorbidität wie Depression, Somatisierung, somatoforme Störung oder Wahn.

---

Das Interesse am Fatigue-Syndrom wurde zum Beginn der Neunziger Jahre des vori-gen Jahrhunderts allmählich geweckt. Dieses Phänomen hing mit verschiedenen Ent-wicklungen zusammen. Die deutlichen Fortschritte im Bereich der supportiven Therapie für Patienten mit onkologischen und hämatologischen neoplastischen Erkrankungen ermöglichten eine bessere Kontrolle von Beschwerden wie zum Beispiel Schmerzen und Übelkeit. Diese Erfolge untermauerten die Bedeutung der supportiven und palliativen Maßnahmen in der Onkologie, wodurch Aspekte wie die Lebensqualität in den Vor-dergrund traten. Gleichzeitig belegten epidemiologische Untersuchungen einen Zu-



sammenhang zwischen der Anämie, einer sehr häufigen Erscheinung bei Tumorpatienten, und der Müdigkeit bei neoplastischen Erkrankungen. Die therapeutischen Möglichkeiten für die Behandlung der Fatigue durch die Anwendung von Erythropoetin und anderen Wachstumsfaktoren machten eingehende Kenntnisse über die Pathophysiologie des Fatigue-Syndroms erforderlich, was zu intensiveren Forschungsanstrengungen in diesem Bereich führt.

Wie oben bereits erwähnt, wurde die Fatigue bei Tumorpatienten als eine ungewöhnliche, anhaltende Müdigkeit definiert, die während oder nach Therapie auftritt, die körperliche und psychische Leistung beeinträchtigt und sich nach Erholung nicht bessert <sup>45</sup>. Diese Definition ist die Grundlage für die diagnostische Trennung des Fatigue-Syndroms von anderen Erkrankungen, vor allem des psychiatrischen Formenkreises. Die Einschränkungen bei einem Fatigue-Syndrom bilden jedoch einen Beschwerdenkomplex, der sich in Bezug auf seine Manifestationen individuell deutlich unterscheiden kann. Einige Patienten berichten häufig über Probleme, die sich ausschließlich im körperlichen Bereich bemerkbar machen wie zum Beispiel reduzierte Gehstrecke, rasche Erschöpfbarkeit oder die Notwendigkeit einer sehr langen Erholung nach körperlicher Anstrengung, teilweise über mehrere Stunden. Bei anderen Patienten stehen jedoch kognitive Einschränkungen wie Gedächtnisverlust oder Konzentrationsschwäche im Vordergrund. Bei einer dritten Patientengruppe manifestieren sich die Beschwerden als Motivationsdefizit, Reizbarkeit oder Frustration, Probleme, die deutlich dem psychiatrischen Bereich zuzuschreiben sind. Zuletzt treten bei dem Fatigue-Syndrom häufig Schlafstörungen ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf. Diese Beschwerdebilder überlappen sich teilweise und können bei den Patienten in unterschiedlicher Ausprägung auftreten.

Intuitiv könnte man für diese Beschwerden eine uneinheitliche Pathophysiologie und mehrere Entstehungsmechanismen vermuten. Während psychische Beschwerden wie Frustration und Reizbarkeit auf Faktoren wie unzureichende Leistungsfähigkeit, vermehrte Abhängigkeit von externer Hilfe und Unsicherheit zurückzuführen sind, können andere Manifestationen des Fatigue-Syndroms, nämlich die körperlichen und mentalen Einschränkungen, unabhängig voneinander auftreten. Die Evaluation der Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Beschwerden wird zusätzlich durch die unzureichenden Kenntnisse über die Pathophysiologie des Fatigue-Syndroms erschwert. Vor

allem bei der Evaluation der mentalen Probleme, die im Rahmen der Tumorerkrankung und ihrer Behandlung auftreten, besteht ein erheblicher Forschungsbedarf. Die körperlichen Defizite der Tumorpatienten sind in der Tat seit langem bekannt und mittlerweile gut dokumentiert. Jedoch gibt es in Bezug auf die Qualität, Ausprägung und Dauer der kognitiven Einschränkungen im Rahmen der Tumortherapie zahlreiche Wissenslücken. Neue Befunde haben belegt, dass es sich um ein sehr häufiges, und für viele Betroffene klinisch relevantes Problem handelt. Besonders bei Patientinnen, die zur Behandlung eines Mammakarzinoms eine Chemotherapie erhielten, konnten erhebliche kognitive Defizite wie Vergesslichkeit, Konzentrationsschwäche und Mangel an Kurzzeitgedächtnis noch eine lange Zeit, teilweise Jahre, nach Abschluss der Behandlung festgestellt werden<sup>8;51;52</sup>.

### 1.1.2. Erklärungsansätze für die Entstehung des Fatigue-Syndroms

Für die Entstehung des Fatigue-Syndroms sind zahlreiche pathologische Mechanismen vorgeschlagen worden. Zu den am häufigsten zitierten gehören organische Probleme wie eine veränderte Konzentration der Blutelektrolyten als Folge einer Nieren- oder Leberinsuffizienz, eine vermehrte Konzentration von Harnstoff oder Kreatinin bei Patienten mit Niereninsuffizienz, eine unzureichende Versorgung der Muskulatur mit Sauerstoff als Folge einer Herzinsuffizienz oder chronischen Lungenkrankheit, eine Hypothyreose, eine chronische Entzündungsreaktion im Rahmen der Tumorerkrankung, die Anämie als Folge der Krankheit und ihrer Behandlung, chronische Schmerzen, Ernährungs-mangel und kataboler Stoffwechsel. Auch psychosoziale Probleme wie z.B. die akute Belastungsreaktion, eine larvierte oder manifeste Depression, der anhaltende emotionale Stress oder eine Anpassungsstörung könnten zur Entstehung der Beschwerden beitragen. Zuletzt können assoziierte Faktoren wie Medikamente (Antihistaminika, Opiate, Benzodiazepine), sowie vorbestehende Störungen und Komorbiditäten die Beschwerden verursachen oder verstärken.

Obwohl die Beschwerden sich bei einigen Patienten auf eine einzige Störung zurückführen lassen (z.B. Hypothyreose nach Ganzkörperbestrahlung oder Anämie), liegt bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen eine Multikausalität vor. Sehr häufig bleibt die Genese der Fatigue unklar, vor allem bei Patienten, die bereits vor langer Zeit die

Behandlung abgeschlossen haben und sich in kompletter Remission befinden. Bei diesen Patienten können teilweise eine Reihe anatomischer und funktioneller Veränderungen festgestellt werden, die zur Entstehung eines Fatigue-Syndroms beitragen. Zu ihnen gehören die Störungen des Muskelstoffwechsels und der neuromuskulären Signalübertragung als Folge der veränderten Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen und Mediatoren, sowie eine Veränderung der Konzentration von Neurotransmittern im ZNS als Folge der Neurotoxizität von Zytostatika<sup>12;33;48</sup>. Diese Probleme entstehen häufig als Folge der Behandlung mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva. Des Weiteren können morphologische und funktionelle Veränderungen des kardiorespiratorischen Systems zu einer weiteren Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit beitragen. Pleuraergüsse, Lungemetastasen oder eine behandlungsbedingte Lungenfibrose verursachen eine Reduktion der Vitalkapazität und damit der Blutoxygenierung. Zuletzt können kardiotoxische Medikamente oder eine Bestrahlung des Mediastinums zu einer Abnahme der Ejektionsfraktion und der Pumpreserve führen. All diese pathologischen Veränderungen bewirken eine Einschränkung der Sauerstoffversorgung der Skelettmuskulatur<sup>27;43</sup>.

Bewegungsmangel wird häufig als ein ausschlaggebender Faktor für die Entstehung und Persistenz eines Fatigue-Syndroms vorgeschlagen. Als Folge der Nebenwirkungen der Behandlung, und teilweise den Empfehlung der betreuenden Ärzte folgend, reduzieren die meisten Patienten ihre körperliche Aktivität während und nach der Therapie. Der daraus entstehende Bewegungsmangel führt zu einem Verlust an Kondition und zu einer Zunahme der Beschwerden. Als Folge des Bewegungsmangels resultiert ein weiterer Verlust an Muskelkraft und –masse. Für die Patienten werden deswegen körperliche Aktivitäten zunehmend anstrengend. Es entsteht ein Teufelskreis von Bewegungsmangel, Verlust an Kondition und rascher Erschöpfung<sup>30</sup>.

### 1.1.3. Instrumente zur Erfassung der Fatigue

Bei der Fatigue handelt es sich um ein subjektives Phänomen. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Messinstrumente zur Erfassung dieses Problems eingeführt. Es handelt sich dabei um Fragebögen, die von den Patienten selbst ausgefüllt werden. Einige von ihnen ermöglichen eine spezifische und getrennte Evaluation der Beschwer-

den (Fatigue, Erschöpfung), während andere die Erfassung der Müdigkeit oder der körperlichen Einschränkungen zu anderen Messungen integrieren, die eine Evaluation der Fatigue zum Beispiel im Rahmen der gesamte Lebensqualität liefern. Die am meisten bekannten und am häufigsten gebrauchten Fragebögen zur Erfassung der Fatigue bei Tumorpatienten sind die folgenden (Tabelle 2):

Allgemeine Fragebögen:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) (Fatigue-Subskala): 3 Items, 1 Skala</li> <li>• FACIT-F &amp; FACT-An (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy/ Functional Assessment of Cancer Therapy) (Fatigue- und Anämiemodul): 13 Items, 1 Skala</li> </ul>
Spezielle Fragebögen:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MFI (Multidimensional Fatigue Inventory): 20 Items, 5 Skalen</li> <li>• FQ (Fatigue Questionnaire): 11 Items, 3 Skalen</li> <li>• FAQ (Fatigue Assessment Questionnaire): 22 Items, 3 Skalen</li> <li>• PFS (Piper Fatigue Scale): 40/20 Items, 3 Skalen</li> <li>• BFI (Brief Fatigue Inventory): 10 Items, 6 Skalen</li> </ul>

Tabelle 2: Instrumente zur Erfassung der Fatigue

## EORTC

Der EORTC QLQ C30 wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Tumorpatienten entworfen. Er wurde mittlerweile in 81 unterschiedliche Sprachen übersetzt und in über 3000 Studien weltweit benutzt. Das Instrument besteht aus einem Kernfragebogen, einem sogenannten "Core Questionnaire", der für die meisten Tumorerkrankungen anwendbar ist. Dieser Kernfragebogen wird durch Zusatzteile ergänzt (Module), die eine spezifische Befragung hinsichtlich Symptomatik oder Nebenwirkungen der Behandlung enthalten. Der Fragebogen enthält Fragenkomplexe zu den drei wichtigen Kernbereichen der Lebensqualität, nämlich dem körperlichen, dem psychisch-seelischen, sowie dem sozialen Bereich. Des Weiteren enthält der Kernfragebogen Fragen zu häufigen Symptomen und allgemeinen Beschwerden. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen und wird von Patienten in 10 bis 20 Minuten ausgefüllt. Der EORTC QLQ C30 (Version 2.0

und höher) stellt heute in Europa das Standardinstrument zur Lebensqualitätserfassung in der Onkologie dar, und ermöglicht auch eine getrennte Evaluation der Fatigue bei Tumorpatienten.

### **FACT** (Functional Assessment of Cancer Therapy)

Der "Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue Scale" (FACT-F) wurde spezifisch für die Erfassung von Beschwerden bei Tumorpatienten entwickelt<sup>64</sup>. Die FACT-F (Fatigue-Skala) wird mit dem Kernmodul FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) kombiniert und umfasst 13 Fatigue-spezifische Items auf einer 5-stufigen Skala. Die FACT-F ermöglicht eine Evaluation sowohl körperlicher Aspekte von Fatigue als auch ihrer funktionalen Folgen. Diese Skala wurde an einer Gruppe von Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen validiert; diese Evaluation ergab gute psychometrische Eigenschaften (hohe interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität) für das Verfahren<sup>15</sup>. Der FACT ermöglicht eine Erfassung der Leistungsfähigkeit und der Müdigkeit in der Woche vor der Untersuchung. Werte von unter 50 Punkten weisen auf eine Fatigue mittlerer Ausprägung hin, wobei höhere Werte eine geringere Intensität von Fatigue belegen.

### **MFIS** (Multidimensional Fatigue Inventory)

Dieses Instrument besteht aus 20 Fragen, die eine Einschätzung nicht nur der Ausprägung, sondern auch der verschiedenen Eigenschaften des Fatigue-Syndroms ermöglichen. Diese Fragen erfassen die allgemeine, die körperliche und die mentale Fatigue, sowie die Einschränkungen der Aktivität und den Verlust an Motivation<sup>54</sup>. Der Fragebogen wurde auf seine psychometrischen Eigenschaften bei Tumorpatienten während einer Bestrahlung, bei Patienten mit einem Chronic Fatigue Syndrom sowie bei gesunden Menschen (Psychologiestudenten, Medizinstudenten, Ärzte und Soldaten) getestet. Das Instrument zeigte eine gute interne Konsistenz (Cronbach-alpha-Koeffizient von 0,84) und Validität bei der Korrelation mit einer visuellen analogen Skala.

### **BFI-Score** (Brief Fatigue Inventory)

Dieser Fragebogen wurde spezifisch für die Beurteilung von Fatigue bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen im MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas, USA entworfen<sup>44</sup>. Er besteht aus 10 Items und kann von einem Patienten ohne kognitive Störungen in circa 5 Minuten ausgefüllt werden. Der Fragebogen ermöglicht eine Erfas-

sung von sechs verschiedenen Dimensionen, nämlich Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen und Lebensfreude. Die Test-Retest-Reliabilität ergab für den Fragebogen mittlere Werte von 0,93. Mit Hilfe dieses Fragebogens können Grenzen für die Ausprägung von Fatigue festgestellt werden. Werte zwischen 30 und 40 ergeben eine Fatigue mittlerer Ausprägung. Werte über 70 weisen auf eine schwere Symptomatik hin<sup>44</sup>.

### **SF-36** (Short-Form-36-Questionnaire)

Dieser ist ein Standardtest für den Einsatz im klinischen Bereich und in der epidemiologischen Forschung. Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Der SF-36 erfasst 8 Dimensionen, die sich in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen. Dies sind die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Es liegen Normwerte für verschiedene Alterstufen und Patientengruppen getrennt nach Geschlecht (N = 2.914) vor. Jeder Subfragebogen kann in etwa 10 Minuten für den Gesamtfragebogen SF-36 bearbeitet werden.

EORTC QLQ C30	FACT	SF 36
Europäisches Standardinstrument in der Onkologie	Nordamerikanisches Standardinstrument in der Onkologie	Standardinstrument für nicht onkologische Fragestellungen
<u>Vorteil:</u> Kernfragebogen + diagnose-/behandlungsspezifische Module	<u>Vorteil:</u> Größte Sammlung spezifischer Module	<u>Vorteil:</u> Normwerte für Gesunde

Tabelle 3: Übersicht Fatigue-Fragebögen (nach **Th. Küchler, H. Flechtner, P. Herschbach**)

## 2. Kurze Einführung in die Leistungsphysiologie

Bei der Muskelarbeit wird Energie verbraucht. Die Energiebereitstellung ist durch mehrere Mechanismen gesichert, welche in Abhängigkeit von ihrer Aktivierungsdauer beschrieben werden können.

Man unterscheidet prinzipiell zwei Hauptmechanismen der Energiebereitstellung: Die aerobe Energiebereitstellung, welche energiereiches ATP unter Verbrauch von Sauerstoff bildet, und die anaerobe Energiebereitstellung, bei der die Bildung von ATP ohne Verbrauch von Sauerstoff vollzogen wird. Die aerobe Energiegewinnung erfolgt durch vollständige Verbrennung von Kohlenhydraten und Fettsäuren jeweils zu Kohlendioxid und Wasser. Als Endprodukt der anaeroben Glykolyse entsteht im Organismus Laktat, das Salz der Milchsäure. Dabei werden aus der Milchsäure  $H^+$ -Ionen freigesetzt, welche durch das Bicarbonatpuffersystem unter Bildung von  $CO_2$  und  $H_2O$  abgepuffert werden. Bei geringen körperlichen Belastungen ist der Organismus in der Lage, seinen Energiebedarf über aerobe Stoffwechselfvorgänge zu decken. Wird die Belastungsintensität gesteigert, reicht die aerob bereitgestellte ATP-Menge nicht mehr aus, die anaerobe Energiebereitstellung wird hinzugezogen.

Die schnellste sauerstoffunabhängige Energiebereitstellung erfolgt zunächst durch Freigabe und Spaltung der im Muskel gespeicherten energiereichen Phosphate ATP und Kreatinphosphat. Diese schnelle Aktivierbarkeit ist von großem Wert, da hierdurch Energie bereitgestellt wird, noch bevor das Herz-Kreislaufsystem auf die Belastung reagieren kann und energiereiche Substrate und Sauerstoff die Muskelzellen erreichen. Allerdings ist der Vorrat an energiereichen Phosphaten eher gering und nach etwa 10-20 Sekunden erschöpft. Es folgt für ca. 30 Sekunden die Energiebereitstellung durch unvollständigen, da sauerstofffreien, Abbau von Glucose unter Bildung von Laktat. Dieses Laktat gelangt über die Blutbahn in Leber und Herzmuskel. Im weiteren Verlauf kann es hier über die Glukoneogenese zu Glykogen resynthetisiert werden (Leber), oder wird als Pyruvat unter Energiefreisetzung über den Citratzyklus zu  $CO_2$  und  $H_2O$  oxidiert.

Die Energiebereitstellung über diesen Weg führt zu einer Erschöpfung der Glukosevorräte in der Muskulatur nach ca. 3 Minuten. Inzwischen hat sich der Organismus auf die höhere Belastung eingestellt; der erhöhte Sauerstoffbedarf der Muskulatur wird nun über die aerobe Energiebereitstellung aus Glukoneogenese und Lipolyse gewährleistet, welche bei gleich bleibender Belastung über einen langen Zeitraum die Versorgung des

Organismus mit energiereichem ATP sicherstellen können. Zusammenfassend sind diese Vorgänge in der Abbildung 1 dargestellt:

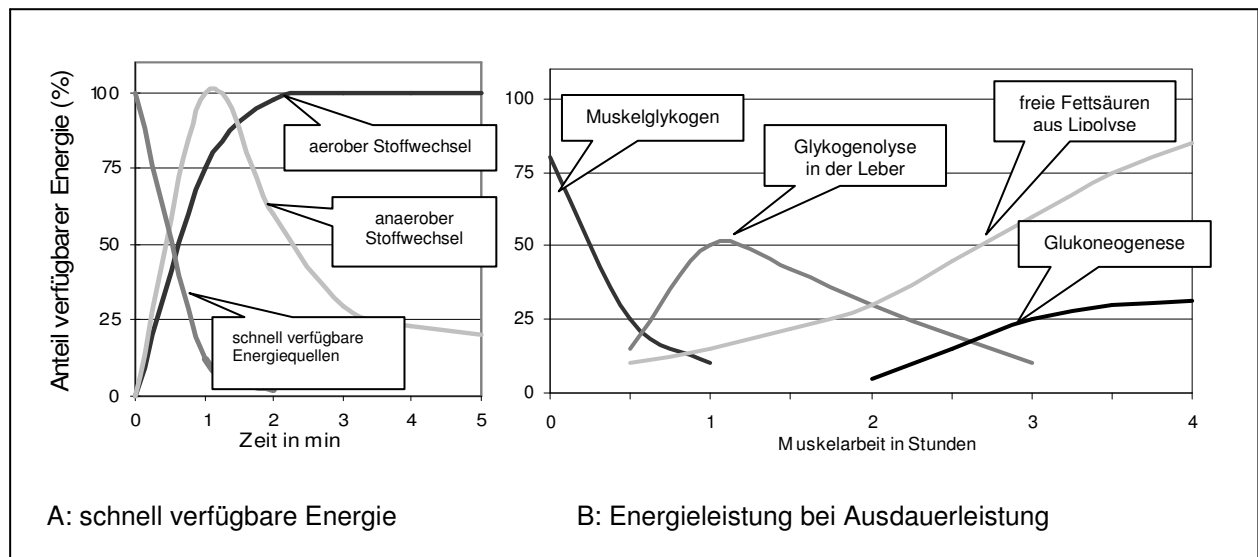


Abbildung 1: Zeitliche Abfolge der Energiebereitstellung bei körperlicher Belastung

Bei stark zunehmender Belastung steigt die Laktatkonzentration jedoch weiter, bis zu dem Punkt, an dem das Gleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von Laktat nicht mehr vorhanden ist und bei konstanter Belastung eine Akkumulation von Laktat erfolgt. Diese Intensität wird in der deutschen Literatur als anaerobe Schwelle bezeichnet und entspricht in etwa der Dauerbelastungsgrenze des Organismus, also in etwa der Belastung, die über eine längere Zeit durchgehalten werden kann. Bei Untrainierten liegt die anaerobe Schwelle bei einer Laktatkonzentration von ca. 4 mmol/l. Entsprechend dem individuellen Trainingszustand können diese Schwellen unterschiedliche Werte annehmen, zudem kommt es durch Training zu einer Verschiebung der Laktatkurve nach rechts („Rechtsverschiebung“), die anaerobe Schwelle wird also bei höheren Belastungen erreicht. In gleichem Maße kann sich die Kurve bei Minderbelastbarkeit auch nach links verschieben („Linksverschiebung“), die anaerobe Schwelle wird hier schon bei niedrigen Belastungen erreicht, entsprechend ist die Belastbarkeit herabgesetzt.



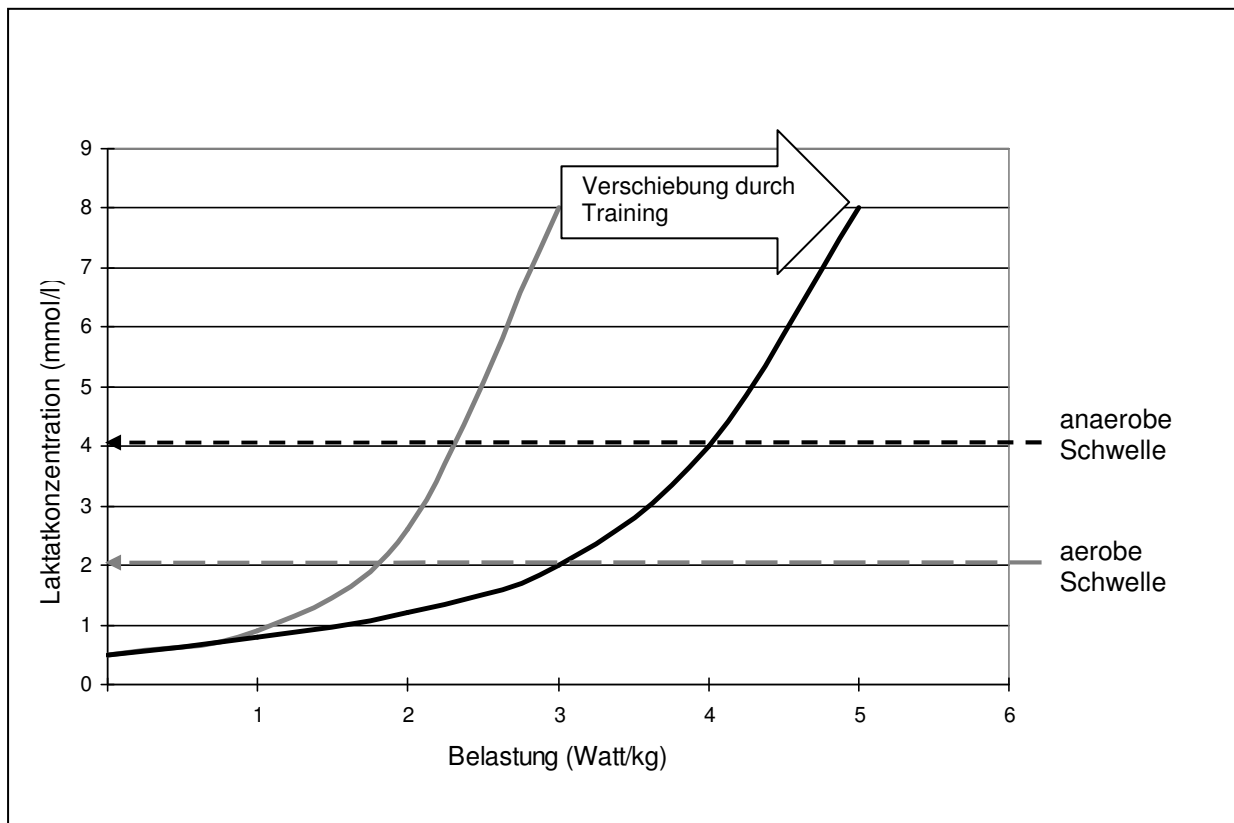


Abbildung 2: Rechtsverschiebung der Laktatkurve durch körperliches Training

Eine elementare Bedeutung kommt in diesem System der Regulation von Atmung und Herz-Kreislauf-System zu. Die Atemregulation hat zwei wesentliche Funktionen: Sie soll zum einen den arteriellen  $pO_2$  auf gleichbleibendem Niveau halten. Zum anderen wird über die Atmung das aus der anaeroben Energiebereitstellung und das durch Bikarbonatpufferung der bei der Laktatbildung anfallenden  $H^+$ -Ionen entstehende  $CO_2$  ausgeschieden. Mit Beginn der Belastung steigt das Atemminutenvolumen zunächst proportional zu Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe an. Nach Auslastung der verschiedenen Eliminationsmechanismen des Laktats wird der überschüssige Anteil durch Bikarbonatpufferung abgefangen, wodurch es zu einer Erhöhung der Kohlendioxidkonzentration kommt. Bekanntermaßen ist der  $pCO_2$  der stärkste Stimulator des Atemzentrums, ein Anstieg führt zu einer Erhöhung des Atemminutenvolumens. Zunächst besteht zwischen Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe eine lineare Beziehung. Bei vermehrter Laktatproduktion steigt im Rahmen der respiratorischen Kompensation die Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ) stärker an, als die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ). Der Punkt, an dem die lineare Beziehung wegen eines plötzlichen Anstieges der Steigung der Kohlendioxidabgabe verloren geht, wird als respiratorische anaerobe Schwelle definiert.

Die Bestimmung der respiratorischen anaeroben Schwelle kann durch die V-Slope-Methode erfolgen, hier wird das Verhältnis zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Kohlendioxidabgabe graphisch analysiert:

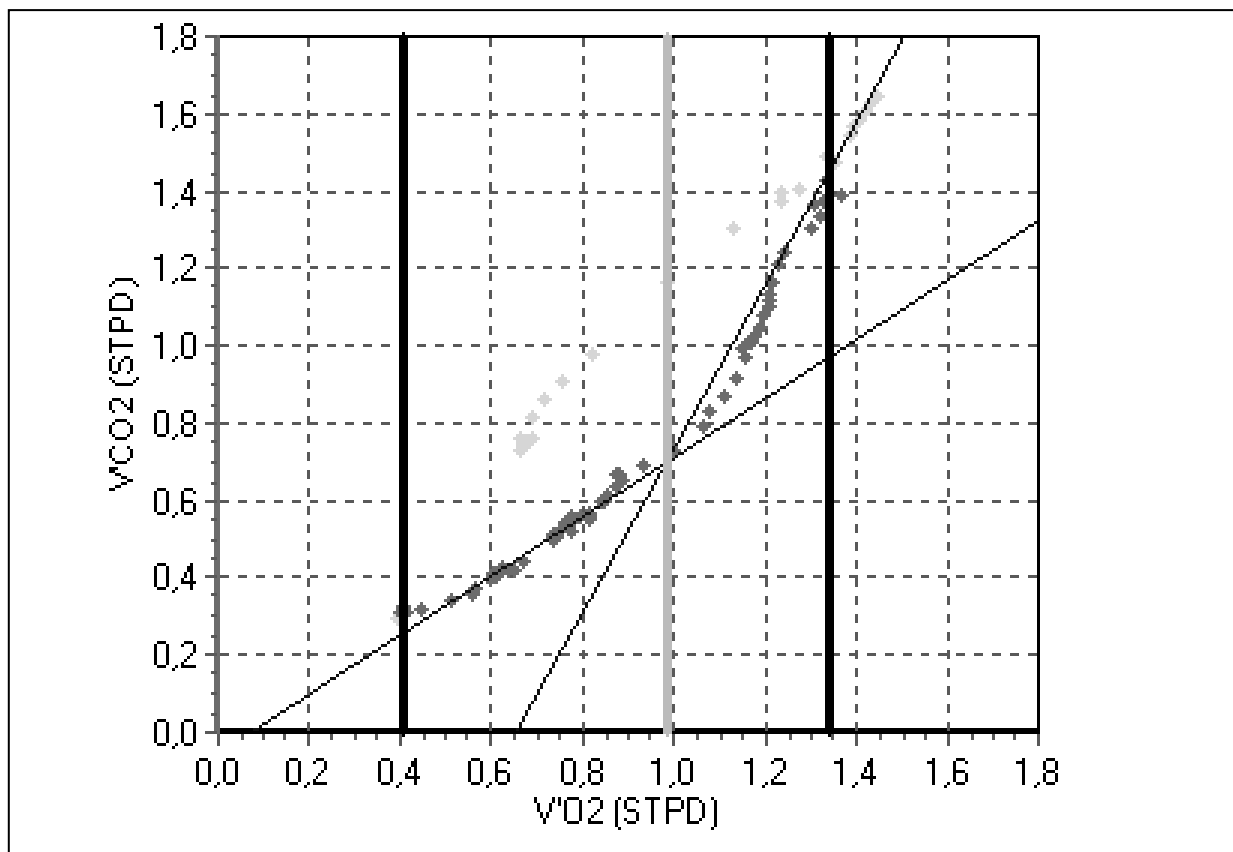


Abbildung 3: Screen-Shot aus MetaSoft 3.4, mit dieser Software erfolgte die Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels V-Slope-Methode (hier die hellgraue Linie in Bildmitte)

Auch das Herz-Kreislauf-System ist durch Steigerung der Herzfrequenz, des Blutdruckes und der Ejektionsfraktion in der Lage, auf die erhöhten Anforderungen des Organismus zu reagieren und somit einen effizienten Substrattransport zu gewährleisten.

### 3. Fragestellung

Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Ausprägung des Fatigue-Syndroms bei Patienten mit onkologischen hämatologischen neoplastischen Erkrankungen gezeigt. Jedoch sind die Ursachen der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei diesen Patientengruppen noch nicht eruiert worden. Gleichzeitig gibt es keine Information über den Zusammenhang zwischen der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und den kognitiven Defiziten bei Tumorpatienten. Diese Frage hat eine beträchtliche klinische Relevanz. Es kann vermutet werden, dass beide Phänomene, die Einschränkung der körperlichen und der mentalen Leistungsfähigkeit, unabhängig voneinander entstehen und sich entwickeln. Wenn dies der Fall ist, könnte man von unterschiedlichen Pathophysiologien und Entstehungsmechanismen ausgehen, und gleichzeitig postulieren, dass für die Behandlung beider Beschwerdekompexe unterschiedliche therapeutische Strategien erforderlich sind.

Ziel dieser Studie ist eine Evaluation der Faktoren, die zu einer Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Tumorpatienten führen sowie der Korrelation zwischen kognitiven Störungen und der Leistungsfähigkeit bei dieser Patientengruppe.

#### 4. Patienten und Methoden

Die Untersuchung wurde zwischen April 2004 und Dezember 2006 im Bereich Sportmedizin der Charité im Campus Benjamin Franklin in Berlin durchgeführt. Für die Teilnahme an der Studie wurden alle Patienten in Betracht gezogen, die sich in die Fatigue-Sprechstunde des Bereiches Sportmedizin zur Diagnostik und Behandlung eines Fatigue-Syndroms vorstellten. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie werden in der Tabelle 4 gezeigt.

<b>Einschlusskriterien:</b>
Alter zwischen 18 und 68 Jahren Onkologische oder neoplastische hämatologische Erkrankung Behandlungsprotokoll beinhaltet eine Chemotherapie Gefähigkeit Deutsch als Muttersprache oder ausreichende Deutschkenntnisse
<b>Ausschlusskriterien:</b>
Akuter Infekt Hämoglobin < 8 g/dl Thrombozytenzahl < 20.000/ml Adipositas per magna (BMI > 40) Untergewicht (BMI < 18) Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1 mg/dl) Herzinsuffizienz > NYHA II Herzrhythmusstörungen > Lown Grad 2 Angina pectoris Positives Belastungs-EKG bei vorher unbekannter koronarer Herzkrankheit Unzureichend eingestellter Hypertonus oder Diabetes mellitus Epilepsie Psychiatrische Erkrankungen Patienten mit Erkrankungen des Halteapparates, die sich durch ein körperliches Training verschlechtern können

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.

Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen an der Studie wurden aus den Ambulanzen der Charité im Campus Benjamin Franklin (Medizinischen Klinik III, Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin; Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie) sowie aus onkologischen Schwerpunktpraxen rekrutiert. Die Patienten stellten sich in die Ambulanz zur Durchführung der Eingangsuntersuchung vor, nachdem sie telefonisch Kontakt mit dem Sekretariat des Bereiches Sportmedizin zur Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie aufgenommen hatten.

Insgesamt wurden für die Studie 68 Patienten rekrutiert, davon waren 41 Patienten weiblich, 27 männlich. Bei 55 der Patienten handelte es sich um die Ersterkrankung, 13 der Patienten litten unter einem Rezidiv. Die anthropometrischen Daten der Patienten werden in der Tabelle 5 dargestellt.

<b>Variabel</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Anzahl</b>
Geschlecht	weiblich	41
	männlich	27
Gewicht: BMI 18–25	weiblich	25
	männlich	18
Gewicht: BMI > 25	weiblich	16
	männlich	9
Verteilung BMI	Minimum	18
	Median	24
	Maximum	37
	Mittelwert und Standardabweichung	24,72 ± 4
Altersgruppen in Jahren	18 - 40	16
	41 - 55	29
	56 - 68	23
Hb in g/dl	Minimum	9,2
	Median	12,1
	Maximum	16
	Mittelwert und Standardabweichung	12,19 ± 1,8

Tabelle 5: Verteilung der anthropometrischen Daten des Patientenkollektivs

## 4.1. Diagnosen

Die Diagnosen wurden in 3 Gruppen zusammengefasst: Gynäkologische Tumore, hämatologische Neoplasie und sonstige Tumorerkrankung. Zu den sonstigen Tumorerkrankungen wurden nur vereinzelt auftretende Diagnosen wie z.B. das Colon-Karzinom aufgenommen. In der Gruppe der hämatologischen Neoplasien wurde das Plasmozytom trotz seiner Zugehörigkeit zu den Non-Hodgkin-Lymphomen wegen der Häufigkeit als eigenständige Untergruppe aufgenommen.

Variabel	Kategorie	Anzahl
Erkrankung	Ersterkrankung	55
	Rezidiv	13
Diagnose	Hämatologische Neoplasie	43
	- M. Hodgkin	3
	- Non-Hodgkin-Lymphom	23
	- Plasmozytom	9
	- AML	3
	- CML	2
	- CLL	3
	Gynäkologische Tumore	21
	- Mamma-Karzinom	17
	- Zervix-Karzinom	3
- Ovarial-Karzinom	1	
	Sonstige Tumorerkrankung (Colon-Karzinom u.ä.)	4

Tabelle 6: Diagnoseverteilung

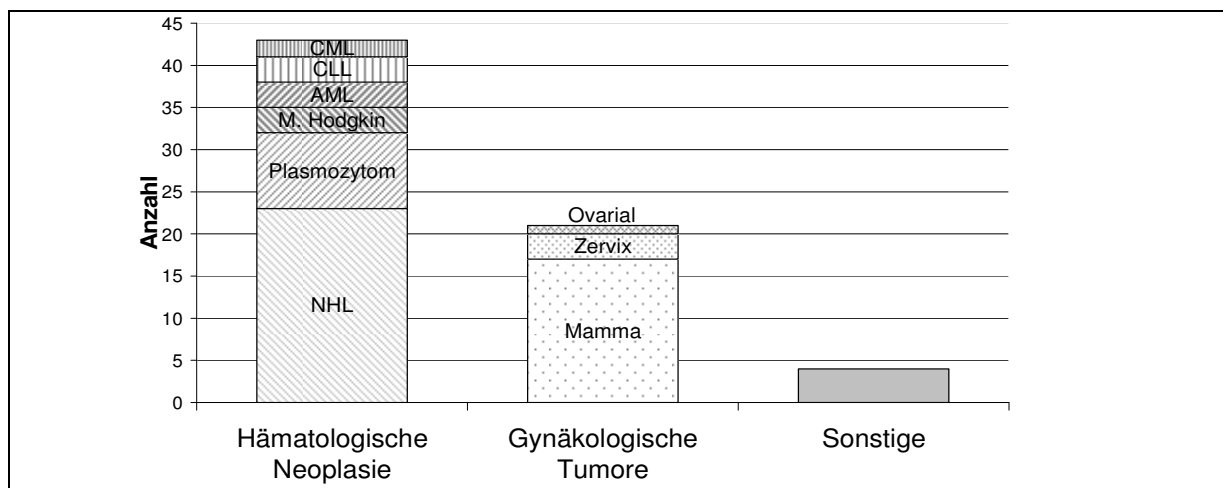


Abbildung 4: graphische Darstellung der Diagnoseverteilung

## 4.2. Therapien

Aufgrund der Vielfalt der Diagnosen und in Abhängigkeit von den individuellen Voraussetzungen des Patienten hinsichtlich Tumorstadium, Nebenerkrankungen und Risikoprofil ergaben sich eine Vielzahl unterschiedlicher Therapiekonzepte. Tabelle 7 soll einen Überblick über die Vielfalt der Therapiekombinationen geben:

<b>Variabel</b>	<b>Kategorie</b>	<b>Anzahl</b>
Therapie	Chemotherapie gesamt	62
	Chemotherapie ausschließlich	16
	Chemotherapie + Stammzelltransplantation	12
	Chemotherapie + Radiatio	5
	Chemotherapie + Radiatio + Stammzelltransplantation	1
	Chemotherapie + OP	11
	Chemotherapie + OP + Radiatio	2
	Chemotherapie + OP + Immuntherapie	1
	Chemotherapie + OP + Hormontherapie	4
	Chemotherapie + Immuntherapie	9
	Chemotherapie + Immuntherapie + Stammzelltransplantation	1
	OP ausschließlich	1
	OP + Radiatio	2
	Immuntherapie ausschließlich	3

Tabelle 7: Therapiekombinationen

### 4.3. Aufnahmeuntersuchung

Unmittelbar nach der ersten Kontaktaufnahme erfolgte eine Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Ausprägung der Fatigue. Diese Untersuchung fand im Bereich Sportmedizin im Campus Benjamin Franklin immer vormittags statt. Die Tests bestanden aus einer kardiorespiratorischen Untersuchung, einer Erfassung der Fatigue, einer Bestimmung der Ausprägung depressiver Beschwerden mit Hilfe von Fragebögen, sowie einer Laboruntersuchung zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Für Patienten, die bereits einer Laboruntersuchung im Rahmen der onkologischen Behandlung in den zwei Wochen vor der Aufnahmeuntersuchung erhalten hatten, wurde auf eine erneute Blutentnahme verzichtet.

#### 4.3.1. Kardiorespiratorische Untersuchungen

Die Untersuchungen zur Evaluation der kardiorespiratorischen Funktion bestanden aus einem Ruhe-EKG und einer Spiroergometrie mit Bestimmung der Laktatkonzentration und der Atemgase. Bei dieser letzten Untersuchung wurde gleichzeitig ein Belastungs-EKG durchgeführt.

### 4.4. Belastungsprotokoll

Die spiroergometrische Untersuchung wurde auf dem Laufband mittels eines Stufentests durchgeführt. Die Patienten gingen zunächst bei einer Geschwindigkeit von 3 km/h und einer Steigung von 0%. Die Gehgeschwindigkeit wurde in der nächsten Stufe um 1,5 km/h erhöht, wobei die Steigung unverändert blieb. Ab der nächsten Stufe blieb die Gehgeschwindigkeit konstant bei 4,5 km/h, wobei nun die Steigung alle 2 Minuten um jeweils 3% erhöht wurde. Dieses Protokoll wurde gewählt, weil es eine allmähliche Steigerung der Belastung ohne sprunghafte Anstiege, sowie ohne Umstellung von Gehen auf Laufen bei höheren Belastungsstufen ermöglicht. Es wurde bereits erfolgreich in mehreren Studien über die körperliche Leistungsfähigkeit von Tumorpatienten verwendet<sup>25-27</sup>. Am Ende jeder Stufe erfolgten eine Bestimmung der Laktatkonzentration im Vollblut, das aus dem Ohrläppchen entnommen wurde, sowie eine Evaluation des subjektiven Anstrengungsempfindens des Patienten mittels der Borg-Skala<sup>11</sup>.



Stufe	Belastungszeit / Stufe in min	Geschwindigkeit in km/h	Steigung in %
1	2	3	0
2	2	4,5	0
3	2	4,5	3
4	2	4,5	6
5	2	4,5	9
6	2	4,5	12
7	2	4,5	15
8	2	4,5	18
9	2	4,5	21

Tabelle 8: Belastungsprotokoll des Stufentestes

Die Untersuchung wurde bis zur Erschöpfung oder bis zum Abbruch wegen Beschwerden (Dyspnoe, Schwindel, Thorax-, Waden- oder Gelenkschmerzen) durchgeführt. Objektive Abbruchkriterien zur Beendigung der Belastung waren ST-Streckensenkung, ST-Hebung, Angina pectoris, zunehmende oder komplexe Rhythmusstörung (Auftreten eines Schenkelblocks, AV- oder SA-Blocks >I°), Blutdruckabfall oder fehlender systolischer Blutdruckanstieg, Blutdruckanstieg  $\geq 240$  mmHg systolisch /  $\geq 120$  mmHg diastolisch, und fehlender Frequenzanstieg. Für die Zwecke dieser Studie wurde eine Herzfrequenz von über 90% der erwarteten Werte oder ein respiratorischer Quotient (siehe unten) von über 1,0 am Ende der Belastung als Ausbelastung definiert.

#### 4.5. Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit

Für die Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurden folgende Indikatoren evaluiert:

**Maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max):** Diese liegt vor, wenn am Ende einer Belastungsstufe die Sauerstoffaufnahme über länger als 30 Sekunden ein Plateau bildet, wobei die CO<sub>2</sub>-Abgabe weiter ansteigt. Die Normwerte der maximalen Sauerstoffaufnahme für Alter und Geschlecht wurden aus den Tabellen des American College of Sports Medicine<sup>3</sup> entnommen.

**Respiratorischer Quotient (RQ):** Dieser Wert beschreibt das Verhältnis der Menge des ausgeatmeten Kohlenstoffdioxids ( $\text{CO}_2$ ) im Vergleich zu der Menge des aufgenommenen Sauerstoffes ( $\text{O}_2$ ). Da der RQ von der Art des verstoffwechselten Substrates abhängt, ermöglicht seine Erfassung eine Evaluation des Ausmaßes der Ausbelastung (Verhältnis zwischen Verbrennung von Kohlenhydraten und Fetten, beziehungsweise Anteil an anaerobem Stoffwechsel bei der Energiebereitstellung). Ein RQ von über 1,0 wurde als Maß der Ausbelastung festgelegt.

**Respiratorische Parameter:** Es wurden das Atemminutenvolumen ( $V_E$ ) und die Atemfrequenz (AF) registriert. Aus diesen Werten erfolgte die Berechnung des Atemäquivalents für  $\text{O}_2$  ( $A\ddot{A}\text{O}_2 = V_E/\text{VO}_2$ ), des Atemäquivalents für  $\text{CO}_2$  ( $A\ddot{A}\text{CO}_2 = V_E/\text{VCO}_2$ ) und des Atemzugvolumens ( $\text{AZV} = V_E/\text{AF}$ ).

**Sauerstoffpuls:** unter diesem Begriff versteht man die Menge von Sauerstoff (in ml) die pro Herzschlag aufgenommen wird. Dieser Indikator gilt als Marker von Leistungsbreite und Anpassungszustand von Herz und Kreislauf und wird als Quotient aus  $\text{O}_2$ -Aufnahme (in ml/min.) und Herzfrequenz errechnet. Die Werte des Sauerstoffpulses reichen von 14 ml bei untrainierten Personen bis über 35 ml bei Leistungssportlern. Zwischen den Werten Herzvolumen, Herzminutenvolumen und Sauerstoffpuls in Ruhe und unter Belastung besteht eine enge Korrelation<sup>42</sup>.

**Bestimmung der anaeroben Schwelle:** Die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2\text{max}$  oder  $\text{VO}_2\text{peak}$ ) setzt eine Ausbelastung voraus. Bei vielen Patienten wird dieser Zustand aufgrund von Beschwerden, Einschränkung der Beweglichkeit oder Koordinationsprobleme nicht erreicht. Um einen submaximalen Indikator der körperlichen Leistungsfähigkeit zu erhalten wurde deswegen die respiratorische anaerobe Schwelle in Betracht gezogen. Bei vermehrter Laktatproduktion steigt im Rahmen der respiratorischen Kompensation die  $\text{CO}_2$ -Abgabe ( $\text{VCO}_2$ ) stärker an, als die Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ). Beide Größen können graphisch dargestellt werden und stehen in einer linearen Beziehung. Die anaerobe Schwelle wird definiert als der Punkt, an dem diese Beziehung wegen eines plötzlichen Anstieges der Steigung der  $\text{CO}_2$ -Abgabe verloren geht (V-Slope-Methode<sup>9</sup>). Dieser Indikator hat den zusätzlichen Vorteil, dass er im Gegensatz zur  $\text{VO}_2\text{max}$  nicht von der Motivation des Probanden abhängt.

**Laktat:** Die Laktatmessung im Vollblut ist eine etablierte Methode der Leistungsdiagnostik. Die Normwerte eines gesunden Erwachsenen unter Ruhebedingungen liegen bei  $\leq 2$  mmol/l. Bei kontinuierlich ansteigender Belastung beobachtet man ab einem bestimmten Punkt einen exponentiellen Anstieg des Laktats. Dieser Punkt ist definiert als anaerobe Schwelle. An diesem Punkt ist die Dauerleistungsgrenze annähernd erreicht. Die anaerobe Schwelle wird im deutschen Sprachraum definiert als eine Laktatkonzentration von 4 mmol/l, kann aber interindividuell sehr unterschiedlich sein. Daher erfolgte die Laktatbestimmung nach jeder Belastungsstufe in der vorliegenden Untersuchung nur ergänzend, die anaerobe Schwelle wurde durch die respiratorischen Parameter ermittelt.

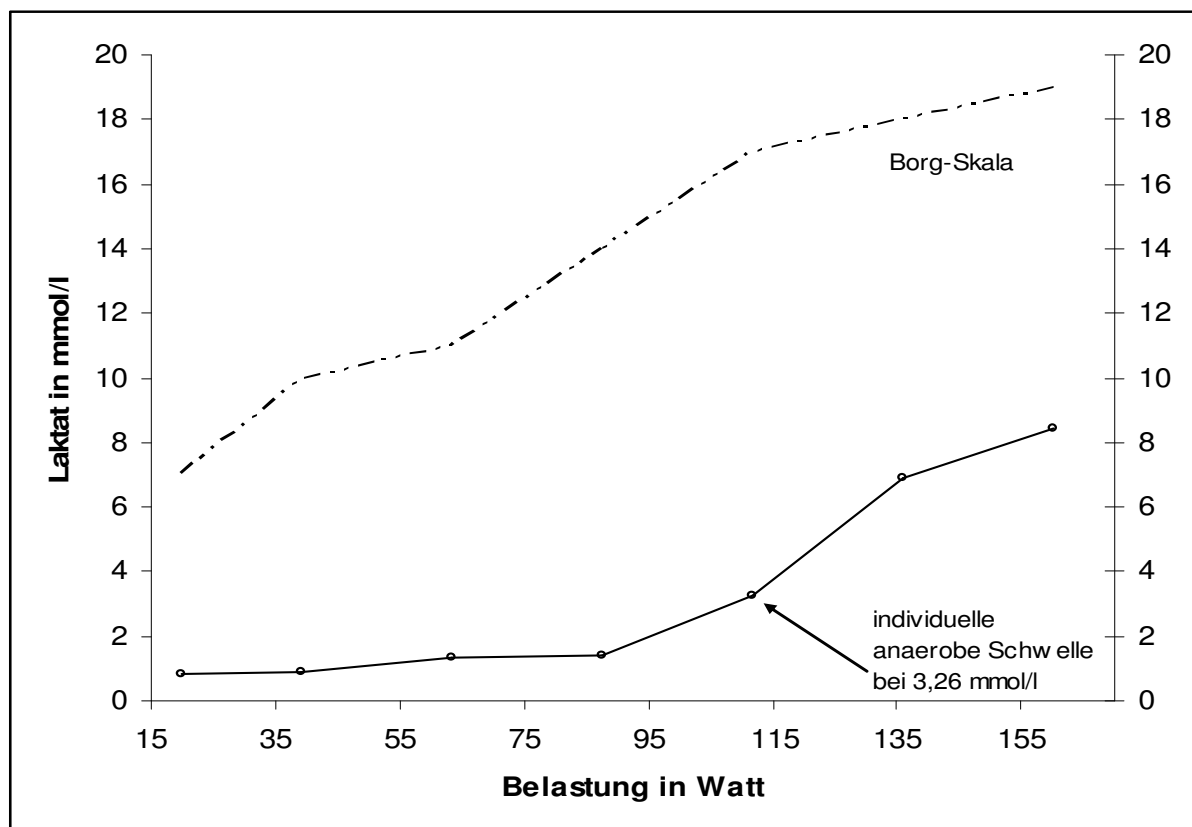


Abbildung 5: Laktatkurve eines Studienpatienten, die individuelle anaerobe Schwelle liegt hier unter 4 mmol/l, ergänzend sind die Angaben des Patienten auf der Borg-Skala abgebildet, welche ab diesem Punkt keinen deutlichen Belastungszuwachs mehr anzeigen

**Atemeffizienz:** Dieser Wert beschreibt den Zusammenhang zwischen Ventilation und  $\text{CO}_2$ -Abgabe. Zu Beginn der Belastung steht die  $\text{CO}_2$ -Abgabe in linearem Verhältnis zur Ventilation. Bei anhaltender Belastung kommt es durch die Stimulation des Atemzent-

rum zu einer proportional stärkeren Zunahme der Ventilation, so dass das Verhältnis nichtlinear wird<sup>9</sup>. Die Atemeffizienz ermittelt sich aus der Steigung der Regressionsgeraden für den Plot der Ventilation gegen die CO<sub>2</sub>-Abgabe (Steigung  $V_E/V_{CO_2}$ = respiratorischer Quotient). Eine steilere Steigung  $V_E/V_{CO_2}$  zeigt den Bedarf einer vermehrten Ventilation, um die gleiche Menge CO<sub>2</sub> aus dem Kreislauf zu entfernen.

**Maximale Arbeitsfähigkeit (Leistung):** Die maximale Leistung in Watt wurde als Produkt der Gehgeschwindigkeit, der Steigung und des Körpergewichtes nach der Formel

$$\frac{[\text{Körpergewicht in kg} \times \text{Gehgeschwindigkeit in km/h} \times (2,05 + \text{Steigung in \%} \times 0,29) - 0,6 \times \text{Körpergewicht in kg}] - 151}{10,5}$$

errechnet.

**Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT)<sup>35</sup>:** Dieser Wert ermöglicht Rückschlüsse in Bezug auf eine Differenzierung der funktionellen Beanspruchung der Skelettmuskulatur, sowie auf den Beginn der Netto-Laktatproduktion.

VO<sub>2</sub>max, VO<sub>2</sub>AT und die Steigung  $V_E/V_{CO_2}$  wurden in absoluten Werten, sowie in Prozent von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten<sup>34;41</sup> ausgedrückt. Der Referenzwert für die maximale Herzfrequenz wurde anhand der Formel  $HF_{max} = 210 - (2/3 \times \text{Alter in Jahren})$  errechnet.

#### 4.6. Laborwerte

Bei der Aufnahmeuntersuchung erfolgte bei allen Patienten eine Blutentnahme zur Evaluation der Hämoglobinkonzentration. Auf die Blutentnahme wurde verzichtet, wenn eine vorherige Evaluation der oben genannten Laborparameter in den zwei Wochen vor der Aufnahmeuntersuchung stattgefunden hatte.

## 4.7. Fragebögen zur Erfassung der Fatigue und der Depression

Der psychische Zustand und die Ausprägung der Fatigue bei den Patienten wurden mit Hilfe einer Batterie von Fragebögen erfasst. Die Evaluation der Fatigue erfolgte mit dem FACT, dem BFI und dem MFI. Eine eingehende Beschreibung erfolgte bereits weiter oben im Text. Zusätzlich wurden folgende Instrumente verwendet:

**HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale):** Dieser Fragebogen ermöglicht die Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen. Er wird hauptsächlich als Screeningverfahren bei somatischen Erkrankungen, in der Differenzialdiagnostik funktioneller Störungen, sowie in der Erfassung und Verlaufsdokumentation reaktiver Störungen bei körperlich Kranken verwendet. Der Fragebogen findet sowohl in der Klinik, als auch in der Forschung Anwendung. Die HADS-D ist die deutsche Adaptation der englischen HADS<sup>65</sup>, der gezielt zum Einsatz bei körperlich Kranken konstruiert wurde. Er besteht aus 14 Items, aus denen je eine Angst- und Depressivitäts-Subskala gebildet werden. Die Skala erfasst die bei körperlich Kranken häufigsten Störungsformen, auch im Fall leichter Ausprägung. Sie verzichtet auf körperliche Indikatoren psychischen Befindens, die bei diesen Patienten häufig Ausdruck der körperlichen Krankheit und nicht einer psychischen Störung sind. Die Test-Retest-Reliabilität beträgt innerhalb von zwei Wochen 0,84 und nach längeren Intervallen von über sechs Wochen 0,70, was für eine hinreichende Änderungssensitivität spricht. Neben klinisch definierten Cut-off-Werten für die orientierende Fall-Identifikation liegen alters- und geschlechtsnormierte Prozentrang- und T-Werte von 5.579 kardiologischen Patienten, sowie vorläufige Normen für Gesunde vor (siehe unten)<sup>36</sup>. Die Durchführungszeit beträgt etwa 2 bis 5 Minuten. Werte von 10-11 Punkten auf der Skala weisen auf das wahrscheinliche Vorliegen einer Depression/Angststörung hin, Werte von 14 bis 15 Punkten belegen eine schwere Störung.

Für eine Evaluation der subjektiven Einschränkung der körperlichen Einschränkung wurde die entsprechende Skala des SF 36 einbezogen.

## 5. Statistische Analyse

Alle Tests erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms Prism 5.0 für Windows (GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)). Die statistische Analyse beinhaltete als deskriptive Statistiken die Evaluation von Mittelwerten und Standardabweichung als Maß der Streuung. Nach Evaluation der Daten auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov Test erfolgte eine Korrelationsanalyse der nicht normal verteilten Daten nach Spearman. Sie beinhaltete eine Evaluation der Zusammenhänge zwischen den körperlichen und mentalen Beschwerden und den objektiven Leistungsparametern der Patienten. Werte von  $r^2$  unter 0,30, zwischen 0,30 und 0,60, und über 0,60 wurden als Hinweis auf eine geringe, enge und sehr enge Korrelation betrachtet. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als signifikant angenommen. Mehrere Patienten mussten die Spiroergometrie aufgrund von Schmerzen oder anderer Beschwerden frühzeitig abbrechen und erreichten dadurch keine Ausbelastung. Die Daten dieser Patienten wurden in der beschreibenden Statistik berücksichtigt, jedoch wurden nur die Indikatoren bei submaximaler Belastung in die Korrelationsanalyse miteinbezogen.

Daten im Bezug auf die Reliabilität und Validität des SF-36 liegen nur für die vollständige Version vor. Für die Zwecke dieser Studie wurden nur die Fragen verwendet, welche eine Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit ermöglichen. Aus diesem Grund wurde auf eine Auswertung des Fragebogens verzichtet. Die erhobenen Werte wurden jedoch in der Korrelationsanalyse verwendet, um Einblick in den Zusammenhang zwischen der Ausprägung der objektiven Einschränkungen und ihrer Wahrnehmung zu gewinnen.

## 6. Ergebnisse

Alle Tests wurden ohne Komplikationen und Zwischenfälle durchgeführt. Es wurden insgesamt Daten von 68 Patienten erhoben, die an allen Untersuchungen teilnahmen. Von diesen brachen 21 Patienten bei der Spiroergometrie die Belastung vor dem Erreichen der Kriterien der Ausbelastung ab. Wie oben erwähnt, wurden bei diesen Patienten nur die Indikatoren der submaximalen Belastung für die statistische Auswertung berücksichtigt, die Indikatoren maximaler Belastung ( $VO_2\text{max}$ , maximale Wattzahl) wurden in der Korrelationsanalyse nicht miteinbezogen.

Eine Zusammenfassung der anthropometrischen Daten und der Werte bei der Aufnahme in der Studie findet man in der Tabelle 5 auf Seite 21.

### 6.1. Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit

Bei der Aufnahme in die Studie betrug die durchschnittliche maximale Sauerstoffaufnahme  $VO_2\text{max}$  in ml/kg/min der Teilnehmer  $23,0 \pm 5,8$  ml/kg/min. Bei 22 Patienten (31% der Stichprobe) lag die  $VO_2\text{max}$  deutlich unter den erwarteten Werten für Gesunde gleichen Alters und Geschlechts. Die durchschnittliche maximale Leistung in Watt bezogen auf das Körpergewicht betrug bei den Teilnehmern an der Studie  $2,06 \pm 0,59$ ; bei insgesamt 21 Patienten (30% der Stichprobe) war die Körpergewicht bezogene maximale Leistung deutlich eingeschränkt gegenüber den Referenzwerten für Gesunden.

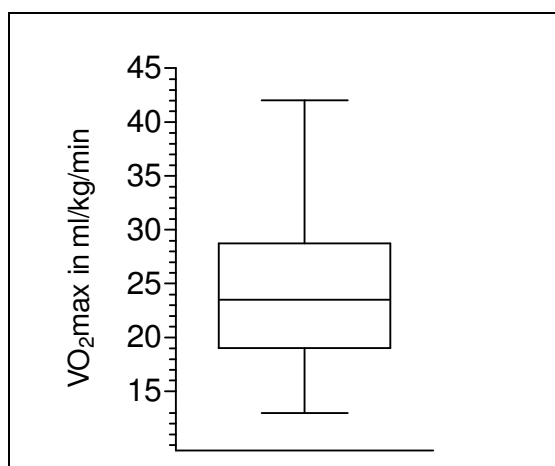


Abbildung 6: Maximale Sauerstoffaufnahme  
 $VO_2\text{max}$  in ml/kg/min

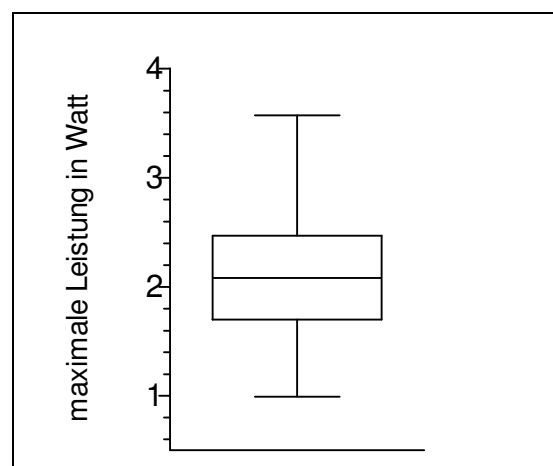


Abbildung 7: Maximale Leistung in Watt

Der Sauerstoffpuls  $VO_2/HF$  max lag im Durchschnitt bei  $10,1 \pm 3,3$  ml (Normwerte für Gesunde über 14 ml), wobei 26 Patienten (37%) Werte von weniger als 10 ml und nur 12 Patienten (17%) Werte von über 14 ml hatten.

Die respiratorische anaerobe Schwelle lag bei den Teilnehmern der Studie im Durchschnitt bei der Belastung von  $66 \pm 16\%$  der maximalen Sauerstoffaufnahme  $VO_2$ , und befand sich damit im oberen Normbereich<sup>35</sup>. Bei 7 Patienten (10%) lag die anaerobe Schwelle unter 50% der maximalen Werte für  $VO_2$ , bei 16 (23%) befand sie sich bei über 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme.

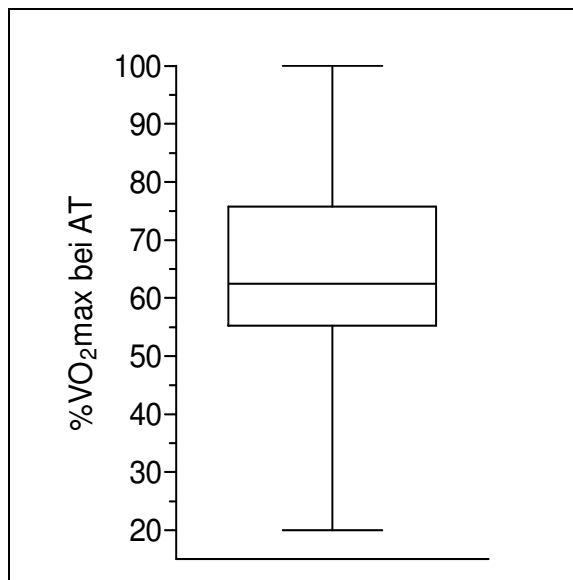


Abbildung 8: Belastung an der respiratorischen anaeroben Schwelle in % der maximalen Sauerstoffaufnahme

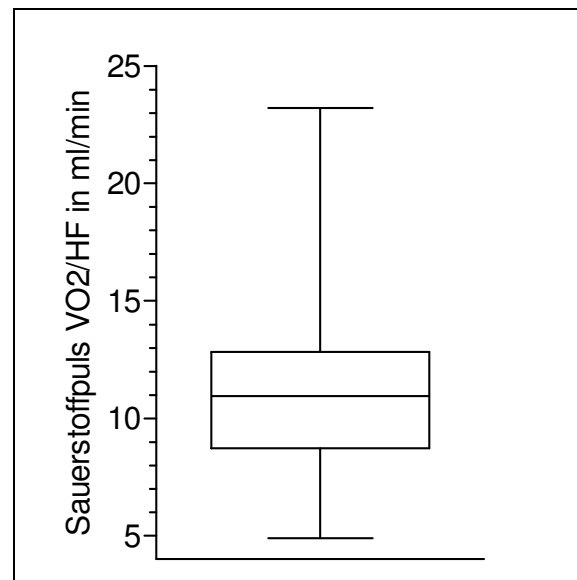


Abbildung 9: Durchschnittlicher Sauerstoffpuls

Die Werte des Atemäquivalents für  $O_2$  ( $A\ddot{A}O_2 = V_E/VO_2$ ) und des Atemäquivalents für  $CO_2$  ( $A\ddot{A}CO_2 = V_E/VCO_2$ ) lagen für die Teilnehmer im Durchschnitt über 30 l und waren damit gegenüber den erwarteten Werte für gleichaltrigen Gesunde erhöht ( $A\ddot{A}O_2$ :  $33,7 \pm 6,2$ ;  $A\ddot{A}CO_2$ :  $32,8 \pm 6,3$ ). Siehe hierzu Abbildung 10 und 11 auf der nächsten Seite.



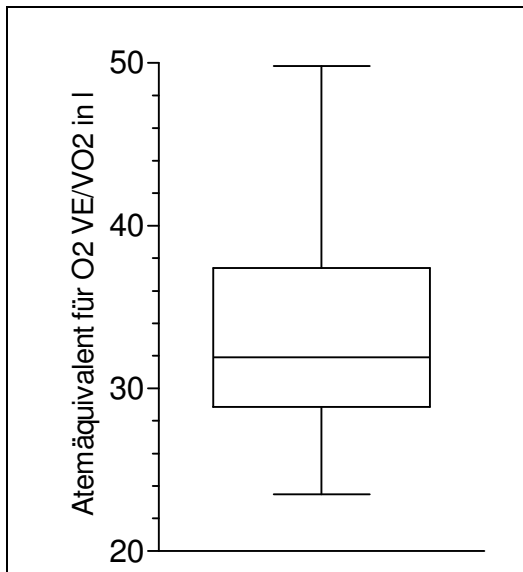


Abbildung 10: Werte des Atemäquivalentes für O<sub>2</sub>

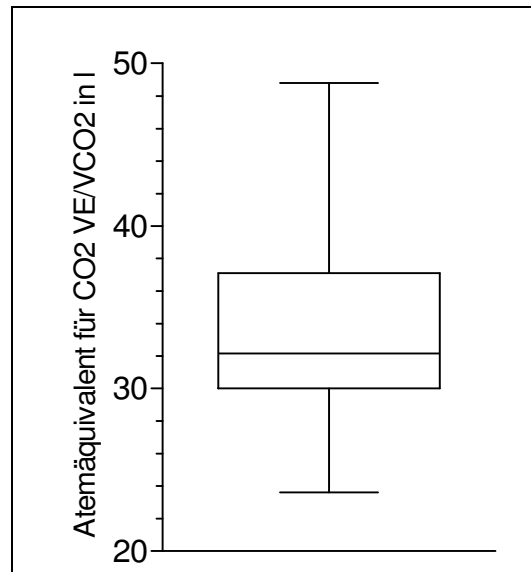


Abbildung 11: Durchschnittliche Werte des Atemäquivalentes für CO<sub>2</sub>

## 6.2. Laborwerte

Die mittlere Hämoglobinkonzentration lag bei  $12,2 \pm 1,8$  g/dl. Bei insgesamt 43 Patienten (62%) wurden Hämoglobinwerte unterhalb der Norm festgestellt. Hier lagen somit Kriterien einer Anämie vor. Die durchschnittliche maximale Laktatkonzentration lag am Ende der Belastung bei  $5,1 \pm 2$  mmol/l. Siebenundzwanzig Patienten (39%) brachen die Belastung bei einer Konzentration von weniger als 4 mmol/l aufgrund von Erschöpfung ab.

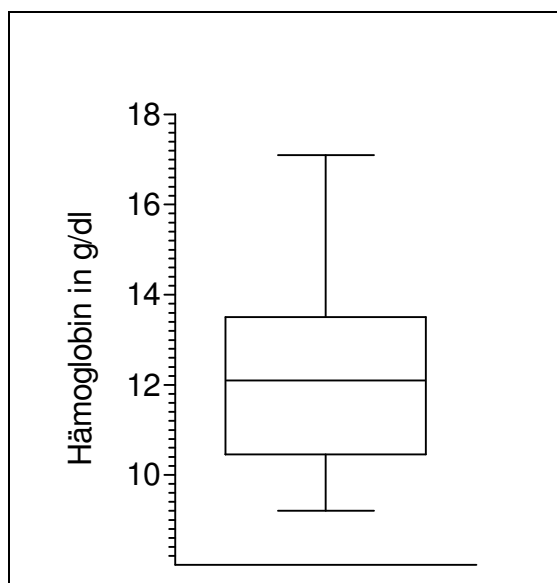


Abbildung 12: Hämoglobinkonzentration in g/dl

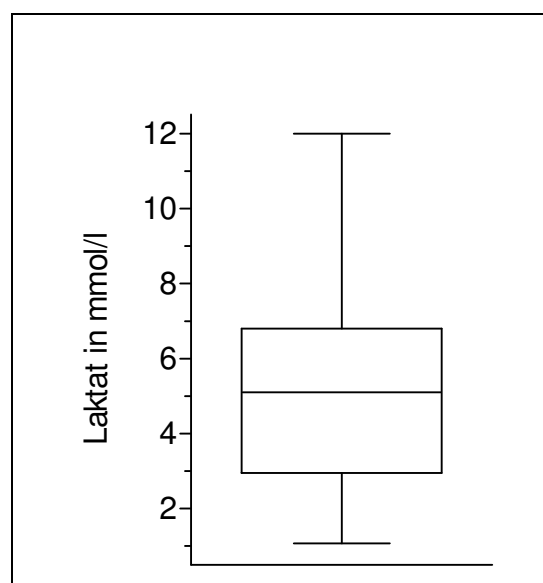


Abbildung 13: Maximale Laktatkonzentration in mmol/l

### 6.3. Instrumente zur Erfassung von Fatigue

#### **FACT**

Die durchschnittlichen Werte im FACT lagen bei den Teilnehmern an der Studie bei der ersten Untersuchung bei  $51 \pm 13$  Punkten, wobei Werte unter 50 Punkte auf das Vorhandensein eines Fatigue-Syndroms mittlerer Ausprägung hinweisen. Dieser Wert wurde von 28 Patienten (40% der Stichprobe) unterschritten.

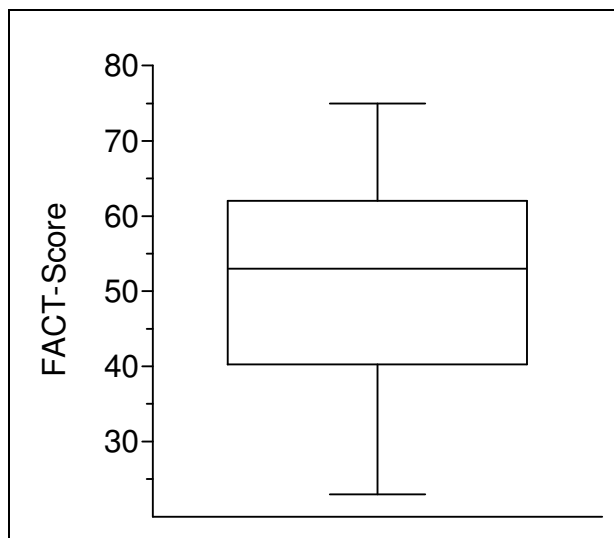


Abbildung 14: FACT-Scores

#### **MFIS**

Die Auswertung der Ergebnisse des MFIS zeigte durchschnittliche Fatigue-Werte von  $20,0 \pm 8,8$  für die Subskala physische Fatigue, von  $15,7 \pm 9,6$  für die Subskala kognitive Fatigue und von  $16,5 \pm 9,3$  für die Subskala psychische Fatigue. Im Durchschnitt lagen damit die Werte der Tumorpatienten deutlich über den Referenzwerten für Gesunde; die Einschränkung hatte eine ähnliche Ausprägung wie bei Patienten mit einem chronic fatigue syndrom<sup>54</sup>. Die Beschwerden erreichten ihre größte Ausprägung im körperlichen Bereich (37 Patienten (53%) mit Scores von 20 oder mehr Punkten), gefolgt von den psychosozialen (31 Patienten (44%) mit Scores über 20 Punkten) und den kognitiven Einschränkungen (23 Patienten (33%) mit Scores über 20 Punkten). Siehe hierzu Abbildung 15 auf der nächsten Seite.

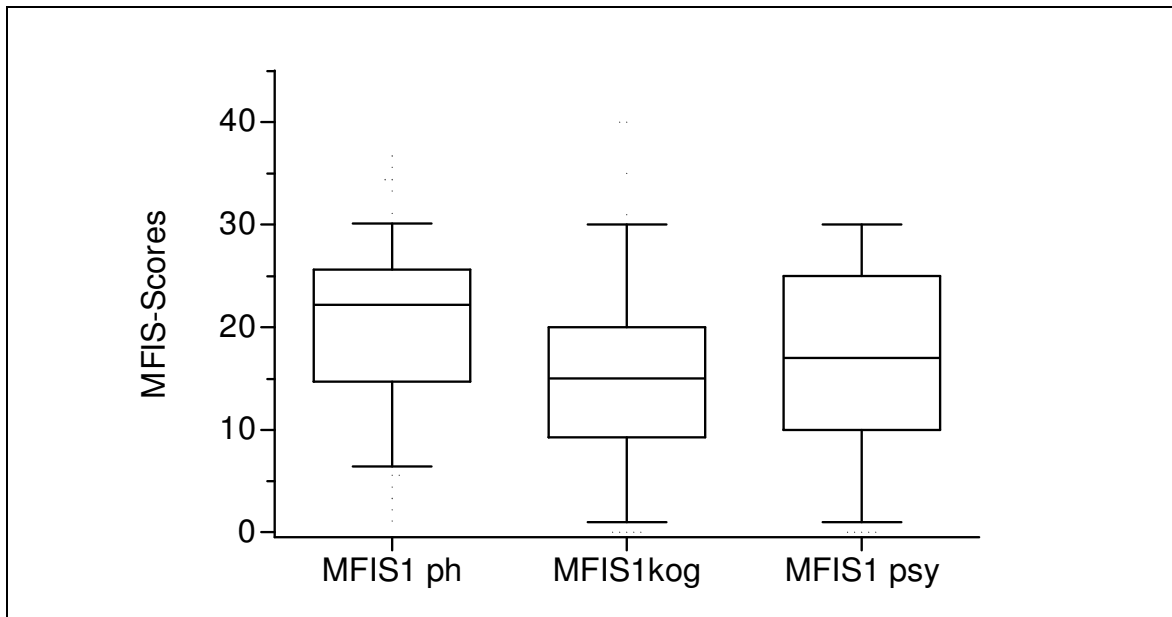


Abbildung 15: MFIS-Scores physisch, kognitiv und psychisch

### BFI

Die Werte für den Brief Fatigue Inventory lagen im Durchschnitt bei  $33,6 \pm 19$  Punkten, wobei Werte von 30 bis 40 auf ein Fatigue-Syndrom mittlerer Ausprägung hinweisen. Werte von über 70 (schwere Fatigue) wurden bei 2 Patienten festgestellt. Bei mehr als der Hälfte der Patienten deuteten die Befunde auf das Vorhandensein eines Fatigue-Syndroms, das ausgeprägt genug war, um Einschränkungen bei der Durchführung der alltäglichen Aktivitäten zu verursachen<sup>44</sup>.

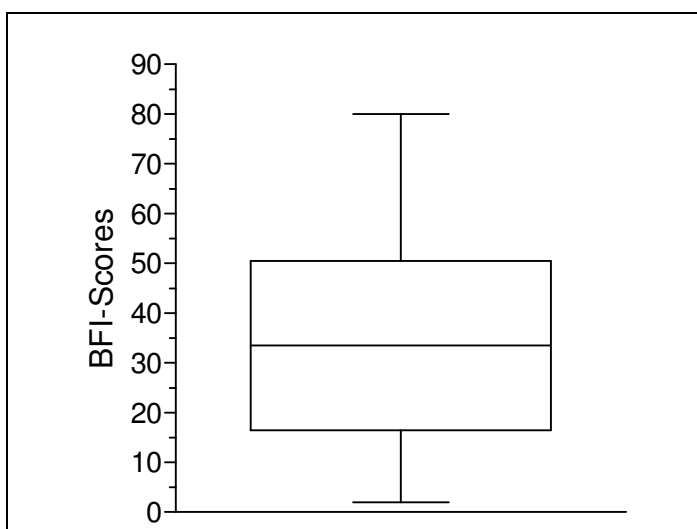


Abbildung 16: BFI-Scores

## SF-36

Wie oben erwähnt, wurden für die Zwecke dieser Studie nur die Fragen verwendet, welche eine Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit ermöglichen. Die erhobenen Werte wurden in der Korrelationsanalyse verwendet, um Einblick in den Zusammenhang zwischen der Ausprägung der objektiven Einschränkungen und ihrer Wahrnehmung zu gewinnen. Je höher der Score im Fragebogen, desto geringer wird die körperliche Einschränkung wahrgenommen. Insgesamt erreichten lediglich 16 Patienten (24%) Score-Werte über 30 und fühlten sich somit nur geringfügig eingeschränkt.

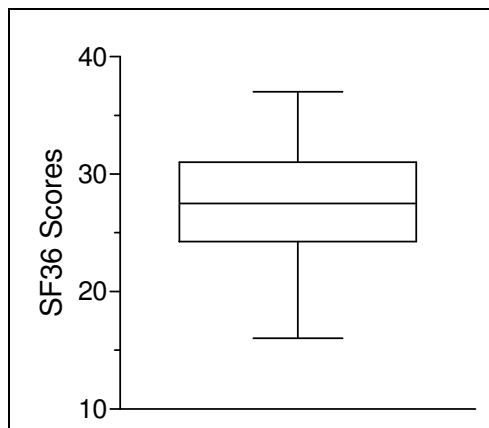


Abbildung 17: SF36- Scores

## Evaluation der Depression und Angst

Bei insgesamt 16 Patienten (23%) wiesen die Werte auf dem HADS-D auf eine mittlere bis ausgeprägte Angstsymptomatik hin (Scores über 10) hin; bei einem Patienten wurde eine schwere Angstsymptomatik festgestellt. Die Depression-Subskala zeigte pathologische Werte bei 8 Patienten (11%).

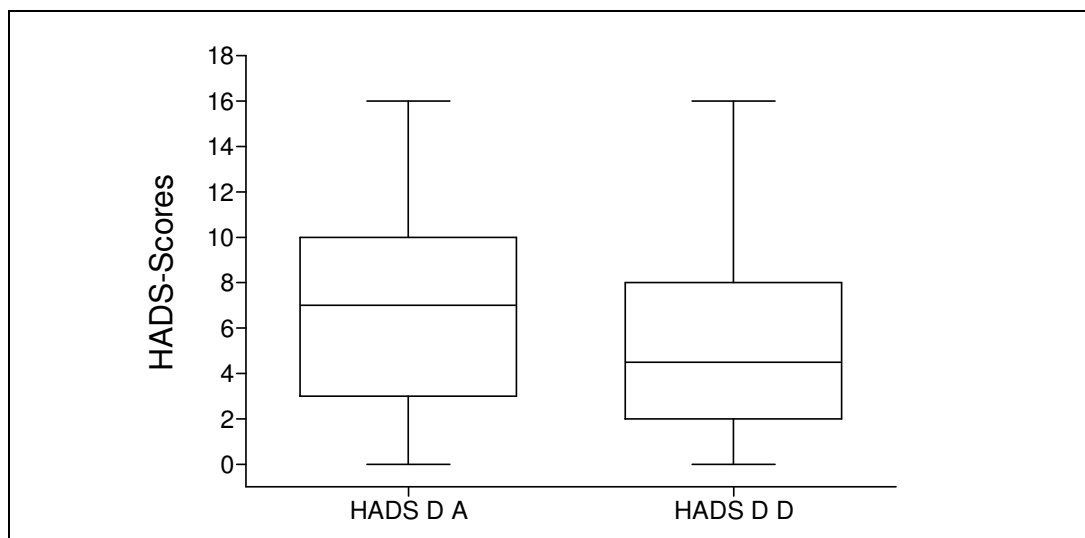


Abbildung 18: HADS-Scores: A= Angstsubskala, D= Depressionssubskala

## 7. Korrelationsanalyse

Die Korrelationsanalyse zeigte wie erwartet eine enge Assoziation zwischen den Werten der verschiedenen Fragebögen zur Erfassung der Fatigue. Die verschiedenen Fatigue-Scores zeigten eine hohe Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von über 0,30 bis 0,83 als Hinweis auf eine Kohärenz der Befunde, siehe hierzu Tabelle 9:

Korrelation zwischen	FACT	BFI	MFIS PH	MFIS KO	MFIS PS	HADS Angst	HADS Depression	SF-36
FACT		-0,83	-0,76	-0,75	-0,77	-0,48	-0,64	0,64
BFI	-0,83		0,74	0,72	0,70	0,60	0,70	-0,57
MFIS PH	-0,76	0,74		0,67	0,79	0,33	0,47	-0,65
MFIS KO	-0,75	0,72	0,67		0,58	0,48	0,6	-0,44
MFIS PS	-0,77	0,70	0,79	0,58		0,42	0,57	-0,56
HADS-D-A	-0,48	0,60	0,33	0,48	0,42		0,73	-0,30
HADS-D-D	-0,64	0,70	0,47	0,6	0,57	0,73		-0,40
SF-36	0,64	-0,57	-0,65	-0,44	-0,56	-0,30	-0,40	

Tabelle 9: Korrelationskoeffizienten der Fatigue-Fragebögen-Scores

Auch bei den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigte sich erwartungsgemäß ein hoher Zusammenhang. Die Hämoglobinkonzentration war ein relevanter Prädiktor der maximalen Leistungsfähigkeit. Die Korrelationsanalyse zeigte in der Tat einen relevanten Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration und den Indikatoren der Leistungsfähigkeit für die maximale Sauerstoffaufnahme  $VO_2\max$  ( $r^2 = 0,28$ ,  $p = 0,01$ ), der maximalen Belastung in Watt/kg ( $r^2 = 0,33$ ,  $p = 0,007$ ) und dem Sauerstoffpuls ( $r^2 = 0,37$ ,  $p = 0,003$ ). Auch die Schwere der depressiven Beschwerden hing mit der Ausprägung der Anämie zusammen ( $r^2 = 0,25$ ,  $p = 0,003$ ), siehe Tabelle 10 und Abbildungen 19 -22:

Korrelation zwischen	$VO_2\max$	$VO_2/ HF\max$	max. Belastung	HADS-D-D
Hämoglobinkonzentration	0,28	0,37	0,33	0,25

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten der Hämoglobinkonzentration

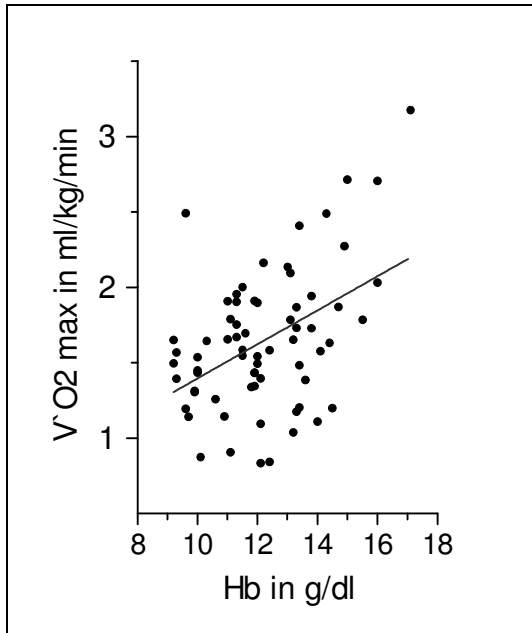


Abbildung 19: Korrelation zwischen Hämoglobinkonzentration und maximaler Sauerstoffaufnahme  
 $r^2 = 0,28$ ,  $p = 0,01$

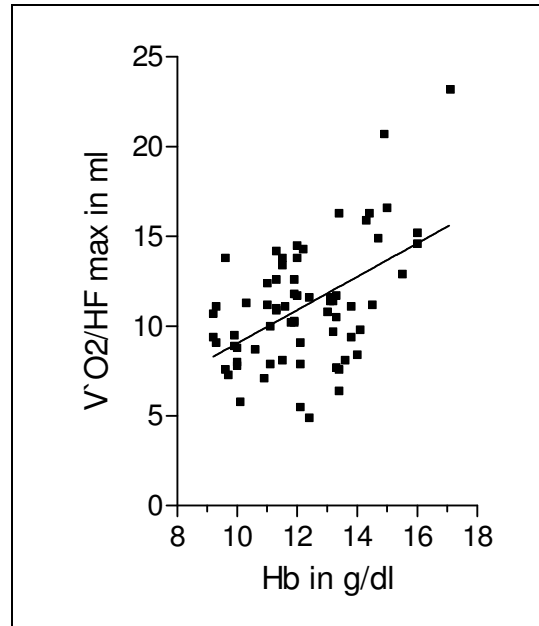


Abbildung 20: Korrelation zwischen Hämoglobinkonzentration und maximalem Sauerstoffpuls  
 $r^2 = 0,37$ ,  $p = 0,003$

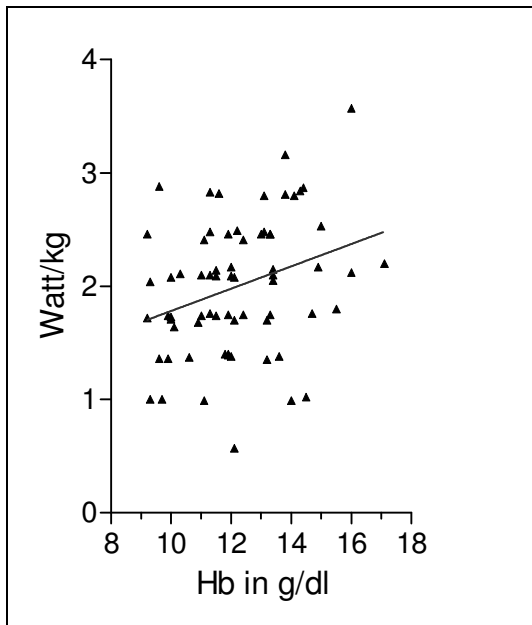


Abbildung 21: Korrelation zwischen Hämoglobinkonzentration und maximaler Belastung  
 $r^2 = 0,33$ ,  $p = 0,007$

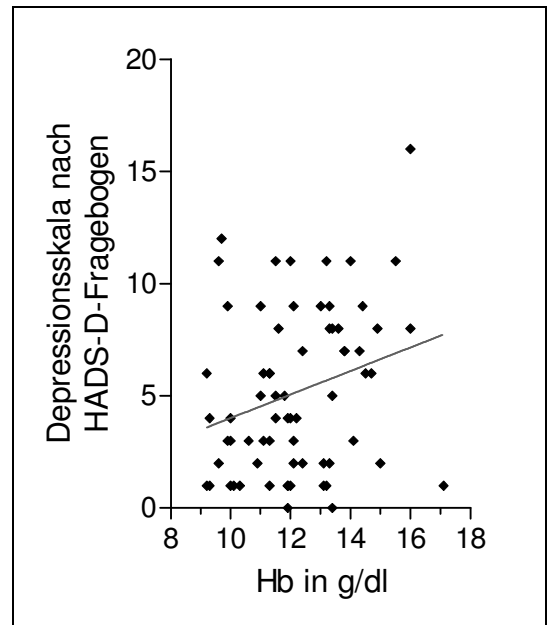
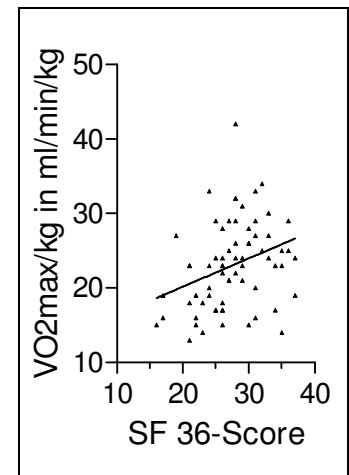
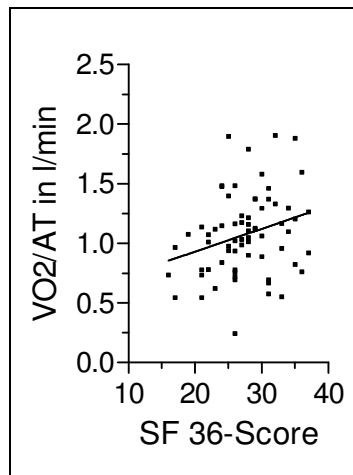
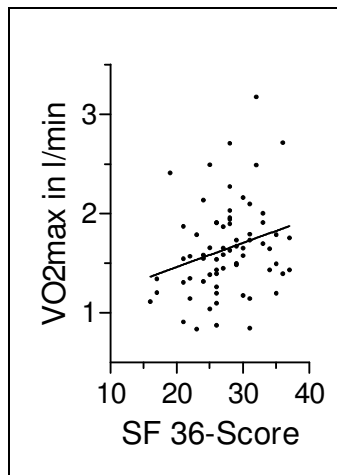


Abbildung 22: Korrelation zwischen Hämoglobinkonzentration und Depressionsscore HADS-D  
 $r^2 = 0,25$ ,  $p = 0,003$

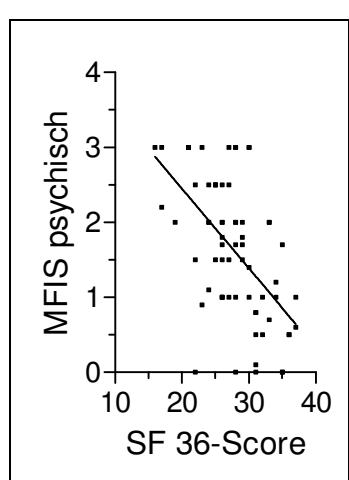
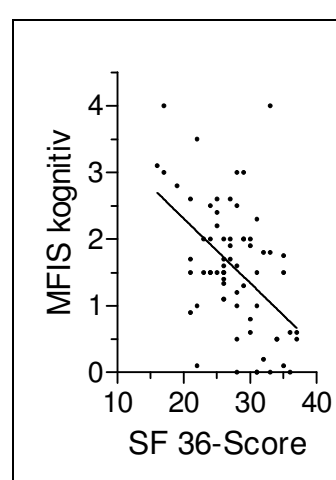
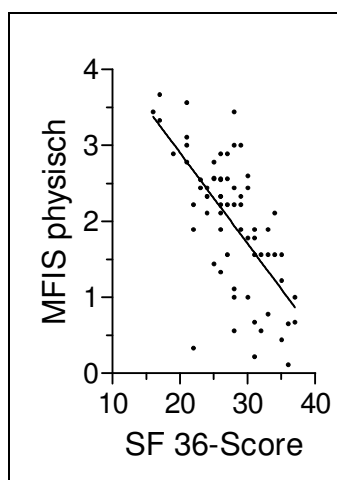
Es ergab sich jedoch keine Korrelation zwischen der Hämoglobinkonzentration und der Ausprägung von Fatigue bei den unterschiedlichen Fragebögen (BFI:  $r^2 = 0,024$ ; FACT:  $r^2 = 0,003$ ; MFI:  $r^2 = 0,07$ ; p für alle nicht signifikant).

Die subjektive Einschränkung der körperlichen Funktion (Scores des SF36) zeigte eine mittlere, signifikante Korrelation mit den Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit ( $VO_2\text{max}$ :  $r^2 = 0,44$ ;  $VO_2\text{max/kg}$ :  $r^2 = 0,59$ ;  $VO_2/\text{AT}$ :  $r^2 = 0,51$ , p für alle  $< 0,001$ ).



Abbildungen 23-25: Regressionsgeraden der Korrelationen zwischen den SF 36-Scores und  $VO_2\text{max}$ ,  $VO_2/\text{AT}$  und  $VO_2\text{max/kg}$

Die Korrelation zwischen der subjektiven Leistungsfähigkeit und der Fatigue war noch deutlicher (MFIS phy  $r^2 = 0,69$ ; psy  $r^2 = 0,69$ ; kog  $r^2 = 0,45$ ; FACT  $r^2 = 0,72$ ; BFI  $r^2 = 0,61$ ; p für alle  $< 0,001$ ).



Abbildungen 26-28: Regressionsgeraden der Korrelationen zwischen den SF 36-Scores und den MFIS-Scores physisch, kognitiv und psychisch

Die Korrelationsanalyse zeigte einen geringen Zusammenhang zwischen den objektiven Indikatoren der Leistungsfähigkeit maximale Sauerstoffaufnahme, maximaler Sauerstoffpuls, maximales Atemäquivalent für O<sub>2</sub> und den Fatigue-Scores der verschiedenen Fragebögen. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der gewichtsbezogenen maximalen Sauerstoffaufnahme und der kognitiven Fatigue ( $r^2 = 0,11$ ), der Ausprägung der Depression ( $r^2 = 0,12$ ) und den Scores auf dem BFI ( $r^2 = -0,16$ ,  $p$  für alle  $> 0,05$ ). Dies galt auch für die maximale Belastung in Watt (siehe Tabelle 11).

	VO <sub>2</sub> max	VO <sub>2</sub> / HFmax	V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> max	VO <sub>2</sub> max/kg	Watt max
MFIS ph	-0,31	-0,31	0,03	-0,30	-0,23
MFIS kog	-0,20	-0,35	-0,09	-0,11	-0,04
MFIS psy	-0,23	-0,18	0,11	-0,33	-0,28
HADS D A	0,26	0,27	-0,10	0,23	0,22
HADS D D	0,12	0,15	0,01	0,12	0,11
FACT	0,26	0,20	0,05	0,38	0,29
BFI	-0,11	-0,15	-0,03	-0,16	-0,12

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten zwischen Fatigue-Fragebögen und Indikatoren der körperlichen Leistungsfähigkeit

Die statistische Analyse zeigte ebenfalls keine relevante Korrelation zwischen den Indikatoren der submaximalen Leistungsfähigkeit Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT) und prozentuale Sauerstoffaufnahme an der AT (%VO<sub>2</sub>AT), sowie den respiratorischen Parametern V<sub>E</sub>max, V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>max, V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>max auf der einen Seite, und der Ausprägung von Fatigue auf der anderen Seite (Tabelle 12).

Korrelation zwischen	VO <sub>2</sub> AT	%VO <sub>2</sub> AT	V <sub>E</sub> max	V <sub>E</sub> /V0,03O <sub>2</sub> max	V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> max
MFIS ph	-0,36	-0,01	-0,31	0,03	0,22
MFIS kog	-0,05	0,31	-0,29	-0,09	0,03
MFIS psy	-0,28	0,03	-0,21	0,11	0,37
FACT	0,25	-0,10	0,33	0,05	-0,20
BFI	-0,24	-0,02	-0,22	-0,03	0,19

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten zwischen Fatigue-Fragebögen, Indikatoren der submaximalen körperlichen Leistungsfähigkeit und respiratorischen Parametern.



## 8. Diskussion

Die Einschränkung der körperlichen und der mentalen Leistungsfähigkeit sind zwei häufige und gravierende Probleme der Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. Mehrere Untersuchungen haben belegt, dass diese Probleme nicht nur während der Therapie, sondern auch eine lange Zeit nach Abschluss der Behandlung vorhanden sein können. Eine lange Zeit wurde intuitiv angenommen, dass beide Probleme, die mentalen und die körperlichen Defizite, eng zusammenhängen würden, und auf ähnliche pathogenetische Mechanismen zurückzuführen wären. Untersuchungen haben jedoch Hinweise geliefert, dass es sich bei der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Einbuße an kognitiver Funktion um zwei unterschiedliche Phänomene mit verschiedenen Entstehungsmechanismen und Erscheinungen handelt. Gleichzeitig haben Korrelationsanalysen gezeigt, dass die Empfindung von Müdigkeit seitens der Patienten sich nicht unbedingt mit der objektiven Ausprägung der Einschränkung an körperlicher Leistungsfähigkeit deckt. Die vorhandene Studie belegt, dass es sich bei dem Fatigue-Syndrom um ein komplexes Problem mit zahlreichen Facetten handelt.

Wie bereits erwähnt, können körperliche, psychologische und soziale Faktoren zur Entstehung eines Fatigue-Syndroms beitragen. Die Wahrnehmung seitens der Patienten ist jedoch sehr häufig unabhängig von der Ausprägung der Defizite, die als Folge der Krankheit und ihrer Therapie entstehen. Besonders deutlich wird dieses Phänomen bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen objektiver Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit (reduzierter maximale Sauerstoffaufnahme), subjektivem Verlust an körperlicher Funktion (Scores im SF36) und der Ausprägung der Fatigue in den verschiedenen Messinstrumenten (BFI, FACT und MFIS). Obwohl eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit verständlicherweise zu einer Einschränkung der Belastbarkeit führte, war dieser Befund teilweise unabhängig von dem subjektiven Gefühl von Müdigkeit. Dies kann überraschend erscheinen, wird jedoch durch neue Befunde bei Tumorpatienten mit einem Fatigue-Syndrom untermauert, die an einem körperlichen Trainingsprogramm zur Reduktion der Müdigkeit teilnahmen<sup>24</sup>. Diese Studie zeigte einen Mangel an Korrelation zwischen der Reduktion der Fatigue-Scores und der Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit im Rahmen eines körperlichen Trainings.

Dieses Phänomen lässt sich auf verschiedene Faktoren zurückführen. Die aktuellen Messinstrumente zur Erfassung der Fatigue evaluieren eine Kombination von Komponenten (kognitive Störung, die Unfähigkeit, sich körperlich zu belasten, Motivationsmangel und Antriebslosigkeit), die eine unterschiedliche Pathogenese und verschiedene Auswirkungen haben können. Eine höhere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit geht sehr häufig mit einem erhöhten Gefühl von Müdigkeit und einer raschen Erschöpfbarkeit einher. Die kognitiven Funktionen wie Gedächtnis, Konzentration, Merkfähigkeit und Aufgabenlösung werden jedoch durch diesen Mangel nicht beeinträchtigt. Weitere konfundierende Faktoren können die mangelhafte Korrelation zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Fatigue erklären. Die maximale Leistungsfähigkeit hängt von Faktoren wie Alter und Geschlecht ab. Ein geringfügiger Verlust an maximaler körperlicher Leistungsfähigkeit von wenigen Milliliter Sauerstoff pro Kilogramm pro Minute, der bei einem jungen Patienten zu keiner relevanten Einschränkung bei seinen üblichen Aktivitäten führt, kann gravierende Folgen für einen älteren Patienten im Bezug auf die Bewältigung alltäglicher Tätigkeiten haben. Deswegen kann die objektive Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit zu einer falschen Einschätzung der Zusammenhänge mit der Ausprägung von Fatigue verleiten, wenn Faktoren wie Alter und Geschlecht nicht berücksichtigt werden.

Ferner kann diese Unstimmigkeit der Befunde durch die Messmethode zu Stande kommen. Obwohl die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme als Goldstandard für die Evaluation der Belastbarkeit angenommen wird, ist sie von zahlreichen Faktoren wie Motivation, neuromuskulärer Koordination und Abwesenheit von körperlichen Beschwerden abhängig. Die Befunde blieben aber auch bestehen, als Patienten aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden, welche die Kriterien einer Ausbelastung nicht erreicht hatten.

Jedoch kann auch die Bestimmung submaximaler Indikatoren der Leistungsfähigkeit, wie zum Beispiel der individuellen anaeroben Schwelle, zu Fehlern führen. Dieser Wert unterliegt in der Tat einer starken Variabilität (intraindividuelle Variabilität 7 bis 45%, interindividuelle Variabilität 24%, Variationskoeffizient 12 bis 19%<sup>42</sup>). All diese Faktoren können teilweise die Diskrepanz zwischen objektiver Einschränkung der Leistungsfähigkeit und Wahrnehmung der Defizite seitens der Patienten erklären.

Ein weiterer Befund, der besondere Aufmerksamkeit verdient, ist der Mangel an Korrelation zwischen der Reduktion der Hämoglobinkonzentration und der Ausprägung von Fatigue. In früheren Untersuchungen über die Pathogenese des Fatigue-Syndroms wurden die Beschwerden häufig auf die Anämie zurückgeführt. Dem zufolge wurde die Anwendung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (Erythropoetin, Darbopoetin) als Behandlung der Fatigue bei dieser Patientengruppe empfohlen. Obwohl eine ausgeprägte Anämie zu Beschwerden wie Müdigkeit, Konzentrationsschwäche oder Schläfrigkeit führen kann, leidet die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einem Fatigue-Syndrom jedoch nicht unter einer ausgeprägten Anämie. Dieser Aspekt erklärt den Mangel an Korrelation zwischen beiden Problemen, der bei der vorgelegten Studie festgestellt wurde.

Wie erwartet zeigte sich eine enge Korrelation zwischen den Ergebnissen aller psychologischen Messinstrumente, die zur Erfassung der Fatigue verwendet wurden. Diese Kohärenz der Befunde, die als positiv angesehen werden könnte, täuscht jedoch über die Tatsache, dass die verschiedenen Fragebögen eine globale Erfassung der Beschwerden erreichen, jedoch keine getrennte Evaluation der unterschiedlichen Aspekte (körperliche Einschränkungen, kognitiver Status, soziale Funktion) liefern. Nur der MFIS ermöglicht eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Komponenten des Fatigue-Syndroms. Dieses Problem, dass keine differenzierte Erfassung und Therapie der körperlichen und mentalen Beschwerden sowie der sozialen Komponente des Fatigue-Syndroms zulässt, wurde vor kurzem erkannt. In der Tat zeigten mehrere Studien bei Patientinnen nach Chemotherapie zur Behandlung eines Mammakarzinoms eine Reihe von kognitiven Defiziten, die nur mit Hilfe geeigneter Instrumente (Tests, direkte psychiatrische Evaluation) erfasst werden konnten<sup>8;51;52</sup>. Die vorgelegte Studie untermauert den Unterschied zwischen kognitiven und körperlichen Einschränkungen bei Patienten mit einem Fatigue-Syndrom: Während eine Korrelation zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und körperlicher Fatigue bestand, konnte keine relevante Assoziation zwischen kognitiver Fatigue und körperlicher Leistungsfähigkeit festgestellt werden.

Die Ursache der kognitiven Einschränkungen bei Tumorpatienten ist noch nicht bekannt. Verschiedene pathogenetische Mechanismen wurden für die Entstehung dieses Problems vorgeschlagen. Dazu gehören eine vermehrte Aktivität proinflammatorischer Zytokine, psychiatrische Störungen wie Depression, sowie das Vorhandensein einer

Anämie. Jedoch konnte noch keine Kausalität für die psychischen Beschwerden der Tumorpatienten gefunden werden. Die Unmöglichkeit, die Auswirkungen von Zytostatika im zentralen Nervensystem zu erfassen, erschwert die Forschungsanstrengungen in diesem Bereich. Möglicherweise handelt es sich jedoch bei den kognitiven Defiziten der Tumorpatienten um eine bis heute unzureichend evaluierte Neurotoxizität, die sich als Verlust der oberen kognitiven Funktionen manifestiert.

Während die Ursachen der neuropsychologischen Beschwerden bei Patienten mit einem Fatigue-Syndrom unklar sind, gibt es mehrere Hinweise auf die Pathogenese der körperlichen Einschränkungen im Rahmen einer Tumorerkrankung. Zahlreiche Faktoren, wie die Kardiotoxizität von Zytostatika, die Anämie als Folge der chronischen Entzündung und Einschränkung der Hämatopoese, die Myopathie nach Behandlung mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva, der Verlust an Plasmavolumen, die Abnahme der Vitalkapazität nach Lungenresektionen oder als Folge einer Lungenfibrose können zu einer deutlichen Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit führen. Diese Einschränkungen konnten durch die Befunde dieser Studie dokumentiert werden. Sämtliche Indikatoren der Leistungsfähigkeit (maximale Sauerstoffaufnahme, Intensität der Belastung an der anaeroben Schwelle, Sauerstoffpuls, Atemäquivalent für CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub>) ergaben Werte außerhalb des Bereiches für gesunde, untrainierte Menschen. Dieser Befund weist auf eine globale Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei Tumorpatienten hin, die nicht auf einen einzigen Faktor zurückzuführen ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchung belegen auch die klinische Relevanz des Fatigue-Syndroms. Insgesamt wurden pathologische spiroergometrische Werte, die auf eine deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit hinwiesen, bei weit über mehr als der Hälfte der Teilnehmer an der Studie festgestellt. Ungeachtet der Gefühle von Müdigkeit und Erschöpfung, zeigt dieses Ergebnis die Notwendigkeit von geeigneten Rehabilitationsmaßnahmen zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass diese Interventionen zu einer Zunahme der Lebensqualität und gleichzeitig zu einer Reduktion der Beschwerden der Patienten während und nach der onkologischen Behandlung führen<sup>2;13;14;20;27-29;46;47;50;53</sup>.

Die prozentuale Belastung an der anaeroben Schwelle befand sich bei den untersuchten Patienten im Normbereich. Dieser Befund war unerwartet. Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wird in der Regel eine Verschiebung der anaeroben Schwelle

nach links beschrieben, die auf ein vorzeitiges Einsetzen des anaeroben Stoffwechsels hinweist. Die Adaptationsmechanismen, welche beim Gesunden bei zunehmender Belastung zu einer erhöhten Ventilation, einem erhöhten Herzminutenvolumen und einer Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten der Skelettmuskulatur führen, sind bei Patienten mit chronischen Erkrankungen häufig unzureichend ausgeprägt. Dadurch wird für die Energiebereitstellung frühzeitig auf einen anaeroben Stoffwechsel mit vermehrtem Anfall von Laktat, Ansäuerung des Blutes, Stimulation des Atemzentrums und Zunahme der Ventilation zurückgegriffen. Die durchschnittlichen Laktatwerte bei Belastungsabbruch waren jedoch bei den Teilnehmern an der Studie auffällig gering und deutlich unter den angenommenen Kriterien für Ausbelastung ( $> 8$  mmol/l). In der Tat lag die maximale Laktatkonzentration am Ende der Belastung bei 39% der Teilnehmer unter 4 mmol/l, obwohl diese Patienten die Belastung aufgrund von Erschöpfung abbrechen mussten. Dieser Befund weist auf eine deutlich eingeschränkte Azidose-toleranz hin, die auf verschiedenen Faktoren (Einschränkung des Plasmavolumens, reduzierte Pufferkapazität wegen Anämie oder verminderter Basen-Reserve) zurückzuführen ist. Dadurch müssen viele Patienten die Belastung bei Beginn der Laktatanhäufung abbrechen. Es kann postuliert werden, dass die verminderte Pufferkapazität des Blutes zu einer frühzeitigen Stimulation des Atemzentrums und damit zu einer Verschiebung der anaeroben Schwelle nach links führt. Dieses Phänomen könnte erklären, weshalb sich die respiratorisch ermittelte anaerobe Schwelle trotz deutlich eingeschränkter maximaler Belastbarkeit im Normbereich befand.

Die Evaluation der Assoziation zwischen Fatigue und körperlicher Leistungsfähigkeit erfolgte in früheren Studien über das Thema durch unspezifische Methoden bzw. mit Hilfe von Fragebögen wie der Profile of Mood States (POMS), die zwar unter Anderem eine Erfassung von Fatigue ermöglichen, aber nicht spezifisch für die Probleme von Tumorpatienten entworfen wurden. Während die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme seit langem eine gängige Untersuchungsmethode ist, stehen der Forschung erst seit Ende der Neunziger Jahre geeignete Instrumente zur Erfassung der Fatigue zur Verfügung. Die vorgelegte Studie ist die Erste, deren Ergebnisse aus einer reliablen und reproduzierbaren Erfassung sowohl der Fatigue, als auch der körperlichen Leistungsfähigkeit stammen. Die gleichzeitige Anwendung von drei verschiedenen Fragebögen, die unterschiedliche Aspekte des Fatigue-Syndroms evaluieren, ermöglicht gleichzeitig eine Einschätzung der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Kompo-

nenen des Fatigue-Syndroms. Jedoch liefern diese Fragebögen, die ursprünglich ausschließlich für die Erfassung von Fatigue konzipiert wurden, nur eine oberflächliche und globale Evaluation des kognitiven Zustandes der Patienten. Häufig handelt sich bei den kognitiven Einschränkungen um subtile Veränderungen der Denkprozesse, der Wahrnehmung und des Gedächtnisses, so dass eine aussagekräftige Erfassung der Beschwerden nur mit Hilfe spezifischer Instrumente wie zum Beispiel Tests zur Erfassung der kognitiven Funktion erfolgen kann.

## 9. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation der Zusammenhänge zwischen körperlichen und mentalen Leistungsdefiziten bei Patienten mit krebsassoziiertem Fatigue-Syndrom.

An der Studie nahmen 68 ambulante Patienten mit Z.n. Chemotherapie bei neoplastischen Erkrankungen teil, die an einem Fatigue-Syndrom litten. Eingangs erfolgte eine kardiorespiratorische Untersuchung, eine Erfassung der Schwere der Fatigue und der depressiven Beschwerden mittels Fragebögen und die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Anschließend wurde auf dem Laufband eine spiroergometrische Untersuchung mit Bestimmung der Laktatkonzentration durchgeführt.

Die Leistungsfähigkeit wurde anhand mehrerer respiratorischer und metabolischer Parameter objektiviert. Die statistische Analyse zeigte keine relevante Korrelation zwischen Schwere der Anämie und Ausprägung der Fatigue (BFI:  $r^2 = 0,024$ ; FACT:  $r^2 = 0,003$ ; MFI:  $r^2 = 0,07$ ;  $p$  für alle nicht signifikant.). Weiterhin zeigte sich lediglich eine geringe Korrelation zwischen objektiver Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und subjektivem Gefühl der Müdigkeit (Korrelation gewichtsbezogene maximale Sauerstoffaufnahme mit BFI  $r^2 = -0,16$ ,  $p > 0,05$ ), keine relevante Korrelation zwischen objektiver Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und kognitiver Fatigue ( $r^2 = 0,11$ ,  $p > 0,05$ ), jedoch eine enge Korrelation zwischen der objektiven Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit dem subjektiven Gefühl des Verlustes an körperlicher Leistungsfähigkeit (Korrelation der Scores im SF 36 mit:  $VO_2\max$ :  $r^2 = 0,44$ ;  $VO_2\max/kg$ :  $r^2 = 0,59$ ;  $VO_2/AT$ :  $r^2 = 0,51$ ,  $p$  für alle  $< 0,001$ ). Die enge Korrelation der Ergebnisse der psychologischen Messinstrumente zur Erfassung der Fatigue unter sich wird als problematisch angesehen, da die Fatigue-Fragebögen nur eine globale Erfassung der Beschwerden liefern und somit keine getrennte Evaluation der unterschiedlichen Aspekte des Fatigue-Syndroms gelingt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass für die Erfassung der genauen Ursachen der mentalen Einschränkungen bei Fatigue als multifaktoriellem Syndrom die Entwicklung von geeigneten Messinstrumenten zur besseren Abgrenzung der verschiedenen Faktoren notwendig sein wird.

## 10. Anhang

### FACT – Fragebogen

Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede dieser Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen:

		über- haupt nicht	ein wenig	mäßig	ziem- lich	sehr
1.	Ich bin erschöpft.	0	1	2	3	4
2.	Ich fühle mich sehr schwach.	0	1	2	3	4
3.	Ich fühle mich lustlos.	0	1	2	3	4
4.	Ich bin müde.	0	1	2	3	4
5.	Es fällt mir schwer, etwas anzufangen, weil ich müde bin.	0	1	2	3	4
6.	Es fällt mir schwer, etwas zu Ende zu führen, weil ich müde bin.	0	1	2	3	4
7.	Ich habe Energie.	0	1	2	3	4
8.	Ich habe Schwierigkeiten beim Gehen.	0	1	2	3	4
9.	Ich bin in der Lage meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen.	0	1	2	3	4
10.	Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.	0	1	2	3	4
11.	Mir ist schwindelig.	0	1	2	3	4
12.	Ich bekomme Kopfschmerzen.	0	1	2	3	4
13.	Ich leide unter Atemnot.	0	1	2	3	4
14.	Ich habe Schmerzen im Brustkorb.	0	1	2	3	4
15.	Ich bin zu müde, um zu essen.	0	1	2	3	4
16.	Ich habe Lust, meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen.	0	1	2	3	4
17.	Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten.	0	1	2	3	4
18.	Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte.	0	1	2	3	4
19.	Ich muss meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin.	0	1	2	3	4

Score (4-x):

Score (0+x) 7,9,16:



## HADS-D – Fragebogen

Bitte beantworten Sie jede Frage, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!

1.	Ich fühle mich angespannt oder überreizt.	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
2.	Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.	<input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht
3.	Mich überkommt eine schreckliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.	<input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen. <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
4.	Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.	<input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
5.	Mit gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.	<input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie
6.	Ich fühle mich glücklich.	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens
7.	Ich kann behaglich dasitzen, und mich entspannen.	<input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
8.	Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.	<input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
9.	Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft
10.	Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.	<input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel wie immer
11.	Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.	<input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
12.	Ich blicke mit Freude in die Zukunft.	<input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht
13.	Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.	<input type="checkbox"/> ja, sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
14.	Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen.	<input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten

## BFI – Fragebogen

Im Laufe unseres Lebens haben die meisten von uns Zeiten, an denen sie sich sehr müde oder matt fühlen. Haben Sie sich in der letzten Woche ungewöhnlich müde oder matt gefühlt?												
<input type="checkbox"/> ja						<input type="checkbox"/> nein						
1. Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie <b>gerade jetzt</b> fühlen:												
keine Müdigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Müdigkeit
2. Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre <b>übliche</b> Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:												
keine Müdigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Müdigkeit
3. Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre <b>stärkste</b> Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:												
keine Müdigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Müdigkeit
4. Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie in den vergangenen 24 Stunden beeinträchtigt hat bei:												
Allgemeinen Aktivitäten												
keine Beeinträchtigung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Beeinträchtigung
Stimmung												
keine Beeinträchtigung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Beeinträchtigung
Gehvermögen												
keine Beeinträchtigung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Beeinträchtigung
Normale Arbeit (sowohl ausserhalb des Hauses als auch Hausarbeit)												
keine Beeinträchtigung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Beeinträchtigung
Beziehungen zu anderen Menschen												
keine Beeinträchtigung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Beeinträchtigung
Lebensfreude												
keine Beeinträchtigung	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	stärkste Beeinträchtigung

## MFIS – Fragebogen

	Aufgrund meiner Erschöpfung in der letzten Woche...	nie	selten	manchmal	häufig	fast immer
1 KO	...war ich weniger aufmerksam	0	1	2	3	4
2 KO	...hatte ich Schwierigkeiten über längere Zeit Dinge zu verfolgen	0	1	2	3	4
3 KO	... war ich nicht in der Lage, klar zu denken	0	1	2	3	4
4 PH	...war ich ungeschickt und unkoordiniert	0	1	2	3	4
5 KO	... war ich vergesslich	0	1	2	3	4
6 PH	...musste ich meine körperlichen Betätigungen einschränken	0	1	2	3	4
7 PH	...war ich wenig motiviert, Sachen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind , zu tun					
8 PS	...war ich wenig motiviert, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen	0	1	2	3	4
9 PS	... war ich limitiert, Sachen außer Haus zu tun	0	1	2	3	4
10 PH	...hatte ich Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen über längere Zeit durchzuhalten	0	1	2	3	4
11 KO	...hatte ich Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen	0	1	2	3	4
12 KO	...war ich wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren mußte	0	1	2	3	4
13 PH	...habe ich mich schwach gefühlt	0	1	2	3	4
14 PH	...habe ich mich körperlich nicht wohl gefühlt	0	1	2	3	4
15 KO	...hatte ich Schwierigkeiten, Sachen zu beenden, bei denen ich mich konzentrieren muss	0	1	2	3	4
16 KO	...hatte ich Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	0	1	2	3	4
17 PH	...war ich nicht in der Lage, Dinge, die körperliche Anstrengung erfordern, zu beenden	0	1	2	3	4
18 KO	...war mein Denken verlangsamt	0	1	2	3	4
19 KO	...hatte ich Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren	0	1	2	3	4
20 PH	...habe ich meine körperlichen Aktivitäten eingeschränkt	0	1	2	3	4
21 PH	...habe ich häufigere oder längere Pausen gebraucht	0	1	2	3	4

## SF-36 – Fragebogen (körperlicher Status)

Im Folgenden sind Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren jetzigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.

	Tätigkeiten	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a)	Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b)	Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c)	Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d)	Mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e)	Einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f)	Sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g)	Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h)	Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i)	Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j)	Sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an.

	Schwierigkeiten	ja	nein
a)	Ich konnte nicht <b>so lange</b> wie üblich tätig sein.	1	2
b)	Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte.	1	2
c)	Ich konnte <b>nur bestimmte</b> Dinge tun.	1	2
d)	Ich hatte <b>Schwierigkeiten</b> bei der Ausführung (ich musste mich z.B. besonders anstrengen)	1	2

Score 1:

Score 2:

Gesamt-Score:

## 11. Literatur

1. Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD 10). 10. Revision. 2007. 2007.
2. Adamsen L, Quist M, Midtgaard J et al. The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support.Care Cancer* 2006;14:116-127.
3. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia: Lea & Feibiger; 1995.
4. Andrykowski MA, Bruehl S, Brady MJ, Henslee-Downey PJ. Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:837-844.
5. Andrykowski MA, Carpenter JS, Greiner CB et al. Energy level and sleep quality following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20:669-679.
6. Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM et al. Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *Br.J.Cancer* 1995;71:1322-1329.
7. Andrykowski MA, Henslee PJ, Barnett RL. Longitudinal assessment of psychosocial functioning of adult survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4:505-509.

8. Barton D, Loprinzi C. Novel approaches to preventing chemotherapy-induced cognitive dysfunction in breast cancer: the art of the possible. *Clin.Breast Cancer* 2002;3 Suppl 3:S121-S127.
9. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J.Appl.Physiol.* 1986;60:2020-2027.
10. Blesch KS, Paice JA, Wickham R et al. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncology Nurse Forum* 1991;18,1:81-87.
11. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand.J.Rehabil.Med.* 1970;3:92-98.
12. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Jackson PI, MacDonald RN. Muscle electrophysiology in patients with advanced breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 1988;80:282-285.
13. Burnham TR, Wilcox A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2002;34:1863-1867.
14. Carlson LE, Smith D, Russell J, Fibich C, Whittaker T. Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:945-954.
15. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin.Hematol.* 1997;34:13-19.

16. Christensen T, Hjortso NC, Mortensen E, Riis-Hansen M, Kehlet H. Fatigue and anxiety in surgical patients. *Acta Psychiatr.Scand.* 1986;73:76-79.
17. Christensen T, Hougaard F, Kehlet H. Influence of pre- and intra- operative factors on the occurrence of postoperative fatigue. *Br.J.Surg.* 1985;72:63-65.
18. Christensen T, Stage JG, Galbo H, Christensen J, Kehlet H. Fatigue and cardiac and endocrine metabolic response to exercise after abdominal surgery. *Surgery* 1989;105:46-50.
19. Curt GA. Fatigue in cancer. *Br.Med.J.* 2001;322:1560.
20. Daley AJ, Crank H, Saxton JM et al. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:1713-1721.
21. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ et al. A prospective study on quality of life of patients with cancer of the oral cavity or oropharynx treated with surgery with or without radiotherapy. *Oral Oncol.* 1999;35:27-32.
22. de Graeff A, de Leeuw RJ, Ros WJ et al. A prospective study on quality of life of laryngeal cancer patients treated with radiotherapy. *Head Neck* 1999;21:291-296.
23. Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D, Chambers H. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. I: Retrospective study. II: Prospective study. *Br.Med.J.* 1987;295:953-957.
24. Dimeo, F. Unveröffentlichte Daten. 2007.  
Ref Type: Personal Communication

25. Dimeo F, Bertz H, Finke J et al. An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18:1157-1160.
26. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997;90:3390-3394.
27. Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med.Sci.Sports Exerc.* 1998;30:475-478.
28. Dimeo F, Schwartz S, Fietz T et al. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support.Care Cancer* 2003;11:623-628.
29. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999;85:2273-2277.
30. Dimeo FC. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer* 2001;92:1689-1693.
31. Furst CJ. Radiotherapy for cancer. Quality of life. *Acta Oncol.* 1996;35 Suppl 7:141-148.
32. Greenberg DB, Sawicka J, Eisenthal S, Ross D. Fatigue syndrome due to localized radiation. *J.Pain Symptom.Manage.* 1992;7:38-45.
33. Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001;92:1678-1683.



34. Habedank D, Reindl I, Vietzke G et al. Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol* 1998;77:421-426.
35. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunddarstellung. Wien: Springer-Verlag; 2004.
36. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J.Psychosom.Res.* 1997;42:17-41.
37. Hickok JT, Morrow GR, McDonald S, Bellg AJ. Frequency and correlates of fatigue in lung cancer patients receiving radiation therapy: implications for management. *J.Pain Symptom.Manage.* 1996;11:370-377.
38. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Nurs.* 1994;17(5):367-378.
39. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs.* 1998;21:127-135.
40. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2002;41:317-325.
41. Lentner C. Geigy Scientific Tables. Basel; 1990.
42. Löllgen H. Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik. Nürnberg; 2005.
43. Lucia A, Earnest C, Perez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol.* 2003;4:616-625.

44. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85:1186-1196.
45. Mock V, Atkinson A, Barsevick A et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:151-161.
46. Mock V, Dow KH, Meares CJ et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol.Nurs.Forum.* 1997;24:991-1000.
47. Mock V, Frangakis C, Davidson NE et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psychooncology.* 2004
48. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support.Care Cancer* 2002;10:389-398.
49. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Related Fatigue. <http://www.nccn.org> 2007
50. Ohira T, Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D. Effects of weight training on quality of life in recent breast cancer survivors: the Weight Training for Breast Cancer Survivors (WTBS) study. *Cancer* 2006
51. Phillips KA, Bernhard J. Adjuvant breast cancer treatment and cognitive function: current knowledge and research directions. *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95:190-197.
52. Schagen SB, Van Dam FS, Muller MJ et al. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:640-650.

53. Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2001;33:718-723.
54. Smets EM, Garssen B, Bonke B, de Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom.Res.* 1995;39:315-325.
55. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br.J.Cancer* 1993;68:220-224.
56. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF et al. Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *Br.J.Cancer* 1998;78:899-906.
57. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF et al. Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br.J.Cancer* 1998;78:907-912.
58. Smets EMA, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve ALJ, de Haes JCJM. Fatigue in cancer patients. *Br.J.Cancer* 1993;68:220-224.
59. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur.J.Cancer* 1998;34:1670-1676.
60. Stone P, Richardson A, Ream E et al. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann.Oncol.* 2000;11:971-975.
61. Syrjala KL, Chapko MK, Vitalino PP, Cummings C, Sullivan KM. Recovery after allogeneic bone marrow transplantation: prospective study of predictors of long-

term physical and psychosocial functioning. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11:319-327.

62. Windsor PM, Nicol KF, Potter J. A randomized, controlled trial of aerobic exercise for treatment-related fatigue in men receiving radical external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2004;101:550-557.
63. Wingard JR, Curbow B, Baker F, Piantadosi S. Health, functional status, and employment of adult survivors of bone marrow transplantation. *Ann.Intern.Med.* 1991;114:113-118.
64. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J.Pain Symptom.Manage.* 1997;13:63-74.
65. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychi-atr.Scand.* 1983;67:361-370.

## **12. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht

### **13. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Fernando Dimeo für die Überlassung der Arbeit und vor allem für die aufopferungsvolle, fachkundige und insbesondere geduldige Betreuung dieser Promotion.

Bedanken möchte ich mich auch bei Nancy Bock, die in ihrer Stellung als Sekretärin der Sportmedizinischen Ambulanz der Charité, Campus Benjamin Franklin, viel zur Koordination der Patienten und Arbeitsabläufe beigetragen hat, sowie bei Nora Wessel, die als Mitdotorandin großen Beitrag an der Datenerhebung und Auswertung hatte, und mir auch bei der Korrektur der Arbeit wertvolle Hinweise gegeben hat.

Des Weiteren gilt besonderer Dank meinen Eltern und Großeltern für die Unterstützung während meines Studiums, welches nicht zuletzt diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht hat.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Lebenspartner Marcel H. , der geduldig meine personelle und mentale Abwesenheit während der Forschungsarbeit in der Klinik und der Literatur- und Schreibaarbeit zu Hause durch Betreuung unserer Tochter kompensiert hat, und somit maßgeblich am Gelingen dieser Arbeit beteiligt war.

## 14. Eidesstattliche Erklärung

„ Ich, Alina Voigt, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Über den Zusammenhang zwischen körperlichen und mentalen Leistungsdefiziten bei Patienten mit Fatigue-Syndrom, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt habe.

Berlin, den

.....

Alina Voigt