



Technische Universität München
Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften

**Körperliche Aktivität und kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei gesunden
und erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen
(LIBRE-1-Pilotstudie)**

Dipl. Sportwiss. (Univ.) Anika Pamela Berling-Ernst

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Philosophie genehmigten Dissertation

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Jürgen Beckmann

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martin Halle
2. Priv.-Doz. Dr. Freerk Baumann

Die Dissertation wurde am 11.11.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften am
03.11.2021 angenommen.

Allen *BRCA1/2*-MutationsträgerInnen gewidmet.

Rahmenbedingungen der Dissertation:

Diese Dissertation wurde innerhalb der prospektiv randomisierten, multizentrischen und kontrollierten Machbarkeitsstudie 'LIBRE – Lifestyle Intervention Study in Women with Hereditary Breast and Ovarian Cancer' erstellt. Es handelt sich dabei um ein gefördertes Projekt der Deutschen Krebshilfe e. V. (Projektnummer: 110013), das an den drei Standorten Kiel, Köln und München durchgeführt wurde. Die Verfasserin war maßgeblich an Planung, Organisation, Durchführung und Evaluation des sportwissenschaftlichen Bereiches beteiligt.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ABSTRACT	8
2 RATIONALE	11
2.1 Einleitung	11
2.2 Epidemiologie des Mammakarzinoms	13
2.2.1 Inzidenz und Mortalität von <i>BRCA1/2</i> -bedingtem Mammakarzinom	14
2.2.2 Aktuelle Empfehlungen zur Prävention und Früherkennung des Mammakarzinoms bei <i>BRCA1/2</i> -Mutationen	17
2.3 Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms	18
2.3.1 Sporadisches Mammakarzinom.....	18
2.3.2 <i>BRCA1/2</i> -bedingtes Mammakarzinom	19
2.4 Körperliche Aktivität und Tumorerkrankungen	22
2.4.1 Einfluss von körperlicher Aktivität und deren Wirkmechanismen in der Primärprävention.....	23
2.4.2 Einfluss von körperlicher Aktivität und deren Wirkmechanismen in der Tertiärprävention	27
2.5 Aktuelle Studienlage zum Einfluss körperlicher Aktivität bei <i>BRCA1/2</i>-Mutationsträgerinnen	34
3 ZIEL DER DISSERTATION	36
3.1 Forschungsrelevanter Hintergrund	36
3.2 Fragestellungen mit Hypothesengenerierung	36
3.3 Übersicht zur Hypothesenprüfung	38
4 MATERIAL UND METHODEN	39
4.1 LIBRE-1-Pilotstudie	39
4.2 LIBRE-2-Hauptstudie	39
4.3 Studiendesign	40
4.3.1 Studienpopulation	41
4.3.2 Studienablauf	42
4.3.3 Messmethoden und Messzeitpunkte	47
4.4 Sportmedizinische Untersuchungen und Messinstrumente	48
4.4.1 Spiroergometrie.....	48
4.4.2 Akzelerometermessung zur Erfassung des Aktivitätslevels	52
4.4.3 Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität.....	53
4.4.4 Trainingstagebücher	54
4.5 Statistische Analysen	55
4.5.1 Umgang mit fehlenden Daten	55
4.5.2 Bestimmung der Normalverteilung.....	55
4.5.3 Testverfahren	56

5	ERGEBNISSE	57
5.1	Drop-outs und Compliance	58
5.2	Deskriptive Darstellung des Substudienkollektivs zum Studieneinschluss	59
5.3	Spiroergometrie	60
5.3.1	Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Interventions- und Kontrollgruppe.....	61
5.3.2	Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus	63
5.3.3	Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus	63
5.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Spiroergometrie	64
5.4	Akzelerometermessung zur Erfassung des körperlichen Aktivitätslevels	65
5.4.1	Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels bei Interventions- und Kontrollgruppe.....	66
5.4.2	Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus	68
5.4.3	Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels bei Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus	69
5.4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum körperlichen Aktivitätslevel.....	69
5.5	Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität	70
5.5.1	Veränderung der körperlichen Aktivität bei Interventions- und Kontrollgruppe ...	70
5.5.2	Veränderung der körperlichen Aktivität in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus	72
5.5.3	Veränderung der körperlichen Aktivität bei Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus	72
5.5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum IPAQ.....	73
5.6	Dokumentation des Trainings gemäß Trainingstagebüchern	74
5.6.1	Supervidiertes und eigenständiges Training über 12 Monate	74
5.6.2	Adhärenz zur Trainingsintervention	76
5.6.3	Übersicht über die absolvierten Trainingseinheiten	77
5.6.4	Übersicht zum absolvierten Energieumsatz pro Stunde (MET-h)	79
5.6.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Trainingstagebüchern	81
6	DISKUSSION	82
6.1	Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im Studienverlauf	82
6.2	Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels im Studienverlauf	87
6.3	Veränderung der körperlichen Aktivität gemäß Fragebogen im Studienverlauf	88
6.4	Veränderung des Trainingsverhaltens im Studienverlauf	90
6.5	Limitationen der Dissertation	92

6.6	Stärken der Dissertation	93
6.6.1	Eigenbeitrag der Doktorandin	94
6.6.2	Prozessbegleitung und Optimierung der Abläufe	94
6.7	Wissenschaftlicher Mehrwert	95
7	AUSBLICK	96
8	ZUSAMMENFASSUNG	99
9	LITERATURVERZEICHNIS	100
10	TABELLENVERZEICHNIS	110
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	111
12	ANHANG	112
12.1	Synopse der LIBRE-1-Pilotstudie	121
12.2	Flyer der LIBRE-1-Pilotstudie	122
12.3	Case-Report-Form (CRF)	123
12.3.1	Erfassung der spiroergometrischen Daten	123
12.3.2	Fragebogen zur Erfassung der Aktivität in der Jugend	125
12.3.3	Dokumentation der Akzelerometermessung.....	125
12.3.4	Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität (IPAQ).....	126
12.4	Eigene Veröffentlichungen und Co-Autorenschaften	134
12.5	Wissenschaftliche Arbeiten anderer Autoren im Rahmen der LIBRE-Studien (LIBRE-1-Pilotstudie und LIBRE-2-Hauptstudie)	137
13	DANKSAGUNG	138

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTIVATE	Activity And Technology
AICR	American Institute for Cancer Research
ACS	American Cancer Society
ACSM	American College of Sports Medicine
BMI	Body Mass Index
BRCA1/2	Breast Cancer Gen 1/2
Ca	Karzinom (lat.: Carcinoma)
CIMBA	Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
Dt.	Deutsch
Engl.	Englisch
ER+/-	Estrogen Receptor positive/negative
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
h	Hour(s)
HR	Hazard Ratio
HBT	Home-based Training
HER2+/-	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 positive/negative
IARC	International Agency for Research on Cancer
IG	Interventionsgruppe
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LIBRE	Lifestyle Intervention Study in Women with Hereditary Breast and Ovarian Cancer
min	Minute(n)
MET	Metabolic Equivalent of Task
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
n. s.	Nicht signifikant
OR	Odds Ratio
PAD	Physical Activity Diary
PAL	Physical Activity Level
PR+/-	Progesterone Receptor positive/negative
RCT	Randomized Controlled Trial
RER	Respiratory Exchange Ratio
RPD	Rate of Perceived Dispnoea
RPE	Rate of Perceived Exertion

RR	Relative Risk
SD	Standardabweichung
SE	Studieneinschluss
SET	Supervised Exercise Training
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SOP	Standard Operating Procedure
Tab.	Tabelle
TE	Trainingseinheit(-en)
TNBC	Triple-negative Breast Cancer
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VCO ₂	Kohlenstoffdioxidabgabe
VE	Ventilation
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VO _{2peak} bzw. VO _{2max}	Biologisches Maß der aktuell möglichen maximalen Leistung (maximale Sauerstoffaufnahme)
vs.	versus
VT1	Ventilatory Threshold One
V0	Interventionsbeginn
V1	Visite nach 3 Monaten
V1-6	Visite nach 6 Monaten
V1-9	Visite nach 9 Monaten
V2	Visite nach 12 Monaten
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	World Health Organization

1 Abstract

Deutsch

Wissenschaftlicher Hintergrund:

Keimbahn-Mutationsträgerinnen der Brustkrebsgene *BRCA1* und *BRCA2* (engl.: 'Breast Cancer Gen 1 and 2') haben ein erhöhtes Lebenszeitrisko ein Mammakarzinom (Mamma-Ca, dt.: 'Brustkrebs') und/oder ein Ovarialkarzinom (Ovarial-Ca, dt.: 'Eierstockkrebs') zu entwickeln. Beim sporadischen – also nicht *BRCA1/2*-bedingten – Mammakarzinom kann körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf das Erkrankungsrisiko sowie die Prognose nehmen. Studien zufolge führt eine Trainingsintervention beim sporadischen Mammakarzinom zu mehr körperlicher Aktivität und einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Derzeit ist noch unbekannt, wie sich eine Trainingsintervention auf das Bewegungsverhalten und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen auswirkt. Es fehlt insbesondere an randomisierten kontrollierten Studiendesigns (RCTs) welche diesen Einfluss untersuchen.

Methoden:

Die LIBRE-1-Pilotstudie ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte und kontrollierte Untersuchung zur Machbarkeit einer Lebensstilintervention bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. In einer Substudienanalyse im Rahmen der LIBRE-1-Pilotstudie wurde der Einfluss einer Trainingsintervention an gesunden und erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen auf das Bewegungsverhalten und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit untersucht. Die Interventionsgruppe (IG) erhielt eine Trainingsaufklärung und individuelle Trainingsempfehlungen (3 x 60 min Training / Woche) mit dem Ziel, über 12 Monate 18 MET-h / Woche umzusetzen. Die Kontrollgruppe (KG) erhielt ausschließlich eine Trainingsaufklärung. Zum Studieneinschluss, nach 3 Monaten und nach 12 Monaten wurden bei beiden Gruppen spiroergometrische Untersuchungen durchgeführt, Aktivitätsfragebögen und Akzelerometer eingesetzt, um die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und das Bewegungsverhalten zu erfassen.

Ergebnisse:

54 gesunde und bereits erkrankte *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (mittleres Alter = $43,0 \pm 10,8$ Jahre) wurden in die Substudienanalyse eingeschlossen. Die Teilnehmerinnen der IG (n = 26) verbesserten im Vergleich zur KG (n = 28) signifikant ihre kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, gemessen anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) (Vergleich der Differenzen: $p = 0,019$) sowie anhand der Sauerstoffaufnahme an der ersten ventilatorischen Schwelle (VO_2 an der VT1)

innerhalb der ersten 3 Monate (Vergleich der Differenzen: $p = 0,005$). Die Analyse der Akzelerometer zeigte 12 Monate nach Studieneinschluss für die IG signifikante Verbesserungen im körperlichen Aktivitätslevel (PAL – engl.: ‘Physical Activity Level’) im Vergleich zur KG (Vergleich der Differenzen: $p = 0,006$).

Zusammenfassung:

Ergebnisse der Trainingsintervention zeigen eine Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach 3 Monaten und eine Steigerung des PALs nach 12 Monaten bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen.

English

Background:

Breast Cancer Gen 1/2 (BRCA1/2) germline mutation carriers have an increased lifetime risk of developing breast and/or ovarian carcinoma. In sporadic breast cancer, physical activity can have a positive impact on breast cancer risk and prognosis. According to studies, a training intervention with sporadic breast cancer patients leads to an increased physical activity behavior and an improved cardio-pulmonary fitness. Until now it is unknown how a training intervention affects physical activity behavior and cardiopulmonary fitness in *BRCA1/2* mutation carriers. Furthermore, randomized controlled trials (RCTs) investigating the impact of a training intervention in *BRCA1/2* mutation carriers are missing.

Methods:

The LIBRE-1 pilot study is a multicenter, prospective, randomized controlled lifestyle intervention study with healthy and cancer-diseased *BRCA1/2* mutation carriers. In a substudy analysis of the LIBRE-1 pilot study, the influence of a training intervention on *BRCA1/2* mutation carriers was examined. The intervention group (IG) received one session with training information and an individual training plan for 3x60 minutes training / week, with the aim of reaching 18 MET-h / week over 12 months. The control group (CG) received only one session with training information. At study entry, after 3 months and after 12 months, spiroergometric examination, physical activity questionnaires and accelerometers were used to assess cardiopulmonary fitness and physical activity behavior.

Results:

54 healthy and cancer-diseased women (mean age = 43.0 ± 10.8 years) were included in the substudy analysis. Compared to the CG ($n = 28$), participants in the IG ($n = 26$) significantly improved their cardiopulmonary fitness, measured by maximal oxygen uptake (VO_{2peak}) (comparison of the differences: $p = 0.019$) as well as the oxygen uptake at the first ventilatory threshold (VO_2 at VT1) over the first 3 months of

intervention (comparison of the differences: $p = 0.005$). Evaluation of the accelerometer data showed significant improvements in the physical activity level (PAL) in the IG compared to the CG after 12 months of intervention (comparison of the differences: $p = 0.006$).

Conclusion:

Results of the training intervention indicate an improved cardiopulmonary fitness after 3 months and a higher PAL after 12 months in *BRCA1/2* mutation carriers.

2 Rationale

2.1 Einleitung

Im Jahr 1990 entdeckte eine Forschergruppe in den USA das 'Breast Cancer Gen 1', kurz *BRCA1* (dt.: ‚Brustkrebsgen 1‘) auf dem Chromosom 17. 1994 folgte die Entdeckung des Brustkrebsgens 2 (*BRCA2*) auf dem Chromosom 13. Diese Gene tragen zur Unterdrückung bestimmter Tumorerkrankungen bei. Sind sie mutiert, verlieren sie ihre tumorsuppressive Wirkung, wodurch sich das Risiko, ein Mamma- oder Ovarialkarzinom zu entwickeln, erhöht (Hall et al., 1990; Wooster et al., 1995).

Jährlich erkranken in Deutschland knapp 70 000 Frauen an einem Mammakarzinom. Damit ist das Mammakarzinom bei Frauen die häufigste maligne Tumorerkrankung. Bei etwa 5–10 % dieser Neuerkrankungen handelt es sich um ein genetisch bedingtes Mammakarzinom als Folge einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation¹ (GEKID, 2017). Das Risiko für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, im Laufe ihres Lebens an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken, ist gegenüber Frauen, die keine *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sind, deutlich erhöht. Das Lebenszeitrisiko variiert zwischen 69–72 % für das Mammakarzinom und 17–44 % für das Ovarialkarzinom (Kuchenbaecker et al., 2017). Es wird vermutet, dass aufgrund der unvollständigen Penetranz weitere Faktoren existieren, welche das Risiko beeinflussen. Es gibt Hinweise, dass das Tumorrisiko bei Mutationsträgerinnen nicht nur durch genetische, sondern auch durch äußere Faktoren beeinflusst werden kann. Beispielsweise spielen das Geburtsjahr der *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sowie deren Alter bei der Geburt des ersten Kindes eine wichtige Rolle. Das Risiko für ein Mammakarzinom war geringer, wenn die *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen vor 1940 geboren worden waren oder wenn vor dem 30. Lebensjahr ein Kind entbunden worden war (Antoniou et al., 2003; Friebel, Domchek, & Rebbeck, 2014). Ebenso gibt es Hinweise, dass die Vermeidung von Übergewicht und besonders körperliche Aktivität in der Jugend davor schützen können, an einem Mammakarzinom zu erkranken (King, Marks, & Mandell, 2003; Manders et al., 2011; Pijpe, Manders, Brohet, Margriet, & Verhoef, 2010).

Derzeit ist noch nicht abschließend geklärt, ob und wie körperliche Aktivität diese Penetranz beeinflusst, und ob dadurch das Auftreten von *BRCA1/2*-bedingten Mamma- und Ovarialkarzinom verzögert oder ganz verhindert werden kann.

¹ Keimbahnmutation (Vorliegen einer ererbten *BRCA*-Mutation in allen Körperzellen) wird im Folgenden verkürzt als ‚Mutation‘ bezeichnet.

Eindeutig ist hingegen in vielen epidemiologischen Studien dargestellt worden, dass körperliche Aktivität die Inzidenz für ein sporadisches Mammakarzinom bei prä- und postmenopausalen Frauen signifikant senken kann. Die Risikoreduktion durch körperliche Aktivität wird dabei im Durchschnitt mit 25 % angegeben (Friedenreich, 2010; McTiernan, 2003a). Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass auch nach der Diagnose eines Mammakarzinoms körperliche Aktivität mit einer Risikoreduktion des Wiederauftretens eines Mammakarzinoms und einer geringeren Mortalität von bis zu 50 % verbunden ist (Holmes, Chen, Feskanich, Kroenke, & Colditz, 2005; Irwin et al., 2008; Sternfeld et al., 2009).

Bei Patientinnen mit sporadischem Mammakarzinom kann ein körperliches Training zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (VO_{2peak}^2) führen (Scott et al., 2018). Zudem gibt es Hinweise, dass beim sporadischen Mammakarzinom die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit einen altersunabhängigen Prädiktor für die tumorspezifische Mortalität darstellt (Peel et al., 2009), weshalb es wichtig ist, diesen Zusammenhang auch für *BRCA1/2*-bedingte Mammakarzinome genauer zu erforschen.

Bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sind der Stellenwert der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und der Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Erkrankungsrisiko sowie die Prognose weit weniger gut untersucht und dokumentiert. Zum aktuellen Zeitpunkt wurden nur wenige Studien zu körperlicher Aktivität und dem Risiko eines Mammakarzinoms bei *BRCA1/2*-MutationsträgerInnen durchgeführt (Cloud, Thai, Liao, & Terry, 2015; King et al., 2003; Lammert et al., 2018; Nkondjock, Robidoux, Paredes, Narod, & Ghadirian, 2006; Pijpe et al., 2010). Ebenfalls ist unbekannt, wie sich eine Trainingsaufklärung und Trainingsintervention grundsätzlich auf das körperliche Bewegungsverhalten³ und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen innerhalb einer Interventionsstudie auswirkt. Dieses Wissen ist allerdings eine essenzielle Voraussetzung für die erfolgreiche Implementierung von körperlicher Aktivität in Trainingsstudien.

Derzeit fehlt es vor allem an randomisierten, kontrollierten, klinischen Interventionsstudien, die den Einfluss körperlicher Aktivität auf die Prävention des Mamma- und Ovarialkarzinoms sowie auf die Prognose bei *BRCA1/2*-MutationsträgerInnen systematisch untersuchen. Aus diesem Grund wurde das Konzept der LIBRE-Studie⁴ als Lebensstilintervention für gesunde und erkrankte *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen entworfen. Im Rahmen der LIBRE-Studie wurden über eine

² Vgl. Kapitel 4.4.1 Spiroergometrie / Erfassung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_{2max/peak}$)

³ Körperliches Bewegungsverhalten wird im Folgenden verkürzt als ‚Bewegungsverhalten‘ benannt. Es umfasst alle Formen von körperlicher Aktivität, die im Rahmen der LIBRE-1-Pilotstudie erfasst wurden.

⁴ LIBRE – engl.: ‘Lifestyle Intervention Study in Women with Hereditary BREast and Ovarian Cancer’

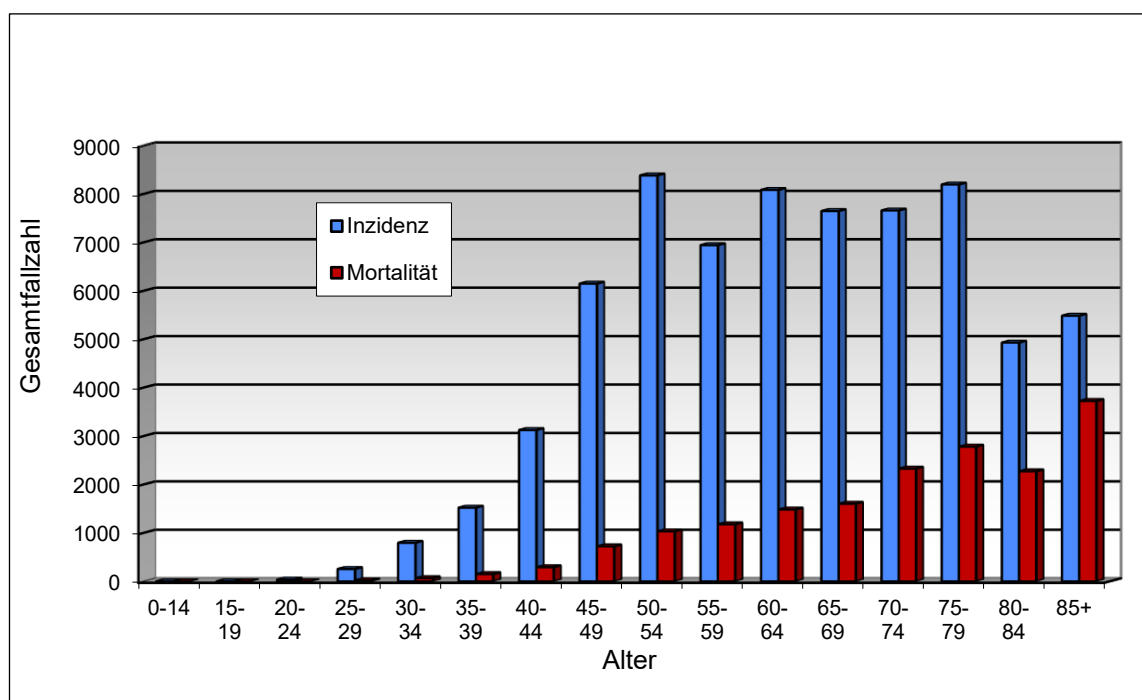
12-monatige Interventionszeit hinweg das Bewegungsverhalten und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen systematisch erfasst.

Vor dem Hintergrund des skizzierten wissenschaftlichen Erkenntnisstandes ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen erweiterten Beitrag zum Verständnis des Einflusses einer sportlichen Intervention auf das Bewegungsverhalten und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zu leisten.

2.2 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Im Jahr 2014 erkrankten laut der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) 69 220 Frauen in Deutschland an einem Mammakarzinom. Das Risiko, im Verlauf ihres Lebens an einem sporadischen Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei 12,9 % (GEKID, 2017). Das bedeutet, dass jede achte Frau in Deutschland die Diagnose eines Mammakarzinoms erhält. Die Zahl der Neuerkrankungen für Frauen in Deutschland wurde für 2018 auf 71 900 prognostiziert. Der Anstieg der Zahl erkrankter Frauen gegenüber 2014 liegt zum einen am stetigen Bevölkerungswachstum, zum anderen an der zunehmenden Lebenserwartung und der Altersabhängigkeit der Wahrscheinlichkeit, am Mammakarzinom zu erkranken (GEKID, 2017). Abbildung 1 verdeutlicht diese Altersabhängigkeit.

Abb. 1: Inzidenz und Mortalität beim Mammakarzinom je Altersgruppe in Deutschland zum Beginn der LIBRE-1-Pilotstudie im Jahr 2014



Quelle: Modifiziert nach Robert Koch-Institut (RKI, 2017)

Für eine Frau im Alter von 35 Jahren beträgt das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem Mammakarzinom zu erkranken, 0,9 % (1 von 110), wohingegen das Erkrankungsrisiko für Frauen im Alter von 65 Jahren bereits auf 3,6 % (1 von 26) ansteigt (RKI, 2017).

2.2.1 Inzidenz und Mortalität von *BRCA1/2*-bedingtem Mammakarzinom

Von allen Mammakarzinom-Erkrankungen sind nach heutigem Kenntnisstand 5–10 % auf Mutationen in den *BRCA1/2*-Genen zurückzuführen. Neben den *BRCA1/2*-Genen werden zunehmend weitere Risikogene (*TP53*⁵, *PTEN*⁶, *BRIP1*⁷) und deren Interaktionen identifiziert. Es wird in 20–40 % der Mammakarzinom-Fälle davon ausgegangen, dass weitere Risikogene beteiligt sind. Die Interaktion Genotyp/Phänotyp wird derzeit in der CIMBA-Studie⁸ erforscht. Unter den genetisch bedingten Mammakarzinomen ist in 80 % der Fälle *BRCA1* als Risikogen verantwortlich (Mavaddat et al., 2012).

Für *BRCA1*-Mutationen liegt das Gesamterkrankungsrisiko etwas höher als für Mutationen im *BRCA2*-Gen (Kuchenbaecker et al., 2017). Zusätzlich sind *BRCA1*-bedingte Tumore schlechter in der Früherkennung diagnostizierbar als *BRCA2*-bedingte Tumore. Die bessere Früherkennung von *BRCA2*-bedingten Tumoren beruht auf der Tatsache, dass diese Tumore häufig mit Vorstufen des Mammakarzinoms einhergehen, die im Rahmen der intensivierten Früherkennung detektiert werden können (Rhiem & Schmutzler, 2015).

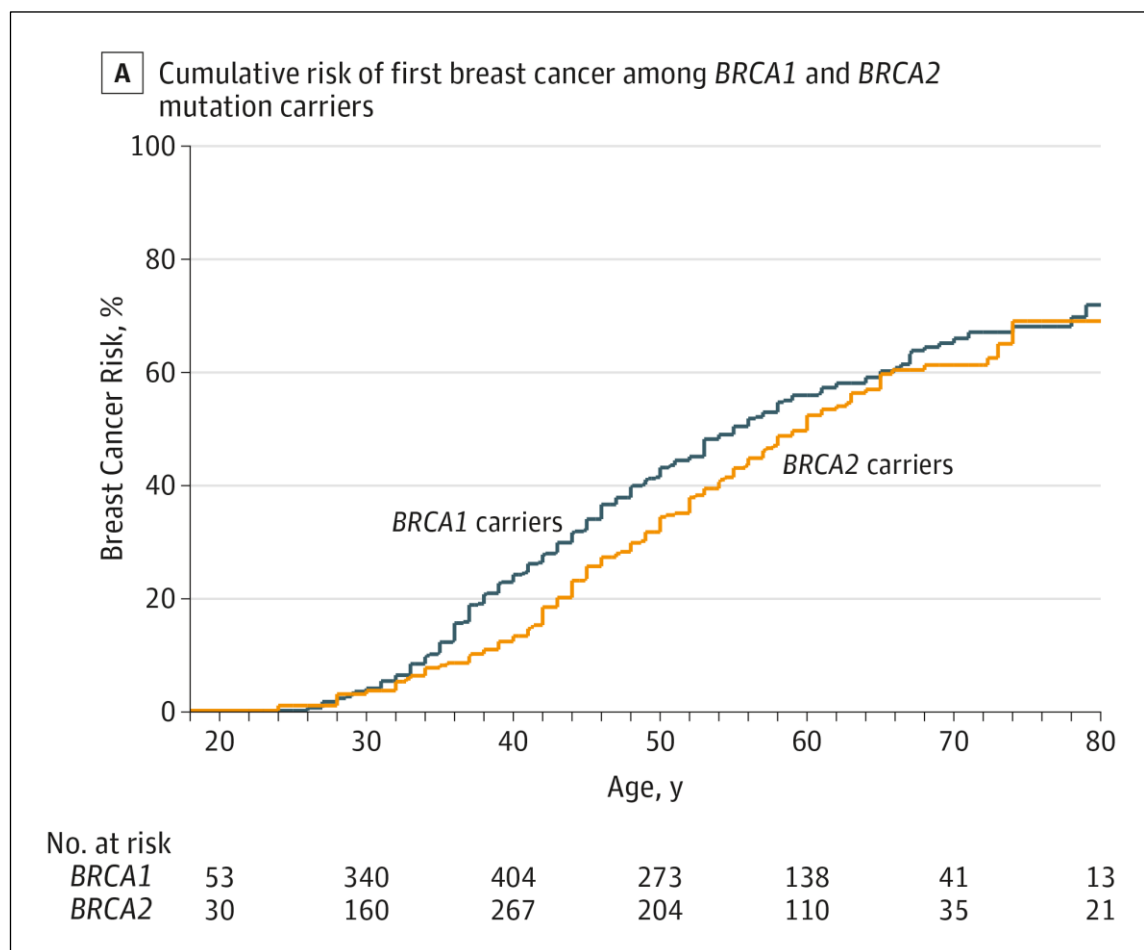
Für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen wird das Risiko, bis zum 80. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken, auf 72 % geschätzt. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom liegt bei 44 %. Bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen liegt das Risiko für ein Mammakarzinom bei 69 % und für ein Ovarialkarzinom bei 26 %. Die Tumorerkrankungen bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen sind durch ein erhöhtes Auftreten in jungen Jahren mit Anstieg bis zum 30.–40. Lebensjahr gekennzeichnet, wohingegen die Erkrankungshäufigkeit bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bis zum 40.–50. Lebensjahr gleichmäßig ansteigt und bis zum 80. Lebensjahr konstant bleibt (vgl. Abbildung 2).

⁵ TP53 – Tumorsuppressor-Protein 53

⁶ PTEN – engl.: 'Phosphatase and Tensin Homolog'

⁷ BRIP1 – engl.: 'BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1'

⁸ CIMBA – engl.: 'Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*'

Abb. 2: Erkrankungswahrscheinlichkeit nach Alter für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen

Quelle: Kuchenbaecker et al. (2017) und mit freundlicher Genehmigung der University of Cambridge

Die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten eines kontralateralen Tumors der Brust liegt 20 Jahre nach der Erstdiagnose bei 40 % für *BRCA1*- und bei 26 % für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen. Sowohl für *BRCA1*- als auch *BRCA2*-Mutationsträgerinnen geht eine steigende Anzahl an Erkrankungen von Familienmitgliedern ersten und zweiten Grades mit einem erhöhten eigenen Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom einher (Kuchenbaecker et al., 2017).

Es gibt Hinweise, dass auch die Wahrscheinlichkeit für andere Tumorarten bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen erhöht ist. Das Risiko für ein Kolonkarzinom ist bei *BRCA1*-Mutationsträgerinnen um das 4-Fache höher, das Risiko für eine beliebige Tumorerkrankung um das 2,5-Fache (Kadouri et al., 2007).

Auch Männer⁹ mit einer *BRCA*-Keimbahnmutation haben ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen, wobei sie im Gegensatz zu Frauen durch eine *BRCA2*-Mutation

⁹ In die LIBRE-1-Pilotstudie wurden ausschließlich weibliche *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen eingeschlossen. Aus Gründen der Vollständigkeit wird nur an dieser Stelle auch auf die erhöhte Tumorzinzidenz von männlichen *BRCA1/2*-Mutationsträgern hingewiesen.

das höhere Erkrankungsrisiko vor dem 65. Lebensjahr für Mamma-, Prostata- und Pankreaskarzinom aufweisen. Die *BRCA2*-Mutation bedingt bei Männern auch ein im Vergleich zur *BRCA1*-Keimbahnmutation erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom sowie für Melanome der Haut und Augen (Liede, Karlan, & Narod, 2004).

Neben der erhöhten Inzidenz für Tumorerkrankungen bei einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation scheint die Mutation keinen Einfluss auf die Überlebenschancen zu haben. Eine aktuell veröffentlichte Studie deutet darauf hin, dass *BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen in den ersten 10 Jahren nach einer Mammakarzinom-Erkrankung die gleiche Prognose im Hinblick auf die mammakarzinomspezifische Mortalität haben wie Frauen mit sporadischem Mammakarzinom. Die Forscher beobachteten 2 733 Frauen, bei denen vor dem 40. Lebensjahr ein Mammakarzinom diagnostiziert worden war. Davon hatten 331 Frauen eine nachgewiesene *BRCA1/2*-Keimbahnmutation. Während der Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren verstarben 651 Frauen in Folge der Mammakarzinom-Erkrankung. Es zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben nach 2, nach 5 und nach 10 Jahren zwischen den *BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen und Nicht-*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Außerdem konnte die Forschergruppe eine Hormonabhängigkeit im Zusammenhang mit der *BRCA*-Mutation in dieser Untersuchung feststellen. Beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC¹⁰) fehlen sowohl Rezeptoren für Östrogen (ER¹¹) und Progesteron (PR¹²) als auch epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptoren 2 (HER2¹³), was die Optionen zielgerichteter Therapie-strategien, die gegen diese Rezeptoren gerichtet sind, einschränkt. Die Überlebensrate lag bei TNBC- und *BRCA1/2*-positiven Frauen in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung allerdings höher (95 %) als bei TNBC-Patientinnen ohne *BRCA1/2*-Mutationen (91 %) (HR¹⁴ 0,59; 95 % KI¹⁵ 0,35–0,99; p = 0,047) Nach 5 und nach 10 Jahren zeigten sich jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen (Copson et al., 2018).

Zu Bedenken ist hierbei jedoch das frühe Erkrankungsalter bei *BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen, wonach eine Nachbeobachtungphase von 10 Jahren im Hinblick auf die tatsächliche Lebenserwartung der Betroffenen relativ kurz ist. Weitere – längere – Nachbeobachtungen liegen derzeit noch nicht vor und sind dringend erforderlich, um verlässlich Rückschlüsse auf die Prognose von erkrankten *BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen ziehen zu können.

¹⁰ TNBC – engl.: ‘Triple Negative Breast Cancer’

¹¹ ER – engl.: ‘Estrogen Receptor(s)’

¹² PR – engl.: ‘Progesterone Receptor(s)’

¹³ HER2 – engl.: ‘Human Epidermal Growth Factor Receptor 2’

¹⁴ HR – engl.: ‘Hazard Ratio’

¹⁵ KI – Konfidenzintervall

2.2.2 Aktuelle Empfehlungen zur Prävention und Früherkennung des Mammakarzinoms bei *BRCA1/2*-Mutationen

Zur Prävention des sporadischen Mammakarzinoms besteht – neben einer Anpassung des Lebensstils – die Möglichkeit, regelmäßig ein Mammographie-Screening durchführen zu lassen. Für Frauen mit einer nachgewiesenen *BRCA*-Mutation gibt es zusätzlich das Angebot, an einer intensivierten Früherkennung teilzunehmen. In den Leitlinien zur intensiven Früherkennung und bei *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationen werden folgende Maßnahmen empfohlen:

- Ab dem 25. Lebensjahr: Sonographie alle 6 Monate sowie eine jährliche Magnetresonanztomographie (MRT)
- Ab dem 40. Lebensjahr: ergänzende Mammographie alle 1–2 Jahre

Durch die Mammographie wird die strahlenbedingte Risikoerhöhung mit 0,05 % beziffert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Ziel der intensiven Früherkennung ist es, den Tumor vor einer Metastasierung zu entdecken, um die Prognose maßgeblich zu verbessern.

Prophylaktische Operationen

Neben der intensiven Früherkennung stellt die prophylaktische Operation (bi- oder kontralaterale Mastektomie¹⁶ und Adnexektomie¹⁷) eine weitere risikoreduzierende Präventionsmaßnahme für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen dar.

In einer Kohortenstudie an 2 482 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ging eine prophylaktische Operation mit einer Risikoreduktion sowohl für das Mamma- als auch für das Ovarialkarzinom einher. Durch die beidseitige prophylaktische Adnexektomie kann das Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom auf 1–2 % gesenkt werden. Aufgrund der unzureichenden Möglichkeiten zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms wird bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen eine beidseitige Adnexektomie ab dem 40. Lebensjahr und nach abgeschlossener Familienplanung von den Autoren empfohlen (Domchek et al., 2010).

Die beidseitige Mastektomie kann das Risiko, ein kontralaterales Mammakarzinom zu entwickeln, um bis zu 95 % reduzieren. Derzeit liegen keine ausreichenden Daten über die langfristige Effektivität dieser Maßnahme (> 3 Jahre) für gesunde und/oder bereits erkrankte *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen vor (Meijers-Heijboer et al., 2001). Nach einer Mastektomie ist es wichtig, das eventuell zurückgebliebene Drüsengewebe weiterhin regelmäßig zu untersuchen. Gegebenenfalls muss die intensive Früh-

¹⁶ Mastektomie – chirurgische Entfernung der Brustdrüsen

¹⁷ Adnexektomie – chirurgische Entfernung der Eierstöcke und der Eileiter

erkennung beibehalten oder nachoperiert werden. Da dies relativ häufig vorkommt, wird die prophylaktische Operation kontrovers diskutiert, und alternative Maßnahmen wie die Anpassung des Lebensstils werden dringend benötigt (Rhiem & Schmutzler, 2015).

Chemoprävention

Neben der Mastektomie findet zunehmend der Einsatz der Chemoprävention zur Vermeidung des Mammakarzinoms Einzug in die Vorsorgemaßnahmen. Sie wird im Rahmen dieser Arbeit der Vollständigkeit halber kurz mit aufgeführt, aber nicht tiefergehend behandelt.

Mittels Chemoprävention wird versucht, in den Prozess der Tumorentstehung einzugreifen, um diesen zu verlangsamen bzw. zu verhindern (Gernhäuser, 2007). Zur Chemoprävention können selektive Östrogenrezeptor-modulatoren (SERMs¹⁸) und Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Eine signifikante risikoreduzierende Wirkung dieser Chemoprävention gegenüber einem Placebo konnte für das *BRCA1/2*-bedingte Mammakarzinom aufgezeigt werden (Kotsopoulos, 2018). Eine Metaanalyse an 83 399 Frauen bestätigt diesen chemopräventiven Effekt für ER+ Mammakarzinome, jedoch nimmt die Wirkung mit der Therapiedauer ab. Innerhalb der ersten 5 Jahre der Therapie betrug die Risikoreduktion für ein Mammakarzinom 42 % (HR 0,58; 95 % KI 0,51–0,66). Weitere 5 Jahre später konnte die Inzidenz für ein Mammakarzinom nur noch um 25 % gesenkt werden (HR 0,75; 95 % KI 0,61–0,93). Gleichzeitig stieg die Anzahl thromboembolischer Ereignisse unter der SERMs-Behandlung ebenfalls signifikant an (OR¹⁹ 1,73; 95 % KI 1,47–2,05; $p < 0,0001$). Ein Einfluss auf die mammakarzinom-spezifische oder die Gesamtmortalität konnte nicht aufgezeigt werden (Cuzick et al., 2013).

Die Risiken und Nutzen dieser medikamentösen Chemoprävention sowie der Zeitpunkt und die Durchführung der prophylaktischen Operation müssen daher individuell abgewogen werden.

2.3 Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms

2.3.1 Sporadisches Mammakarzinom

Beim sporadischen Mammakarzinom geben prospektive klinische Studien an, dass das Krebserrkrankungsrisiko und auch der Krankheitsverlauf neben dem Alter maßgeblich

¹⁸ SERMs – engl.: ‘Selective Estrogen Receptor Modulators’

¹⁹ OR – engl.: ‘Odds Ratio’

vom Lebensstil beeinflusst werden. Körperliche Inaktivität,²⁰ Adipositas sowie Nikotin- und Alkoholabusus gehen mit einem höheren Erkrankungsrisiko und einer schlechteren Prognose einher (Kerr, Anderson, & Lippman, 2017). Laut World Cancer Research Fund (WCRF) und American Institute for Cancer Research (AICR) wird ein Lebensstil mit geringem Risiko für ein Mammakarzinom unter anderem dadurch definiert, körperlich aktiv zu sein (> 150 min moderate körperliche Aktivität /Woche), nicht übergewichtig zu sein (BMI²¹ < 25 kg / m²), nicht zu rauchen sowie wenig Alkohol zu konsumieren (< 7 alkoholische Getränke /Woche) (WCRF & AICR, 2007) (vgl. Tabelle 1):

Tab. 1: Übersicht zu den Risikofaktoren für ein sporadisches Mammakarzinom

Nicht modifizierbare Risikofaktoren	Modifizierbare Risikofaktoren
Höheres Lebensalter	Alkohol- und Nikotinabusus
Strahlenexposition (Thorax) < 30. Lebensjahr	Verminderte körperliche Aktivität (< 150 min moderate körperliche Aktivität /Woche)
Anzahl der Menstruationszyklen (frühe Menarche; späte Menopause; mütterliche Schwangerschaftsfaktoren, z. B. geringe körperliche Aktivität während Schwangerschaft)	Nahrungszusammensetzung
	Übergewicht (BMI > 25 kg / m ²) und Adipositas (BMI > 30 kg / m ²)
Genetische Disposition (z. B. <i>BRCA1/2</i> -Mutation)	Hormontherapie (Antibabypille, Hormone gegen Wechseljahresbeschwerden)
Erhöhte Brustdichte	Berufsbedingte Faktoren (z. B. Nacht-/ Schichtarbeit, fliegendes Personal)
Sozial definierte Risikofaktoren:	
Keine/wenige Schwangerschaften/Geburten sowie ein höheres Alter bei der ersten Geburt	
Wenig/kurzes Stillen (Stillen schützt nur dann, wenn die Gesamtstillzeit 1,5–2 Jahre beträgt)	

Quelle: Modifiziert nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie – Guidelines Breast Version 2018.1D (AGO, 2018)

2.3.2 *BRCA1/2*-bedingtes Mammakarzinom

Bei Mammakarzinomen, die mit einer *BRCA1/2*-Keimbahnmutation assoziiert sind, sind die Risikofaktoren nach aktuellem Stand ähnlich wie beim sporadischen Mammakarzinom.

Aufgrund unvollständiger Penetranz und regionaler Unterschiede beim Erkrankungsrisiko von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen gewinnt der potenzielle Einfluss von Lebensstil- und Umweltfaktoren zunehmend an Bedeutung. Die Arbeitsgruppe um Lubinski konnte nach einer Beobachtungszeit von 4,3 Jahren signifikante Unterschiede im

²⁰ Der Risikofaktor körperlicher Inaktivität auf die Tumorgenese wird in Kapitel 2.5 ausführlich betrachtet.

²¹ BMI – engl.: 'Body Mass Index'; Maßeinheit zur Bewertung der Körpermasse im Verhältnis zur Körpergröße; Kategorien: BMI < 25 kg / m² = Normalgewicht; BMI > 25 kg / m² = Übergewicht; BMI > 30 kg / m² = Adipositas

Erkrankungsrisiko von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen zwischen Polen (49 %) und Nordamerika (72 %) feststellen (HR 0,54; 95 % KI 0,34–0,86; $p = 0,01$). Eine Begründung für diesen Unterschied liefern die Autoren zwar nicht, aber sie vermuten, dass unter anderem Umweltfaktoren einen bedeutenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben (Lubinski et al., 2012).

Das Alter der ersten Lebendgeburt hat nach Evans et al. (2018) ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko der Frau. In einer Auswertung an 2 424 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen vor dem 50. Lebensjahr erkrankten 990 Frauen während des Beobachtungszeitraums an einem Mammakarzinom. Diejenigen, die vor dem 21. Lebensjahr eine Schwangerschaft ausgetragen hatten ($n = 441$), erkrankten seltener an einem Mammakarzinom als die Probandinnen, die nach dem 21. Lebensjahr ein Kind zur Welt brachten – insbesondere zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr (OR 0,78 für *BRCA1* ($p = 0,005$) und OR 0,73 für *BRCA2* ($p = 0,002$)) (Evans et al., 2018).

Allerdings beschreiben van Erkelens et al. an 268 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zwischen dem 21. und 44. Lebensjahr zusätzliche indirekten Risikofaktoren für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit Kleinkindern. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass insbesondere die Frauen, die Kinder im Alter von 0–3 Jahren hatten, ein höheres Risiko für körperliche Inaktivität aufwiesen als Frauen, deren Kinder bereits älter als 4 Jahre waren, oder kinderlose Frauen. Zudem fanden sich mehr aktive Raucherinnen unter den Müttern der Kinder im Alter von 0–3 Jahren, was ein zusätzlicher Risikofaktor ist und die körperliche Inaktivität begünstigt haben könnte. Die Autoren empfehlen daher besonders jungen Müttern eine gezielte Lebensstilintervention zur Vermeidung von körperlicher Inaktivität, um das Mammakarzinom-Risiko zu senken (van Erkelens et al., 2017).

Eine weitere Bedeutung hat der Geburtskohorteneffekt, dem eine unterschiedliche Exposition zugrunde liegt. Es ist auffällig, dass Frauen, die vor 1940 geboren wurden, insgesamt ein geringeres Erkrankungsrisiko haben als Frauen, die nach 1960 geboren wurden. Die Autoren führen diesen Unterschied auf den gesünderen Lebensstil (gesündere Ernährung, mehr Bewegung, weniger Übergewicht) zurück (Antoniou et al., 2010).

Da unter anderem der Hormonstatus das *BRCA1/2*-bedingte Risiko eines Mammakarzinoms beeinflusst (Narod, 2010), gibt es zunehmend Hinweise auf Lebensstilfaktoren, welche diesen Hormonstatus beeinflussen können. Dazu zählen vor allem das Körpergewicht, der Körperfettanteil und die Ernährung. Aber auch körperliche Inaktivität und der Konsum von Alkohol und Nikotin beeinflussen den hormonellen Status

und nehmen dadurch indirekt Einfluss auf die Entstehung eines Mammakarzinoms (Friebel et al., 2014; Grill et al., 2017; Pettapiece-Phillips, Narod, & Kotsopoulos, 2015). Da mit zunehmender körperlicher Aktivität häufig auch eine Förderung gesunder Verhaltensweisen (Vermeidung von Übergewicht, Nikotin- und Alkoholabstinenz) zu verzeichnen ist (Lötzerich & Peters, 1997), werden diese 3 Risikofaktoren im Folgenden näher betrachtet.

Adipositas

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) gelangte zu dem Schluss, dass eine Vermeidung von Übergewicht und Adipositas das Risiko für die Inzidenz eines sporadischen, postmenopausalen Mammakarzinoms reduziert (Lauby-Secretan et al., 2016).

Ältere Studien konnten diesen Zusammenhang auch für das *BRCA1/2*-bedingte Mammakarzinom bestätigen (King et al., 2003; Manders et al., 2011). In einer Fall-Kontroll-Studie an *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (n = 2 146) führte eine Gewichtszunahme von mehr als 20 kg nach dem 18. Lebensjahr zu einem doppelt so hohen Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken (Kotsopoulos et al., 2005). Allerdings konnte die erste prospektive Studie an *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (n = 3 734) diesen Trend nicht bestätigen (Kim et al., 2018). Es wird zwar vermutet, dass ähnlich wie beim sporadischen Mammakarzinom ein normales Körpergewicht auch bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen positive Auswirkungen hat, jedoch fehlen zum aktuellen Zeitpunkt belastbare Studien, um klare Empfehlungen geben zu können.

Alkohol- und Nikotinabusus

Der aktuelle Bericht des WCRF bestätigt den Einfluss von Alkoholabusus auf die Mammakarzinom-Entstehung bei postmenopausalen Frauen. Für prämenopausale Frauen wird ein Zusammenhang von Alkoholkonsum und der Proliferation eines Mammakarzinoms als wahrscheinlich angesehen (WCRF & AICR, 2018b). Dass das Risiko eines Mammakarzinoms bereits bei einem niedrigeren Alkoholkonsum von 3–6 Gläsern / Woche (\cong 5,0–9,9 Gramm Alkohol / Tag) leicht ansteigt, wurde an Frauen (n = 105 986) im Rahmen der Nurses' Health Study bestätigt (RR²² 1,15; 95 % KI 1,06–1,24). Dabei war der Risikoanstieg unabhängig vom Alter, in dem der Alkohol konsumiert wurde. Je 10 Gramm Alkohol, die zusätzlich pro Tag konsumiert wurden, zeigte sich eine 10 %ige Risikoerhöhung, an einem Mammakarzinom zu erkranken (Chen, Rosner, Hankinson, Colditz, & Willett, 2011).

²² RR – engl.: 'Relative Risk'

Bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen hingegen scheint der Alkoholkonsum keinen Einfluss auf das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, zu haben (RR 0,94; 95 % KI 0,63–1,40; $p = 0,65$) (Cybulski et al., 2015; Grill et al., 2017).

Laut einer Metaanalyse mit 27 prospektiven Studien steigt das Risiko eines sporadischen Mammakarzinoms bei Raucherinnen um 13 % im Vergleich zu Nichtraucherinnen (RR 1,13; 95 % KI 1,09–1,17) (Macacu, Autier, Boniol, & Boyle, 2015). Dabei nimmt der Nikotinkonsum im Teenageralter aufgrund der Sensitivität und Entwicklung der Geschlechtsorgane einen hohen Stellenwert bei der Mammakarzinom-Entstehung ein.

Der Zusammenhang von Nikotinabusus und einem erhöhten Erkrankungsrisiko konnte in einer retrospektiven Beobachtungsanalyse für *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bestätigt werden (Grill et al., 2017). Eine aktuelle Studie belegt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und einem erhöhten Risiko für Mamma- (HR 1,33; 95 % KI 1,02–1,75) und Ovarialkarzinom (HR 1,68; 95 % KI 1,06–2,67) sowohl bei *BRCA1*- als auch *BRCA2*-Mutationsträgerinnen (Ko et al., 2018).

Ein umfangreicher Übersichtsartikel hingegen konnte diesen Zusammenhang nur für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bestätigen (Friebel et al., 2014).

2.4 Körperliche Aktivität und Tumorerkrankungen

Seit den 1980er Jahren wird zunehmend der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Tumorgenese in wissenschaftlichen Studien untersucht.

Dabei wurden das Prostatakarzinom, das Mammakarzinom und das Kolonkarzinom als die häufigsten Tumorerkrankungen des Menschen bislang am intensivsten erforscht. Ein positiver Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Entstehung von sieben Tumorerkrankungen gilt laut dem aktuellen Report des American College of Sports Medicine (ACSM) als gesichert. Dazu zählen neben dem Mamma-, Kolon-, und Endometriumkarzinom auch das Nieren-, Blasen-, Speiseröhren-, und Magenkarzinom (Patel et al., 2019). Der risikoreduzierende Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Kolonkarzinom wird laut aktuellem wissenschaftlichem Stand mit bis zu 30 % als überzeugend angesehen. Die eigenständige risikoreduzierende Wirkung von körperlicher Aktivität auf das Ovarial-, Prostata-, und Pankreaskarzinom wird hingegen vom Expertengremium des WCRF und des AICR als limitiert bewertet; für weitere Tumorerkrankungen liegt derzeit keine ausreichende Studienbasis vor (WCRF & AICR, 2018a).

Ein zentraler Nachteil eines höheren körperlichen Aktivitätslevels ist laut dem aktuellen ACSM-Report allerdings ein erhöhtes Risiko für ein Melanom. Dieser Zusammenhang

lässt sich durch die erhöhte Sonnenexposition von Outdoor-Sportarten erklären und unterstreicht die Notwendigkeit der Verwendung von Sonnenschutzmitteln zur Prävention von Melanomen (Patel et al., 2019).

Insgesamt überwiegen die gesundheitlichen Vorteile eines höheren körperlichen Aktivitätslevels (PAL²³), so dass ein körperliches Aktivitätslevel von mindestens 1,60 PAL zum allgemeinen Erhalt der Gesundheit empfohlen wird (WCRF & AICR, 2007). Durch regelmäßige körperliche Aktivität von 30–60 Minuten an 4–5 Tagen in der Woche kann das Aktivitätslevel zusätzlich um 0,30 PAL gesteigert werden (Scrimshaw, Waterlow, & Schürch, 1994). Zur Prävention von Tumorerkrankungen empfiehlt die Welt-gesundheitsorganisation (WHO²⁴), mindestens 150 Minuten moderate oder 75 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche umzusetzen (WHO, 2015). Eine Umfrage des Bundesgesundheitsministeriums aus dem Jahr 2013 hat ergeben, dass nur ein Fünftel der deutschen Bevölkerung diese Empfehlung dauerhaft umsetzt (Krug et al., 2013). Dieses Ergebnis verdeutlicht die Notwendigkeit zur Aufklärung und Umsetzung weiterer Maßnahmen zu Lebensstilfaktoren wie der körperlichen Aktivität in der Primärprävention von Tumorerkrankungen.

2.4.1 Einfluss von körperlicher Aktivität und deren Wirkmechanismen in der Primärprävention

Die Primärprävention befasst sich mit der Minimierung von Risikofaktoren, die eine bestimmte Erkrankung begünstigen. In der vorliegenden Arbeit bedeutet das im Speziellen die Vermeidung und/oder das Hinauszögern einer Mammakarzinom-Erkrankung durch ausreichend körperliche Aktivität.

Von den im Jahr 2018 geschätzten Krebsneuerkrankungen der 35–84-Jährigen in Deutschland (n = 440 373) sind vermutlich rund 6 % (n = 27 081) auf körperliche Inaktivität (< 150 min /Woche moderate bis intensive körperliche Aktivität) zurückzuführen. Beim Mammakarzinom wird der geschätzte Anteil der Krebsfälle durch körperliche Inaktivität auf 7 % (n = 4 601) geschätzt (Behrens et al., 2018).

Daten aus einer großen Kohortenstudie zeigen, dass Frauen, die > 7 MET²⁵-h /Woche berichteten, ein 14 % geringeres Risiko für ein sporadisches Mammakarzinom aufwiesen als Frauen, die < 3 MET-h /Woche angaben (Hildebrand, Gapstur, Campbell,

²³ PAL – engl.: 'Physical Activity Level' PAL = (Leistungsumsatz/Grundumsatz) vgl. die verschiedenen Kategorien des PALs in Tabelle 5, Kapitel 4.4.2

²⁴ WHO – engl.: 'World Health Organization'

²⁵ MET – Metabolisches Äquivalent, engl.: 'Metabolic Equivalent of Task'; beschreibt den Stoffwechselumsatz in Bezug zum Ruheumsatz; 1 MET entspricht dem Energieumsatz in Ruhe mit einer Sauerstoffaufnahme von durchschnittlich 3,15 ml Sauerstoff pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht (Frauen); vgl. auch Tabelle 23 im Anhang

Gaudet, & Patel, 2013). Eine weitere Studie beschreibt eine signifikante 18 %ige Risikoreduktion für die Entwicklung eines Mammakarzinoms bei einer durchschnittlichen Belastung von 5–10 MET-h/Woche. Frauen, die mehr als 40 MET-h/Woche trainierten, hatten eine 22 %ige Risikoreduktion gegenüber inaktiven Frauen (McTiernan, 2003c). Eine große Übersichtsarbeit, die die Empfehlungen der WHO in 126 Studien betrachtet, beschrieb keine weiteren positiven Effekte von körperlichem Training für mehr als 2 Trainingseinheiten (TE) pro Woche oder Intensitäten über 20 MET-h/Woche (Liu et al., 2016).

Ein Review von weltweit 73 Studien zeigt eindrücklich, dass körperliche Aktivität das Risiko für eine Erkrankung an prä- und postmenopausalem Mammakarzinom um bis zu 25 % senken kann (Friedenreich, 2010). Zur Tumorprävention empfiehlt die American Cancer Society (ACS) daher mindestens 150 Minuten moderate körperliche Aktivität oder 75 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche. Ergänzend sollte zweimal pro Woche ein moderates Krafttraining absolviert werden (Schmitz et al., 2010). Die Einhaltung dieser Empfehlungen geht laut McTiernan et al. mit einer 12–21 %igen Reduktion des Risikos, an einem sporadischen Mammakarzinom zu erkranken, einher (McTiernan et al., 2019).

Dem WCRF zufolge gilt moderate und intensive körperliche Aktivität als möglicher Faktor für den Schutz vor einem postmenopausalen Mammakarzinom. Das prämenopausale Mammakarzinom scheint stärker von intensiver körperlicher Aktivität beeinflusst zu werden. Daher legt der WCRF das Aktivitätsniveau zur Prävention von Tumorerkrankungen bei mindestens 45–60 Minuten moderater bis intensiver körperlicher Aktivität pro Tag fest (WCRF & AICR, 2018b).

Die Art und Weise, wie körperliche Aktivität durch bestimmte Mechanismen das Risiko hinsichtlich der Inzidenz beim Mammakarzinom beeinflusst, sind noch nicht abschließend erforscht. Daher werden derzeit verschiedene biologische Mechanismen diskutiert, durch die körperliche Aktivität einen Einfluss auf das Mammakarzinom-Risiko nehmen kann.

Es wird angenommen, dass körperliche Aktivität über ihre Auswirkung auf die Sexualhormone, auf den Körperfettanteil, auf chronische Entzündungen und Insulin zu einer Vermeidung eines Mammakarzinoms beitragen kann (Lynch, Neilson, & Friedenreich, 2011; McTiernan, 2008). Daher wird im Folgenden insbesondere auf diese Wirkmechanismen näher eingegangen.

Sexualhormone

Mamma- und Ovarialkarzinome sind hormonabhängig: Sowohl niedrige Spiegel an Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) als auch hohe Östrogen- und Androgenwerte gehen mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome und postmenopausale Mammakarzinome einher (Hankinson & Eliassen, 2007; Kaaks, Lukanova, & Kurzer, 2002).

BRCA1/2-Mutationsträgerinnen weisen im Vergleich zu Nicht-*BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen sowohl höhere Spiegel an freiem Östrogen als auch Progesteron auf (Widschwendter et al., 2013).

Eine frühe Menarche (vor dem 13. Lebensjahr) ist mit einem fast doppelt so hohen Risiko für ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom verbunden wie eine spätere Menarche (Ritte et al., 2013). Eine späte Menopause sowie eine Hormonersatztherapie stellen für bestimmte Mammakarzinome ebenfalls eine Risikoerhöhung dar (Ritte et al., 2012).

Da die Muskulatur auch eine endokrine Funktion hat, kann durch körperliche Aktivität Einfluss auf den Hormonstatus und somit potenziell auch auf die Tumorentstehung genommen werden. Bezogen auf den Menstruationszyklus kann körperliche Aktivität den Eintritt einer späteren Menarche und einer früheren Menopause begünstigen, was die Gesamtzeit der Östrogenexposition verkürzt, was wiederum das Erkrankungsrisiko senken kann. Dadurch kommt es zu einer indirekten Einflussnahme von körperlicher Aktivität auf die Mammakarzinom-Entstehung.

Bei postmenopausalen Frauen sind es vor allem die Fettzellen, die Östrogen produzieren. Dadurch gewinnt der Körperfettanteil einen entscheidenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom (Lauby-Secretan et al., 2016). Da auch körperliche Aktivität Einfluss auf den Körperfettanteil nimmt, kann dieser Zusammenhang ebenfalls indirekt genutzt werden.

Die ALBERTA-Studie mit 309 postmenopausalen Frauen konnte zeigen, dass ein mittleres bis intensives einjähriges Trainingsprogramm zu Veränderungen der Östrogen- und SHBG-Konzentration im Blut führt, was mit einem geringeren Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, assoziiert ist (Friedenreich et al., 2010).

Zusammenfassend kann von positiven Auswirkungen körperlicher Aktivität auf Sexualhormone sowie auf die Mammakarzinom-Entstehung ausgegangen werden (Neilson, Friedenreich, Brockton, & Millikan, 2009).

Adipositas und chronische Entzündung (Inflammation)

Da Übergewicht (BMI > 25 kg / m²) und Adipositas insbesondere nach der Menopause eine Mammakarzinom-Entwicklung begünstigen können, ist der Einfluss von körperlicher Aktivität hier besonders von Bedeutung. Denn insbesondere nach der Menopause steigt das Risiko, an einem sporadischen Mammakarzinom zu erkranken, für adipöse Frauen um bis zu 37 % (Kerr et al., 2017).

Eine erhöhte Inflammation, welche durch entzündliche Zytokine im Fettgewebe begünstigt wird, ist ebenfalls mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert. Durch körperliche Aktivität kann die systemische Entzündung allein oder in Kombination durch eine Verringerung des Körperfettanteils verringert werden (McTiernan, 2008).

Dass körperliche Aktivität einen Einfluss auf den BMI und den Körperfettanteil und dadurch auch auf die Entstehung eines Mammakarzinoms nehmen könnte, gibt eine Übersichtsarbeit als überzeugend an (Neilson et al., 2009). Dabei ging ein größerer Gewichtsverlust bei postmenopausalen Frauen mit einer stärkeren Reduktion von C-reaktivem Protein (CRP) einher, was die Entstehung eines Mammakarzinoms begünstigt (Neilson, Conroy, & Friedenreich, 2014).

Wie viel körperliche Aktivität notwendig und machbar ist, um das Risiko für das postmenopausale Mammakarzinom zu senken, untersuchten Friedenreich et al. an 400 körperlich inaktiven Frauen. Eine Gruppe folgte 12 Monate lang den Empfehlungen des ACSM von 150 Minuten moderater körperlicher Aktivität pro Woche, die andere Gruppe sollte das Doppelte (300 min / Woche) leisten. Die Gruppe mit dem Trainingsumfang von 300 min / Woche war der Trainingsgruppe mit 150 min / Woche deutlich überlegen: Sie konnte ihren Körperfettanteil signifikant senken ($p = 0,002$). Daher empfehlen die Autoren zur Prävention des Mammakarzinoms für postmenopausale, übergewichtige Frauen, die körperliche Aktivität weiter zu erhöhen (Friedenreich et al., 2015).

Insulin und Insulinresistenz

Körperliche Inaktivität und ein hoher Anteil intraabdominalen Fettgewebes können eine Insulinresistenz begünstigen. Im Rahmen einer Insulinresistenz kommt es in Folge der verminderten Ansprechbarkeit der Zellen auf das Hormon Insulin zu einem Anstieg der Insulinkonzentration im Blut (Hyperinsulinämie). Die Folgen dieser Kohlenhydratstoffwechselstörung sind diverse gesundheitliche Probleme wie Typ-2-Diabetes, weitere Gewichtszunahme und Bluthochdruck. Zusätzlich kann Insulin die Apoptose entarteter Zellen hemmen und deren Zellwachstum und somit die Tumorentstehung begünstigen. Für das postmenopausale Mamma- und Ovarialkarzinom ist ein

Zusammenhang zwischen körperlicher Inaktivität, chronischer Hyperinsulinämie, Insulinresistenz und der Tumorentstehung wahrscheinlich (Neilson et al., 2009). Umgekehrt fördert körperliche Aktivität die Aufnahme von Glukose in den Muskel, was den Blutzuckerspiegel senkt und dadurch einer Insulinresistenz entgegenwirkt (McTiernan, 2008).

Eine erhöhte Insulinkonzentration im Blut reduziert auch den SHBG-Spiegel. Ein niedriger SHBG-Spiegel begünstigt wiederum einen Anstieg von freien Sexualhormonen, welche – wie bereits erwähnt – ein erhöhtes postmenopausales Mammakarzinom-Risiko zur Folge haben (Hankinson & Eliassen, 2007).

Ein 6-monatiges Ernährungs- und Trainingsprogramm mit *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ($n = 213$) führte ebenfalls zu positiven Effekten auf bestimmte insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF-1²⁶), die möglicherweise einen Einfluss auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit nehmen (Pasanisi et al., 2018).

2.4.2 Einfluss von körperlicher Aktivität und deren Wirkmechanismen in der Tertiärprävention

Ziel der Tertiärprävention ist es, die Partizipation und Rehabilitation von bereits Erkrankten zu sichern, um Folgeschäden zu minimieren. In der vorliegenden Arbeit bedeutet dies im Speziellen die Verhinderung der Progredienz der Mammakarzinom-Erkrankung und eine Reduktion der tumorspezifischen Mortalität durch körperliche Aktivität.

Studien zum sporadischen Mammakarzinom haben herausgefunden, dass durch körperliche Aktivität therapiebedingten Nebenwirkungen wie der Fatigue-Symptomatik, der peripheren Polyneuropathie und der Bildung von Lymphödemen effektiv entgegen gewirkt werden kann. Auch Angstzustände und Depressionen können durch ein angepasstes körperliches Training reduziert werden (Campbell et al., 2019). Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Verbesserung der Prognose durch körperliche Aktivität nach einer sporadischen Mammakarzinom-Erkrankung (Holmes et al., 2005).

In den letzten zwei Dekaden wurde umfangreich am Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und ihrem Einfluss auf die Prognose nach einem Mammakarzinom geforscht (Betof, Dewhirst, & Jones, 2013; Friedenreich, Shaw, Neilson, & Brenner, 2017; McTiernan, 2008). Dabei scheint ein höheres Level an körperlicher Aktivität sowohl vor der Mammakarzinom-Diagnose als auch danach einen positiven Einfluss auf die tumorspezifische Mortalität zu haben.

²⁶ IGF-1 – engl.: 'Insulin-like Growth Factor 1'

Eine Übersichtsarbeit zu 17 Studien untersuchte den Einfluss körperlicher Aktivität vor der Mammakarzinom-Diagnose auf die tumorspezifische Mortalität. Das höchste Level an körperlicher Aktivität ging mit einer 18 % geringeren tumorspezifischen Mortalität (HR 0,82; 95 % KI 0,73–0,92) und einer 21 % geringeren Gesamtmortalität (HR 0,79; 95 % KI 0,72–0,86) einher. Auch für die körperliche Aktivität nach der Mammakarzinom-Diagnose bestätigte sich sowohl eine geringere tumorspezifische Mortalität (HR 0,69; 95 % KI 0,56–0,84) als auch eine geringere Gesamtmortalität (HR 0,59; 95 % KI 0,48–0,71) für das höchste körperliche Aktivitätslevel im Vergleich zum geringsten Aktivitätslevel (Patel et al., 2019).

Studien haben gezeigt, dass das Aktivitätsverhalten von Frauen bereits mit der Stellung der Diagnose Mammakarzinom abnimmt. Dieses häufig bereits geringe Bewegungsverhalten reduzierte sich meist noch weiter unter der Tumortherapie und wurde auch in der Nachbehandlung beibehalten (Devoogdt et al., 2010; Irwin et al., 2003). Huy et al. konnten an 1 067 Patientinnen mit einem Mammakarzinom zeigen, dass diese ihre körperliche Aktivität während einer Tumortherapie von durchschnittlich 36 MET-h/Woche auf 14 MET-h/Woche reduzierten (Huy, Schmidt, Vrieling, Chang-Claude, & Steindorf, 2012). Selbst zwei Jahre nach einem operativen Eingriff erreichte das Bewegungsverhalten bei Mammakarzinom-Patientinnen nicht das Aktivitätsniveau der untersuchten Frauen (n = 267) vor dem Eingriff (De Groef et al., 2018).

In der Nurses' Health Study ging nach 10 Jahren ein Aktivitätslevel von 9–15 MET-h/Woche mit einer 50 % geringeren Sterblichkeit bei Mammakarzinom-Patientinnen im Vergleich zu denen, die < 3 MET-h/Woche umsetzten, einher (RR 0,50; 95 % KI 0,31–0,82) (Holmes et al., 2005).

Eine weitere Beobachtungsstudie mit 933 Mammakarzinom-Patientinnen ergab eine 45 %ige Risikoreduktion der Gesamtsterblichkeit der moderat aktiven Frauen (> 9 MET-h/Woche) gegenüber den inaktiven Frauen (0 MET-h/Woche) (HR 0,55; 95 % KI 0,22–1,38). Eine weitere Steigerung des Aktivitätslevels brachte keine Verbesserungen bezüglich der Prognosen (Irwin et al., 2008).

Im Gegensatz dazu konnten Holick et al. an 4 482 Mammakarzinom-Patientinnen eine Dosisabhängigkeit der körperlichen Aktivität und Gesamtsterblichkeit feststellen. Ein Aktivitätslevel von ≥ 21 MET-h/Woche ging mit der höchsten Risikoreduktion der tumorspezifischen Mortalität und der Gesamtmortalität im Vergleich zu denen, die < 2,8 MET-h/Woche verrichteten, einher (HR 0,44; 95 % KI 0,32–0,60; $p < 0,001$) (Holick et al., 2008). Auch Lahart et al. konnten eine Dosisabhängigkeit in einer Metaanalyse von 8 Kohorten aufzeigen. Der höchste Umfang an körperlicher Aktivität, verglichen mit dem niedrigsten Umfang, ging mit einer Verringerung des Risikos für die

Gesamtmortalität von 48 % einher (RR 0,52; 95 % KI 0,43–0,64) (Lahart, Metsios, Nevill, & Carmichael, 2015).

Dabei hat sich in der Tertiärprävention besonders das moderate Ausdauertraining, kombiniert mit submaximalen Kräftigungsübungen der großen Muskelgruppen, als machbar, sicher und effektiv herausgestellt. Die aktuellen Empfehlungen der American Cancer Society für Mammakarzinom-Patientinnen lauten, 150 Minuten moderate körperliche Aktivität pro Woche sowie zweimal pro Woche ein ergänzendes Krafttraining durchzuführen (Campbell et al., 2019; Schmitz et al., 2010).

Eine aktuelle Übersichtsarbeit hat die Empfehlungen für Mammakarzinom-Patientinnen aus 4 verschiedenen Review-Artikeln wie folgt zusammengefasst (Wirtz & Baumann, 2018) :

- 150 Minuten moderate oder 75 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche oder 15 MET-h / Woche
- 2 x Krafttraining / Woche
- Frühestmögliche Wiederaufnahme von Alltagsaktivitäten
- Vermeidung eines inaktiven Lebensstils
- Aufklärung der Patientinnen über ein gesundes Körpergewicht (Gewichtsmanagement)
- Betonung der Notwendigkeit eines Krafttrainings unter Hormon- und Chemotherapie
- Gegebenenfalls Angebot ergänzender Trainingsempfehlungen und unterstützender Ernährungsberatung

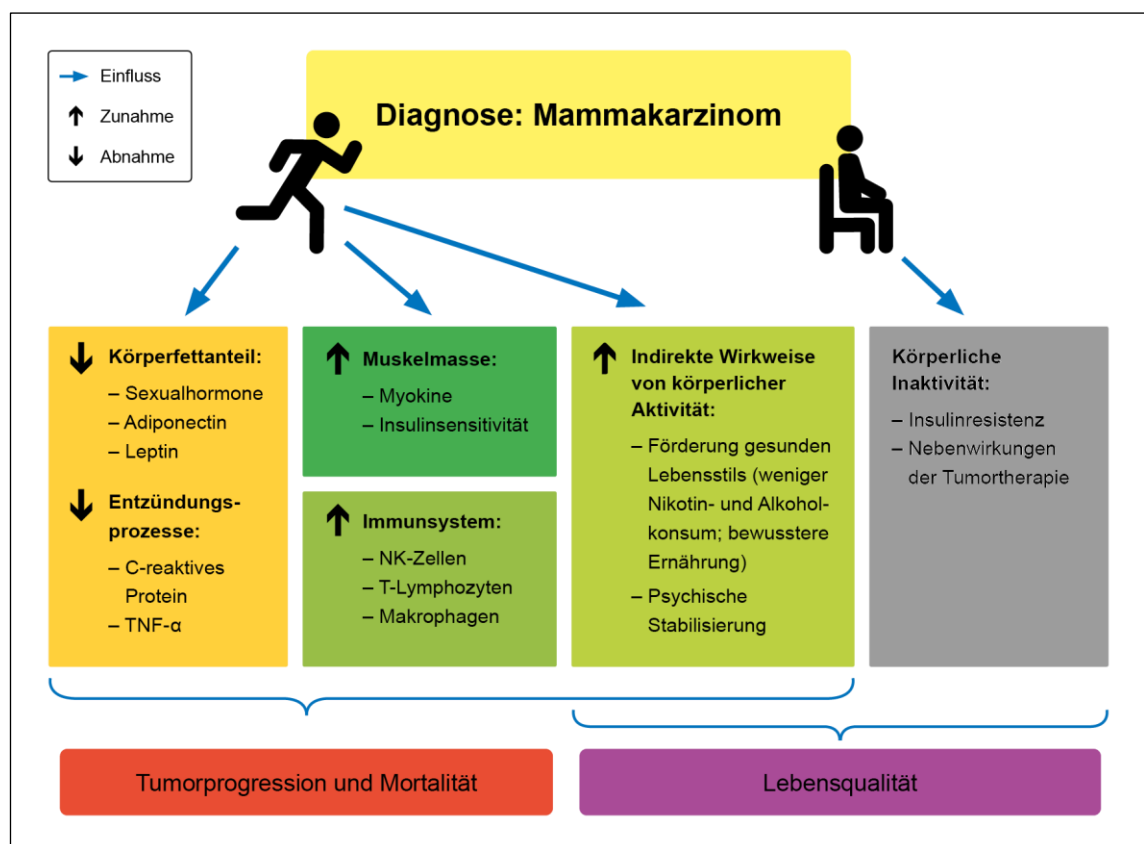
Da nur ungefähr ein Drittel der Mammakarzinom-Patientinnen diesen Empfehlungen nachkommt, betonen Zimmer et al. die Notwendigkeit von individuellen Trainingsempfehlungen zur Steigerung der körperlichen Aktivität. Er konnte an Mammakarzinom-Patientinnen (n = 60) zeigen, dass individuelle Trainingsempfehlungen zu einer mittleren Steigerung von 14,9 auf 17,9 MET-h / Woche führen (Zimmer et al., 2018).

Eine umfangreiche Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 kam zu dem Resultat, dass dem protektiven Effekt von körperlicher Aktivität zur Prognoseverbesserung für frühe Stadien des Mammakarzinoms (1–3) eine moderate Evidenz zugrunde liegt. Basis dieser Erhebung waren 10 Beobachtungsstudien mit insgesamt 25 748 Mammakarzinom-Patientinnen (Betof et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich aus Beobachtungsstudien zeigen, dass körperliche Aktivität mit einer Risikoreduktion des Wiederauftretens eines Mammakarzinoms und einer geringeren Mortalität verbunden ist (Holmes et al., 2005; Irwin et al., 2008; Sternfeld et al., 2009).

Während der positive Einfluss von körperlicher Aktivität als supportive Therapiemaßnahme auf bestimmte therapiebedingte Nebenwirkungen bei Mammakarzinom-Patientinnen hinreichend belegt ist, ist die Art und Weise, wie körperliche Aktivität durch bestimmte Mechanismen das Risiko eines Rezidivs oder der Mortalität beeinflusst, nach wie vor nicht hinreichend erforscht und aufgeklärt. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die aktuellen Forschungsgebiete und über mögliche Zusammenhänge.

Abb. 3: Forschungsbereiche und Zusammenhänge zum Einfluss körperlicher Aktivität und Inaktivität auf das Mammakarzinom



Quelle: Modifiziert nach Friedenreich et al. (2017)

Sexualhormone

Es wird davon ausgegangen, dass körperliche Aktivität Auswirkung auf die Sexualhormone hat. Courneya et al. konnten in Bezug auf die Tertiärprävention an 242 Mammakarzinom-Patientinnen größere Effekte von körperlicher Aktivität auf das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen mit ER+ Mammakarzinom (HR 0,58; 95 % KI 0,26–1,29) und auf einen positiven Status an HER2-Rezeptoren (HR 0,21; 95 % KI 0,04–1,02) feststellen (Courneya et al., 2014). Auch bei Holmes et al. zeigte sich ein Unterschied im Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Mortalität in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus. Wenn über > 9 MET-h/Woche umgesetzt wurden, betrug die

relative Risikoreduktion der Gesamtmortalität bei ER+/PR+ Mammakarzinom 50 % (RR 0,50; 95 % KI 0,34–0,74). Im Vergleich dazu waren es bei den ER–/PR– Mammakarzinomen nur 9 % (RR 0,91; 95 % KI 0,43–1,96) (Holmes et al., 2005).

Eine Übersichtsarbeit kam zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen der ER/PR+/- und HER2+/- hinsichtlich des Einflusses von körperlicher Aktivität auf die Prognose besteht. Zudem existieren Studien, die sowohl bei den körperlich aktiven (ER+/PR+) Patientinnen als auch unter ER–/PR– sowie TNBC-Patientinnen eine signifikante Reduktion der mammakarzinomspezifischen Mortalität sowie des Auftretens eines Rezidivs aufzeigen, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung (Friedenreich, Neilson, Farris, & Courneya, 2016).

Adipositas, chronische Entzündungen und Insulin

Eine Gewichtszunahme ebenso wie Adipositas zum Zeitpunkt der Mammakarzinom-Diagnose sind mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (Chan et al., 2014).

In einer Kohortenstudie an 3 993 Frauen mit einem nicht-metastasierten Mammakarzinom ging eine Gewichtszunahme von 5 kg nach der Diagnose mit einer 13 %igen Erhöhung der mammakarzinomspezifischen Mortalität einher (p = 0,01) (Nichols et al., 2009).

Courneya et al. zeigten in ihrer Subgruppenanalyse größere Effekte von körperlicher Aktivität auf das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen mit Übergewicht und Adipositas (HR 0,59; 95 % KI 0,27–1,27) (Courneya et al., 2014).

Eine Metaanalyse zu den Wirkmechanismen von körperlicher Aktivität bei Mammakarzinom-Patientinnen konnte eine signifikante Reduktion des Nüchterninsulinspiegels durch körperliche Aktivität bestätigen (p = 0,007). Der Einfluss auf die Insulinresistenz, Adiponectin und CRP war nicht signifikant. Die Autoren führen die Ergebnisse unter anderem auf eine Reduktion des Gesamtkörperfettanteils zurück (Kang et al., 2017). Bei Zimmer et al. ging eine Steigerung von 14,89 auf 17,88 MET-h/Woche mit positiven Effekten auf bestimmte Biomarker (CRP, IGF-1) und Entzündungsmarker (TNF- α) einher (Zimmer et al., 2018). Inwieweit dadurch Einfluss auf die Prognose bei Mammakarzinom-Patientinnen genommen werden kann, wird derzeit weiter erforscht.

Immunsystem

Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem wurde bereits in den 1920er Jahren in Tierversuchen an tumorerkrankten Ratten und Mäusen untersucht. Bei den aktiven Tieren konnte eine Verlangsamung des Tumorwachstums bis hin zur kompletten Tumorremission beobachtet werden. Des Weiteren erzielte ein moderates

Lauftraining an Mäusen nach vorheriger Tumorinokkulation ein vermindertes Tumorgewicht sowie eine geringere Anzahl an Metastasen. Die verminderte Anzahl an Metastasen ist hierbei von besonderer Bedeutung, da die Ausbildung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) als Haupttodesursache bei den meisten Tumorerkrankungen anzusehen ist. Die Autoren gehen von einer positiven Auswirkung der körperlichen Aktivität sowohl auf die Anzahl als auch die Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) aus (Lötzerich & Peters, 1997).

Allerdings konnten weitere Untersuchungen am Tiermodell einen Zusammenhang von erhöhter NK-Zellaktivität und einer geringeren Tumorprogression nicht eindeutig bestätigen (Hoffman-Goetz, May, & Arumugam, 1994). Eine kleine klinische Studie mit Mammakarzinom-Patientinnen (n = 16) konnte keinen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und einer Verbesserung der NK-Zellaktivität belegen (Nieman et al., 1995).

Eine andere Erklärung für einen Einfluss von körperlicher Aktivität auf das Immunsystems liefern Hutnick et al. (2005): Die Forscher konnten zeigen, dass ein 6-monatiges Ausdauertraining bei Mammakarzinom-Patientinnen unter einer Chemotherapie zu einer erhöhten Aktivität von T-Helfer-Lymphozyten geführt hat. Sowohl die Anzahl als auch die Funktionalität der verbleibenden Lymphozyten ist entscheidend für die Immunantwort der Patientin, was einen Schutz vor der Tumorprogression zur Folge haben könnte (Hutnick et al., 2005). Ob körperliche Aktivität so auf das Immunsystem wirkt, dass das Wiederauftreten und die Mortalität nach einer Mammakarzinom-Erkrankung beeinflusst werden, ist noch nicht abschließend geklärt.

Erhöhte Sitzzeiten

Neben dem positiven Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Prognose ist in der letzten Dekade zunehmend die Erfassung der Sitzzeiten von TumorpatientInnen als eigenständiger Risikofaktor in den Fokus der Untersuchungen gerückt. Es gibt Hinweise, dass nach einer Krebsdiagnose die Sitzzeiten von TumorpatientInnen zunehmen und auch ein Jahr nach Beendigung der Tumorthherapie im Vergleich zu gleichaltrigen Nicht-Erkrankten erhöht bleiben (Irwin et al., 2003). Während eine Studie an 17 013 KanadierInnen keinen Zusammenhang zwischen den Sitzzeiten und einer erhöhten tumorspezifischen Mortalität belegen konnte (Katzmarzyk, Church, Craig, & Bouchard, 2009), konnten Hartman et al. einen Zusammenhang zwischen der Reduktion von verlängerten Sitzzeiten und der Insulinresistenz nachweisen. Ab 10 zusätzlichen 'Sit to Stand'-Aktionen am Tag konnte der Nüchterninsulinspiegel signifikant gesenkt werden ($p < 0,05$) (Hartman et al., 2018).

Ob eine Zunahme der Sitzzeiten einen unabhängigen Risikofaktor darstellt und über welche Mechanismen die Prognose beeinflusst wird, ist derzeit nicht abschließend erforscht und bedarf weiterer Untersuchungen. Diese Thematik wird gegenwärtig unter anderem in der ACTIVATE²⁷-Studie an Mammakarzinom-Patientinnen geprüft (Lynch et al., 2018).

²⁷ ACTIVATE – engl.: ‘ACTIVity And TEchnology’

2.5 Aktuelle Studienlage zum Einfluss körperlicher Aktivität bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen

Während der Einfluss von körperlicher Aktivität auf das sporadische Mammakarzinom seit den 1990er Jahren intensiv erforscht wurde, wird zum *BRCA1/2*-bedingten Mammakarzinom erst seit einigen Jahren geforscht. Entsprechend unzulänglich ist die aktuelle Datenlage zu dieser Thematik.

Nach heutigem Kenntnisstand der Autorin wurden bisher nur wenige Studien zur körperlichen Aktivität und der Wirkung auf das Mammakarzinom-Risiko bei *BRCA1/2*-KeimbahnmutationsträgerInnen durchgeführt (vgl. Tabelle 20 im Anhang).

Dabei verdichteten sich die Hinweise, dass insbesondere die körperliche Aktivität in der Jugend einen protektiven Effekt auf eine *BRCA1/2*-bedingte Mammakarzinom-Erkrankung zu haben scheint. King et. al. zeigten in einer Querschnittstudie an 104 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, dass körperliche Aktivität im Teenager-Alter das Auftreten eines Mammakarzinoms um bis zu 10 Jahre verzögern kann (King et al., 2003). Auch eine retrospektive Kohortenstudie von Pijpe et al. mit 725 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (mittleres Alter: $44,5 \pm 13,3$ Jahre), ergab eine signifikante Risikoreduktion von 42 % bei der Entwicklung eines Mammakarzinoms mit zunehmender körperlicher Aktivität vor, aber nicht nach dem 30. Lebensjahr (Pijpe et al., 2010).

Lammert et al. haben ebenfalls in einer retrospektiven Kohortenstudie einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität in der Jugend und dem Risiko für die Entwicklung eines prämenopausalen Mammakarzinoms gezeigt. Frauen, die angaben, im Alter von 12 bis 17 Jahren überwiegend körperlich aktiv (> 26 MET-h/Woche) gewesen zu sein, hatten ein um 38 % geringeres Risiko, ein prämenopausales Mammakarzinom zu entwickeln (OR 0,62; 95 % KI 0,40–0,96; $p = 0,01$) als weniger aktive Frauen (< 7 MET-h/Woche). Für das postmenopausale Mammakarzinom ergab sich hingegen kein Zusammenhang (OR 1,53; 95 % KI 0,87–2,71; $p = 0,51$) (Lammert et al., 2018).

Eine Fall-Kontroll-Studie mit 137 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (mittleres Alter: $56,2 \pm 11,5$ Jahre für die Mammakarzinom-Erkrankten; mittleres Alter: $59,9 \pm 11,9$ Jahre für die Kontrollen) konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen genereller körperlicher Aktivität und dem Mammakarzinom-Risiko verzeichnen (Nkondjock et al., 2006).

Derzeit untersuchen erste randomisierte kontrollierte Interventionsstudien den Einfluss körperlicher Aktivität gepaart mit einer mediterranen Ernährung²⁸ auf das *BRCA1/2*-bedingte Mammakarzinom-Risiko sowie die Prognose an 600 (Kiechle et al., 2016) und

²⁸ Mediterrane Ernährung/Diät: gesunde und ausgewogene Ernährung aus traditioneller Mittelmeerkost.

300 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (Pasanisi, Bruno, Manoukian, & Berrino, 2013) (vgl. Tabelle 21 im Anhang).

Die einzige bisher veröffentlichte randomisierte kontrollierte Interventionsstudie, die den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen untersuchte, wurde von Sturgeon (2017) durchgeführt. Hierbei erhielten bereits an einem Mammakarzinom erkrankte *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ($n = 35$) ein 12-monatiges webbasiertes Interventionsprogramm zur Lebensstiländerung. Frauen in der IG konnten ihre körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen an der Dauer auf einem Fahrradergometer, über die 12 Monate steigern ($1,1 \text{ min} \pm 7,9\%$), während die Leistungsfähigkeit der KG signifikant ($p < 0,05$) abnahm ($-4,0 \text{ min} \pm 7,5\%$) (Sturgeon et al., 2017). Diese Untersuchung zeigt, dass bereits erkrankte *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen von einer Trainingsintervention hinsichtlich einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit profitieren.

Die Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\text{peak}}$) ist derzeit der Goldstandard zur Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, welche ein wichtiger Prognosefaktor für das Mortalitätsrisiko ist (Gulati et al., 2003). Die Sauerstoffaufnahme an der ersten ventilatorischen Schwelle (VO_2 an der $VT1^{29}$) hat ebenfalls eine hohe prognostische Bedeutung und Trainingseffekte können – im Vergleich zu Veränderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme – schneller sichtbar werden. Inwieweit eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen an der $VO_{2\text{peak}}$ oder VO_2 an der $VT1$ einen Einfluss auf die Inzidenz und Prognose von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nimmt, bleibt jedoch zum aktuellen Zeitpunkt offen. Ebenso ist derzeit unbekannt, welche Veränderungen einer strukturierten und supervidierten Trainingsintervention hinsichtlich des Bewegungsverhaltens bei gesunden und erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen bewirkt. Die vorliegende Dissertation zielt daher darauf ab, entsprechende Vorarbeit und Aufklärung zu dieser Thematik zu leisten.

²⁹ VO_2 an der $VT1$ (ml/min/kg): Sauerstoffaufnahme zu Beginn des aerob-anaeroben Übergangs.

3 Ziel der Dissertation

Ziel dieser Arbeit ist es, das Bewegungsverhalten sowie die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit an einem Kollektiv von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT³⁰) zu beschreiben. Zusätzlich sollen mögliche Unterschiede im Verlauf einer Intervention zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe sowie auch in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus herausgestellt werden.

3.1 Forschungsrelevanter Hintergrund

Nach aktuellem wissenschaftlichem Stand gilt es mittlerweile als gesichert, dass körperliche Aktivität das Erkrankungsrisiko und auch die Prognose beim sporadischen Mammakarzinom positiv beeinflusst (Holmes et al., 2005; Kerr et al., 2017; McTiernan et al., 2019). Dies gilt sowohl für das prä- als auch für das postmenopausale Mammakarzinom (Eliassen, Hankinson, Rosner, Holmes, & Willett, 2010; Friedenreich, 2010; McTiernan, 2003c).

Wie einleitend erwähnt, gibt es ebenfalls Hinweise aus Beobachtungsstudien, dass körperliche Aktivität Erkrankungsrisiko und -zeitpunkt von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen positiv beeinflussen kann (King et al., 2003; Pijpe et al., 2010). Um diese Hinweise zu überprüfen, ist die Durchführung von RCTs notwendig. Deshalb wurde die LIBRE-Studie initiiert, welche den Einfluss einer Lebensstilintervention auf die Prognose von gesunden und erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen überprüft. Um die Machbarkeit einer derartigen Studie aufzuzeigen, wurde die LIBRE-1-Pilotstudie durchgeführt. Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden in einer Substudienanalyse Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und zum Bewegungsverhalten ausgewertet. Dies ist deshalb von großem Erkenntnisinteresse, da es bisher noch weitgehend unbekannt ist, wie sich die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und das Bewegungsverhalten sowohl von gesunden als auch von bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen durch eine supervidierte Lebensstilintervention verändert.

3.2 Fragestellungen mit Hypothesengenerierung

Die Erfassung und Analyse des Bewegungsverhaltens sowie der Trainingseffekte sind wichtige Voraussetzungen zur erfolgreichen Durchführung einer Trainingsintervention. Aufgrund der bisherigen Forschungslage im Bereich der Trainingsinterventionen beim sporadischen Mammakarzinom existieren Erwartungen, auf denen die folgenden An-

³⁰ RCT – engl.: 'Randomized Controlled Trial'

nahmen beruhen. Diese beinhalten unter anderem die Erwartung, dass bereits erkrankte *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sowohl ein geringeres Bewegungsverhalten als auch eine geringere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit im Vergleich zu gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen aufweisen.

Diese Annahmen basieren zum einen auf der Erkenntnis, dass beim sporadischen Mammakarzinom die körperliche Aktivität bereits mit der Diagnosestellung abnimmt; zum anderen darauf, dass die Hospitalisation und die Tumorthherapie zu einem kardiopulmonalen Leistungsabfall während der Behandlung des Mammakarzinoms führen (De Groef et al., 2018; Jones et al., 2012).

An die daraus abgeleiteten Fragestellungen (F) schließt sich jeweils eine entsprechende Forschungshypothese (H) an. Die folgenden Hypothesen wurden im Rahmen dieser Arbeit jeweils nach 3 und nach 12 Monaten überprüft:

F-1: Welche Effekte hat die Trainingsintervention auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und das Bewegungsverhalten bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen?

H-1: ‚Es ist zu erwarten, dass aufgrund der Trainingsintervention die IG im Vergleich zur KG signifikante Unterschiede hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (VO_{2peak} ; VO_2 an der VT1) und des Bewegungsverhaltens (PAL; MET-min / Woche) aufzeigt.‘

F-2: Bestehen potenzielle Unterschiede zwischen gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und des Bewegungsverhaltens?

H-2: ‚Es ist zu erwarten, dass bereits erkrankte im Vergleich zu gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen signifikante Unterschiede hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (VO_{2peak} ; VO_2 an der VT1) und des Bewegungsverhaltens (PAL; MET-min / Woche) aufweisen.‘

F-3: Treten unterschiedliche Effekte der Trainingsintervention in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und das Bewegungsverhalten bei gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen auf?

H-3: ‚Es ist zu erwarten, dass aufgrund der Trainingsintervention signifikante Unterschiede zwischen gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen hinsichtlich der Veränderungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (VO_{2peak} ; VO_2 an der VT1) und des Bewegungsverhaltens (PAL; MET-min / Woche) auftreten.‘

3.3 Übersicht zur Hypothesenprüfung

In Tabelle 2 wird eine Übersicht über die sportmedizinischen Messmethoden der Spiroergometrie (CPET³¹), der Aktivitätssensoren, des Aktivitätsfragebogens sowie der Trainingstagebücher gegeben. Dies geschieht im Hinblick auf Veränderungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und des Bewegungsverhaltens – unter Vergleich von IG und KG und in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus – bei der jeweiligen Visite 3 Monate (V1) und 12 Monate (V2) nach Studieneinschluss (SE).

Tab. 2: Übersicht zu den Erhebungsmethoden

Messmethode	Maßeinheit	Erhebungszeitpunkte	Studienkollektiv
Spiroergometrie (CPET)	VO _{2peak}	SE, V1, V2	IG vs. KG erkrankt vs. gesund
	VO ₂ an der VT1	SE, V1, V2	IG vs. KG erkrankt vs. gesund
Akzelerometer (PAL)	PAL	SE, V1, V2	IG vs. KG erkrankt vs. gesund
Aktivitätsfragebogen (IPAQ)	MET-min	SE, V1, V2	IG vs. KG erkrankt vs. gesund
Trainingstagebücher (PAD)	MET-h TE	Durchgängig über 12 Monate	Nur IG erkrankt vs. gesund

VO_{2peak} – Maximale Sauerstoffaufnahme; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; V2 – Visite nach 12 Monaten; IG – Interventionsgruppe; vs. – versus; KG – Kontrollgruppe; VT1 – Erste ventilatorische Schwelle; PAL – Physical Activity Level; ; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; MET-min/h – Metabolic Equivalent of Task-minutes/-hours; PAD – Physical Activity Diary; TE – Trainingseinheiten

³¹ CPET – engl.: 'Cardiopulmonary Exercise Testing'; Messung der Atmung unter den Bedingungen einer definierten Belastung vgl. Kapitel 4.4.1

4 Material und Methoden

Die LIBRE-Studie ist eine Lebensstilintervention für gesunde und erkrankte *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen. Die Studiendurchführung erfolgte nach den Vorgaben der nationalen Gesetze und nach den Anforderungen des ICH³² E6 Good Clinical Practice (GCP) vom Juni 1996. Die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Version wurden beachtet. Die LIBRE-Studie besteht aus 2 Phasen: einer Pilotstudie (LIBRE-1) und der Hauptstudie (LIBRE-2).

4.1 LIBRE-1-Pilotstudie

Die LIBRE-1-Pilotstudie war als Machbarkeitsstudie im Vorfeld zur LIBRE-2-Hauptstudie angelegt. Für diese Machbarkeitsstudie mussten mindestens 60 *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen innerhalb von 6 Monaten rekrutiert werden. Die 3 teilnehmenden Zentren (München, Kiel, Köln) sollten jeweils mindestens 20 Probandinnen einschließen, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Die Intervention beinhaltete sowohl ein angeleitetes körperliches Training als auch eine strukturierte Ernährungsberatung. Die Machbarkeit wurde dabei definiert als die Fähigkeit der Teilnehmerinnen, über 70 % aller Trainingseinheiten (TE) zu absolvieren. Die Drop-out-Rate musste weniger als 30 % betragen. Die Rekrutierung sowie das standardisierte Interventionsprogramm sollten in den 3 Zentren innerhalb von 12 Monaten umgesetzt werden. Das Studienprotokoll (Kiechle et al., 2016a) und die Ergebnisse zur Machbarkeit der LIBRE-1-Pilotstudie wurden bereits publiziert (Kiechle et al., 2017).

4.2 LIBRE-2-Hauptstudie

Die LIBRE-2-Hauptstudie ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Multi-Center-Studie mit *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (n = 600) mit und ohne Mamma- und/oder Ovarialkarzinom und umfasst 3 Jahre.

Die Hypothese der LIBRE-Studie ist, dass durch eine Lebensstilintervention die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, das körperliche Bewegungsverhalten, das Körpergewicht, die Ernährungsgewohnheiten sowie die Lebensqualität und die Stressbewältigung positiv beeinflusst werden können. Langfristig wird im Follow-up eine Reduktion der Tumorzinzidenz und eine Verbesserung der Prognose bei den *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen erwartet.

Die Hauptstudie begann im Oktober 2015 mit der Rekrutierung (aktueller Stand zum 31.03.2020: n = 471 Teilnehmerinnen) und es ist geplant, die Rekrutierung im März

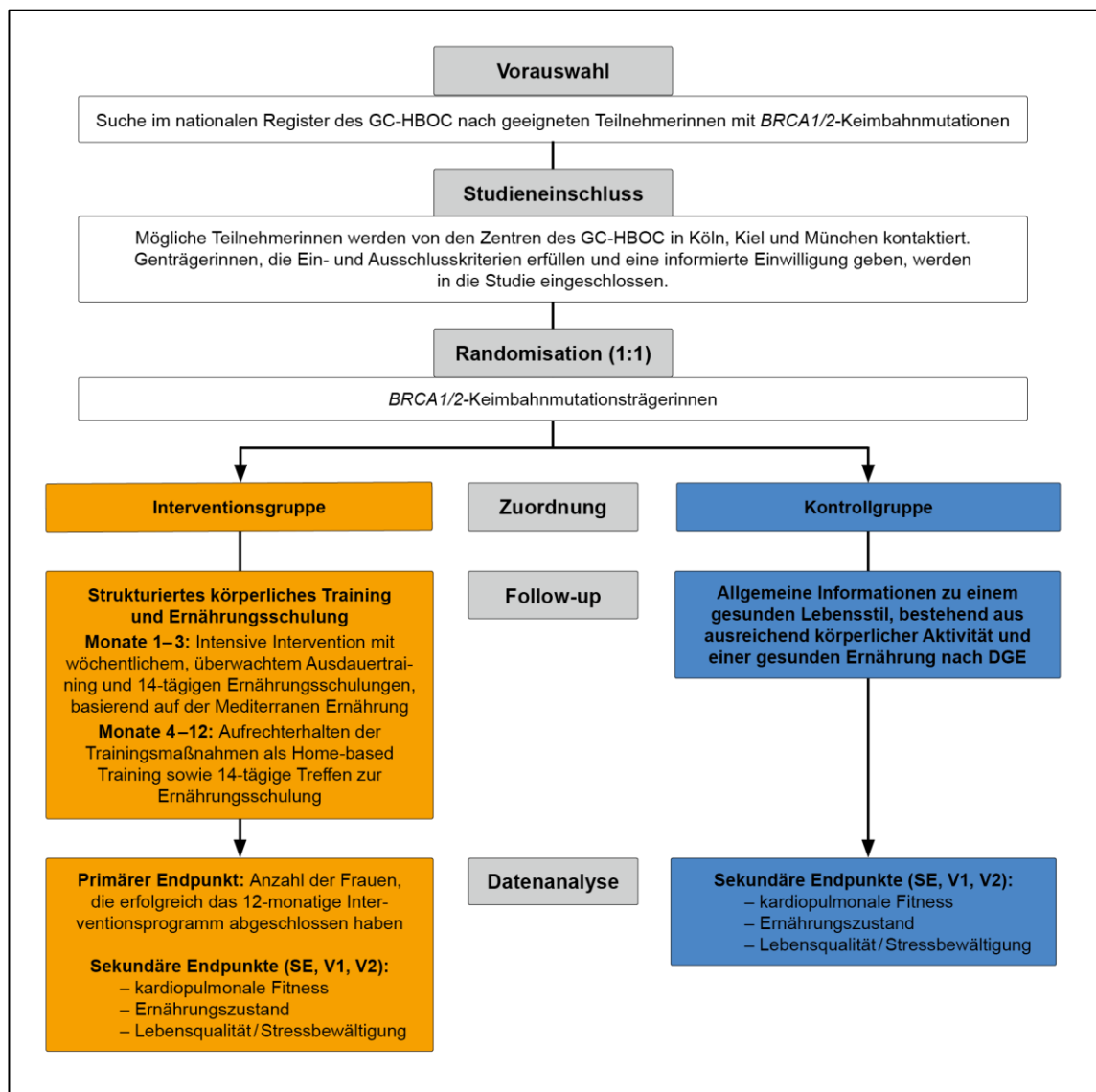
³² ICH – engl.: 'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use'

2021 mit 600 Teilnehmerinnen an insgesamt 17 Zentren abzuschließen. Das LIBRE-2-Studienprotokoll wurde bereits veröffentlicht (Kiechle et al., 2016) (Registrierung Clinical Trials: NCT02516540).

4.3 Studiendesign

Die hier vorliegende Substudienanalyse entstammt der prospektiven, randomisierten und kontrollierten LIBRE-1-Pilotstudie (vgl. Abbildung 4).

Abb. 4: Studiendesign der LIBRE-1-Pilotstudie



Quelle: Modifiziert nach Kiechle et al. (2016a); GC-HBOC – German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer; DGE – Deutsche Gesellschaft für Ernährung; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; V2 – Visite nach 12 Monaten

Die LIBRE-1-Pilotstudie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS; Registrierung DRKS-Nr.: DRKS00005736) sowie dem amerikanischen Studienregister der National Institutes of Health (NCT-Nr.: NCT02087592) registriert. Finanziell wurde die Studie im Schwerpunktbereich Primärprävention durch die Deutsche Krebshilfe gefördert (Förderkennzeichen: 110013). Das LIBRE-1-Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren geprüft und genehmigt (München: Referenznr. 5686/13, Köln: Referenznr. 13-053, Kiel: Referenznr. B 235/13).

Der methodische Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit basiert auf der explorativen und qualitativen Datenanalyse der sportmedizinischen und trainingsbezogenen Daten. Diese wurden in einer Substudienanalyse im Rahmen der LIBRE-1-Pilotstudie generiert. Es folgt deren Einordnung und Diskussion vor dem Hintergrund des aktuellen sportwissenschaftlichen und onkologischen Forschungsstandes.

4.3.1 Studienpopulation

Zwischen Februar und Juli 2014 wurden Frauen mit einer nachgewiesenen *BRCA1/2*-Keimbahnmutation in den Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs in Deutschland in München, Köln und Kiel rekrutiert.

Einschlusskriterien:

- *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation
- Alter > 18
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Vorhandensein einer metastasierenden Tumorerkrankung
- Lebenserwartung < 3 Jahre
- Body Mass Index (BMI) < 15 kg / m²
- Klinisch limitierende kardiopulmonale Erkrankung
- Karnofsky-Index < 60 % (Schag, Heinrich, & Ganz, 1984)
- Ruheblutdruck > 160 / 100 mmHg
- Signifikante orthopädische oder psychologische Probleme, die die Patientin von der Teilnahme an einer Gruppenintervention abhalten
- Schwangerschaft
- Ungenügende Deutschkenntnisse
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft
- Aktuelle Teilnahme an anderen Studien mit einer Lebensstilintervention

Bestimmung des Erkrankungsstatus und Stratifizierung

Die Bezeichnung ‚erkrankt‘ erhielten zum Studieneinschluss alle Probandinnen, bei denen bereits eine Tumordiagnose vorlag. Als ‚gesunde‘ *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen wurden alle Probandinnen ohne eine Tumordiagnose bei Studieneinschluss kategorisiert.

Nach erfolgreichem Studieneinschluss wurde nach Erkrankungsstatus stratifiziert,³³ um eine Gleichverteilung in den Gruppen aus bereits erkrankten und gesunden Probandinnen zu gewährleisten. Anschließend erfolgte die 1:1-Randomisation, und die Probandinnen wurden der IG oder der KG zugeteilt.

4.3.2 Studienablauf

Im Rahmen des Studieneinschlusstermins wurde bei allen Probandinnen eine umfangreiche Anamnese, eine klinische Untersuchung sowie eine Blutabnahme durchgeführt. Zusätzlich wurden anthropometrische Daten erfasst und eine Spiroergometrie durchgeführt. Die Probandinnen erhielten Fragebögen und Aktivitätssensoren zur Erfassung der körperlichen Aktivität.

Zu den Visiten nach 3 Monaten und nach 12 Monaten wurden die Blutabnahme, die Spiroergometrie und die Erfassung anthropometrischer Daten wiederholt. Die Fragebögen und Aktivitätssensoren wurden ausgetauscht, um die körperliche Aktivität fortlaufend zu dokumentieren.

Übersicht der Interventionsmaßnahmen

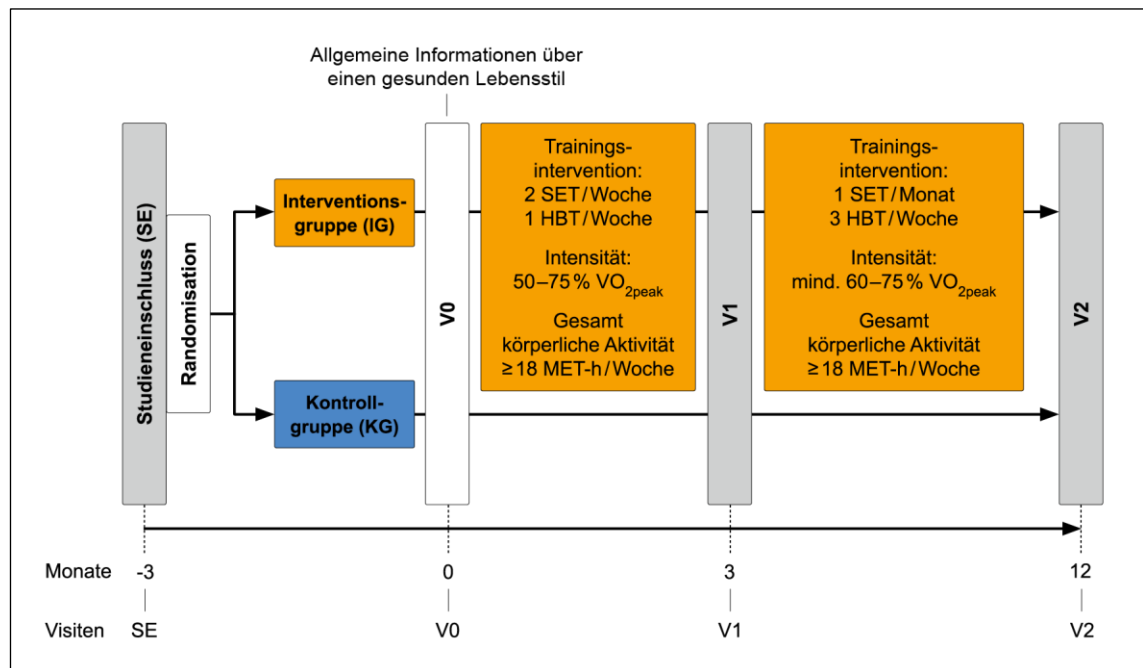
Die IG erhielt zum Interventionsbeginn (V0) eine 60-minütige Aufklärung über die positiven Effekte eines körperlichen Trainings auf die Inzidenz und Prognose bei Tumorerkrankungen. Anschließend folgte für die ersten 3 Monate ein intensives und angeleitetes Trainings- und Ernährungsprogramm. Das überwachte Training (SET³⁴) fand zweimal wöchentlich am betreuenden Zentrum statt. Einmal pro Woche wurde eigenständig zuhause trainiert (HBT³⁵).

Für die darauffolgenden 9 Monate wurden der IG monatlich betreute SETs in der Gruppe angeboten. Dreimal pro Woche sollte eigenständig ein HBT erfolgen (vgl. Abbildung 5).

³³ Tumordiagnose vorliegend = erkrankt; ohne Tumordiagnose = gesund

³⁴ SET – engl.: ‘Supervised Exercise Training’

³⁵ HBT – engl.: ‘Home-based Training’

Abb. 5: Studienablauf und Interventionsmaßnahmen der LIBRE-1-Pilotstudie

SE – Studieneinschluss; V0 – Interventionsbeginn; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; SET – Supervised Exercise Training; HBT – Home-based Training; VO_{2peak} – maximale Sauerstoffaufnahme; MET-h – Metabolic Equivalent of Task-hour; V1 – Visite nach 3 Monaten; V2 – Visite nach 12 Monaten

Trainingsintervention

Nach der theoretischen Trainingsaufklärung im Frontalvortrag mittels PowerPoint-Präsentation über die Vorteile eines körperlich aktiven Lebensstils zur Prävention und Prognose von Tumorerkrankungen bei Interventionsbeginn (V0) fand die Trainingsintervention in den Trainingsstätten der teilnehmenden Zentren statt.

Das LIBRE-Trainingsprogramm war primär ein Ausdauertraining, welches insgesamt über 12 Monate absolviert werden sollte. Zur Trainingssteuerung wurde die maximale Herzfrequenz während der Spiroergometrie herangezogen. Dieses Vorgehen basiert auf den Empfehlungen des ACSM zur Anleitung und Steuerung der Trainingsintensität und wurde von der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRiO) der Deutschen Krebsgesellschaft für TumorpatientInnen übernommen (Garber et al., 2011; Scharhag-Rosenberger et al., 2014). Das Ausdauertraining war in 2 Phasen unterteilt: Initiale bzw. Optimierungsphase und Erhaltungsphase.

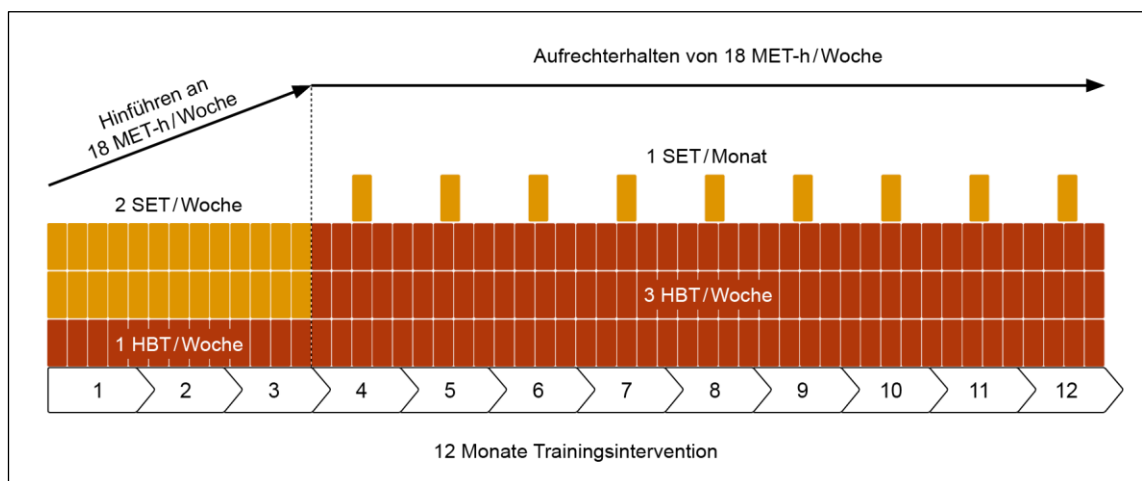
Initiale Phase und Optimierungsphase (Monat 1–3)

Die IG wurde aufgefordert, dreimal pro Woche ein individuelles 60-minütiges Ausdauertraining zu absolvieren (2 SET/Woche; 1 HBT/Woche). Anhand eines individuellen Trainingsplans wurde das Ausdauertraining mit einer Trainingsintensität von mindestens 50–60 % der VO_{2peak} (SET, Initiale Phase, Woche 1–6) bzw. 60–75 %

der VO_{2peak} (SET, Optimierungsphase, Woche 7–12) durchgeführt. Das Training wurde mittels Pulsmessung überwacht und regelmäßig kontrolliert.

Ziel der Trainingsintervention war die Umsetzung von mindestens 18 MET-h /Woche innerhalb der ersten 3 Monate. Die derzeitigen Empfehlungen der National Exercise Guidelines for Cancer Patients empfehlen nach einer Tumorerkrankung ein moderates Aktivitätsniveau von > 9 MET-h /Woche (Schmitz et al., 2010). Aktuellere Empfehlungen beschreiben 15 MET-h /Woche für die körperliche Aktivität beim Mammakarzinom als optimal (Wirtz & Baumann, 2018). Da die LIBRE-1-Kohorte im Durchschnitt jung war und zu 1/3 aus gesunden Mutationsträgerinnen bestand, wurde der Zielwert auf 18 MET-h /Woche festgelegt. Dieser Wert sollte über den gesamten Studienzeitraum aufrechterhalten werden (vgl. Abbildung 6).

Abb. 6: Trainingsintervention zum Erreichen der 18 MET-h /Woche im Studienverlauf



Quelle: Modifiziert nach SOP³⁶-Training der LIBRE-1-Pilotstudie; MET-h – Metabolic Equivalent of Task-hour; SET – Supervised Exercise Training; HBT – Home-based Training; orange Balken – SET; rote Balken – HBT

Erhaltungsphase (Monat 4–12)

Für die folgenden 9 Monate wurden der IG monatlich betreute Gruppentrainings angeboten. Zusätzlich sollten eigenständig 3 HBTs/Woche entsprechend einem individuellen Trainingsplan umgesetzt und über Pulsmessungen kontrolliert werden. Die Teilnehmerinnen wurden angehalten, die Trainingsintensität von mindestens 60–75 % der VO_{2peak} während der Trainingszeit einzuhalten.

Setzte eine Teilnehmerin bereits zu Beginn der Studie 18 MET-h /Woche um, so wurde das Training entsprechend beibehalten.

³⁶ SOP – engl.: 'Standard Operating Procedure'

Methoden des Ausdauertrainings

Aufgrund der heterogenen körperlichen Leistungsfähigkeit von erkrankten und gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen wurden folgende Trainingsmethoden zum Gruppentraining innerhalb der LIBRE-1-Pilotstudie empfohlen (Baumann, Jäger & Bloch, 2012; Rank, Freiberger, & Halle, 2012):

Intermittierendes Training

Eine geeignete Grundlage zum Trainingseinstieg für leistungsschwächere Probandinnen sowie unter einer Tumortherapie bildete das intermittierende Training. Beim intermittierenden Training wechseln sich gleich lange Belastungs- und Erholungsphasen im niedrigen Intensitätsbereich ab. Die Belastungsphasen können mit zunehmender Leistungssteigerung verlängert und die Trainingsintensitäten erhöht werden, während sich die Erholungsphasen reduzieren.

Dauermethode

Zur Verbesserung der Grundlagenausdauer und für längere Belastungsphasen ohne Unterbrechung empfiehlt sich die Dauermethode. Diese ist für Probandinnen ab einer Ausdauerleistungsfähigkeit von 30 Minuten bei 50–70 % der VO_{2peak} geeignet. Für den leichteren Übergang konnten die Trainingseinheiten auch in 3 x 10 Minuten oder 2 x 15 Minuten unterteilt und langsam angepasst werden.

Intervallmethode

Um die Ausdauerleistung der Probandinnen weiter zu steigern, konnte eine extensive Intervallmethode eingesetzt werden. Bei dieser Trainingsmethode wechseln sich kürzere, intensive Belastungsphasen (< 85 % VO_{2peak}) mit Entlastungsphasen im niedrigeren Intensitätsbereich (50–65 % VO_{2peak}) ab. Auf eine vollständige Erholung während der Entlastungsphase wird jedoch verzichtet.

Ernährungsschulung

Für die Teilnehmerinnen der IG wurden während der ersten 3 Monate in zweiwöchigen Abständen Gruppentreffen zur Ernährungsschulung abgehalten. Anschließend wurden diese monatlich bis zum Abschluss nach 12 Monaten (V2) fortgesetzt. Insgesamt wurden während der 12-monatigen Interventionszeit 15 Ernährungseinheiten (E1–E15)³⁷ zu unterschiedlichen Themenbereichen der mediterranen Ernährung vermittelt.

Kontrollgruppe

Die KG besuchte einmalig eine 120-minütige Sitzung über gesunde Ernährung nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) und wurde über die Vorteile eines körperlich aktiven Lebensstils informiert, erhielt jedoch keine Trainings- oder Ernährungsintervention (vgl. Tabelle 3).

³⁷ Die Ernährungsberatung wird der Vollständigkeit halber im Rahmen der Lebensstilintervention genannt, aber im Rahmen der Dissertation nicht weiter ausgeführt. Die vorliegende Arbeit untersucht ausschließlich die Wirksamkeit der Trainingsintervention. Die Auswirkungen einer Ernährungsumstellung werden von der Universität Hohenheim ausgewertet. Wechselwirkungen zwischen Training und Ernährung sind denkbar und bieten eine Grundlage für weitere Forschung.

4.3.3 Messmethoden und Messzeitpunkte

Tabelle 3 liefert einen Überblick über den Einsatz aller verwendeten Messinstrumente über die Messzeitpunkte der LIBRE-1-Pilotstudie. Die Übersicht zu den Maßnahmen verdeutlicht die interdisziplinäre Zusammenarbeit der einzelnen Fachbereiche, die zur Umsetzung der LIBRE-1-Pilotstudie benötigt wurden.

Tab. 3: Übersicht der Visiten und Messinstrumente der LIBRE-1-Pilotstudie

		Visite	Dateneingabe in Open clinica	SE	V0	V1	V1-6	V1-9	V2
		Kontaktart ¹		P	P	P	T	T	P
		Zeitpunkt (Monat)		-1	0	3	6	9	12
Bereich	CRF-Bezeichnung	Bogen-Kürzel							
Allgemein	Screening-Log	SLOG	N						
	Randomisation	RAND	J	C+I					
	Patientenbogen „Studienablauf“	PAT	J	C+I (nicht visitenbezogen)					
	Zufriedenheit (C/I)	ZUF	J			C+I			C+I
Klinik	Klinik Baseline	KBAS	J	C+I					
	Soziodemographie	SOZ	J	C+I					
	Medizinische Strahlexposition	MXE	J	C+I					
	Klinik Follow-up	KFUP	J						C+I
Sport	Spiroergometrie	SPIR	J	C+I		C+I			C+I
	Akzelerometrie	AKZE	J	C+I		C+I			C+I
	IPAQ-L	IPAL	J	C+I		C+I			C+I
	Physical Activity Diary	PAD	N		I	I	I	I	
Ernährung	MEDAS	MED	J	C+I		C+I	I	I	C+I
	Labor	LAB	J	C+I		C+I			C+I
	Körperliche Untersuchung	KUS	J	C+I		C+I			C+I
	Anthropometrie	ANT	J	C+I		C+I			C+I
	EPIC-FFQ	EFFQ	N	C+I		C+I			C+I
Psychologie	TICS	TICS	J	C+I		C+I			C+I
	LOT-R	LOTR	J	C+I		C+I			C+I
	Bewertung körperlicher Aktivität & Ernährung	BKAE	J	C+I		C+I			C+I
	LIBA	LIBA	J	C+I	C+I	C+I			C+I
	EORTC QLQ-C30	QC30	J	C+I		C+I			C+I
SAE	Adverse Events/Serious Adverse Event	AE/SAE	J						

Quelle: Modifiziert nach dem LIBRE-1-Pilotstudienprotokoll; CRF – Case Report Form; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; V1-6 – Visite nach 6 Monaten; V1-9 – Visite nach 9 Monaten; V2 – Visite nach 12 Monaten; P – persönlich; T – Telefonisch; C – Kontrollgruppe; I – Interventionsgruppe; J – Ja; N – Nein; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; MEDAS – Mediterranean Diet Adherence Screener; EPIC – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; FFQ – Food Frequency Questionnaire; TICS – Trierer Inventar zum chronischen Stress; LOT-R – Life Orientation Test; LIBA – Lebensstilinterventionsbarometer; EORTC-QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer – Core Quality of Life of Cancer Patients

4.4 Sportmedizinische Untersuchungen und Messinstrumente

Die sportmedizinische Untersuchung im Rahmen der LIBRE-1-Pilotstudie diente zum einen der Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren und zum anderen der Erfassung und Dokumentation der kardiopulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit. Insbesondere während und nach einer Tumorthherapie, die kardiotoxisch wirken kann, ist eine Abklärung sämtlicher Risiken unerlässlich. Da während der Pilotstudie 2/3 aller Probandinnen bereits an einem Mammakarzinom erkrankt waren und teilweise noch unter einer aktuellen Tumorthherapie standen, wurden neben der spiroergometrischen Untersuchung vorab ein Lungenfunktionstest sowie bedarfsweise eine Echokardiographie (EKG) und eine weiterführende kardiologische Diagnostik durchgeführt. Ein Studieneinschluss erfolgte erst nach uneingeschränkter Sporttauglichkeit.

Mittels Spiroergometrie wurden die Trainingsintensitäten zur Erstellung des individuellen Trainingsplans und zur Steuerung des Ausdauertrainings bestimmt. Zur Erfassung des Bewegungsverhaltens wurden Aktivitätssensoren und Aktivitätsfragebogen zu den Visiten SE, V1 und V2 eingesetzt. Die Trainingstagebücher erhielt nur die IG zu den Visiten V0, V1, V1-6 und V1-9. Zusätzlich wurden Rekrutierungs-zahlen, Drop-out-Rate und Compliance – also die Bereitschaft der Probandinnen zur Mitwirkung und aktiven Teilnahme hinsichtlich der Trainingsintervention – erfasst (vgl. Tabelle 3).

Dowd et al. weisen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass es derzeit keine Methode zur exakten Erfassung des Bewegungsverhaltens bei Erwachsenen gibt, die Evidenzbasis für die methodische Wirksamkeit objektiver Erhebungsmethoden – insbesondere für Aktivitätssensoren – aber zunimmt. Daher empfehlen die Autoren, die körperliche Aktivität als objektive Messerhebung möglichst nah an der tatsächlichen Umgebung und dem Alltag der Probandinnen zu erfassen (Dowd et al., 2018).

Durch die Kombination von objektiven Messmethoden (Spiroergometrie und Aktivitätssensoren) und subjektiven Erhebungsinstrumenten (Fragebögen und Trainingstagebücher) wurde versucht, die aktuelle kardiopulmonale Leistungsfähigkeit sowie ein möglichst realistisches Abbild des tatsächlichen Bewegungsverhaltens zu erfassen.

4.4.1 Spiroergometrie

Mittels einer Spiroergometrie wird die Messung der Atmung unter einer definierten, körperlichen Arbeit (Belastung) beschrieben. Diese Messung erfasst das Zusammenspiel zwischen dem Herz-Kreislauf-System, der Skelettmuskulatur und dem Stoffwechsel, woraus sich ein breites Spektrum an Einsatzgebieten für die Spiroergometrie erschließt. Diese umfassen unter anderem die Bestimmung der Leistungsfähigkeit, den

Ausschluss von gesundheitlichen Risiken, Therapiekontrolle sowie Trainingssteuerung und das Abschätzen der Prognose bei Erkrankungen (Kroidl, Schwarz, Lehnigk, & Fritsch, 2015).

Zum Studieneinschluss, nach 3 und nach 12 Monaten wurden beide Studiengruppen spiroergometrisch untersucht, um die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) und die Sauerstoffaufnahme (VO_2) an der ersten ventilatorischen Schwelle (VT1) zu bestimmen.

Sowohl die VO_{2peak} als auch die VO_2 an der VT1 hängen stark mit der Ausdauerleistung zusammen (Kodama et al., 2009; Kunutsor, Kurl, Khan, Zaccardi, & Laukkanen, 2017). Bei gesunden, untrainierten Individuen liegt die Sauerstoffaufnahme bei der VT1 im Bereich von 45–60 % der VO_{2peak} . Bei trainierten Ausdauerathleten kann die Sauerstoffaufnahme an der VT1 bei bis zu 70 % der maximalen VO_2 liegen (Scharhag-Rosenberger & Schommer, 2013). Daher wurde zusätzlich zur VO_{2peak} die VO_2 an der VT1 ausgewählt, da diese als sensitiverer Parameter für Veränderungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei niedrigeren Trainingsintensitäten gilt.

Rampenprotokoll der Spiroergometrie

Im Gegensatz zum Stufenprotokoll wird die Belastung (Wattzahl) beim Rampenprotokoll kontinuierlich – also nicht stufenweise – gesteigert. In der LIBRE-1-Pilotstudie wurde zur Durchführung der Spiroergometrie ein Rampenprotokoll verwendet:

- 3 Minuten in Ruhe auf dem Fahrrad sitzen
- 3 Minuten ‘unloaded pedaling’ bei 30 Watt
- Kontinuierliche individuelle Steigerung der Wattzahl mit dem Ziel, innerhalb von 8 bis 12 Minuten eine Ausbelastung der Testperson zu erreichen
- 5 Minuten Erholungsphase nach der Belastung

Die individuelle maximale Belastbarkeit wurde anhand des Körpergewichts (Normalgewicht/Übergewicht/Adipositas) und des Trainingszustands der Probandin abgeschätzt. Von der zu erwartenden Sollleistung in Watt wurden 30 Watt (‘unloaded pedaling’) subtrahiert. Aus der Differenz konnte mittels Teilung durch 10 (d. h. für eine mittlere Belastungszeit von 10 min), die minütliche Steigerung der Rampe berechnet werden.

Messvariablen und Durchführung der Spiroergometrie

Folgende Parameter wurden kontinuierlich erfasst:

- 12-Kanal-EKG
- Zeit (Sekunden)
- Arbeitslast (Watt)
- VO_2 (Sauerstoffaufnahme, ml / min)
- VO_2 / kg (Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm, ml / min / kg)
- VCO_2 (Kohlendioxidabgabe, ml / min)
- RER^{38} (Atmungaustauschverhältnis, $\text{VCO}_2 / \text{VO}_2$)
- HF (Herzfrequenz, Schläge pro Minute)
- VE^{39} (Atemminutenvolumen)
- VE / VCO_2 (Atemäquivalent für CO_2)
- VE / VO_2 (Atemäquivalent für O_2)
- BF^{40} (Atemfrequenz)
- O_2 -Puls

Folgende Parameter wurden alle 2 Minuten erfasst:

- Blutdruck (manuelle Messung)
- subjektives Belastungsempfinden (RPE^{41}) anhand der Borg-Skala (vgl. Tabelle 22)

Der Atemgasaustausch wurde kontinuierlich (englisch: 'breath-by-breath') erfasst. Die Trittfrequenz von 70–80 Umdrehungen / min sollte während der Belastung beibehalten werden. Eine Trittfrequenz von mindestens ≥ 45 Umdrehungen / min wurde akzeptiert, sofern diese während der Belastung konstant blieb. Dieses Protokoll wurde aus den aktuellen Empfehlungen der AG Spiroergometrie abgeleitet (Scharhag-Rosenberger & Schommer, 2013).

Kriterium körperlicher Ausbelastung

Allgemein wird ein Atmungaustauschverhältnis (RER) von 1,05–1,15 als Zeichen einer Ausbelastung gewertet. RER-Werte $< 1,0$ deuten auf einen vorzeitigen Belastungsabbruch ohne Anzeichen einer metabolischen Ausbelastung hin (Kroidl et al., 2015). Da das LIBRE-1-Kollektiv teilweise aus gesunden, aber überwiegend (2/3) aus

³⁸ RER – engl.: 'Respiratory Exchange Ratio'; Verhältnis von Kohlenstoffdioxidabgabe (VCO_2) zu Sauerstoffaufnahme (VO_2)

³⁹ VE – engl.: 'Ventilation'

⁴⁰ BF – engl.: 'Breathing Frequency'

⁴¹ RPE – engl.: 'Rate of Perceived Exertion'

bereits erkrankten Probandinnen bestand, wurde das Kriterium der Ausbelastung entsprechend niedriger bei einem RER > 1,05 festgelegt.

Erfassung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max})

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wird meist nur bei gut trainierten Sportlern mit tatsächlichem Erreichen des Leistungsmaximums und einer Ausbelastung beschrieben. Die maximale Leistung ist gekennzeichnet durch ein 'Leveling off', also ein Abflachen des Kurvenverlaufs am Ende der Belastung. Kommt es nicht zu dieser Abflachung im Kurvenverlauf, ist unklar, ob es sich tatsächlich um die maximale Leistung handelt, und es wird von einer VO_{2peak} gesprochen (Kroidl et al., 2015). Für das LIBRE-1-Kollektiv wurde die Bezeichnung VO_{2peak} verwendet, da nicht generell von einer maximalen Ausbelastung ausgegangen werden kann. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2peak}) wurde aus dem Durchschnitt der in den letzten 30 Sekunden gemessenen maximalen Einzelwerte errechnet.

Bestimmung der Sauerstoffaufnahme (VO_2) an der ersten ventilatorischen Schwelle (VT1)

Die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme (VO_2) an der ersten ventilatorischen Schwelle (VT1) bezeichnet den Übergang des rein aeroben Stoffwechsels in den aerob-anaeroben Stoffwechsel. Daher wird diese Schwelle auch als Beginn des aerob-anaeroben Übergangs bezeichnet.

Die Bestimmung der VO_2 an der VT1 bietet gegenüber der VO_{2peak} viele Vorteile. Die Risiken einer maximalen Ausbelastung können vermieden werden, da eine submaximale Ausbelastung ausreichend ist, und somit die Werte unabhängig von der Tagesform und Motivation der Probandinnen bestimmbar sind. Die VO_2 an der VT1 bietet auch den Vorteil, dass bereits kleine Trainingseffekte sichtbar werden. Nachteilig ist die Inter-Observer-Variabilität der Bestimmung der VT1. Selbst nach jahrelanger Erfahrung ist die zweifelsfreie Bestimmung der VT1 anhand der 9-Felder-Grafik von Wasserman anspruchsvoll und nicht immer eindeutig erfassbar (Kroidl et al., 2015). Für eine möglichst genaue und unabhängige Bestimmung der VT1 wurde die V-Slope-Methode von Beaver eingesetzt (Beaver, Wasserman, & Whipp, 1986). Diese Methode bestimmt in Feld 5 der 9-Felder-Grafik die Änderung des Verhältnisses von VCO_2 zu VO_2 (erster überproportionaler Anstieg von VCO_2 gegenüber VO_2). Dieser erste überproportionale Anstieg der Kohlendioxidabgabe zur Sauerstoffaufnahme ist durch einen Knick (Anstieg der Geraden > 1) der bis dahin linear ansteigenden Verhältnisse gekennzeichnet (vgl. Abbildung 20 im Anhang). Ergänzend konnte Feld 6 (Anstieg

VE/VO₂ bei unverändertem VE/VCO₂) zur Bestimmung der VT1 herangezogen werden (Westhoff et al., 2013). Nach Prüfung der ersten ventilatorischen Schwelle wurde diese gegebenenfalls manuell korrigiert.

Da insbesondere bei der Durchführung der Spiroergometrie sowie der Bestimmung der ventilatorischen Schwelle eine hohe Intra- und Inter-Observer-Variabilität besteht, wurde durch die Prüfung aller Spiroergometrie-Protokolle im Core Lab München mittels Vier-Augen-Prinzip versucht, diese Abweichungen zu minimieren.

4.4.2 Akzelerometermessung zur Erfassung des Aktivitätslevels

Das Akzelerometer AiperMotion 440 bzw. 500⁴² ist ein anerkanntes objektives Messgerät zur Erfassung der körperlichen Aktivität. Um den Leistungsumsatz zu bestimmen ist das Gerät mit einem dreidimensionalen digitalen Beschleunigungssensor ausgestattet, der mit einer 95 %igen Genauigkeit in die Bewegungsklassen ‚Aktiv‘ (Bewegung ohne Schritte) ‚Langsam gehen‘ ‚Schnell gehen‘ und ‚Joggen‘ einteilt. Das Gerät muss dafür an der Hüfte getragen werden, um den zeitlichen Umfang der Aktivität sowie die Anzahl der Schritte und die Bewegungsgeschwindigkeit registrieren zu können. Zur Bestimmung des Auswertungszeitraumes sowie des Grundumsatzes werden folgende persönliche Daten ins Aipermon eingegeben:

- Geschlecht (m/w)
- Geburtsjahr (TT/MM/JJJJ)
- Körpergewicht in kg
- Größe in cm
- Schrittlänge in cm (s. Tabelle 4)
- Datum und Uhrzeit
- Sprache (Deutsch/Englisch)

Tab. 4: Richtwerte zu den Schrittlängen

Körpergröße	Gehen (< 5 km / h)	Zügiges Gehen (5–7 km / h)	Sportlich aktiv (> 7 km / h)
156–165 cm	55 cm	75 cm	80 cm
166–175 cm	65 cm	80 cm	90 cm
176–185 cm	70 cm	85 cm	100 cm
186–195 cm	75 cm	90 cm	110 cm

Quelle: Modifiziert nach AiperMotion 500 Bedienungsanleitung (2014)

⁴² Das AiperMotion wird im Folgenden ‚Aipermon‘ genannt.

Die Teilnehmerinnen beider Gruppen erhielten zum Studieneinschluss sowie nach je 3 und 12 Monaten über die Dauer von 10 Tagen den Akzelerometer. Da es Unterschiede im körperlichen Aktivitätsverhalten zwischen den Wochentagen und dem Wochenende gibt, wurden 7 aufeinander folgende Tage ausgewertet, um eine objektive Messung des PAL-Wertes zu erhalten. (Matthews, Ainsworth, Thompson, & Bassett, 2002). Die Kategorien des PAL-Wertes (vgl. Tabelle 5) beziehen den Grundumsatz sowie die geleistete Muskelarbeit mit ein.

Tab. 5: Kategorien des PAL-Wertes

PAL-Faktor	Art der Aktivität (Beispieltätigkeiten für Frauen)
< 0,95	Keine (Schlafen)
0,95–1,20	Sehr geringe Aktivität / Ruhephase (Sitzen/Liegen)
1,21–1,50	Wenig Aktivität (überwiegend sitzend, etwas Freizeitaktivität)
1,51–1,70	Mittleres Aktivitätsniveau (stehende, gehende Aktivität)
1,71–1,99	Höheres Aktivitätslevel (kontinuierliche körperliche Aktivität)
2,0–2,40	Hohes Aktivitätslevel (schwere körperliche Aktivität)
> 2,41	Sehr hohes Aktivitätslevel (Hochleistungssportlerinnen)

Quelle: Modifiziert nach Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE, 2020)

4.4.3 Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität

Der Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität (IPAQ) ist ein weltweit eingesetzter und anerkannter Fragebogen mit einer hohen Reliabilität und Validität (Craig et al., 2003). Der IPAQ erfasst die tägliche Aktivität über den Zeitraum der zurückliegenden 7 Tage anhand von 27 Fragen in folgenden 5 Bereichen:

- Körperliche Aktivität am Arbeitsplatz
- Körperliche Aktivität zur Fortbewegung
- Hausarbeit, Hausinstandhaltung und Kümmern um die Familie
- Körperliche Aktivitäten in Erholung, Sport und Freizeit
- Im Sitzen verbrachte Zeit

Der Energieumsatz der gesamten körperlichen Aktivität wird in MET-min zusammengefasst. Der IPAQ wurde von jeder Studienteilnehmerin zum Studieneinschluss, nach 3 und nach 12 Monaten eigenständig ausgefüllt.

4.4.4 Trainingstagebücher

Das Trainingstagebuch (PAD) wurde ausschließlich in der IG ab dem Beginn der Intervention (V0) bis zum Abschluss des ersten Jahres der Studie (V2) wöchentlich ausgefüllt und alle 3 Monate zur Trainingskontrolle und zum Datenabgleich am Studienzentrum gegen ein neues PAD ausgetauscht.

In den Monaten 1–3 wurde das PAD – in Zusammenarbeit mit der Probandin – von den TrainerInnen ausgefüllt. Während dieser 3 Monate sollte der Probandin die Handhabung des PADs erläutert werden, so dass diese im Anschluss in der Lage war, die folgenden 3 PADs selbstständig weiterzuführen.

Die Trainingsvorgabe beinhaltete die individuelle Trainingsintensität der Probandin und wurde auf 36 Trainingseinheiten (SET und HBT) innerhalb von 12 Wochen festgelegt. Eine Trainingshäufigkeit von ≥ 25 Trainingseinheiten pro Trainingstagebuch (TE / PAD) entsprach dabei den geforderten 70 % der vorgegebenen Trainingseinheiten innerhalb eines PADs für das Erreichen der Machbarkeit der LIBRE-1-Pilotstudie. Ab 25 TE / PAD, unabhängig davon, ob es sich um ein SET oder HBT handelte, wurde die Probandin als trainingsadhärent gewertet. Alle absolvierten Trainingseinheiten (SET und HBT) wurden im PAD erfasst und dokumentiert.

Die MET-h wurden für jede Person auf der Grundlage quantitativer Informationen über Art, Häufigkeit, Dauer und Intensität nach den Kategorien des Compendium of Physical Activities nach Ainsworth berechnet (Ainsworth et al., 2011; Ainsworth et al., 2000). Eine Zusammenfassung der gesamten MET-h pro Woche, die eine Schätzung des Verhältnisses des Energieverbrauchs während einer spezifischen körperlichen Aktivität zur Stoffwechselrate im Ruhezustand darstellen, wurden im PAD protokolliert.

Diese Informationen über die wöchentliche körperliche Aktivität über 12 Monate laut PAD (TE und MET-h) wurden im Core Lab München gegengeprüft (Second Look), dokumentiert und der Probandin zurückgemeldet. Der Einsatz der PADs in der IG diente vorrangig der Steigerung der Trainingsmotivation der Probandinnen sowie der Bestimmung der zu erreichenden Trainingseinheiten und 18 MET-h / Woche.

4.5 Statistische Analysen

Die Dokumentation der Daten erfolgte im elektronischen Case Report Form (eCRF) auf der medizinischen Datenbank Open Clinica. Nach Datenbereinigung, Ergänzung und Prüfung der Plausibilität aller Daten wurden diese gespeichert und die Datenbank am 01.07.2016 geschlossen.

4.5.1 Umgang mit fehlenden Daten

Alle Drop-outs wurden – unabhängig vom Zeitpunkt oder der Ursache des Ausscheidens – von der Auswertung ausgeschlossen. Als Drop-out wurde eine mündliche oder schriftliche Rücknahme der Einwilligung in die Studienteilnahme oder der Kontaktverlust zur Probandin über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten definiert.

Für jede Messmethode mussten vollständige Datensätze zu allen 3 Messzeitpunkten vorliegen, um eine Analyse gemäß Prüfplan durchzuführen (Per-Protokoll-Analyse). Anschließend wurden Hypothesentests für alle Teilnehmerinnen durchgeführt, die den Studieneinschluss, die 3-Monats- (V1) und die 12-Monats-Visite (V2) abgeschlossen hatten. Zusätzlich zu den vollständigen Daten mussten die Teilnehmerinnen zu jeder Visite während der Spiroergometrie ausbelastet sein ($RER > 1,05$), um in die Auswertung zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit einzugehen.

Die einzige Ausnahme beim Umgang mit fehlenden Daten bildete die Auswertung der Trainingstagebücher (PADs). Hier wurde – wie von Wirtz beschrieben – für fehlende PADs der Wert, der aus dem Mittelwert der vorliegenden PADs errechnet wurde, eingesetzt (Wirtz, 2004). Dieses Verfahren ermöglicht eine repräsentative Ergebnisdarstellung unter der Annahme, dass in Zeiten, zu denen kein PAD abgegeben wurde, so trainiert wurde, wie zu Zeiten mit dokumentiertem Training. Nichtabgabe oder Verlust eines PADs seitens der Probandin oder des Zentrums blieben dadurch unberücksichtigt. Wenn nur ein PAD abgegeben wurde, entsprach dieser Wert dem Mittelwert aller PADs. Lag kein PAD zur Auswertung vor, wurde davon ausgegangen, dass kein Training stattgefunden hat, und für alle Trainingseinheiten und MET-h-Berechnungen wurde der Wert ,0' eingesetzt.

4.5.2 Bestimmung der Normalverteilung

Die Normalverteilung der Daten ist eine Voraussetzung für die Durchführung des T-Tests bei kleinen Gruppen (Altman & Bland, 1995). In der vorliegenden Auswertung wurde auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test innerhalb der Gruppen getestet. Hierzu wurde die Normalverteilung anhand von Histogrammen und Boxplots visualisiert und geprüft.

4.5.3 Testverfahren

Da die Stichprobe > 50 Probandinnen umfasst, wurde für kategoriale Variablen (Erkrankungsstatus, Aktivität in der Jugend) der Chi²-Test nach Karl Pearson angewendet. Dieser Test prüft, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein Zusammenhang besteht.

Für kontinuierliche Variablen wurden T-Tests für unabhängige Stichproben (IG vs. KG; erkrankt vs. gesund) verwendet. Die demografischen Variablen sowie die Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und zum Bewegungsverhalten wurden im Studienverlauf zu den Visiten SE, V1 und V2 erfasst und verglichen.

Es wurden die Änderungen relevanter Merkmale im Verlauf (Prä-Post-Vergleich) innerhalb der Gruppen anhand von T-Tests für verbundene Stichproben verglichen (Intragruppenvergleich).

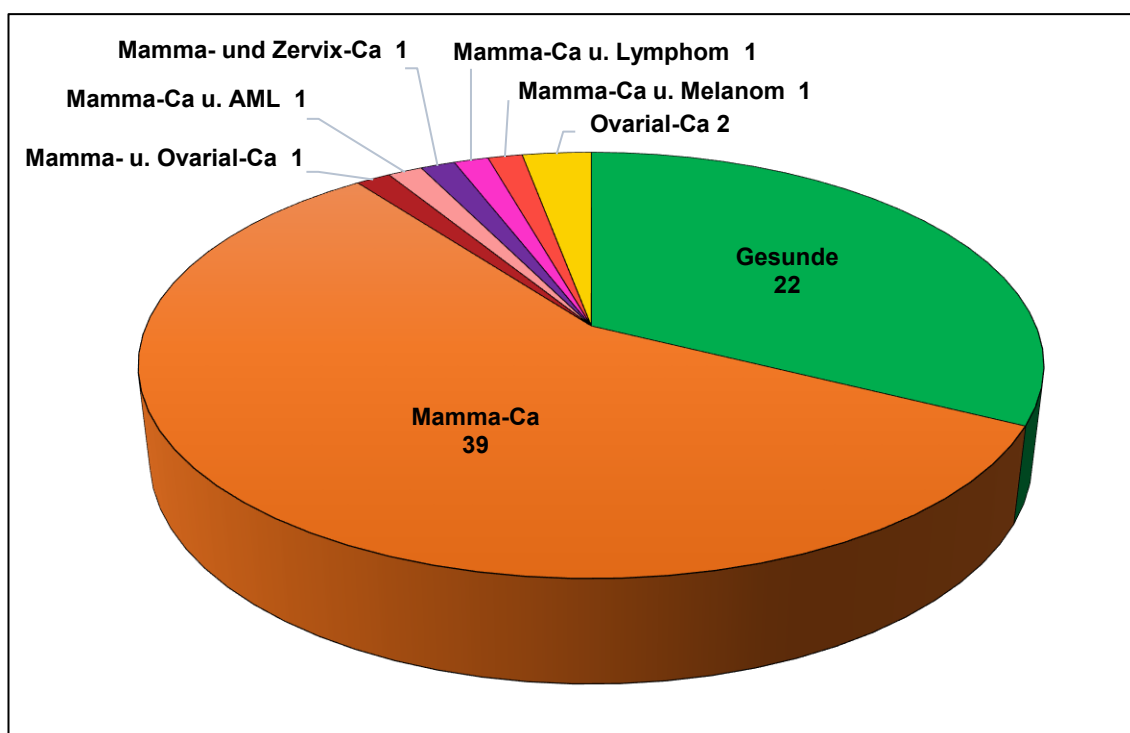
Um Interventionseffekte zwischen den Gruppen im Verlauf der Studie aufzuzeigen, wurden die jeweiligen Differenzen innerhalb der Gruppe als neue Variable erstellt und ein Vergleich zwischen den Gruppen mittels T-Test für unabhängige Stichproben (Vergleich der Differenzen) durchgeführt (Bender, Lange, & Ziegler, 2007).

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics für Windows Version 24.0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 5\%$ festgelegt (zweiseitiger Test).

5 Ergebnisse

Zwischen März und September 2014 wurden 68 Probandinnen in den 3 Zentren Kiel, Köln und München erfolgreich in die Studie eingeschlossen. Von den 68 Probandinnen waren 2 Probandinnen an einem Ovarialkarzinom⁴³ und 44 bereits an einem Mammakarzinom erkrankt. Von den Mammakarzinom-Patientinnen gaben 5 an, dass sie weitere Tumorerkrankungen hatten. Dies waren eine Akute Myeloische Leukämie (AML), ein Zervixkarzinom, ein Ovarialkarzinom sowie ein malignes Lymphom und ein Melanom (vgl. Abbildung 7).

Abb. 7: Übersicht zum Tumorerkrankungsstatus der LIBRE-1-Kohorte



Ca – Karzinom; AML – Akute Myeloische Leukämie

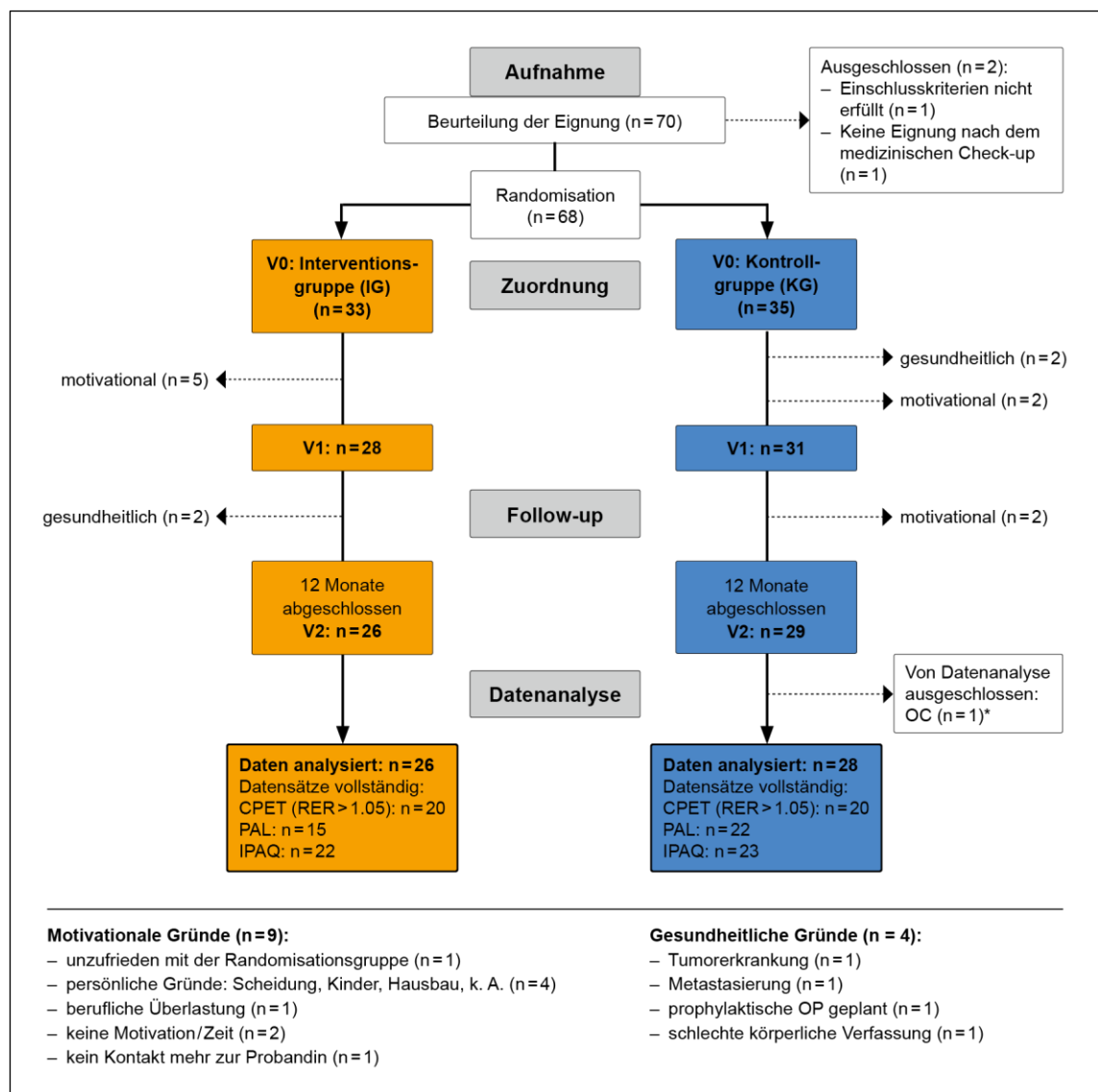
⁴³ In der Substudienanalyse wurden diese 2 Ovarial-Ca-Patientinnen von der Auswertung ausgeschlossen. Ziel war es, eine möglichst homogene Kohorte aus Mamma-Ca-Erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zu erhalten.

5.1 Drop-outs und Compliance

Innerhalb der ersten 3 Monate verließen 5 Teilnehmerinnen der IG die Studie aus motivationalen Gründen. 2 weitere Probandinnen verließen die Studie innerhalb der 12 Monate aus gesundheitlichen Gründen. Das Ausscheiden trat unabhängig von den durchgeführten Interventionsmaßnahmen auf.

In der KG beendeten 2 Teilnehmerinnen aufgrund von gesundheitlichen Problemen und 2 Teilnehmerinnen aus Motivationsgründen in den ersten 3 Monaten die Studienteilnahme. Weitere 2 Probandinnen verließen während der verbleibenden 9 Monate aus motivationalen Gründen die Studie (vgl. Abbildung 8).

Abb. 8: Flussdiagramm zum Verlauf der Drop-outs



n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; V0 – Interventionsbeginn; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; V1 – Visite nach 3 Monaten; V2 – Visite nach 12 Monaten; *OC – Ovarial-Ca; (eine weitere Probandin mit Ovarial-Ca (n=1) war gleichzeitig ein Drop-out, daher nur Ausschluss von n=1 OC); CPET – Cardiopulmonary Exercise Testing; RER – Respiratory Exchange Ratio; PAL – Physical Activity Level; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

Trainingsicherheit und unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf der Interventionszeit von 12 Monaten wurden 9 schwerwiegende unerwünschten Ereignisse (SAEs⁴⁴) und eine Schwangerschaft (n = 1) verzeichnet, die eine Unterbrechung oder Beendigung der Studiendurchführung nach Protokoll zur Folge hatten. Zu den SAEs zählten neben Rezidiven (n = 4) mit anschließender medikamentöser Therapie orthopädische Beschwerden (n = 4) und eine psychiatrische Erkrankung (n = 1) mit der Notwendigkeit einer teilstationären Therapie. Alle Ereignisse wurden unmittelbar dem Steering Committee gemeldet und von diesem geprüft. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Teilnahme an der Trainingsintervention festgestellt werden.

5.2 Deskriptive Darstellung des Substudienkollektivs zum Studieneinschluss

Nach Ausschluss der Drop-outs und der Ovarialkarzinom-Patientinnen, die nicht zusätzlich an einem Mammakarzinom erkrankt waren, verblieben die Daten von 54 Probandinnen zur Auswertung. Das Durchschnittsalter dieser Gesamtgruppe betrug 43,0 ± 10,8 Jahre. In der IG waren es 41,9 ± 10,8 Jahre im Vergleich zu 44,0 ± 10,8 Jahren in der KG. Die Studiengruppen unterschieden sich nicht in ihren Ausgangswerten. Die einzigen Ausnahmen waren die Selbstauskünfte mittels Aktivitätsfragebogen (IPAQ Gesamt) sowie die Angaben zur Aktivität in der Jugend (vgl. Tabelle 6).

Tab. 6: Klinische Merkmale der Substudiengruppe zum Studieneinschluss

	Interventionsgruppe n = 26	Kontrollgruppe n = 28	Gesamt n = 54	p-Wert
gesund/erkrankt (n)	8/18	10/18	18/36	0,700 ^a
Alter* (Jahre)	41,9 ± 10,8	44,0 ± 10,8	43,0 ± 10,8	0,491
BMI* (kg / m ²)	25,8 ± 7,1	25,6 ± 5,8	25,7 ± 6,4	0,924
Größe* (cm)	169 ± 6	167 ± 6	168 ± 6	0,412
Gewicht* (kg)	73,0 ± 19,6	71,5 ± 15,8	72,2 ± 17,6	0,758
VO _{2peak} * (ml / min / kg)	25,3 ± 7,6	26,5 ± 6,2	25,9 ± 6,8	0,548
VO ₂ an der VT1* (ml / min / kg)	16,1 ± 5,5	16,4 ± 4,2	16,3 ± 4,8	0,822
Max. Wattleistung*	157,2 ± 29,6	155,0 ± 30,5	156,1 ± 29,8	0,783
Borg-Wert* (RPE)	18,1 ± 1,2	18,7 ± 1,2	18,4 ± 1,2	0,091
Herzfrequenz* min-1 ruhe	85 ± 12	85 ± 11	85 ± 12	0,959
Herzfrequenz* min-1 max	172 ± 15	172 ± 14	172 ± 14	0,885
RER* ruhe	0,81 ± 0,05	0,81 ± 0,06	0,81 ± 0,06	0,973

⁴⁴ SAEs – engl.: ‘Serious Adverse Events’

RER* max	1,20 ± 0,07	1,18 ± 0,08	1,19 ± 0,08	0,375
PAL*	1,52 ± 0,18 (n = 23)	1,56 ± 0,23 (n = 26)	1,54 ± 0,21 (n = 49)	0,469
IPAQ Gesamt* (MET-min / Woche)	5340 ± 3611	3393 ± 3278	4330 ± 3548	0,043
IPAQ Freizeit* (MET-min / Woche)	1282 ± 1150	1263 ± 1248	1272 ± 1190	0,955
Aktiv in der Jugend ^b (n (%))	15 (39,5 %)	23 (60,5 %)	38 (100 %)	0,049^a

*Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD); ^aChi²-Test ; ^bAktiv in der Jugend – Retrospektive Selbstausskunft, ob die Probandin (im Alter von 10–19 Jahren) im Vergleich zu Gleichaltrigen körperlich aktiver war; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; BMI – Body Mass Index; VO_{2peak} – maximale Sauerstoffaufnahme; VT1 – Erste ventilatorische Schwelle; PAL – Physical Activity Level; MET – Metabolic Equivalent of Task; RPE – Rate of Perceived Exertion; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; RER – Respiratory Exchange Ratio; **fette Hervorhebung:** signifikanter Wert

Teilnehmerinnen der IG gaben zum Studieneinschluss signifikant höhere MET-min / Woche an als die Teilnehmerinnen der KG (p = 0,043). Hingegen gaben signifikant mehr Probandinnen in der KG an, dass sie in ihrer Jugend im Vergleich zu gleichaltrigen Jugendlichen körperlich aktiver waren (p = 0,049).

5.3 Spiroergometrie

Von den 54 Probandinnen wurden 4 Probandinnen mangels Ausbelastung in der Spiroergometrie von der Auswertung der spiroergometrischen Daten ausgeschlossen. Weitere Gründe für das Fehlen spiroergometrischer Daten sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tab. 7: Gründe für fehlende spiroergometrische Daten

Begründung	Interventionsgruppe (n)	Kontrollgruppe (n)
Spiroergometrie abgelehnt	1	1
Gesundheitliche Gründe	3	4
Therapiebedingte Maßnahmen	–	1
Nicht ausbelastet (RER < 1,05)	4	–
Ausschluss Gesamt	8	6

n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; RER – Respiratory Exchange Ratio

5.3.1 Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Interventions- und Kontrollgruppe

Nach Ausschluss der unvollständigen Datensätze ($n = 10$) und der nicht ausbelasteten Teilnehmerinnen ($n = 4$) konnten 40 vollständige Datensätze zum Studienbeginn sowie nach 3 und nach 12 Monaten im Hinblick auf Veränderungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit zwischen den Studiengruppen ausgewertet werden.

Veränderung vom Studieneinschluss (SE) zur Visite nach 3 Monaten (V1)

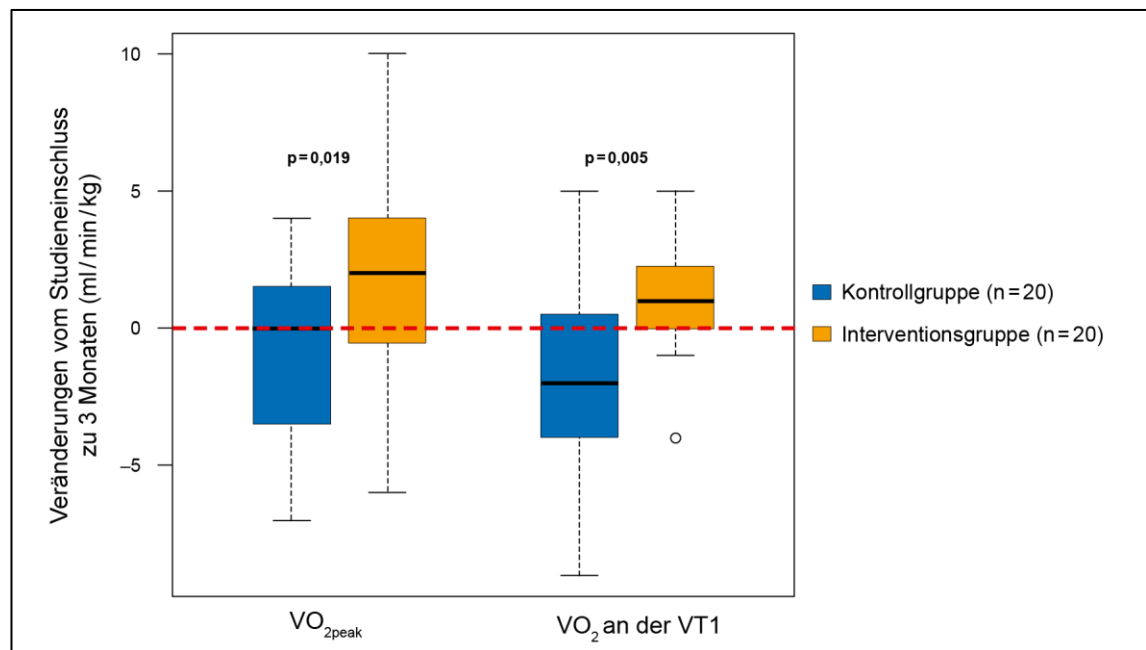
Die Auswertung nach 3-monatiger intensiver Trainingsintervention zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen bei der Sauerstoffaufnahme an der ersten ventilatorischen Schwelle (VT1). Im Intragruppenvergleich verbesserten die Teilnehmerinnen der IG ihre VO_2 an der VT1 signifikant von 14,9 auf 15,9 ml/min/kg ($p = 0,048$). Dagegen zeigte der Intragruppenvergleich in der KG eine signifikante Abnahme von 17,4 auf 15,6 ml/min/kg innerhalb der ersten 3 Monate ($p = 0,036$). Zwischen den Gruppen ergab die Veränderung der VO_2 an der VT1 ebenfalls eine signifikante Differenz (Vergleich der Differenzen: $p = 0,005$) (vgl. Tabelle 8). Die IG verbesserte innerhalb der ersten 3 Monate die maximale Sauerstoffaufnahme signifikant von 24,2 auf 26,2 ml/min/kg ($p = 0,039$) (Intragruppenvergleich). Die Differenz der Veränderung in diesem Zeitraum war zwischen der IG und der KG ebenfalls signifikant (Vergleich der Differenzen: $p = 0,019$) (vgl. Tabelle 8).

Tab. 8: Veränderung der VO_2 an der VT1 und der VO_{2peak} vom Studieneinschluss zu 3 Monaten

Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit	Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95% KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
						Untere	Obere	
VO_2 an der VT1* ml / min / kg RER > 1,05	IG (n = 20)	14,9 ± 4,9	15,9 ± 4,6	0,048	-2,68	-4,48	-0,87	0,005
	KG (n = 20)	17,4 ± 4,5	15,6 ± 4,4	0,036				
VO_{2peak} * ml / min / kg RER > 1,05	IG (n = 20)	24,2 ± 6,5	26,2 ± 6,0	0,039	-2,80	-5,11	-0,49	0,019
	KG (n = 20)	28,2 ± 5,6	27,4 ± 6,3	0,266				

*Mittelwert ± Standardabweichung; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; VO_2 – Sauerstoffaufnahme; VT1 – Erste ventilatorische Schwelle; RER – Respiratory Exchange Ratio; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; VO_{2peak} – maximale Sauerstoffaufnahme; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

Abbildung 9 verdeutlicht die Veränderung bei den Ergebnissen der Spiroergometrie (VO_{2peak} ; VO_2 an der VT1) zwischen der IG und der KG während der ersten 3 intensiven Interventionsmonate anhand von Boxplots.

Abb. 9: Differenz der VO_{2peak} und der VO_2 an der VT1 nach 3 Monaten

Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand und enthält 50% der Daten. Die Mittellinie beschreibt die Mediane. VO_{2peak} – maximale Sauerstoffaufnahme; VO_2 – Sauerstoffaufnahme; VT1 – Erste ventilatorische Schwelle; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

Veränderung vom Studieneinschluss (SE) zur Visite nach 12 Monaten (V2)

12 Monate nach Studieneinschluss zeigten sich innerhalb der KG bei der VO_{2peak} signifikant niedrigere Werte im Vergleich zum Studieneinschluss ($p = 0,009$). Innerhalb der IG war die Abnahme der VO_{2peak} nicht signifikant ($p = 0,693$) (Intragruppenvergleich). Zwischen der IG und der KG konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die VO_{2peak} oder für die VO_2 an der VT1 bezüglich der Veränderung über 12 Monate Intervention beobachtet werden (Vergleich der Differenzen: $p = 0,178$; $p = 0,901$) (vgl. Tabelle 9).

Tab. 9: Veränderung der VO_2 an der VT1 und der VO_{2peak} vom Studieneinschluss zu 12 Monaten

Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit	Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
						Untere	Obere	
VO_2 an der VT1* ml / min / kg RER > 1,05	IG (n = 20)	14,9 ± 4,9	13,9 ± 4,7	0,242	0,18	-2,64	2,99	0,901
	KG (n = 20)	17,4 ± 4,5	16,5 ± 4,9	0,410				
VO_{2peak} * ml / min / kg RER > 1,05	IG (n = 20)	24,2 ± 6,5	23,8 ± 6,8	0,693	-1,90	-4,70	0,90	0,178
	KG (n = 20)	28,2 ± 5,6	25,9 ± 6,8	0,009				

*Mittelwert ± Standardabweichung; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V2 – Visite nach 12 Monaten; KI – Konfidenzintervall; VO_2 – Sauerstoffaufnahme; VT1 – Erste ventilatorische Schwelle; RER – Respiratory Exchange Ratio; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; VO_{2peak} – maximale Sauerstoffaufnahme; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

5.3.2 Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus

Unter den 40 erhobenen Datensätzen zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit waren 26 von bereits an einem Mammakarzinom erkrankten Probandinnen. 14 Probandinnen waren gesunde *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Eine Übersicht zur VO_{2peak} und VO_2 an der VT1, unterteilt nach Erkrankungsstatus, über die jeweiligen Mittelwerte während der 12 Monate liefert Tabelle 10. Weder innerhalb einer Erkrankungsgruppe (Intragruppenvergleich) noch zwischen den Erkrankungsgruppen (Vergleich der Differenzen) zeigten sich bedeutsame Unterschiede bezüglich der Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit während der 12-monatigen Interventionszeit.

Tab. 10: Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus nach 3 und 12 Monaten

Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit	Erkrankungsstatus (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
						Untere	Obere	
VO_2 an der VT1* ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt (n = 26)	16,3 \pm 4,8	16,0 \pm 4,3	0,709	0,52	-1,58	2,62	0,620
	gesund (n = 14)	15,9 \pm 5,0	15,1 \pm 4,7	0,390				
VO_{2peak} * ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt (n = 26)	26,7 \pm 5,8	27,7 \pm 6,0	0,086	1,25	-1,75	4,25	0,393
	gesund (n = 14)	25,2 \pm 7,3	25,0 \pm 6,2	0,974				
Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit	Erkrankungsstatus (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
						Untere	Obere	
VO_2 an der VT1* ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt (n = 26)	16,3 \pm 4,8	15,4 \pm 5,5	0,297	0,29	-2,66	3,24	0,841
	gesund (n = 14)	15,9 \pm 5,0	14,7 \pm 3,9	0,364				
VO_{2peak} * ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt (n = 26)	26,7 \pm 5,8	25,2 \pm 7,2	0,082	-0,29	-3,97	3,40	0,872
	gesund (n = 14)	25,2 \pm 7,3	24,0 \pm 6,1	0,489				

*Mittelwert \pm Standardabweichung; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; VO_2 – Sauerstoffaufnahme; VT1 – Erste ventilatorische Schwelle; RER – Respiratory Exchange Ratio; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; VO_{2peak} – maximale Sauerstoffaufnahme, V2 – Visite nach 12 Monaten

5.3.3 Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus

Bei differenzierter Betrachtung des Erkrankungsstatus in Abhängigkeit von der Studiengruppe bestätigt sich die Tendenz der Verbesserung der VO_2 an der VT1 während der 3 intensiven Monate für die Probandinnen der Interventionsgruppe. Innerhalb der Gruppe der gesunden Teilnehmerinnen verbesserte die IG ihre VO_2 an der VT1 im Vergleich zur KG innerhalb der 3 Monate (Vergleich der Differenzen: $p = 0,040$) (vgl. Tabelle 11).

Tab. 11: Veränderung der VO_{2peak} und der VO_2 an der VT1 vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten in Abhängigkeit von Erkrankungsstatus und Studiengruppe

Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit		Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
							Untere	Obere	
VO_2 an der VT1* ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt	IG (n = 14)	15,1 ± 4,6	15,7 ± 3,7	0,292	0,52	-1,58	2,62	0,620
		KG (n = 12)	17,8 ± 4,5	16,8 ± 4,8	0,260				
	gesund	IG (n = 6)	15,4 ± 7,0	16,0 ± 6,5	0,287	-3,21	-6,24	-0,18	0,040
		KG (n = 8)	16,8 ± 4,1	14,9 ± 2,5	0,128				
VO_{2peak} * ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt	IG (n = 14)	24,3 ± 4,9	26,1 ± 5,1	0,065	-1,77	-4,32	0,78	0,164
		KG (n = 12)	29,1 ± 5,9	29,3 ± 6,7	0,827				
	gesund	IG (n = 6)	23,2 ± 9,7	25,6 ± 8,1	0,291	-4,49	-10,10	1,19	0,086
		KG (n = 8)	26,5 ± 4,9	24,6 ± 5,0	0,180				
Daten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit		Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
							Untere	Obere	
VO_2 an der VT1* ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt	IG (n = 14)	15,1 ± 4,6	14,2 ± 4,9	0,406	0,29	-2,66	3,24	0,841
		KG (n = 12)	17,8 ± 4,5	16,6 ± 4,7	0,249				
	gesund	IG (n = 6)	15,4 ± 7,0	13,7 ± 3,8	0,484	1,58	-4,07	7,24	0,553
		KG (n = 8)	16,8 ± 4,1	14,0 ± 2,2	0,062				
VO_{2peak} * ml / min / kg RER > 1,05	erkrankt	IG (n = 14)	24,3 ± 4,9	23,6 ± 6,5	0,517	-0,46	-3,26	2,33	0,735
		KG (n = 12)	29,1 ± 5,9	27,1 ± 7,7	0,056				
	gesund	IG (n = 6)	23,2 ± 9,7	24,7 ± 7,7	0,633	-4,75	-11,55	2,05	0,154
		KG (n = 8)	26,5 ± 4,9	23,3 ± 5,2	0,087				

*Mittelwert ± Standardabweichung; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; VO_2 – Sauerstoffaufnahme; VT1 – Erste ventilatorische Schwelle; RER – Respiratory Exchange Ratio; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; VO_{2peak} – maximale Sauerstoffaufnahme; V2 – Visite nach 12 Monaten; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

5.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Spiroergometrie

Während der ersten 3 Monate konnten in der IG kardiopulmonale Leistungsverbesserungen sowohl bei der VO_{2peak} als auch bei der VO_2 an der VT1 im Vergleich zur KG gezeigt werden (Vergleich der Differenzen: $p = 0,019$; $p = 0,005$).

Nach 12 Monaten zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen der IG im Vergleich zur KG.

Ohne Berücksichtigung der Studiengruppe konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Sauerstoffaufnahme während des Belastungstests zwischen bereits erkrankten und gesunden Probandinnen im Studienverlauf aufgezeigt werden.

Innerhalb der Gruppe der gesunden Probandinnen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der VO_2 an der VT1 in der IG im Vergleich zur KG nach 3 Monaten (Vergleich der Differenzen: $p = 0,040$).

5.4 Akzelerometermessung zur Erfassung des körperlichen Aktivitätslevels

Von 37 der 54 Probandinnen konnten vollständige Datensätze der Akzelerometermessung zur Erfassung des körperlichen Aktivitätslevels (PAL) zu allen 3 Messzeitpunkten ausgewertet werden. Die Gründe für die fehlenden Daten sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tab. 12: Gründe für den Datenverlust der Akzelerometermessung

Grund für den Datenverlust	Anzahl
Technische Probleme	9 (16 %)
Logistische Probleme / Geräteverlust	6 (11 %)
Gesundheitliche/persönliche Gründe	2 (4 %)
Gesamt	17 (31 %)

Unter den häufigsten Gründen für Datenverlust aufgrund von technischen Problemen waren Fehler beim Auslesen des Aipermons, ein Datenverlust durch unsachgemäße Handhabung und zu lange Aufbewahrung ohne erneutes Aufladen des Gerätes.

Bei den logistischen Problemen kam es in zwei Fällen zu einem Versäumnis der fristgerechten Zusendung des Aipermons. Zweimal ging das Gerät verloren und zweimal ist es laut Aussage der Probandinnen nicht angekommen.

Als gesundheitlicher Grund wurde einmal eine Knochenfraktur genannt, eine weitere Probandin führte die Gründe des Nichttragens nicht näher aus.

Aktivitätsklassen

Um die körperliche Aktivität mittels PAL-Wert zu klassifizieren, wurde diese je nach Aktivitätsniveau in verschiedene Kategorien eingeteilt.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Verteilung der PAL-Kategorien für alle Studienteilnehmerinnen zum Studieneinschluss und nach 12 Monaten wieder.

Tab. 13: Verteilung des PAL nach Kategorien und im Vergleich vom Studieneinschluss zu 12 Monaten

PAL-Faktor	Teilnehmerinnen (n) zum Studieneinschluss (SE)	Teilnehmerinnen (n) zur Visite nach 12 Monaten (V2)
< 0,95	0	0
0,95–1,20	2	0
1,21–1,50	18	13
1,51–1,70	10	13
1,71–1,99	5	8
2,0–2,40	2	3
> 2,41	0	0

PAL – Physical Activity Level; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V2 – Visite nach 12 Monaten

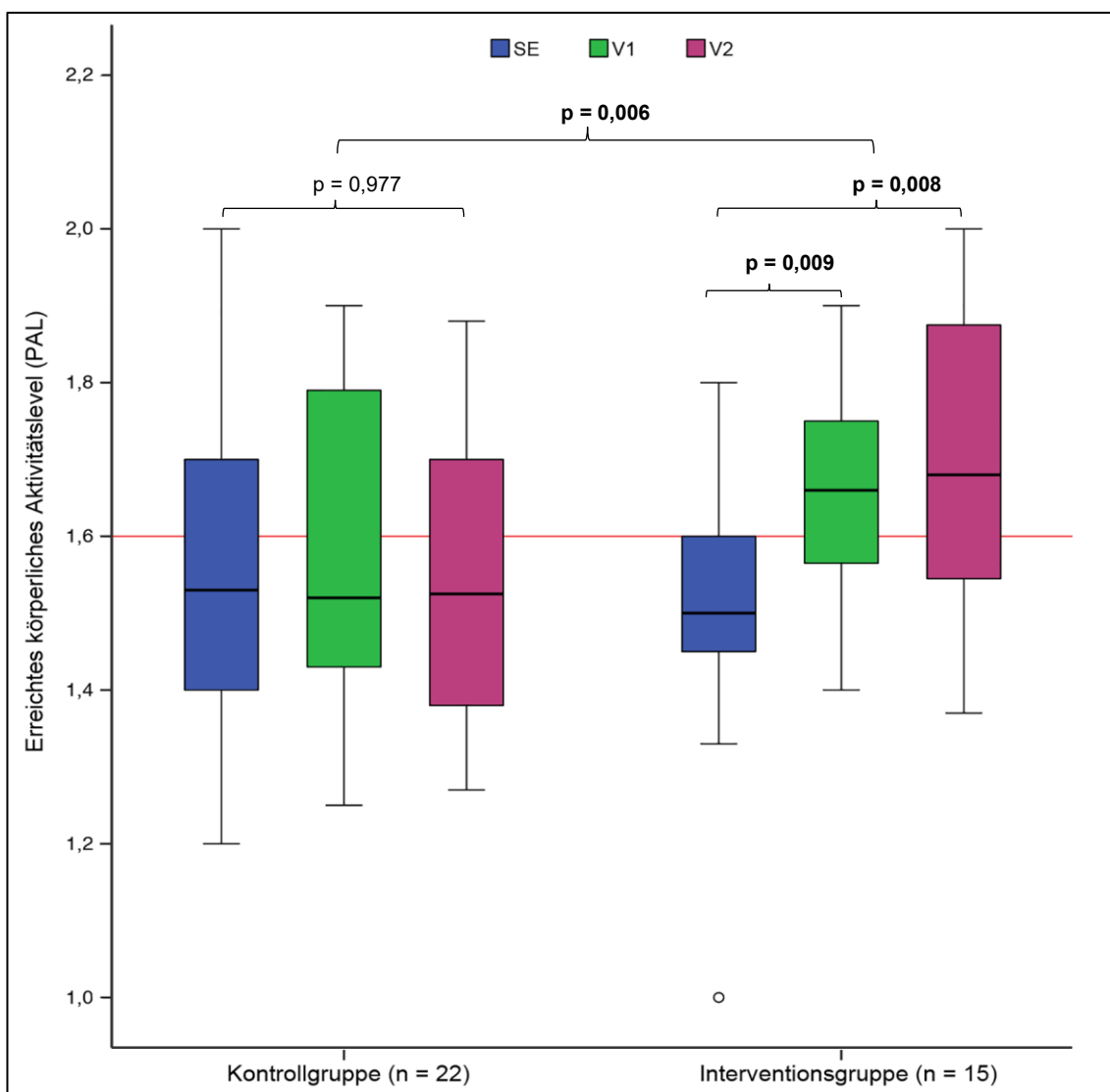
Der Minimalwert von 1,0 ergibt sich daraus, dass die Probandin das Gerät nur 3 Tage in Folge und anschließend sehr unregelmäßig getragen hat. Der zweitniedrigste Wert war 1,2.

5.4.1 Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels bei Interventions- und Kontrollgruppe

Zum Studienbeginn waren die Studiengruppen auf einem ähnlichen Aktivitätsniveau. Die IG verbesserte sich im Intragruppenvergleich sowohl nach 3 ($p = 0,009$) als auch 12 Monaten ($p = 0,008$) signifikant im Vergleich zum PAL-Ausgangswert (vgl. Tabelle 13). Der PAL der KG hingegen blieb nach 3 sowie nach 12 Monaten nahezu konstant zum Ausgangswert, wie Abbildung 10 veranschaulicht.

Der Vergleich zwischen den Studiengruppen zeigte eine signifikante Zunahme des Aktivitätslevels bei den Teilnehmerinnen der IG im Vergleich zur KG über den Zeitraum von 12 Monaten (Vergleich der Differenzen: $p = 0,006$) (vgl. Tabelle 14).

Abb. 10: Veränderung des PAL über 12 Monate



Median (Spannweite); SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; V2 – Visite nach 12 Monaten; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; rote Linie: Empfohlenes Aktivitätslevel; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

Tab. 14: Veränderung im PAL vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe

Daten zur körperlichen Aktivität	Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
						Untere	Obere	
Physical Activity Level (PAL)*	IG (n = 15)	1,51 ± 0,20	1,65 ± 0,15	0,009	-0,11	-0,23	0,02	0,099
	KG (n = 22)	1,55 ± 0,23	1,58 ± 0,21	0,435				
Daten zur körperlichen Aktivität	Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
						Untere	Obere	
Physical Activity Level (PAL)*	IG (n = 15)	1,51 ± 0,20	1,71 ± 0,21	0,008	-0,19	-0,32	-0,06	0,006
	KG (n = 22)	1,55 ± 0,23	1,55 ± 0,20	0,977				

*Mittelwert ± Standardabweichung; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; PAL – Physical Activity Level; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; V2 – Visite nach 12 Monaten; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

5.4.2 Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus

Von den 37 gültigen Datensätzen bei der Auswertung des PAL stammten 24 von bereits erkrankten und 13 von gesunden Probandinnen.

Die Gruppe der bereits erkrankten Probandinnen verbesserte sich vom Studieneinschluss zur Visite 1 (V1) nach 3 Monaten von einem PAL von 1,53 auf 1,62 ($p = 0,033$) (Intragruppenvergleich). Im Vergleich zu den gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (Intergruppenvergleich) gab es keinen Unterschied im Studienverlauf nach 3 und nach 12 Monaten (Vergleich der Differenzen: $p = 0,522$; $p = 0,317$) (vgl. Tabelle 15).

Tab. 15: Veränderung im PAL vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Erkrankungsstatus

Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
						Untere	Obere	
Physical Activity Level (PAL)*	erkrankt (n = 24)	1,53 \pm 0,23	1,62 \pm 0,18	0,033	0,44	-0,09	0,18	0,522
	gesund (n = 13)	1,54 \pm 0,21	1,59 \pm 0,21	0,377				
Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
						Untere	Obere	
Physical Activity Level (PAL)*	erkrankt (n = 24)	1,53 \pm 0,22	1,63 \pm 0,22	0,068	0,06	-0,06	0,17	0,317
	gesund (n = 13)	1,54 \pm 0,21	1,58 \pm 0,19	0,162				

*Mittelwert \pm Standardabweichung; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; PAL – Physical Activity Level; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; V2 – Visite nach 12 Monaten; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

5.4.3 Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels bei Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus

Innerhalb der IG (Intragruppenvergleich) zeigte sich nach 12 Monaten eine signifikante Verbesserung ($p = 0,026$) des PAL von bereits erkrankten Probandinnen ($n = 10$). Im Intergruppenvergleich zwischen IG und KG war die Differenz dieser Verbesserung bei den erkrankten Probandinnen signifikant unterschiedlich (Vergleich der Differenzen: $p = 0,033$) (vgl. Tabelle 16).

Tab. 16: Veränderung im PAL vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe und Erkrankungsstatus

Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus	Studiengruppe (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
							Untere	Obere	
Physical Activity Level (PAL)*	erkrankt	IG (n = 10)	1,48 ± 0,22	1,61 ± 0,14	0,065	-0,07	-0,24	0,10	0,405
		KG (n = 14)	1,57 ± 0,23	1,63 ± 0,22	0,259				
	gesund	IG (n = 5)	1,57 ± 0,14	1,73 ± 0,15	0,080	-0,17	-0,40	0,05	0,110
		KG (n = 8)	1,53 ± 0,25	1,51 ± 0,20	0,788				
Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus	Studiengruppe (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
							Untere	Obere	
Physical Activity Level (PAL)*	erkrankt	IG (n = 10)	1,48 ± 0,22	1,71 ± 0,23	0,026	-0,24	-0,45	-0,02	0,033
		KG (n = 14)	1,57 ± 0,23	1,56 ± 0,21	0,988				
	gesund	IG (n = 5)	1,57 ± 0,14	1,67 ± 0,15	0,082	-0,09	-0,20	0,02	0,088
		KG (n = 8)	1,53 ± 0,25	1,53 ± 0,20	0,901				

*Mittelwert ± Standardabweichung; PAL – Physical Activity Level; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; V2 – Visite nach 12 Monaten; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

5.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zum körperlichen Aktivitätslevel

Der Vergleich zwischen den Studiengruppen zeigte für den 3-monatigen Zeitraum keine signifikanten Interventionseffekte. Nach 12 Monaten hingegen konnten eine signifikante Verbesserung der IG im Vergleich zur KG festgestellt werden (Vergleich der Differenzen: $p = 0,006$).

Ohne Berücksichtigung der Studiengruppe konnten keine signifikanten Unterschiede im PAL zwischen den gesunden und erkrankten Probandinnen beschrieben werden.

Innerhalb der Gruppe der erkrankten Probandinnen zeigten sich signifikante Verbesserungen des PAL in der IG im Vergleich zur KG nach 12 Monaten (Vergleich der Differenzen: $p = 0,033$).

5.5 Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität

Nach Ausschluss 9 unvollständiger Datensätze konnten 45 vollständige Datensätze in die Auswertung des International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) eingehen. Es wurde dabei der IPAQ Gesamt – welcher alle Aspekte des Fragebogens umfasst – sowie ausschließlich Teil 4 zur Erfassung der Freizeitaktivität isoliert betrachtet. Dieses Vorgehen ermöglichte eine detailliertere Darstellung über Veränderungen im Freizeitverhalten der Probandinnen, auf welches die Intervention ausgerichtet war.

5.5.1 Veränderung der körperlichen Aktivität bei Interventions- und Kontrollgruppe

Die körperliche Aktivität der Studienteilnehmerinnen wurde neben der Akzelerometermessung auch mittels eines Aktivitätsfragebogens bei Studieneinschluss, nach 3 und nach 12 Monaten erhoben und in MET-min erfasst. Es zeigt sich über den Studienzeitraum von 12 Monaten hinweg eine deutliche Abnahme der angegebenen MET-min sowohl innerhalb der IG ($p = 0,018$) (Intragruppenvergleich) als auch im Vergleich zur KG (Vergleich der Differenzen: $p = 0,019$) (vgl. Tabelle 17).

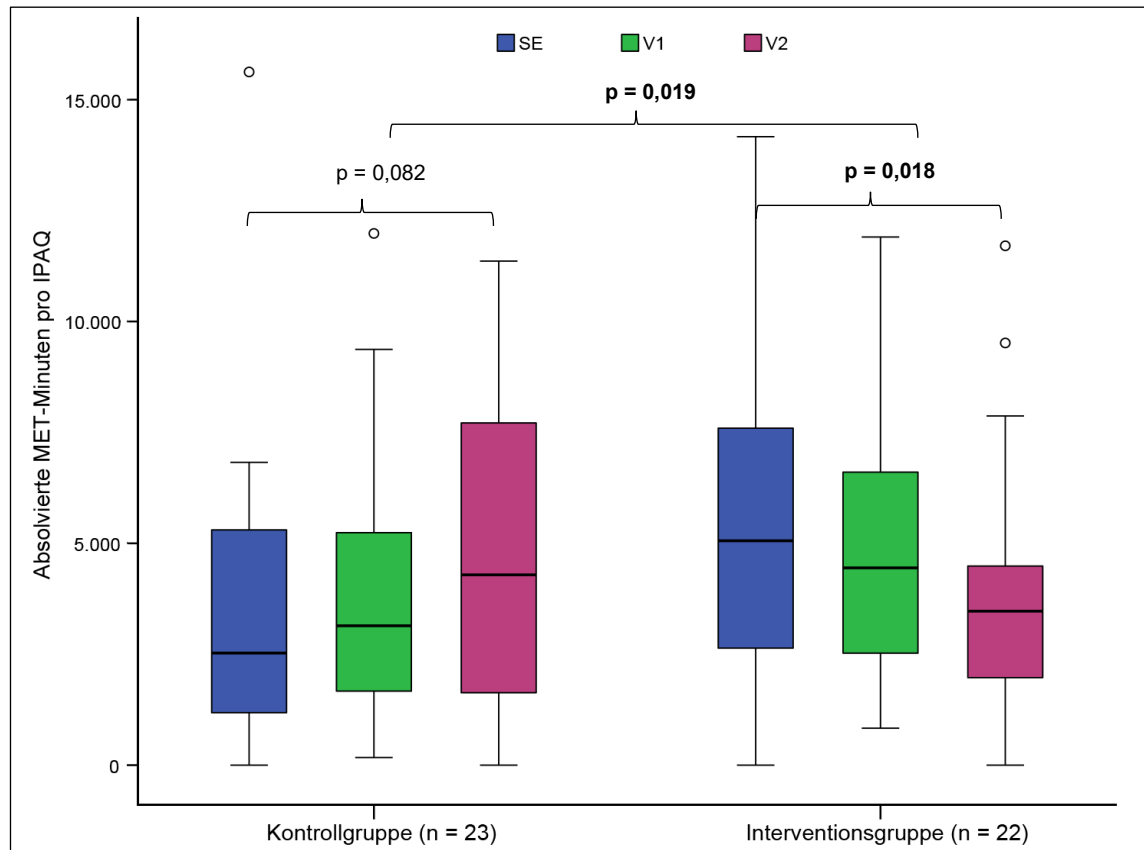
Tab. 17: Veränderung der MET-Minuten gemäß IPAQ vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe

Daten zur körperlichen Aktivität	Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
						Untere	Obere	
IPAQ (Gesamt)* MET-min / Woche	IG (n = 22)	6079 \pm 3388	5517 \pm 3101	0,421	1416	-1094	3926	0,262
	KG (n = 23)	3833 \pm 3217	4687 \pm 7619	0,414				
IPAQ (Freizeitaktivität)* MET-min / Woche	IG (n = 22)	1360 \pm 1180	1876 \pm 1537	0,062	-601	-1328	125	0,102
	KG (n = 23)	1507 \pm 1242	1421 \pm 1391	0,734				
Daten zur körperlichen Aktivität	Studien- gruppe (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
						Untere	Obere	
IPAQ (Gesamt)* MET-min / Woche	IG (n = 22)	6079 \pm 3388	4173 \pm 2777	0,018	6279	1117	11424	0,019
	KG (n = 23)	3833 \pm 3217	8197 \pm 13576	0,082				
IPAQ (Freizeitaktivität)* MET-min / Woche	IG (n = 22)	1360 \pm 1180	1350 \pm 1031	0,966	754	-570	2079	0,253
	KG (n = 23)	1507 \pm 1242	2252 \pm 2949	0,231				

*Mittelwert \pm Standardabweichung; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; MET – Metabolic Equivalent of Task; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; V2 – Visite nach 12 Monaten; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

Abbildung 11 verdeutlicht die unterschiedliche Entwicklung der subjektiven Aktivitätseinschätzung zwischen der IG und der KG im IPAQ.

Abb. 11: Veränderung der MET-Minuten gemäß IPAQ über 12 Monate



Median (Spannweite); SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; V2 – Visite nach 12 Monaten; MET – Metabolic Equivalent of Task; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

Veränderung der MET-Minuten in der Freizeit laut IPAQ

Bei der differenzierten Betrachtung der körperlichen Aktivität in der Freizeit zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der IG und der KG im Studienverlauf.

5.5.2 Veränderung der körperlichen Aktivität in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus

Es ergaben sich keine bedeutenden Unterschiede in den Ergebnissen des Aktivitätsfragebogens beim Vergleich von bereits erkrankten und gesunden Studienteilnehmerinnen über die 12-monatige Interventionszeit hinweg (vgl. Tabelle 18).

Tab. 18: Veränderung der MET-min gemäß IPAQ vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Erkrankungsstatus

Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1/SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1/SE
						Untere	Obere	
IPAQ (Gesamt)* MET-min / Woche	erkrankt (n = 28)	5362 \pm 3995	5864 \pm 7049	0,608	902	-1710	3514	0,490
	gesund (n = 17)	4222 \pm 2251	3823 \pm 2514	0,383				
IPAQ (Freizeitaktivität)* MET-min / Woche	erkrankt (n = 28)	1691 \pm 1276	1780 \pm 1541	0,720	-318	-1085	450	0,408
	gesund (n = 17)	1014 \pm 958	1420 \pm 1348	0,159				
Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2/SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2/SE
						Untere	Obere	
IPAQ (Gesamt)* MET-min / Woche	erkrankt (n = 28)	5362 \pm 3995	6718 \pm 10406	0,431	152	-5521	5827	0,957
	gesund (n = 17)	4222 \pm 2251	5426 \pm 9545	0,606				
IPAQ (Freizeitaktivität)* MET-min / Woche	erkrankt (n = 28)	1691 \pm 1276	1687 \pm 1558	0,988	-1007	-2579	565	0,141
	gesund (n = 17)	1014 \pm 958	2016 \pm 3124	0,166				

*Mittelwert \pm Standardabweichung; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; MET – Metabolic Equivalent of Task; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; V2 – Visite nach 12 Monaten

5.5.3 Veränderung der körperlichen Aktivität bei Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus

Die differenzierte Betrachtung der Studiengruppen in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus verdeutlicht, dass der signifikante Abfall der MET-min ($p = 0,025$) innerhalb der IG (Intragruppenvergleich) von SE zu V2 vor allem durch den Rückgang der Angaben zur körperlichen Aktivität bei den gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ($n = 8$) zu verzeichnen ist (vgl. Tabelle 19).

Tab. 19: Veränderung der MET-Minuten gemäß IPAQ vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe und Erkrankungsstatus

Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus	Studiengruppe (n)	SE (0 Monate)	V1 (3 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V1 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V1 / SE
							Untere	Obere	
IPAQ (Gesamt)* MET-min / Woche	erkrankt	IG (n = 14)	6497 \pm 3953	5842 \pm 3267	0,512	2316	-1633	6265	0,239
		KG (n = 14)	4226 \pm 3840	5887 \pm 9619	0,335				
	gesund	IG (n = 8)	5348 \pm 2114	4949 \pm 2904	0,668	-1056	-1967	1965	0,999
		KG (n = 9)	3221 \pm 1956	2822 \pm 1693	0,304				
Daten zur körperlichen Aktivität	Erkrankungsstatus	Studiengruppe (n)	SE (0 Monate)	V2 (12 Monate)	Innerhalb der Gruppen p-Wert Δ V2 / SE	Mittlere Differenz	95 % KI der Differenzen		Zwischen den Gruppen p-Wert Δ V2 / SE
							Untere	Obere	
IPAQ (Gesamt)* MET-min / Woche	erkrankt	IG (n = 14)	6497 \pm 3953	4743 \pm 3261	0,137	6222	-437	12880	0,066
		KG (n = 14)	4226 \pm 3840	8694 \pm 14348	0,166				
	gesund	IG (n = 8)	5348 \pm 2114	3176 \pm 1270	0,025	6376	-3069	15821	0,171
		KG (n = 9)	3221 \pm 1956	7426 \pm 13086	0,336				

*Mittelwert \pm Standardabweichung; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; SE – Studieneinschluss; V1 – Visite nach 3 Monaten; KI – Konfidenzintervall; MET – Metabolic Equivalent of Task; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; V2 – Visite nach 12 Monaten; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

5.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zum IPAQ

Die Ergebnisse des Fragebogens zur Erfassung der körperlichen Aktivität zeigen im Studienverlauf deutliche Unterschiede von der IG gegenüber der KG.

Innerhalb der IG zeigte sich ein signifikanter Rückgang in den Angaben zur körperlichen Aktivität im Verlauf von 12 Monaten ($p = 0,018$). Die differenzierte Betrachtung zeigte, dass diese Abnahme innerhalb der IG auf den signifikanten Abfall ($p = 0,025$) der Angaben zur körperlichen Aktivität bei den gesunden Probandinnen ($n = 8$) innerhalb dieser Gruppe zurückzuführen ist.

Die KG hingegen konnte sich innerhalb der 12 Monate steigern, so dass ein signifikanter Unterschied in der Differenz zwischen den Studiengruppen im Verlauf von 12 Monaten bestand (Vergleich der Differenzen: $p = 0,019$).

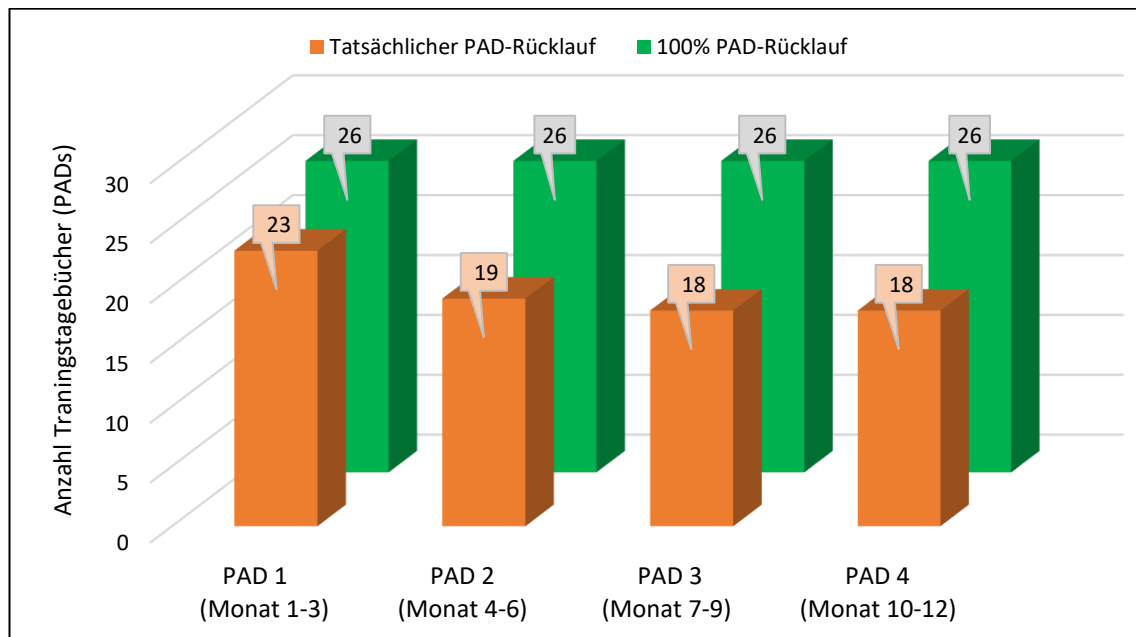
Bezüglich der Aktivität in der Freizeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen im Studienverlauf.

Es konnten keine Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Probandinnen bezüglich der angegebenen MET-Minuten während der 12-monatigen Interventionszeit gemessen werden.

5.6 Dokumentation des Trainings gemäß Trainingstagebüchern

Die Trainingstagebücher (PADs⁴⁵) wurden nur innerhalb der IG während des gesamten Interventionszeitraumes geführt. Alle 12 Wochen wurden die PADs geprüft und in den Studienunterlagen dokumentiert, die MET-h bestimmt und an die Probandin zurückgemeldet sowie neue PADs ausgegeben. Die Rücklaufquote der Trainingstagebücher verringerte sich während der 12-monatigen Interventionszeit (vgl. Abbildung 12).

Abb. 12: Rücklauf der Trainingstagebücher über 12 Monate



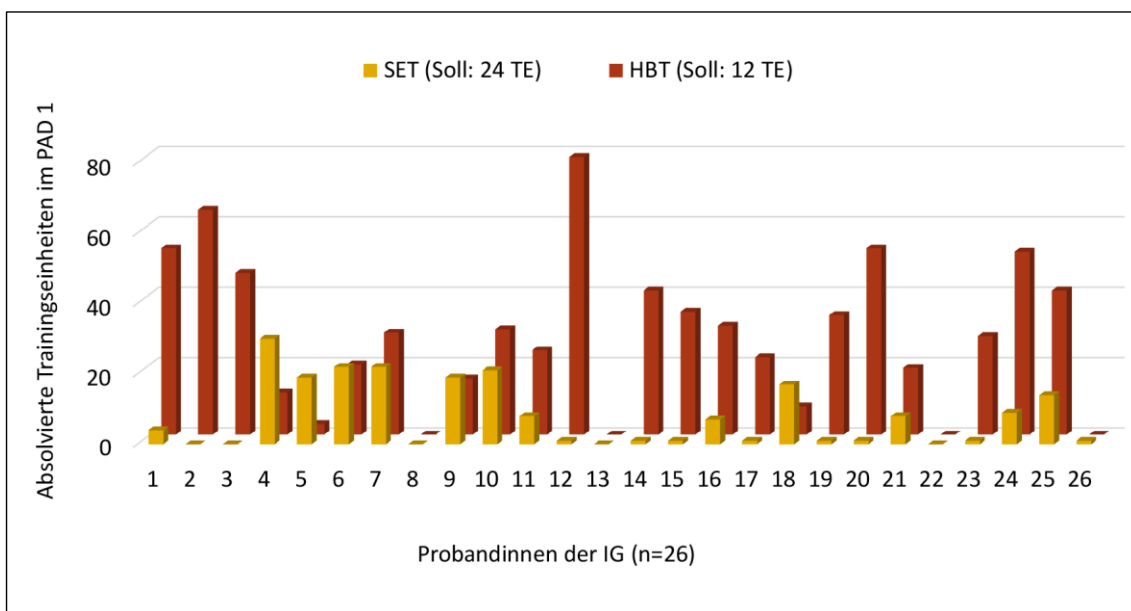
PAD – Physical Activity Diary

5.6.1 Supervidiertes und eigenständiges Training über 12 Monate

Innerhalb der ersten 3 Monate sollten die Teilnehmerinnen 2 supervidierte Trainings (SETs) pro Woche durchführen (insgesamt 24 TE). Einmal pro Woche sollte ein heim-basiertes Training (HBT) erfolgen (insgesamt 12 TE). Abbildung 12 verdeutlicht, dass bereits innerhalb der ersten 3 Monate der Intervention das HBT deutlich häufiger genutzt wurde als das angebotene SET.

⁴⁵ PAD – engl.: 'Physical Activity Diary'

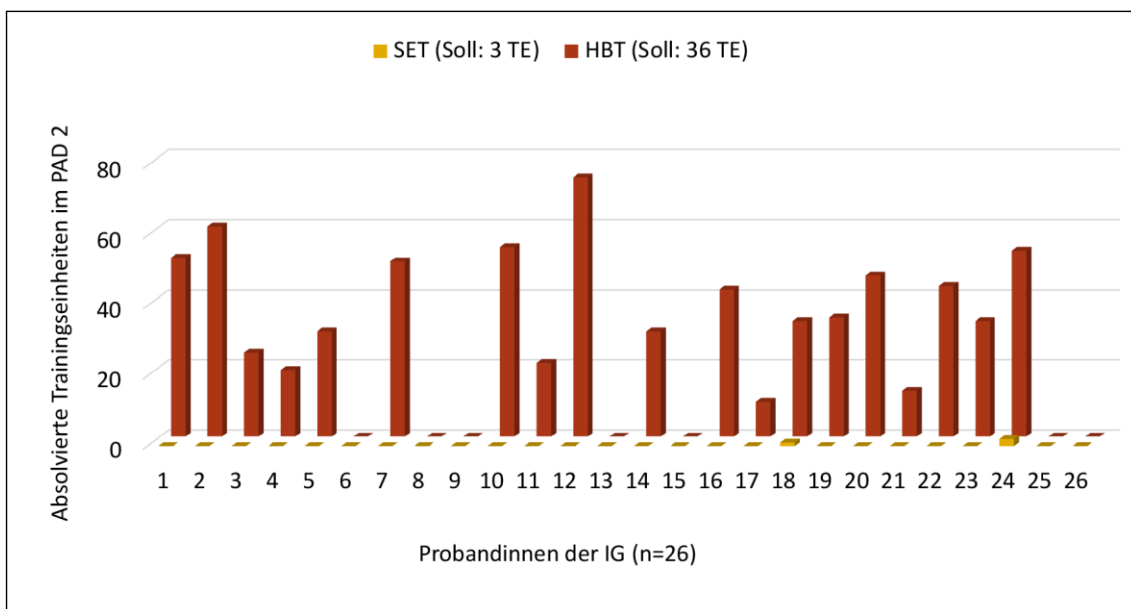
Abb. 13: Verhältnis von SET und HBT in den ersten 3 Interventionsmonaten



SET – Supervised Exercise Training; HBT – Home-based Training; PAD – Physical Activity Diary; IG – Interventionsgruppe; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen

In den folgenden PADs (2–4) war 1 SET / Monat (3 SETs / PAD) vorgegeben. Die übrigen Trainingseinheiten (36 TE) waren als HBTs vorgesehen. Abbildung 14 verdeutlicht die überwiegende Nutzung des HBTs exemplarisch anhand des PAD 2.

Abb. 14: Verhältnis von SET und HBT in den Monaten 4–6



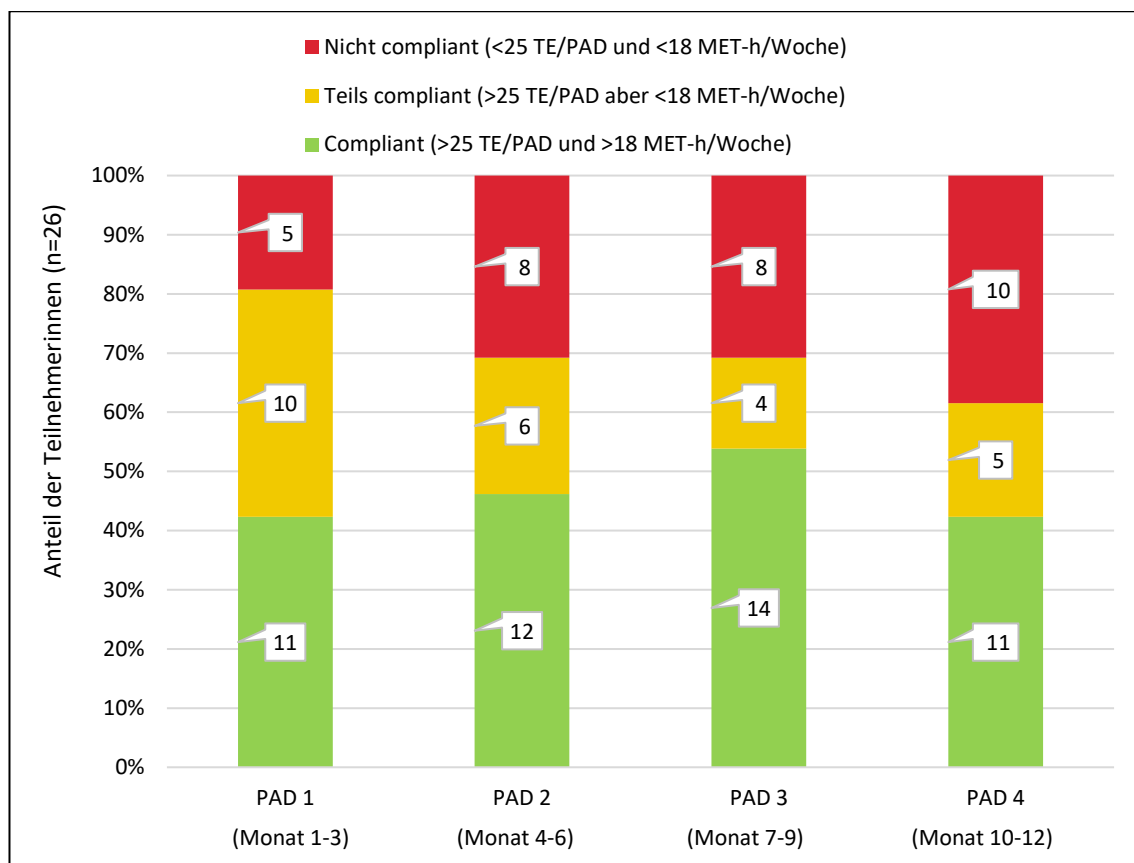
SET – Supervised Exercise Training; HBT – Home-based Training; PAD – Physical Activity Diary; IG – Interventionsgruppe; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen

5.6.2 Adhärenz zur Trainingsintervention

78 % der Teilnehmerinnen in der IG (n = 26) beendeten die 12 Monate der Pilotstudie und gingen in die Auswertung der Trainingstagebücher ein.

Nach den ersten 3 Monaten erreichten 21 von 26 Probandinnen über ≥ 25 TE. Davon setzten 11 Probandinnen die für die Machbarkeit der Studie geforderten ≥ 18 MET-h/Woche um (vgl. Abbildung 15).

Abb. 15: Adhärenz zu den Trainingsvorgaben über 12 Monate



TE – Trainingseinheiten; PAD – Physical Activity Diary; MET-h – Metabolic Equivalent of Task-hour; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; compliant – engl.: ‚konform zum Studienprotokoll‘

Über die 12 Monate konnten 42 % (n = 11) der Probandinnen in der IG den geforderten Trainingsumfang (≥ 25 TE / PAD) und gleichzeitig auch den geforderten Energieumsatz (≥ 18 MET-h / Woche) kontinuierlich absolvieren.

Die Anzahl der Probandinnen, die innerhalb der ersten 3 Monate den Trainingsvorgaben nicht folgen konnte oder keine Angaben zum Training machten, verdoppelte sich im Verlauf der 12 Monate von 5 auf 10 Teilnehmerinnen.

Adhärenz zur Trainingsintervention nach Erkrankungsstatus

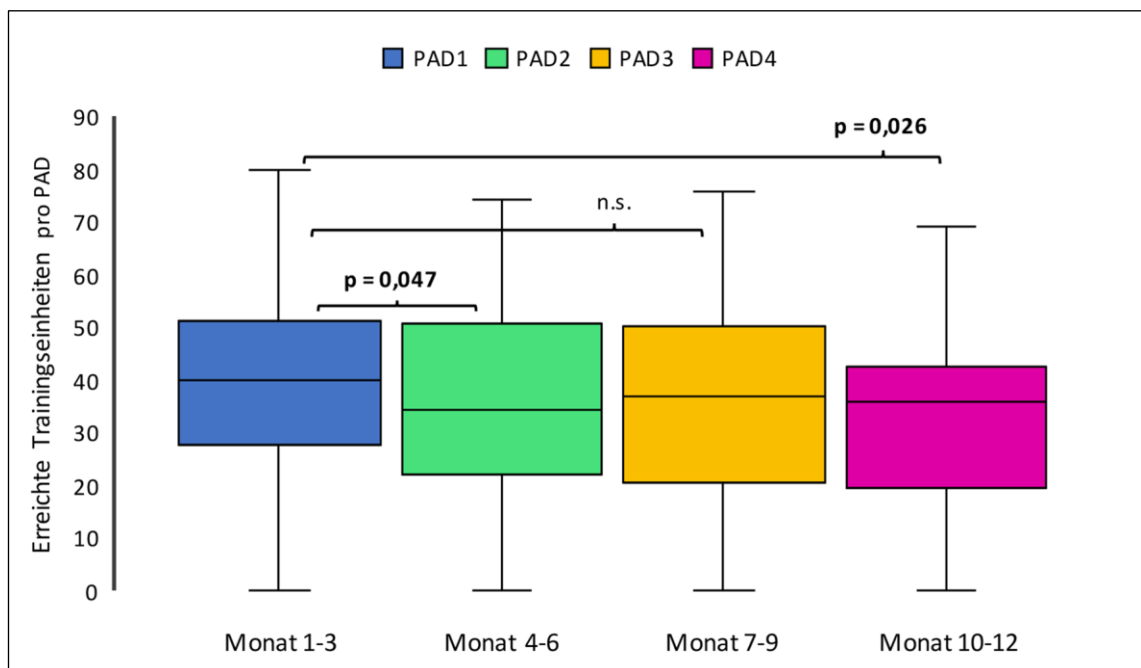
Unterteilt nach Erkrankungsstatus erreichten innerhalb der ersten 3 Monate 87 % (n = 7) der gesunden und 78 % (n = 14) der bereits erkrankten Teilnehmerinnen der IG die geforderten ≥ 25 TE / PAD.

Nach 12 Monaten erreichten 75 % (n = 6) der gesunden und 55 % (n = 10) der bereits erkrankten Teilnehmerinnen die geforderten ≥ 25 TE / PAD.

5.6.3 Übersicht über die absolvierten Trainingseinheiten

Die Anzahl der durchschnittlich angegebenen TE / PAD verringerte sich nach 3 Monaten ($p = 0,047$) sowie im Verlauf der 12-monatigen Interventionszeit ($p = 0,026$) signifikant (vgl. Abbildung 16).

Abb. 16: Durchschnittlich erreichte Trainingseinheiten während der 12 Monate

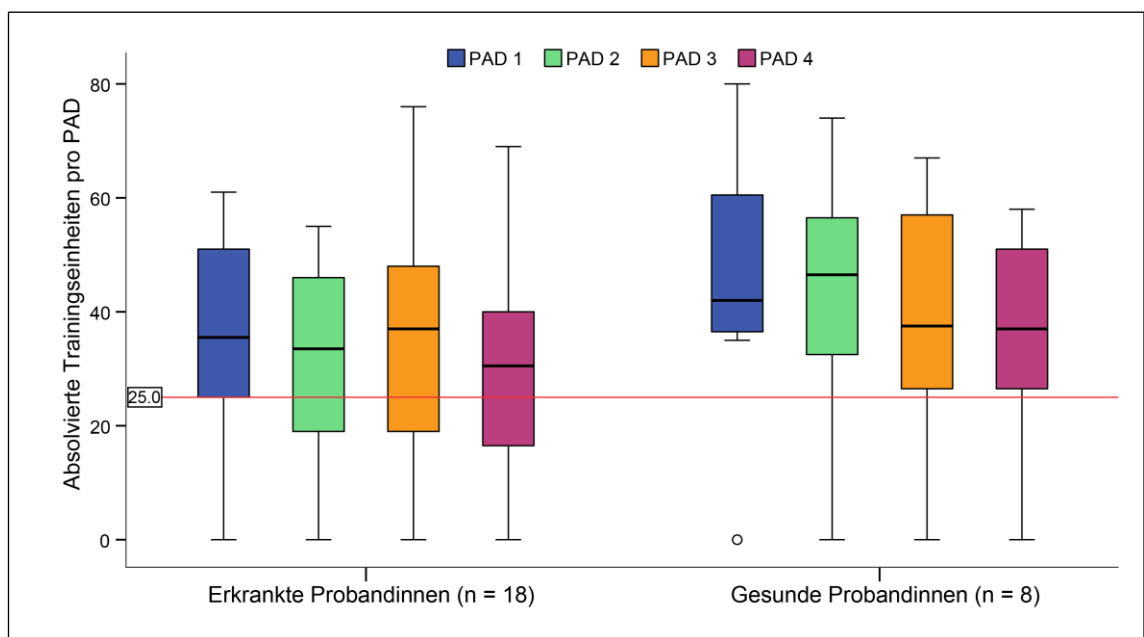


Median (Spannweite); PAD – Physical Activity Diary; n. s. – nicht signifikant; **fette Hervorhebung**: signifikanter Wert

Veränderung der Anzahl der Trainingseinheiten pro PAD nach Erkrankungsstatus

Im Vergleich von gesunden ($n = 8$) und erkrankten ($n = 18$) Probandinnen zeigte sich, dass bereits erkrankte Probandinnen innerhalb der 12-monatigen Interventionszeit durchschnittlich weniger Trainingseinheiten pro PAD erreichten als die gesunden Probandinnen (vgl. Abbildung 17). Die Anzahl der Trainingseinheiten pro PAD veränderte sich weder innerhalb noch zwischen den Gruppen der Erkrankten/Gesunden im Verlauf signifikant ($p > 0,05$). Damit waren die beiden Gruppen im Studienverlauf bezüglich der Anzahl der durchgeführten Trainingseinheiten vergleichbar.

Abb. 17: Veränderung der Trainingseinheiten nach Erkrankungsstatus

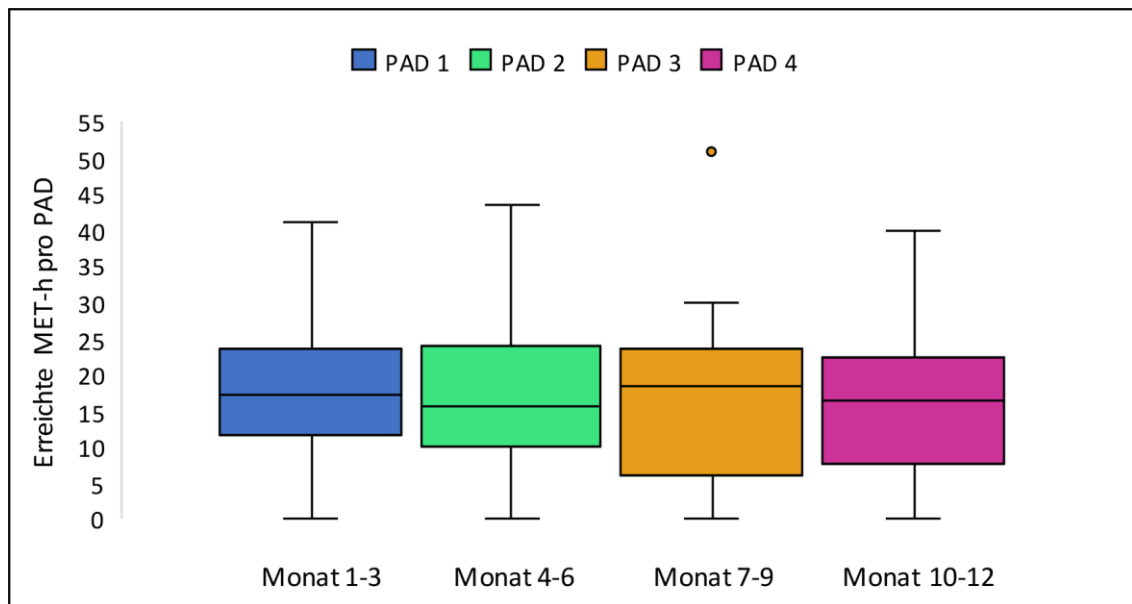


Median (Spannweite); PAD – Physical Activity Diary; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen

5.6.4 Übersicht zum absolvierten Energieumsatz pro Stunde (MET-h)

Alle Probandinnen, welche die 18 MET-h/Woche erreichten, erfüllten ebenfalls die Vorgabe von ≥ 25 TE/PAD. 11 von 26 Probandinnen erreichten die 18 MET-h/Woche innerhalb der ersten 3 Monate. Während der 12-monatigen Interventionszeit variierten die durchschnittlich erreichten MET-h/Woche bei den Probandinnen nur geringfügig und nicht signifikant. 11 Probandinnen konnten konstant über die 12 Monate hinweg ≥ 18 MET-h/Woche umsetzen (vgl. Abbildung 18).

Abb. 18: Durchschnittlich erreichte MET-h / Woche während der 12 Monate

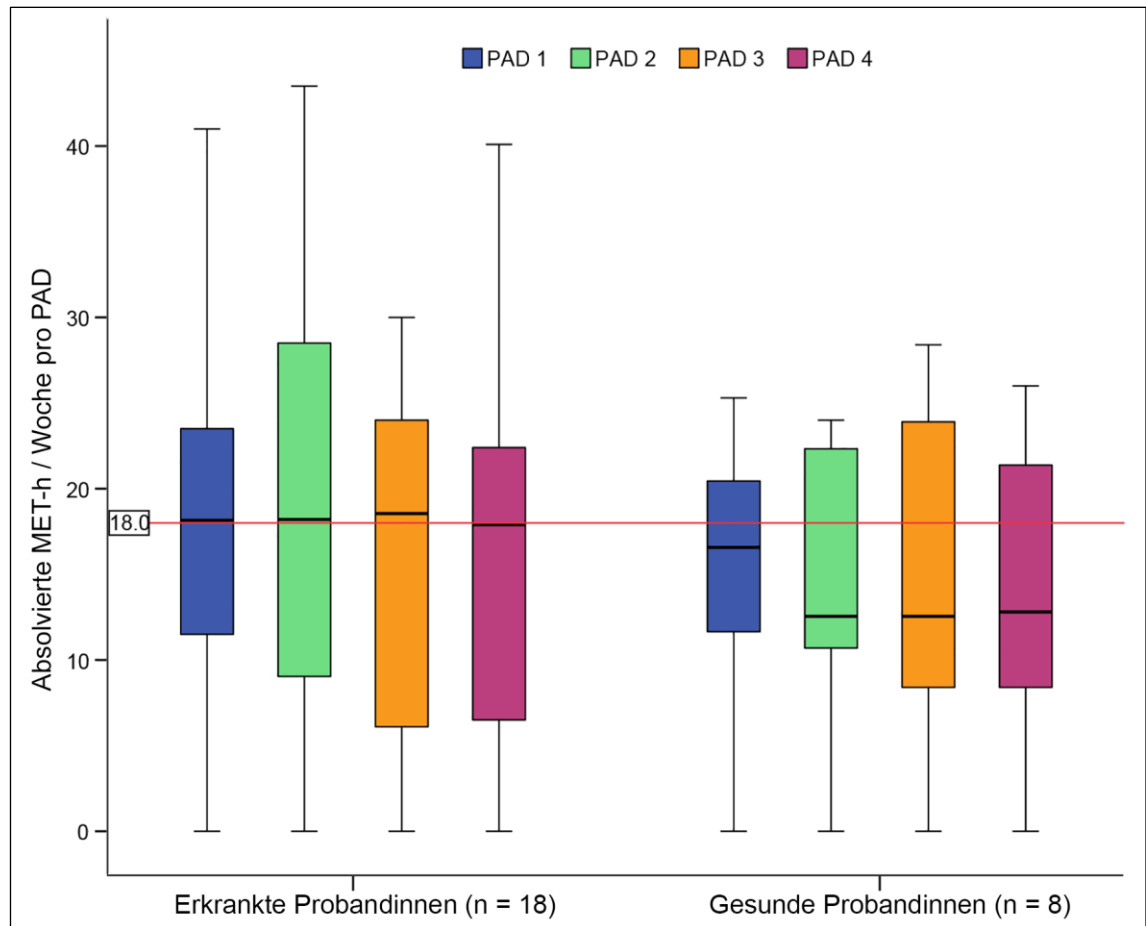


Median (Spannweite); MET-h – Metabolic Equivalent of Task-hour; PAD – Physical Activity Diary

Veränderung der MET-h nach Erkrankungsstatus

Im Vergleich von gesunden und erkrankten Probandinnen zeigte sich, dass bereits erkrankte Probandinnen durchschnittlich mehr MET-h /Woche innerhalb der 12-monatigen Interventionszeit erreichten als die gesunden Probandinnen (vgl. Abbildung 19). Die Unterschiede in den erreichten MET-h waren weder innerhalb noch zwischen den Gruppen im Verlauf signifikant ($p > 0,05$).

Abb. 19: Veränderung der durchschnittlich erreichten MET-h nach Erkrankungsstatus



Median (Spannweite); PAD – Physical Activity Diary; MET-h – Metabolic Equivalent of Task-hour; n – Anzahl der Merkmalsausprägungen

5.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Trainingstagebüchern

Nach den ersten 3 Monaten erreichten 21 von 26 Probandinnen der IG (81 %) über ≥ 25 TE/PAD und 11 von 26 Probandinnen (42 %) setzten dabei die geforderten 18 MET-h/Woche um. Über die 12 Monate konnten 16 Probandinnen (61 %) die geforderten Trainingseinheiten und 11 Probandinnen (42 %) die MET-h/Woche kontinuierlich umsetzen. Während eine leichte Abnahme bei den Trainingseinheiten zu verzeichnen war, blieben die absolvierten MET-h über die 12 Monate nahezu konstant. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Probandinnen.

6 Diskussion

Für die vorliegende Arbeit wurden erkrankte und gesunde *BRCA1/2*-Mutations-trägerinnen im Hinblick auf ihre kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und das Bewegungsverhalten im Rahmen der LIBRE-1-Pilotstudie untersucht. Als Messmethoden wurden Spiroergometrie, Akzelerometermessung, Fragebogenerhebung und Trainings-tagebücher zu 3 Messzeitpunkten eingesetzt. Sowohl Unterschiede im Verlauf der Studie zwischen IG und KG sowie zwischen Probandinnen mit unterschiedlichem Er-krankungsstatus waren dabei von Interesse. Im folgenden Kapitel werden die Ergeb-nisse auf Basis der aktuellen Studienlage eingeordnet, diskutiert und miteinander ver-glichen.

6.1 Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im Studienverlauf

Nach aktuellem Forschungsstand profitieren TumorpatientInnen von einem körperlichen Training bezüglich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (VO_{2peak}) (Scott et al., 2018). Bei sporadischem Mammakarzinom stellt die VO_{2peak} einen vom Alter unabhängigen Prädiktor für die tumorspezifische Mortalität dar (Peel et al., 2009). In einer weiteren Studie ging insbesondere bei bereits metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen ($n = 52$) eine geringere VO_{2peak} mit einer höheren Gesamtsterblichkeit einher (Jones et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von gesunden und erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen im Rahmen einer ran-domisierten kontrollierten Interventionsstudie systematisch erhoben und ausgewertet. Die LIBRE-1-Kohorte (mittleres Alter = $43,0 \pm 10,8$ Jahre) liegt zum Studieneinschluss mit einer VO_{2peak} von $25,9 (\pm 6,8)$ ml / min / kg zwischen gesunden und bereits an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen. In einer großen Querschnittstudie betrug die durchschnittliche VO_{2peak} bei normalgewichtigen, gesunden Frauen ($n = 3\ 628$) im Alter von $46,1 (\pm 6,87)$ Jahren $28,9 (\pm 6,66)$ ml / min / kg (Rapp, Scharhag, Wagenpfeil, & Scholl, 2018). Am Mammakarzinom erkrankte Frauen, die bereits eine Chemotherapie erhalten oder unmittelbar abgeschlossen haben, weisen eine deutlich geringere VO_{2peak} von 15–20 ml / min / kg auf (Scharhag-Rosenberger & Schommer, 2013). Weitere Studien geben eine im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen 20–30 % geringere VO_{2peak} für Frauen mit einem Mammakarzinom an (Jones et al., 2012; O'Donnell et al., 2016).

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass die Teilnahme an einer Trainings-aufklärung und an einer 12-monatigen strukturierten Trainingsintervention zu einer Ver-besserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (VO_{2peak} , VO_2 an der VT1) bei

BRCA1/2-Mutationsträgerinnen führt, konnte bestätigt werden. Teilnehmerinnen der IG verbesserten die VO_{2peak} und die VO_2 an der VT1 im Vergleich zur KG über den Verlauf von 3 Monaten signifikant. Eine Verbesserung der VO_{2peak} um 2 ml/min/kg und der VO_2 an der VT1 um 1 ml/min/kg nach 3 Monaten Trainingsintervention ist ein Resultat, das mit einem ähnlichen RCT mit sporadischen Mammakarzinom-Patientinnen vergleichbar ist (Cornette et al., 2016). Diese Ergebnisse zeigen, dass das intensiv überwachte Training, wie es in den ersten 3 Monaten durchgeführt wurde, nicht nur machbar, sondern auch hinsichtlich einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme effektiv ist.

Hingegen musste die Annahme, dass sich die IG gegenüber der KG über 12 Monate signifikant in ihrer Sauerstoffaufnahme verbessert, verworfen werden. Die IG erreichte innerhalb von 12 Monaten gegenüber der KG keine signifikante Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Sowohl die Mittelwerte (VO_{2peak} , VO_2 an der VT1) der IG als auch die der KG lagen nach 12 Monaten unter ihrem Ausgangswert bei Studieneinschluss. Allerdings war diese Verschlechterung der VO_{2peak} innerhalb der KG von $28,2 (\pm 5,6)$ ml/min/kg auf $25,9 (\pm 6,8)$ ml/min/kg deutlich größer und gegenüber der IG im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ($p = 0,009$).

In Trainingsstudien kommt es häufig vor, dass eine Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit während der intensiven Intervention am Anfang (Monate 1–3) auftritt und nach einer Phase der geringeren Betreuung (Monate 4–12) wieder abnimmt. Daher könnte eine weitere Erklärung für die nachlassende kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nach 12 Monaten in den Vorgaben und der Überwachung des Trainings begründet sein. Nach den ersten 3 Monaten wurde das Training überwiegend in Eigenverantwortung (HBT) durchgeführt, was die Überprüfung, ob die vorgegebenen Intensitätsbereiche des Trainings eingehalten werden, erschwerte. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, wurde neben der VO_{2peak} auch die VO_2 an der VT1 zur Bestimmung der Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit herangezogen. Die VO_2 an der VT1 bietet den Vorteil, dass auch bei niedrigen Trainingsintensitäten Veränderungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit im aeroben Bereich erfasst werden können. Jedoch zeigte auch die VO_2 an der VT1 nach 12 Monaten weder bei der IG noch bei der KG signifikante Veränderungen.

Dass grundsätzlich eine Verbesserung der VO_{2peak} durch eine vergleichbare Trainingsintervention (3 SET/Woche; 2 HBT/Woche in Monat 1–3) auch über 12 Monate für gesunde Frauen möglich ist, zeigte die Arbeitsgruppe um McTiernan. In dieser Studie konnten die 173 trainierenden Probandinnen nach der 12-monatigen Interventionszeit ihre VO_{2peak} um durchschnittlich 12,7 % steigern, während die KG sich nur um 0,8 % verbesserte ($p < 0,05$) (McTiernan, 2003b).

Der Abfall der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit der LIBRE-1-Kohorte nach 12 Monaten könnte durch den hohen Anteil von 2/3 bereits erkrankter Frauen in beiden Studiengruppen begünstigt worden sein. Klassen et al. haben zu diesem Sachverhalt bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom ($n = 176$) die VO_{2peak} vor, während und nach einer Chemotherapie erfasst. Ihre Messungen verdeutlichen, wie die VO_{2peak} von $23 (\pm 7,1)$ ml/min/kg zu Beginn auf $15,5 (\pm 4,8)$ ml/min/kg nach Beendigung der Chemotherapie abfällt (Klassen et al., 2014). Daher ist für die bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen unter einer Tumortherapie eine geringe Verbesserung bzw. keine Verschlechterung der Sauerstoffaufnahme während der Studienteilnahme unter Umständen schon als Erfolg zu werten. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer webbasierten Intervention bei 35 am Mammakarzinom erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: Hier kam es in der KG zu einer signifikanten Abnahme bei der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit – gemessen an der Dauer auf dem Laufband nach 12 Monaten – im Vergleich zur IG, bei der keine Veränderungen auftraten ($p = 0,04$) (Sturgeon et al., 2017).

Große Unterschiede bei der Sauerstoffaufnahme können – so zeigen Untersuchungen bei Frauen mit sporadischem Mammakarzinom – auch in Abhängigkeit von der Tumortherapie bestehen. Es gibt Hinweise, dass die Adaptation der maximalen Sauerstoffaufnahme durch ein Training bei Tumorpatientinnen geringer ausfällt als bei gesunden Probandinnen. Als Ursache wird dabei eine Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems, bedingt durch eine zytotoxische Tumortherapie, zusammen mit einer Veränderung des Lebensstils (z. B. Gewichtszunahme) angenommen (Jones, Eves, Haykowsky, Freedland, & Mackey, 2009). Bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ist dieser tumor- und therapiebedingte Abfall der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bislang noch nicht untersucht worden. Dabei ist anzunehmen, dass eine Untersuchung an diesem Hochrisikokollektiv potenziell aufschlussreiche Erkenntnisse über diese therapiebedingten Nebenwirkungen bringen könnte.

In der LIBRE-1-Kohorte lagen zum Studieneinschluss die erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit einer VO_{2peak} von $26,7 (\pm 5,8)$ ml/min/kg über dem Mittelwert von $25,2 (\pm 7,3)$ ml/min/kg der gesunden Probandinnen (nicht signifikant). Dies könnte einerseits auf eine Positiv-Selektion der erkrankten Teilnehmerinnen hindeuten, sodass es sich bei der LIBRE-1-Stichprobe um ein nicht-repräsentatives Kollektiv gehandelt haben könnte. Andererseits könnte dies auch ein Hinweis auf mögliche Unterschiede zwischen sporadischem und *BRCA1/2*-bedingtem Mammakarzinom sein: Studien haben gezeigt, dass bereits ein positiver *BRCA1/2*-Befund eine Lebensstiländerung bei den Betroffenen hervorrufen kann (Digianni, Rue, Emmons, & Garber, 2006; Spector, 2007). Es ist auch zu vermuten, dass aufgrund der Diagnose

bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen das Gesundheitsbewusstsein in Bezug auf das Bewegungsverhalten bereits vor Studienteilnahme zugenommen hat, was sich in hohen Ausgangswerten zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit widerspiegelt. Dieser Effekt könnte insbesondere bei und nach einer Tumorerkrankung besonders stark sein, weshalb eventuell keine Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit festgestellt werden konnten.

Der fehlende Unterschied in der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit zwischen erkrankten und gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen könnte auch darin begründet sein, dass Zeitpunkt der Tumorerkrankung und Tumorthherapie nicht für den Studieneinschluss berücksichtigt wurden. Im Median lag die Erstdiagnose der Tumorerkrankung für die LIBRE-1-Kohorte 3 Jahre vor dem Studieneinschluss, allerdings mit einer Spannweite von 0–23 Jahren. Es ist davon auszugehen, dass einige der bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen eventuelle Einschränkungen der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit schon kompensieren konnten. Ebenso kann es sein, dass die Frauen aufgrund des Wissens um die genetische Vorbelastung ihr Bewegungsverhalten und damit die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit gesteigert hatten. Dadurch wären diese bereits mit einer überdurchschnittlichen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in die Tumorthherapie eingestiegen und hätten – trotz einer Tumorthherapie – ihre kardiopulmonale Leistungsfähigkeit besser aufrechterhalten und gegebenenfalls sogar steigern können.

Da beim sporadischen Mammakarzinom eine Trainingsintervention auch während der Tumorthherapie zu einer verbesserten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit führen kann, ist dies auch für *BRCA*-bedingte Mammakarzinome untersuchenswert. Eine randomisierte kontrollierte Studie an Mammakarzinom-Patientinnen ($n = 42$) während der Chemotherapie zeigte nach 27 Wochen in der IG ($n = 20$) eine signifikante Zunahme der VO_{2peak} von $22,5 (\pm 4,4)$ ml / min / kg auf $24,4 (\pm 4,9)$ ml / min/kg ($p = 0,009$) und in der KG ($n = 22$) eine signifikante Abnahme von $23,4 (\pm 5,1)$ ml / min / kg auf $22,1 (\pm 5)$ ml / min / kg ($p = 0,046$). Auch der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen war in der Per-Protokoll-Analyse mit 34 Probandinnen signifikant ($p = 0,049$). Im Gegensatz zur LIBRE-1-Kohorte konnten in dieser Studie sowohl die IG als auch die KG ihre VO_{2peak} -Werte nach weiteren 27 Wochen konstant halten (Cornette et al., 2016).

Das American College of Sports Medicine gibt für TumorpatientInnen dieselben Empfehlungen zur körperlichen Aktivität und Trainingssteuerung pro Woche wie für Gesunde (150 min moderate körperliche Aktivität / Woche oder 75 min intensive körperliche Aktivität / Woche). Allerdings sollten gegebenenfalls tumorspezifische und

therapiebedingte Anpassungen erfolgen (Schmitz et al., 2010). Aufgrund unzureichender differenzierter Datenlage nach Tumorentität werden diese Empfehlungen bislang in der Nachsorge eingesetzt (Garber et al., 2011) und auch für Mammakarzinom-Patientinnen unkritisch übernommen. Die moderaten Intensitätsempfehlungen in der LIBRE-Studie (50–60 % VO_{2peak} in den Wochen 1–6 und 60–75 % VO_{2peak} in den Wochen 7–48) entsprechen der bisherigen Studienlage zum Training bei bzw. nach einer sporadischen Mammakarzinom-Erkrankung (Campbell et al., 2019; Courneya, Mackey, & McKenzie, 2002; Sasso et al., 2015). Ob aber die Beschreibung von moderater und intensiver Aktivität auch der Wahrnehmung und der tatsächlichen Intensität des Trainings von Mammakarzinom-Patientinnen entspricht, ist noch zu klären. Studien zeigen, dass es therapiebedingt zu einer deutlichen Abnahme der VO_{2peak} bei sporadischen Mammakarzinom-Patientinnen kommen kann (Jones et al., 2012; Klassen et al., 2014), woraus ein Einfluss auf die Trainingssteuerung gemäß dieser veränderten VO_{2peak} resultiert. Diesbezüglich konnte eine Untersuchung zeigen, dass es bei der Übernahme der allgemeinen Trainingsempfehlungen durch Mammakarzinom-Patientinnen zu Abweichungen bei den Trainingsintensitäten kommt. Eine Studie mit sporadischen Mammakarzinom-Patientinnen ($n = 52$) kam zu dem Ergebnis, dass bei Verwendung der VO_{2max} zur Berechnung der Trainingsintensitäten für dieses Kollektiv im Vergleich zu gesunden Probandinnen zu niedrige Trainingsintensitäten ausgegeben werden. Die Berechnung mittels Herzfrequenzreserve hingegen ergibt zu hohe Trainingsintensitäten. Daher empfehlen die Autoren zur Trainingssteuerung bei Mammakarzinom-Patientinnen anteilig die maximale Herzfrequenz heranzuziehen, um das Training optimal an die Bedürfnisse anzupassen (Scharhag-Rosenberger et al., 2015). In der LIBRE-1-Pilotstudie erfolgte die Trainingssteuerung anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme, was möglicherweise zu niedrige Trainingsintensitäten zur Folge hatte. Allerdings beruhen die aufgeführten Erkenntnisse auf Untersuchungen beim sporadischen Mammakarzinom – inwieweit sie auf das *BRCA1/2*-bedingte Mammakarzinom übertragen werden können, ist noch unklar und bedarf weiterer Forschung.

Um langfristig eine Steigerung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit zu erzielen, könnte ein längerer Zeitraum mit intensiven, überwachten Trainingseinheiten förderlich sein. Eine flexible und individuelle Unterstützung, angepasst an die jeweiligen Lebensumstände der Teilnehmerin, könnte die Adhärenz zum Training unterstützen und so die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit positiv beeinflussen.

Ob generell eine Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ebenso wie beim sporadischen Mammakarzinom einen Einfluss

auf die tumorspezifische Mortalität und die Prognose nimmt, bleibt zum aktuellen Zeitpunkt noch offen.

6.2 Veränderung des körperlichen Aktivitätslevels im Studienverlauf

Die Auswertung der Aktivitätssensoren konnte über die 12-monatige Interventionszeit hinweg eine signifikante Verbesserung im Bewegungsverhalten der IG im Vergleich zur KG aufzeigen (Vergleich der Differenzen: $p = 0,006$). Während sich das Aktivitätslevel der IG während der 12-monatigen Interventionszeit von einem PAL von 1,51 auf 1,71 verbesserte, blieb der Wert in der KG nahezu konstant unter 1,60 (vgl. Abbildung 10). Die LIBRE-1-Kohorte lag mit einem PAL-Mittelwert von 1,54 zu Beginn der Studie unter dem empfohlenen PAL-Mindestwert von 1,60 (Scrimshaw et al., 1994).

Die Akzelerometermessung ist eine objektive Methode zur Beurteilung der körperlichen Aktivität (Matthews, 2005), und ihr Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Trainingsintervention auch nach der intensiven Betreuungsphase der ersten 3 Monate langfristig positive Auswirkungen auf das Bewegungsverhalten hat.

Dabei ist bei differenzierter Betrachtung der körperlichen Aktivität nach Erkrankungsstatus hervorzuheben, dass insbesondere die Mammakarzinom-Patientinnen innerhalb der IG ihre Aktivität im Vergleich zu den Mammakarzinom-Patientinnen der KG über den Verlauf von 12 Monaten deutlich steigern konnten ($p = 0,033$). Das könnte darauf hindeuten, dass es zusätzlich zur Trainingsaufklärung einer angeleiteten Trainingsintervention bedarf, um das Aktivitätslevel von bereits erkrankten Mammakarzinom-Patientinnen zu steigern. In der LIBRE-1-Studie führte das alleinige Tragen eines Aktivitätssensors nicht zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität, wie es aus anderen Untersuchungen wie der ACTIVATE-Studie bekannt ist. In dieser Studie zeigte sich an 80 sporadischen Mammakarzinom-Patientinnen, dass das alleinige Tragen eines Aktivitätssensors nach einer aktiven 12-wöchigen Intervention zu einer Steigerung des Aktivitätslevels sowie einer Verringerung der Sitzzeiten führte (Lynch et al., 2019).

Nachteilig ist, dass in der LIBRE-1-Kohorte nur das gesamte PAL über 7 Tage erfasst wurde und keine Unterteilung in die jeweiligen Aktivitätsklassen (‚Aktiv‘, ‚Langsam gehen‘, ‚Schnell gehen‘, ‚Joggen‘) vorgenommen wurde. Insbesondere die Sitzzeiten wären hier im Vergleich zu anderen Studien von Interesse, da frühere Studien zeigen, dass die durch Akzelerometer gemessene körperliche Aktivität eine protektive Wirkung vor einer Mammakarzinom-Erkrankung haben kann, und dass hohe Sitzzeiten wiederum einen unabhängigen Beitrag zur Erhöhung des Mammakarzinom-Risikos liefern (Dallal et al., 2012; Lynch, Friedenreich, et al., 2011).

Eine große Fall-Kontroll-Studie, in der ebenfalls Akzelerometer eingesetzt wurden, berichtete von einem um 61 % reduzierten Mammakarzinom-Risiko beim Vergleich zwischen geringstem und höchstem Aktivitätslevel (Dallal et al., 2012). Eine weitere akzelerometergestützte Erhebung zum körperlichen Bewegungsverhalten an 111 Mammakarzinom-Patientinnen kam zu dem Ergebnis, dass die Probandinnen 66 % des Tages mit sitzender Tätigkeit und 33 % mit leichter Aktivität verbrachten. Sowohl hohe Sitzzeiten als auch geringe körperliche Aktivität sind mit einem höheren Auftreten von Adipositas vergesellschaftet. Adipositas wiederum ist mit einer schlechteren Prognose für Mammakarzinom-Patientinnen assoziiert (Lynch et al., 2010). Die Autoren empfehlen daher Interventionen, welche die Sitzzeiten reduzieren und höhere Intensitätsbereiche für die körperliche Aktivität von Mammakarzinom-Patientinnen anstreben. Resümierend sollten in zukünftigen Erhebungen beim Einsatz von Akzelerometern die Schrittzahl, die gemessenen Aktivitätsklassen und die Sitzzeiten miterfasst und dokumentiert werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu anderen Studien herzustellen.

6.3 Veränderung der körperlichen Aktivität gemäß Fragebogen im Studienverlauf

Bei der Analyse der Selbstauskunft zum Bewegungsverhalten mithilfe des Aktivitätsfragebogens (IPAQ) zeigte sich beim Vergleich von KG zu IG eine signifikante Zunahme der gesamten MET-min /Woche innerhalb der 12 Monate des Studienverlaufs ($p = 0,019$). Dieser Unterschied war bei den gesunden Probandinnen ($n = 8$) innerhalb der IG besonders ausgeprägt. Diese haben den signifikanten Abfall von 5 348 ($\pm 2 114$) MET-min /Woche bei Studieneinschluss auf 3 176 ($\pm 1 270$) MET-min /Woche nach 12 Monaten bedingt ($p = 0,025$).

Die Ergebnisse des IPAQ bei den im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Probandinnen sind konträr zu deren objektiven Aktivitätsdaten. Während die objektiven Messmethoden der Spiroergometrie und des Akzelerometers eine positive Entwicklung der Intervention belegen konnten, zeigte die Selbstauskunft zum Bewegungsverhalten im IPAQ eine gegenteilige Entwicklung am LIBRE-1-Kollektiv.

Die objektive Akzelerometermessung bietet gegenüber der retrospektiven Selbstauskunft mittels Fragebogenerhebung den Vorteil, dass es zu keiner Beantwortung oder Überschätzung im Sinne der sozialen Erwünschtheit oder Problemen beim Erinnern an die körperlichen Aktivitäten kommen kann. Ferner können umfangreiche Daten zu den verschiedenen Aktivitätsklassen exakt ab der ersten Minute erfasst werden. Im IPAQ werden erst körperliche Aktivitäten ab einer Dauer von mindestens

10 Minuten erfasst. Da aber häufig die intensiven körperlichen Aktivitäten nur kurze Zeitspannen umfassen, umgeht die Akzelerometermessung diese Limitation des Fragebogens, was die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Messmethoden mitverursacht haben könnte.

Generell wird dem IPAQ eine gute Reliabilität und Validität zugesprochen (Craig et al., 2003; Helmerhorst, Brage, Warren, Besson, & Ekelund, 2012). Allerdings gibt es auch Hinweise, dass beim Vergleich der Selbstauskunft zum Bewegungsverhalten (IPAQ-Kurzversion) und der objektiven Erfassung der körperlichen Aktivität eine systematische Überschätzung bei den subjektiven Angaben gegenüber der objektiven Messung vorliegt (Gaede-Illig, Zachariae, Menzel, & Alfermann, 2014). Nach einer einwöchigen Akzelerometermessung als Referenzwert lag diese Überschätzung der körperlichen Aktivität in einer Studie mit 157 Mammakarzinom-Patientinnen bei 247 % im Vergleich zwischen IPAQ und telefonischer Abfrage (13 %) (Johnson-Kozlow, Sallis, Gilpin, Rock, & Pierce, 2006). Für eine generelle Überschätzung der körperlichen Aktivität in der LIBRE-1-Kohorte sprechen auch die insgesamt hohen Angaben von 4 330 (\pm 3 548) MET-min /Woche bereits zum Studieneinschluss. In einer vergleichbaren Studie mit 42 Mammakarzinom-Patientinnen unter einer Tumorthherapie wurden im IPAQ zwischen 1 000–3 000 MET-min /Woche angegeben (Cornette et al., 2016). Die WHO-Richtlinien empfehlen 600–1 200 MET-min /Woche, wobei der größte gesundheitliche Nutzen bei 3 000–4 000 MET-min /Woche erwartet wird (WHO, 2015). Diese Empfehlungen wurden laut den Angaben in der LIBRE-1-Kohorte über den gesamten Studienverlauf hinweg deutlich übertroffen. Ein überdurchschnittliches Aktivitätslevel anhand des PALs der LIBRE-1-Kohorte konnte die Akzelerometermessung hingegen nicht bestätigen. Daher ist eine systematische Selbstüberschätzung bei der Beantwortung der Fragen – im Sinne der sozialen Erwünschtheit – sowohl in der IG als auch in der KG nicht auszuschließen. Ungeklärt bleibt jedoch die Tatsache, warum die systematische Selbstüberschätzung im IPAQ nicht beide Studiengruppen gleichermaßen betrifft, wodurch die deutliche Verbesserung der KG gegenüber der IG im Studienverlauf erklären werden könnte.

Besonders wichtig ist es, bei der Betrachtung des IPAQ zu bedenken, dass schon vor Interventionsbeginn signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen bei der Angabe der MET-Minuten bestanden. Bereits vor Beginn der Intervention gaben Probandinnen der IG signifikant höhere MET-min /Woche an als die Probandinnen in der KG. Dadurch ist dieses Ergebnis entsprechend anders zu bewerten und die Vergleichbarkeit der Fragebogenerhebung zwischen den Studiengruppen im Studienverlauf eingeschränkt.

6.4 Veränderung des Trainingsverhaltens im Studienverlauf

Die Analyse der Trainingstagebücher (PAD) zeigte, dass 61 % der Teilnehmerinnen der IG über 12 Monate den Trainingsempfehlungen, zwei- bis dreimal pro Woche zu trainieren (≥ 25 TE/PAD), folgen konnten. Den empfohlenen Energieumsatz von mindestens 18 MET-h/Woche erreichten dauerhaft nur 42 % der Teilnehmerinnen der IG, was bedeutet, dass die Mehrheit der Teilnehmerinnen diese Trainingsvorgabe nicht erfüllte. Ein Grund dafür könnte sein, dass der Trainingsumfang und das Zielvolumen von 18 MET-h/Woche für einige Probandinnen eine zu große Herausforderung darstellten, obwohl lediglich 17 % ($n = 3$) der IG-Teilnehmerinnen der LIBRE-1-Pilotstudie angaben, dass die Trainingsvorgaben nicht machbar bzw. zu anstrengend waren (Kiechle et al., 2017). Das Zielvolumen von 18 MET-h/Woche entspricht dem Doppelten der WHO-Empfehlungen an körperlicher Aktivität (150 min/Woche \cong 9 MET-h/Woche). Diese 9 MET-h/Woche konnten immerhin 18 von 26 Probandinnen (69 %) der IG der LIBRE-1-Pilotstudie erreichen. Im Vergleich dazu gaben im Jahr 2013 bei einer repräsentativen Umfrage in Deutschland nur rund 20 % der Befragten an, diesen WHO-Empfehlungen nachzukommen. Weiter gaben nur 33,3 % der befragten Frauen im Alter von 50–59 Jahren an, dass sie stark bis sehr stark auf ausreichende Bewegung achten (Krug et al., 2013).

Demzufolge ist es fraglich, ob der geforderte Energieumsatz von 18 MET-h/Woche für die Frauen in der LIBRE-1-Pilotstudie auch realisierbar war oder ob dieser sie eher überfordert hat. Diese Überforderung könnte insbesondere für die 18 Teilnehmerinnen in der IG, bei denen bereits ein- oder mehrere maligne Tumore diagnostiziert wurden, zutreffen. Es ist anzunehmen, dass aufgrund der Tumordiagnose und der Tumorthherapie die erkrankten Probandinnen ihre tägliche körperliche Aktivität bereits reduziert hatten, was das Erreichen der 2–3 TE/Woche und der 18 MET-h/Woche zusätzlich erschwert haben könnte.

Studien belegen, dass Mammakarzinom-Patientinnen auch 1–2 Jahre nach einer Brustkrebsoperation noch nicht ihr Aktivitätslevel, das sie vor dem operativen Eingriff hatten, wiedererlangen (De Groef et al., 2018; Devoogdt et al., 2010). Weiter wurde bereits gezeigt, dass regelmäßige körperliche Aktivität bei Tumorpatientinnen während oder nach einer Tumorthherapie schwieriger umzusetzen ist als bei gesunden Frauen (Forbes, Blanchard, Mummery, & Courneya, 2017). Diese Erkenntnis wird von einer Studie gestützt, in der berichtet wurde, dass nur 32 % der Mammakarzinom-Patientinnen die empfohlene körperliche Aktivität von 15 bis 25 MET-h/Woche innerhalb von drei Jahren nach der Diagnose erreichten (Irwin et al., 2004).

Interessanterweise erreichen die Mammakarzinom-Patientinnen der LIBRE-1-Kohorte über die 12 Monate hinweg insgesamt höhere MET-h/Woche als die gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (nicht signifikant). Allerdings liegen diese beim Umfang der erreichten Trainingseinheiten über dem Niveau der bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen (nicht signifikant).

Eine Erklärung könnte die subjektive Wahrnehmung der Intensität der körperlichen Aktivität sein, welche von bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen unter Umständen höher eingestuft wird als von gesunden.

Zu berücksichtigen ist auch, dass die LIBRE-1-Probandinnen überwiegend jung (mittleres Alter: $43,0 \pm 10,8$ Jahre) waren, berufliche und insbesondere familiäre Verpflichtungen hatten und häufig nicht die Zeit fanden, an einer regelmäßigen betreuten Trainingsintervention teilzunehmen. Eine Kohortenstudie an 268 jungen Müttern im Alter von 21–44 Jahren mit einer *BRCA1/2*-Mutation bestätigt den Effekt, dass im eigenen Haushalt lebende Kinder das Risiko für körperliche Inaktivität um das 4–5-Fache erhöhen (van Erkelens et al., 2017). Daher könnten besonders die jungen, bereits erkrankten Mütter der IG Probleme bei der Umsetzung der Trainingshäufigkeit gehabt haben.

Der Rückgang der Trainingseinheiten über 12 Monate ist aber nicht nur auf Probleme bei der Umsetzung des Trainings zurückzuführen, sondern auch auf eine nachlassende Motivation, dieses Training zu dokumentieren. Dies zeigt sich zum einen im Rückgang der Trainingseinheiten, zum anderen aber auch im abnehmenden Rücklauf der Trainingstagebücher. Diese Entwicklung wird häufig in Studien mit einem Interventionszeitraum von 12 Monaten beobachtet (Schmidt, Wiskemann, Ulrich, Schneeweiss, & Steindorf, 2017).

Eine Möglichkeit, dieser Entwicklung entgegenzuwirken und langfristig das Bewegungsverhalten aufrechtzuerhalten, sind individuelle Trainingsempfehlungen. Die Arbeitsgruppe um Baumann et al. konnte auch nach 2 Jahren noch signifikante Verbesserungen im Bewegungsverhalten bei den Mammakarzinom-Patientinnen ($n = 111$) nachweisen, die zuvor ein individualisiertes Training während eines 3-wöchigen Rehabilitationsaufenthaltes erhielten. Im Vergleich zur IG hatte die KG ($n = 83$) nur allgemeine Empfehlungen erhalten (Bauman et al., 2017). Der Rat zur Anwendung individueller Trainingsempfehlungen wurde in der LIBRE-1-Pilotstudie entsprechend berücksichtigt und umgesetzt. Daher wäre es von Interesse, ob weitere Erhebungen im Follow-up der LIBRE-Studie langfristig ein gesteigertes Bewegungsverhalten der IG im Vergleich zur KG abbilden können.

6.5 Limitationen der Dissertation

Aufgrund des hohen zeitlichen Aufwandes der Studie, bedingt durch Ernährungs- und Trainingsintervention, ist es denkbar, dass Frauen, die generell kein Interesse an einer Änderung des Lebensstils haben, die Teilnahme an der LIBRE-1-Pilotstudie abgelehnt haben. Entsprechend ist es auch vorstellbar, dass bei den in diese Studie eingeschlossenen Probandinnen durch den nachgewiesenen positiven *BRCA1/2*-Mutationsstatus bereits eine Sensibilisierung für gesundheitsbewusste Präventionsmaßnahmen stattgefunden hat. Daraus könnte eine Positiv-Selektion resultiert haben, so dass es sich bei der LIBRE-1-Kohorte um ein besonders motiviertes, gesundheitsorientiertes Kollektiv handelte, was die Übertragbarkeit auf andere *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne Gentestung erschwert.

Ebenso ist denkbar, dass die Ernährungsberatung im Rahmen der Lebensstilintervention, indirekt über Veränderungen des Körpergewichts, sowohl das Bewegungsverhalten als auch die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit beeinflusst haben könnte.

Zusätzlich ist die unvollständige Datenlage bei den Aktivitätssensoren im Vergleich zu anderen Studien kritisch zu bewerten, da hierdurch die Repräsentativität der Ergebnisse erheblich eingeschränkt wird. Aufgrund unsachgemäßer Handhabung oder verspäteter postalischer Zusendung kam es unter anderem zu Unregelmäßigkeiten im Zusammenhang mit der Datenerfassung der Aktivitätssensoren und dadurch zu einer unvollständigen Datenlage gerade in der Anfangsphase der Studie. Durch intensivere Schulung und Einweisung der Probandinnen wurde dennoch versucht, weiterem Datenverlust während der Studie entgegenzuwirken, um diese Fehler zu minimieren.

Eine weitere Einschränkung stellt die Tatsache dar, dass Patientinnen mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen in die LIBRE-1-Pilotstudie eingeschlossen wurden. Dieser Heterogenität bei den Tumorerkrankungen wurde durch Ausschluss der Ovarialkarzinom-Patientinnen in der Substudienanalyse entgegengewirkt, so dass alle erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mindestens ein Mammakarzinom aufwiesen. Die weiteren Tumorentitäten blieben jedoch aufgrund der jeweils geringen Fallzahl in der Auswertung unberücksichtigt. Es ist aber davon auszugehen, dass eine weitere Tumorerkrankung einen zusätzlichen Einfluss auf das Bewegungsverhalten und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nehmen kann.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der LIBRE-1-Pilotstudie um eine Machbarkeitsstudie handelt, sind alle Auswertungen aufgrund der kleinen Fallzahl unter Vorbehalt zu sehen. Insbesondere beim Gruppenvergleich nach Erkrankungsstatus und Studiengruppe sind die Fallzahlen in den Subgruppen sehr klein und in ihrer Aussagekraft stark limitiert. Da das Ziel der Auswertung der Machbarkeitsstudie vor allem auf

der Optimierung der Hauptstudie sowie der Generierung von Hypothesen lag, wurde auf die Anpassung des Signifikanzniveaus bei multipler Testung verzichtet und keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen. Daher ist ein restriktiver Umgang mit den bisherigen Ergebnissen notwendig.

6.6 Stärken der Dissertation

Die LIBRE-1-Pilotstudie ist zum aktuellen Zeitpunkt einzigartig. Nach Kenntnisstand der Autorin existieren bislang noch keine RCTs zur systematischen Erfassung des Bewegungsverhaltens und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Zusätzlich ist die Verwendung objektiver Messmethoden wie Akzelerometer und Spiroergometrie, welche derzeit als ‚Goldstandard‘ zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Bewegungsverhaltens gelten, hervorzuheben.

Die große Stärke der vorliegenden Dissertationsschrift basiert daher auf dem innovativen Charakter der systematischen Erforschung des Bewegungsverhaltens und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Hierdurch eröffnet sich ein neues Forschungsgebiet.

Ungewöhnlich und zugleich erkenntnisreich ist das gemischte Studienkollektiv aus gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Aufgrund dieser Heterogenität der Kohorte konnten neben den Interventionseffekten zusätzlich erste Hinweise über mögliche Unterschiede im Studienverlauf in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus generiert werden. Das Ausbleiben bedeutender Unterschiede in der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und dem Bewegungsverhalten zwischen gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zum Studieneinschluss gibt Anlass zur weiteren, detaillierteren Erforschung an größeren Kohorten zum genetisch bedingten Mammakarzinom.

Perspektivisch ist die Analyse und Nachbeobachtung der langfristigen Effekte von großer Bedeutung. Denn langfristig ist es von Interesse, die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und das Bewegungsverhalten in Verbindung mit dem Krankheitsverlauf sowie deren jeweiligen Einfluss auf Inzidenz und Prognose bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zu betrachten und zu untersuchen.

6.6.1 Eigenbeitrag der Doktorandin

Die fachliche Qualifikation der Autorin als onkologische Übungsleiterin (BVS; DVGS⁴⁶) ebenso wie die auf Brustkrebspatientinnen spezialisierte Weiterbildung im Disease-Management-Programm (DMP) bildeten die Grundlage zur konstruktiven Mitarbeit an der LIBRE-Studie. Für die Erstellung der Dissertation erfolgte die aktive konzeptionelle und durchführende Mitarbeit der Autorin an der LIBRE-1-Pilotstudie und der LIBRE-2-Hauptstudie.

Der interdisziplinäre Charakter der Studie sowie die enge Zusammenarbeit aller Beteiligten ermöglichten in zahlreichen Studientreffen Einblicke in die psychologischen, statistischen und medizinischen Fragestellungen. Zusätzlich erfolgte die Teilnahme an der Schulung der Ernährungsintervention, um eine ganzheitliche Sichtweise auf die Interventionsmaßnahmen zu erhalten.

Die direkte Mitarbeit der Autorin während des gesamten Studienzeitraumes hat zu einer umfangreichen Einsicht in die Studiengestaltung, Durchführung und Auswertung geführt. Dadurch wurde neben der Einarbeitung in den theoretischen Hintergrund zum *BRCA1/2*-bedingten Mammakarzinom auch das praktische Fachwissen zur alleinigen Durchführung aller Messmethoden erworben. Dazu zählten die sportmedizinische Initiierung und die Betreuung aller kooperierenden Zentren, die Entwicklung der Trainingstagebücher sowie das Erstellen standardisierter Anleitungen (SOPs) und Schulungsmaterialien (Handouts, PowerPoint-Präsentationen). Die Betreuung, Durchführung und Dokumentation der Trainingsintervention sowie einzelner sportmedizinischer Untersuchungen wurden selbstständig und eigenverantwortlich ausgeführt. Dabei erwies sich die jahrelange persönliche Erfahrung der Autorin mit TumorpatientInnen in der Sport- und Bewegungstherapie als hilfreich, um eine optimale Trainingsintervention für die LIBRE-1-Kohorte zu gewährleisten. Die Datendokumentation erfolgte ebenfalls eigenständig in der für die LIBRE-Studien konzipierten Datenbank Open Clinica.

6.6.2 Prozessbegleitung und Optimierung der Abläufe

Da die Autorin die Prozesse an den kooperierenden Zentren aktiv begleitet hat, konnten auftretende Probleme und Barrieren bei der Durchführung und Dokumentation der Intervention umgehend behoben und angepasst werden. Durch die Begutachtung aller Daten konnten ebenfalls fehlerhafte Ausführungen und Messungen zeitnah identifiziert und korrigiert werden.

⁴⁶ BVS – Behinderten- und Rehabilitations-Sportverband Bayern e.V.
DVGS – Deutscher Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie e.V.

6.7 Wissenschaftlicher Mehrwert

In der vorliegenden Arbeit wird erstmalig eine systematische Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und des Bewegungsverhaltens sowie deren Veränderungen bei gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen beschrieben. Trotz der benannten Limitationen lassen sich bereits erste Thesen ableiten und neue Forschungsansätze generieren.

Eine Erkenntnis zu Beginn der LIBRE-1-Pilotstudie war, dass sich bereits erkrankte und gesunde *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen bezüglich ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und des Bewegungsverhaltens stark ähneln – wenngleich diese Aussage aufgrund der geringen Fallzahl von 54 Probandinnen unter Vorbehalt zu sehen ist. Dies ist ein Unterschied zu Studien mit körperlicher Aktivität bei sporadischem Mammakarzinom, was eine Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus dieser Forschung nicht ohne weitere Überprüfung zulässt. Perspektivisch ist es daher wichtig, einen eigenen Forschungsbereich speziell zur kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und zum Bewegungsverhalten von *BRCA1/2*-bedingtem Mammakarzinom weiter zu etablieren.

Eine weitere Erkenntnis ist, dass eine strukturierte Trainingsintervention zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und des Bewegungsverhaltens bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen führt. Dabei ist der Erkrankungsstatus ein wichtiges Kriterium zur erfolgreichen Implementierung einer auf ausreichend körperlicher Aktivität basierenden Lebensstilveränderung. Denn in der LIBRE-1-Pilotstudie zeigten sich – in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus – unterschiedliche Auswirkungen auf das Bewegungsverhalten während der Intervention. Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit, weitere psychologische Faktoren und deren Einfluss und Wechselwirkung bezüglich des Bewegungsverhaltens bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zu erfassen. Für zukünftige Studien sollten daher die genetische Vorbelastung sowie der Erkrankungsstatus berücksichtigt werden, da diese einen Einfluss auf das aktuelle Bewegungsverhalten sowie die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nehmen können.

7 Ausblick

In Ergänzung zu den bereits veröffentlichten Daten der LIBRE-1-Pilotstudie kann bestätigt werden, dass diese Lebensstilintervention für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nicht nur machbar ist, sondern auch einen positiven Einfluss auf ihre kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und ihr Bewegungsverhalten nimmt.

Erste Resultate der subjektiven und objektiven Messmethoden zur Erfassung der körperlichen Aktivität können Hinweise auf unterschiedliche Vorgänge bei erkrankten und gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen im Vergleich zu Nicht-*BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen im Rahmen von Interventionsstudien geben. Wenn dieses Ergebnis durch Follow-up-Daten gestützt und in weiteren Studien bestätigt werden könnte, wäre damit ein bedeutender Unterschied zwischen genetischem und sporadischem Mammakarzinom identifiziert. Demnach sollten sich zukünftige Konzepte und Studien nur begrenzt an der bestehenden Datenlage zum sporadischen Mammakarzinom orientieren und verstärkt auf die Etablierung eines eigenen Forschungsgebietes zum *BRCA1/2*-bedingten Mammakarzinom hinarbeiten.

Die hohe psychische Belastung, die mit dem Wissen um ein erhöhtes Erkrankungsrisiko einhergehen kann, vermag unterschiedliche motivationale und volitionale Aspekte in Bezug auf eine Trainingsintervention bei den Betroffenen hervorzubringen. Für zukünftige Studien sollte für dieses Hochrisikokollektiv eine interdisziplinäre Kooperation aus den Bereichen Medizin, Psychologie und Sportwissenschaften ausgebaut werden, um weitere Erkenntnisse über die Effektivität und Nachhaltigkeit der Interventionsmaßnahmen zu generieren.

Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Identifizierung von Maßnahmen, die möglichst frühzeitig und dauerhaft ein gesteigertes körperliches Aktivitätsverhalten zur Folge haben. Denn erste Studienergebnisse deuten darauf hin, dass gesunde *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen insbesondere von körperlicher Aktivität in der Jugend hinsichtlich des Erkrankungsrisikos und des Erkrankungszeitpunktes profitieren können. Daher sollte bereits mit der Gentestung auch eine Trainingsaufklärung und gegebenenfalls eine Trainingsintervention zugänglich gemacht werden. Eine frühzeitige Aufklärung würde insbesondere jungen, gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen die Möglichkeit bieten, zeitnah entsprechende Maßnahmen zu ergreifen und dauerhaft umzusetzen. Da mit zunehmender körperlicher Aktivität häufig auch eine Förderung gesunder Verhaltensweisen (Vermeidung von Übergewicht, Nikotin- und Alkoholabstinenz) zu verzeichnen ist, könnten dadurch indirekt weitere Risikofaktoren minimiert werden.

Spätestens mit der Diagnosestellung einer Tumorerkrankung sollte eine Trainingsaufklärung für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen angeboten werden. Doch nach wie vor ist der Nutzen eines auf therapiebedingte Nebenwirkungen beim Mammakarzinom angepassten Sport- und Bewegungsprogrammes unter Fachpersonal nicht hinreichend bekannt. So obliegt es dem behandelnden Arzt, eine Empfehlung für ein körperliches Training auszusprechen. Erschwerend kommt hinzu, dass in Deutschland kein einheitliches, flächendeckendes Angebot einer supportiven Sport- und Bewegungstherapie vorhanden ist. Für eine Partizipation am Wohnort ist das derzeitige Angebot an Sport- und Bewegungstherapie in Form von onkologischen Rehabilitationssportgruppen nach wie vor unzureichend und insbesondere im ländlichen Raum kaum verfügbar. Dies liegt zum einen am aufwändigen Finanzierungs- und Abrechnungskonzept der Leistungserbringer (gesetzliche Krankenkassen, Rentenversicherung), zum anderen herrscht Fachpersonalmangel an onkologisch geschulten TrainerInnen. Zusätzlich wird der Rehabilitationssport überwiegend von älteren TumorpatientInnen genutzt, so dass sowohl die Inhalte als auch die Rahmenbedingungen (1–2 x 45 min / Woche in der Turnhalle) nur bedingt für junge, sportlich ambitionierte erkrankte *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ansprechend sind und häufig gar nicht oder nur für eine kurze Zeit in Anspruch genommen werden. Daher muss neben der weiteren Aufklärung zum positiven Einfluss einer supportiven Sport- und Bewegungstherapie auch das Angebot an Bewegungsprogrammen (sowohl stationär als auch die Nachsorge betreffend) den Bedürfnissen der – im Verhältnis zum sporadischen Mammakarzinom jungen – *BRCA1/2*-Patientinnen angepasst werden.

Eine Chance zur besseren Erreichbarkeit und Informationsweitergabe bietet die digitale Gesundheitsversorgung auf Rezept. Die Kosten für entsprechende Gesundheits-Apps sollen ab 2020 die gesetzlichen Krankenkassen tragen. Derzeit gibt es Apps sowohl zur Krebsvorsorge als auch für therapiebegleitende Anwendungen. Neben der Einhaltung von Vorsorgeterminen werden eine Unterstützung bei der Medikamenteneinnahme sowie eine zeitnahe Symptomkontrolle angeboten. Zusätzlich gibt es Apps für TumorpatientInnen, die bei der Umsetzung eines gesunden Lebensstils behilflich sind, indem sie zu ausreichend körperlicher Aktivität und einer gesunden Ernährung motivieren. Eine speziell auf *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen angepasste App könnte hier bereits mit der positiven Gentestung einen gesundheitsförderlichen Einfluss auf den Lebensstil nehmen. Zu beachten ist, dass sowohl Qualität als auch Datenschutz bei der Anwendung dieser Apps sichergestellt werden müssen. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass der persönliche Austausch mit Gleichbetroffenen durch die Nutzung der digitalen Gesundheitsversorgung ausbleibt – insbesondere, wenn Präsenzangebote durch die Digitalisierung reduziert werden.

Ein weiterer Ansatz zur besseren Versorgung von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit Bewegungsmaßnahmen könnte der Einsatz von Trend- und Outdoor-Sportarten sein. Erste Pilotprojekte der Deutschen Sporthochschule Köln (Wandern auf dem Jakobsweg für Brustkrebspatientinnen; Schneetouren in Norwegen) zeigen, dass diese Bewegungserfahrungen in der Natur auch für TumorpatientInnen machbar, sicher und effektiv sind. Interessant wäre daher eine derartige Trend- und Outdoor-Studie mit einem *BRCA1/2*-MutationsträgerInnen-Kollektiv. Aufgrund der ganzheitlichen Bewegungserfahrung in der Natur und in der Gruppe mit Gleichbetroffenen könnten nicht nur positive Effekte auf das Bewegungsverhalten, sondern auch auf die Lebensqualität und das Stressempfinden entstehen. Hier könnten die Akzeptanz der Trainingsintervention und die ersten Ergebnisse hinsichtlich des Bewegungsverhaltens der Gruppe untersucht werden, was für die Ausrichtung zukünftiger, optimierter Trainingsinterventionen von großer Bedeutung ist.

Denn in der Praxis hat sich jedenfalls ein zunehmender Bedarf seitens der Betroffenen an präventiven und supportiven Maßnahmen gezeigt, welche das Erkrankungsrisiko senken oder den Erkrankungsverlauf positiv beeinflussen können. Um dieser Nachfrage gerecht zu werden, ist es ein Ziel dieser Arbeit, weitere Forschung anzuregen, um eine optimale Begleitung und Unterstützung der Tumorthapie durch körperliche Aktivität zu erreichen. Dazu bedarf es neben weiteren wissenschaftlichen Studien der interdisziplinären Zusammenarbeit und der Unterstützung von medizinischem Fachpersonal, politischen Entscheidungsträgern sowie den Kostenträgern zum Ausbau und zur Finanzierung einer entsprechenden Infrastruktur und der Weiterentwicklung digitaler Gesundheitsmaßnahmen. Perspektivisch sollten evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention des *BRCA1/2*-bedingten Mammakarzinoms aufgestellt werden – unter anderem, um Alternativen zur prophylaktischen Operation aufzeigen zu können. Alternative Präventionsmaßnahmen, welche die derzeitigen Kosten der Früherkennung und Therapie der *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen senken könnten, wären auch für die Leistungserbringer von großem Interesse.

Erste richtungweisende Erkenntnisse, inwieweit die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit sowie das Bewegungsverhalten der *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen den Therapieverlauf beeinflussen und Hinweise auf die tumorspezifische und die Gesamtmortalität liefern können, werden aus der langfristigen Nachbeobachtung der LIBRE-2-Hauptstudie erwartet.

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Substudienanalyse basiert auf den sportmedizinischen Daten der LIBRE-1-Pilotstudie. Diese multizentrische, randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie untersuchte die Machbarkeit sowie die Auswirkungen einer Lebensstilintervention an gesunden und erkrankten *BRCA1/2*-Keimbahn-Mutationsträgerinnen. Der Interventionszeitraum umfasste 12 Monate und die Studie wurde durch die Deutsche Krebshilfe e. V. finanziert.

Die Interventionsgruppe (IG) erhielt eine Trainingsaufklärung, eine Trainingsintervention (3 x 60 min supervidiertes und home-based Training/Woche) und Trainingstagebücher zur Dokumentation der körperlichen Aktivität mit dem Ziel, über 12 Monate hinweg 18 MET-h/Woche umzusetzen. Die Kontrollgruppe (KG) erhielt ausschließlich eine Trainingsaufklärung. Zum Studieneinschluss, nach 3 und nach 12 Monaten wurden jeweils spiroergometrische Untersuchungen durchgeführt sowie Akzelerometer-Messungen und Aktivitätsfragebögen eingesetzt.

Zum Studienbeginn konnten keine Unterschiede in der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit oder im Bewegungsverhalten zwischen gesunden und bereits erkrankten *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse der sportmedizinischen Daten nach 3 und nach 12 Monaten geben Hinweise auf die Effektivität dieser Trainingsmaßnahmen. So konnte die IG ihre kardiopulmonale Leistungsfähigkeit (VO_{2peak} ; VO_2 an der VT1) innerhalb der ersten 3 Monate im Vergleich zur KG signifikant verbessern. Die Analyse der Aktivitätssensoren zeigte nach 12-monatiger Interventionszeit eine höhere körperliche Gesamtaktivität für die IG im Vergleich zur KG. Im Aktivitätsfragebogen hingegen gaben Teilnehmerinnen der KG nach 12 Monaten höhere Aktivitätsumfänge an als Teilnehmerinnen der IG.

Die Auswertung der Trainingstagebücher zeigte, dass fast die Hälfte aller Teilnehmerinnen der IG (42 %) die Trainingsvorgaben (≥ 25 TE / PAD und ≥ 18 MET-h/Woche) über die 12 Monate hinweg umsetzen konnte.

Zusammenfassend führte eine 12-monatige Trainingsintervention im Rahmen der LIBRE-1-Pilotstudie kurzfristig zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und langfristig zu einer Steigerung des Bewegungsverhaltens bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen.

9 Literaturverzeichnis

- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Herrmann, S. D., Meckes, N., Bassett, D. R., Jr., Tudor-Locke, C., . . . Leon, A. S. (2011). Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *43*(8), 1575-1581. doi:10.1249/MSS.0b013e31821e12
- Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Straht, S. J., . . . Leon, A. S. (2000). Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *32*(9, Suppl), 498-516. doi:10.1097/00005768-200009001-00009
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (1995). Statistics notes: the normal distribution. *BMJ*, *310*(6975), 298. doi:10.1136/bmj.310.6975.298
- Antoniou, A., Beesley, J., McGuffog, L., Sinilnikova, O. M., Healey, S., Neuhausen, S. L., . . . Easton, D. F. (2010). Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res.*, *70*(23), 9742-9754. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1907
- Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., . . . Easton, D. F. (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.*, *72*(5), 1117-1130. doi:10.1086/375033
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2018). *Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs*. Retrieved from https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_20www.ago-online.de18.pdf on 10.5.2020
- Baumann, F. T., Bieck, O., Oberste, M., Kuhn, R., Schmitt, J., Wentrock, S., . . . Reuss-Borst, M. (2017). Sustainable impact of an individualized exercise program on physical activity level and fatigue syndrome on breast cancer patients in two German rehabilitation centers. *Support. Care Cancer*, *25*(4), 1047-1054. doi:10.1007/s00520-016-3490-x
- Baumann, F. T., Jäger, E., & Bloch, W. (2012). *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (Springer Ed.). Berlin-Heidelberg: Springer Verlag.
- Beaver, W. L., Wasserman, K., & Whipp, B. J. (1986). A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.*, *60*(6), 2020-2027. doi:doi:10.1152/jappl.1986.60.6.2020
- Behrens, G., Gredner, T., Stock, C., Leitzmann, M. F., Brenner, H., & Mons, U. (2018). Krebs durch Übergewicht, geringe körperliche Aktivität und ungesunde Ernährung. *Dtsch Arztebl International*, *115*(35-36), 578-585. doi:10.3238/arztebl.2018.0578
- Bender, R., Lange, S., & Ziegler, A. (2007). Common significance tests. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, *132*(Suppl 1), 24-25. doi:10.1055/s-2007-959034
- Betof, A. S., Dewhirst, M. W., & Jones, L. W. (2013). Effects and potential mechanisms of exercise training on cancer progression: a translational perspective. *Brain. Behav. Immun.*, *30* Suppl, S75-87. doi:10.1016/j.bbi.2012.05.001
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *14*(5), 377-381.
- Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., . . . Schmitz, K. H. (2019). Exercise Guidelines for Cancer Survivors *Med. Sci. Sports Exerc.*, *51* (11), 2375-2390. doi:doi: 10.1249/MSS.0000000000002116
- Chan, D. S., Vieira, A. R., Aune, D., Bandera, E. V., Greenwood, D. C., McTiernan, A., . . . Norat, T. (2014). Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann. Oncol.*, *25*(10), 1901-1914. doi:10.1093/annonc/mdu042

- Chen, W. Y., Rosner, B., Hankinson, S. E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, *306*(17), 1884-1890. doi:10.1001/jama.2011.1590
- Cloud, A. J., Thai, A., Liao, Y., & Terry, M. B. (2015). The impact of cancer prevention guideline adherence on overall mortality in a high-risk cohort of women from the New York site of the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res. Treat.*, *149*(2), 537-546. doi:10.1007/s10549-014-3234-x
- Copson, E. R., Maishman, T. C., Tapper, W. J., Cutress, R. I., Greville-Heygate, S., Altman, D. G., . . . Eccles, D. M. (2018). Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.*, *19*(2), 169-180. doi:10.1016/s1470-2045(17)30891-4
- Cornette, T., Vincent, F., Mandigout, S., Antonini, M. T., Leobon, S., Labrunie, A., . . . Tubiana-Mathieu, N. (2016). Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.*, *52*(2), 223-232.
- Courneya, K. S., Mackey, J. R., & McKenzie, D. C. (2002). Exercise for breast cancer survivors: research evidence and clinical guidelines. *Phys. Sportsmed.*, *30*(8), 33-42. doi:10.3810/psm.2002.08.402
- Courneya, K. S., Segal, R. J., McKenzie, D. C., Dong, H., Gelmon, K., Friedenreich, C. M., . . . Mackey, J. R. (2014). Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *46*(9), 1744-1751. doi:10.1249/MSS.0000000000000297
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjostrom, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., . . . Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *35*(8), 1381-1395. doi:10.1249/01.Mss.0000078924.61453.Fb
- Cuzick, J., Sestak, I., Bonanni, B., Costantino, J. P., Cummings, S., DeCensi, A., . . . Wickerham, D. L. (2013). Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, *381*(9880), 1827-1834. doi:10.1016/s0140-6736(13)60140-3
- Cybulski, C., Lubinski, J., Huzarski, T., Lynch, H. T., Randall, S. A., Neuhausen, S. L., . . . Kotsopoulos, J. (2015). Prospective evaluation of alcohol consumption and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.*, *151*(2), 435-441. doi:10.1007/s10549-015-3393-4
- Dallal, C. M., Brinton, L. A., Matthews, C. E., Lissowska, J., Peplonska, B., Hartman, T. J., & Gierach, G. L. (2012). Accelerometer-based measures of active and sedentary behavior in relation to breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.*, *134*(3), 1279-1290. doi:10.1007/s10549-012-2129-y
- De Groef, A., Geraerts, I., Demeyer, H., Van der Gucht, E., Dams, L., de Kinkelder, C., . . . Devoogdt, N. (2018). Physical activity levels after treatment for breast cancer: Two-year follow-up. *Breast*, *40*, 23-28. doi:10.1016/j.breast.2018.04.009
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2020). Der Wissenschaft verpflichtet - Ihr Partner für Essen und Trinken. Retrieved from <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/faqs/energie/#pal> on 10.07.2020
- Devoogdt, N., Van Kampen, M., Geraerts, I., Coremans, T., Fieuws, S., Lefevre, J., . . . Christiaens, M.-R. (2010). Physical activity levels after treatment for breast cancer: one-year follow-up. *Breast Cancer Res. Treat.*, *123*(2), 417-425. doi:10.1007/s10549-010-0997-6
- Digianni, L. M., Rue, M., Emmons, K., & Garber, J. E. (2006). Complementary medicine use before and 1 year following genetic testing for BRCA1/2 mutations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *15*(1), 70-75. doi:10.1158/1055-9965.Epi-05-0646

- Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., Lynch, H. T., Isaacs, C., . . . Rebbeck, T. R. (2010). Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, *304*(9), 967-975. doi:10.1001/jama.2010.1237
- Dowd, K. P., Szeklicki, R., Minetto, M. A., Murphy, M. H., Polito, A., Ghigo, E., . . . Donnelly, A. E. (2018). A systematic literature review of reviews on techniques for physical activity measurement in adults: a DEDIPAC study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.*, *15*(1), 15. doi:10.1186/s12966-017-0636-2
- Eliassen, A. H., Hankinson, S. E., Rosner, B., Holmes, M. D., & Willett, W. C. (2010). Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch. Intern. Med.*, *170*(19), 1758-1764. doi:10.1001/archinternmed.2010.363
- Evans, D. G., Harkness, E. F., Howel, S., Woodward, E. R., Howell, A., & Lalloo, F. (2018). Young age at first pregnancy does protect against early onset breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.*, *167*(3), 779-785. doi:10.1007/s10549-017-4557-1
- Forbes, C. C., Blanchard, C. M., Mummery, W. K., & Courneya, K. S. (2017). A pilot study on the motivational effects of an internet-delivered physical activity behaviour change programme in Nova Scotian cancer survivors. *Psychol. Health*, *32*(2), 234-252. doi:10.1080/08870446.2016.1260725
- Friebel, T. M., Domchek, S. M., & Rebbeck, T. R. (2014). Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, *106*(6), dju091. doi:10.1093/jnci/dju091
- Friedenreich, C. M. (2010). The role of physical activity in breast cancer etiology. *Semin. Oncol.*, *37*(3), 297-302. doi:10.1053/j.seminoncol.2010.05.008
- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., Farris, M. S., & Courneya, K. S. (2016). Physical Activity and Cancer Outcomes: A Precision Medicine Approach. *Clin. Cancer Res.*, *22*(19), 4766-4775. doi:10.1158/1078-0432.ccr-16-0067
- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., O'Reilly, R., Duha, A., Yasui, Y., Morielli, A. R., . . . Courneya, K. S. (2015). Effects of a High vs Moderate Volume of Aerobic Exercise on Adiposity Outcomes in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, *1*(6), 766-776. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2239
- Friedenreich, C. M., Shaw, E., Neilson, H. K., & Brenner, D. R. (2017). Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. *J. Mol. Med. (Berl.)*, *95*(10), 1029-1041. doi:10.1007/s00109-017-1558-9
- Friedenreich, C. M., Woolcott, C. G., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., Brant, R. F., Stanczyk, F. Z., . . . Courneya, K. S. (2010). Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *J. Clin. Oncol.*, *28*(9), 1458-1466. doi:10.1200/jco.2009.24.9557
- Gaede-Illig, C., Zachariae, S., Menzel, C., & Alfermann, D. (2014). Körperliche Aktivität erfassen? Ein Vergleich vom IPAQ-SF und dem SenseWear Pro Armband. *Dtsch Z Sportmed*, *65*(6), 154-159. doi:10.5960/dzsm.2014.130
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., . . . Swain, D. P. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *43*(7), 1334-1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213febf
- Gernhäuser, C. (2007). *Chemoprävention von Krebs*. Retrieved from https://web.archive.org/web/20150923215719/http://www.dkfz.de/en/tox/download/gerh/pdf-files/Fokus_Gerhaeuser-2.pdf on 10.09.2020
- Gesellschaft der epidemiologische Krebsregister in Deutschland, e. V. (2017). *Atlas der Krebsinzidenz- und mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas)*. Retrieved from www.GEKID.de on 02.11.2018

- Grill, S., Yahiaoui-Doktor, M., Dukatz, R., Lammert, J., Ullrich, M., Engel, C., . . . Kiechle, M. (2017). Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, *296*(6), 1135-1144. doi:10.1007/s00404-017-4546-y
- Gulati, M., Pandey, D. K., Arnsdorf, M. F., Lauderdale, D. S., Thisted, R. A., Wicklund, R. H., . . . Black, H. R. (2003). Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*, *108*(13), 1554-1559. doi:10.1161/01.Cir.0000091080.57509.E9
- Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., Huey, B., & King, M. C. (1990). Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, *250*(4988), 1684-1689. doi: 10.1126/science.2270482
- Hankinson, S. E., & Eliassen, A. H. (2007). Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, *106*(1-5), 24-30. doi:10.1016/j.jsbmb.2007.05.012
- Hartman, S. J., Marinac, C. R., Cadmus-Bertram, L., Kerr, J., Natarajan, L., Godbole, S., . . . Sears, D. D. (2018). Sedentary Behaviors and Biomarkers Among Breast Cancer Survivors. *Journal of physical activity & health*, *15*(1), 1-6. doi:10.1123/jpah.2017-0045
- Helmerhorst, H. J., Brage, S., Warren, J., Besson, H., & Ekelund, U. (2012). A systematic review of reliability and objective criterion-related validity of physical activity questionnaires. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.*, *9*, 103. doi:10.1186/1479-5868-9-103
- Hildebrand, J. S., Gapstur, S. M., Campbell, P. T., Gaudet, M. M., & Patel, A. V. (2013). Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *22*(10), 1906-1912. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0407
- Hoffman-Goetz, L., May, K. M., & Arumugam, Y. (1994). Exercise training and mouse mammary tumour metastasis. *Anticancer Res.*, *14*(6b), 2627-2631.
- Holick, C. N., Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff, L., Bersch, A. J., Stampfer, M. J., . . . Willett, W. C. (2008). Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *17*(2), 379-386. doi:10.1158/1055-9965.Epi-07-0771
- Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, *293*(20), 2479-2486. doi:10.1001/jama.293.20.2479
- Hutnick, N. A., Williams, N. I., Kraemer, W. J., Orsega-Smith, E., Dixon, R. H., Bleznak, A. D., & Mastro, A. M. (2005). Exercise and lymphocyte activation following chemotherapy for breast cancer. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *37*(11), 1827-1835. doi:doi: 10.1249/01.mss.0000175857.84936.1a
- Huy, C., Schmidt, M. E., Vrieling, A., Chang-Claude, J., & Steindorf, K. (2012). Physical activity in a German breast cancer patient cohort: one-year trends and characteristics associated with change in activity level. *Eur. J. Cancer*, *48*(3), 297-304. doi:10.1016/j.ejca.2011.08.005
- Irwin, M. L., Crumley, D., McTiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, R., Gilliland, F. D., . . . Ballard-Barbash, R. (2003). Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer*, *97*(7), 1746-1757. doi:10.1002/cncr.11227
- Irwin, M. L., McTiernan, A., Bernstein, L., Gilliland, F. D., Baumgartner, R., Baumgartner, K., & Ballard-Barbash, R. (2004). Physical activity levels among breast cancer survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *36*(9), 1484-1491.
- Irwin, M. L., Smith, A. W., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., Cronin, K., Gilliland, F. D., . . . Bernstein, L. (2008). Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J. Clin. Oncol.*, *26*(24), 3958-3964. doi:10.1200/jco.2007.15.9822

- Johnson-Kozlow, M., Sallis, J. F., Gilpin, E. A., Rock, C. L., & Pierce, J. P. (2006). Comparative validation of the IPAQ and the 7-Day PAR among women diagnosed with breast cancer. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.*, *3*, 7. doi:10.1186/1479-5868-3-7
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Muss, H. B., Pituskin, E. N., Scott, J. M., . . . Haykowsky, M. (2012). Cardiopulmonary Function and Age-Related Decline Across the Breast Cancer Survivorship Continuum. *J. Clin. Oncol.*, *30*(20), 2530-2537. doi:10.1200/JCO.2011.39.9014
- Jones, L. W., Eves, N. D., Haykowsky, M., Freedland, S. J., & Mackey, J. R. (2009). Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol.*, *10*(6), 598-605. doi:10.1016/s1470-2045(09)70031-2
- Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *11*(12), 1531-1543.
- Kadouri, L., Hubert, A., Rotenberg, Y., Hamburger, T., Sagi, M., Nechushtan, C., . . . Peretz, T. (2007). Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet.*, *44*(7), 467-471. doi:10.1136/jmg.2006.048173
- Kang, D. W., Lee, J., Suh, S. H., Ligibel, J., Courneya, K. S., & Jeon, J. Y. (2017). Effects of Exercise on Insulin, IGF Axis, Adipocytokines, and Inflammatory Markers in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *26*(3), 355-365. doi:10.1158/1055-9965.Epi-16-0602
- Katzmarzyk, P. T., Church, T. S., Craig, C. L., & Bouchard, C. (2009). Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *41*(5), 998-1005. doi:10.1249/MSS.0b013e3181930355
- Kerr, J., Anderson, C., & Lippman, S. M. (2017). Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *The Lancet Oncology*, *18*(8), e457-e471. doi:10.1016/s1470-2045(17)30411-4
- Kiechle, M., Dukatz, R., Yahiaoui-Doktor, M., Berling, A., Basrai, M., Staiger, V., . . . Engel, C. (2017). Feasibility of structured endurance training and Mediterranean diet in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers - an interventional randomized controlled multicenter trial (LIBRE-1). *BMC Cancer*, *17*(1), 752. doi:10.1186/s12885-017-3732-4
- Kiechle, M., Engel, C., Berling, A., Hebestreit, K., Bischoff, S., Dukatz, R., . . . Halle, M. (2016). Lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers: study protocol for a prospective, randomized, controlled clinical feasibility trial (LIBRE-1 study). *Pilot Feasibility Stud.*, *2*, 74. doi:10.1186/s40814-016-0114-7
- Kiechle, M., Engel, C., Berling, A., Hebestreit, K., Bischoff, S. C., Dukatz, R., . . . Halle, M. (2016). Effects of lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers on nutrition, BMI, and physical fitness (LIBRE study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *17*, 368. doi:10.1186/s13063-016-1504-0
- Kim, S. J., Huzarski, T., Gronwald, J., Singer, C. F., Moller, P., Lynch, H. T., . . . Kotsopoulos, J. (2018). Prospective evaluation of body size and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int. J. Epidemiol.*, *47*(3), 987-997. doi:10.1093/ije/dyy039
- King, M. C., Marks, J. H., & Mandell, J. B. (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, *302*(5645), 643-646. doi:10.1126/science.1088759
- Klassen, O., Schmidt, M. E., Scharhag-Rosenberger, F., Sorkin, M., Ulrich, C. M., Schneeweiss, A., . . . Wiskemann, J. (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Acta Oncol.*, *53*(10), 1356-1365. doi:10.3109/0284186x.2014.899435
- Ko, K. P., Kim, S. J., Huzarski, T., Gronwald, J., Lubinski, J., Lynch, H. T., . . . Kotsopoulos, J. (2018). The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int. J. Cancer*, *142*(11), 2263-2272. doi:10.1002/ijc.31257

- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., . . . Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA*, *301*(19), 2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681
- Kotsopoulos, J. (2018). BRCA Mutations and Breast Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*, *10*(12), 524. doi:10.3390/cancers10120524
- Kotsopoulos, J., Olopado, O. I., Ghadirian, P., Lubinski, J., Lynch, H. T., Isaacs, C., . . . Narod, S. A. (2005). Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.*, *7*(5), R833-843. doi:10.1186/bcr1293
- Kroidl, R., Schwarz, S., Lehnigk, B., & Fritsch, J. (2015). *Kursbuch Spiroergometrie* (Vol. 3. Auflage). Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Krug, S., Jordan, S., Mensink, G. B., Muters, S., Finger, J., & Lampert, T. (2013). Physical activity: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *56*(5-6), 765-771. doi:10.1007/s00103-012-1661-6
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., . . . Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, *317*(23), 2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
- Kunutsor, S. K., Kurl, S., Khan, H., Zaccardi, F., & Laukkanen, J. A. (2017). Associations of cardiovascular and all-cause mortality events with oxygen uptake at ventilatory threshold. *Int. J. Cardiol.*, *236*, 444-450. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.156
- Lahart, I. M., Metsios, G. S., Nevill, A. M., & Carmichael, A. R. (2015). Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol.*, *54*(5), 635-654. doi:10.3109/0284186x.2014.998275
- Lammert, J., Lubinski, J., Gronwald, J., Huzarski, T., Armel, S., Eisen, A., . . . Kotsopoulos, J. (2018). Physical activity during adolescence and young adulthood and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.*, *169*(3), 561-571. doi:10.1007/s10549-018-4694-1
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.*, *375*(8), 794-798. doi:10.1056/NEJMSr1606602
- Leitlinienprogramm Onkologie, & AWMF):, D. K. D. K. (2018). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Retrieved from <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> on 23.10.2018
- Liede, A., Karlan, B. Y., & Narod, S. A. (2004). Cancer Risks for Male Carriers of Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2: A Review of the Literature. *J. Clin. Oncol.*, *22*(4), 735-742. doi:10.1200/jco.2004.05.055
- Liu, L., Shi, Y., Li, T., Qin, Q., Yin, J., Pang, S., . . . Wei, S. (2016). Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. *Br. J. Sports Med.*, *50*(6), 372-378. doi:10.1136/bjsports-2015-094728
- Lötzerich, H., & Peters, C. (1997). *Krebs und Sport: Einfluss eines moderaten Ausdauertrainings auf Psyche und Immunsystem* (Vol. 1. Auflage). Köln: Verlag Sport und Buch Strauß.
- Lubinski, J., Huzarski, T., Byrski, T., Lynch, H. T., Cybulski, C., Ghadirian, P., . . . Narod, S. A. (2012). The risk of breast cancer in women with a BRCA1 mutation from North America and Poland. *Int. J. Cancer*, *131*(1), 229-234. doi:10.1002/ijc.26369
- Luley, C. (2014). *AiperMotion 500 Bedienungsanleitung*. In Vol. Version 2014_1. Retrieved from http://www.abcprogramm.de/docs/AiperMotion500_Bedienungsanleitung.pdf on 10.10.2020

- Lynch, B. M., Dunstan, D. W., Healy, G. N., Winkler, E., Eakin, E., & Owen, N. (2010). Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003-2006). *Cancer Causes Control, 21*(2), 283-288. doi:10.1007/s10552-009-9460-6
- Lynch, B. M., Friedenreich, C. M., Winkler, E. A. H., Healy, G. N., Vallance, J. K., Eakin, E. G., & Owen, N. (2011). Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003-2006). *Breast Cancer Res. Treat., 130*(1), 183-194. doi:10.1007/s10549-011-1559-2
- Lynch, B. M., Neilson, H. K., & Friedenreich, C. M. (2011). Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res., 186*, 13-42. doi:10.1007/978-3-642-04231-7_2
- Lynch, B. M., Nguyen, N. H., Moore, M. M., Reeves, M. M., Rosenberg, D. E., Boyle, T., . . . English, D. R. (2019). Maintenance of physical activity and sedentary behavior change, and physical activity and sedentary behavior change after an abridged intervention: Secondary outcomes from the ACTIVATE Trial. *Cancer, 0*, 1-5. doi:10.1002/cncr.32142
- Lynch, B. M., Nguyen, N. H., Reeves, M. M., Moore, M. M., Rosenberg, D. E., Wheeler, M. J., . . . English, D. R. (2018). Study design and methods for the ACTIVITY And TEchnology (ACTIVATE) trial. *Contemp. Clin. Trials, 64*, 112-117. doi:10.1016/j.cct.2017.10.015
- Macacu, A., Autier, P., Boniol, M., & Boyle, P. (2015). Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat., 154*(2), 213-224. doi:10.1007/s10549-015-3628-4
- Manders, P., Pijpe, A., Hooning, M. J., Kluijdt, I., Vasen, H. F., Hoogerbrugge, N., . . . Rookus, M. A. (2011). Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat., 126*(1), 193-202. doi:10.1007/s10549-010-1120-8
- Matthews, C. E. (2005). Calibration of Accelerometer Output for Adults. *Med Sci Sports Exerc., 37*(11), S512-S522. doi:doi: 10.1249/01.mss.0000185659.11982.3d
- Matthews, C. E., Ainsworth, B. E., Thompson, R. W., & Bassett, D. R. J. (2002). Sources of variance in daily physical activity levels as measured by an accelerometer. *Med Sci Sports Exerc., 34*(8), 1376-1381. doi:doi: 10.1097/00005768-200208000-00021
- Mavaddat, N., Barrowdale, D., Andrulis, I. L., Domchek, S. M., Eccles, D., Nevanlinna, H., . . . Antoniou, A. C. (2012). Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 21*(1), 134-147. doi:10.1158/1055-9965.epi-11-0775
- McTiernan, A. (2003a). Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *The Oncologist, 8*, 326-334. doi:doi: 10.1634/theoncologist.8-4-326
- McTiernan, A. (2003b). Intervention Studies in Exercise and Cancer Prevention. *Med Sci Sports Exerc., 35*(11), 1841-1845. doi:doi: 10.1249/01.MSS.0000093749.90499.63
- McTiernan, A. (2003c). Recreational Physical Activity and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA, 290*(10), 1331-1336. doi:doi: 10.1001/jama.290.10.1331
- McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat. Rev. Cancer, 8*(3), 205-211. doi:10.1038/nrc2325
- McTiernan, A., Friedenreich, C. M., Katzmarzyk, P. T., Powell, K. E., Macko, R., Buchner, D., . . . Piercy, K. L. (2019). Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med. Sci. Sports Exerc., 51*(6), 1252-1261. doi:10.1249/mss.0000000000001937
- Meijers-Heijboer, H., van Geel, B., van Putten, W. L. J., Henzen-Logmans, S. C., Seynaeve, C., Menke-Pluymers, M. B. E., . . . Klijn, J. G. M. (2001). Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N. Engl. J. Med., 345*(3), 159-164. doi:10.1056/nejm200107193450301

- Narod, S. A. (2010). BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7, 702-707. doi:10.1038/nrclinonc.2010.166
- Neilson, H. K., Conroy, S. M., & Friedenreich, C. M. (2014). The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Current nutrition reports*, 3, 22-34. doi:10.1007/s13668-013-0069-8
- Neilson, H. K., Friedenreich, C. M., Brockton, N. T., & Millikan, R. C. (2009). Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 18(1), 11-27. doi:10.1158/1055-9965.Epi-08-0756
- Nieman, D. C., Cook, V. D., Henson, D. A., Suttles, J., Rejeski, W. J., Ribisl, P. M., . . . Nehlsen-Cannarella, S. L. (1995). Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int. J. Sports Med.*, 16(5), 334-337. doi:10.1055/s-2007-973015
- Nkondjock, A., Robidoux, A., Paredes, Y., Narod, S. A., & Ghadirian, P. (2006). Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res. Treat.*, 98(3), 285-294. doi:10.1007/s10549-006-9161-8
- O'Donnell, D. E., Webb, K. A., Langer, D., Elbehairy, A. F., Neder, J. A., & Dudgeon, D. J. (2016). Respiratory Factors Contributing to Exercise Intolerance in Breast Cancer Survivors: A Case-Control Study. *J. Pain Symptom Manage.*, 52(1), 54-63. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.01.004
- Pasanisi, P., Bruno, E., Manoukian, S., & Berrino, F. (2013). A randomized controlled trial of diet and physical activity in BRCA mutation carriers. *Fam. Cancer*, 13(2), 181-187. doi:10.1007/s10689-013-9691-2
- Pasanisi, P., Bruno, E., Venturelli, E., Morelli, D., Oliverio, A., Baldassari, I., . . . Manoukian, S. (2018). A Dietary Intervention to Lower Serum Levels of IGF-I in BRCA Mutation Carriers. *Cancers (Basel)*, 10(9), 309. doi:doi: 10.3390/cancers10090309
- Patel, A., Friedenreich, C., Moore, S., Hayes, J., Silver, J., Campell, K., . . . Matthews, C. (2019). American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc.*, 51(11), 2391–2402. doi:doi: 10.1249/MSS.0000000000002117
- Peel, J. B., Sui, X., Adams, S. A., Hebert, J. R., Hardin, J. W., & Blair, S. N. (2009). A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 41(4), 742-748. doi:10.1249/MSS.0b013e31818edac7
- Pettapiece-Phillips, R., Narod, S. A., & Kotsopoulos, J. (2015). The role of body size and physical activity on the risk of breast cancer in BRCA mutation carriers. *Cancer Causes Control*, 26(3), 333-344. doi:10.1007/s10552-014-0521-0
- Pijpe, A., Manders, P., Brohet, R., Margriet, J., & Verhoef, S. (2010). Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res. Treat.*, 120, 235–244. doi:doi: 10.1007/s10549-009-0476-0
- Rank, M., Freiburger, V., & Halle, M. (2012). *Sporttherapie bei Krebserkrankungen: Grundlagen-Diagnostik-Praxis*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Rapp, D., Scharhag, J., Wagenpfeil, S., & Scholl, J. (2018). Reference values for peak oxygen uptake: cross-sectional analysis of cycle ergometry-based cardiopulmonary exercise tests of 10 090 adult German volunteers from the Prevention First Registry. *BMJ open*, 8(3), e018697. doi:10.1136/bmjopen-2017-018697
- Rhiem, K., & Schmutzler, R. K. (2015). Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Der Onkologe*, 21(3), 202-210. doi:10.1007/s00761-014-2837-5
- Ritte, R., Lukanova, A., Berrino, F., Dossus, L., Tjonneland, A., Olsen, A., . . . Kaaks, R. (2012). Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res.*, 14(3), R76. doi:10.1186/bcr3186

- Ritte, R., Tikk, K., Lukanova, A., Tjonneland, A., Olsen, A., Overvad, K., . . . Kaaks, R. (2013). Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer*, *13*, 584. doi:10.1186/1471-2407-13-584
- Robert Koch-Institut. (2017). *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Retrieved from <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html> on 23.10.2018
- Sasso, J. P., Eves, N. D., Christensen, J. F., Koelwyn, G. J., Scott, J., & Jones, L. W. (2015). A framework for prescription in exercise-oncology research. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, *6*(2), 115-124. doi:10.1002/jcsm.12042
- Schag, C. C., Heinrich, R. L., & Ganz, P. A. (1984). Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J. Clin. Oncol.*, *2*(3), 187-193. doi:10.1200/jco.1984.2.3.187
- Scharhag-Rosenberger, F., Becker, T., Streckmann, F., Schmidt, K., Berling, A., Bernardi, A., . . . Steindorf, K. (2014). Studien zu körperlichem Training bei onkologischen Patienten: Empfehlungen zu den Erhebungsmethoden. *Dtsch Z Sportmed*, *65*(11), 304-313. doi:10.5960/dzsm.2014.148
- Scharhag-Rosenberger, F., Kuehl, R., Klassen, O., Schommer, K., Schmidt, M. E., Ulrich, C. M., . . . Steindorf, K. (2015). Exercise training intensity prescription in breast cancer survivors: validity of current practice and specific recommendations. *J. Cancer Surviv.*, *9*(4), 612-619. doi:10.1007/s11764-015-0437-z
- Scharhag-Rosenberger, F., & Schommer, K. (2013). Die Spiroergometrie in der Sportmedizin. *Dtsch Z Sportmed*, *64*, 362-366. doi:10.5960/dzsm.2013.105
- Schmidt, M. E., Wiskemann, J., Ulrich, C. M., Schneeweiss, A., & Steindorf, K. (2017). Self-reported physical activity behavior of breast cancer survivors during and after adjuvant therapy: 12 months follow-up of two randomized exercise intervention trials. *Acta Oncol.*, *56*(4), 618-627. doi:10.1080/0284186x.2016.1275776
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvao, D. A., Pinto, B. M., . . . Schwartz, A. L. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.*, *42*(7), 1409-1426. doi:10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
- Scott, J. M., Zabor, E. C., Schwitzer, E., Koelwyn, G. J., Adams, S. C., Nilsen, T. S., . . . Jones, L. W. (2018). Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Oncol.*, *36*(22), 2297-2305. doi:10.1200/jco.2017.77.5809
- Scrimshaw, N. S., Waterlow, J. C., & Schürch, B. (1994). Energy and Protein requirements - Proceedings of an IDECG workshop. In London: Stockton Press Retrieved from <http://archive.unu.edu/unupress/food2/UID01E/UID01E08.HTM> on 10.07.2020.
- Spector, D. (2007). Lifestyle behaviors in women with a BRCA1 or BRCA2 genetic mutation: an exploratory study guided by concepts derived from the Health Belief Model. *Cancer Nurs.*, *30*(1), E1-10. doi:10.1097/00002820-200701000-00015
- Sternfeld, B., Weltzien, E., Quesenberry, C. P., Jr., Castillo, A. L., Kwan, M., Slattery, M. L., & Caan, B. J. (2009). Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *18*(1), 87-95. doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0595
- Sturgeon, K. M., Dean, L. T., Heroux, M., Kane, J., Bauer, T., Palmer, E., . . . Schmitz, K. (2017). Commercially available lifestyle modification program: randomized controlled trial addressing heart and bone health in BRCA1/2+ breast cancer survivors after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *J. Cancer Surviv.*, *11*(2), 246-255. doi:10.1007/s11764-016-0582-z
- van Erkelens, A., Derks, L., Sie, A. S., Egbers, L., Woldringh, G., Prins, J. B., . . . Hoogerbrugge, N. (2017). Lifestyle Risk Factors for Breast Cancer in BRCA1/2-Mutation Carriers Around Childbearing Age. *J Genet Couns*, *26*(4), 785-791. doi:10.1007/s10897-016-0049-4

- Westhoff, M., Ruhle, K. H., Greiwing, A., Schomaker, R., Eschenbacher, H., Siepman, M., & Lehnigk, B. (2013). Positional paper of the German working group "cardiopulmonary exercise testing" to ventilatory and metabolic (lactate) thresholds. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, *138*(6), 275-280. doi:10.1055/s-0032-1332843
- Widschwendter, M., Rosenthal, A. N., Philpott, S., Rizzuto, I., Fraser, L., Hayward, J., . . . Jacobs, I. J. (2013). The sex hormone system in carriers of BRCA1/2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol.*, *14*(12), 1226-1232. doi:10.1016/s1470-2045(13)70448-0
- Wirtz, M. (2004). On the problem of missing data: How to identify and reduce the impact of missing data on findings of data analysis. *Rehabilitation (Stuttg.)*, *43*(2), 109-115. doi:10.1055/s-2003-814839
- Wirtz, P., & Baumann, F. T. (2018). Physical Activity, Exercise and Breast Cancer - What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival? A Review. *Breast Care*, *13*(2), 93-101. doi:10.1159/000488717
- Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., . . . Micklem, G. (1995). Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, *378*(6559), 789-792. doi:10.1038/378789a0
- World Cancer Research Fund, & American Institute for Cancer Research. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Retrieved from www.wcrf.org/about-the-report on 31.05.2019
- World Cancer Research Fund, & American Institute for Cancer Research. (2018a). *Continuous Update Project Expert Report 2018. Physical activity and the risk of cancer*. Retrieved from www.dietandcancerreport.org on 31.05.2019
- World Cancer Research Fund, & American Institute for Cancer Research. (2018b). *Continuous Update Project Expert Report 2018: Diet, nutrition, physical activity and breast cancer*. Retrieved from www.dietandcancerreport.org on 31.05.2019
- World Health Organization. (2015). *Global recommendations on physical activity for health*. Retrieved from <http://www.who.int/cancer/prevention/en/> on 05.10.2018
- Zimmer, P., Baumann, F. T., Oberste, M., Schmitt, J., Joisten, N., Hartig, P., . . . Reuss-Borst, M. (2018). Influence of Personalized Exercise Recommendations During Rehabilitation on the Sustainability of Objectively Measured Physical Activity Levels, Fatigue, and Fatigue-Related Biomarkers in Patients With Breast Cancer. *Integr. Cancer Ther.*, *17*(2), 306-311. doi:10.1177/1534735417713301

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Übersicht zu den Risikofaktoren für ein sporadisches Mammakarzinom.....	19
Tab. 2:	Übersicht zu den Erhebungsmethoden	38
Tab. 3:	Übersicht der Visiten und Messinstrumente der LIBRE-1-Pilotstudie	47
Tab. 4:	Richtwerte zu den Schrittlängen.....	52
Tab. 5:	Kategorien des PAL-Wertes	53
Tab. 6:	Klinische Merkmale der Substudiengruppe zum Studieneinschluss	59
Tab. 7:	Gründe für fehlende spiroergometrische Daten	60
Tab. 8:	Veränderung der VO_2 an der VT1 und der VO_{2peak} vom Studieneinschluss zu 3 Monaten	61
Tab. 9:	Veränderung der VO_2 an der VT1 und der VO_{2peak} vom Studieneinschluss zu 12 Monaten	62
Tab. 10:	Veränderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus nach 3 und 12 Monaten	63
Tab. 11:	Veränderung der VO_{2peak} und der VO_2 an der VT1 vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten in Abhängigkeit von Erkrankungsstatus und Studiengruppe....	64
Tab. 12:	Gründe für den Datenverlust der Akzelerometermessung	65
Tab. 13:	Verteilung des PAL nach Kategorien und im Vergleich vom Studieneinschluss zu 12 Monaten	66
Tab. 14:	Veränderung im PAL vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe	67
Tab. 15:	Veränderung im PAL vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Erkrankungsstatus	68
Tab. 16:	Veränderung im PAL vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe und Erkrankungsstatus	69
Tab. 17:	Veränderung der MET-Minuten gemäß IPAQ vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe.....	70
Tab. 18:	Veränderung der MET-min gemäß IPAQ vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Erkrankungsstatus	72
Tab. 19:	Veränderung der MET-Minuten gemäß IPAQ vom Studieneinschluss zu 3 und 12 Monaten nach Studiengruppe und Erkrankungsstatus	73
Tab. 20:	Übersicht zu Beobachtungsstudien (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) bei <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen und körperlicher Aktivität.....	113
Tab. 21:	Übersicht zu randomisierten kontrollierten Interventionsstudien bei <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen und körperlicher Aktivität.....	115
Tab. 22:	Borg-Skala zur Erfassung des subjektiven Belastungsempfinden	117
Tab. 23:	Richtwerte zur Einteilung der MET-h (Aktivität pro Stunde).....	118

11 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Inzidenz und Mortalität beim Mammakarzinom je Altersgruppe in Deutschland zum Beginn der LIBRE-1-Pilotstudie im Jahr 2014	13
Abb. 2: Erkrankungswahrscheinlichkeit nach Alter für <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen	15
Abb. 3: Forschungsbereiche und Zusammenhänge zum Einfluss körperlicher Aktivität und Inaktivität auf das Mammakarzinom	30
Abb. 4: Studiendesign der LIBRE-1-Pilotstudie	40
Abb. 5: Studienablauf und Interventionsmaßnahmen der LIBRE-1-Pilotstudie	43
Abb. 6: Trainingsintervention zum Erreichen der 18 MET-h / Woche im Studienverlauf	44
Abb. 7: Übersicht zum Tumorerkrankungsstatus der LIBRE-1-Kohorte	57
Abb. 8: Flussdiagramm zum Verlauf der Drop-outs	58
Abb. 9: Differenz der VO_{2peak} und der VO_2 an der VT1 nach 3 Monaten	62
Abb. 10: Veränderung des PAL über 12 Monate	67
Abb. 11: Veränderung der MET-Minuten gemäß IPAQ über 12 Monate	71
Abb. 12: Rücklauf der Trainingstagebücher über 12 Monate	74
Abb. 13: Verhältnis von SET und HBT in den ersten 3 Interventionsmonaten	75
Abb. 14: Verhältnis von SET und HBT in den Monaten 4–6	75
Abb. 15: Adhärenz zu den Trainingsvorgaben über 12 Monate	76
Abb. 16: Durchschnittlich erreichte Trainingseinheiten während der 12 Monate	77
Abb. 17: Veränderung der Trainingseinheiten nach Erkrankungsstatus	78
Abb. 18: Durchschnittlich erreichte MET-h / Woche während der 12 Monate	79
Abb. 19: Veränderung der durchschnittlich erreichten MET-h nach Erkrankungsstatus	80
Abb. 20: Beispiel der 9-Felder Grafik zur Bestimmung der VT1	116

12 Anhang

Tab. 20: Übersicht zu Beobachtungsstudien (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen und körperlicher Aktivität

Erstautor (Jahr), Land	Studiendesign	Anzahl (n) Alter (MW ± SD)	Erfassung der körperlichen Aktivität	Ergebnisse OR 95 %-KI oder HR 95 %-KI
King et al. (2003), USA	Querschnittsstudie	104 BRCA-Mutationsträgerinnen (erkrankt)	Teilnahme an Sport, Tanz oder Freizeit und Bewegung im Teenageralter	Physisch inaktiv gegenüber aktiv; erhebliche Verzögerung im Alter bei Mamma-Ca-Diagnose: p Log-Rank-Test = 0,03
Nkondjock et al. (2006), Kanada	ungepaarte Fall-Kontroll-Studie	137 BRCA-Mutationsträgerinnen (erkrankt = 56,2 ± 11,5 Jahre) (nicht erkrankt = 59,9 ± 11,9 Jahre)	METs: Teilnahme an Sport oder Übung 2 Jahre vor Diagnose (Fälle) oder Interview (Kontrollen) Befragt: Saisonalität, Häufigkeit und Dauer der Freizeitaktivitäten	Moderate Aktivität 24,4 gegen 11 MET OR = 1,40 (0,58–3,40); p-trend = 0,40 Hochintensive Aktivität 9,8 gegen 0,7 MET OR = 0,73 (0,27–1,94); p-trend = 0,56 Gesamtaktivität 35,2 gegen 17,4 MET OR = 1,05 (0,42–2,60); p-trend = 0,91
Pijpe et al. (2010), Niederlande	Retrospektive Kohortenstudie	725 BRCA-Mutationsträgerinnen (erkrankt und nicht erkrankt) (44,5 ± 13,3 Jahre)	METs: Aktivität (Sportart, Häufigkeit und Dauer) geschichtet nach Alter (vor und nach 30. Lebensjahr.)	Aktivität vor dem 30. Lebensjahr 21,7 gegen 10,6 MET-h / Woche HR = 0,58 (0,35–0,94); p-trend = 0,05
Guinan et al. (2013), Irland	Prospektive Kohortenstudie	Ziel: 375 BRCA-Mutationsträgerinnen (nicht erkrankt)	Der RT3-Aktivitätsmonitor für 7 Tage; Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (MLTPAQ); Tecumseh Occupational Physical Activity Questionnaire (TOPAQ)	Offen
Van Erkelens et al. (2017), Niederlande	Kohortenstudie	268 BRCA-Mutationsträgerinnen (33 ± 12 Jahre)	Fragebogen Def. körperliche Inaktivität < 1 x sportliche Aktivität / Woche	Frauen mit kleinen Kindern (0–3 Jahre) waren häufiger körperlich inaktiv als Frauen mit älteren Kindern (≥ 4 Jahre) oder ohne Kinder (62 % vs. 48 % und 37 %, p = 0,003).

Erstautor (Jahr), Land	Studiendesign	Anzahl (n) Alter (MW \pm SD)	Erfassung der körperlichen Aktivität	Ergebnisse OR 95 %-KI oder HR 95 %-KI
Lammert et. al. (2018), USA	Retrospektive Fall- Kontroll-Studie	443 BRCA-Mutationsträgerinnen (nicht erkrankt) (50,9 \pm 11,6 Jahre) und n = 443 BRCA-Mutations-trägerinnen (erkrankt)	Fragebogen zur körperlichen Aktivität der Nurses' Health Study II MET-h / Woche für jede Freizeitaktivität (moderate Intensität und hohe Intensität) nach Ainsworth	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtaktivität und dem Mamma-Ca-Risiko OR = 1,01 (0,69–1,47); p-trend = 0,72). Moderate körperliche Aktivität im Alter von 12–17 Jahren war mit einem um 38 % verringerten Risiko für prämenopausales Mamma-Ca assoziiert OR = 0,62 (0,40–0,96) p-trend = 0,01.
Cloud et al. (2015), USA Nicht ausschließ-lich BRCA-Trägerinnen!	Prospektive Kohortenstudie	2 905 (erkrankte und gesunde Hochrisikopopulation) 2 248 weiße Frauen (50 \pm 15,2 Jahre) 657 lateinamerikanische Frauen (45 \pm 15,2 Jahre)	Fragebogen zur körperlichen Aktivität (h / Woche)	Die Adhärenz zu allen 3 ACS-Empfehlungen war mit einer 44–53 % geringeren Mortalität assoziiert: Gesunde Frauen HR = 0,56 (0,33–0,93) Mamma-Ca-erkrankte Frauen HR = 0,47 (0,30–0,74). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Stratifizierung von Alter, Ethnie und BRCA-Status bestehen: BRCA1/2-Trägerinnen HR = 0,39 (0,16–0,97)

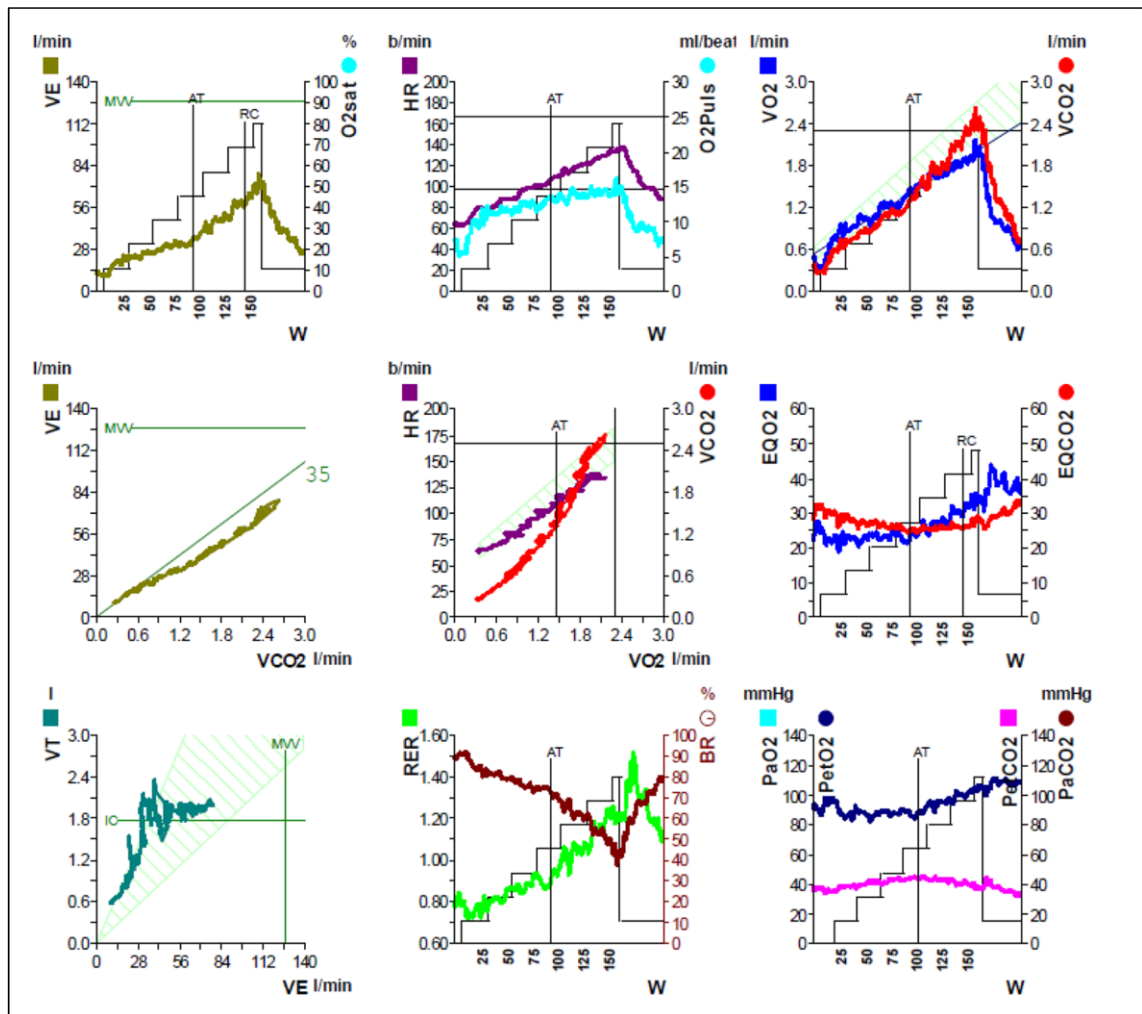
*Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD); n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; KI – Konfidenzintervall; HR – Hazard ratio; BRCA – Breast Cancer Gen; MET – Metabolic Equivalent of Task; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire; ACS – American Cancer Society

Tab. 21: Übersicht zu randomisierten kontrollierten Interventionsstudien bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen und körperlicher Aktivität

Erstautor (Jahr), Land	Studiendesign	Anzahl (n)	Intervention	Erfassung / Messmethode der körperlichen Aktivität	Ergebnis
Sturgeon et al. (2017), USA	Prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie	35 <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen (erkrankt) IG: 19; KG: 16	12-monatiges webbasiertes Lebensstil-Interventionsprogramm, 160 min Training / Wo	Kardiovaskuläre Fitness mittels modifiziertem Bruce-Protokoll; Gesamtzeit auf dem Laufband vor Ermüdung / Abbruch als repräsentativer Parameter für die Fitness-Kapazität.	IG: keine Veränderung bei der Fitnesskapazität (1,1 min ± 7,9 %); KG: sig. Abnahme bei der Fitnesskapazität (-4,0 min ± 7,5 %) über 12 Monate
Pasanisi et al. (2013), Italien	Prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie	300 gesunde und erkrankte <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen IG: 150; KG: 150	IG: 6 Tage Interventionsaktivitäten und für die Einhaltung drei 24-Stunden-Rückrufe über die Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität des Vortags KG: WCRF-Empfehlungen	Körperliche Aktivität (ca. 3–5 METs) von 210 min / Woche über mindestens 3 Tage / Woche (Ø 30 min / Tag) Schrittzähler und 24h-Fragebögen.	Offen
Kiechle et al. (2015), Deutschland	Prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie	600 gesunde und erkrankte <i>BRCA</i> -Mutationsträgerinnen	IG: Mediterrane Ernährung und 3 x 60 min moderates Ausdauertraining / Wo KG: Empfehlungen von DGE u. WCRF	MET-h, Aktivitätssensoren, IPAQ-Fragebogen, Spiroergometrie und Trainingstagebücher (IG)	Offen

n – Anzahl der Merkmalsausprägungen; IG – Interventionsgruppe; KG – Kontrollgruppe; MET – Metabolic Equivalent of Task; DGE – Deutsche Gesellschaft für Ernährung; WCRF – World Cancer Research Fund; IPAQ – International Physical Activity Questionnaire

Abb. 20: Beispiel der 9-Felder Grafik zur Bestimmung der VT1



Quelle: Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar; AT – Aerobic Threshold (\cong erste ventilatorische Schwelle); EQO₂ – ventilatorisches Äquivalent für O₂; EQCO₂ – ventilatorisches Äquivalent für CO₂; PaO₂ – arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂ – arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; PetO₂ – End-tidaler O₂-Partialdruck; PetCO₂ – End-tidaler CO₂-Partialdruck; RER – Respiratory Exchange Ratio; BR – Breathing Reserve; HR – Heart Rate; VT – Atemzugvolumen (Tidalvolumen); VE – Ventilation; VO₂ – Sauerstoffaufnahme; VCO₂ – Kohlenstoffdioxidabgabe; W – Watt; MVV – Maximal Voluntäres Volumen

Tab. 22: Borg-Skala zur Erfassung des subjektiven Belastungsempfinden

RPE/RPD	Leistung (%)	Belastungsempfinden
6	20	
7	30	Sehr, sehr leicht
8	40	
9	50	Sehr leicht
10	55	
11	60	Leicht
12	65	
13	70	Etwas anstrengend
14	75	
15	80	Anstrengend
16	85	
17	90	Sehr schwer
18	95	
19	100	Sehr, sehr schwer
20	Erschöpfung	Zu stark, geht nicht mehr

Quelle: Modifiziert nach Borg (1982); RPE – Rate of Perceived Exertion; RPD – Rate of Perceived Disпноea

Tab. 23: Richtwerte zur Einteilung der MET-h (Aktivität pro Stunde)

Sportart/Aktivität	METs
Gehen	
< 3 km / h, sehr langsam, Schlendern	2,0
3 km / h, langsam, fester Untergrund	2,5
4 km / h, fester Untergrund / bergab	3,0/2,8 (ab BORG 13)
5 km / h, moderate Geschwindigkeit, fester Untergrund	3,3
Walking	
5,5 km / h, zügiges Gehen, Walking	3,8
6, km / h, sehr zügiges Gehen	5,0
7 km / h, sehr, sehr zügiges Gehen	6,3
8 km / h, schnelles Gehen	8,0
Nordic Walking / Crosstrainer (technikabhängig)	Ca. 6,0 (ab BORG 14)
Jogging	
Jogging, allgemein (Freizeit)	7,0 (bis BORG 13)
Jogging-Walking-Kombination (Jogging < 10 min)	6,0
9–10 km / h (10 min / mile)	10,0
11 km / h (8,5 min / mile)	11,5
Radfahren	
Radfahren, allgemein (Freizeit)	8,0
16–19 km / h, Freizeit, langsam, geringe Intensität	6,0 (BORG 12)
19–22 km / h, Freizeit, moderate Intensität	8,0 (BORG 13/14)
22–26 km / h, Rennen oder Freizeit, schnell, hohe Intensität	10,0 (BORG 15/16)
Rennrad, sehr schnell, Rennen (26–30 km / h bzw. > 32 km / h)	12,0 bzw. 16,0
E-Bike	4,5
Fahrrad-Ergometer	
Allgemein	7,0
50 Watt, sehr geringe Intensität	3,0
100 Watt, geringe Intensität	5,5
150 Watt, moderate Intensität	7,0
200 Watt, hohe Intensität (Spinning)	10,5
250 Watt, sehr hohe Intensität	12,5

Ruderergometer	
Allgemein	7,0
50 Watt, geringe Intensität	3,5
100 Watt, moderate Intensität	7,0
150 Watt, hohe Intensität	8,5
200 Watt, sehr hohe Intensität	12,0
Schwimmen	
Schwimmen, allgemein (Freizeit)	6,0
Freestyle, langsam, leichte bis moderate Intensität	7,0
Freestyle, schnell, hohe Intensität	10,0
Weitere Fitnessgeräte / Aerobic etc.	
Krafttraining (freie Gewichte, Nautilus- oder Universal-Typ), leichte oder moderate Anstrengung, leichtes Workout, allgemein	3,0–6,0
Stretching, Hatha Yoga, sanftes Stretching	2,5
Wassergymnastik	4,0
Aquajogging	8,0
Tanzen	4,0–5,0
Aerobic allgemein	6,5
Step-Aerobic (15–20 cm step / 25–30 cm step)	8,5/10,0
Aerobic, hohe/niedrige Intensität	5,0/7,0
Weitere Sportarten	
Rollerblading	12,0
Fußball (kompetitiv)	10,0
Tai Chi	4,0
Tennis, allgemein	7,0
Volleyball	4,0
Squash	12,0
Tischtennis	4,0
Segeln	3,0
Golf, allgemein	4,3
Reiten, allgemein	4,0
Bergsteigen	7,0
Ski alpin, allgemein	7,0
Skilanglauf, allgemein	8,0

Home-Training/Gymnastik, leichte und mittlere Intensität	3,5
Pilates, Yoga	4
Zumba	6,5
Stepper	6
Qi Gong	3
Kanu	4

Quelle: Modifiziert nach Ainsworth et al. (2011).

12.1 Synopse der LIBRE-1-Pilotstudie

Titel der Studie	Prospektive randomisierte multizentrische Studie zur Untersuchung der Machbarkeit eines strukturierten Ausdauertrainings und einer mediterranen Ernährung bei Frauen mit BRCA1/2-Mutationen
Kurzbezeichnung der Studie	LIBRE-Studie (Feasibility)
Indikation	BRCA1/2-Anlageträger (Hochrisiko für Brust- und Eierstockkrebs)
Phase der klinischen Prüfung	Feasibility-Studie
Primäres Ziel der Studie	Nachweis der Machbarkeit eines strukturierten Ausdauertrainings und einer mediterranen Ernährung bei Frauen mit BRCA1/2-Mutationen
Sekundäre Ziele der Studie	Nachweis der Verbesserung des Ernährungs- und Fitnessstatus sowie Gewicht, Lebensqualität und Stressbewältigung.
Studiendesign	2-armig parallel, kontrolliert, randomisiert, offen, multizentrisch
Studienpopulation	Träger einer pathogenen BRCA1/2-Keimbahnmutation
Patientenzahl	n = 60 (30 pro Studienarm)
Therapie	<p>Interventionsgruppe: Die Interventionsgruppe erhält eine über 36 Monate andauernde Lebensstilintervention, welche in den ersten 3 Monaten intensiviert durchgeführt wird und für die folgenden 9 Monate durch monatliche Kontakte und Treffen aufrecht erhalten und kontrolliert werden soll. Im Jahr 2 und 3 erfolgt eine telefonische Kontaktaufnahme alle 3 Monate mit dem Ziel die Teilnehmerinnen zu motivieren die Lebensstiländerungen beizubehalten. Die Lebensstilintervention umfasst ein strukturiertes intensiviertes Ausdauertraining und ein Ernährungsprogramm auf Basis der mediterranen Ernährung.</p> <p>Kontrollgruppe: Zu Beginn der Studie eine Schulung zur gesunden Ernährung laut DGE-Empfehlungen und möglichen Trainingsmaßnahmen.</p>
Primärer Endpunkt	Anzahl der Probandinnen, die das Lebensstilinterventionsprogramm erfolgreich (Teilnahme an $\geq 70\%$ der Einzelmaßnahmen) absolviert haben (Machbarkeit und Akzeptanz der Lebensstilintervention)
Sekundäre Endpunkte	Stressbewältigung (Fragebogen „TICS“), Grad des Optimismus (Fragebogen „LOT“), Body Mass Index (BMI), Fettkalorienaufnahme, maximale Sauerstoffaufnahme (VO ₂ max mittels Spiroergometrie), körperliche Aktivität (Fragebogen „IPAQ“), Lebensqualität (Fragebogen „QLQ-C30“), jeweils nach 3,12,24,36 Monate im Vergleich zu Baseline
Biometrie	Deskriptive Analyse primärer und sekundärer Endpunkte
Zeitplan	<p>Dauer der Intervention: 3 Jahre, danach jährlich klinisches Follow-up</p> <p>First-patient-in: 23.02.2014, Rekrutierungsdauer 5 Monate</p>

12.2 Flyer der LIBRE-1-Pilotstudie

Interessierte Frauen können sich an die Ansprechpartner in den Zentren München, Köln und Kiel wenden:

München:
Sabine Brandhorst
Koordinatorin der LIBRE-Studie
Frauenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel: 089/4140 2433
Fax: 089/4140 4846
sabine.brandhorst@mri.tum.de

Köln:
PD Dr. med. Kerstin Rhiem
Klinische Studien
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Uniklinikum Köln
Kerpener Straße 34
50931 Köln
Tel: 0221/478 86688
Fax: 0221/478 98625
studiensekretariat-fbz@uk-koeln.de

Kiel:
Jens Bridstrup
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Diesterwegstraße 10-12
24113 Kiel
Tel: 0431/65946 41
bridstrup@med-psych.uni-kiel.de

Kooperierende Zentren:



Studienleitung:

Prof. Dr. Marion Kiechle
Frauenklinik und Poliklinik,
Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München

Projektpartner:

Univ.-Prof. Dr. Martin Halle
Zentrum für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Georg-Brauchle-Ring 56, Campus C
80992 München

Univ.-Prof. Dr. Stephan C. Bischoff
Institut für Ernährungsmedizin
Universität Hohenheim, Stuttgart
Fruwirthstr. 12
70593 Stuttgart

Univ.-Prof. Dr. Alfons Meindl
Gynäkologische Tumorgenetik
Frauenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München

Univ.-Prof. Dr. Markus Löffler
Dr. Christoph Engel
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
Universität Leipzig
Haerterstraße 16-18
04107 Leipzig

Univ.-Prof. Dr. Wolf-Dieter Gerber
Institut für Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie
Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Diesterwegstraße 10-12
24113 Kiel

Univ.-Prof. Dr. Rita Katharina Schmutzler
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
Uniklinikum Köln
Kerpener Straße 34
50931 Köln

Foto:
Michael Stobrawe
Nicole Erickson



gefördert durch  **Deutsche Krebshilfe**
HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Projekt-Nr. 110013

Lebensstil-Intervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs - LIBRE-Studie

Frauenklinik und Poliklinik





Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 haben ein hohes Risiko, in ihrem Leben an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken. Trotz vorliegender erblicher Veranlagung erkranken aber nicht alle Frauen tatsächlich an Krebs. Es muss also zusätzliche Faktoren geben, die die Entstehung der Krebserkrankung verzögern oder sogar verhindern.







Bei Frauen mit nicht erblichem Brustkrebs zeigen zahlreiche Studien, dass der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst wird, wenn die Frauen regelmäßig körperlich aktiv sind, sich gesund ernähren, ein normales Körpergewicht halten und eine positive Lebenseinstellung haben. Auch das Risiko, überhaupt zu erkranken oder einen Rückfall zu erleiden, wird durch diese Faktoren vermindert.

Bei Frauen mit erblicher Veranlagung für Brust- und Eierstockkrebs gibt es bisher keine Studien, die untersucht haben, ob durch eine Lebensstil-Umstellung im Sinne von mehr körperlicher Aktivität und Umstellung auf gesunde Ernährung das Auftreten der Krebserkrankung vermindert oder gar verhindert werden kann.

Die Deutsche Krebshilfe e.V. unterstützt im ersten Schritt zunächst für drei Jahre die LIBRE-Studie, in der untersucht werden soll, ob durch ein strukturiertes Lebensstilprogramm der Ernährungsstatus, die körperliche Fitness, das Körpergewicht, die Lebensqualität und auch die Stressverarbeitung bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs verbessert werden kann. In einer Folgestudie soll darüber hinaus geprüft werden, ob der neue Lebensstil zu einem verminderten Auftreten von Brust- und Eierstockkrebs und einer verbesserten Prognose dieser Erkrankungen führt.

An der Studie können Frauen zwischen 18 und 70 Jahren teilnehmen, bei denen eine Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen wurde.

Die Studie richtet sich sowohl an gesunde Frauen als auch an solche, die bereits an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt sind.

Das Studienprinzip ist ein Gruppenvergleich: Interventions- gegenüber Kontrollgruppe. In welche Gruppe die Studienteilnehmerin kommt, wird per Losverfahren entschieden.

Frauen in der Kontrollgruppe erhalten zu Beginn der Studie eine sportmedizinische Untersuchung, eine Aufklärung über den Nutzen regelmäßiger körperlicher Aktivität sowie eine Beratung zur gesunden Ernährung. Die Teilnehmerinnen der Interventionsgruppe durchlaufen drei Monate lang ein strukturiertes Ernährungs- und Sportprogramm.


In beiden Gruppen wird nach drei Monaten sowie einmal jährlich über drei Jahre eine klinische Untersuchung durchgeführt, um Veränderungen des Lebensstils zu erfassen. Alle Studienteilnehmerinnen erhalten im ersten Jahr viermal ein „Aktivitätsmessgerät“, das die körperliche Aktivität misst. Zudem wird die Ernährungsweise und psychische Verfassung durch Fragebogen erfasst.

Die LIBRE-Studie startet zunächst in den Zentren München (Studienkoordination), Köln und Kiel und nach einem Jahr in allen Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe e.V. (www.krebshilfe.de/wir-helfen/adressen/familaerer-krebs/brustkrebszentren.html).

12.3 Case-Report-Form (CRF)

12.3.1 Erfassung der spiroergometrischen Daten

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!

	LIBRE-Studie Spiroergometrie (Seite 1 / 2)	Bogen-Kennzeichen SPIR
Patienten-ID <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	Visite <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <small>Tag Monat Jahr</small>
Spiroergometrie durchgeführt?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
falls nein: Grund	<input type="radio"/> pathologische Veränderungen im EKG <input type="radio"/> pathologische Veränderungen im Echo-Kardiogramm <input type="radio"/> pathologische Veränderungen im Lungenfunktionstest <input type="radio"/> anderer	<input type="radio"/> unbekannt
falls anderer: welcher	<input type="text"/>	<input type="radio"/> unbekannt
falls Spiroergometrie durchgeführt:		
primäre oder Wiederholungsuntersuchung innerhalb dieser Visite?	<input type="radio"/> primäre Untersuchung <input type="radio"/> Wiederholungsuntersuchung nach Referenzbeurteilung in München	<input type="radio"/> unbekannt
falls Wiederholungsuntersuchung: Datum der primär durchgeführten Untersuchung innerhalb dieser Visite	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <small>Tag Monat Jahr</small>	<input type="radio"/> unbekannt
Durchführung Spiroergometrie:		
Maximale Belastungsstufe	<input type="text"/> Watt	<input type="checkbox"/> unbekannt
Maximale Belastungsdauer	<input type="text"/> sec	<input type="checkbox"/> unbekannt
Blutdruck (in Ruhe)	<input type="text"/> / <input type="text"/> mmHg	<input type="checkbox"/> unbekannt
Blutdruck (maximal)	<input type="text"/> / <input type="text"/> mmHg	<input type="checkbox"/> unbekannt
Herzfrequenz (Ruhe)	<input type="text"/> /min	<input type="checkbox"/> unbekannt
Herzfrequenz (maximal)	<input type="text"/> /min	<input type="checkbox"/> unbekannt
Respiratorischer Quotient RQ (Ruhe)	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> unbekannt
Respiratorischer Quotient RQ (maximal)	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> unbekannt
Atemminutenvolumen V _E (Ruhe)	<input type="text"/> , <input type="text"/> l/min	<input type="checkbox"/> unbekannt
Atemminutenvolumen V _E (maximal)	<input type="text"/> , <input type="text"/> l/min	<input type="checkbox"/> unbekannt
weiter auf Seite 2!		

imise

Version 20.02.2014 Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (MISE), Universität Leipzig

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!



LIBRE-Studie


Spiroergometrie (Seite 2 / 2)

Bogen-Kennzeichen
SPIR

Sauerstoffaufnahme peak VO ₂	<input type="text"/> , <input type="text"/> ml/ min/ kg	<input type="checkbox"/> unbekannt
ATVO ₂	<input type="text"/> , <input type="text"/> ml/ min/ kg	<input type="checkbox"/> unbekannt
Anaerobe Schwelle erreicht bei	<input type="text"/> Watt	<input type="checkbox"/> unbekannt
V _E / VCO ₂ slope	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> unbekannt
Borg-Score (6-20) (maximal)	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> unbekannt
Abbruchgrund	<input type="radio"/> Blutdruckabfall während Belastung um ≥ 20 mmHg <input type="radio"/> Drei oder mehr ventrikuläre Extrasystolen in Folge <input type="radio"/> Ischämietypische EKG-Veränderungen (ST-Strecksenkung ≥ 2 mm) <input type="radio"/> Hypertonus RR systolisch > 260 mmHg <input type="radio"/> Hypertonus RR diastolisch > 115 mmHg <input type="radio"/> Angina pectoris <input type="radio"/> Trittfrequenz < 45 rpm <input type="radio"/> Thoraxschmerzen (z.B. AP-Symptomatik) <input type="radio"/> Extreme Dyspnoe <input type="radio"/> Periphere Erschöpfung (z.B. der Beine) <input type="radio"/> Patient/in zeigt, dass er/sie nicht weiter machen kann <input type="radio"/> Zustand, den der Arzt für riskant hält <input type="radio"/> anderer	<input type="radio"/> unbekannt
falls anderer: welcher	<input style="width: 100%;" type="text"/>	


12.3.2 Fragebogen zur Erfassung der Aktivität in der Jugend

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!

 Deutsche Krebshilfe <small>HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.</small>	LIBRE-Studie Klinik Baseline (Seite 2 / 16)	Bogen-Kennzeichen KBAS		
Eigenanamnese zur körperlichen Aktivität:				
im Alter von:	viel weniger aktiv	etwas weniger aktiv	ebenso aktiv	viel aktiver
10 – 19 Jahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 – 29 Jahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 – 39 Jahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40 – 49 Jahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50 – 59 Jahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



12.3.3 Dokumentation der Akzelerometermessung

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!

 Deutsche Krebshilfe <small>HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.</small>	LIBRE-Studie Akzelerometrie	Bogen-Kennzeichen AKZE
Patienten-ID <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	Visite <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <small>Tag Monat Jahr</small>
Akzelerometrie durchgeführt?	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> unbekannt
falls nein: Grund	<input type="text"/>	<input type="radio"/> unbekannt
falls ja:		
PAL (Physical Activity Level)	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="radio"/> unbekannt
Energieumsatz	<input type="text"/> kcal/d	<input type="radio"/> unbekannt

12.3.4 Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Aktivität (IPAQ)

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!

 Deutsche Krebshilfe <small>HELFFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.</small>	LIBRE-Studie IPAQ-L Fragebogen (Seite 1 / 8)	Bogen-Kennzeichen 
Patienten-ID <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>	Visite <input type="text"/>	Datum <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <small style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> Tag Monat Jahr </small>
Vom Studienzentrum auszufüllen:		
IPAL-Fragebogen ausgefüllt?	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
falls nein: Grund	<input type="text"/>	
<p>Wir sind daran interessiert herauszufinden welche Arten von körperlichen Aktivitäten Menschen in ihrem alltäglichen Leben vollziehen. Die Befragung bezieht sich auf die Zeit die Sie während der letzten 7 Tage in körperlicher Aktivität verbracht haben. Bitte beantworten Sie alle Fragen (auch wenn Sie sich selbst nicht als aktive Person ansehen). Bitte berücksichtigen Sie die Aktivitäten im Rahmen Ihrer Arbeit, in Haus und Garten, um von einem Ort zum anderen zu kommen und in Ihrer Freizeit für Erholung, Leibesübungen und Sport.</p> <p>Denken Sie an all Ihre anstrengenden und moderaten Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen. Anstrengende Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. Moderate Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten mit moderater körperlicher Anstrengung bei denen Sie ein wenig stärker atmen als normal.</p> <p>TEIL 1: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT AM ARBEITSPLATZ</p> <p>Im ersten Abschnitt geht es um Ihre Arbeit. Das beinhaltet bezahlte Arbeit, Landwirtschaft, freiwillige Tätigkeiten, Seminare und alle anderen unbezahlten Tätigkeiten die Sie außerhalb von zuhause verrichtet haben. Geben Sie hier keine unbezahlten Tätigkeiten an die Sie zuhause verrichtet haben, wie Arbeiten in Haus und Garten, anfallende Instandhaltungsarbeiten und Sorgen für die Familie. Dies wird in Abschnitt 3 befragt.</p> <p>1. Haben Sie momentan einen Job oder verrichten Sie irgendwelche unbezahlte Arbeiten außerhalb von zuhause?</p> <p style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein ➔ </p> <p style="text-align: right; margin-right: 100px;">Springen Sie weiter zu Teil 2: BEFÖRDERUNG</p>		
weiter auf Seite 2!		

imise

Version 20.02.2014 Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig



LIBRE-Studie
IPAQ-L Fragebogen (Seite 2 / 8)

Bogen-Kennzeichen
IPAL

Die folgenden Fragen sind über die körperliche Aktivität in den **vergangenen 7 Tagen** im Rahmen Ihrer bezahlten und unbezahlten Arbeit. Dies beinhaltet keine Wegstrecken zur oder von der Arbeit.

2. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie schweres Heben, Graben, schwere Bauarbeit oder Stiegensteigen **im Rahmen Ihrer Arbeit** verrichtet? Denken Sie dabei nur an körperliche Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.

_____ **Tage pro Woche**

Keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten im Rahmen der Arbeit



Springen Sie weiter zu Frage 4

3. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität im Rahmen ihrer Arbeit verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

4. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate körperliche Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten **im Rahmen Ihrer Arbeit** verrichtet? Fußwegstrecken bitte nicht mit einbeziehen.

_____ **Tage pro Woche**

Keine moderaten körperlichen Aktivitäten im Rahmen der Arbeit



Springen Sie weiter zu Frage 6

5. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit moderater körperlicher Aktivität im Rahmen Ihrer Arbeit verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

weiter auf Seite 3!

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!



LIBRE-Studie
IPAQ-L Fragebogen (Seite 3 / 8)

Bogen-Kennzeichen
IPAL

6. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **Fußwegstrecken** von mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung im Rahmen Ihrer Arbeit zurückgelegt? Bitte keine Wegstrecken zur oder von der Arbeit mit einbeziehen.

_____ **Tage pro Woche**

Keine Fußwegstrecken im Rahmen der Arbeit

Springen Sie weiter zu Teil 2: BEFÖRDERUNG



7. Wie viel Zeit haben Sie an einem dieser Tage für gewöhnlich mit **Wegstrecken** im Rahmen Ihrer Arbeit verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

Teil 2: KÖRPERLICHE AKTIVITÄT ZUR BEFÖRDERUNG

In diesen Fragen geht es um die Fortbewegungen von einem Ort zum anderen, wie die Wege zu Arbeit, Geschäften, Kino, usw.

8. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie mit einem **motorisierten Verkehrsmittel** wie Zug, Bus, Auto oder Straßenbahn **gefahren**?

_____ **Tage pro Woche**

Keine Fahrten in motorisierten Verkehrsmitteln

Springen Sie weiter zu Frage 10



9. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **Fahrten** in Zug, Bus, Auto, Straßenbahn oder irgendeinem motorisierten Verkehrsmittel verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

weiter auf Seite 4!

imise.

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und
Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

Version
20.02.2014

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!



LIBRE-Studie
IPAQ-L Fragebogen (Seite 4 / 8)

Bogen-Kennzeichen
IPAL

Denken Sie jetzt nur an das **Fahrradfahren** und zu **Fuß Gehen**, bei dem Sie für Wege zur und von der Arbeit, für Botenwege, sowie für Wegstrecken um von einem Ort zum anderen zurückgelegt haben.

10. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung **fahrrad gefahren** um **von einem Ort zum anderen** zu gelangen?

_____ **Tage pro Woche**

Kein Fahrradfahren von einem Ort zum anderen



Springen Sie weiter zu Frage 12

11. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage für das **Fahrradfahren** von einem Ort zum anderen verwendet??

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

12. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung zu **Fuß gegangen** um **von einem Ort zum anderen** zu gelangen?

_____ **Tage pro Woche**

Kein zu Fuß Gehen von einem Ort zum anderen



Springen Sie weiter zu Teil 3: HAUSARBEIT, HAUSINSTANDHALTUNG UND SORGEN FÜR DIE FAMILIE

13. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage für das zu **Fuß Gehen** von einem Ort zum anderen verwendet?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

imise

Version 20.02.2014
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

weiter auf Seite 5!



LIBRE-Studie
IPAQ-L Fragebogen (Seite 5 / 8)

Bogen-Kennzeichen
IPAL


TEIL 3: HAUSARBEIT, HAUSINSTANDHALTUNG UND SORGEN FÜR DIE FAMILIE

In diesem Abschnitt geht es um körperliche Aktivitäten die Sie in den **vergangenen 7 Tagen** in und um ihr Haus verrichtet haben, wie Hausarbeit, Arbeiten in Hof und Garten, Instandhaltungsarbeiten und Sorgen für die Familie.

14. Denken Sie nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie Tragen schwerer Lasten, Holzhaken, Schneeschaukeln oder Graben **im Hof oder im Garten** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

Keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten im Hof oder im Garten

 **Springen Sie weiter zu Frage 16**

15. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** Aktivität in Garten und Hof verbracht?

_____ Stunden pro Tag

_____ Minuten pro Tag

16. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten, Fegen, Fensterputzen und Rechen **im Hof oder im Garten** verrichtet?

_____ Tage pro Woche

Keine moderate Aktivität im Garten oder im Hof

 **Springen Sie weiter zu Frage 18**

17. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität im Garten oder im Hof verbracht?

_____ Stunden pro Tag

_____ Minuten pro Tag

weiter auf Seite 6!

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!



LIBRE-Studie
IPAQ-L Fragebogen (Seite 6 / 8)

Bogen-Kennzeichen
IPAL

18. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie moderate Aktivitäten wie Tragen leichter Lasten, Fensterputzen, Bodenaufwaschen und Fegen **zu Hause** verrichtet?

_____ **Tage pro Woche**

Keine moderaten Aktivitäten zuhause



Springen Sie weiter zu Teil 4: KÖRPERLICHE AKTIVITÄTEN IN ERHOLUNG, SPORT UND FREIZEIT

19. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderaten** körperlichen Aktivitäten zuhause verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

imise.

Version 20.02.2014
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

weiter auf Seite 7!



LIBRE-Studie
IPAQ-L Fragebogen (Seite 7 / 8)

Bogen-Kennzeichen
IPAL

TEIL 4: KÖRPERLICHE AKTIVITÄTEN IN ERHOLUNG; SPORT UND FREIZEIT

In diesem Abschnitt geht es um alle körperlichen Aktivitäten die Sie in den **vergangenen 7 Tagen** ausschließlich in Erholung, Sport, Leibesübungen und Freizeit verrichtet haben. Bitte keine Aktivitäten mit einbeziehen die Sie bereits angegeben haben.

20. Ohne die Fußwege die Sie bereits genannt haben, an wie vielen der **vergangenen 7 Tage** sind Sie in ihrer **Freizeit** für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung **zu Fuß** gegangen?

_____ **Tage pro Woche**

Kein zu Fuß gehen in der Freizeit

→ Springen Sie weiter zu Frage 22

21. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **zu Fuß Gehen** in ihrer Freizeit verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

22. Denken sie nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben Sie **anstrengende** körperliche Aktivitäten wie Aerobic, Laufen, schnelles Fahrradfahren oder schnelles Schwimmen in ihrer **Freizeit** verrichtet?

_____ **Tage pro Woche**

Keine anstrengenden Aktivitäten in der Freizeit

→ Springen Sie weiter zu Frage 24

23. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **anstrengender** körperlicher Aktivität in ihrer Freizeit verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

weiter auf Seite 8!

ausgefüllten Bogen bitte zurücksenden an: siehe Rückseite!



LIBRE-Studie
IPAQ-L Fragebogen (Seite 8 / 8)

Bogen-Kennzeichen
IPAL

24. Denken Sie erneut nur an die körperlichen Aktivitäten die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben. An wie vielen der **vergangenen 7 Tage** haben sie **moderate** körperliche Aktivitäten wie Fahrradfahren bei gewöhnlicher Geschwindigkeit, Schwimmen bei gewöhnlicher Geschwindigkeit und Doppel-Tennis in ihrer **Freizeit** verrichtet?

_____ **Tage pro Woche**

Keine moderaten Aktivitäten in der Freizeit



Springen Sie weiter zu Teil 5: IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT

25. Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit **moderater** körperlicher Aktivität in ihrer Freizeit verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

TEIL 5: IM SITZEN VERBRACHTE ZEIT

Bei den letzten Fragen geht es um die Zeit die Sie bei der Arbeit, zuhause, bei Seminaren und in der Freizeit in Sitzen verbracht haben. Dies kann Zeit beinhalten wie Sitzen am Schreibtisch, Besuchen von Freunden und vor dem Fernseher sitzen oder liegen. Keine Zeit für Sitzen in einem motorisierten Verkehrsmittel mit einbeziehen von der Sie mir bereits erzählt haben.

26. Wie viel Zeit haben Sie in den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen an Wochentagen** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tag**

27. Wie viel Zeit haben Sie an den **vergangenen 7 Tagen** mit **Sitzen an Wochenendtagen** verbracht?

_____ **Stunden pro Tag**

_____ **Minuten pro Tags**

Das ist das Ende der Befragung, danke für Ihre Teilnahme.

imise

Version 20.02.2014
Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

12.4 Eigene Veröffentlichungen und Co-Autorenschaften

Berling, A., Freiburger, V., Schoenberg, M., Halle, M. (2013). ‚Projekt: Sport und Krebs – eine landesweite Initiative‘. *Journal Onkologie*; 7:184–188, 2013.

Berling, A., Halle, M., Erickson, N., et al. (2013). ‚LIBRE-Studie: Lebensstilintervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs‘. *Journal Onkologie*; 8:184–187, 2013.

Scharhag-Rosenberger, F., Becker, T., Streckmann, F., Schmidt, K., Berling, A., Bernardi, A., Engeroff, T., Exner, A. K., Gutekunst, K., Hofmeister, D., Jensen, W., Kähnert, H., Kneis, S., Limbach, M., Mau-Möller, A., Röcker, K., Schmidt, M. E., Schmidt, T., Stöckel, T., Wehrle, A., Wiskemann, J., Zimmer, P., Zopf, E., Steindorf, K. (2014). ‚Studien zu körperlichem Training bei onkologischen Patienten: Empfehlungen zu den Erhebungsmethoden‘. *Dtsch Z Sportmed*; 65: 304–313.

Dieterich, M., Stubert, J., Reimer, T., Erickson, N., Berling, A. (2014). ‚Influence of lifestyle factors on breast cancer risk‘. *Breast Care (Basel)*. Dec;9(6):407–14. Review.

Kiechle, M., Engel, C., Berling, A., et al. (2016). ‚Lifestyle intervention in BRCA1/2-mutation carriers: study protocol for a prospective, randomized, controlled clinical feasibility trial (LIBRE-1 Study)‘. *Pilot and feasibility studies*; 2:74

Kiechle, M., Engel, C., Berling, A., et al. (2016). ‚Effects of lifestyle intervention in BRCA1/2 mutation carriers on nutrition, BMI, and physical fitness (LIBRE study): study protocol for a randomized controlled trial‘. *Trials*; 17:368

Kiechle, M., Engel, C., Berling, A., et al. (2017). ‚Feasibility of structured endurance training and Mediterranean diet in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers – an interventional randomized controlled multicenter trial (LIBRE-1)‘. *BMC Cancer*, 17(1):752.

Krebs, S., Berling-Ernst, A., Halle, M. (2018). ‚Sporttherapie bei Krebs‘. Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York. Sportverl. Sportschad., 31: 143–147.

Manuskript eingereicht:

Marter, N., Kiechle, M., Engel, C., Berling, A., Hebestreit, K., Bischoff, S., Dukatz, R., Yahiaoui-Doktor, M., Kirsch, E., Niederberger, U., Schulte, D., Laudes, M., Weisser, B., Erickson, N., Halle, M., Gerber, W. D., Siniatchkin, M. (2017). ‚Health status determines motivation towards preventive lifestyle changes in BRCA1 and BRCA2 mutation carrier‘. Submitted to *Journal Psychology & Health* on 03.03.2017.

Kongressbeiträge:

Feasibility assessment on a lifestyle intervention in healthy and diseased BRCA1/2 mutation carriers.

Dukatz, R., Halle, M., Engel, C., Berling, A., Hebestreit, K., Bischoff, S., Siniatchkin, M., Pfeifer, K., Grill, S., Yahiaoui-Doktor, M., Löffler, M., Meindl, A., Rhiem, K., Schmutzler, R., Erickson, N., Kiechle, M. (2016). 32. Deutscher Krebskongress, Berlin 24.02.–27.02.2016. *Oncol Res Treat* 2016;39 (suppl. 1) Abstract ID364.

LIBRE-1-Pilotstudie: Ergebnisse der Trainingsintervention der Machbarkeitsstudie zur Lebensstilintervention bei erkrankten und gesunden *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen.

Berling-Ernst, A., Kiechle, M., Dukatz, R., Yahiaoui-Doktor, M., Basrai, M. und Halle, M. (2017). 5. ASORS Jahreskongress, Supportive Therapie und Rehabilitation bei Krebs, State of the Art, München 31.03.–01.04.2017. Oral Presentation.

LIBRE-1-Pilotstudie: Feasibility and results of structured endurance training in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.

Berling-Ernst, A., Kiechle, M., Dukatz, R., Yahiaoui-Doktor, M., Basrai, M. and Halle, M. ECSS, European College of Sport Science, Essen 05.07.–08.07.2017. Oral Presentation

LIBRE-1-Pilotstudie: Feasibility and results of structured endurance training in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.

Berling-Ernst, A., Kiechle, M., Dukatz, R., Yahiaoui-Doktor, M., Basrai, M. and Halle, M. (2017). 4. Int. ‚Sport und Krebs Kongress‘ München 06.–07.10.2017. Poster

LIBRE: Lifestyle intervention study in BRCA1/2 mutation carriers.

Neirich, L., Kehrer, M., Halle, M., Berling-Ernst, A., Yahiaoui-Doktor, M., Bischoff, S., Siniatchkin, S., Lammert, J., Ullrich, M., Pfeifer, K., Grill, S., Engel, C., Kiechle, M. (2019). Symposium and Workshop for ‚Physical Activity and Prevention‘ Raitenhaslach 21.–22.03.2019. Poster

Predictors of cardiorespiratory fitness in healthy and cancer-diseased women with a germline BRCA1/2 mutation participating in the LIBRE-1 trial

Berling-Ernst, A., Yahiaoui-Doktor, M., Kiechle, M., Baumann, F. T., Niederberger, U., Siniatchkin, M., Halle, M. (2020). 34. Deutscher Krebskongress, Berlin 19.02.-22.02.2020. *Oncol Res Treat* 2020;43 (suppl.1) Abstract ID:986. Poster

Bücher:

Lauf dem Krebs davon: ‚Die Kraft des Sports zur Genesung nutzen‘. Halle, M. und Berling-Ernst, A. (2016). Gräfe und Unzer Verlag GmbH, München.

Ernährungspraxis Onkologie: ‚Behandlungsalgorithmen, Interventions-Checklisten, Beratungsempfehlungen‘. Erickson, N., Schaller, N., Berling-Ernst, A., Berzt, H. (2017). Schattauer GmbH, Stuttgart.

Weitere LIBRE-Publikationen ohne Beteiligung der Autorin:

Hebestreit, K., Yahiaoui-Doktor, M., Engel, C., Vetter, W., Siniatchkin, M., Erickson, N., Halle, M., Kiechle, M., Bischoff, S. C. (2017). Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer*. 18;17(1):341.

Grill, S., Yahiaoui-Doktor, M., Engel, C., Siniatchkin, M., Bischoff, S. C., Dukatz, R., Lammert, J., Ullrich, M., Pfeifer, K., Basrai, M., Schmidt, T., Weisser, B., Rhiem, K., Ditsch, N., Schmutzler, R., Halle, M., Kiechle, M. (2017). Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 296, 1135–1144.

12.5 Wissenschaftliche Arbeiten anderer Autoren im Rahmen der LIBRE-Studien (LIBRE-1-Pilotstudie und LIBRE-2-Hauptstudie)

Art der Arbeit und Thema	Autor und Institut	Zeitraum und Status
Master of Science: Metabolische, inflammatorische und antioxidative Stoffwechselfparameter bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (LIBRE-1-Pilotstudie)	Verena Matzke Universität Hohenheim Institut für Ernährungsmedizin	2017 Abgeschlossen
Medizinische Doktorarbeit: Lebensqualität, chronischer Stress sowie Einstellungen und Verhalten zu Ernährung und Sport von gesunden und erkrankten BREAST CANCER GEN 1 und 2 Mutationsträgerinnen im Verlauf einer multizentrischen Machbarkeitsstudie zum Lebensstil (LIBRE-1-Pilotstudie)	Nicole Marter Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	2016 Abgeschlossen
Medizinische Doktorarbeit: Machbarkeitsanalyse einer Lebensstilintervention an BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (LIBRE-1-Pilotstudie)	Ricarda Dukatz Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Seit 2015
Medizinische Doktorarbeit: Analyse der risikomodifizierenden Faktoren für die Entstehung des Mamma-Cas und kardiovaskulären Erkrankungen in BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen in der LIBRE-Kohorte (LIBRE-1- und LIBRE-2-Studie)	Jacqueline Lammert Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Seit 2017
Medizinische Doktorarbeit: Einfluss von Lebensstilfaktoren auf inflammatorische Marker bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen (LIBRE-2-Hauptstudie)	Mirjam Ullrich Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Seit 2016
Medizinische Doktorarbeit: Prospektive Erfassung des Ernährungszustandes gynäko-onkologischer Patientinnen im Hinblick auf Lebensqualität und klinisches Outcome (LIBRE-2-Hauptstudie)	Malin Kehrer Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München	Seit 2019
Medizinische Doktorarbeit: Reduktion der Dysregulation des Osteoprotegerin (OPG)/RANK/RANKL Signalweges durch körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung bei BRCA Mutationsträgerinnen als neuer Ansatz zur Krebsprävention (LIBRE-2-Hauptstudie)	Leonie Neirich Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Technische Universität München	Seit 2019

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt all denjenigen Personen, die an der Realisierung und Fertigstellung dieses Projektes beteiligt waren.

Insbesondere möchte ich mich bei allen TumorpatientInnen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet und zur Umsetzung dieses Projektes angespornt haben. Dazu zählen im Speziellen allen Teilnehmerinnen der LIBRE-Studie, denen ich besonders für ihre Bereitschaft danken will Zeit und Mühe zu investieren, um diese Studie zu ermöglichen.

Im Besonderen möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Halle für die Möglichkeit der Mitarbeit an seinem Lehrstuhl und das jahrelange Vertrauen bei der Durchführung onkologischer Studien sowie Anfertigung dieser Dissertation herzlich bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls meinem Mentor Freerk Baumann für die zeitnahen und hilfreichen Rückmeldungen zur Dissertation sowie für die jahrelange persönliche Begleitung und Unterstützung im Fachgebiet der körperlichen Aktivität in der Onkologie.

Zu tiefstem Maße dankbar bin ich auch meiner Familie für die Geduld und Kinderbetreuung in den letzten Jahren, die nötig war, um diese Arbeit umzusetzen.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Ehemann Hendrik danken, dass er in allen Lebens- und Projektlagen an meiner Seite war, mich unterstützt und mir Kraft gegeben hat, diese Dissertation fertig zu stellen.