

# **Wirkung des CV4 auf Übelkeit, Erbrechen und Lebensqualität im Verlauf der Chemotherapie**

Master Thesis zur Erlangung des Grades  
Master of Science in Osteopathie

an der **Donau Universität Krems** –  
**Zentrum für chin. Medizin & Komplementärmedizin**

niedergelegt  
an der **Wiener Schule für Osteopathie**

von ***Ute Berger***

Wien, Juni 2011

Betreut von Claudia Gamsjäger  
Übersetzt von Barbara Schnürch

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorgelegte Masterthese selbständig verfasst zu haben.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Arbeiten anderer übernommen wurden, wurden als solche gekennzeichnet. Sämtliche Quellen und Hilfsmittel, die ich für die Arbeit genutzt habe, sind angegeben. Die Arbeit hat mit gleichem Inhalt weder im In- noch im Ausland noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen.

Diese Arbeit stimmt mit der von dem/der Gutachter/in beurteilten Arbeit überein.

-----

Datum

-----

Unterschrift

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorgelegte Masterthese selbständig verfasst zu haben.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Arbeiten anderer übernommen wurden, wurden als solche gekennzeichnet. Sämtliche Quellen und Hilfsmittel, die ich für die Arbeit genutzt habe, sind angegeben. Die Arbeit hat mit gleichem Inhalt weder im In- noch im Ausland noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen.

Diese Arbeit stimmt mit der von dem/der Gutachter/in beurteilten Arbeit überein.

30. Mai 2011

Datum

Bayer Ct

Unterschrift

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen, die mich bei der Erstellung dieser Masterarbeit so tatkräftig unterstützt haben. Danke, für eure wunderbare moralische Stütze durch viele Höhen und Tiefen, eure stets vorhandene Bereitschaft zu Gesprächen und daraus resultierenden Anregungen, die die Verwirklichung dieser Arbeit erst ermöglichten.

Ein großes Dankeschön auch all jenen, die viel ihrer Freizeit aufgebracht haben, um Korrektur zu lesen und mich mit ihren Vorschlägen und Ideen sowie bei technischen Problemen großartig unterstützt haben.

Vielen Dank für euer Dasein und die Engelsgeduld, die mir in dieser dichten Zeit entgegengebracht wurde.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. Barbara Schörner für ihre Führung durch den nahezu undurchdringbaren Wald der Methodik bedanken.

## **Abstract**

Schlüsselwörter: Brustkrebs, chemotherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen, Lebensqualität, CV4, autonomes Nervensystem, endocannabinoide System

Bislang wurden in der Literatur Effekte des CV4 (Kompression des vierten Ventrikels) auf das autonome Nervensystem und das endocannabinoide System erörtert. Beschreibungen der dadurch erwirkten Einflüsse auf den menschlichen Organismus beschränkten sich auf Veränderungen des Blutdrucks, der Atem- und Herzfrequenz, des Schlafverhaltens, der Hauttemperatur, des Hautwiderstandes u.a.. In keinem der herangezogenen Artikel wurde auf eine mögliche Einflussnahme eines CV4 auf Übelkeit und/oder Erbrechen beziehungsweise auf die dahinter liegenden Wirkungsmechanismen eingegangen. Angeregt durch die in der Literatur beschriebenen Effekte des CV4 habe ich die Forschungsfrage, ob ein CV4 Einfluss auf Übelkeit, Erbrechen und folglich auf die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen im Verlauf einer Chemotherapie ausüben kann, zum Ziel dieser Arbeit gemacht.

Im ersten Teil der Masterthese werden physiologische und anatomische Grundlagen der Themen Brustkrebs, Übelkeit und/oder Erbrechen erläutert. Beide Faktoren beeinflussen das subjektive Empfinden der Lebensqualität, weswegen die Thematik Lebensqualität ebenso im ersten Teil der Arbeit aufgearbeitet wird. Der zweite Teil beinhaltet osteopathische Studien, welche auf Effekte sowie mögliche Wirkungsmechanismen des CV4 auf das autonome Nervensystem und das endocannabinoide System Bezug nehmen. Letztlich werden die recherchierten schulmedizinischen Grundlagen mit den Erkenntnissen aus der osteopathischen Literatur in Kontext gestellt und die mögliche Einflussnahme des CV4 auf Übelkeit und Erbrechen diskutiert. Methodisch aufgearbeitet wurde die Forschungsfrage in Form eines Interrupted Time-Series Design. In einem Zeitrahmen von 18 Wochen wurden zu festgelegten Zeitpunkten Messwiederholungen bei zehn Probandinnen unternommen und ihre Daten erhoben. Die Auswertung der Daten ergab eine signifikante Verbesserung der globalen Lebensqualität über den gesamten Beobachtungszeitraum und insbesondere in der Interventionsphase. Ebenso konnte

eine hohe Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung über die gesamte Interventionsphase registriert werden. Keine signifikante Veränderung wurde in den Bereichen Übelkeit und Erbrechen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verzeichnet.

## **Abstract**

Key words: breast cancer, chemotherapy-induced nausea and vomiting, quality of life, CV4, autonomic nervous system, endocannabinoid system

To date the effects of the CV4 (compression of the fourth ventricle) on the autonomic nervous system and on the endocannabinoid system have been discussed in the literature. But descriptions of the influences on the human organism were limited to among other things changes of the blood pressure, heart rate and respiratory rate, sleep patterns, skin temperature, cutaneous electrical resistance. None of the consulted articles discussed a possible influence of the CV4 on nausea and/or vomiting or the underlying mechanisms of these symptoms. Inspired by the effects of the CV4 described in the literature, the author chose to evaluate the research question whether a CV4 can influence nausea and vomiting and thus the quality of life of breast cancer patients during chemotherapy as objective of this study.

The first section of the master thesis explains the physiological and anatomical background regarding breast cancer, nausea and/or vomiting. These factors influence the subjective perception of a patient's quality of life, which is the reason why the aspect quality of life is also discussed in the first section of this paper. The second section includes osteopathic studies regarding possible mechanisms and effects of the CV4 on the autonomous nervous system and the endocannabinoid system. Finally, the researched fundamentals of conventional medicine are related to the knowledge found in the osteopathic literature and the possible influences of a CV4 on the symptoms nausea and vomiting are discussed. The research question was evaluated by means of an interrupted time-series study design. Within a period of 18 weeks repeated measurements were carried out among ten female patients at set moments in time and the data of the patients were collected. An analysis of the data showed a significant improvement of the global quality of life during the whole study period and in particular during the intervention phase. In addition, a great satisfaction regarding the osteopathic treatment during the whole intervention phase could be observed. No significant changes could be recognized regarding the aspects nausea and vomiting or health-related quality of life.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Brustkrebs .....	3
2.1	Häufigkeit und Ätiologie .....	3
2.2	Therapie des Mammakarzinoms.....	5
2.2.1	Operative Therapie.....	6
2.2.2	Strahlentherapie .....	6
2.2.3	Systemische adjuvante Therapie.....	7
2.2.4	Chemotherapie-Schemata – Zytostatika.....	9
3	Übelkeit und Erbrechen.....	12
3.1	Einteilung der Emesis- und Nauseaformen.....	13
3.2	Häufigkeit und Risikofaktoren .....	13
3.3	Physiologie von Übelkeit und Erbrechen .....	16
3.3.1	Das Brechzentrum.....	16
3.3.2	Der Nervus vagus.....	18
3.3.3	Neurotransmitter.....	18
3.4	Pathophysiologie von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen .....	19
3.5	Antiemetika .....	22
3.5.1	Prophylaxe von akutem Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie .....	24
3.5.2	Prophylaxe von verzögertem Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie .....	24
4	Lebensqualität.....	26
4.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	27
4.1.1	Einflussgrößen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten .....	28
4.1.2	Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	31
5	Kraniosakrale Osteopathie (CV4) und mögliche Wirkungsansätze zur Minderung von Übelkeit und Erbrechen bei Brustkrebspatientinnen während einer Chemotherapie.....	36
5.1	Der CV4.....	39
5.1.1	Das Ventrikelsystem und umliegende Strukturen.....	40

5.1.2	Wirkungsweisen des CV4 und theoretische Erklärungsmodelle.....	42
5.1.3	Effekte des CV4 auf das autonome Nervensystem .....	44
5.1.4	Effekte des CV4 auf das endocannabinoide System.....	46
6	Zusammenfassung möglicher Einflüsse des CV4 auf Übelkeit und Erbrechen.....	49
6.1	CV4 unabhängige Einflussfaktoren auf die Studie.....	51
7	Methodik.....	54
7.1	Hypothesen.....	54
7.2	Design.....	55
7.3	Interventionen .....	59
7.4	Auswahl der Probandinnen.....	60
7.5	Erhebungsinstrumente.....	61
7.5.1	Protokollblatt.....	61
7.5.2	EORTC QLQ-C30.....	63
7.5.3	Statistik über die Verabreichung der Antiemetika .....	64
7.6	Durchführung der Studie.....	65
7.7	Statistisches Design.....	66
8	Ergebnisse der Untersuchung.....	68
8.1	Beschreibung der Studiengruppe.....	68
8.2	Chemotherapieinduziertes Erbrechen und Übelkeit.....	69
8.3	Lebensqualität.....	72
8.4	Funktionen und Symptome .....	75
8.5	Compliance.....	79
9	Diskussion.....	81
10	Konklusion.....	88
11	Abbildungsverzeichnis.....	89
12	Tabellenverzeichnis.....	90
13	Literaturverzeichnis .....	91
14	Anhang.....	106
14.1	Informationsbrief für die PatientInnen .....	106
14.2	Einverständniserklärung durch die PatientInnen.....	107
14.3	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	108
14.4	Protokollblatt.....	110
14.5	Ergebnisse.....	111

Englische Zusammenfassung

# 1 Einleitung

Beim Lesen eines medizinischen Journals weckte ein Artikel zum Thema „Symptomkontrolle in der Palliativmedizin“ mein Interesse. Unter anderem wurde in diesem Text auf die Ursache und Pathophysiologie von Erbrechen und Übelkeit bei Tumorpatienten eingegangen.

Beide Parameter, Erbrechen und Übelkeit, sind entscheidende Faktoren für das Empfinden von Lebensqualität. Kuchler et al. (2000) beschreiben, dass Lebensqualität nach der Überlebenszeit das wichtigste Behandlungsziel für Krebspatienten darstellt.

Besonders erwähnenswert scheint mir im Zusammenhang mit dem Titel meiner Arbeit folgender Ausschnitt.

*„Das im Hirnstamm lokalisierte Brechzentrum steht im Mittelpunkt der Regulation. Seine Afferenzen erhält das Brechzentrum hauptsächlich aus der Chemorezeptoretriggerzone am Boden des 4. Ventrikels, von viszeralen Fasern aus dem Gastrointestinaltrakt, die v. a. über den N. vagus geleitet werden, vom Vestibularapparat und vom zerebralen Kortex“ (Beck und Kettler, 2001, S. 329).*

Auf Grund dieser beschriebenen physiologischen Situation stellt sich die Frage, ob durch die Anwendung einer CV4 Technik (Kompression des vierten Ventrikels) und der daraus entstehenden Einflussnahme auf den vierten Ventrikel in den eben beschriebenen Wirkungskreis eingegriffen werden kann.

Die häufigste maligne Erkrankung bei Frauen ist das Mammakarzinom. Diese Tatsache, persönliches als auch berufliches Interesse sowie die Erwägung, dass durch osteopathische Maßnahmen Einfluss auf Übelkeit, Erbrechen und implizit auf die Lebensqualität bei Karzinompatienten genommen werden kann, waren ausschlaggebend, die Beantwortung der aus dieser Überlegung entstandenen Forschungsfrage, mit dem Fokus auf Brustkrebs aufzuarbeiten. Die Forschungsfrage dieser Arbeit lautet: **Kann durch Einwirkung auf den vierten Ventrikel in Form eines CV4 eine Veränderung betreffend Übelkeit, Erbrechen und Lebensqualität erreicht werden?**

Es ist mir durchaus bewusst, dass die Anwendung „nur“ ein und derselben kraniosakralen Technik (CV4) nicht dem holistischen Gedankengut und Grundlage

der Osteopathie entspricht. Für Einige mag es ein diskussionswürdiger Punkt sein, ob es sich hierbei tatsächlich um eine osteopathische Behandlung handelt.

Es sollte auch erwähnt werden, dass die meisten veröffentlichten Studien die Hypothese des kraniosakralen Konzepts nicht unterstützen oder sogar kritisch betrachten (vgl. Klein, 2002). Studien zu dieser Problematik werden in Kapitel 6.1 besprochen.

So gesehen ist die Anwendung einer Technik (CV4) aus dem kraniosakralen Konzept in einer wissenschaftlichen Arbeit zu hinterfragen. Verlasse ich mich dennoch auf meine und die nach Rücksprache mit erprobten und langjährig tätigen Osteopathen erhobenen Erfahrungswerte, ist die kraniosakrale Therapie eine wichtige Säule in der Osteopathie. Mit dem nochmaligen Verweis auf das zu Beginn angeführte Zitat und nach umfangreichen Recherchen stellt der CV4 für mich einen sinnvollen Therapieansatz dar, denn es besteht die Annahme, dass über diese Technik ein Einfluss auf das autonome Nervensystem und das endocannabinoide System zu erlangen ist (vgl. Cutler et al., 2005, McPartland, 2008, Milnes und Moran, 2007, Sergueef et al., 2001). Beide Systeme sind bei der Genese von Übelkeit und Erbrechen, beziehungsweise ihrer Minderung von Bedeutung und haben dadurch möglicherweise Einfluss auf eine subjektiv verbessert wahrgenommene Lebensqualität.

Literatur, die die Wirksamkeit und Wirkungsweise eines CV4 auf das autonome Nervensystem und endocannabinoide System erfassen, wird in Kapitel 5.1.3 und 5.1.4 aufgearbeitet. Die Ergebnisse in den wenigen, spezifischen Artikeln zeigen eine große Bandbreite von signifikanten als auch nicht signifikanten Auswirkungen des CV4 auf die Verringerung der Schweißsekretion, Verbesserung des Schlafverhaltens bei Schlafstörungen, Veränderungen der Herz- und Atemfrequenz, u.a., aber auch den Einfluss auf zentrale Strukturen rund um den vierten Ventrikel und deren Wirkung auf vegetative Erscheinungen.

All diese Studien beziehen sich jedoch nicht auf Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, die als Begleiterscheinungen einer Chemotherapie auftreten. Daher ist es Ziel meiner Arbeit, den Wirkungsmechanismen des CV4 auf das autonome Nervensystem und das endocannabinoide System zu beleuchten, um so deren Auswirkungen bezugnehmend auf Übelkeit und Erbrechen erläutern zu können.

## 2 Brustkrebs

Laut Statistik Austria (2010) stellen maligne Neubildungen (Krebs) nach Herz-Kreislaufkrankungen die zweitgrößte Gruppe der Todesursachen dar. 2009 sind in Österreich 19.642 Personen an Krebserkrankungen verstorben, das sind 25% aller Sterbefälle in diesem Jahr.

*„Tumorwachstum entsteht, wenn Zellen aufgrund von Schädigungen ihres DNA-Erbmaterials fehlregulierte Genaktivität zum Ausdruck bringen“ (Schmoll et al., 2006, S.1).*

Nach Leischner (2007, S. 2) definiert sich ein Tumor wie folgt:

*„Unter Tumor versteht man im eigentlichen Sinn eine abnorme Gewebeneubildung, die unter anderem auch dann anhält, wenn kein wachstumauslösender Faktor mehr vorhanden ist. Verantwortlich dafür sind Defekte der zellulären Wachstumskontrolle, der Ausdifferenzierung sowie des programmierten Zelltodes, die auf unterschiedlichste Weise entstehen können.“*

Im folgenden Kapitel werden Prävalenz, Ätiologie des Mammakarzinoms, dessen Standardbehandlung und mögliche Nebenwirkungen einer Chemotherapie aufgearbeitet. Dadurch wird eine Basis geschaffen, die zur Beantwortung der Forschungsfrage erforderlich ist.

### 2.1 Häufigkeit und Ätiologie

Das Mammakarzinom stellt mit etwa 25% aller Krebserkrankungen bei Frauen die **häufigste Krebserkrankung** dar. So erkrankt etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (vgl. Leischner, 2007). In Österreich ist es laut Angaben der Statistik Austria (2010) jede siebente von einhundert Frauen, die davon betroffen ist. In der Altersgruppe zwischen 35 und 55 Jahren ist Brustkrebs sogar die häufigste Todesursache bei Frauen. Das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, steigt ab dem 45. Lebensjahr an, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter um das 63. Lebensjahr liegt (vgl. Petru, 2005). Bei einer positiven Diagnose befindet sich das Karzinom zu etwa 50% im äußeren oberen Quadranten der Brust.

Die **Ätiologie** von Brustkrebs ist noch weitgehend unbekannt. Leischner (2007) unterscheidet in seinem Text zwischen sporadischen und genetischen Ursachen, die für die Entstehung eines Mammakarzinoms verantwortlich sind.

Zu den Risikofaktoren des **sporadischen** Mammakarzinoms zählen etwa ein höheres Lebensalter, Adipositas, eine frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr), eine späte Menopause (nach dem 55. Lebensjahr), Kinderlosigkeit oder niedrige Geburtenzahl, eine erste Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr, Hormonsubstitution und Rauchen. Aber auch eine familiäre Mamma-, Ovarial-, Kolon- oder Endometriumkarzinombelastung erhöhen das Risiko, daran zu erkranken (vgl. Müller et al., 2008).

5% der Mammakarzinome entstehen aufgrund **genetischer** Disposition. Bei Krebserkrankungen kommt es zu einer Fehlsteuerung des Zellwachstums. Das bedeutet, dass der Körper durch eine Veränderung im Genmaterial, der Desoxyribonukleinsäure (DNS), neue Zellen bildet, obwohl der Körper diese nicht benötigt oder alte Zellen nicht absterben. Bisher sind zwei Gene bekannt (BRCA1 und BRCA2), bei denen ein Mutationsnachweis vorliegt. Ist eine Mutation bei diesen Genen nachweisbar, existiert ein bis zu 80% höheres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Auch steigt das Risiko, an einem Zweitkarzinom ipsi- oder kontralateral zu erkranken, bis zu 60% an (Petru et al., 2005).

Bildgebende Verfahren wie Mammasonographie, Mammographie und MRT, aber auch Palpation und histologische Befundung (Stanzbiopsie, Feinnadelpunktion) dienen zur Diagnostik. Der Verlauf der Therapie wird durch die Tumorgöße, den histologischen Tumortyp und Tumorgrad, das Tumorstadium, den Lymphknotenstatus, den Hormonrezeptorstatus und den Sicherheitsabstand vom Karzinom zum Schnittrand im Gesunden bestimmt (vgl. Petru et al., 2005).

Sowohl Prognose als auch Therapie des genetisch bedingten Mammakarzinoms sind laut Petru et al. (2005) mit der spontan entstanden Form des Brustkrebses vergleichbar.

## **2.2 Therapie des Mammakarzinoms**

Der Therapieverlauf richtet sich nach den Empfehlungen der Internationalen Konsensus-Konferenz in St. Gallen sowie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (vgl. Müller et al., 2008). Diese Empfehlungen werden durch die Histologie, die Dignität, die Verbreitung und die Lokalisation des Tumors geprägt.

Der Therapieansatz kann aus einem operativen Verfahren, einer Strahlentherapie, einer systemisch adjuvanten Therapie oder einer Kombination dieser drei Möglichkeiten bestehen (vgl. Leischner, 2007, Petru et al., 2005).

Im Anschluss werden diese Therapieverfahren vorgestellt. Der Fokus liegt dabei auf der Erklärung von Art und Weise, Verlaufform und Auswirkungen einer Chemotherapie, um dadurch ein besseres Grundverständnis für die folgenden Kapitel zu ermöglichen.

Der Fokus wurde deswegen auf die Therapieform Chemotherapie gelegt, weil in diesem Therapiebereich die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen subjektiv als eine der belastendsten Begleiterscheinungen beschrieben werden und am häufigsten auftreten. Alle gängigen Zytostatika weisen ein emetogenes Vermögen (vgl. Tabelle 1) mit unterschiedlichem Ausmaß auf (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008). Hingegen treten bei Hormon- oder Antikörpertherapie unerwünschte Nebenwirkungen wie etwa Hitzewallungen, Libidominderung, Schlafstörungen, Depressionen, Ödeme, Trockenheit der Schleimhäute, Gewichtszunahme, Thrombo- und Leukopenie, Lungenembolien oder Kardiotoxizität bei der Einnahme von Trastuzumab auf. Nur weniger als 10% der Betroffenen, die Gonadotropin Releasing Hormon–Analoga (GnRH-Analoga) verabreicht bekommen haben, geben Übelkeit als Folgeerscheinung an (vgl. Huhn und Herrmann, 2001, Schmoll et al., 2006). Aufgrund dieser eindeutigen Schwerpunktverlagerung der Symptome Erbrechen und Übelkeit in den Therapiebereich Chemotherapie wurde diese zytostatische Therapieform zur Aufarbeitung der These gewählt.

### 2.2.1 Operative Therapie

Die operative Vorgehensweise ist bei einem Mammakarzinom Standard und bietet die beste Möglichkeit, den Tumor im Gesunden (Resektionsrand mindestens 0,5 cm nach Müller et al., 2008) zu reseziieren (vgl. Petru et al., 2005).

Man unterscheidet zwei Verfahren an Operationstechniken: Einerseits die **brusterhaltende Operation (BET)**, auf die immer eine Strahlentherapie folgt um das Risiko von Rezidiven zu senken (vgl. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2000) und andererseits die **modifizierte radikale Mastektomie**. Bei diesem Eingriff wird das gesamte Brustdrüsengewebe mitsamt Lymphknoten aus dem axillären Fettgewebe und der Pektoralisfaszie entfernt (vgl. Leischner, 2007, Müller et al., 2008). Dieses Verfahren kommt dann zum Einsatz, wenn eine BET aufgrund einer Multizentrität des Tumors, ungünstiger Brust-Tumor-Größenverhältnisse, diffuser ausgedehnter Kalzifikationen, eines inflammatorischen Karzinoms nicht möglich ist oder von der Patientin abgelehnt wird (vgl. Petru et al., 2005). Ein wesentlicher Schritt beim operativen Vorgehen bei invasiven Mammakarzinomen ist die axillare Lymphonodektomie (vgl. Fisher et al., 1981).

Nach dem Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie (vgl. Kühn et al., 2003) kann man bei unifokalen Mammakarzinomen oder bei Tumoren die < 2cm sind, der axillaren Lymphonodektomie eine Sentinel-node-Biopsie oder Wächterlymphknoten-Biopsie vorziehen. Dabei handelt es sich um jene Lymphknoten, die als eine der ersten im Abflussgebiet des Tumors liegen. Zu deren Feststellung wird der Tumor präoperativ mit blauem Farbstoff und/oder einem Radiokolloid umspritzt, wodurch das Abflussgebiet klar erkennbar wird. Der Vorteil dieser Methode besteht in der weit selektiveren Entnahme der Lymphknoten, wodurch die postoperative Morbidität (Lymphödem) wesentlich reduziert werden kann (vgl. Leischner, 2007).

### 2.2.2 Strahlentherapie

Die Bestrahlung der Restmamma ist nach einer brusterhaltenden Operation obligat und senkt das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken, erheblich. Nach einer Brustamputation ist eine Bestrahlung der Thoraxwand indiziert, wenn eine

vollständige Tumorresektion im Gesunden nicht möglich war, ein massiver axillärer Lymphknotenbefall (vier oder mehr Lymphknoten) vorliegt oder der Tumor eine Größe von mehr als 5cm aufweist (vgl. Petru et al., 2005).

### 2.2.3 Systemische adjuvante Therapie

Studienergebnisse zur Behandlung des Mammakarzinoms durch eine systemische adjuvante Therapie der „Early Breast Cancer Trialists`Group“ haben ergeben, dass dadurch eine Minimierung des Rezidivrisikos bei Patientinnen < 50 Lebensjahr um die 35% liegt (vgl. Petru et al., 2005, Schmoll et al., 2006).

Als Empfehlung für diese Therapieform wird das Alter der Patientin, der Nodalstatus, die Operationsweise, der Menopausenstatus, die Karzinomgröße sowie der Hormon- und Antikörperstatus heran gezogen (vgl. Müller et al., 2008, Schmoll et al., 2006). Je nach Analyse und Befundung dieser Faktoren kommen bei einer systemischen adjuvanten Therapie eine Hormon-, eine Antikörper- oder eine Chemotherapie in Frage. Auch eine Kombination dieser drei Therapieansätze ist möglich.

Liegt ein **positiver Hormonstatus** bei postmenopausalen Patientinnen vor, ist eine Therapie durch endokrine Substanzen wie etwa Antiöstrogene (Tamoxifen) und Aromatasehemmer indiziert. Sie vermeiden die Umwandlung von Androgenen in Östrogene und verringern dadurch den Östrogenspiegel. Die Vermeidung östrogenbedingter Wachstumsstimulation auf den steroidabhängigen Brustkrebszellen ist das Ziel einer Hormontherapie (vgl. Schmoll et al., 2006). Bei Patientinnen vor der Menopause erreicht man eine Suppression der Ovarialfunktion durch den Einsatz von GnRH-Analoga/LHRH-Analoga. In Verbindung mit Tamoxifen kann die Suppression noch verstärkt werden (vgl. Leischner, 2007, Petru et al., 2005).

Risikofaktoren wie eine frühe Menstruation, eine späte Menopause, Kinderlosigkeit oder erst eine späte Schwangerschaft deuten darauf hin, dass Östrogene eine wesentliche Rolle bei der Entstehung eines Tumors in der Brust einnehmen können. Aus dieser Überlegung heraus ist die Senkung des Östrogenspiegels bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen entscheidend (vgl. Petru et al., 2005).

Der Antikörper Trastuzumab findet seine Anwendung in einer **Antikörpertherapie**, wenn eine Überexpression des HER2/neu (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)

besteht. Dieses Übermaß an dem Eiweißstoff HER2/neu führt einerseits zu einer Stimulierung der Zellbildung und andererseits zu der Hemmung des physiologisch vorgesehenen Zelltods. Durch die Behandlung mittels des Antikörpers Trastuzumab wird der HER2/neu-Rezeptor blockiert und dieser Kreislauf unterbrochen.

Die dritte Möglichkeit einer systemischen adjuvanten Therapie besteht in der Verabreichung von Zytostatika in Form einer **Chemotherapie**.

Ein Mammakarzinom neigt zu einer sehr raschen Metastasierung. Oft sind Mikrometastasen schon zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden, aber diagnostisch noch nicht fassbar. Eine systemische Therapie, wie etwa eine adjuvante Chemotherapie, kann das Risiko erneut an einem Rezidiv zu erkranken um 25–30% minimieren (vgl. Aktories et al., 2004). Das Ziel einer Chemotherapie liegt darin, jegliche im Körper befindliche oder nach einer Operation noch vorhandene Krebszellen abzutöten. Um dies zu erreichen, werden zellteilungshemmende Medikamente (Zytostatika) verabreicht. Zytostatika werden am häufigsten durch eine Infusion über eine Vene injiziert und können über den Blutweg Organe und Gewebe im Körper erreichen und vorhandene maligne Zellen und Tumorherde zerstören. Die Wirksamkeit der Substanzen ist umso besser, je höher die Teilungsrate bei Zellen ist. Die malignen Zellen eines Mammakarzinoms haben tendenziell eine sehr hohe Vermehrungsrate und sprechen auf eine Behandlung durch Zytostatika gut an. Nun gibt es im menschlichen Körper aber auch gesunde, sich schnell teilende Zellen, die ebenso von dem Wirkungskreislauf der Zytostatika betroffen sind. Daher werden Blut-, Haut-, Hornzellen, aber auch Zellen des Magen- Darmtrakts und des Knochenmarks ebenso in Mitleidenschaft gezogen. Diese Tatsache ist oftmals der Grund für die von Patientinnen so gefürchteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie (vgl. Schmoll et al., 2006). Zu diesen Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Schluckschmerzen, Entzündungen der Mundschleimhaut sowie Störung der Blutbildung (Anämie), erhöhte Blutungsneigung, gesteigerte Infektanfälligkeit (Immunschwäche), Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue). Haarausfall, Gefühlsstörungen an Füßen und Händen (Neuropathie), vorübergehende Störungen geistiger Funktionen (Konzentrationsschwäche) und zusätzliche Organbelastungen komplementieren das Spektrum an möglichen Begleiterscheinungen einer Chemotherapie.

Welche Nebenwirkungen auftreten und in welchem Ausmaß, hängt von der Art und Dosierung der Zytostatika sowie dem Zeitrahmen der Behandlung und dem Allgemeinzustand der Patientinnen ab. Übelkeit und Erbrechen sind zwei der vielfältigen Nebenwirkungen, aber auch Schlüsselwörter dieser Arbeit, weswegen in Kapitel 3 auf diese überaus belastenden Nebenwirkungen einer zytostatischen Behandlung näher eingegangen wird. Davor ist noch ein Einblick in die Vielfalt der zum Einsatz kommenden Chemotherapieschemata erforderlich. Werden zwei oder mehrere unterschiedliche Substanzen verabreicht, spricht man von einer Polychemotherapie. Wird nur ein Wirkstoff eingesetzt, nennt man diese Therapieform Monotherapie (vgl. Schmoll et al., 2006).

Verabreicht werden die Zytostatika meist in vier bis sechs Zyklen. In der Behandlungspause von zwei bis drei Wochen zwischen den einzelnen Zyklen sollen sich die gesunden Zellen von den Auswirkungen der Chemotherapie erholen. In Zyklen zu behandeln bringt weiters den Vorteil mit sich, dass jene Krebszellen, die sich gerade in einer Ruhephase befinden, in einem folgenden Zyklus, in dem sie wieder teilungsaktiv sind, erfasst werden (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008, Müller et al., 2008).

#### **2.2.4 Chemotherapie-Schemata – Zytostatika**

Welches Schema bei welcher Patientin zum Einsatz kommt, ist nach wie vor noch nicht geklärt. Die Therapien richten sich nach Leitlinien der Internationalen Konsensus-Konferenz in St. Gallen und empfehlen eine Kombination eines Anthrazyklins mit Cyclophosphamid (vgl. Kris et al., 2006). Auch der Einsatz von Taxanen wird bei Patientinnen mit positiven Nodalstatus und negativen Hormonrezeptorstatus nahe gelegt (vgl. Petru et al., 2005). Persönliche Bedürfnisse der Patientinnen werden bei der Wahl des Schemas ebenso berücksichtigt.

**Hier die wichtigsten Chemotherapieschemata für Brustkrebs:**

- **FEC – Schema:** 5-Fluorourazyl, Epirubicin, Cyclophosphamid
- **FAC – Schema:** 5-Fluorourazyl, Doxorubicin, Cyclophosphamid

- **TAC – Schema:** Docetaxel (Taxotere®), Doxorubicin (Adriamycin®), Cyclophosphamid
- **EC – P(D) Schema:** Epirubicin, Cyclophosphamid gefolgt von Paclitaxel oder Docetaxel (Taxotere®)
- **FEC – Doc – Schema:** 5-Fluorouracyl, Epirubicin, Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel (Taxotere®)
- **TC – Schema:** Docetaxel (Taxotere®), Cyclophosphamid

Zytostatika weisen ein emetogenes Potenzial auf. All jene chemotherapeutischen Substanzen, die die Patientinnen während der Studie verabreicht bekommen haben, fallen in die Gruppe der moderat emetogenen Zytostatika. Das bedeutet, dass das Risiko, ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen, zwischen 31-90% liegt (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008).

Tabelle 1: Emetogenes Potenzial der beim Mammakarzinom verwendeten Zytostatika

<b>Hoch: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen &gt; 90 %</b>	
Cisplatin	Cyclophosphamid (> 1500 mg/m <sup>2</sup> )
<b>Moderat: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 30–90 %</b>	
Carboplatin	Ifosfamid
Cyclophosphamid (< 1500 mg/m <sup>2</sup> )	Mitoxantron (> 12 mg/m <sup>2</sup> )
Cyclophosphamid, per os	Oxaliplatin
Daunorubicin	Temozolomid
Doxorubicin	Vinorelbin p. o.
Epirubicin	
<b>Gering: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen 10–30 %</b>	
Capecitabin	Mitomycin C
Docetaxel	Mitoxantron (< 12 mg/m <sup>2</sup> )
5-Fluorouracil	Paclitaxel
Gemcitabin	Pemetrexed
Liposomales Doxorubicin	Topotecan
Methotrexat (> 100 mg/m <sup>2</sup> )	Trastuzumab
<b>Minimal: Risiko ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen &lt; 10 %</b>	
Bevacizumab	Methotrexat (< 100 mg/m <sup>2</sup> ) oder p. o.
Erlotinib	Vindesin
Gefitinib	Vinorelbin
Hormone	

Quelle: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mamakarzinoms (Deutsche Krebsgesellschaft, 2008, S. 137)

Das Spektrum der Toxizitäten und möglichen Nebenwirkungen der bei dieser Studie verabreichten Zytostatika ist umfassend, aber bei nahezu allen chemotherapeutischen Substanzen scheint Übelkeit und Erbrechen bei der

Auflistung der Nebenwirkungen auf (vgl. Petru et al., 2005). Grunberg et al. (2004) geben in ihrem Artikel an, dass mehr als 35% der 298 untersuchten Patienten an akuter Übelkeit und 13% an akutem Erbrechen litten. Verzögerte Übelkeit und verzögertes Erbrechen wurden im Falle einer hoch emetogenen Chemotherapie zu 60% und 50%, bei einer moderaten emetogenen Therapie zu 52% und 28% angegeben. Wobei verspätete Übelkeit und Erbrechen auch ohne vorangehende akute Symptomatik einsetzen kann. Die Dominanz dieser beiden Nebenwirkungen und die Tatsache, dass Patientinnen Übelkeit und Erbrechen immer wieder als eine der belastendsten Begleiterscheinungen einer Chemotherapie angeben, erfordert die Bearbeitung der Grundlagen zum Thema Übelkeit und Erbrechen. Daher soll das folgende Kapitel zu einem besseren Verständnis für die Wahl der osteopathischen Intervention in Form eines CV4 beitragen.

### 3 Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen stellen grundsätzlich einen sinnvollen Abwehrmechanismus des Verdauungssystems bei potenzieller Schädigung des Organismus durch Toxine dar. Jedoch treten sie oft auch als unerwünschte Nebenwirkungen in Folge einer Krebsbehandlung auf (vgl. Bokemeyer, 2005). Übelkeit, die so genannte Nausea und Erbrechen, fachsprachlich als Emesis bezeichnet, stellen für die Betroffenen häufig die unangenehmsten Begleiterscheinungen dar und beeinträchtigen die Lebensqualität enorm (vgl. Lohr, 2008, Seeber und Schütte, 1998). Übelkeit wird dabei von Patienten als genauso belastend wie Erbrechen beschrieben (vgl. Huhn und Herrmann, 2001). Nicht selten sind diese Nebenwirkungen so belastend, dass die Compliance der Patienten darunter leidet oder die Belastung durch die Nebenwirkungen so stark wird, dass es dadurch zu einem Therapieabbruch kommt (vgl. Huhn und Herrmann, 2001).

Aber nicht nur die Grunderkrankung an sich oder die Verabreichung einer Chemotherapie können Auslöser für Übelkeit und Erbrechen sein. Bestrahlungen, Migräne, virale Infekte des Gastrointestinaltrakts, metabolische Ursachen, zentralnervöse Ursachen oder akute entzündliche Prozesse sind mögliche Verursacher. Aber auch eine tumorbedingte gastrointestinale Verstopfung, Nebenwirkungen von Opiaten, Antibiotika, Pilzmittel und einige andere Medikamente können für Übelkeit und Erbrechen verantwortlich sein (vgl. Bokemeyer, 2005).

Sich dieser Vielzahl an Ursachen bewusst zu sein ist für eine spezifische und wirksame Therapie von Bedeutung.

All diese Möglichkeiten sind jedoch nicht Thema dieser Arbeit. In Folge wird ausschließlich der Zusammenhang von Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst durch die Verabreichung von Zytostatika im Rahmen einer Chemotherapie aufgearbeitet.

Die durch Chemotherapie ausgelöste Übelkeit und/oder Erbrechen wird je nach Zeitpunkt und Ausprägung des Auftretens in drei Formen eingeteilt (vgl. Bokemeyer, 2005).

### **3.1 Einteilung der Emesis- und Nauseaformen**

Bei chemotherapieinduzierter Emesis und Nausea werden drei Formen unterschieden.

Unter **akuten Beschwerden** versteht man plötzlich einsetzende, kurzzeitige Übelkeit mit Erbrechen innerhalb von wenigen Stunden bis zu einem Tag nach Verabreichung der Zytostatika (vgl. Bokemeyer, 2005, Lohr, 2008).

Erbricht ein Patient erst später als 24 Stunden nach der Behandlung, spricht man von **verzögerter Übelkeit und Erbrechen**. Dieser Zustand kann fünf bis sieben Tage anhalten. Wobei verzögerte Emesis und Nausea auch ohne vorangegangene akute Beschwerden auftreten können (vgl. Grunberg et al. 2004, Lohr, 2008).

Bei **antizipatorischen Erbrechen oder Übelkeit** „lernt“ das Brechzentrum im Gehirn den Zusammenhang mit Gerüchen, Örtlichkeiten, Begleitumständen und der Übelkeit oder Erbrechen erzeugenden Therapie herzustellen. Oft erbricht der Patient schon vor der Gabe der Chemotherapie. Die Form tritt häufiger bei Patienten auf, die schon eine oder mehrere Behandlungen durch Zytostatika erfahren haben und sehr unter der akuten und/oder verzögerten Form gelitten haben (vgl. Bokemeyer, 2005, Huhn und Herrmann, 2001).

Welche Faktoren lösen nun dieses schon sooft erwähnte Erbrechen aus? Was geschieht dabei im Körper? Wie sieht eine adäquate Therapie für ein chemotherapieinduziertes Erbrechen aus? Auf all diese Fragen und deren Grundlagen wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen.

### **3.2 Häufigkeit und Risikofaktoren**

Das durch eine Chemotherapie bedingte Ausmaß an Emesis und Nausea hängt einerseits von den zum Einsatz kommenden Zytostatika und deren emetogenen Potenzial ab. Andererseits beeinflussen aber auch patientenbezogene Risikofaktoren

dieses Ausmaß (vgl. Bokemeyer, 2005). So erkrankten Frauen häufiger an Übelkeit und Erbrechen als Männer. Aber auch Art, Dosis, Dauer, Applikationsweise, ein Alter < 35, Übelkeit und Erbrechen bei vorausgegangen Chemotherapien, eine bestehende Reisekrankheit oder die Neigung, während einer Schwangerschaft zu erbrechen sowie geringer Alkoholkonsum sind Faktoren, die das Risiko für chemotherapieinduziertes Erbrechen erhöhen. (vgl. Bokemeyer, 2005, Huhn und Herrmann, 2001, Hesketh, 1999, Hesketh, 2008, Lohr, 2008).

Das emetogene Potenzial einer Chemotherapie gilt dennoch als Hauptrisikofaktor für das durch Zytostatika hervorgerufene Erbrechen (vgl. Hesketh, 2008). 2004 wurden durch einen internationalen Expertenkonsensus die Leitlinien zur Prävention und Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen modifiziert (vgl. Kris et al., 2006, Roila et al., 2006). Dementsprechend werden die Zytostatika (intravenös verabreicht) nach ihrer emetogenen Wirkung in vier Stufen (hoch, moderat, gering, minimal) unterteilt (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008, Hesketh, 2008, Kris et al., 2006).

Tabelle 2: Emetogenes Risiko von Zytostatika

Emetogenes Risiko	Häufigkeit des Erbrechens ohne Prophylaxe	Intravenös verabreichte Substanzen
Hoch	>90 Prozent	Cisplatin >50mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamid ≥1500mg/m <sup>2</sup> Dacarbazin Dactinomycin Carmustin Mechlorethamin Streptozotocin
Mäßig	30-90 Prozent	Carboplatin Cisplatin <50mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamid <1500mg/m <sup>2</sup> Cytarabin <1g/m <sup>2</sup> Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Irinotecan Oxaliplatin
Gering	10-30 Prozent	Bortezomib Cetuximab Cytarabin ≤1g/m <sup>2</sup> Docetaxel Etoposid Fluorouracil Gemcitabin Methotrexat Mitomycin Mitoxantron Paclitaxel Pemetrexed Topotecan Trastuzumab
Minimal	<10 Prozent	Bevacizumab Bleomycin Busulfan 2-Chlorodeoxyadenosin Fludarabin Rituximab Vinblastin Vinorelbin Vincristin

Quelle: ArzneimittelPROFIL Onkologie (2007, S. 4)

Die Basis zu dieser Einstufung bildet dabei die Häufigkeit von Erbrechen beziehungsweise das Risiko ohne Verabreichung einer antiemetischen Prophylaxe zu erbrechen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2008). Ist das Risiko < 10%, werden jene Zytostatika der Stufe 1 (minimal) zugeschrieben. Bei Substanzen der Stufe 2 (gering) liegt das Risiko zu erbrechen zwischen 10-30%, bei der Stufe 3 (moderat) innerhalb

31-90% und in der Stufe 4 (hoch) ist die Wahrscheinlichkeit ohne antiemetische Prophylaxe zu erbrechen > 90% (vgl. ArzneimittelPROFIL Onkologie, 2007, Hesketh, 2008, Kris et al., 2006).

Werden im Falle einer Polychemotherapie Substanzen unterschiedlichen emetogenen Potenzials verabreicht, erfolgt die Einstufung in jene Gruppe, dessen Zytostatikum die höchste emetogene Wirkung aufweist (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008, Lohr, 2008).

### ***3.3 Physiologie von Übelkeit und Erbrechen***

Übelkeit definiert sich durch ein unangenehmes, aber schmerzloses Gefühl des bevorstehenden Erbrechens, welches im Pharynx und im Epigastrium wahrgenommen wird. In diesem Moment wird oftmals der Wunsch zu erbrechen verspürt beziehungsweise steht das Erbrechen an sich unmittelbar bevor.

Als Erbrechen bezeichnet man den explosionsartigen Auswurf des Mageninhalts durch den Mund (vgl. Andrews und Sanger, 1993).

Wie schon zu Beginn dieses Kapitels angedeutet, stellen Übelkeit und Erbrechen einen physiologischen Bestandteil eines Schutzreflexes dar, um den Körper vor Schädigungen durch Toxine zu bewahren. Kontrolliert und gesteuert wird der Brechreflex durch das Brechzentrum.

#### **3.3.1 Das Brechzentrum**

**Das Brechzentrum** ist eine funktionelle Einheit, die aus zusammengefassten Kerngebieten und Faserverbindungen des Zentralnervensystems (ZNS) besteht. Jene anatomischen Bereiche, die für die Steuerung und Auslösung des Erbrechens verantwortlich sind, setzen sich aus Anteilen der Medulla oblongata im Bereich der Formatio reticularis, der Area postrema und des Nucleus tractus solitarius zusammen – alles Bereiche des Hirnstammes, in dessen Verlauf die Kerngebiete der Hirnnerven liegen (vgl. Biedler und Wilhelm, 1998, Faller, 1995).

Die Area postrema, in der **die Chemorezeptorenttriggerzone** (CTZ) angelegt ist, befindet sich in der unteren Rautengrube und nimmt in der weiteren Folge bei der Erklärung des Vorgangs des Erbrechens eine Schlüsselrolle ein. Die Rautengrube selber, aufgrund ihrer Form so genannt, bildet den Boden des vierten Ventrikels und ist über den Fasciculus solitarius mit dem Brechzentrum verbunden. Vorwölbungen in der Rautengrube stellen Orte dar, unter denen bestimmte Hirnnerven liegen (vgl. Thews et al., 1991). So auch das Vagusdreieck (Trigonum nervi vagi) – ein sensibles Kerngebiet des N. vagus und des N. glossopharyngeus.

Von Bedeutung und erwähnenswert ist ebenso die Tatsache, dass die CTZ in einem Bereich liegt, in dem die Blut-Hirn-Schranke nicht aktiv ist und Giftstoffe ungehindert über den Blutweg als auch über den Liquor eindringen und wirksam werden können (vgl. Bokemeyer, 2005, Hesketh, 2008, Lohr, 2008).

Der **Nucleus tractus solitarius** (Geschmackkern) ist einer der vier Hirnnervenkerne des N. vagus. Zu seinen Aufgaben zählen unter anderem der Speichelfluss, Kau- und Schluckbewegungen und die Stimulation der Insulinproduktion. Dem Geschmackkern wird innerhalb des Reflexbogens eine wesentliche Koordinationsfunktion zugeordnet. So ist er auch Ziel von afferenten Nervenbahnen – Bahnen, die für sensible und sensorische Wahrnehmung zuständig sind. Über sie werden auch emetogene Reize (Breachreiz) aus dem Gastrointestinaltrakt zum ZNS übermittelt (vgl. Andrews und Sanger, 1993).

Die beschriebenen anatomischen Grundlagen sind Voraussetzung, um in weiterer Folge die physiologischen Prozesse und Abläufe nachvollziehen zu können. Aktiviert wird das Brechzentrum durch zentrale Afferenzen von der Chemorezeptorenttriggerzone, vom Zwischenhirn und limbischen System (antizipatorisches Erbrechen), von intrakraniellen Druckrezeptoren und der Großhirnrinde. Ebenso beteiligt an der Aktivierung des Brechzentrums sind periphere afferente Verbindungen. Über den Verlauf des Sympathikus, N. vagus, N. glossopharyngeus gelangen periphere afferente Impulse von Abdomen, Becken, Magen, Pharynx und Labyrinth zum Brechzentrum (vgl. Bokemeyer, 2005, Huhn und Herrmann, 2001). Dieses wiederum koordiniert die efferenten Impulse über den Verlauf des N. vagus zu dessen Erfolgsorganen wie etwa die Muskel von Larynx,

Pharynx, Magen, Ösophagus und weiter im Verlauf der Spinalnerven die Muskulatur des Zwerchfells und der Bauchdecke (vgl. Huhn und Herrmann, 2001, Lohr, 2008). Der N. vagus nimmt in diesem Wirkungskreis eine wesentliche Rolle ein und wird daher im Anschluss noch näher beleuchtet.

### **3.3.2 Der Nervus vagus**

Der N. vagus wird als „Hauptstraße“ bezeichnet, über welche afferente Stimuli zum Brechzentrum gelangen und hat vermutlich die größte Relevanz bei durch Chemotherapie induziertem Erbrechen und Übelkeit (vgl. Hesketh, 2008). Andrews et al. (1990) beschreiben, dass Erbrechen durch eine elektrische Stimulation der abdominalen vagalen Afferenzen innerhalb von 20 Sekunden ausgelöst werden kann, wodurch die Dominanz dieser Nervenbahn hervorgehoben wird.

So ist der N. vagus auch dafür zuständig, Reize von Mechano- und Chemorezeptoren ans Brechzentrum weiterzuleiten. Die Mechanorezeptoren liegen in der Darmwand und reagieren auf deren Kontraktion und Dehnung. Auch Chemorezeptoren, welche in der Mukosa des Darms lokalisiert sind, registrieren jeden chemischen Reiz durch Veränderungen des pH-Werts im Blut, reagieren auf Schmerzreize aus dem viszeralem Bereich sowie auf aufgenommene Giftstoffe (vgl. Andrews und Sanger, 1993, Thews, 1991). Diese Reize werden in afferente Impulse umgewandelt und in afferenten Nervenfasern – hauptsächlich dem N. vagus - zum Brechzentrum geleitet (vgl. Thews, 1991). Die Übertragung der Nervenimpulse erfolgt durch Neurotransmitter.

### **3.3.3 Neurotransmitter**

Neurotransmitter sind biochemische Substanzen, welche elektrische Reize von einer Nervenzelle zu einer anderen Nervenzelle oder Zelle weitergeben, verstärken oder modulieren. Die Befehlsübertragung durch diese Botenstoffe erfolgt dadurch, dass sie sich an für sie ganz besondere Stellen, so genannten Rezeptoren, ankoppeln. Inzwischen sind einige Neurotransmitter und deren Rezeptoren, die bei der Verursachung von Erbrechen und Übelkeit eine wesentliche Rolle einnehmen, bekannt. Die wichtigsten Botenstoffe sind Serotonin, Dopamin und Substanz P. Das

Wissen über diese Tatsache zeigt sich im Einsatz von Antiemetika. Sowohl der Einfluss der eben erwähnten Neurotransmitter bei chemotherapieinduziertem Erbrechen und Übelkeit als auch die daraus folgende Anwendung der unterschiedlichsten Antiemetika werden in den kommenden Kapiteln aufgearbeitet (vgl. Hesketh, 2008, Kraut und Fauser, 2006).

### ***3.4 Pathophysiologie von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen***

Die pathophysiologischen Abläufe des chemotherapieinduzierten Erbrechens sind bis heute noch nicht gänzlich geklärt. Die Beteiligung peripherer und zentraler Strukturen an diesem Geschehen ist jedoch unumstritten (vgl. Bokemeyer, 2005, Hesketh, 2008, Seeber und Schütte, 1998). Das Brechzentrum, wie schon in Kapitel 3.3.1 beschrieben, koordiniert die peripheren und zentralen Afferenzen und steuert ebenso die am Erbrechen beteiligten efferenten Impulse zu deren Erfolgsorganen (vgl. Bokemeyer, 2005, Huhn und Herrmann, 2001). Eine direkte Reizung des Brechzentrums durch chemische Substanzen (Zytostatika) scheint nicht statt zu finden (Seeber und Schütte, 1998). Hingegen nehmen Neurotransmitter bei der Genese des Erbrechens eine entscheidende Rolle ein. Botenstoffe wie Dopamin, Acetylcholin, Histamin, Opiate, Serotonin und Substanz P führen über periphere und zentrale Vorgänge, die oftmals parallel ablaufen, zur Stimulation des Brechzentrums. Von besonderer Bedeutung bei diesem Mechanismus sind Dopamin, Serotonin und Substanz P (vgl. ArzneimittelPROFIL Onkologie, 2007, Bokemeyer, 2005, Lohr, 2008). An den abdominalen Endigungen der vagalen Afferenzen konnten Rezeptoren vom Typ 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin), Neurokinin-1 (Substanz P) und Cholecystokinin-1 nachgewiesen werden. Aber auch in der CTZ wurden Rezeptoren für Dopamin (D<sub>2</sub>), Serotonin (5-HT<sub>3</sub>), Neurokinin (NK-1, Substanz P) und Muskarin (M<sub>1</sub>) lokalisiert (vgl. Bokemeyer, 2005, Hesketh, 2008, Huhn und Herrmann, 2001). Kommt es nun durch Zytostatika zu einer Schädigung der Darmwand, schütten die enterochromaffinen Zellen des Dünndarms Serotonin aus (vgl. Andrews und Sanger, 1993, Huhn und Herrmann, 2001). Dadurch werden die 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt stimuliert und deren Impulse über den N. vagus zum Nucleus tractus solitarius und der CTZ geleitet. Diese beiden Bereiche wiederum stimulieren

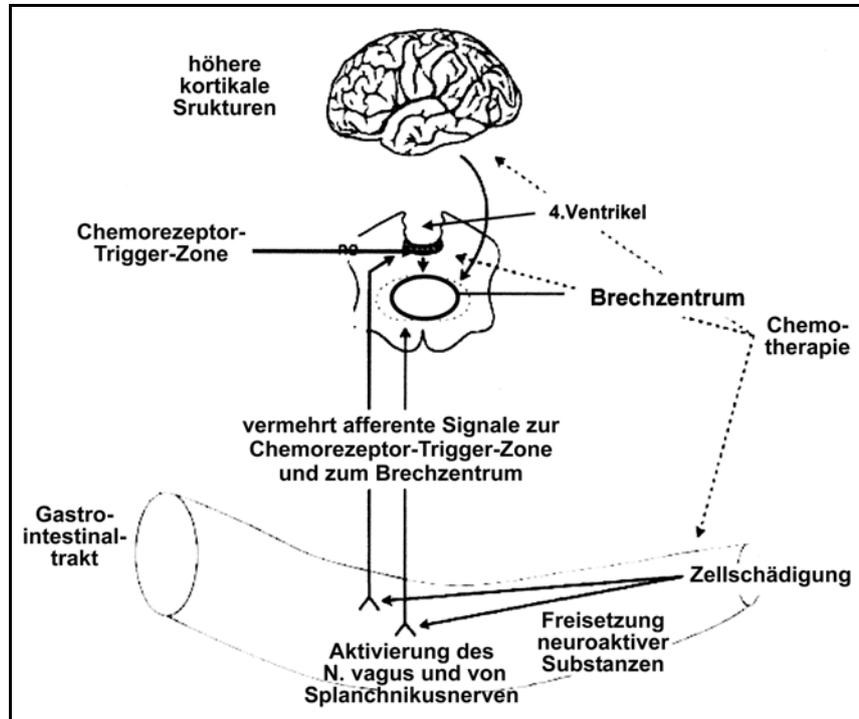
das Brechzentrum, welches Erbrechen auslöst und steuert (vgl. Kraut und Fauser, 2006, Seeber und Schütte, 1998). Die CTZ wird jedoch nicht nur durch periphere vagale Impulse oder durch die Verbindung mit dem Nucleus tractus solitarius stimuliert. Die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegende Chemorezeptortriggerzone ist ausgesprochen chemosensibel, wodurch sie einerseits für Toxine (Zytostatika) in Blut und Liquor frei zugänglich ist, aber auch für im Blut befindlichen Transmitter. Diese setzen ungehindert an den Rezeptoren in der CTZ an und stimulieren wieder über afferente Bahnen das Brechzentrum und dessen efferente Signale werden zum Gastrointestinaltrakt, dem respiratorischen System und zu den autonomen Bahnen geleitet und lösen letztendlich Erbrechen aus (vgl. Andrews und Sanger, 1993, Hesketh, 1999, Seeber und Schütter, 1998).

Aber nicht nur der eben besprochene Neurotransmitter Serotonin nimmt bei der Auslösung des chemotherapieinduzierten Erbrechens eine entscheidende Rolle ein. Die Botenstoffe Dopamin und Substanz P stellen ebenso relevante Substanzen in diesem Geschehen dar. Rezeptoren, an denen Dopamin (D2) oder Substanz P (Neurokinin-1) ankoppeln wurden in der CTZ, dem Nucleus tractus solitarius sowie an den peripheren vagalen Afferenzen im Gastrointestinaltrakt lokalisiert (vgl. Hesketh, 2008, Kraut und Fauser, 2006, Seeber und Schütte, 1998). Die Wirkungsweise des Neurotransmitter Dopamin ist noch nicht vollständig geklärt. Zur Diskussion steht jedoch die Möglichkeit, dass es zu einer Stimulierung der Dopaminrezeptoren in der CTZ durch die periphere Aktivierung der 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren infolge abdomineller Serotoninausschüttung kommen kann und eine Stimulierung nachgeschalteten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren möglich ist (vgl. Seeber und Schütte, 1998).

Ein weiterer wesentlicher Neurotransmitter in der Pathophysiologie des durch Zytostatika ausgelösten Erbrechens ist Substanz P. Die Substanz P ist ein Neuropeptid aus der Familie der Tachykinine. Die Rezeptoren für diesen Botenstoff befinden sich, wie schon vorhin erwähnt in der CTZ, im Nucleus tractus solitarius und in den peripheren vagalen Afferenzen (vgl. Bokemeyer, 2005, Kraut und Fauser, 2006). Die Bedeutung der Substanz P wurde in Tierversuchen bestätigt. So haben Carpenter und sein Team belegt, dass durch die Verabreichung der Substanz P bei Hunden Erbrechen ausgelöst werden konnte (vgl. Carpenter et al., 1983). Blockiert man hingegen den Substanz P spezifischen Rezeptor Neurokinin-1 im Tierversuch,

wird die emetogene Wirkung von zentralen und/oder peripheren medikamentösen Stimuli aufgehoben (vgl. Bokemeyer, 2005).

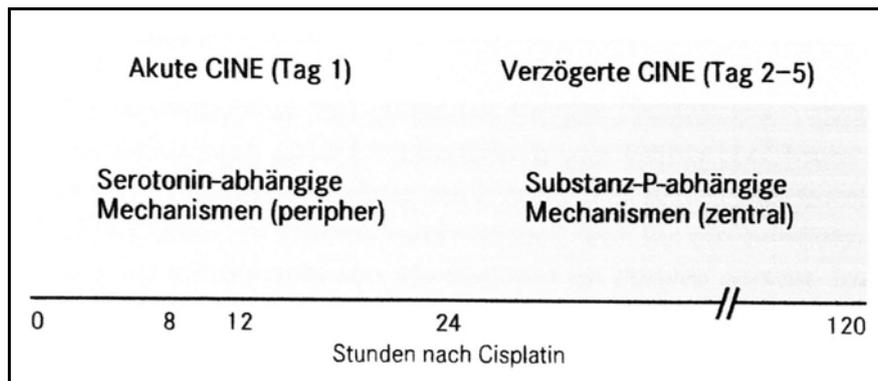
Abbildung 1: Pathophysiologie des chemotherapieinduzierten Erbrechens



Quelle: In modifizierter Form nach Grunberg und Hesketh (1993, S. 1791)

Bedeutsam ist in diesem Zusammenhang, dass 5-HT<sub>3</sub> Rezeptoren, beziehungsweise ihre Blockierung, durch entsprechende 5-HT<sub>3</sub> Rezeptorantagonisten (Antiemetika) vor allem bei der Behandlung von akutem Erbrechen zum Einsatz kommen und bei der Prophylaxe des durch Zytostatika induzierten akuten Erbrechens an erster Stelle liegen. Wohingegen sie bei der Vermeidung von verzögertem Erbrechen nur eine untergeordnete Rolle einnehmen (vgl. Huhn und Herrmann, 2001). Bei der Vermeidung des verzögerten Erbrechens scheint hingegen die Substanz P von enormer Wichtigkeit zu sein. Die Ergebnisse von Hesketh et al. (2003) zeigen, dass 80,8% der mit Aprepitant (Emend®), einem Neurokinin-1 Rezeptorantagonist, behandelten Patienten kein verzögertes Erbrechen gegenüber nur 58,8% in der Kontrollgruppe aufwiesen. Die Annahme, dass die Substanz P bei der Prophylaxe der verzögerten Emesis eine entscheidende Position einnimmt, teilen auch Hesketh (2008), Kraut und Fauser (2006) sowie Seeber und Schütte (1998).

Abbildung 2: Verlauf der durch Chemotherapie induzierten Nausea und Emesis



Quelle: ArzneimittelPROFIL Onkologie (2007, S. 4)

### 3.5 Antiemetika

Antiemetika sind Substanzen, die zur Unterdrückung und Minderung von Übelkeit und Erbrechen dienen. Diese Substanzen blockieren die Bindungsstellen (Rezeptoren) der für Übelkeit und Erbrechen verantwortlichen Neurotransmitter und verhindern so deren Verursachung von Nausea und Emesis (vgl. Mutschler et al., 2008).

Die Angst vor Zytostatika induzierter Übelkeit und/oder Erbrechen steht für viele Patienten an vorderster Stelle. Ehlert (2003) beschreibt, dass durch eine verbesserte Antiemetikaverabreichung posttherapeutisches Erbrechen (akutes und/oder verzögertes Erbrechen zusammen) von 50% auf 40% bei Betroffenen gesenkt werden konnte. Die Wirkung durch Antiemetikagabe auf das Übelkeitsempfinden zeigt jedoch keine wesentliche Verbesserung. So leiden immer noch etwa 80% der Patienten im Laufe ihrer Chemotherapie an posttherapeutischer Übelkeit (akute und/oder verzögerte Übelkeit zusammen). Diese Nebenwirkungen werden als ausgesprochen belastend empfunden, wodurch die Compliance der Patienten erheblich leiden und sogar zu einem Therapieabbruch führen kann (vgl. Huhn und Herrmann, 2001). Eine Prophylaxe dieser Begleiterscheinungen in Form von Antiemetika ist einerseits für die Aufrechterhaltung der Lebensqualität von enormer Bedeutung und gilt andererseits als Behandlungsansatz des antizipatorischen Erbrechens. Durch die von Therapiebeginn an angestrebte Vermeidung von Erbrechen und Übelkeit, versucht man die zu antizipatorischen Erbrechen führende Konditionierung zu vermeiden (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008).

Zur Prophylaxe des akuten und verzögerten Erbrechens bei Chemotherapien mit hoher und moderat emetogener Wirkung wurden 2004 bei einer internationalen Konsensuskonferenz in Perugia unter der Leitung der MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) neue Leitlinien zur Prävention und Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen erstellt (vgl. Kraut und Frauser, 2004).

Tabelle 3: Antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie

Emetogenes Potenzial	Akute Phase, bis 24 h nach Chemotherapie	Verzögerte Phase, ab 24 h bis Tag 5 nach Chemotherapie
Hoch	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist: Granisetron 2 mg p.o./1 mg i.v. Ondansetron 16 mg p.o./8 mg i.v. Tropisetron 5 mg p.o./i.v. Dolasetron 200 mg p.o./100 mg i.v. Palonosetron 0,25 mg i.v. + Steroid: Dexamethason 12 mg p.o./i.v. + Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 125 mg p.o.	Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 3–4 Tage (2 × 8 mg ohne Aprepitant) + Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 80 mg p.o. für 2 Tage
Moderat	1. Empfohlene Prophylaxe bei Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-basierten Chemotherapien (gilt auch für FEC und FAC): wie bei hoch emetogener Chemotherapie (siehe oben)  2. Möglichkeit: 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor Antagonist (Dosis s.o.) + Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v.	1. Empfohlene Prophylaxe bei Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-basierten Chemotherapien (gilt auch für FEC und FAC): wie bei hoch emetogener Chemotherapie (siehe oben) Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage + Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonist: Aprepitant 80 mg p.o. für 2 Tage + Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage  2. Möglichkeit: Steroid: Dexamethason, 8 mg p.o./i.v. für 2 Tage oder alternativ, falls Steroid nicht möglich (nicht 1. Wahl) 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptor-Antagonist (Dosis s.o.)
Gering	Steroid: Dexamethason 8 mg p.o./i.v.	keine Routineprophylaxe
Minimal	keine Routineprophylaxe	keine Routineprophylaxe

Quelle: Deutsche Krebsgesellschaft (2008, S. 138)

In weiterer Folge werden ausschließlich die Guidelines für die antiemetische Behandlung bei moderat emetogener Chemotherapie erarbeitet. Alle Probanden, die sich für die Studie dieser Masterarbeit bereit erklärt haben, fallen ohne Ausnahme in die Gruppe der moderat emetogenen Therapie.

### **3.5.1 Prophylaxe von akutem Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie**

Zur Prävention von akutem Erbrechen bei einer moderat emetogenen Chemotherapie werden schon vor der Verabreichung der ersten Chemotherapie, 5-HT3 Rezeptor-Antagonisten plus Dexamethason<sup>®</sup> (Steroid) empfohlen.

Eine andere Situation ergibt sich bei Frauen, die Anthrazyklin und Cyclophosphamid erhalten. Durch diese Kombination an Substanzen besteht bei ihnen ein sehr hohes Risiko an Übelkeit und Erbrechen zu erkranken. In diesem Fall wird eine Dreierkombination von 5-HT3 Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason und Aprepitant (Neurokinin-1 Rezeptor-Antagonist.) nahe gelegt (vgl. Kraut und Frauser, 2004).

### **3.5.2 Prophylaxe von verzögertem Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie**

Kraut und Frauser (2004) beschreiben in ihrem Text, in Anlehnung an die MASCC – Guidelines, dass die orale Verabreichung von Dexamethason eine ausreichende Therapiemaßnahme zur Vermeidung des verzögerten Erbrechens bei moderat emetogener Chemotherapie darstellt. Als Alternative zu Dexamethason kann ein 5-HT3 Rezeptor-Antagonist verabreicht werden.

Hesketh (2008) beschreibt einen möglichen Behandlungsansatz durch die Kombination eines 5-HT3 Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason und Aprepitant.

Jene 5-HT3 Antagonisten die hierbei zum Einsatz kommen sind: Granisetron (Kytril<sup>®</sup>), Ondansetron (Zofran<sup>®</sup>), Tropisetron (Novoban<sup>®</sup>), Dolasetron (Anzemet<sup>®</sup>) und Palonosetron (Aloxi<sup>®</sup>) (Deutsche Krebsgesellschaft, 2008, Hesketh, 2008).

Dabei handelt es sich mit der Ausnahme von Anzemet<sup>®</sup> um jene 5-HT3 Antagonisten, die zur Prophylaxe von chemotherapieinduziertem Erbrechen bei den Patientinnen dieser Studie eingesetzt wurden. Als Neurokinin-1 Rezeptor- Antagonist wurde Emend<sup>®</sup> verabreicht.

Auf dem Gebiet der antiemetischen Behandlung wurden große Fortschritte gemacht. Ebenso ermöglichte der medizinische Fortschritt in den letzten Jahrzehnten neue Therapiemöglichkeiten auf dem Gebiet der Onkologie, wodurch sich die wachsende Zahl der langzeitüberlebenden Krebspatienten erklären lässt. Die Effizienz einer Therapie in der Onkologie hat sich in der Vergangenheit über Kriterien wie die eben erwähnte Überlebenszeit, die Remission oder rezidivfreie Intervalle manifestiert (vgl. Meden, 2009). Innerhalb der letzten Jahre erweiterte sich der Blickwinkel der Medizin und das Erreichen eines persönlichen Wohlbefindens beziehungsweise die Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen während der onkologischen Therapie rückt zusehends in den Vordergrund. Dies bedeutet, dass heutzutage die Lebensqualität, ihre Erhaltung und Verbesserung nach der Überlebenszeit ein neues wesentliches Kriterium in der Onkologie darstellt und als Maßstab eines Behandlungserfolges anzusehen ist (vgl. Küchler et al., 2000, Renneberg und Hammelstein, 2006). Das folgende Kapitel soll den Begriff „Lebensqualität“ näher beschreiben und das dahinter Verborgene, fassbar machen.

## 4 Lebensqualität

Die Bedeutung der Lebensqualität wird innerhalb der Medizin erstmalig vom Fachbereich Onkologie aufgegriffen und beachtet (vgl. Katz, 1987). Zusätzlich zu den obligaten Messungen der objektiven Kriterien wie Überlebenszeit, Remission und rezidivfreie Intervalle fand eine Erweiterung um psychologisch relevante Dimensionen wie etwa das Befinden und die seelische Gesundheit statt (vgl. Bullinger et al., 2000). Die Notwendigkeit, auch psychologische Aspekte mit einfließen zu lassen, zeigt sich darin, dass 40-45% der langzeitüberlebenden Krebspatienten die Qualität ihres Lebens (Überlebens) als einen entscheidenden Aspekt beschreiben (vgl. Krischke, 1996). Diese Tatsache und der Drang nach einer patientenbezogenen Individualisierung rückten immer mehr in den Mittelpunkt und führten dazu, dass die Erhaltung und/oder Verbesserung der Lebensqualität im medizinischen Bereich zunehmend als Ziel betrachtet wurde und wird.

Aber welche Bedeutung und Geschichte verbirgt sich nun hinter dem schon fast inflationär gebrauchten Begriff Lebensqualität?

In den 40er und 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der Begriff Lebensqualität in der sozialwissenschaftlichen Wohlfahrtsforschung als Richtwert einer Übereinstimmung zwischen einem festgelegten objektiven Lebensmaßstab und der subjektiven Beurteilung (Zufriedenheit, Wohlbefinden) der dadurch bestimmten Bevölkerungsgruppe verwendet (vgl. Glatzer und Zapf, 1984).

In den 60er Jahren griff man den Begriff Lebensqualität zusehends auch in interkulturellen Studien auf und er fand seine Rolle in der Erfassung unterschiedlicher sozioökonomischer Ressourcen und der Gesundheitsversorgung einzelner Bevölkerungen.

Glatzer (1992) beschreibt aus sozioökonomischer Sicht Lebensqualität als mehrdimensionales Konstrukt, bestehend aus individuellen und kollektiven Zielen (vgl. Mayer, 1998).

*„Erst der Zusammenhang von objektiven Lebensbedingungen, ihrer subjektiven Bewertung und dem damit verbundenen subjektiven Wohlbefinden ermöglicht eine angemessene Beurteilung der Lebensqualität“ (Glatzer, 1992, S. 49).*

In einem weiteren Schritt wurde die Orientierung in Richtung Individuum in das Zentrum des Denkansatzes gestellt (vgl. Krischke, 1996). Mit diesem Richtungswechsel charakterisiert sich der Subjektbezug des Lebensqualitätsbegriffs deutlich heraus. An dieser Stelle ist festzuhalten, dass der Subjektbezug den Realitätsgehalt der Lebensqualitätsmessung beschreibt (vgl. Bullinger et al., 2000). Dies bedeutet, dass das Beurteilungsausmaß der Lebensqualität nur für jeweils einen bestimmten Menschen zutrifft (vgl. Renneberg und Hammelstein, 2006). Demnach versteht man unter Lebensqualität ein multidimensionales Konstrukt, das physische, psychische und soziale, aber auch ökologische Gesichtspunkte unter der Sicht subjektiv erlebten Wohlbefindens und subjektiv erlebter Funktionsfähigkeit zusammenfasst und beschreibt (vgl. Renneberg und Hammelstein, 2006). Aus diesem Grundgedanken heraus hat sich in der Medizin, in der klinischen und gesundheitswissenschaftlichen Forschung, der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität etabliert. Ein Begriff, der Werte wie Befinden, Wohlbefinden und Handlungsvermögen einzelner Personen, welche an chronischen Krankheiten leiden, beziehungsweise gesundheitlich beeinträchtigt sind, ins Zentrum der Aufmerksamkeit und Beobachtung stellt (vgl. Bullinger et al., 2000).

#### **4.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die World Health Organisation (WHO) beschrieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität 1997 wie folgt:

*„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt“ (Renneberg und Hammelstein, 2006, S.29).*

oder

*„Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus Sicht des Patienten und/oder von Beobachtern beinhaltet“ (Bullinger und Ravens-Sieberer, 1995b, S.106).*

Demnach handelt es sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um kein fixes, sondern um ein sehr wandelbares und „änderungsfreudiges“ Konstrukt. Die unterschiedlichen Wirkungsweisen der Behandlungen, die unterschiedlichen und individuellen Krankheitsverläufe und nicht zu vergessen die ganz persönliche Strategie der Krankheitsverarbeitung haben enormen Einfluss auf das Befinden und Handlungsvermögen der Patienten (vgl. Bullinger et al., 2000, Küchler und Schreiber, 1989). Der Realitätsgehalt bei der Erfassung der Lebensqualitätsdimensionen lässt sich am ehesten durch den Subjektbezug sicherstellen. Daher werden Informationen, die von erkrankten und betroffenen Personen selbst erfasst wurden, gegenüber Daten, die von Ärzten oder Angehörigen im Sinne einer Fremdeinschätzung stammen, bevorzugt (vgl. Bullinger et al., 2000).

Der Nutzen der patientenbezogenen und sehr individuell gestalteten Lebensqualitätsforschung ist einerseits in der daraus resultierenden individualisierten Therapieplanung und –abstimmung zu sehen, andererseits aber auch in der Tatsache, dass Ärzte oft jenen Therapiemaßnahmen den Vorzug geben, die bessere Werte bei Lebensqualitätsparametern aufzuweisen hatten, sofern die herkömmlichen Therapieparameter vergleichbare Werte hatten (vgl. Bullinger et al., 2000).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgreich in klinischen Studien zur Beurteilung des Therapieverlaufs, der Begleiterscheinungen der Therapie bis hin zur Feststellung des Therapieerfolgs Einsatz findet. Dennoch sollten die Auswertungsergebnisse von Studien der Lebensqualitätsforschung kritisch betrachtet werden, da trotz des Einsatzes von validen Messinstrumenten, die Beurteilung durch den Patienten aufgrund von subjektiv bedingten Einflussgrößen, ein sehr änderungssensitives Konstrukt bleibt. Daher ist es von Bedeutung, sich dieser Einflussgrößen bewusst zu sein.

#### **4.1.1 Einflussgrößen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten**

Patientenspezifische Aspekte wie Alter, Geschlecht, Art der Diagnose und der zeitliche Abstand dazu, Dauer und Krankheitsverlauf sowie psychische Störungen (Depression) stellen wesentliche Einflussgrößen dar. Von enormer Bedeutung ist die Tatsache, dass bei Betroffenen im Laufe der Zeit Prozesse der

Krankheitsbewältigung oder Änderungen des Gesundheitszustandes eintreten können. Dies kann eine Veränderung der Wertigkeit der Beurteilungsmaßstäbe für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Folge haben, wodurch die Ergebnisse wiederholter Messungen nicht miteinander vergleichbar sind (response shift) (Ormel et al., 1997).

Die damit verbundenen Auswirkungen auf das subjektive Urteil der Lebensqualität der einzelnen Patienten sollten bekannt sein, um die Studienergebnisse richtig interpretieren zu können (vgl. Bullinger et al., 2000).

Folgende Studien, verdeutlichen den Einfluss der eben erwähnten Faktoren. Dabei weist die Depression im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren in der Onkologie die größte Verbindung mit der Lebensqualität auf (vgl. Bullinger et al., 2000).

Massie und Holland (1990) weisen in ihrem Artikel darauf hin, dass Depression bei Krebserkrankungen die häufigste psychische Begleiterscheinung darstellt. Laut Katon und Sullivan (1990) erkranken - im Gegensatz zur gesunden Allgemeinbevölkerung, wo von einer Prävalenz von 2-4% ausgegangen wird (Dilling, 1991) - etwa 9% der ambulant behandelten Krebspatienten an depressiven Störungen und sogar 22-33% der stationär behandelten Patienten. Neuport und Nemeroff (1998) erwähnen in ihrem Artikel sogar eine 23-60% Wahrscheinlichkeit, dass erwachsene Krebspatienten an Depression erkranken.

Der immer wiederkehrende Verweis in der Literatur auf den Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und der Lebensqualität bei Krebspatienten zeigt klar auf, dass Depressionen und deren Symptomatik eine ernst zunehmende Begleiterscheinung darstellen. Häufige Symptome einer Depression sind: Antriebslosigkeit, sozialer Rückzug, Entscheidungsschwierigkeiten, Müdigkeit, Gefühle der Sinn- und Hoffnungslosigkeit, Schlafstörungen, Interessensverlust sowie ein geringeres Selbstwertgefühl (vgl. Bullinger et al., 2000). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass der für diese Arbeit verwendete Fragebogen (EORTC QLQ-C30) Fragen aufweist, die ebenfalls auf das psychische Wohlbefinden der Patienten abzielen. Eine Folge daraus kann sein, dass das subjektive Urteilsvermögen durch die vorhandene depressive Störung überlagert und die Bewertung der Lebensqualität beeinträchtigt wird (vgl. Bullinger et al., 2000).

Auch das Alter der Patienten hat einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dreiviertel der onkologischen Patienten, die durch Stichproben erfasst wurden, sind älter als 60 Jahre. Frank et al. (1989) erörtern in ihrem Artikel,

dass ältere Menschen ihr psychisches, physisches und soziales Wohlbefinden als zufriedenstellender beurteilen als jüngere. Hingegen beschreiben Ware et al. (1995), dass mit zunehmendem Alter die Lebensqualität für die körperorientierten Skalen signifikant abnimmt. Keine altersbedingten Veränderungen ergaben sich bei den Skalen „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziale Funktionalität“ und „emotionale Rollenfunktion“. Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erwies sich hingegen bei der Skala „Psychisches Wohlbefinden“. Die Ergebnisse einer weiteren Studie von Bullinger und Kirchberger (1998) untermauern die beschriebenen Daten von Ware und seinen Kollegen (1995).

Bullinger und Kirchberger (1998) beschreiben weiters in ihrer Studie, dass der zeitliche Abstand zur Diagnose einen positiven Effekt auf die „Vitalität“ hat. Je größer der Abstand, umso deutlicher ist der Effekt.

Blum et al. (2003) erkannten durch ihre Untersuchung an 615 ambulant behandelten Melanompatienten, dass Angst und depressive Störungen der überragende Einflussfaktor in Bezug auf das Empfinden der Lebensqualität sind. Weiter Aspekte wie Tumordicke, Metastasierung, Operationsjahr, Geschlecht, Haushalt und Alter waren ebenfalls von maßgebender Bedeutung.

Offen bleibt noch die Frage, welche Effekte durch Interventionen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erwarten sind.

In einer Literaturübersicht fassen Schulz et al. (1998) zusammen, dass psychosoziale Interventionen positive Effekte auf das Wohlbefinden, die Lebensqualität und die Compliance der Patienten mit unterschiedlichsten Krebserkrankungen haben. Bei psychologisch betreuten Patienten wurden deutliche Verbesserungen hinsichtlich der Reduzierung von Angst, Depression, körperlichen und psychischen Beschwerden beschrieben. Ebenso erwähnt Keller (1998) in seinem Beitrag, dass durch psychosoziale Interventionen die Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen in allen Stadien erheblich verbessert werden konnte. Mittels Einzel- und Gruppenmaßnahmen, kognitiv-behavioralen und supportiven Vorgehensweisen konnten krankheits- und behandlungsbedingte Belastungen, Angst und Depression reduziert werden.

Die Verbesserung der Lebensqualität von Krebspatienten mit Ausnahme der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ und der „allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ während eines stationären Rehabilitationsaufenthalts ist aus einer Studie von

Bullinger und Kirchberg (1998) heraus zu lesen. Das Rehabilitationsprogramm setzte sich aus einem Therapieangebot von medizinischen, physiotherapeutischen und psychologisch-kreativtherapeutischen Maßnahmen zusammen.

In Anbetracht dieses breiten Spektrums an Einflussgrößen und der Tatsache, dass sich die einzelnen Variablen untereinander und gegenseitig ebenso beeinflussen, lässt vermuten, dass ein umfassender Ansatz zur Erfassung der Zusammenhänge, der Einflussgrößen und der Beurteilung der Lebensqualität von Nöten ist (vgl. Kröger, 2005). Die zur Erfassung von Lebensqualität nötige Komplexität erschwert die Vergleichbarkeit und Bewertung gesundheitsbezogener Lebensqualität zwischen unterschiedlichen Personen beziehungsweise von Personengruppen als auch von einzelnen Personen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Diese Problematik stellte in der Entwicklungsphase des Konzepts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Frage in den Raum, wie und ob dieser so subjektive Begriff und die darin verborgene Qualität überhaupt quantifizierbar sind.

#### **4.1.2 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Mittlerweile existieren unzählige Fragebögen (Questionnaires) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche psychometrisch geprüft und standardisiert, kultur- und sprachübergreifend einsetzbar sind (vgl. Bullinger et al., 2000). Es handelt sich dabei um eine Anordnung von Fragen und Antworten, die dazu verwendet wird, Informationen von Patienten (Selbsteinschätzung), deren Angehörigen oder Ärzten (Fremdeinschätzung) abzufragen. Nachdem es sich bei der Erfassung der Lebensqualität um einen Prozess aus subjektiver Sicht jedes Einzelnen handelt, wird die Selbsteinschätzung durch die betroffene Personen bevorzugt (vgl. Bullinger et al., 2000). Im Fall von Kleinkindern oder Menschen, die aufgrund ihrer gesundheitlichen oder sprachlichen Fähigkeiten nicht in der Lage sind, diese Fragebögen zu beantworten, greift man auf die Möglichkeit einer Fremdeinschätzung zurück (vgl. Renneberg und Hammelstein, 2006).

Die Messinstrumente (Fragebögen) müssen nach einigen Gütekriterien evaluiert worden sein. Küchler und Bullinger (2000) fassen diese Gütekriterien wie folgt zusammen: Eindeutiger Bezug zum Gegenstandsbereich Lebensqualität, Testgütekriterien (reliabel, valide, sensitiv), patientenfreundlich und im klinischen

Alltag praktikabel, klinische Interpretationsmöglichkeit anhand vorliegender Referenzwerte oder Angaben im Manual.

Wie eingangs schon erwähnt, liegen mittlerweile unzählige standardisierte und psychometrisch geprüfte Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Zu unterscheiden ist in all dieser Vielfalt zwischen krankheitsspezifischen beziehungsweise krankheitsübergreifenden (generischen) Messinstrumenten. Im Falle von krankheitsübergreifenden Fragebögen handelt es sich um Instrumente, die unabhängig vom Gesundheitszustand oder der Art der Erkrankung des Befragten eingesetzt werden können (vgl. Kröger, 2005). Siewert et al. (2006) geben an, dass im Bereich der Onkologie mehrdimensionale generische Messinstrumente wie der SF-36 Health Survey (SF-36: vgl. Ware et al., 1998), die Quality of Life Cancer Scale (QOL-CA: vgl. Padilla et al., 1996), der Fragebogen der WHO (WHOQOL 100 oder WHOQOL BREF: vgl. The WHOQOL Group, 1998, The WHOQOL Group, 1998b) oder etwa der Spitzer-Lebensqualitäts-Index (vgl., Spitzer et al., 1981) zur Erhebung der Lebensqualität häufig Anwendung finden.

Beim SF-36 Fragebogen handelt es sich um ein generisches Messinstrument, das sowohl bei Gesunden als auch chronisch Kranken sowie einer Vielzahl von Krankheiten eingesetzt werden kann und einer Selbstbeurteilung zu Grunde liegt. Dieser Fragebogen wurde bereits in deutscher Sprache validiert (vgl. Ware et al., 1998).

Ein weiteres generisches Instrument zur Erhebung von Lebensqualitätsdimensionen bei unterschiedlichen Krebserkrankungen ist die QOL-CA. Diese Skala verfügt darüber hinaus über Module für spezifische Krebsarten. Liegt jedoch noch nicht in Deutsch validiert auf (vgl. Siewert et al., 2006).

Der WHOQOL 100 und der WHOQOL BREF wurden psychometrisch überprüft und sind in mehreren Sprachen, so auch in Deutsch validiert erhältlich. Bei der Entwicklung dieses Fragebogens wurde besonders Rücksicht darauf genommen, dass für jede Kultur spezifische Items geschaffen werden, weswegen er interkulturell gut einsetzbar ist. Er unterliegt so wie auch die QOL-CA einem Selbstbeurteilungsmodus (vgl. The WHOQOL Group, 1998, The WHOQOL Group, 1998b).

Der Spitzer-Lebensqualitäts-Index repräsentiert ein weiteres generisches Messinstrument, welcher jedoch in deutscher Sprache nur ungenügend psychometrisch geprüft wurde und durch seinen Fremdbeurteilungsmodus bei der

Datenerfassung im Bereich der Lebensqualität, an Bedeutung verloren hat (vgl. Siewert et al, 2006).

Im Gegensatz dazu zielen krankheitsspezifische Instrumente darauf ab, krankheitsspezifische Faktoren, sowie Aspekte der daraus resultierenden Behandlungen und Therapiemaßnahmen zu erfassen (vgl. Rennberg und Hammelstein, 2006).

PROQOLID (Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database) wurde von Mapi Research Institut dahin gehend entwickelt, den Zugang und die Auswahl von geeigneten Instrumenten bei der Erfassung von Lebensqualität zu erleichtern und zu ermöglichen. Dazu werden Fakten, wie etwa die objektive Methode der Anwendung, der Autor des Instruments, die Originalsprache, bestehende Übersetzungen, u.a. angeführt (vgl. Mapi Research Institut, 2011). Im Zusammenhang mit Brustkrebs bietet PROQOLID folgende Instrumente als Vertreter von krankheitsspezifischen Messinstrumenten an: Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire (BCQ: vgl. Levine et al., 1988), International Breast Cancer Study Group – Quality of Life Core Form (IBCSG-QLC: vgl. International Breast Cancer Study Group, 1996), REPERES-60 (REPERES-60: vgl. Defossez et al, 2007), Subjective Health Estimations (SHE: vgl. Hüorny et al., 1998), European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life-Questionnaires (EORTC QLQ-C30 + Module: vgl. Aaronson et al., 1993) und den Functional Assessment of Cancer Therapy – Fragebogen (FACT: vgl. Cella, 1993). Bei näherer Betrachtung kommen der BCQ, IBCSG-QLC, REPERES-60 und SHE nicht in die engere Wahl, um in dieser Arbeit eingesetzt zu werden. Sie sind entweder noch nicht oder nur ungenügend in Deutsch psychometrisch überprüft, beziehungsweise liegen zu wenig vergleichende Daten auf, wodurch Validität, Reliabilität und Sensitivität nicht gewährleistet sind (vgl. Mapi Research Institut, 2011).

Hervorzuheben sind jedoch der EORTC QLQ-C30 und der FACT – beides sind mehrdimensionale krankheitsspezifische Fragebögen.

Beim FACT – Fragebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy) handelt es sich um ein Instrument, das in Form des FACT-G als Kernfragebogen aufliegt und um zwei Zusatzmodule (Fatigue und Anämie) erweitert werden kann. Der Kernfragebogen kann für alle Krebsarten eingesetzt werden und erhebt das körperliche, psychische, soziale, emotionale und funktionale Wohlbefinden, die

soziale Beziehung zum Arzt als auch einen Gesamtwert die Lebensqualität betreffend (vgl. Cella, 1997, Siewert et al., 2006). Der FACT-G liegt in Deutsch validiert auf. Ergebnisse aus unterschiedlichen Ländern, die den FACT auf Validität, Reliabilität und Sensitivität untersucht haben, stellten fest, dass dieser Fragebogen gute psychometrische Eigenschaften mit Ausnahme der sozialen und emotionalen Skalen aufweist (vgl. Siewert et al., 2006).

Beim EORTC QLQ-C30 Fragebogen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life-Questionnaires) handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument, das zur Erfassung von Daten mittels Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten dient. Er stellt ein krebspezifisches, mehrdimensionales Modell dar, das multikulturell validiert und von Patienten leicht zu handhaben ist (vgl. Küchler et al., 2000). Der EORTC QLQ-C30 erfasst emotionale, soziale, kognitive Dimensionen, Rollenfunktionen, Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Schmerz) sowie eine Selbstbeurteilung der Lebensqualität, der vergangenen Woche (vgl. Küchler et al., 2000, Siewert et al., 2006). Aaronson et al. (1996) fassten die Ergebnisse einer internationalen Feldstudie mit Lungenkrebspatienten aus zwölf verschiedenen Ländern zusammen und unterstrichen damit die gute psychometrische Basis dieses Instruments. Im deutschsprachigen Raum gibt es derzeit nur wenig ausreichend psychometrisch geprüfte und veröffentlichte krankheitsspezifisch für Krebspatienten entwickelte Messinstrumente. Hierbei stellt der EORTC QLQ-C30 mit seinen krebsartspezifischen Zusatzmodulen eine Ausnahme dar (vgl. Siewert et al., 2006). Er repräsentiert momentan das europäisch (vgl. Küchler et al., 2000) und international (vgl. de Haes et al., 2000) akzeptierte Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie.

Die Tatsache, dass der EORTC QLQ-C30 einerseits das aktuelle Instrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserfassung in der Onkologie darstellt, andererseits auch sehr einfach von Patienten zu handhaben ist und in deutscher Sprache validiert verfügbar ist, waren ausschlaggebend um ihn als Erhebungsinstrument für diese Arbeit auszuwählen.

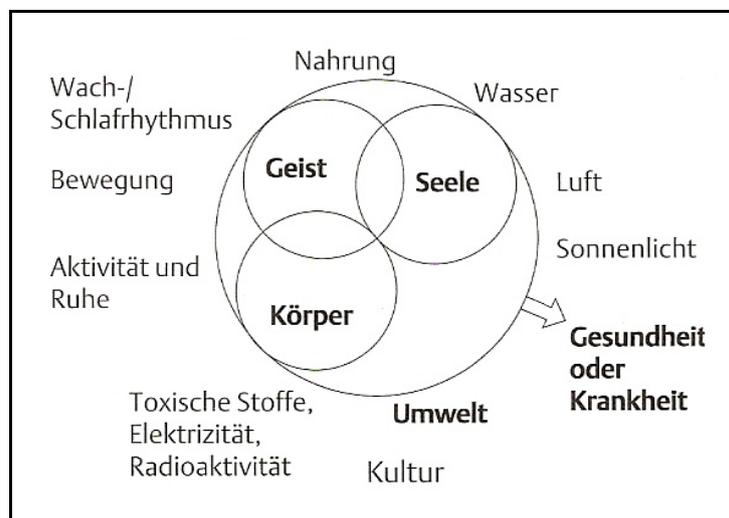
So wie in der Onkologie die Erhaltung und/oder Verbesserung der Lebensqualität als anzustrebendes Ziel im therapeutischen Bereich betrachtet wird, so stellt die

Erhöhung beziehungsweise der Erhalt der Lebensqualität ein maßgebliches Ziel einer osteopathischen Behandlung dar (vgl. Liem, 2005). Die Osteopathie betrachtet den Menschen in seiner Ganzheit mit all jenen Aspekten, die auf dessen Gesundheit einwirken können. Aspekte wie Körper, Geist, Seele aber auch äußerliche Einflüsse wie etwa Nahrung, Bewegung, Belastung durch Umwelteinflüsse, Schlaf, u.a. (vgl. Liem, 2005). Dieser holistische Ansatz in der Osteopathie ist daher mit der mehrdimensionalen Sichtweise und Definition der gesundheitlichen Lebensqualität durchaus vergleichbar. Ausgehend von der Fragestellung, welcher Einfluss von einer osteopathischen Intervention auf die Lebensqualität sowie Erbrechen und/oder Übelkeit ausgeht, wird im Folgekapitel der Beitrag der osteopathischen Ansätze zur Steigerung der Lebensqualität und der Verminderung der chemotherapieinduzierten Symptome aufgearbeitet. Hierbei erhält die Therapiemaßnahme des CV4 besondere Berücksichtigung.

## 5 Kraniosakrale Osteopathie (CV4) und mögliche Wirkungsansätze zur Minderung von Übelkeit und Erbrechen bei Brustkrebspatientinnen während einer Chemotherapie

Der Amerikaner Andrew Taylor Still (1828-1917) entwickelte die Osteopathie und ging 1874 mit seinen philosophischen und praktischen Ansätzen dazu erstmals an die Öffentlichkeit (vgl. Liem, 2005). Es handelt sich dabei um eine ganzheitliche Betrachtungsweise des Menschen auf physischer, geistiger und seelischer Ebene und deren Wechselbeziehungen zueinander. Still beschreibt diesen Grundsatz der Osteopathie schon in seinem Modell der „triune nature“ des Menschen, in dem er die Verbindung zwischen Body, Mind und Spirit eingehend dokumentiert (vgl. Rogers et al., 2002).

Abbildung 3: Einflüsse auf die Gesundheit



Quelle: Liem (2005, S.10)

1953 veröffentlichte das A.T. Still Research Institut die Grundprinzipien der Osteopathie in Form kurzer Phrasen (vgl. Rogers et al., 2002).

- Der Körper ist eine Einheit

- Der Organismus verfügt über eigene selbstregulative und heilende Kräfte
- Struktur und Funktion beeinflussen einander wechselseitig
- Die osteopathische Behandlung integriert alle vorher genannten Punkte

Diese Grundlagen gewinnen bei etwaigen Erklärungsmodellen bezüglich möglicher Wirkungsansätze der kraniosakralen Technik (CV4) wieder an Bedeutung.

Das kraniosakrale Konzept, ein Behandlungsaspekt in der Osteopathie, wurde schließlich von William Garner Sutherland (1873-1954), einem Schüler Stills um 1930 entwickelt. Dieses Behandlungsmodell durchlief im Laufe der Geschichte einige Entwicklungsphasen, welche durch große Namen wie Weaver, Magoun, Becker, Wales, Frymann, Upledger, Mitchell oder etwa Jealous gestaltet und geformt wurden (vgl. Liem, 2005).

Der kraniosakralen Osteopathie liegt das Modell des **Primären Respiratorischen Mechanismus (PRM)** zu Grunde. Man nimmt dabei an, dass es sich um ein physiologisches Phänomen handelt, welches in palpierbaren Zyklen auftritt. Jene Zyklen erscheinen 6-12/min, sind unabhängig von Herzschlag und Atmung sowie abwechselnd als Flexions- und Extensionsphase fühlbar (vgl. Magoun, 1976). Wahrzunehmen ist dieser Rhythmus im gesamten Körper und Schädel, hervorgerufen durch die Fluktuation des Liquor cerebrospinalis innerhalb der Grenzen der Dura mater und Dura spinalis sowie der Ventrikel (vgl. Sutherland, 1944). Während einer Flexionsphase bewegen sich Strukturen an der Mittellinie (z. B. Occiput, Sakrum) in Flexion und paarig angelegte Strukturen (einige Schädelknochen, Extremitäten) in Außenrotation. Gegenläufige Bewegungen finden während der Extensionsphase des PRM statt. In diesem Falle bewegen sich die Strukturen der Mittellinie in Extension und paarige Strukturen durchlaufen eine Innenrotationsbewegung (vgl. Sergueef, 2007).

Magoun (1976) geht davon aus, dass folgende Faktoren für den PRM verantwortlich sind:

- Motilität (inhärente Bewegung) des Gehirns und Rückenmarks
- Fluktuation des Liquor cerebrospinalis (LCS)
- Mobilität (Beweglichkeit) der intrakranialen und intraspinalen Membranen

- Mobilität der Schädelknochen
- Unwillkürliche Mobilität (Beweglichkeit) des Sakrums zwischen den Beckenknochen

Die Bedeutung des PRM wird durch die anschließende Definition des Glossary of Osteopathic Terminology verdeutlicht (vgl. Glossary of Osteopathic Terminology, 2004).

„**primary:** *refers to the internal tissue respiratory process*“ (Glossary of Osteopathic Terminology, 2004, S.16); was soviel bedeutet, dass „[...] *dieser Mechanismus mit der innern Gewebeatmung des Zentralnervensystems verbunden ist, welches die Lungenfunktion und die gesamte Körperfunktion reguliert*“ (Liem, 2005, S.18). So werden auch Einwirkungen auf die physiologischen Zentren am Boden des vierten Ventrikels, wie etwa das Atemzentrum vermutet (vgl. Wales, 1972).

„**respiratory:** *refers to the process of internal respiration, i. e., the exchange of respiratory gases between tissues cells and their internal environment consisting of the fluids bathing the cells*“ (Glossary of Osteopathic Terminology, 2004, S.16); durch seinen zyklischen Vorgang, ähnlich der Lungenatmung, ermöglicht der PRM einen Einfluss auf Austauschprozesse im Gewebe und steht durch interkraniale anabole sowie katabole Stoffwechselabläufe mit dem Nervensystem und Liquor in Verbindung (vgl. Magoun, 1976, Sutherland, 1967).

„**mechanism:** *refers to the interdependent movement of tissue and fluid with a specific purpose*“ (Glossary of Osteopathic Terminology, 2004, S.16)

Nachstehende **Ziele**, die durch eine **kraniosakrale Behandlung** angestrebt werden, wurden von Magoun (1976) in kurzen Abrissen beschrieben:

- to normalise nerve function
- to counteract stress producing factors
- to eliminate circulatory stasis
- to normalise CSF fluctuation
- to release membranous tension

- to correct cranial articular lesions
- to modify gross structural patterns

Neben diesen spezifischen Ansätzen ist der osteopathische Grundgedanke etwas globaler zu sehen und liegt möglicherweise über dem Erreichen oben genannter Ziele in der "Normalisierung" des PRM (vgl. Sergueef, 2007). Der anzustrebende Zustand einer kraniosakralen Behandlung ist die Verbesserung oder Wiederherstellung des intrinsischen, homöostatischen Gleichgewichts und nicht unbedingt in der Korrektur einer spezifischen Läsion zu sehen (vgl. Chaitow, 2005).

Der kraniosakrale Behandlungsansatz in der Osteopathie weist ein breites Spektrum an Techniken auf. Der CV4 ist eine davon und repräsentiert die Interventionsmaßnahme in dieser Masterthesis. In Folge werden diese Technik und etwaige Wirkungsmechanismen bezugnehmend auf die Fragestellung dieser Arbeit erörtert.

## **5.1 Der CV4**

Der CV4 ist eine in der kraniosakralen Osteopathie weithin bekannte und oftmals gelehrt und praktizierte Technik und kann bis Sutherland im Jahre 1939 zurückverfolgt werden (vgl. Upledger, 1994). Folgende Zitate verdeutlichen die Wichtigkeit des CV4.

Wales (1953) beschreibt den CV4 wie folgt:

*„An adequate compression of the fourth ventricle brings about changes in all tissues that can not be approximated by any other technique used upon the human body. It creates a precise balance for all fluids of the body and through these fluids the effect reaches all structures" (Wales, 1953, S. 38).*

Chaitow (2005) bezeichnet den CV4 als eine Maßnahme aus der Gruppe der kranialen Techniken, die als sicher und effektiv erscheint.

Magoun (1976) benennt den CV4 als „[...] *the most comprehensive and effective therapeutic procedure in the whole cranial concept*“ (Magoun, 1976, S. 114).

Aber wodurch erklären sich die in der Fachliteratur beschriebenen Wirkungen des CV4? Inwieweit lässt sich dadurch ein Einfluss auf Übelkeit und Erbrechen finden? Um diese Fragen beantworten zu können, werden im Anschluss anatomische und physiologische Grundlagen des Ventrikelsystems dargestellt.

### **5.1.1 Das Ventrikelsystem und umliegende Strukturen**

Das Ventrikelsystem besteht aus vier Hohlräumen im Gehirn. Die zwei Seitenventrikel liegen beiderseits in den Hemisphären, der dritte Ventrikel befindet sich im Zwischenhirn und der vierte Hohlraum im Bereich der Rautengrube (Rautenhirn). Die Ventrikel sind untereinander durch Kanäle verbunden. Durch einen weiteren Kanal, welcher vom vierten Ventrikel abgeht, kommuniziert das innere Ventrikelsystem mit den äußeren Liquorräumen, also den Subarachnoidealräumen des Gehirns und Rückenmarks (vgl. Faller, 1995, Thews et al., 1991). Produziert wird der Liquor cerebrospinalis in jedem der vier Ventrikel durch den Plexus choroideus und seine Hauptfunktion ist im Schutz von Hirn und Rückenmark vor Erschütterungen zu sehen (vgl. Faller, 1995, Richter, 1993). Liem (2005) erweitert das Spektrum der Liquorfunktionen:

- Ernährung und Drainage des Gehirns, der Pia mater und der Arachnoidea
- Abtransport von Abfallstoffen des Gehirns
- Transport von Substanzen von Hypophyse und Hypothalamus
- Regelung der chemischen Zusammensetzung der Umgebung der Hirnzentren
- Immunologische Funktionen
- Hydrodynamische Einflüsse auf Nervenzellen und Bindegewebe

Diese direkte Einflussnahme des Liquors auf den Organismus ist vielfältig, aber auch durch Beeinflussung der Ventrikel umgebenden Strukturen ergeben sich weitere Möglichkeiten um auf den menschlichen Körper und seine physiologischen Prozesse einzuwirken.

In Folge werden Strukturen erläutert die direkt oder indirekt mit dem vierten Ventrikel in Verbindung stehen. Dadurch wird ein besseres Verständnis der in Kapitel 5.1.2 bis 6 aufgearbeiteten Erklärungsmodelle betreffend der Wirkungsweise des CV4 und dessen Einflussnahme auf Übelkeit und Erbrechen geschaffen.

Direkt umgeben und begrenzt wird der vierte Ventrikel nach oben durch die Kleinhirnsegel und nach unten durch die Rautengrube (Medulla oblongata und Pons). Die seitliche Begrenzung bilden die Kleinhirnstiele (vgl. Trepel, 2008). Bei den Kleinhirnstielen handelt es sich um afferente und efferente Bahnen, welche vom Kleinhirn zum Mittelhirn, zur Brücke und zur Medulla oblongata führen. Das Kleinhirn an sich ist für die Koordination, den Muskeltonus unwillkürlicher Muskelaktivität sowie für das Gleichgewicht verantwortlich (vgl. Thews et al., 1991). Am Boden des vierten Ventrikels sind das Weckzentrum, vegetative Zentren (Atem-, Brech- und Kreislaufzentrum) und die Kerngebiete des N. vagus und N. glossopharyngeus lokalisiert (vgl. Thews et al. 1991, Trepel, 2008). Die Funktionen dieser beiden Hirnnerven wurden in Kapitel 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben.

Um Wirkungsansätze des CV4 im Zusammenhang mit Erbrechen und einer Verbesserung der Lebensqualität erklären zu können, sind Strukturen wie der Hippocampus, die Amygdala und der Hypothalamus von Bedeutung. Diese Strukturen sind Teil des limbischen Systems und über Nervenbahnen mit der Formatio reticularis verbunden (vgl. Faller, 1995). Das limbische System hat Einfluss auf Emotionen, prägt Verhaltensweisen wie die des Esstriebes, des Sexualverhaltens und des Aggressivitätsempfindens. Es nimmt aber auch eine entscheidende Rolle bei der Speicherung und dem Abrufen von Informationen aus dem Gedächtnis ein (vgl. Campbell und Reece, 2003). Funktionen über deren Veränderung Patientinnen der vorliegenden Studie oftmals in Form unerwünschter Begleiterscheinungen während ihrer Chemotherapie klagten.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass ein durch einen CV4 gesetzter Impuls auf den Liquor, Wirkung auf mittelbare und unmittelbare Strukturen des vierten Ventrikels haben kann und so Einfluss auf physiologische Geschehnisse im menschlichen Körper ausüben könnte.

### 5.1.2 Wirkungsweisen des CV4 und theoretische Erklärungsmodelle

Das Spektrum an Effekten eines CV4 ist vielfältig. Die folgende Auflistung soll einen Überblick diesbezüglich ermöglichen (Liem, 2005, S. 425). Die praktische Ausführung eines CV4 wird in Kapitel 7.3 eingehend beschrieben.

- Tonussenkung des sympathischen Nervensystems (Einfluss auf Stress, Angst und Schlaf)
- Tonussenkung des Bindegewebes
- Senkung erhöhter Körpertemperatur
- Senkung von Bluthochdruck
- Senkung der Herzfrequenz (Tachycardie)
- Einfluss bei Entzündungen und Infektionen
- Einsatz bei neuroendokrinen Störungen
- Unterstützung der Ossifikation
- Einfluss auf Depression
- Wirkung als lymphatische Pumpe bei venösen Abflussstörungen
- Einfluss auf Atmung und peripheren Blutfluss

In den Kapitel 5.1.3 und 5.1.4 werden Studien angeführt, welche die Wirkung eines CV4 untersuchen. Anschließend werden einige Erklärungsmodelle bezüglich der Effekte und der Wirkungsmechanismen beschrieben, um ein besseres Verständnis der anschließenden Studien zu ermöglichen.

Gard (2009) beschreibt in seinem Artikel die Effekte des CV4 mittels eines **mechanischen Modells**. Er geht davon aus, dass während der Ausführung des CV4 nicht wie bisher angenommen der vierte Ventrikel, sondern die suboccipitale Muskulatur komprimiert wird. Durch die darauf folgende Entspannung dieser Muskulatur wird eine geringfügige Lösung zwischen Occiput und Atlas möglich, und die Schädelbasis kann sich ausdehnen (vgl. Gard, 2009). Er widerspricht auch der obligaten Annahme, dass der Stillpunkt das Zeichen einer erfolgreichen Behandlung durch einen CV4 repräsentiert. Gard (2009) geht davon aus, dass es sich dabei um eine mechanische Blockade des Occiputs handelt, verursacht durch die Ossa

frontalia und das Os sphenoidale. Das Glossary of Osteopathic Terminology (2004) definiert einen Stillpunkt wie folgt:

*„A term used to identify and describe the temporary cessation of the rhythmic motion of the primary respiratory mechanism. It may occur during osteopathic manipulative treatment when a point of balanced membranous or ligamentous tension is achieved“* (Glossary of Osteopathic Terminology, 2004, S. 25).

Andrew Ferguson (2003) führt ein Modell an, in welchem er beschreibt, dass die **Tonusverhältnisse der suboccipitalen Muskulatur** Einfluss auf die Effekte des CV4 haben könnten. Ferguson geht deshalb davon aus, dass die Technik des CV4 vice versa eher eine tonussenkende Wirkung auf die suboccipitale Muskulatur aufweist, als einen direkten Einfluss auf den vierten Ventrikel ermöglicht. Diese Überlegung geht bislang mit der Vermutung von Gard (2009) einher. Ferguson (2003) geht weiter davon aus, dass eine Verbindung zwischen dem Nackenmuskel Musculus rectus capitis posterior minor (RCPM) und der dorsalen spinalen Dura im Bereich des Atlantooccipitalgelenks besteht. Dadurch erscheint es ihm plausibel, dass ein „gesunder und entspannter“ RCPM für eine gut funktionierende Zirkulation des Liquors Voraussetzung ist, um diesen während der Systole in den Spinalkanal „auszuwerfen“ und während der Diastole teilweise wieder zu retournieren. Tinnitus, Kopfschmerzen und Gleichgewichtsproblematik können eine Folge von zu hohem Tonus in der suboccipitalen Muskulatur sein. Wird diese jedoch mittels eines CV4 entspannt, und es tritt eine Minderung der eben beschriebenen möglichen Symptome ein, lassen sich auf diesem Wege einige Erfolge und Effekte des CV4 erklären.

John McPartland (2008) erwähnt in seinem Artikel ein **neuroimmunologisches Modell**, welches eine Verbindung zwischen dem endocannabinoiden System und den osteopathischen Ansätzen bei der Behandlung von somatischen Dysfunktionen aufzeigt. Schon Still (1897) ging davon aus, dass durch osteopathische manipulative Behandlungen (OMT), wie etwa der myofasziale Release, Muskelenergie- und Thrusttechniken, endogene Substanzen im Körper stimuliert werden, welche für Selbstregulation und Heilung verantwortlich sind (Still, 1897, zit. n. McPartland, 2008, S. 586). Das endocannabinoidale System beinhaltet Neurotransmitter und cannabinoide Rezeptoren. Diese sind vor allem in den Basalganglien, dem Hippocampus, dem cerebralen Cortex, dem Cerebellum und dem Nucleus amygdalae lokalisiert. All diese Strukturen haben mittelbare oder unmittelbare

Verbindungen zum vierten Ventrikel. McPartland erörtert in seinem Artikel die Möglichkeit, dass durch einen CV4 der hydrostatische Druck im Ventrikelsystem erhöht wird und dieser verstärkte Druck wiederum die Neurorezeptoren stimuliert und Neurotransmitter freisetzt, welche unter anderem Schmerz hemmen. Er beschreibt weiter, dass das endocannabinoide System gesteigerte parasympathische Aktivitäten senken kann, antiemetisches Potenzial aufweist und entspannende Wirkung zeigt, womit sich im weiteren Sinne einige der CV4 Effekte erklären lassen könnten.

### **5.1.3 Effekte des CV4 auf das autonome Nervensystem**

Alle eben angesprochenen Erklärungsmodelle zur Wirkungsweise des CV4 sind bis dato hypothetisch. Anschließende Studien beleuchten unabhängig davon Effekte und Einflüsse des CV4 auf das autonome Nervensystem.

Magoun (1976) beschrieb schon in seinem Werk *„Osteopathy in the Cranial Field“* klinische Effekte der kraniosakralen Osteopathie. In seinem Text ist zu lesen, dass Laughlin (s.a., zit. n. Magoun, 1976, S. 113) durch die Kompression des vierten Ventrikels eine Reduktion der Schweißproduktion erzielen konnte. Diese Tatsache könnte ihre Ursache in einer Abschwächung der Aktivitäten des sympathischen Nervensystems haben. Dieser Grundgedanke findet sich auch in anschließenden Studien wieder.

So erläutert Cutler et al. (2005) in seinem Artikel, dass durch die Anwendung eines CV4 an Gesunden, Schlafstörungen signifikant verringert werden können und eine Reduzierung der muskulären sympathischen Nervenaktivität (MSNA) gemessen wurde. Diese Pilotstudie wurde an 20 gesunden Probanden durchgeführt. Jene, welche einen CV4 erhielten, schliefen schneller ein, als jene Probanden, die nur eine Placebobehandlung (leichte Berührung) oder keine Berührung erhielten. Die MSNA wurde an neun Personen an der Fossa poplitea des N. peroneus mittels Mikroneurographie (direkte Messung der efferenten postganglionären sympathischen Nervenaktivität) gemessen. Die Messdaten wurden vor und während des durch den CV4 induzierten „Stillpunktes“ erhoben. Diese klinische Studie lässt wie schon bei Magoun (1976) erwähnt, den Gedanken aufkommen, dass der CV4

eine wesentliche Rolle bei der Verringerung der sympathischen Nervenaktivität einnimmt.

Physiologische Effekte eines CV4 auf das autonome Nervensystem wurden auch von Milnes und Moran (2007) diskutiert. Die Studie wurde an zehn gesunden Personen in fünf aufeinander folgenden Phasen durchgeführt. Die Phasen bestanden aus der Basisline (kein Kontakt zwischen Patient und Therapeut), einer Phase der sanften Berührung, der Interventionsphase (CV4), wiederum einer Phase der sanften Berührung und einer Wiederholung der Basisline. Während dieser fünf Phasen wurden die Variablen Herzfrequenz, Atmung, Hautwiderstand und Hauttemperatur gemessen und verglichen. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass der CV4 gegenüber der Kontrollphasen minimale, jedoch wenig signifikante physiologische Effekte auf das autonome Nervensystem aufweist.

Sergueef et al. (2001) bestätigten in ihrem Artikel, dass die Verabreichung eines CV4 Einfluss auf die „Traube-Hering-Mayer-Oszillation“ (THM) hat. Die Testung wurde an 23 gesunden Teilnehmern mit Hilfe einer Laser-Doppler Flowmetrie durchgeführt, wovon 13 Probanden eine Placebobehandlung (reine Palpation) und zehn eine kraniale Manipulation erhielten. Der Beschreibung der Handhaltung nach (Finger und Teile der Handfläche nehmen beidseits Kontakt mit der Ala major des Os sphenoidale sowie mit dem Os temporale, Os parietale und dem Occiput auf), ist diese mit der des CV4 vergleichbar. Bei jedem Teilnehmer wurde vor der Intervention oder der Placebobehandlung eine fünfminütige Basisaufnahme der Blutfließgeschwindigkeit durchgeführt. Nach der Interventionsphase wurde erneut Daten durch eine Messung der Blutfließgeschwindigkeit mit den Komponenten des thermischen (Mayer-) Signals, des Drucksignals (Traube-Hering), des Atem- und des Herzsignals erhoben. Bei den zehn Teilnehmern, die kranial behandelt wurden, zeigte sich in den Ergebnissen eine signifikante Veränderung in der Abnahme des thermischen Signals, sowie im Anstieg des Drucksignals nach der Intervention. Atmung- und Herzsignale hingegen weisen keine signifikanten Änderungen auf. Nachdem die Traube-Hering-Mayer-Oszillation über sympathische und parasympathische Aktivitäten erfolgt, folgern Sergueef et al. (2001), dass eine kraniale Manipulation Einfluss auf das autonome Nervensystem hat. Neuronale Schaltstellen, welche die THM-Oszillation koordinieren haben auch eine Verbindung

zum Nucleus tractus solitarius. Der Geschmackskern ist, wie schon in Kapitel 3.3.1 erwähnt, das Ziel von afferenten Nervenbahnen, über welche auch emetogene Reize aus dem Gastrointestinaltrakt zum ZNS übermittelt werden und befindet sich im vierten Ventrikel.

Die hier angeführten Studien führen mehr oder weniger signifikante Wechselwirkungen eines CV4 auf das autonome Nervensystem an und lassen zu diesem Zeitpunkt die Überlegung zu, ob auf diesem Wege auch Einfluss auf das Brechverhalten und Übelkeitsempfinden bei Chemotherapiepatienten genommen werden kann. Diese Überlegung wird in Folge nochmals aufgegriffen und erörtert. Zuvor wird jedoch noch eine weitere mögliche Einflussnahme des CV4 auf Übelkeit und Erbrechen diskutiert, um letztendlich ein umfangreiches Bild an Wirkungsweisen des CV4 zu erhalten.

#### **5.1.4 Effekte des CV4 auf das endocannabinoide System**

Wie schon in Kapitel 5.1.2 erwähnt, beschreibt McPartland (2008) in seinem neuroimmunologischen Modell eine Verbindung zwischen dem endocannabinoide System und osteopathischen Ansätzen bei der Behandlung von somatischen Dysfunktionen. McPartland (2008) sieht die Parallelen dieser beiden Systeme darin, dass das endocannabinoide System durch Einfluss auf psychoneuroimmunologische Funktionen auf molekularem Niveau dem Körper-Geist-Seele Modell (vgl. Kapitel 5) der Osteopathie ähnlich ist.

Das endocannabinoide System umfasst **Cannabinoid-Rezeptoren** und **Transmitter**, so genannte **Endocannabinoide**. Es werden mehrere Arten von Cannabinoid-Rezeptoren unterschiede: Die CB1-Rezeptoren finden sich vermehrt auf Zellen des Rückenmarks und Gehirns und sind hier speziell in Bereichen rund um den vierten Ventrikel angesiedelt. Vereinzelt finden sie sich auch im Magen-Darm Trakt, Herz, Blutgefäße, Milz und Hoden. Die CB2-Rezeptoren hingegen befinden sich auf Zellen des Immunsystems, wie etwa auf den Zellen der weißen Blutkörperchen und werden bei Änderungen von Immunreaktionen, wie etwa Entzündungen, aktiv (vgl. Howlett et al., 2002, Zygmunt et al., 1999).

Das bekannteste Endocannabinoide - Anandamid, wurde erst 1992 entdeckt und wird zur Minderung von Schmerz freigesetzt (vgl. McPartland, 2008).

McPartland (2008) beschreibt weiter in seinem Artikel, dass das endocannabinoide System innerhalb des zentralen Nervensystems mit einer reduzierten Abgabe von „klassischen“ Neurotransmittern reagieren kann. Dieser Mechanismus kann bewirken, dass eine erhöhte parasymphatische Aktivität vermindert wird und eine antiemetische Wirkung durch das endocannabinoide System erklärbar ist.

Eine weitere Möglichkeit wie durch Einflussnahme auf das endocannabinoide System eine Reduzierung des Übelkeitsempfindens und des Erbrechens initiiert werden kann, ist in der Verabreichung eines CV4 zu sehen. Wie schon in Kapitel 5.1.2 erörtert, steigt durch einen CV4 der hydrostatische Druck in den Ventrikeln, wodurch CB1-Rezeptoren der an den vierten Ventrikel angrenzenden Areale getriggert werden. Die dadurch hervorgerufene Aktivierung der CB1-Rezeptoren bewirkt Effekte wie etwa Entspannung, Verbesserung der Schlafqualität und eine Minderung der sympathischen Nervenaktivität (vgl. Cutler et al., 2005).

Ein Anstieg des endocannabinoiden Systems kann durch osteopathische Techniken, wie etwa einem myofaszialen Release, Muskelenergie-Techniken oder durch einen Thrust ausgelöst werden (vgl. McPartland et al., 2005). McPartland et al. (2005) beschreiben dazu folgende Studie. Bei 31 gesunden Probanden wurde vor und nach einer osteopathischen Intervention (wie eben erwähnt) der Wert von Anandamid bestimmt. Die Kontrollintervention bestand aus einer kraniellen Placebobehandlung. Bei jenen Personen, die eine osteopathische Maßnahme erhielten, stiegen die Anandamidwerte auf mehr als das Doppelte an. In der Kontrollgruppe konnten keine Veränderungen festgestellt werden. Trotz der eindeutigen Erhöhung des Wertes, in der durch osteopathische Techniken behandelten Gruppe, waren die Daten dieser Studie nicht statistisch signifikant.

An dieser Stelle sei noch eine weitere, für das Thema dieser Arbeit wesentliche Wirkung des endocannabinoiden Systems erwähnt. Es besitzt eine antikarzinogene Wirkung und induziert den Zelltod in Krebszellen, wodurch das Tumorstadium bei Brust-, Lungen-, Prostata- und anderen Krebsarten gehemmt wird (vgl. Guzman, 2003).

Grotenhermen (2006) erörtert in seinem Artikel einen interessanten Wirkungsmechanismus des endocannabinoiden Systems. Er beschreibt eine Wechselwirkung zwischen dem endocannabinoiden System und dem Dopamin-Neurotransmittersystem. Die Aufgabe des Endocannabinoids Anandamid liegt darin,

die durch eine zu hohe Aktivierung des Dopamin- Transmittersystems verstärkt auftretende Stimulierung der Muskulatur zu unterbinden. In diesem Artikel wird die eben beschriebene Wechselwirkung mit Krankheitsbildern wie Morbus Parkinson oder dem Tourette Syndrom in Verbindung gebracht.

Bei Schizophrenen wurde im Liquor cerebrospinalis eine etwa doppelt so hohe Konzentration an Endocannabinoiden im Gegensatz zu Gesunden festgestellt. Leweke (1999) vermutet hinter diesem Phänomen wiederum einen Versuch des Gehirns ein zu aktives Dopaminsystem zu hemmen. Aber wie schon in Kapitel 3.4 zu lesen war, nimmt Dopamin neben anderen Neurotransmittern eine entscheidende Rolle bei der Genese von Erbrechen ein. Diese Tatsachen legitimieren die Frage, ob Endocannabinoide über die Wechselwirkung mit dem Dopamin- Neurotransmittersystem auch in das Geschehen der Minderung/Vermeidung von chemotherapieinduziertem Erbrechen eingreifen können.

Grotenhermen (2006) berichtet des Weiteren, dass die Freisetzung von Neurotransmittern, wie etwa Azetylcholin, Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin, Gamma-Aminosäure, Glutamin und D-Aspartat durch Endocannabinoide verhindert werden kann. In diesem Zusammenhang schließt sich erneut der Kreis zur These dieser Arbeit, denn Azetylcholin und 5-Hydroxytryptamin sind wesentliche Botenstoffe, die zur Auslösung von Übelkeit und Erbrechen führen.

## 6 Zusammenfassung möglicher Einflüsse des CV4 auf Übelkeit und Erbrechen

Bislang wurden Studien und Artikel aufgearbeitet, welche die Wirkungen eines CV4 auf das autonome Nervensystem oder das endocannabinoide System aufzeigen. Dieser Prozess ist von enormer Bedeutung, um folgende Überlegungen eines eventuellen Zusammenhangs eines CV4 auf Übelkeit und Erbrechen in den Raum stellen zu können.

Mit dem Wissen, der vorangegangenen Recherchen, ziehe ich den Schluss, dass folgende drei Modelle auf den Wirkungsmechanismus des CV4 und somit auf Übelkeit, Erbrechen sowie implizit auf die Lebensqualität Einfluss haben können.

Meines Erachtens kann die Wirkung eines CV4 auf das **endocannabinoide System** direkt und/oder indirekt erfolgen und einen Einfluss auf die Brechfrequenz sowie Übelkeit ausüben.

Die **direkte Einflussnahme** wurde durch die Vorstellung des neuroimmunologischen Modells, auf welches McPartland (2008) in seinem Artikel näher eingeht, schon erwähnt (vgl. Kapitel 5.1.2). Zusammengefasst lässt sich vermuten, dass ein CV4 einen erhöhten hydrostatischen Druck in den Ventrikeln auslösen kann und dadurch umliegenden Strukturen stimuliert werden. Dabei handelt es sich um Bereiche wie etwa die Basalganglien, dem Hippocampus, dem cerebralen Cortex, dem Cerebellum und dem Nucleus amygdalae. Hervorzuheben sind an dieser Stelle der Hippocampus und der Hypothalamus. Sie gehören dem limbischen Systems an, welches der vermutliche Entstehungsort des antizipatorischen Erbrechens ist (vgl. Lohr, 2008). Vom Hippocampus führen Faserbahnen zum Hypothalamus, der wiederum das Koordinations- und Reflexzentrum für Empfindungen, wie etwa Geruch und Geschmack darstellt. Er ist aber auch das Kontrollzentrum für das vegetative Nervenzentrum und somit für die Regulation der Körpertemperatur, des Blutdrucks, des Wasserhaushalts, des Stoffwechsels und des Schlafs verantwortlich und beeinflusst weiters das Sexualverhalten (vgl. Faller, 1995). Kommt es nun durch den CV4 zur Stimulierung der in diesen Bereichen befindlichen cannabinoiden Rezeptoren und Transmitter, könnte mit entsprechender Vorsicht darauf geschlossen werden, dass eine positive Wirkung in Form eines besseren Schlafverhaltens, eines

verminderten Angstepfindens oder depressiven Verstimmungen, Kopfschmerzen aber auch eines geringeren Müdigkeitsgefühls (Fatigue) eintreten kann (vgl. McPartland, 2008). Eine positive Änderung all dieser Erscheinungen, könnte implizit auch eine Verbesserung der Lebensqualität bei Chemopatienten mit sich ziehen.

Geht man davon aus, dass es durch einen CV4 tatsächlich zur Stimulierung der endocannabinoiden Rezeptoren - vor allem des endocannabinoiden Transmitters Anandamid kommt und dazu Grotenhermen's (2006) Aussage heranzieht, dass das endocannabinoid System in einer Wechselwirkung zum Dopamin- und anderen Neurotransmittersystemen steht, wäre damit die Erklärungsgrundlage für den **indirekten Wirkungsmechanismus** des CV4 auf Erbrechen und Übelkeit gegeben. Im Kapitel 3.4 wurde schon darauf eingegangen, welche Rezeptoren und welche Neurotransmitter bei deren Genese mitverantwortlich sind. Transmitter wie Serotonin (5-HT3), Dopamin oder die Substanz P nehmen dabei den größten Stellenwert ein. Die zugehörigen Rezeptoren befinden sich unter anderem auch in der CTZ, welche außerhalb der Blut-Hirn Schranke liegt und dadurch für Substanzen in Blut und Liquor frei zugänglich ist. Das gilt auch für Anandamid. Laut Grotenhermen (2006) kann Anandamid ein überaktives Dopaminsystem „bremsen“, aber auch die Freisetzung von Azetylcholin- und 5-HT3-Neurotransmittern unterbinden. Sowohl ein übersteigert aktives Dopaminsystem, als auch eine zu hohe Menge an Azetylcholin oder 5-HT3 kann Auslöser für Erbrechen und Übelkeit sein. Ein CV4 kann in diesem Zusammenhang durch einen verbesserten Austausch der Flüssigkeiten im Körper diesen Prozess eventuell entgegenwirken und abmildern.

Die **dritte Möglichkeit** wie ein CV4 auf Erbrechen und Übelkeit Einfluss nehmen kann, liegt meines Erachtens in der **Wechselwirkung mit dem autonomen Nervensystem**. Etwaige Effekte dieser speziellen osteopathischen Technik wurden im Kapitel 5.1.3 erörtert und umfassen vor allem vegetative Erscheinungen, wie etwa die Reduktion, der Schweißsekretion, Verbesserung des Schlafverhaltens, Reduzierung der sympathischen Aktivität, Veränderungen der Atem- und Herzfrequenz sowie der Hauttemperatur und des Hautwiderstandes. All diese Reaktionen werden von Zentren und Strukturen gesteuert, die direkt am Boden des vierten Ventrikels angesiedelt sind, diesen umgeben oder mittelbar mit ihm verbunden sind. Schon Sutherland beschrieb,

*„[...] the tissues in the floor of the fourth ventricle must be functioning efficiently for the body to live, because the physiologic centers that regulate the vital processes of the body are located in the floor of the fourth ventricle“ (Wales, 1972, S.181).*

Im vierten Ventrikel sind das Atem- und das vasomotorische Zentrum, sowie Kerngebiete der Hirnnerven situiert. Ebenso hat der Hypothalamus mittels Faserbahnen Kontakt zur *Formatio reticularis*. Geht man davon aus, dass mit Hilfe eines CV4 eine *„Harmonisierung der Faszienspannung“*, eine Stimulierung der Hirnnervenzentren im Bereich des vierten Ventrikels und der lebenswichtigen physiologischen Bereiche erreicht werden kann – so hat der CV4 eine regulierende und harmonisierende Wirkung auf das autonome Nervensystem (vgl. Liem, 2005, Wildy, 2006). Effekte des CV4 auf diese Bereiche sind mittels der Studienergebnisse, wenn auch nicht immer signifikant, belegt.

Die eben formulierten Mechanismen möglicher Wirkungen eines CV4 auf das autonome Nervensystem, beziehungsweise auf das endocannabinoide, System beruhen auf persönlichen Überlegungen und entbehren noch wissenschaftlicher Studien zu den von mir postulierten Wirkzusammenhängen.

## **6.1 CV4 unabhängige Einflussfaktoren auf die Studie**

Neben all den beschriebenen Wirkungen des CV4 stellt sich nun die Frage, ob ausschließlich die kraniosakrale Technik für die Studienergebnisse (vgl. Kapitel 5.1.3 und 5.1.4) verantwortlich ist oder noch andere Einflussfaktoren mitwirken?

Aufgrund dieser Fragestellung ist zu klären, ob schon bloße Berührung ausreicht um Veränderungen von physiologischen Prozessen zu bewirken? Richards et al. (2001) gehen in ihrem Artikel auf diese Thematik ein. Durch manuelle Interventionen am Hals und Nacken konnten deutliche Veränderungen bei der Blutzirkulation, Hauttemperatur, Herz- und Atemfrequenz erreicht werden. Bei der Kontrolltestung wurde Kontakt mittels minimalen Druck über beide Schultern der Probanden aufgenommen. Die osteopathische „Placebobehandlung“ bewirkte bei den Patienten eine Veränderung der Herzfrequenz. Halon et al. (1998) stellen die Ergebnisse einer chiropraktischen Behandlung von Asthmakindern einer Scheinbehandlung mittels

Massage, leichter Palpation und drehen des Kopfes gegenüber. Beide Therapieformen wiesen in ihren Studienergebnissen Wirksamkeit auf, wodurch für die Autoren der Placeboeffekt durch die Scheinbehandlung nachzuvollziehen war. Die Aussagen dieser beiden Studien lassen vermuten, dass Erfolge bei der Auswertung der Studienergebnisse nicht eindeutig und ausschließlich der Osteopathie zuzuschreiben sind.

Faktoren wie Tages- und Uhrzeit sowie die Tagesverfassung können ebenso Einfluss auf physiologische Vorgänge im menschlichen Körper haben. Rilling (2010) beschreibt, dass die eben erwähnten Faktoren einen erheblichen Einfluss auf die Wirkung eines Medikaments und/oder Behandlung haben. Die unterschiedlichen Reaktionen auf eine Intervention lassen sich durch den stets an die Momentansituation angepassten vegetativen Zustand erklären. Nachweisen lässt sich dieses Phänomen mit Hilfe der Biotonometrie.

Zu guter letzt möchte ich noch eine kritische Betrachtung gegenüber des osteopathischen Grundkonzeptes einbringen. Die Palpation des Primären Respiratorischen Mechanismus (vgl. Kapitel 5) ist Voraussetzung der kraniosakralen Arbeit. Sommerfeld et al. (2004) erörtern in ihrem Artikel eine kritische Betrachtungsweise zu diesem Phänomen. In einer Studie wurde an 49 gesunden Teilnehmern zweimal simultan der PRM erfüllt. Weder eine Intertester-Reliabilität (Zuverlässigkeit eines Testers) noch eine Intratester-Reliabilität (Zuverlässigkeit zwischen zwei verschiedenen Testern) konnte nachgewiesen werden. Aufgrund dieses Ergebnisses regen die Autoren an, den PRM als Diagnose- und Therapiemethode zu überdenken. Hartman und Norton (2002) gehen sogar soweit, den kraniosakralen Unterricht zu streichen. In ihrem Artikel kommen sie nach umfangreicher Recherche von Studien bezüglich der interexaminärer Reliabilität zum Schluss, dass keine wissenschaftlich fundierten Grundlagen zur Bestätigung des PRM vorliegen und keine wissenschaftliche Basis zur Anerkennung effektiver kraniosakraler Therapien existiert. Wie schon kurz in der Einleitung erwähnt, sind selbst Studien die die Grundlagenphänomene (z.B. Mobilität der Schädelknochen) der kraniosakralen Osteopathie bestätigen, kritisch zu betrachten. Studien wie jene von Oleski et al. (2002), in welcher die kraniale Mobilität mittels Röntgenaufnahmen bestätigt wird, weisen methodische Mängel auf (vgl. Klein, 2002). Durch diesen kritischen

Blickwinkel möchte ich nicht die Möglichkeiten dieser wertvollen Therapiemethode in Abrede stellen, sondern lediglich aufzeigen, dass die Wirksamkeit der Osteopathie bis dato nicht nachgewiesen ist.

## 7 Methodik

Um die Wirksamkeit der CV4 Technik bei Chemotherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen zu überprüfen wurde eine quasiexperimentelle Studie in Form eines Interrupted Time-Series Design bei zehn erstmalig an Brustkrebs erkrankten Patientinnen durchgeführt. Im folgenden Kapitel werden die Hypothesen, das Forschungsdesign, die Auswahl der Probanden, die Erhebungsinstrumente, die Operationalisierung der Variablen, die Durchführung der Studie sowie das statistische Design beschrieben.

### 7.1 Hypothesen

Ausgehend von der Fragestellung, ob durch die Einwirkung auf den vierten Ventrikel in Form eines CV4 eine Veränderung betreffend Übelkeit, Erbrechen und Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen während der Chemotherapie erreicht werden kann, wurden folgende Hypothesen formuliert:

- 1) In der Interventionsphase B (CV4 Technik) sind a) Erbrechen und b) Übelkeit der Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu den beiden Baselinephasen  $A_1$  und  $A_2$  (ohne CV4) deutlich reduziert. ( $H_1: A > B$ ;  $H_0: A \leq B$ )
- 2) In der Interventionsphase ist die subjektiv empfundene (globale) Lebensqualität höher als in den beiden Baselinephasen ( $H_2: A < B$ ;  $H_0: A \geq B$ )
- 3) Erbrechen (a) und Übelkeit (b) sinken kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum, sind jedoch in der Interventionsphase am deutlichsten reduziert ( $H_3: A_1 > A_2 > B$ ;  $H_0: A_1 \leq A_2 \leq B$ )
- 4) Die subjektiv empfundene (globale) Lebensqualität erhöht sich kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum, ist jedoch in der Interventionsphase am positivsten ausgeprägt ( $H_4: A_1 < A_2 < B$ ;  $H_0: A_1 \geq A_2 \geq B$ )
- 5) In einem Pre-Posttestvergleich zeigen sich nach der Intervention deutliche Verbesserungen a) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, b) der Symptomatik und c) der psychophysischen Funktionen der Tumorpatientinnen. ( $H_5: \mu_1 < \mu_2$ ;  $H_0: \mu_1 \geq \mu_2$ )

## 7.2 Design

Um die Frage nach der Wirksamkeit der CV4 Technik bei Brustkrebspatientinnen zu beantworten, wurde ein Interrupted Time-Series Design (ITSD) gewählt. Eine randomisierte, kontrollierte Studie war nicht realisierbar, da die Antiemetikagabe eine obligate Begleittherapie darstellt und daher eine Kontrollgruppe, die während der Chemotherapie keine Antiemetika einnimmt, ethisch nicht zu rechtfertigen wäre (vgl. Petru et al., 2005). Aus diesem Grund wurde ein Interrupted Time-Series Design gewählt, welches eine sehr gute quasi-experimentelle Alternative zu echten Kontrollgruppenexperimenten darstellt (vgl. Michielutte et al., 2000).

Interrupted time-series designs sind nach Cook/Campbell (1979, S. 6)

*“[...] those in which the effects of a treatment are inferred from comparing measures of performance taken at many intervals before a treatment with measures taken at many intervals afterwards.”*

Das ITSD stellt eine Erweiterung eines Ein-Gruppen-Plans mit Vorher-Nachhermessung dar. Im Rahmen dieses quasiexperimentellen Designs erfolgt die Untersuchung einer Gruppe über die Beobachtung einer Zeitreihe, innerhalb derer zu festgelegten Zeitpunkten eine Intervention stattfindet (vgl. Pickel et al., 2008). Die Kontrolle wird durch eine gesteigerte Anzahl der Messwiederholungen imitiert (vgl. Sommerfeld, 2005).

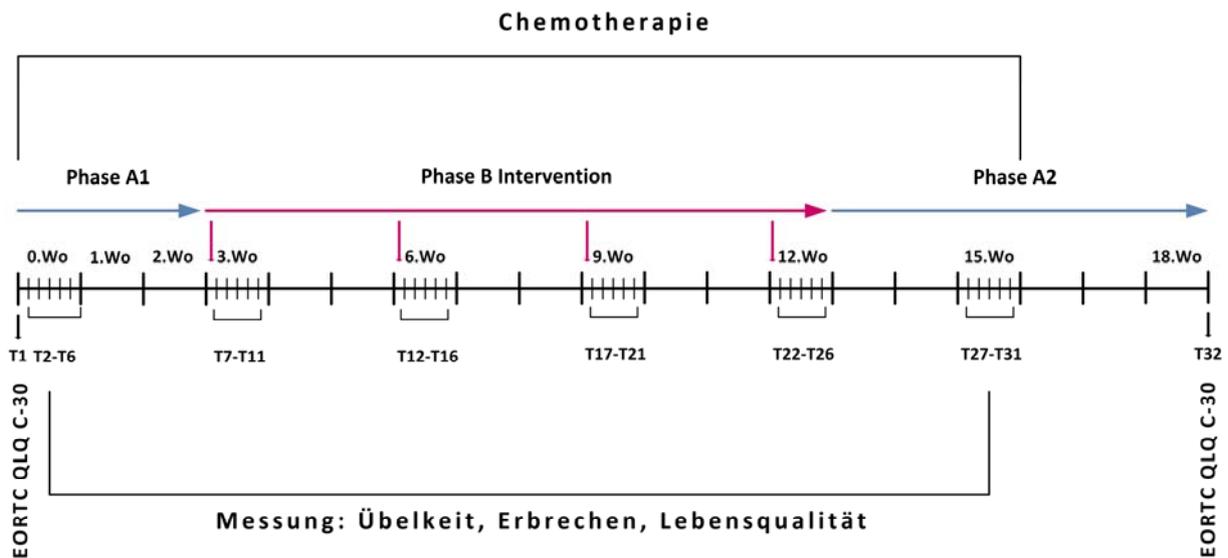
Um Phasenlängen und Interventionszeitpunkte festzulegen, wurden fachliche Expertisen von Ärzten und langjährig berufstätigen Osteopathen eingeholt. Nach Rücksprache mit Osteopathen/innen, welche vorwiegend im kranialen Bereich der Osteopathie arbeiten und über Erfahrung mit Krebspatienten verfügen, wurde der CV4 in Intervallen von drei Wochen gesetzt. Ausschlaggebend für diese Entscheidung waren die Aussagen und Erfahrungswerte von Wildy, Booth und Nusselein - Vortragende an der Wiener Schule für Osteopathie. Sie meinten, das Setzen eines CV4 in kürzeren Abständen würde den Körper zu sehr belasten, wodurch eine Verschlechterung der Symptome resultieren könnte. Gespräche mit den für onkologische Patientinnen auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung (Pavillon II) des Krankenhauses Hietzing in Wien zuständigen Arztes hingegen dienten dazu, das Studiendesign mit dem Therapieschema abzustimmen. Da das

Schema der Chemotherapie, die Zyklusanzahl und die Intervalle zwischen diesen von der Art der Krebserkrankung (Größe des Tumors, Therapie vor oder nach einer Operation, Aggressivität des Krebses, etc.) abhängt (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008, Petru et al., 2005), riet der zuständige Arzt das Chemotherapie-Schema mit den dreiwöchigen Intervallen zu wählen, um so den Erfahrungswerten und Empfehlungen der Osteopathen zu entsprechen. Daraus ergab sich ein Chemotherapieschema, welches alle drei Wochen über sechs Zyklen verabreicht wurde.

Die Gesamtstudiendauer betrug damit 18 Wochen, wobei folgendes A-B-A Design zugrunde gelegt wurde. In der Grundlinienphase A<sub>1</sub>, der Zeitspanne von Woche null bis drei fand keine osteopathische Behandlung statt. In der Interventionsphase B, die zwischen der 3. und 12. Woche festgelegt war, wurde jede dritte Woche am ersten Tag des neuen Chemotherapiezyklus ein CV4 zusätzlich zur laufenden schulmedizinischen Therapie gesetzt. In der neuerlich darauf folgenden Baselinephase A<sub>2</sub>, im Zeitraum der Woche 12 bis 18, erfolgte wiederum keine osteopathische Intervention. Es sei angemerkt, dass in der 15. Woche die letzte Chemotherapie verabreicht wurde und die Phase von Woche 15 bis 18 als Beobachtungszeitraum diene.

Insgesamt wurden während der gesamten Studiendauer vier Interventionen gesetzt. Diese geringe Interventionsanzahl ergab sich daraus, dass für dieses Schema nur sechs Zyklen geplant waren. An den ersten fünf Tagen jedes Chemotherapiezyklus wurden die Brechfrequenz, die Übelkeit und die (globale) Lebensqualität erfasst (vgl. Kapitel 7.5.1). Zusammen mit der Erhebung gesundheitsbezogener Parameter durch den EORTC QLQ-C30 (vgl. Kapitel 7.5.2) zu Beginn und am Ende der Studie, resultieren daraus acht Erhebungsintervalle mit einer Gesamtanzahl von 32 Messzeitpunkten pro Patientin. (vgl. Abbildung 4).

Abbildung 4: Studiendesign



Um die Gefährdung der Validität zu minimieren, wurden in vorliegender Studie

- **die Erhebungsmethoden und -instrumente konstant gehalten:**

Um Effekte, die von der Instrumentation ausgehen könnten (vgl. Schnell et al., 2008), möglichst auszuschalten, wurde ein standardisiertes Verfahren angewendet. Die Erhebungsinstrumente (vgl. Kapitel 7.5) blieben während der gesamten Studiendauer gleich. Um eventuelle Missverständnisse beim Ausfüllen zu vermeiden, wurden die Patientinnen im Vorfeld ausführlich über die Art und Weise sowie des Zeitpunktes, wann die Bögen auszufüllen sind, aufgeklärt. Lagen bei einer Patientin sprachliche oder gesundheitliche Probleme etwa in Form einer Sehschwäche vor, erfuhr sie Unterstützung durch die Autorin. In diesem Fall wurde der EORTC QLQ-C30 zu Beginn und am Ende der Untersuchung mündlich abgefragt, wodurch Fehler in der Beantwortung durch sprachliche Missverständnisse oder aufgrund von mangelnden Sehvermögen hintangestellt werden konnten. Jene Erhebungsbögen, welche die Patientinnen während der Intervention eigenständig auszufüllen hatten, wurden vor Behandlungsbeginn ausführlich erläutert, um eventuelle Fehler beim Ausfüllen der Fragebögen zu vermeiden. Weiters dienten schriftliche Instruktionen dazu, mögliche Versuchsleitereffekte zu kontrollieren.

- **gleiche Untersuchungsbedingungen geschaffen:**

So fanden die Behandlungen immer im Zimmer der Patientin statt, wobei die Interventionen nach einem standardisierten Ablauf verabreicht wurden (vgl. Kapitel 7.3). Ebenso wurde auf gleiche Lichtverhältnisse geachtet, laufende Fernseh- oder Radiogeräte wurden abgeschaltet. Das Pflegepersonal wurde von der Anwesenheit der Therapeutin informiert, sodass keine Störungen durch pflegerische Aktivitäten oder Besucher erfolgten. Weiters wurden die Interventionen immer zur gleichen Tages- beziehungsweise Uhrzeit gesetzt. Rilling (2010), zufolge, hängt die Wirkung eines Medikaments und/oder einer Behandlung vom aktuellen vegetativen Ausgangszustand des Patienten ab, wobei sich das Wirkungsspektrum mit Hilfe der Biotonomie messen lässt. Demnach ist es nicht unwesentlich zu welchem Zeitpunkt die Intervention gesetzt wird, wenn ein Messeffekt reduziert werden soll. Lebensqualität auf der anderen Seite ist allerdings ein subjektiv empfundener Zustand, der durch vielfältige Faktoren beeinflusst wird. Insbesondere die Konfundierung mit depressiven Symptomatiken, wie sie häufig bei Krebserkrankungen vorzufinden ist (vgl. Kapitel 4.1.1) ist ein schwer kontrollierbarer Faktor, welcher jedoch durch das psychoonkologische Betreuungsangebot des Krankenhauses zu eliminieren versucht worden ist.

- **eine Behandlungsform gewählt:**

Da sich die Ursache nicht mehr klar erkennen lässt, wenn die Probanden an verschiedenen Untersuchungen teilnehmen, wurde nur eine singuläre Behandlungsform gewählt. Damit lässt sich ein Haupteffekt zwar leichter isolieren, reaktive Effekte des Messens können jedoch nicht gänzlich ausgeschaltet werden (vgl. Schnell et al., 2008). So könnte es sein, dass es nicht die Intervention an sich ist, die eine Veränderung des Empfindens der Patientinnen bewirkt, sondern die bloße Berührung und das damit verbundene Gefühl von Sicherheit und Geborgenheit möglicherweise ausreicht, um eine Verbesserung zu erzielen. Deshalb wurden die Patientinnen aufgefordert, an fünf hintereinander folgenden Tagen nach einer Behandlung, ihre subjektiv empfundene Übelkeit und Lebensqualität festzuhalten, um die Empfänglichkeit für einen Stimulus, welche durch die Behandlung angeregt wird, zu kontrollieren.

Gleichwohl bleibt zu betonen, dass in vorliegender Studie nur ein Chemotherapieschema zur Überprüfung der Hypothesen herangezogen wurde. Es gibt also keine Vergleiche mit Gruppen mit anderen Therapieschemata bei Brustkrebspatientinnen. Die Gruppenwahl als auch der kleine Zeitrahmen in dem die Datenerhebung stattfand, kann deshalb nur einen Trend zeigen, aber keine langfristige Analyse zulassen. Da ein Versuchs-Kontrollgruppenplan nicht realisierbar war, ist auch von einer Generalisierung der Ergebnisse auf andere Personen in anderen Kontexten Abstand zu nehmen.

### **7.3 Interventionen**

In der Interventionsphase B wurden bei jeder Patientin vier osteopathische Behandlungen in Form einer CV4 Technik durchgeführt. Bei der Kompression des vierten Ventrikels handelt sich um eine aus der kraniosakralen Osteopathie stammende Technik zur Wiederherstellung des intrinsischen homöostatischen Gleichgewichts (vgl. Kapitel 5). Die Interventionen folgten dabei insofern einem standardisierten Aufbau, als Ausgangsstellung der Patientinnen und der Therapeutin sowie Handpositionen bzw. Grifftechniken zwar konstant gehalten wurden, die Dauer der Intervention jedoch vom Primären Respiratorischen Rhythmus bestimmt wird und eine Variationsbreite von fünf bis sieben Minuten aufwies. Diese Zeitspanne deckt sich mit der in der Literatur angegebenen Behandlungsdauer (vgl. Chaitow, 2010).

Für die Behandlung lagen die Patientinnen am Rücken, während die Autorin als interventionsdurchführende Person, am Kopfende des Bettes saß (vgl. Chaitow, 2010). Um einen bestmöglichen Zugang zum Hinterkopf der Patientinnen zu schaffen, wurde der Kopfteil des Bettes entfernt, damit die Unterarme bequem und entspannt am Polster der Patientin aufliegen konnten. Die Patientinnen hielten während der Therapie die Augen geschlossen und versuchten sich so weit es ihnen aufgrund des momentanen körperlich-seelischen Zustands und der Umgebungsgeräusche möglich war, zu entspannen.

Die Handposition des Therapeuten war charakterisiert durch ein muschelförmiges Ineinanderlegen der Hände, wobei sich die Daumenspitzen berührten und ein „V“

bildeten. (vgl. Liem, 2005) Die Daumenspitzen zeigten distal und kamen auf Höhe des zweiten oder dritten thorakalen Wirbels zu liegen. Die Daumenballen wurden medial der Sutura occipito-mastoidea positioniert (vgl. Chaitow, 2010).

Anschließend wurde die CV4 Technik gesetzt, indem mit den Daumenballen während der Expirationsphasen einer Verschmälerung und Innenrotation des Occiputs nachgegangen wurde, während in den Inspirationsphasen eine Bewegung, also eine Verbreiterung und Außenrotation des Occiputs, verhindert wurde (vgl. Liem, 2005). Diese beiden Phasen wechselten einander sooft ab, bis sich ein so genannter Stillpunkt (still point), eine Verlangsamung oder ein Stoppen des kraniosakralen Rhythmus, einstellte. Der Begriff wurde von Sutherland geprägt und

*„[is] used to identify and describe the temporary cessation of the rhythmic motion or the primary respiratory mechanism. It may occur during osteopathic manipulative treatment when a point of balanced membranous or ligamentous tension is achieved“* (Broyles, 2003, S. 4).

Sowohl die Dauer bis zum Stillpunkt als auch die Zeitspanne des Stillpunkts an sich war bei jeder Patientin individuell unterschiedlich lange. Das Ende des Stillpunktes zeichnete sich dadurch aus, dass ein gleichmäßiger, sich sehr kraftvoll anführender Druck gegen die Daumenballen und eine Außenrotation des Occiputs spürbar wurde (vgl. Liem, 2005). Die Intervention wurde beendet, sobald sich wieder eine regelmäßige Inspirations- und Expirationsbewegung einstellte. Bei einigen Patientinnen war diese letzte Phase der Behandlung auch durch eine tiefe Einatmung gekennzeichnet (vgl. Liem, 2005).

#### **7.4 Auswahl der Probandinnen**

Als Probandinnen fungierten Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Erhebung erstmalig an Brustkrebs erkrankt waren und eine zytostatische Behandlung in Form einer adjuvanten Chemotherapie erhielten (vgl. Kapitel 2.2.3). Eingeleitet wurde die adjuvante Chemotherapie zwei Wochen nach der Operation, die ihrerseits wiederum maximal 14 Tage nach Diagnosestellung erfolgte. Alle Patientinnen befanden sich in einem nichtmetastierenden Stadium nach der Brustoperation. Die im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie verabreichten Zytostatika wiesen ein moderat

emetogenes Potential auf (31-90%; vgl. Kapitel 3.2), sodass alle Patientinnen eine moderat emetogene Chemotherapie durchliefen. Diese wurde in sechs Zyklen in Abständen von drei Wochen verabreicht.

Hingegen wurden jene Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen, welche schon mehrfach Chemotherapien verabreicht bekommen haben – eventuell wegen eines Rezidivs, um so die höhere Wahrscheinlichkeit eines antizipatorischen Erbrechens am ehesten ausschließen zu können (vgl. Gruenberg, 2004, Lohr, 2008). Patientinnen, die zusätzlich zur Chemotherapie eine Hormon- oder Antikörpertherapie erhielten, wurden ebenfalls von der Studie ausgenommen.

Die Stichprobengröße von 10 Probanden ergab sich aufgrund eines Ad-hoc-Samplings. Es wurden jene Patientinnen in die Studie aufgenommen, die während des Zeitraums der Datenerhebung (von Juni 2008 bis November 2008) alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Ad-Hoc- oder anfallende Stichproben stellen keine Zufallsauswahlen dar, weswegen keine Schlüsse auf die Grundgesamtheit vorgenommen werden können (vgl. Bortz et al., 2008).

## **7.5 Erhebungsinstrumente**

Um die Daten zu erheben, bekam jede Patientin am Tag des Erstgesprächs (Tag vor dem ersten ChemotherapieTag des ersten Zyklus) eine Mappe mit einem Informationsblatt und einer zu unterzeichnenden Einverständniserklärung ausgehändigt. Eingebunden in die Mappe waren weiters zwei Exemplare des EORTC QLQ-C30 sowie 30 Protokollblätter. Darüber hinaus wurde eine Statistik über die verabreichten Antiemetika geführt.

### **7.5.1 Protokollblatt**

Das Protokollblatt diente der kontinuierlichen Verlaufsmessung über die Parameter Erbrechen, subjektiv empfundene Lebensqualität, Übelkeit und Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung.

### **Erbrechen:**

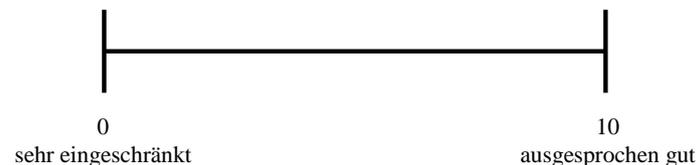
Zur Erfassung der Häufigkeit des Erbrechen diente eine Tabelle, in der die Patientinnen jedes Erbrechen mit einem Kreuz festhielten.

### **Subjektiv empfundene (globale) Lebensqualität:**

Die Messung der subjektiv empfundenen Lebensqualität, welche zur besseren Unterscheidbarkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 als globale Lebensqualität bezeichnet wird, erfolgte mittels einer visuellen Analogskala (VAS) in einem Wertebereich von 0 (sehr eingeschränkt) bis 10 (ausgesprochen gut). Die Skala umfasst eine Länge von zehn Zentimeter, die eingetragenen Werte wurden mit einem Maßstab gemessen (vgl. Abbildung 5). Die visuelle Analogskala wird als Instrument zur Messung des Einflusses einer Krankheit oder der Auswirkungen eines medizinischen Eingriffs auf die Lebensqualität in der Forschung akzeptiert. Nach De Boer et al. (2004, S. 319) ist die

*„VAS an instrument with good validity, excellent reliability, moderate distribution-based responsiveness and good anchor-based responsiveness compared to multi-item questionnaires. Its use is recommended in clinical trials to assess global quality of life.“*

Abbildung 5: Visuelle Analogskala Lebensqualität



### **Übelkeit:**

Analog zum Empfinden der Lebensqualität bewerteten die Patientinnen die Intensität der Übelkeit auf einer visuellen Analogskala. Die zehn Zentimeter umfassende Skala reichte von 0 (sehr übel) bis 10 (gar nicht übel).

### **Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung:**

Weiters wurde die Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung mittels einer VAS gemessen, reichend von 0 (sehr zufrieden stellend) bis 10 (nicht zufrieden stellend).

Die Skalen „Erbrechen“, „subjektiv empfundene Lebensqualität“ sowie „Übelkeit“ füllten die Patientinnen beginnend mit dem ersten Chemotherapie-Tag des jeweils neuen Zyklus und an den darauf folgenden vier Tagen aus. Der Zeitraum von fünf Tagen wurde aufgrund einer Studie von Gruenberg (2004) festgelegt. Darin heißt es, dass die ersten fünf Tage jene Zeitspanne darstellen, in der das Erbrechen auf die Chemotherapie zurückzuführen ist (vgl. Lohr, 2008). Die Skala „Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung“ hingegen wurde nur an den Tagen der Interventionen (CV4) ausgefüllt.

### **7.5.2 EORTC QLQ-C30**

Der European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life-Questionnaires (EORTC QLQ-C30) ist ein, im europäischen Raum etabliertes, Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei onkologischen Patienten. Während das Erbrechen aufgrund immer besser abgestimmter Chemotherapien oft in den Hintergrund tritt, beeinträchtigen andere Begleitscheinungen die Lebensqualität der Patientinnen zusehend mehr. Deshalb stellt nach Küchler et al. (2000) die Lebensqualität nach der Überlebenszeit das wichtigste Behandlungsziel für Krebspatienten dar.

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen und beinhaltet neben einer Skala zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fünf Funktionsskalen, welche auf die körperliche Funktion, die Rollenfunktion, die kognitive Funktion, die emotionale Funktion und die soziale Funktion abzielen. Darüber hinaus umfasst er drei Symptomskalen, welche die Ermüdung, den Schmerz und die Übelkeit/Erbrechen erfassen. Singuläre Fragen beziehen sich auf sechs zusätzliche Symptome, welche häufig bei Krebspatienten angetroffen werden wie Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen oder Obstipation bzw. Diarrhö. (vgl. Determann et al., 2004). Die Fragen sind auf einer vierstufigen Skala, reichend von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (trifft sehr zu) zu beantworten, während die Skala zur Bewertung der Lebensqualität eine siebenstufige Antwortskala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ enthält. Allen Skalen liegt eine logarithmische Transformation der Messwerte von 0 bis 100 zugrunde. Bei den Funktionsskalen sowie der Skala zur Lebensqualität entspricht ein hoher Wert einem hohen Maß an Funktionalität bzw. an

Lebensqualität, während bei den Symptomskalen/-fragen ein hoher Wert mit einem hohen Maß an Symptomen und Problemen und somit mit einer niederen Lebensqualität gleichzusetzen ist. Die Auswertung und Berechnung der Ergebnisse erfolgte strikt nach dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (vgl. EORTC, 2001).

Um Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Symptomatik und der körperlichen Funktionen der Tumorpatientinnen zu erfassen, wurden die Patientinnen gebeten, den EORTC QLQ-C30 vor dem ersten Chemotherapiezyklus und am letzten Tag der 18. Woche auszufüllen.

Ergänzend zum Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 wurde eine Reihe von Zusatzmodulen für spezielle Tumorerkrankungen entwickelt. So enthält das für Brustkrebspatientinnen konstruierte Zusatzmodul BR 23 weitere, auf den Kernfragebogen aufbauende, 23 Fragen. Diese Fragen sind jedoch ausgesprochen sensibel und betreffen sehr persönliche Aspekte der befragten Frauen. Dabei handelt es sich um Bereiche wie das „Empfinden und Wahrnehmung der eigenen Weiblichkeit“ aber auch um Fragen zum Sexualleben der Patientinnen. Die Fragen des Zusatzmoduls sind zweifellos aufschlussreich, würden aber die Privatsphäre der Probandinnen sehr beleuchten. Diese Tatsache wurde von einigen der Patientinnen als sehr unangenehm empfunden. Aus Rücksichtnahme auf diese Wahrnehmung, auf die psycho-soziale Situation und aufgrund ethischer Überlegungen wurde auf das Zusatzmodul BR 23 verzichtet. Der Kernfragebogen QLQ-C30 stellt für die Erhebung der Lebensqualität ausreichend an Information zur Verfügung.

### **7.5.3 Statistik über die Verabreichung der Antiemetika**

Zur Erfassung der verabreichten Medikamente während des Aufenthalts der Patientinnen im Krankenhaus zur Linderung und/oder Vermeidung von Übelkeit und/oder Erbrechen und wurde vom behandelnden Arzt eine Statistik geführt. Diese Daten dienen dazu, etwaige Einflüsse, welche durch unterschiedliche Antiemetikaverabreichung hervorgerufen werden könnten, zu kontrollieren. Die Antiemetikagabe richtete sich dabei nach der antiemetischen Richtlinie für Brustkrebs des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009.

Ergänzt wurde die Datenerhebung durch anamnestische Fragen bei jedem Chemotherapiezyklus, um Aufschluss über subjektive Symptome, Gefühlslagen und Beschwerden der Patientinnen zu erhalten.

## **7.6 Durchführung der Studie**

Wenn die Aufnahme einer Patientin, welche die erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte, bevorstand, wurde die Autorin durch den zuständigen Arzt benachrichtigt. Am jeweiligen Aufnahmetag, der dem Tag vor der ersten Chemotherapie entsprach, wurden die Patientinnen im Krankenhaus aufgesucht, um mit ihnen das Erstgespräch zu führen und die Mappe mit den auszufüllenden Protokollblättern, dem EORTC QLQ-C30 sowie der Einverständniserklärung und einem Informationsblatt zu überreichen.

Im Erstgespräch wurden die Patientinnen über Ziel und Zweck der Studie aufgeklärt. Informationen über die Osteopathie, den Ausbildungsmodus und die damit verbundene Notwendigkeit einer Masterarbeit wurden dabei ebenso vermittelt wie Informationen über die Vorgehensweise und Dauer der Studie sowie über das Setzen der CV4 Technik, um eine gute Vertrauensbasis zu schaffen. Jene Patientinnen, die sich bereit erklärten, an der Studie mitzuwirken, unterschrieben eine Einverständniserklärung und erhielten die Mappe mit den Erhebungsinstrumenten. Da diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten auszufüllen waren, erfolgte eine genaue Instruktion.

Nach dem erstem Chemotherapiezyklus begann die Intervention, welche nach einem standardisierten Ablauf bis zum vierten Zyklus andauerte. Je nach Befinden der Patientinnen hielt die Autorin nach der Behandlung noch kurze Rücksprache mit ihnen, um etwaige Fragen zu klären oder zog sich rasch zurück, wenn die Patientinnen aufgrund der entstandenen Entspannung und des Wohlbefindens schlafen wollten. Bei jeder Begegnung mit den Patientinnen wurde darauf hingewiesen, die Protokollblätter korrekt und kontinuierlich auszufüllen, beziehungsweise wurden diese kontrolliert, um etwaige Unklarheiten oder

Diskrepanzen beim Ausfüllen mit der Patientin zu besprechen. Nur dadurch konnte eine einwandfreie Datenerhebung ermöglicht werden.

Nach Beendigung der 18wöchigen Studiendauer wurden die Aufzeichnungen über die Antiemetikaverabreichung eingeholt. Regelmäßig wurden ebenso die Angaben der Patientinnen bezüglich weiterer Begleiterscheinungen und des momentanen Empfindens erfragt. Nach Aussagen der Patientinnen stellte die Autorin fest, dass diese beschriebenen Begleiterscheinungen die Lebensqualität oft stärker beeinträchtigten als die Problematik des Erbrechens und/oder der Übelkeit; ein Aspekt dem im Diskussionsteil der Arbeit Platz geben wird.

## **7.7 Statistisches Design**

Als Programm für die Datenanalyse wurde das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 13.0 verwendet. Nach Eingabe der Daten wurde eine Plausibilitätsprüfung vorgenommen. Neben deskriptiven Statistiken zur Beschreibung der Stichprobe, wurden zur Überprüfung der Hypothesen H1 bis H4 der Prozentsatz nicht überlappender Daten (PND) nach Julius et al. (2000) sowie Non-Parametric Randomization Tests (Permutations- und Trendtests) nach Levin et al. (1978) durchgeführt, da Zeitreihenanalysen erst bei mehr als 50 Messungen anwendbar sind (vgl. Bortz und Döring, 2002). Zur Überprüfung von Hypothese H5 wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden für tiefer gehende Analysen durchgeführt. Folgende Variablen wurden zur Überprüfung der Hypothesen erhoben (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Unabhängige und abhängige Variablen

Unabhängige Variablen	Abhängige Variablen
<p>Osteopathie, 2 bzw. 3 Stufen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline (keine osteopathische Behandlung, A<sub>1</sub>-, A<sub>2</sub>-Phase)</li> <li>• Intervention (osteopathische Behandlung, B-Phase)</li> </ul>	<p>Erbrechen und Übelkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit des Erbrechens</li> <li>• Form des Erbrechens (akut, verzögert, antizipatorisch)</li> <li>• Intensität der Übelkeit (VAS)</li> </ul>
<p>Chemotherapie, 2 Stufen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorher (Pretest vor Beginn der Chemotherapie)</li> <li>• Nachher (Posttest nach Beginn der Chemotherapie)</li> </ul>	<p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjektiv empfundene, globale Lebensqualität (VAS)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</li> </ul>
<p>Chemotherapiezyklus, 6 Stufen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemozyklus 1 (entspricht A1-Phase)</li> <li>• Chemozyklus 2 (entspricht B-Phase)</li> <li>• Chemozyklus 3 (entspricht B-Phase)</li> <li>• Chemozyklus 4 (entspricht B-Phase)</li> <li>• Chemozyklus 5 (entspricht B-Phase)</li> <li>• Chemozyklus 6 (entspricht A-Phase)</li> </ul>	<p>Funktionen (EORTC QLQ-C30)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Summenscore aller Funktionsskalen</li> </ul>
<p>Personenmerkmale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Art der Chemotherapie und Behandlungsschema</li> <li>• Antiemetikaregime und Substanzgruppe</li> </ul>	<p>Symptome (EORTC QLQ-C30)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Kurzatmigkeit/Dyspnoe</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• Appetitmangel/-verlust</li> <li>• Verstopfung/Obstipation</li> <li>• Durchfall/ Diarrhö</li> <li>• Finanzielle Probleme</li> </ul>
	<p>Compliance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung (VAS)</li> </ul>

## 8 Ergebnisse der Untersuchung

An der quantitativen Studie nahmen insgesamt zehn Brustkrebspatientinnen teil. Die Überprüfung der Wirksamkeit der CV4 Technik bei Chemotherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen erfolgte dabei mittels eines A-B-A Planes. Im nun nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der empirischen Analyse dargestellt, deren Datengrundlage dem Anhang (vgl. Kapitel 14.5) zu entnehmen ist.

### 8.1 Beschreibung der Studiengruppe

Das durchschnittliche **Alter** der Studiengruppe beträgt 54,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,23 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Erhebung 29 Jahre, die älteste Patientin 66 Jahre alt, wobei der Anteil der über 50 Jährigen mit 70% am stärksten vertreten ist.

Alle Patientinnen erhielten eine adjuvante **Chemotherapie**, wobei bei neun Patientinnen eine Kombinationstherapie und bei einer Patientin eine Monotherapie durchgeführt wurde. Das vorherrschende Behandlungsschema unter den Kombinationstherapien war das EC-Schema (vier Probandinnen), gefolgt vom FEC-Schema (drei Probandinnen). Jeweils eine Patientin wurde mit dem TAC-Schema bzw. mit Carboplatin<sup>®</sup>/Taxodere<sup>®</sup> behandelt. Jene Patientin mit einer Monotherapie erhielt Myocet<sup>®</sup>.

Die im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie verabreichten Zytostatika wiesen ein moderat emetogenes Potential auf. Zur **antiemetischen Prophylaxe** erhielten alle Patientinnen Medikamente aus der Substanzgruppe der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (Setrone<sup>®</sup>), wobei zwei Patientinnen zusätzlich ein Aprepitant<sup>®</sup> aus der Substanzgruppe der NK1-Antagonisten verabreicht wurde. Der Hälfte der Patientinnen wurde ein singuläres Antiemetikaregime appliziert, drei Patientinnen erhielten eine Zweierkombination und zwei Patientinnen eine Dreierkombination mit Aprepitant<sup>®</sup>. Palonosetron (Aloxi<sup>®</sup>) und/oder Tropisetron (Navoban<sup>®</sup>) bildeten die vorherrschenden Substanzen und wurden sieben Patientinnen verabreicht. Von

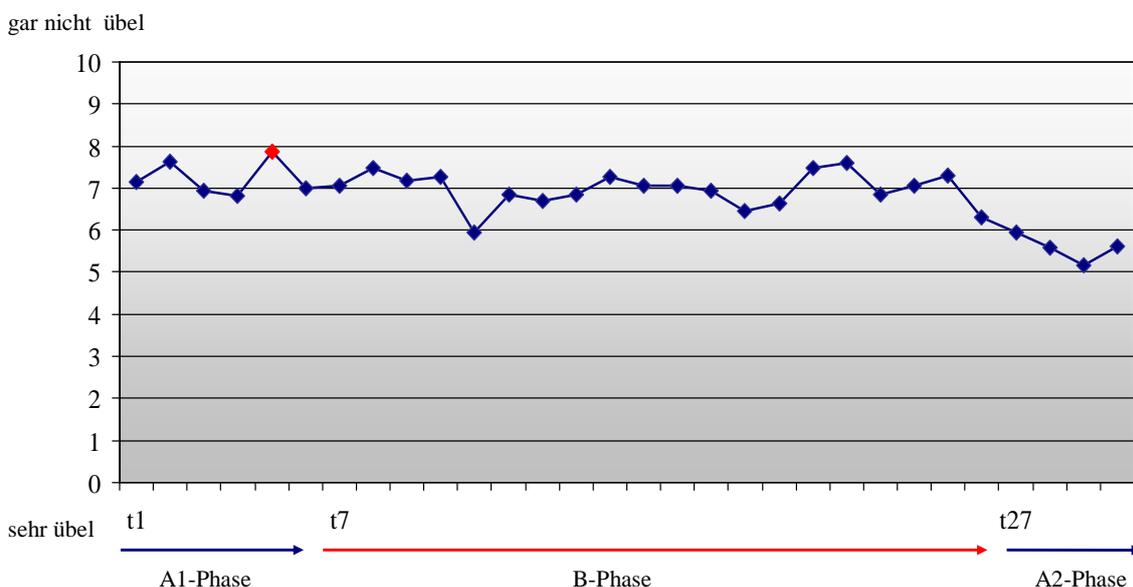
jenen fünf Patientinnen, welche eine Zweier- oder Dreierkombination erhielten, wurde bei vier Patientinnen im Verlauf der Chemotherapie auf ein stärkeres Antiemetika zurückgegriffen.

## 8.2 Chemotherapieinduziertes Erbrechen und Übelkeit

Sechs Patientinnen erbrechen über den Beobachtungszeitraum gar nicht, drei Patientinnen ein einziges Mal (davon zwei Patientinnen am ersten bzw. vierten Tag des ersten Chemotherapiezyklus und eine Patientin am ersten Tag des dritten Chemotherapiezyklus) und nur eine Tumorpatientin erbricht über den gesamten Beobachtungszeitraum. Da bei 90% der Brustkrebspatientinnen während des gesamten Chemotherapiezyklus keine ausgeprägte Emesis festgestellt werden konnte, entziehen sich sowohl Hypothese 1a als auch 3a, welche eine Reduktion des Erbrechens generell bzw. während der Interventionsphase vorhersagten, der Überprüfbarkeit.

Übelkeit, welche als weitere Nebenwirkung der Chemotherapie, auch unabhängig vom Erbrechen auftreten kann, zeigt für die Gesamtstichprobe einen relativ konstanten und moderaten Verlauf (vgl. Abbildung 6).

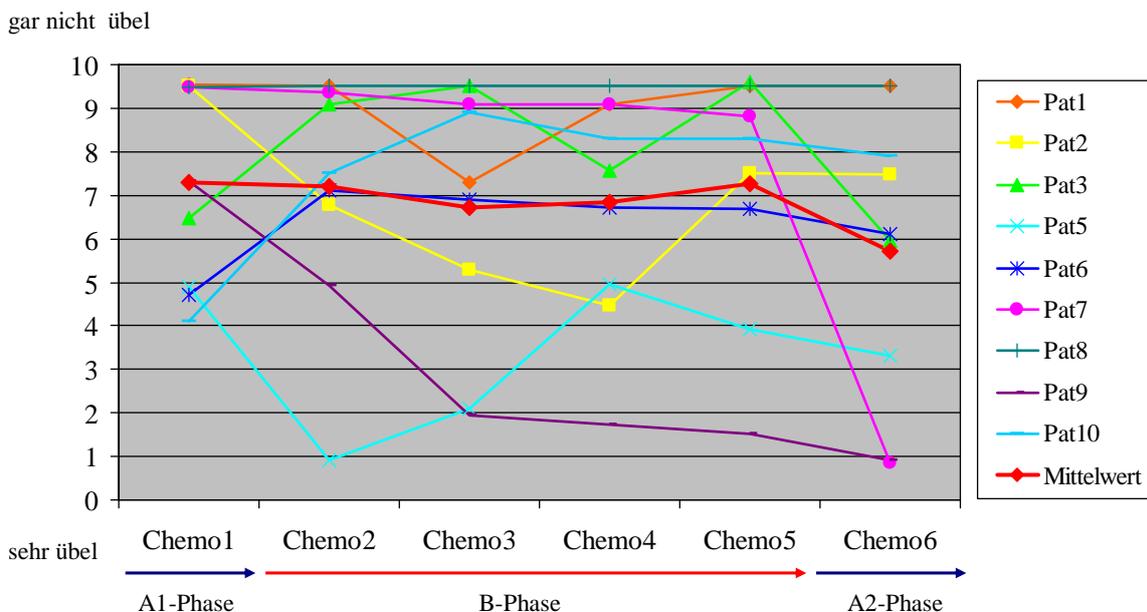
Abbildung 6: Durchschnittswerte Übelkeit Gesamtverlauf (n=9)



Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, ist in der Interventionsphase das subjektive Übelkeitsempfinden mit durchschnittlich sieben Punkten zwar geringer ausgeprägt als in den beiden Baseline-Phasen (6,4978); der in der Ausgangsphase A<sub>1</sub> beobachtete durchschnittliche Höchstwert von 7,844 (t5) konnte in der Interventionsphase jedoch kein einziges Mal überschritten werden. Mit einem PND-Wert von 0%<sup>1</sup> muss daher die Hypothese 1b, wonach in der Interventionsphase B (CV4 Technik) das Übelkeitsempfinden der Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu den beiden Baselinephasen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> (ohne CV4) deutlich reduziert ist, verworfen werden.

Ebenso lässt sich wie in Hypothese 3b formuliert über den Beobachtungszeitraum kein Trend ablesen (Prüfgröße: 148,39; p= 0,997). Entgegen der Hypothese 3b sinkt das subjektive Übelkeitsempfinden in der Gesamtstichprobe nicht kontinuierlich signifikant ab. Bei Betrachtung der Einzelfälle zeigt sich, dass bei Patientin 6 und 10 eine Verminderung der Übelkeit auftritt, während bei Patientin 9 ein kontinuierlich verstärktes Nauseaempfinden zu beobachten und bei Patientin 7 eine abrupte Verschlechterung unmittelbar nach der Interventionsphase festzustellen ist.

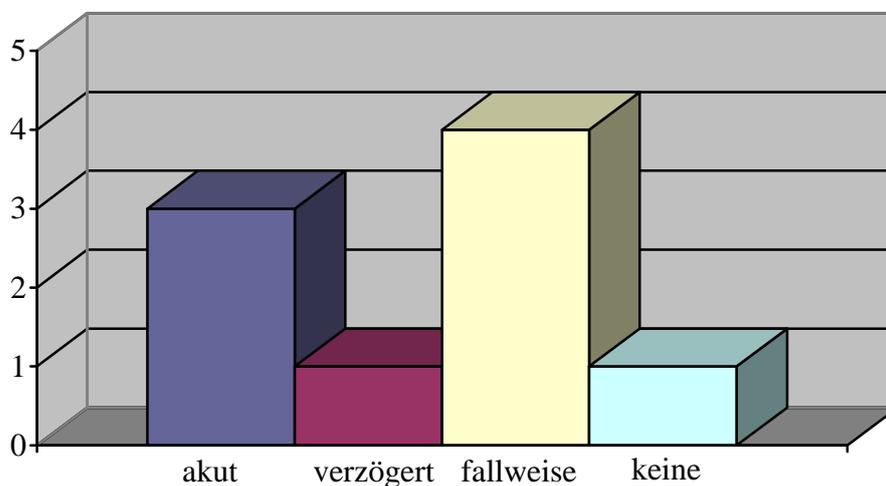
Abbildung 7: Zyklenmittelwerte Übelkeit über Stichprobe und Einzelfälle (n=9)



<sup>1</sup> Zur Interpretation der PND-Werte siehe Julius et al.2000 sowie Bartel 2002.

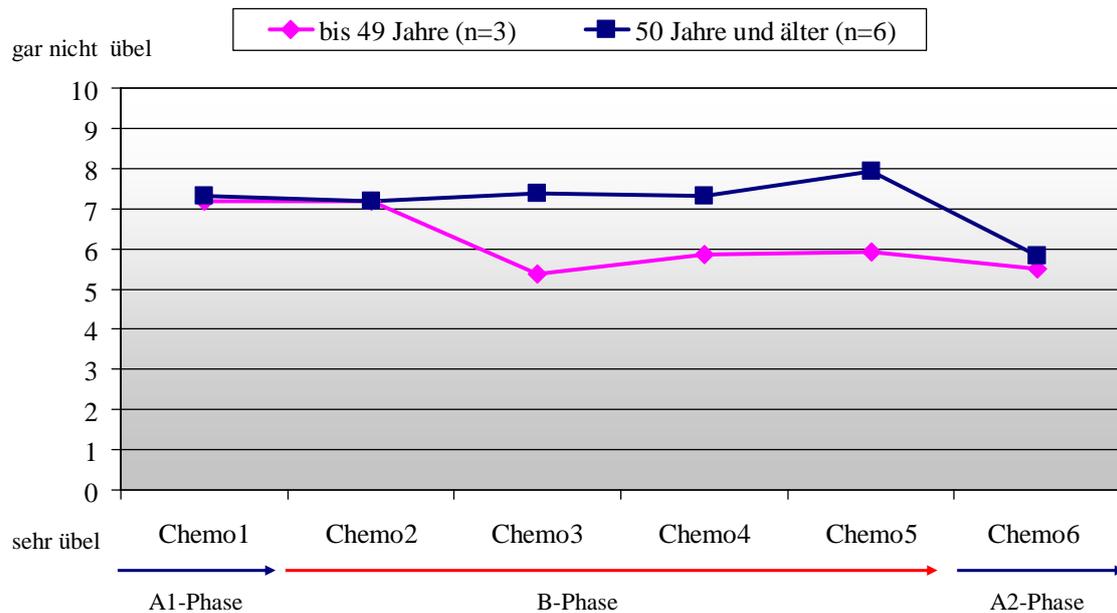
Eine detaillierte Betrachtung des subjektiven Übelkeitsempfindens zeigt, dass vier Patientinnen (44%) posttherapeutische Übelkeit aufweisen, wovon drei Patientinnen unter akuter Übelkeit litten und eine Patientin auf die chemotherapeutische Behandlung überwiegend mit verzögerter Übelkeit reagierte. Vier Patientinnen zeigten sich über die Chemotherapie relativ beschwerdefrei und gaben nur ein- bis zweimal an, unter posttherapeutischer Übelkeit zu leiden. Lediglich eine Patientin gab über den gesamten Beobachtungszeitraum an, nicht unter Übelkeit zu leiden (vgl. Abbildung 8). Somit weisen 88% der Studienteilnehmerinnen posttherapeutische Übelkeit auf.

Abbildung 8: Posttherapeutische Übelkeit (n=9)



Unter dem Aspekt, dass patientenbezogene Risikofaktoren das Auftreten von chemotherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen (CINE) verstärken können, wurde das Alter als erklärende Variable in die Analyse miteinbezogen. Von jenen drei Patientinnen, die jünger als 50 Jahre alt sind, litten zwei unter akuter Übelkeit. Insgesamt verläuft die chemotherapieinduzierte Übelkeit über den gesamten Beobachtungszeitraum bei ihnen wesentlich progressiver, als bei den älteren Brustkrebspatientinnen. Insbesondere in der B-Phase ist ein altersspezifischer Effekt zu beobachten, als ältere Brustkrebspatientinnen ein wesentliches geringeres Übelkeitsempfinden aufweisen (mean=7,46; SD=2,529) als unter 50 Jährige (mean=6,08; SD=3,226) (vgl. Abbildung 9). Mit einem PND von 75% liegt für die älteren Patientinnen damit ein hoher reliabler Interventionseffekt auf.

Abbildung 9: Übelkeit in Abhängigkeit vom Alter (n=9)

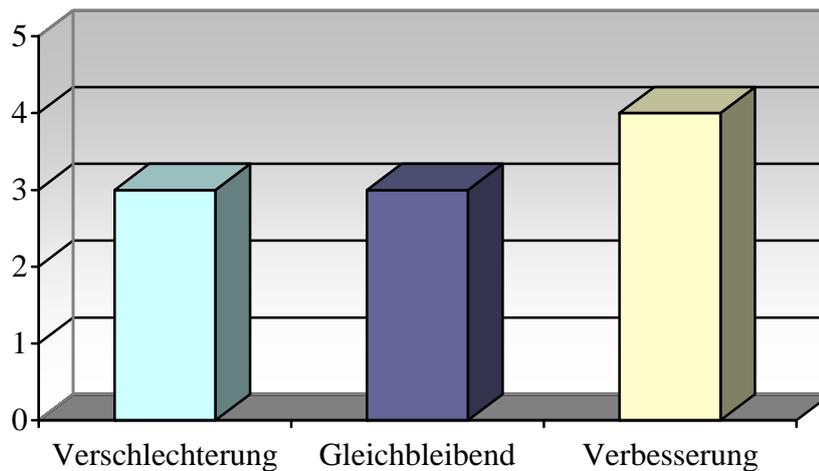


Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass chemotherapieinduziertes Erbrechen während des Beobachtungszeitraumes nicht auftrat. Im Gegensatz dazu gaben 88% der Brustkrebspatientinnen an, unter posttherapeutischer Übelkeit zu leiden. Diese weist jedoch individuell geprägte Verläufe auf, sodass die Annahme einer fortschreitenden Verbesserung für die Gesamtstichprobe verworfen werden muss. Allerdings zeigt sich ein hoher reliabler Interventionseffekt für Patientinnen über 50 Jahre, sodass im höheren Alter die osteopathische Behandlung die antiemetische Wirkung zu unterstützen scheint, jedoch sind diese Werte aufgrund der geringen Probandenanzahl nicht ausreichend abgesichert.

### 8.3 Lebensqualität

In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität fällt zunächst auf, dass bei vier Patientinnen eine Verbesserung nach dem Chemotherapiezyklus und bei drei Studienteilnehmerinnen keine Veränderungen zu vermerken sind, während sich bei drei Patientinnen eine Verschlechterung der gesundheitsbezogene Lebensqualität beobachten lässt (vgl. Abbildung 10).

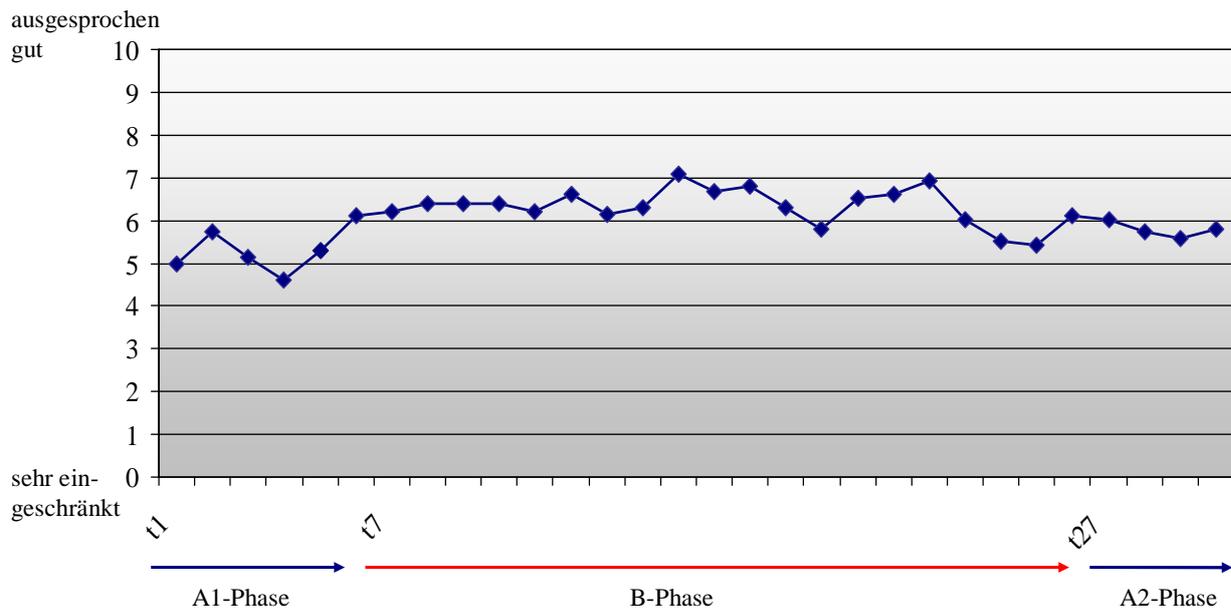
Abbildung 10: Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (n=10)



Wie ein Pre-Posttest-Vergleich mittels Wilcoxon-Test zeigt, hat sich die durchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studiengruppe zwar leicht verbessert, eine signifikante Veränderung konnte statistisch jedoch nicht bestätigt werden ( $Z=-2,56$ ,  $p=0,798$ ). Betrug die Lebensqualität vor der Chemotherapie durchschnittliche 60 Punkte ( $SD=25,996$ ), so erhöht sie sich zwar nach der Chemotherapie auf 67,5 ( $SD=18,194$ ), eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Tumorpatientinnen, wie sie Hypothese 5a vorhersagte, ließ sich jedoch nicht verifizieren.

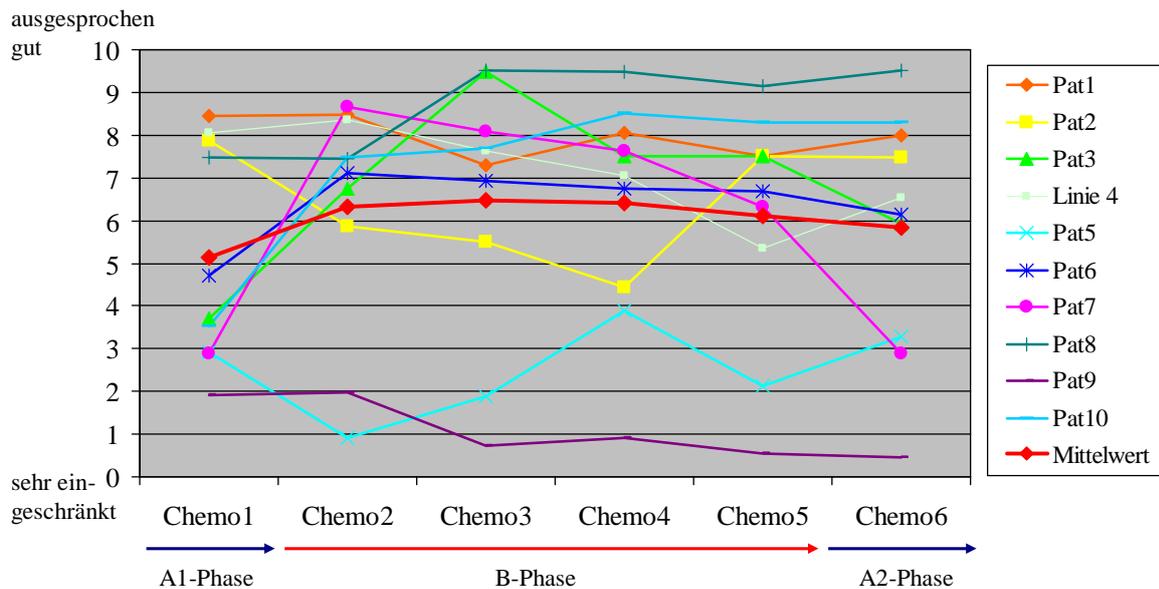
Im Gegensatz zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wurde die globale Lebensqualität kontinuierlich über den gesamten Chemotherapiezyklus erfasst und gestattet es den direkten Interventionseffekt durch die osteopathische Behandlung festzustellen. Dabei zeigte sich, dass in der Interventionsphase die subjektiv empfundene Lebensqualität mit durchschnittlich 6,322 Punkten wesentlich besser ausgeprägt ist als in den beiden Baseline-Phasen (5,730).

Abbildung 11: Durchschnittswerte globale Lebensqualität Gesamtverlauf (n=10)



Ebenso zeigt sich mittels Permutationstest ein statistisch bedeutsamer Trend (Prüfgröße: 131,289;  $p=0,0308$ ). Demnach kann Hypothese 4, wonach sich die subjektiv empfundene (globale) Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich erhöht und in der Interventionsphase am positivsten ausgeprägt ist für die Studiengruppe bestätigt werden. Zu betonen bleibt jedoch, dass die Einzelverläufe zum Teil sehr individuelle Muster erkennen lassen (vgl. Abbildung 12) und dass das Übelkeitsempfinden die globale Lebensqualität zu beeinflussen scheint. So klagt Patientin 9 nicht nur über eine verminderte Lebensqualität, sondern auch über eine verstärkte Übelkeit. Demgegenüber erhöht sich bei Patientin 6 und 10 die globale Lebensqualität bei gleichzeitiger Verminderung des Nauseaempfindens. Hohe Korrelationen in allen Chemotherapiezyklen, ausgenommen Zyklus 1, unterstützen diese Vermutung (Chemo1:  $r=0,580$ ,  $p=0,101$ ; Chemo2:  $r=0,924$ ,  $p=0,000$ ; Chemo3:  $r=0,982$ ,  $p=0,000$ ; Chemo4:  $r=0,974$ ,  $p=0,000$ ; Chemo5:  $r=0,936$ ,  $p=0,000$ ; Chemo6:  $r=0,964$ ,  $p=0,000$ ).

Abbildung 12: Subjektive Lebensqualität im Chemotherapiezyklus (n=10)



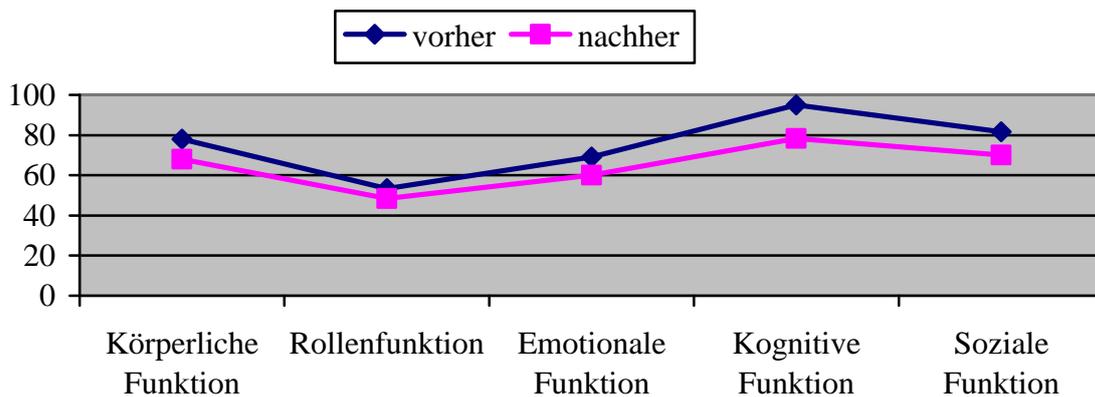
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Tumorpatientinnen vor und nach der Chemotherapie keine Veränderungen feststellen lassen. Hingegen zeigte sich für die globale Lebensqualität während des Chemotherapiezyklus eine deutliche Verbesserung, die mit der subjektiv empfundenen Übelkeit einherzugehen scheint.

## 8.4 Funktionen und Symptome

Um Veränderungen in den psychophysischen Funktionen der Brustkrebspatientinnen zu erfassen, wurden die aus den Variablen des EORTC QLQ-C30 gebildeten Funktionsskalen einer Analyse unterzogen. Wie ein Blick auf Abbildung 13 zeigt, liegen die durchschnittlichen Werte für die Funktionsskalen körperliche Funktion (78; SD=17,52), emotionale Funktion (69,17; SD=25,48), kognitive Funktion (95; SD=11,25) und soziale Funktion (81,67; SD=27,72) vor der Chemotherapie auf hohem Niveau. Lediglich für die Skala Rollenfunktion liegt mit 53,33 Punkten (SD=23,31) ein vergleichsweise niedriger Ausgangswert vor. Entgegen der Annahme, zeigen sich jedoch nach der Chemotherapie keine Verbesserungen in den psychophysischen Funktionen, vielmehr sinken die Werte in allen Dimensionen, wenngleich auch nicht in statistisch bedeutsamen Ausmaß. Somit muss Hypothese 5c, wonach sich in einem Pre-Posttestvergleich nach der Intervention deutliche

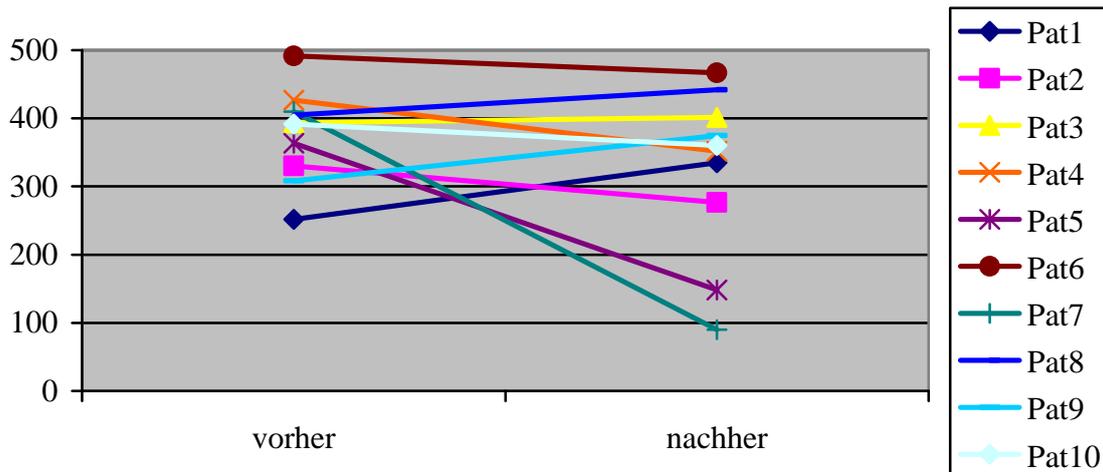
Verbesserungen der psychophysischen Funktionen der Tumorpatientinnen zeigen, verworfen werden. (Körperliche Funktion:  $Z=-1,1518$ ,  $p=0,129$ ; Rollenfunktion:  $Z=-0,722$ ,  $p=0,470$ ; emotionale Funktion:  $Z=-0,639$ ,  $p=0,523$ ; kognitive Funktion:  $Z=-1,186$ ,  $p=0,236$ , soziale Funktion:  $Z=-0,921$ ,  $p=0,357$ )

Abbildung 13: Psychophysische Funktionen im Pre-Posttestvergleich (n=10)



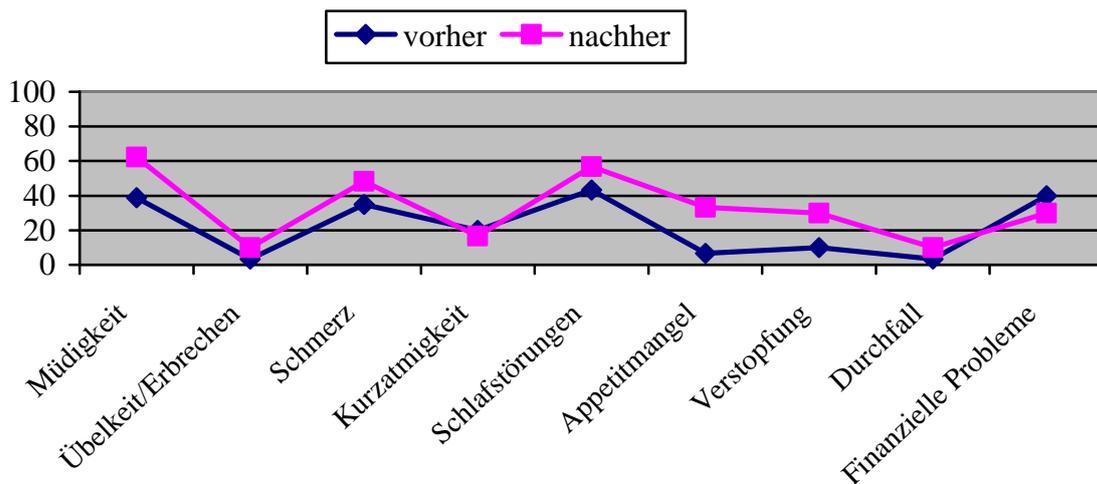
Ebenso ergab auch die Berechnung des Summenscores über alle Funktionsskalen keinen signifikanten Unterschied zwischen Pre- und Posttest ( $Z=-0,866$ ;  $p=0,386$ ), es zeigt sich jedoch, wie schon die hohen Streuungswerte in den Einzelskalen vermuten ließen, starke Heterogenität, die auf individuelle Verläufe bzw. Ausprägungen rückschließen lässt. Mit einem durchschnittlichen Wert von 377,17 weist die Standardabweichung des Summenscores vor der Chemotherapie einen Wert von 67,32 auf, welcher nach der Chemotherapie sogar 121,50 beträgt (mean=324,67). Wie ein Blick auf Abbildung 14 zeigt, ist bei drei Patientinnen (Patientin 1, 8, 9) eine Verbesserung in den psychophysischen Funktionen festzustellen und bei Patientin 3 zeigen sich keine Veränderungen. Hingegen sind bei vier Patientinnen leichte Verschlechterungen und bei Patientin 5 und 7 drastische negative Veränderungen bei den Funktionen zu verzeichnen.

Abbildung 14: Individuelle Veränderungen Summenscore Funktionsskalen (n=10)



Analog zu den Funktionsskalen geben die Symptome Aufschluss über das Wohlbefinden der Tumorpatientinnen. Hierbei wurde aus den Variablen des EORTC QLQ-C30 insgesamt neun Symptomskalen gebildet. Wie ein Blick auf Abbildung 15 zeigt, leiden die Patientinnen vor Beginn der Chemotherapie vor allem unter Schlafstörungen (mean=43,33, SD=38,65), finanzielle Probleme (mean=40, SD=46,613), Müdigkeit (mean=38,89, SD=24,71) und Schmerzen (mean=35, SD=32,82). Müdigkeit, Schlafstörungen und Schmerzen dominieren auch nach Ende der Chemotherapie, sind jedoch qualitativ stärker ausgeprägt. (Müdigkeit: mean=62,22, SD=24,12; Schlafstörungen: mean=56,57, SD=44,58; Schmerzen: mean=48,33, SD=35,53). Finanzielle Probleme sind zwar geringer geworden (mean=30, SD=42,89), dafür leiden die Patientinnen stärker unter Appetitmangel (mean vorher: 6,67; mean nachher: 33,33) und Obstipation (mean vorher: 10; mean nachher: 30).

Abbildung 15: Symptomskalen im Pre-Posttestvergleich (n=10)



Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, sind jedoch die festgestellten Veränderungen in den Symptomskalen statistisch unauffällig, sodass Hypothese 5b, welche in einem Pre-Posttestvergleich nach der Intervention deutliche Verbesserungen der Symptomatik der Tumorpatientinnen postulierte, nicht bestätigt werden konnte.

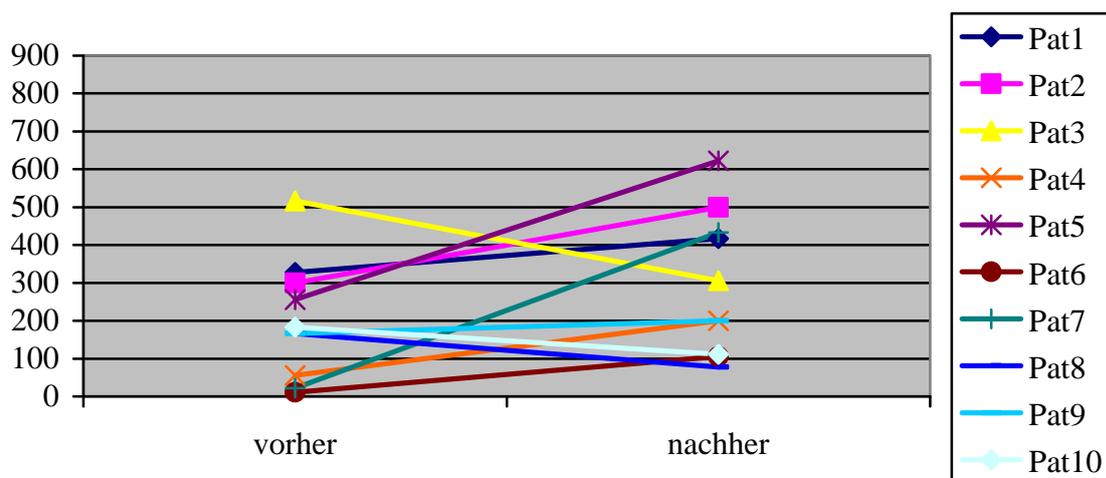
Tabelle 5: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die Symptomskalen (n=10)

Müdigkeit	-1,846	0,065
Übelkeit und Erbrechen	-0,921	0,357
Kurzatmigkeit	-0,447	0,655
Schmerzen	-1,166	0,244
Schlafstörungen	-0,926	0,354
Appetitmangel	-1,552	0,121
Verstopfung	-1,730	0,084
Durchfall	-1,000	0,317
Finanzielle Probleme	-1,342	0,180

Ebenso ergab sich auch hinsichtlich des Summenscores über alle Symptomskalen kein signifikanter Unterschied zwischen Pre- und Posttest ( $Z=-1,428$ ;  $p=0,153$ ). Eine

detaillierte Betrachtung der individuellen Verläufe (vgl. Abbildung 16) zeigt bei Patientin 3, 8 und 10 eine Reduktion der Symptomatik nach der Ende der Chemotherapie und bei Patientin 9 relativ unveränderte gering ausgeprägte Symptome. Bei sechs Patientinnen zeigt sich hingegen nach der Chemotherapie eine stärkere Symptombelastung, wobei Patientin 2 und 7 in fünf Bereichen und Patientin 5 in sieben Bereichen über stärkere Symptome klagen.

Abbildung 16: Individuelle Veränderungen Summenscore Symptomkalen (n=10)

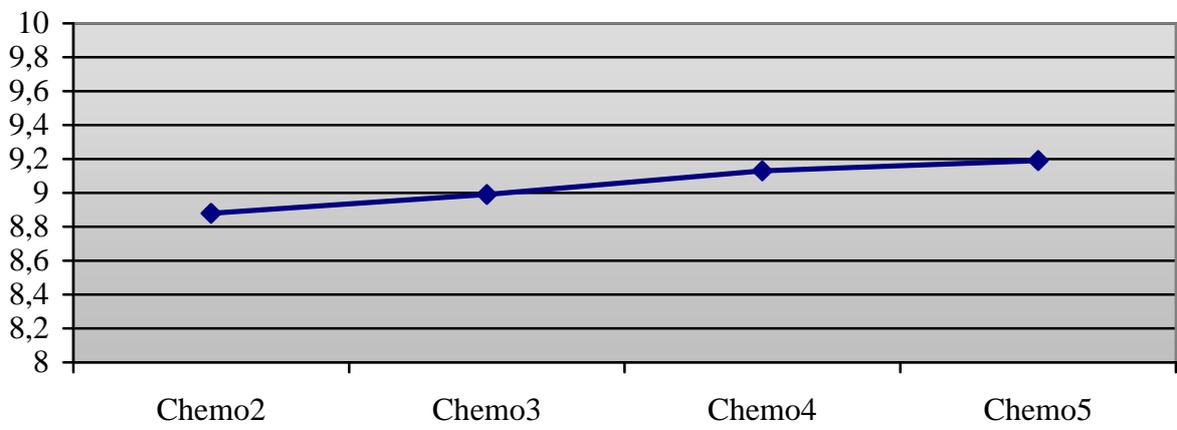


Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass weder die Funktionalität noch die Symptomatik nach Ende der Chemotherapie für die Gesamtstichprobe eine Verbesserung erfährt. Individuelle Unterschiede lassen sich insofern ausmachen, als Patientin 8 sowohl über eine verbesserte Funktionalität als auch reduzierte Symptombelastung berichtet, während Patientin 5 und 7 in beiden Bereichen über drastische negative Entwicklungen klagen.

## 8.5 Compliance

Der Erfolg einer Therapie drückt sich auch in der Compliance aus, welche in vorliegender Untersuchung über die Zufriedenheit mit der Therapie erfasst wurde. Wie aus Abbildung 17 ersichtlich, liegen die Durchschnittswerte über den gesamten Interventionszeitraum über acht von möglichen zehn Punkten, was einer hohen Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung entspricht.

Abbildung 17: Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung (n=9)



## 9 Diskussion

Die Hypothesen, dass durch eine Intervention mittels eines CV4 eine Reduktion von Übelkeit und Erbrechen möglich ist, kann nicht bestätigt werden. Weder in der Interventionsphase noch über den gesamten Beobachtungszeitraum wird eine signifikante Veränderung registriert. Ebenso muss die Annahme, dass durch einen CV4 deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Symptomatik und der psychophysischen Funktionen durch einen Pre-Postvergleich ersichtlich sind, verworfen werden. Hingegen ist die globale Lebensqualität während der Interventionsphase wesentlich besser beurteilt worden. Mit einem PND-Wert von 75% liegt ein Interventionseffekt vor, weswegen Hypothese zwei bestätigt werden kann. Ebenso kann Hypothese vier (Prüfgröße: 131,289,  $p=0,0308$ ) verifiziert werden, da die globale Lebensqualität über den gesamten Beobachtungszeitraum und vor allem in der Interventionsphase von den Studienteilnehmerinnen am stärksten ausgeprägt wahrgenommen wird. Durch die Bestätigung dieser beiden Hypothesen ist ein statistisch bedeutsamer Trend erkennbar der zeigt, dass Osteopathie Einfluss auf die subjektiv empfundene (globale) Lebensqualität hat. Ebenso wurde die Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung erfasst. Die Durchschnittswerte liegen über den gesamten Interventionszeitraum über acht von zehn möglichen Punkten, was einer hohen Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung entspricht.

Anschließend werden die vorliegenden Ergebnisse und das methodische Vorgehen in dieser Arbeit diskutiert.

An der Studie nahmen zehn Brustkrebspatientinnen teil. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 70% der Patientinnen über 50 Jahre alt und fallen damit in das Alterssegment, welches der Risikogruppe für Brustkrebs Erkrankungen entspricht (vgl. Petru et al., 2005). Allen Probandinnen wurde eine systemisch adjuvante Chemotherapie mit einem moderat emetogenen Potential verabreicht. Als antiemetische Prophylaxe erhielten sie Medikamente aus der, für moderate Chemotherapie zugeordneten Substanzgruppe. Bei 90% der Brustkrebspatientinnen trat während der gesamten Chemotherapiezyklen keine ausgeprägte Emesis auf,

wodurch in der Auswertung kaum eine Reduktion des Erbrechens zu erwarten war und die Überprüfbarkeit der Hypothese 1a und 3a nicht gegeben ist.

Die einzelnen Angaben betreffend des Übelkeitsempfindens der Patientinnen ergeben, dass bei acht von neun Studienteilnehmerinnen (88%) posttherapeutische Übelkeit (akut und/oder verzögerte Übelkeit zusammen) aufgetreten ist. Diese Prozentangabe korreliert mit Angaben (vgl. Kapitel 3.5) von Ehlert (2003).

Wie schon in Kapitel 3.2 erwähnt, können auch patientenabhängige Faktoren auf das Ausmaß von **Übelkeit und Erbrechen** einwirken. Alter und Geschlecht der Patienten nehmen dabei eine entscheidende Rolle ein. Hesketh (2008) und Bokemeyer (2005) beschreiben in ihren Artikeln, dass jüngere, weibliche Patienten ein höheres Risiko aufweisen, an Übelkeit und/oder Erbrechen zu erkranken. Die Annahme deckt sich mit der detaillierten Auswertung des Alters und dessen Auswirkung auf das posttherapeutische Syndrom der Studienteilnehmerinnen. Jene drei Patientinnen unter 50 Jahren (mean=6,08; SD=3,226), litten über den gesamten Beobachtungszeitraum unter einem progressiveren Verlauf chemotherapieinduzierter Übelkeit als jene Probandinnen über 50 Jahre (mean=7,46; SD=2,529). Bei zwei von diesen drei Patientinnen konnte sogar eine akute Übelkeit verzeichnet werden. Mit einem PND von 75% liegt für die älteren Patientinnen damit ein hoher reliabler Interventionseffekt auf.

Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle, dass die geringe Anzahl von zehn Probandinnen und der sehr kurze Beobachtungszeitraum nur einen Trend erkennen lassen. Ebenso die Tatsache, dass um eine Gruppenhomogenität gewährleisten zu können, ausschließlich Probandinnen mit moderat emetogener Chemotherapie herangezogen und miteinander verglichen wurden. Es fand kein Vergleich mit Patientinnen aus Gruppen anderer Chemotherapieschemata oder mit Patientinnen eines anderen Erkrankungsstadiums statt. Die Aussagekraft dieser Arbeit ist daher eingeschränkt, da nur ein Teilbereich aus der Vielfalt an Chemotherapieschemata zur Beobachtung herangezogen wurde. Die unterschiedliche Wahrnehmung und der damit verbundene Einfluss auf die Gesamtauswertung von Übelkeit und Erbrechen, hervorgerufen durch die Altersstreuung in der Studiengruppe, wurde bei der Auswahl der Probanden nicht bedacht. Somit ist ein weiterer Faktor gegeben, der die Aussagekraft der Arbeit untermauert. Eine generelle Aussage, ob ein CV4 Einfluss

auf Übelkeit, Erbrechen und implizit auf die Lebensqualität bei Chemotherapiepatientinnen nimmt, ist dadurch nicht möglich.

Im Bereich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ergeben die Auswertungen eine minimale Verbesserung, diese jedoch außerhalb des Signifikanzbereiches ( $Z=-2,56$ ;  $p=0,798$ ) liegen. Auffällig erscheint die relativ ausgewogene Streuung der Wahrnehmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum, welche mittels eines Pre-Posttest Vergleich erfragt wurde. Bei vier Probandinnen kam es nach Ablauf des Chemotherapiezyklus zu einem verbesserten Empfinden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei drei Patientinnen war keine Veränderung aufgetreten und bei drei weiteren Studienteilnehmerinnen wurde eine Verschlechterung beobachtet. Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Streuung ist darin (vgl. Kapitel 4.1 – 4.1.1) zu sehen, dass die Beurteilung der momentanen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sehr vielen subjektiven Einflussgrößen unterliegt. Patientenbezogene Faktoren wie Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf, sozialer Status, psychische Störungen (Depressionen) aber auch eine veränderte Sichtweise, Wertung und Beurteilung der Krankheitssituation im Laufe der Zeit durch Prozesse wie etwa die der Krankheitsbewältigung, haben Einfluss auf die subjektive Beurteilung der Lebensqualität. Wiederholte Messungen der Lebensqualität über einen längeren Beobachtungszeitraum sind daher im engeren Sinn nicht vergleichbar (vgl. Bullinger et al., 2000). Betreffend des Alters beschreiben Frank et al. (1989), dass jüngere Patienten ihr psychisches, physisches und soziales Wohlbefinden schlechter bewerten, als ältere Menschen. Hingegen nimmt im Alter die Wahrnehmung der Lebensqualität im Bereich der körperorientierten Skalen ab (vgl. Ware et al., 1995). Depressionen sind laut Massie und Holland (1990) die häufigste Begleiterscheinung bei Krebserkrankungen. Manche Symptome einer Depression überlappen sich mit Fragen des EORTC QLQ-C30 (krankheitsspezifischer Fragebogen für Brustkrebs). Bei vorhandenen depressiven Störungen ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, dass das subjektive Urteilsvermögen beeinträchtigt ist und es folglich zu einer verzerrten Bewertung der Lebensqualität kommt (vgl. Bullinger et al., 2000). Eine „objektive“ Bewertung und kollektive Aussagekraft des durch so viele patientenbezogenen Faktoren geprägten Begriffes der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist unmöglich.

Ebenso ergab die Berechnung der Summenscores über alle **psychophysischen Funktionsskalen** ( $Z=-0,866$ ;  $p=0,386$ ) sowie **Symptomskalen** ( $Z=-1,428$ ;  $p=0,153$ ) keine signifikanten Unterschiede zwischen Pre- und Posttest. Es zeigen sich jedoch stark ausgeprägte individuelle Verläufe im Bereich beider Skalen. Diese Heterogenität lässt sich möglicherweise erneut durch die Altersunterschiede zwischen den Studienteilnehmerinnen erklären und daher verweise ich nochmals auf die Aussagen von Frank et al. (1989) und Ware et al. (1995), in welchen sie den Einfluss des Alters auf psychisches, physisches und soziales Wohlbefinden sowie auf körperliche Funktionen (vgl. Kapitel 4.1.1) erörtern. Schulz et al. (1998) beschreiben, dass bei psychologisch betreuten Patienten deutliche Verbesserungen hinsichtlich der Reduzierung von Angst, Depression, körperlichen und psychischen Beschwerden erreicht werden kann. Allen Patientinnen wurde während des Krankenhausaufenthaltes eine psychoonkologische Betreuung angeboten. Im Zuge der Datenerhebung wurde jedoch nicht vermerkt, in welchem Ausmaß die Studienteilnehmerinnen diese Unterstützung in Anspruch nahmen. Ebenso wurde verabsäumt, individuelle Dispositionen der Probandinnen zu vermerken. Daher besteht die Möglichkeit, dass nicht brustkrebsspezifische oder durch die Chemotherapie verursachte Beschwerden in die Beurteilung der Lebensqualität mit einfließen und diese beeinflussen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung müssen daher unter Berücksichtigung aller individueller Einflussfaktoren betrachtet werden.

Umfangreichere Aus- und Einschlusskriterien wären in diesem Fall angebracht gewesen. Um eine eindeutige Vergleichbarkeit innerhalb der Studiengruppe zu schaffen, wäre es notwendig gewesen, die Homogenität der Gruppe bezüglich subjektiver Einflussgrößen im Vorfeld zu konkretisieren. Die angesprochene Homogenisierung der Studiengruppe hat im Zuge dieser Arbeit nicht stattgefunden. Die Auswahl der Patientinnen fand nach einem Ad-hoc-Sampling statt.

Hingegen ergeben die Auswertungen der **globalen Lebensqualität** statistisch bedeutsame Veränderungen. Sowohl in der Interventionsphase (PND=75%) als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum (Prüfgröße: 131,289;  $p=0,0308$ ) hinweg, wird die subjektiv empfundene Lebensqualität als höher eingestuft. Die eben

beschriebenen patientenbezogenen Einflussfaktoren fließen aber ebenso in die Bewertung der globalen Lebensqualität mit ein, wie in jene der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Worin liegt also ein möglicher Erklärungsansatz in den divergierenden Ergebnissen der gesundheitsbezogenen und globalen Lebensqualität? Eine Erklärung könnte darin zu sehen sein, dass der EORTC QLQ-C30 ein breites Spektrum an Fragen zu unterschiedlichsten Funktionsbereichen beinhaltet. Diese Vielfalt an Fragen könnte bei den Probandinnen ein anderes Konzept, bezüglich der auf die Lebensqualität Einfluss nehmenden Faktoren, im Gedanken und Gefühl entstehen lassen. Weiters besteht die Möglichkeit, dass bloße Berührung ein Gefühl an Sicherheit und Geborgenheit bewirkt. Die globale Lebensqualität wurde jeweils nach der Intervention am ersten Chemotherapiezeitpunkt des jeweils neuen Zyklus und an den vier Folgetagen erhoben. Dadurch war der zeitliche Abstand zur Intervention gering und das Gefühl an Geborgenheit und Sicherheit war für jene Patientinnen präsenanter wahrzunehmen. Der EORTC QLQ-C30 wurde vor dem ersten Chemotherapiezyklus und am letzten Tag der 18 Wochen rückblickend auf die jeweils letzten sieben Tage ausgefüllt. Festzuhalten ist, dass drei Wochen vor dem Ausfüllen des zweiten EORTC QLQ-C30 die letzte Chemotherapie verabreicht und sechs Wochen davor die letzte Intervention gesetzt wurde. Ein durch die Interventionsberührung hervorgerufenen Gefühl an Geborgenheit und Sicherheit liegt weit zurück und kann nicht so abgerufen werden wie bei der Beurteilung der globalen Lebensqualität. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Auswertungsergebnisse zwischen gesundheitsbezogener und globaler Lebensqualität kann darin zu finden sein, dass für manche Patienten nach Abschluss aller Chemotherapiezyklen eine Form an Zukunftsangst entstehen, beziehungsweise der Begriff Angst für Patientinnen nach Beendigung der Therapie eine andere Wertigkeit als unmittelbar im Behandlungszyklus hat. Ein Gefühl an Halt oder Führung durch das vorgegebene Therapiekonzept kann nach Therapieende verloren gehen. Blum et al. (2003) beschreiben in ihrem Text, dass Angst einen überragenden Einflussfaktor auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Alltagseinflüsse können auf die Probandinnen ebenso einwirken und auf die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mitprägen. Hingegen entspricht der Beurteilung durch die globale Lebensqualität eher einer Momentanaufnahme. Daraus lässt sich meines Erachtens die Divergenz der

Ergebnisse von gesundheitsbezogener und globaler Lebensqualität erklären und sollten daher nicht miteinander verglichen werden.

Einer weiteren kritischen Betrachtung unterliegt der Wahl der Therapiemethode und dem der **kraniosakralen Osteopathie** zugrunde liegenden Theorien. Eine holistische Sichtweise – eine ganzheitliche Betrachtung von Körper, Geist, Seele, all ihre Wechselwirkungen zueinander und äußere Einflüsse auf dieses System, bilden die Grundlage der Osteopathie (vgl. Liem, 2005, Rogers et al., 2002). Die Entscheidung, die Forschungsfrage mittels einer einzigen Technik (CV4) zu beantworten, entspricht im Grunde genommen nicht der osteopathischen Philosophie. Die Rechtfertigung dafür ist in der Tatsache zu sehen, dass das Brechzentrum am Boden des vierten Ventrikels liegt. Der CV4 repräsentiert eine Technik, deren Ziel es ist, auf den vierten Ventrikel und dessen umgebenden Strukturen einzuwirken (vgl. Liem, 2005). Die Palpation des Primären Respiratorischen Mechanismus (PRM) ist Voraussetzung für das Arbeiten im kraniosakralen Bereich (vgl. Kapitel 5). Im Kapitel 6.1 wurden Pro- und Kontrastudien zu dieser Thematik angeführt. Dadurch möchte ich zu Verstehen geben, dass das Therapiekonzept der kraniosakralen Osteopathie bis heute noch nicht wissenschaftlich belegt ist und die Beurteilung dieser Behandlungsmethode und all ihrer beschriebenen Effekte kritisch ausfallen sollte.

Beziehe ich mich nochmals auf die Testergebnisse von Sommerfeld et al. (2004) und festhalte, dass die interventionsdurchführende Person ident der Autorin ist. Die Objektivität der Palpationsergebnisse ist daher nicht gegeben, da Erfahrungswerte über mögliche Reaktionen von Patienten während des CV4 bestehen und ein Blindierung der Intervention daher nicht gegeben ist. Beziehungsweise stellt sich zu diesem Zeitpunkt die Frage, ob die Studienergebnisse tatsächlich auf die osteopathische Intervention zurückzuführen sind, oder wieweit Berührung alleine eine Veränderung physiologischer Prozessen bewirkt? Ein möglicher Einfluss auf emotionaler Ebene durch Berührung wurde schon im vorangegangenen Abschnitt aufgegriffen. Die in Kapitel 6.1 erörterten Studien von Richards et al. (2001) und Halon et al. (1998) zeigen deutlich, dass Effekte durch Placebobehandlungen auf physiologischer Ebene im Körper wirken. Der Rückschluss, dass Ergebnisse dieser

Studie ausschließlich auf die osteopathische Intervention (CV4) zurückzuführen sind, kann nicht gewährleistet werden.

Ein weiterer Kritikpunkt in der Durchführung dieser Masterarbeit kann darin zu finden sein, dass die stabilen Verhältnisse durch Rücksichtnahme auf die Tagesverfassung (vgl. Kapitel 6.1) der Patientinnen als auch der interventionsdurchführenden Person nicht gewährleistet werden konnte. Eine Abstimmung beider Befindlichkeiten, die der Patientin als auch der Therapeutin, scheitert an der Durchführbarkeit

Bezug nehmend auf die vorliegenden Diskussionserkenntnisse wäre es von Vorteil bei weiterführenden Arbeiten mehr Bedacht auf eine verbesserte Homogenität der Gruppe, bezüglich subjektiver Einflussgrößen, zu legen (vgl. Kapitel 4.1.1). Nur so ist es annähernd zu gewährleisten, dass Aussagen zum Bereich der Lebensqualität für diese Gruppe genereller zu bewerten sind. Ebenso wäre die Aufarbeitung der Forschungsfrage mit Hilfe von Patientinnen, welche hoch emetogene Chemotherapie erhalten, von Interesse. In diesem Fall sind im Bereich Übelkeit und Erbrechen, infolge einer höheren Wahrscheinlichkeit an Nausea und Emesis zu erkranken, Ergebnisse einer Wirksamkeit des CV4 zu erwarten. Im Zuge der Datenerhebung wurden ebenso Angaben der Patientinnen bezüglich weiterer Begleiterscheinungen in Folge der Chemotherapie notiert. Nebenwirkungen wie Verstopfung, Mundtrockenheit, Muskel- und Gliederschmerzen, Haarausfall, Müdigkeit oder Kopfschmerzen. Begleiterscheinungen, beeinträchtigen nach Aussagen der Probandinnen die Lebensqualität oftmals stärker als Übelkeit und/oder Erbrechen an sich. Diese Nebenwirkungen werden durch kontinuierlich verbesserte antiemetische Prophylaxe von Patientinnen als nicht mehr so belastend beschrieben. Möchte man Betroffenen, die gerade eine Chemotherapie absolvieren, Unterstützung bieten, wird ein Therapieansatz umfassender und patientenbezogener ausfallen müssen.

## 10 Konklusion

Im Rahmen dieser Studie konnte ein Effekt des CV4 auf die globale Lebensqualität speziell in der Interventionsphase sowie auch über den gesamten Beobachtungszeitraum belegt werden. Ebenso zeigt die Datenauswertung eine hohe Patientenzufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung über die gesamte Interventionsphase.

Hingegen konnte ein Einfluss des CV4 auf Übelkeit, Erbrechen sowie auf Symptomatik, psychophysische Funktionen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen im Verlauf ihrer Chemotherapie nicht bestätigt werden.

Die Ergebnissen dieser Studie lassen folgende Schlussfolgerungen zu: Osteopathie hat einen Effekt auf die subjektiv empfundene (globale) Lebensqualität. Ebenso wird eine hohe Patientenzufriedenheit mit der Behandlungsform vermerkt. Beide Parameter, eine gesteigerte globale Lebensqualität als auch ein durch die Interventionsberührung hervorgerufenen Gefühl an Zufriedenheit, Halt und Geborgenheit, tragen zu einem gesteigerten Wohlbefinden der Patientinnen bei. Bezug nehmend auf die ganzheitliche Betrachtungsweise des Menschen, bei der die Verbindung von Körper, Geist und Seele im Mittelpunkt steht, kann aus osteopathischer Sicht ein wertvoller Beitrag zum Genesungsprozess bei Krebspatienten beigetragen werden.

Inwieweit die Studienergebnisse als repräsentativ gelten, lässt sich auf Grund der geringen Anzahl der Probandinnen und einer nicht ausgereiften Gruppenhomogenität nicht verifizieren. Um die Aussagekraft zu erhöhen, sollte in weiterführenden Arbeiten auf eine größer Studienteilnehmeranzahl und eine hohe Gruppenhomogenität durch umfangreiche und detaillierte Ein- und Ausschlusskriterien Wert gelegt werden.

Eine neuerliche Aufarbeitung der Forschungsfrage mit Patientinnen, welche hoch emetogene Chemotherapie erhalten, wäre von Interesse. In diesem Fall sind im Bereich Übelkeit und Erbrechen, infolge einer höheren Wahrscheinlichkeit daran zu erkranken, Ergebnisse einer Wirksamkeit des CV4 zu erwarten.

## 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie des Chemotherapie-induzierten Erbrechens .....	21
Abbildung 2: Verlauf der durch Chemotherapie induzierten Nausea und Emesis ....	22
Abbildung 3: Einflüsse auf die Gesundheit .....	36
Abbildung 4: Studiendesign .....	57
Abbildung 5: Visuelle Analogskala Lebensqualität .....	62
Abbildung 6: Durchschnittswerte Übelkeit Gesamtverlauf (n=9).....	69
Abbildung 7: Zyklusmittelwerte Übelkeit über Stichprobe und Einzelfälle (n=9) .....	70
Abbildung 8: Posttherapeutische Übelkeit (n=9).....	71
Abbildung 9: Übelkeit in Abhängigkeit vom Alter (n=9).....	72
Abbildung 10: Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (n=10) ..	73
Abbildung 11: Durchschnittswerte globale Lebensqualität Gesamtverlauf (n=10)....	74
Abbildung 12: Subjektive Lebensqualität im Chemotherapiezyklus (n=10) .....	75
Abbildung 13: Psychophysische Funktionen im Pre-Posttestvergleich (n=10) .....	76
Abbildung 14: Individuelle Veränderungen Summenscore Funktionsskalen (n=10). 77	
Abbildung 15: Symptomskalen im Pre-Posttestvergleich (n=10) .....	78
Abbildung 16: Individuelle Veränderungen Summenscore Symptomkalen (n=10) ...	79
Abbildung 17: Zufriedenheit mit der osteopathischen Behandlung (n=9) .....	80

## 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Emetogenes Potenzial der beim Mammakarzinom verwendeten Zytostatika .....	10
Tabelle 2: Emetogenes Risiko von Zytostatika .....	15
Tabelle 3: Antiemetische Prophylaxe bei Chemotherapie .....	23
Tabelle 4: Unabhängige und abhängige Variablen .....	67
Tabelle 5: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die Symptomskalen (n=10) .....	78

## 13 Literaturverzeichnis

- Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J., Stein, K., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P.B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M., Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, p 365-376.
- Aaronson, N.K., Cull, A.M., Stein, K., Sprangers, M.A.G. (1996). The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology: An update. In: Spilker, B. (ed). *Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Aktories, K., Förstermann, U., Hoffmann, F.B., Starke, K. (2004). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München Jena: Urban & Fischer.
- Andrews, P.L. & Sanger, G.J. (1993). *Emesis in Anti-cancer Therapy: Mechanisms and treatment*. London: Chapman & Hall Medical.
- Andrews, P.L., Davis, C.J., Bingham, S., Davidson, H.I., Hawthorn, J., Maskell, L. (1990). The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 68, p. 325-345.
- Bartel, W. (2002). Wissenschaftliches Arbeiten in der Physiotherapie – Vorteile und Limitationen von Einzelfallstudien für wissenschaftlich korrektes Arbeiten in der Physiotherapie. In: Physio Austria (Hrsg.): PT<sup>2</sup>. *Wissenschaftliches Arbeiten in der Physiotherapie. Prämierte Diplomarbeiten 2002* (p. 11-92). Wien: Facultas.

- Beck, D. & Kettler, D. (2001). Symptomkontrolle in der Palliativmedizin. *Der Schmerz*, 15, p. 320-332.
- Biedler, A. & Wilhelm, W. (1998). Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anästhesist*, 47, p. 145-158.
- Blum, A., Blum, D., Stroebe, W., Rassner, G., Garbe, C., Hautzinger M. (2003). Psychosoziale Belastung und subjektives Erleben von Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 53, p. 258-266.
- Bokemeyer, C. (2005). *Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie: Behandlung von Anämie, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz bei Tumorpatienten*. Bremen: UNI-MED.
- Bortz, J. & Döring, N. (2002). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. 3. Auflage. Berlin: Springer.
- Bortz, J., Lienert, G., Boehnke, K. (2008). *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Broyles, K. (2003). *Authorized Osteopathic Thesaurus*. Chevy Chase: American Association of Colleges of Osteopathic Medicine (AACOM).
- Bullinger, M. & Ravens-Sieberer, U. (1995b). Stand der Forschung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern – eine Literaturanalyse. *Prävention – Rehabilitation*, 7, p. 106-121.
- Bullinger, M., Ravens-Sieberer, U., Siegrist, J. (2000). *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und- soziologischer Perspektive*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Campbell, N.A. & Reece, J.B. (2003). *Biologie*. Berlin: Spektrum Verlag.

- Carpenter, D.O., Briggs, D.B. Strominger, N. (1983). Responses of neurons of canine area postrema to neurotransmitters and peptides. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 3, p. 113-126.
- Cella, D. (1997). The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Seminars in Hematology*, 34, p. 13-19.
- Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P., Brannaon, J. (1993). The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology*, 11, p. 570-579.
- Chaitow, L. (2005). *Cranial manipulation: theory and practice: osseous and soft tissue approaches (2nd ed.)*. Churchill Livingstone: Elsevier.
- Chaitow, L. (2010). *Kraniosakrale Manipulation*. München: Urban und Fischer.
- Cook, T.D. & Campbell, D. T. (1979). *Quasi-Experimentation: Design an analysis issues for Field Settings*. Chicago: Rand McNally.
- Cutler, M.J., Holland, B.S., Stupski, B.A., Gamber, R.G., Smith, M.L. (2005). Cranial Manipulation Can Alter Sleep Latency and Sympathic Nerve Activity in Humans: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11, p. 103-108.
- De Boer, A., van Lanschot, J., Stakmeier, P., van Sandick, J., Hulscher, J., de Haes, J., Sprangers, M. (2004). Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of Life Research*, 13, p. 311-320.
- Defossez, G., Mathoulin-Pelissier, S., Ingrad, I., Gasquet, I., Sifer-Riviere, L., Ingrad, P., Salamon, R., Migeot, V. (2007). Satisfaction with care among patients with

non-metastatic breast cancer: development and first steps of validation of the REPERES-60 questionnaire. *BMC Cancer*, 7, p. 1471-2407.

Determann, M., Kollenbaum, V., Henne-Bruns, D. (2004). Der Nutzen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität EORTC QLQ-C30 für die psychoonkologische Forschung. *In: Zentralblatt für Chirurgie* 129, p. 14-17.

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (2008). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. München: Zuckschwerdt Verlag.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. (1991). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. Göttingen: Hogrefe.

Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (2000). Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3): CD000485.

Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (2001). Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. *Lancet*. 358, p. 277-286.

Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (1998). Polychemotherapy for early breast cancer. An overview of randomised trials. *Lancet*. 35, p. 930-942.

Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (2001). Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (1): CD000486.

Ehlert, U. (2003). *Verhaltensmedizin*. Berlin – Heidelberg - New York: Springer Verlag.

EORTC (Ed.) (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Third edition*. Brussels: EORTC.

- Faller, A. (1995). *Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag.
- Ferguson, A. (2003). A review of the physiology of cranial osteopathy. *Journal of Osteopathic Medicine*, 6, p. 74-84.
- Fisher, B., Wolmark, N., Bauer, M., Redmond, C., Gebhardt, M. (1981). The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic and nodal status in carcinoma of the breast cancer. *Surg Gynecol Obstet* 152: 765-772.
- Küchler, Th., Flechtner, H., Herschbach, P. (2000). Zum Stand der Lebensqualitätsmessung in der Onkologie. *Forum-DKF*, 15:5, p. 34-39.
- Frank, R., Walter, B., Vaitl, D. (1989). Mehr Wohlbefinden und Genussfreude im Alter. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und –psychiatrie*, 2, p. 351-364.
- Gard, G. (2009). An investigation into the regulation of intra-cranial pressure and its influence upon the surrounding cranial bones. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 13, p. 246-254.
- Glatzer, W. & Zapf, W. (1984). *Lebensqualität in der Bundesrepublik Deutschland*. Frankfurt: Campus Verlag.
- Glossary Review Committee (2004). Glossary of Osteopathic Terminology. [www.aacom.org](http://www.aacom.org) (Zugriff am: 14.02.2011).
- Grotenhermen, F. (2006). Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem. *Cannabinoids*, 1, p. 11-16.
- Grunberg, S.M., Deuson, R.R., Mavros, P., Geling, O., Hansen, M., Cruciani, G., Daniele, B., De Pouvourville, G., Rubenstein, E.B., Daugaard, G. (2004). Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics: Perception versus Reality. *Cancer*, 100:10, p. 2261-2268.

- Guzman, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Natur Reviews Cancer*, 3, p. 745-755.
- Haes, J. de, Curran, D., Flechter, H., Aasonson, N., Blazeby, J., Bjodal, K., Brandberg, Y., Greimel, E., Mather, J., Sprangers, M., Cull, A. (2000). for the EORTC Quality of Life Study (2000) Quality of life evaluation in oncological clinical trials – the EORTC model. *European Journal of Cancer*, 36, p. 821-825.
- Halon, J., Aker, P.D., Crowther, E.R., Danielson, C., Cox, P.G., O’Shaughnessy, D., Walker, C., Goldsmith, C.H., Duku, E., Sears, M.R. (1998). A comparison of active and simulated chiropractic manipulation as adjunctive treatment for childhood asthma. *The New England Journal of Medicine*, 339, p. 1013-1020.
- Hartman, S.E. & Norton, J.M. (2002). Interexaminer Reliability and Cranial Osteopathy. *The Scientific Review of Alternative Medicine*, 6, p. 23-34.
- Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla, R.J., Warr, D.G., Roila, F., deWit, R., Chawla, S.P., Carides, A.D., Ianus, J., Elmer, M.E., Evans, J.K., Beck, K., Reines, S., Horgan, K.J. (2003). The oral neurokinin-1 antagonist Aprepitant for the prevention of chemotherapy- induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose Cisplatin – the Aprepitant protocol 052 study group. *Journal of Clinical Oncology*, 2, p. 4112-4119.
- Hesketh, P.J. (1999). Defining the Emetogenicity of Cancer Chemotherapy Regimens: Relevance to Clinical Practice. *The Oncologist*, 4, p. 191-196.
- Hesketh, P.J. (2008). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The New England Journal of Medicine*, 358, p. 2482-2494.
- Howlett, A.C., Barth, F., Bonner, T.I., Cabral, G., Casellas P., Devane, W.A., Felder, C.C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B.R., Mechoulam, R., Pertwee, R.G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 54, p. 161-202.

Huhn, D. & Hermann, R. (2001). *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*. München Jena: Urban & Fischer.

Hürny, C., van Wegberg, B., Bacchi, M., Bernhard, J., Thürlimann, B., Real, O., Pery, L., Bonnefoi, H., Coates, A. (1998). Subjective health estimations (SHE) in patients with advanced breast cancer: an adapted utility concept for clinical trials. *British Journal of Cancer*, 77, p. 985-991.

International Breast Cancer Study Group (1996). Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node-positive-premenopausal breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 14, p. 1885-1893.

Julius, H., Schlosser, R.W., Goetze, H. (2000). *Kontrollierte Einzelfallstudie. Eine Alternative für die sonderpädagogische und klinische Forschung*. Göttingen: Hogrefe.

Katon, W. & Sullivan, M.D. (1990). Depression and chronic medical illness. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, p. 3-11.

Katz, S. (1987). The Portugal conference: measuring quality of life and functional status in clinical and epidemiological research, *Journal of chronic diseases*, 40, p. 459-650.

Keller, M. (1998). Die Psychosomatik des Brustkrebses aus der Sicht des Therapeuten. *Psychotherapie in der Psychiatrie, psychotherapeutischer Medizin und Klinischer Psychologie*, 3, p. 124-136.

Klein, P. (2002). Zum Mythos der Schädelknochenmobilität. Eine Überlegung eines freien Osteopathen. *Osteopathische Medizin*, 2, p. 17-20.

Kraut, L. & Fauser, A. A. (2004). Neue MASCC-Leitlinien für antiemetische Therapie. *Im Focus Onkologie*, 12, p. 58-60.

- Kraut, L. & Fauser, A. A. (2006). Übelkeit und Erbrechen – Prophylaxe und Therapie: Ursachen, Pathophysiologie. <http://www.onkodin.de> (Zugriff am: 10.02.20011).
- Kris, M.G., Hesketh, P.J., Somerfield, M.R., Feyer, P., Clark-Snow, R., Koeller, J.M., Morrow, G.R., Chinnery, L.W., Chesney, M.J., Gralla, R.J., Grunberg, S.M. (2006). American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *Journal of Clinical Oncology*, 24:18, p. 2932-2947.
- Krischke, N. (1996). *Lebensqualität und Krebs*. München: Quintessenz Verlag.
- Kröger, L. (2005). *Lebensqualität krebskranker Kinder, krebskranker Erwachsener und deren Angehörigen – Ergebnisse der ambulanten Nachsorge und Rehabilitation*. Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien: Pabst Science Publishers.
- Kroll, G., Breuer, E., Goecke, C., Mittermayer, C. (2005). *Qualitätssicherung bei Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Brustkrebs-Studie 2000 – Region Aachen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Küchler, T. & Bullinger, M. (2000). *Onkologie*: In Ravens- Sieberer, U., Cieza, A. (Hrsg.). *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden Anwendungen*. Landberg: ecomed Verlag.
- Küchler, T. & Schreiber, H.W. (1989). Lebensqualität in der Allgemeinchirurgie – Konzepte und praktische Möglichkeiten der Messung. *Hamburger Ärzteblatt*, 43, p. 246-250.
- Kühn, T., Bembenek, A., Büchels, H., Decker, T., Dunst, J., Müllerleile, U., Munz, D.L., Ostertag, H., Sautter-Bihl, M.L., Schirrmeister, H., Tulusan, A.H., Untch, M., Winzer, K.J., Wittekind, C. (2003). Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Der Onkologe*, 9, p. 1011-1016.

Laughlin, G.A. (s.a.). Personal communication with H.I. Magoun. In H.I. Magoun (Hrsg.), *Osteopathy in the Cranial Field* (p. 113). Kirksville, Missouri: The Journal Printing Company.

Leischner, H. (2007). *Basics Onkologie*. München Jena: Urban & Fischer.

Levin, J.R., Marascuilo, L.A., Huber, L.J. (1978). N=1. Nonparametric Randomization Tests. In. T.R. Kratochwill (Ed.), *Single Subject Research. Strategies for evaluating change*, (p. 167-196). New York: Academic Press.

Levine, M.N., Guyatt, G.H., Gent, M., de Pauw, S., Goodyear, M.D., Hryniuk, W.M., Arnold, A., Findlay, B., Skillings, J.R., Bramwell, V.H. (1988). Quality of life in stage II breast cancer: an instrument for clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 6, p. 1798-1810.

Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H.M., Piomelli, D.(1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*, 10, p. 1665-1669.

Liem, T. (2005). *Kraniosakrale Osteopathie: Ein praktisches Lehrbuch*. 4. Auflage. Stuttgart: Hippokrates Verlag.

Lohr, L. (2008). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The Cancer Journal*, 14:2, p. 85-92.

Magoun, H. (1951). *Osteopathy in the Cranial Field*, Original Edition, 2nd Printing, Sutherland Cranial Teaching Foundation. Cincinnati, Ohio: The Courier Journal. Krehbiel Company, 1997, p. 81-85.

Magoun, H.I. (1976). *Osteopathy in the Cranial Field (3rd ed.)*. Kirksville, Missouri: The Journal Printing Company.

Mapi Research Institute (2011). Questionnaires and Translation. <http://www.mapi-institute.com/questionnaires-and-translation> (Zugriff am: 16.03.2011).

- Massie, M.J. & Holland, J.C. (1990). Depression and the cancer patient. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, p. 12-17.
- Mayer, F.H. (1998). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zur Methodik der Messung*. Bayreuth: P.C.O. Verlag.
- McPartland, J.M., Giuffrida, A., King, A., Skinner, E., Scotter, J., Musty, R.E. (2005). Cannabimimetic Effects of Osteopathic Manipulative Treatment. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 105, p. 283-291.
- McPartland, J.M. (2008). The endocannabinoid system: an osteopathic perspective. *Journal of the American Osteopathic Association*, 108, p. 586-600.
- Meden, H. (2009). *Mammakarzinom: Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie*. Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- Michielutte, R., Shelton, B., Paskett, E., Tatum, C., Velez, R. (2000). Use of an interrupted time-series design to evaluate a cancer screening program. *Health Education Research*, 15:5, p. 615-623.
- Milnes, K. & Moran, R.W. (2007). Physiological effects of a CV4 cranial osteopathic technique on autonomic nervous system function: A preliminary investigation. *International Journal of Osteopathic Medicine*. 10, p. 8-17.
- Müller, C., Löll, Ch., Bechtold, H. (2008). *Klinikleitfaden für alle Stationen. Leitsymptome – Krankheitsbilder – Praxiatipps*. München Lena: Urban & Fischer.
- Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H:K., Ruth, P., Schäfer – Korting, M. (2008). *Arzneimittelwirkung: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2009). NCCN Guidelines™ for Breast Cancer. Fort Washington. <http://www.nccn.org/index.asp> (Zugriff am: 20.04.2011).

Neuport, D.J. & Nemeroff, C.B. (1998). Assessment and treatment of depression in the cancer patient. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, p. 215-237.

Oleski, S.L., Smith, H.H., Crow, W.T. (2002). Radiologischer Beweis der Schädelknochenmobilität. *Osteopathische Medizin*, 2, p. 13-16.

Ormel, J., Lindenberg, S., Stevernik, N., Vonkorff, M. (1997). Quality of life and social production functions: a framework for understanding health effects. *Social Science and Medicine*, 45, p. 1051-1059.

Padilla, G.V., Grant, M.M., Ferrell, B.R., Presant, C.A. (1996). Quality of life – cancer. In B. Spilker, (ed) *Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials* (p. 301-308). Lippincott-Raven: Philadelphia.

Petru, E., Jonat, W., Fink, D., Köchli, O. (2005). *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Pickel, S., Pickel G., Lauth, H. J., Jahn, D. (2009). *Methoden der vergleichenden Politik und Sozialwissenschaft: Neue Entwicklung und Anwendung*. 1. Auflage. Wiesbaden: VS Verlag der Sozialwissenschaften.

Renneberg, B. & Hammelstein, P. (2006). *Gesundheitspsychologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Richards, D.G., McMillin, D.L., Mein, E.A., Nelson, C.D. (2001). Osteopathic Regulation of Physiology. *The American Academy of Ophtalmology*, 11: p, 34-38.

- Richter, I. (1993). *Lehrbuch für Heilpraktiker: medizinische und juristische Grundlagen*. München - Wien - Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- Rilling, S. (2010). Medizin ist messbar, Biotonometrie auf Spuren von Ferdinand Hoff. Unter: <http://www.vegetbalance.de/pdf/otsverlagphys10.pdf> (Zugriff am: 30.03.2011).
- Rogers, F.J., D'Alonzo, G.E., Glover, J.C., Korr, I.M., Osborn, G.G., Patterson, M.M., Seffinger, M.A., Taylor, T.E., Willard, F. (2002). Proposed tenets of osteopathic medicine and principles for patient care. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 102, p. 63-65.
- Roila, F., Hesketh, P.J. & Herrstedt, J. (2006). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy- induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Annals of Oncology*, 17, p. 20-28.
- Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K. (2006). *Kompendium Internistische Onkologie. Teil 2. Therapiekonzepte maligner Tumore*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schnell, R., Hill, P., Esser, E. (2008). *Methoden der empirischen Sozialforschung. 8. Auflage*. München: Oldenbourg.
- Schulz, K.H., Schulz, H., Siegel, J., von Kerekjarto, M. (1998). *Psychoonkologische Betreuung ambulanter Tumorpatienten*. In Koch, U. & Weis, J. (1998). *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. Stuttgart: Schauter Verlag.
- Seeber, S. & Schütte, J. (1998). *Therapiekonzepte Onkologie*. Berlin Heidelberg: Springer- Verlag.
- Sergueef, N. (2007). *Cranial osteopathy for infants, children and adolescents: a practical handbook*. Churchill Livingstone: Elsevier.

- Sergueef, N., Lipinski, C.L., Chapman, A., Glonek, T. (2001). The cranial rhythmic impulse related to the Traube- Hering-Mayer oscillation: comparing laser-Doppler flowmetry and palpation. *Journal of the Osteopathic Cranial Association*, 101, p. 163-173.
- Siewert, J.R., Rothmund, M., Schumpelick, V. (2006). *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie – Band 2*. Heidelberg: Springer Verlag.
- Sommerfeld, P., Kaider, A., Klein, P. (2004). Inter- and intraexaminer reliability in palpation of the „primary respiratory mechanism“ within the „cranial concept“. *Manual Therapy*, 9, p. 22-29.
- Sommerfeld, P. (2005). *Methodologie II*. 3. überarbeitete Version. Unveröffentlichtes Manuskript der Wiener Schule für Osteopathie.
- Spitzer, W.O., Dobson, A.J., Hall, J. et al. (1981). Measuring the quality of life of cancer patients. A concise QL-Index for use by physicians. *Journal of Chronic Diseases*, 34, p. 585-597.
- Still, A.T. (1897). *Autobiography of Andrew T. Still*. Kirksville: Mo: A.T. Still.
- Statistik Austria (2010). Brust.  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/brust/index.html) (Zugriff am: 11.01.2011).
- Statistik Austria (2010). Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Wien: Statistik Austria.
- Sutherland, W.G. (1944). The cranial Bowl. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 43, p. 348-353.
- Sutherland, W.G. (1967). *Contributions of Thought*. Sutherland Cranial Teaching Foundation.

- Taucher, S. (2007). Aprepitant. *ArzneimittelPROFIL Onkologie*, 6, p. 1-10.
- The WHOQOL Group (1998). The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine*, 46, p. 1569-1585.
- The WHOQOL Group (1998b). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological Medicine*, 28, p. 551-558.
- Thews, G., Mutschler, E., Vaupel, P. (1991). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. ELSEVIER GmbH, München: Urban & Fischer Verlag.
- Upledger, J.E. & Vredevoogd, J.D. (1994). *Lehrbuch der Kraniosakralen-Therapie*. Heidelberg: Haug.
- Wales, A.L. (1953). The management, reaction and systemic effects of fluctuation of the cerebrospinal fluid. *Journal of the Osteopathic Cranial Association*, p. 35-47.
- Wales, A.L. (1972). The Work of William Garner Sutherland, D.O., D.Sc. (Hon.). *The Journal of the American Osteopathic Association*, 71, p. 788-793.
- Ware, J., Kosinski, M., Gandek, B., Aaronson, N.K., Apolone, G., Bech, P., Brazier, J., Bullinger, M., Kaasa, S., Leplege, A., Prieto, L., Sullivan, M. (1998). The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51, p. 1159-1165.

Ware, J.E., Kosinski, M., Baylis, M.S., McHorney, C.A., Raszek, A. (1995). Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of health profile and summary measures: Summary of results from medical outcome study. *Medical Care*, 33: AS264-AS279.

Wildy, J. (2006). *Cranio-Sacrale-Osteopathie*. Unveröffentlichtes Manuskript der Wiener Schule für Osteopathie.

Zygmunt, P.M., Petersson, J., Andersson, D.A., Chuang, H., Sorgard, M., Di Marzo, V., Julius, D., Hogestatt, E.D. (1999). Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamine. *Nature*, 400, p. 452-457.

## 14 Anhang

### 14.1 Informationsbrief für die PatientInnen

**Liebe Patientin,**

im Rahmen meiner Ausbildung zum Master of Science of Osteopathy gilt es auch eine Diplomarbeit zu schreiben. Dazu bin ich auf Ihre Hilfe und Mitarbeit angewiesen.

Die Fragestellung der Diplomarbeit beschäftigt sich damit, ob es mit Hilfe einer kraniellen Technik möglich ist, auf Übelkeit und/oder Erbrechen sowie implizit auf die Lebensqualität von Patienten, die gerade eine Chemotherapie durchlaufen, einzuwirken.

Diese Technik erfolgt durch Kontaktaufnahme über den Hinterkopf – ist also nicht invasiv. Patienten empfinden diese Anwendung in der Regel als ausgesprochen angenehm, entspannend und in keiner Art und Weise als schmerzhaft.

Meine Bitte an Sie: Füllen Sie jeweils beginnend am Tag der Verabreichung Ihrer Chemotherapie und an den vier folgenden Tagen (gesamt 5 Tage) eines der vorbereiteten Blätter aus. Das gewissenhafte Ausfüllen dieses „Protokollblattes“ ist für eine einwandfreie Auswertung der Arbeit von enormer Wichtigkeit. Damit keine Unklarheiten und Unsicherheiten entstehen, möchte ich Ihnen die Definition von Erbrechen laut WHO beifügen.

**Def.: Erbrechen oder Emesis bezeichnet einen komplexen Vorgang, bei dem nach Verschuß des Pylorus und Relaxation von Fundus und Kardialmageninhalt durch Kontraktion der Bauch- und Zwerchfellmuskulatur kraftvoll durch den Mund ausgestoßen wird.**

**Erbrechen ist daher deutlich von Würgen, Abhusten von Schleim oder Aufstoßen zu unterscheiden!!!!!!!!!!!!!!**

In Ihrer Mappe finden Sie weiters zwei Fragebögen (EORTC QLQ-C30) zum Thema „Lebensqualität“. Diese wären am Tag vor Therapiebeginn (\_\_\_\_\_) sowie 18 Wochen später (\_\_\_\_\_) auszufüllen, um auch auf dieser Ebene eine Veränderung dokumentieren zu können.

Ich bedanke mich recht herzlich für Ihre Bereitschaft, mich bei meiner Arbeit zu unterstützen und stehe Ihnen für Rückfragen unter folgender Nummer gerne zur Verfügung!

Tel. Nr.: 0699 10 53 80 41

Mit besten Wünschen,

## 14.2 Einverständniserklärung durch die PatientInnen

### Patienteninformation/ Einverständniserklärung zur Datenerhebung der Masterarbeit

#### Wirkung des CV4 auf Übelkeit, Erbrechen und Lebensqualität im Verlauf der Chemotherapie

Sehr geehrte Patientin,

ich bedanke mich recht herzlich für Ihre Bereitschaft und Teilnahme an dem oben angeführten Projekt. Die Information über alle Details erfolgt in einem ausführlichen Gespräch mit mir.

Die Bandlung erfolgt im Normalfall in Rückenlage (kann auf Wunsch aber auch in jeder anderen beliebigen Position durchgeführt werden). Ihr Hinterhaupt lege ich auf meine beiden Hände, so dass diese mit den Fingern ein V bilden. Durch eine minimale Kompression des Hinterkopfes wird eine Kompression des vierten Ventrikels ausgelöst, wodurch die Normalisierung des kraniosakralen Rhythmus bewirkt wird. Dieser Vorgang gleicht der Funktion der Reset-Taste am Computer. Dadurch wird der Körper gestärkt und der Organismus kann sich in Richtung Gesundheit orientieren. Eine Wirkungsweise dieser Technik ist unter anderem die Tonussenkung des sympathischen Nervensystems.

Ihre Einwilligung dazu ist völlig freiwillig und hat keinen Einfluss auf die schulmedizinische Behandlung Ihrer Erkrankung.

Durch Ihre Teilnahme entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit bei mir widerrufen.

#### Einverständniserklärung

Ich,.....geboren am....., habe die mir zur Kenntnis gebrachte und erläuterte Patienteninformation gelesen, verstanden und am .....unterschrieben. Ich hatte zuvor im Rahmen eines Aufklärungsgespräches die Gelegenheit, Fragen zu stellen.

Meine Teilnahme an diesem Projekt ist freiwillig. Ich kann meine Einwilligung jederzeit bei Frau Berger Ute (Tel. Nr.: 0699 10 53 80 41) ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass dadurch ein Nachteil für meine medizinische Behandlung entsteht.

Name der Patientin:.....  
.....Ort, Datum.....am.....

Unterschrift der Therapeutin

Unterschrift der Patientin

## 14.3 Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität



### EORTC QLQ-C30 (version 2.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31 

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

	Nein	Ja
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt			
	nicht	wenig	mäßig	sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4

**Während der letzten Woche:**

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

**Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft**

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1            2            3            4            5            6            7

sehr schlecht

ausgezeichnet

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

1            2            3            4            5            6            7

sehr schlecht

ausgezeichnet



## 14.5 Ergebnisse

PatNr	Alter	Chemotherapie	Antiemetika	Lebensqualität EORTC pre	Lebensqualität EORTC post
1	29	FEC	Zofran/Aloxi	66,67	83,33
2	62	EC	Kytril/Aloxi	50,00	66,67
3	66	Montherapie	Navoban/Aloxi+Emend	50,00	50,00
4	66	EC	Navoban	83,33	66,67
5	58	EC	Aloxi/Emend	58,33	33,33
6	38	FEC	Navoban	83,33	83,33
7	61	TAC	Aloxi/Navoban	100,00	,00
8	57	EC	Navoban	66,67	75,00
9	49	FEC	Navoban	41,67	66,67
10	58	Carbplatin/Taxote	Aloxi	75,00	75,00
PatNr	Körperliche Funktion	Körperliche Funktion post	Rollenfunktion pre	Rollenfunktion post	Emotionale Funktion pre
1	60,00	60,00	33,33	50,00	41,67
2	80,00	60,00	50,00	33,33	50,00
3	60,00	60,00	66,67	66,67	66,67
4	60,00	60,00	66,67	33,33	100,00
5	80,00	40,00	16,67	,00	83,33
6	100,00	100,00	100,00	83,33	91,67
7	60,00	40,00	50,00	16,67	100,00
8	80,00	100,00	50,00	66,67	75,00
9	100,00	100,00	33,33	66,67	25,00
10	100,00	60,00	66,67	66,67	58,33
PatNr	Emotionale Funktion post	Kognitive Funktion pre	Kognitive Funktion post	Soziale Funktion pre	Soziale Funktion post
1	58,33	100,00	100,00	16,67	66,67
2	50,00	100,00	83,33	50,00	50,00
3	75,00	100,00	100,00	100,00	100,00
4	91,67	100,00	83,33	100,00	83,33
5	41,67	100,00	33,33	83,33	33,33
6	83,33	100,00	100,00	100,00	100,00
7	33,33	100,00	,00	100,00	,00
8	75,00	100,00	100,00	100,00	100,00
9	41,67	66,67	83,33	83,33	83,33
10	50,00	83,33	100,00	83,33	83,33
PatNr	Symptom Müdigkeit pre	Symptom Müdigkeit post	Symptom Übelkeit + Erbrechen pre	Symptom Übelkeit + Erbrechen post	Symptom Schmerz pre
1	44,44	66,67	,00	,00	50,00
2	33,33	66,67	,00	50,00	66,67
3	100,00	55,56	33,33	,00	83,33
4	22,22	66,67	,00	,00	,00
5	55,56	88,89	,00	33,33	66,67
6	11,11	22,22	,00	,00	,00
7	22,22	100,00	,00	,00	,00
8	33,33	44,44	,00	,00	,00
9	33,33	33,33	,00	16,67	33,33
10	33,33	77,78	,00	,00	50,00

PatNr	Symptom Schmerz post	Symptom Kurzatmigkei pre	Symptom Kurzatmigkei post	Symptom Schlafstörungen pre	Symptom Schlafstörungen post	
1	50,00	33,33	33,33	33,33	100,00	
2	83,33	,00	,00	100,00	100,00	
3	83,33	100,00	,00	100,00	66,67	
4	33,33	33,33	33,33	,00	,00	
5	66,67	,00	66,67	33,33	100,00	
6	16,67	,00	,00	,00	66,67	
7	100,00	,00	,00	,00	100,00	
8	,00	,00	,00	66,67	,00	
9	50,00	,00	,00	66,67	33,33	
10	,00	33,33	33,33	33,33	,00	
PatNr	Symptom Appetit-mangel pre	Symptom Appetit-mangel post	Symptom Verstopfung pre	Symptom Verstopfung post	Symptom Durchfall pre	
1	33,33	,00	33,33	66,67	,00	
2	,00	33,33	,00	66,67	,00	
3	,00	100,00	33,33	,00	,00	
4	,00	33,33	,00	,00	,00	
5	,00	66,67	,00	66,67	,00	
6	,00	,00	,00	,00	,00	
7	,00	100,00	,00	33,33	,00	
8	33,33	,00	33,33	33,33	,00	
9	,00	,00	,00	33,33	,00	
10	,00	,00	66,67	,00	33,33	
PatNr	Symptom Durchfall post	Symptom Finanzielle Probleme pre	Symptom Finanzielle Probleme post	Chemo Übelkeit mean	1 Chemo Übelkeit mean	2
1	33,33	100,00	66,67	9,54	9,52	
2	,00	100,00	100,00	9,52	6,78	
3	,00	66,67	,00	6,46	9,08	
4	33,33	,00	,00	,	,90	
5	33,33	100,00	100,00	4,88	,90	
6	,00	,00	,00	4,70	7,12	
7	,00	,00	,00	9,48	9,36	
8	,00	,00	,00	9,48	9,50	
9	,00	33,33	33,33	7,32	4,92	
10	,00	,00	,00	4,10	7,50	
PatNr	Chemo Übelkeit mean	3 Chemo 4 Übelkeit mean	Chemo 5 Übelkeit mean	Chemo Übelkeit mean	6 Chemo Erbrechen	1
1	7,28	9,08	9,50	9,50	0	
2	5,28	4,48	7,50	7,48	0	
3	9,50	7,58	9,60	5,96	1	
4	,	,	,	,	0	
5	2,10	4,96	3,92	3,30	1	
6	6,90	6,72	6,70	6,10	1	
7	9,08	9,10	8,80	,84	0	
8	9,50	9,52	9,50	9,50	0	
9	1,96	1,74	1,52	,90	0	
10	8,90	8,30	8,30	7,90	0	

PatNr	Chemo 2 Erbrechen	Chemo Erbrechen	3	Chemo Erbrechen	4	Chemo Erbrechen	5	Chemo Erbrechen	6
1	0	1		0		0		0	
2	0	0		0		0		0	
3	0	0		0		0		0	
4	0	0		0		0		0	
5	0	0		0		0		0	
6	1	1		1		1		1	
7	0	0		0		0		0	
8	0	0		0		0		0	
9	0	0		0		0		0	
10	0	0		0		0		0	

PatNr	Chemo 1 Lebensqua- a-lität mean	Chemo Lebensqua- lität mean	2	Chemo Lebensqua- lität mean	3	Chemo Lebensqualität mean	4	Chemo Lebensqualität mean	5
1	8,46	8,48		7,28		8,04		7,52	
2	7,88	5,88		5,50		4,44		7,52	
3	3,70	6,74		9,48		7,50		7,50	
4	8,04	8,36		7,62		7,04		5,36	
5	2,92	,90		1,88		3,88		2,14	
6	4,70	7,12		6,94		6,74		6,70	
7	2,90	8,66		8,08		7,62		6,32	
8	7,48	7,46		9,52		9,48		9,14	
9	1,92	1,98		,72		,90		,54	
10	3,54	7,48		7,70		8,50		8,30	

PatNr	Chemo 6 Lebensqua- a-lität mean	Chemo Osteopathie	2	Chemo Osteopathie	3	Chemo Osteopathie	4	Chemo Osteopathie	5
1	7,98	9,4		9,5		9,4		9,4	
2	7,48	9,5		9,3		9,5		9,6	
3	5,92	9,5		9,6		9,6		9,6	
4	6,54	8,5		8,8		8,6		8,6	
5	3,28	5,5		5,5		7,5		7,6	
6	6,14	,		,		,		,	
7	2,88	9,2		9,7		9,1		9,3	
8	9,50	9,4		9,4		9,5		9,5	
9	,46	9,4		9,6		9,5		9,6	
10	8,30	9,5		9,5		9,5		9,5	

# Effects of the CV4 technique on nausea, vomiting and quality of life during chemotherapy

## *Introduction*

Vomiting and nausea are important factors regarding the evaluation of a patient's quality of life, which is the second most important treatment objective after survival for cancer patients (cf. KÜchler et al., 2000). The mammary carcinoma is the most frequent form of cancer that affects women. In Austria every seventh among 100 women are affected by this form of cancer according to the Austrian statistics institute, Statistik Austria (2010). Therefore, the research question in how far a cranial intervention (CV4) can have an influence on nausea and vomiting and implicitly on the quality of life was evaluated with the focus on **breast cancer** patients.

Symptoms like nausea and vomiting occur most frequently during the treatment of a mammary carcinoma by means of chemotherapy (cf. Grunberg et al., 2004, Petru et al., 2005). Due to the administration of blood-borne cytostatic drugs (drugs that stop cells from multiplying) not only malign tumor cells are attacked but also healthy cells. Commonly blood, horn and skin cells are affected but also cells of the gastrointestinal tract and bone marrow. Often this effect is the reason for the side-effects of chemotherapy (cf. Schmoll et al., 2006). Nausea and/or vomiting are two of these possible side-effects.

The pathophysiological processes of chemotherapy-induced **vomiting** have not been completely clarified to date. The vomiting center of the brain coordinates the peripheral and central afferent inputs and also controls the efferent impulses to the affected organs participating in the process of vomiting (cf. Bokemeyer, 2005, Huhn and Herrmann, 2001). The anatomical structures and areas that are involved in controlling and triggering the process of vomiting are parts of the medulla oblongata in the region of the formatio reticularis, the area postrema and the nucleus tractus solitarius (cf. Biedler and Wilhelm, 1998, Faller, 1995). The area postrema is particularly worth mentioning. It contains the chemoreceptor trigger zone (CTZ) and is located in the inferior rhomboid fossa. It forms the floor of the fourth ventricle and is

linked with the vomiting center via the fasciculus solitarius. The vagal triangle lies in bulges of the rhomboid fossa (cf. Thews et al., 1991). The N. vagus transmits stimuli of chemoreceptors to the vomiting center. The receptors are located in the intestinal mucosa (cf. Andrews und Sanger, 1993, Thews, 1991). These stimuli are transformed into afferent impulses and transmitted mainly via the N. vagus to the vomiting center (cf. Thews, 1991). The transmission of the nerve impulses takes place through neurotransmitters. By now the neurotransmitters (serotonin, dopamine, substance P) and their receptors, which can cause nausea and vomiting, are well-known (cf. Hesketh, 2008, Kraut and Fauser, 2006). Receptors could be located at abdominal endings of afferent vagal pathways and in the CTZ (cf. Bokemeyer, 2005, Hesketh, 2008, Huhn and Herrmann, 2001). Cytostatic drugs cause damage to the intestinal walls which has the effect that enterochromaffin cells of the small intestine release serotonin (cf. Andrews and Sanger, 1993, Huhn and Herrmann, 2001). This causes a stimulation of the 5-HT<sub>3</sub> receptors in the gastrointestinal tract and impulses are transmitted via the N. vagus to the nucleus tractus solitarius and the CTZ. Both areas stimulate the vomiting center which causes and controls the process of vomiting (cf. Kraut and Fauser, 2006, Seeber and Schütte, 1998). The CTZ is located outside the blood-brain barrier and is very chemo-sensitive, which means that it is freely accessible for toxins (cytostatic drugs) in the blood or cerebrospinal fluid but also for blood-borne transmitters. These can freely attach to the receptors in the CTZ and thus stimulate the vomiting center via afferent pathways. The vomiting center's efferent signals are then sent to the gastrointestinal tract, the respiratory system and the autonomous pathways and eventually cause vomiting (cf. Andrews and Sanger, 1993, Hesketh, 1999, Seeber and Schütter, 1998). The messenger substances dopamine and substance P are also relevant substances in this process.

The **osteopathic literature** describes effects of the CV4 on the autonomous nervous system (cf. Cutler et al., 2005, Milnes and Moran 2007, Sergueef et al., 2001) and the endocannabinoid system (cf. Cutler et al., 2005, Grotenhermen, 2006, Leweke, 1999, McPartland, 2008). A thorough search of the relevant literature led to the assumption that the following mechanisms have an influence on the effect of the CV4 and thus on nausea, vomiting and implicitly a person's quality of life. The author describes the mechanisms based on personal considerations. The interrelations postulated by the author have not yet been evaluated by means of scientific studies.

A CV4 can cause an increased hydrostatic pressure in the ventricles of the brain and thus stimulate surrounding structures like the basal ganglia, the hippocampus, the cerebral cortex, the cerebellum and the nucleus amygdalae. The hippocampus and the hypothalamus belong to the limbic system, which is the assumed origin of anticipatory vomiting (cf. Lohr, 2008). Fiber pathways lead from the hippocampus to the hypothalamus which is the coordination and control center of the vegetative nervous center (cf. Faller, 1995). If the cannabinoid receptors and transmitters in this regions are stimulated through the CV4, one could draw the conclusion – with all necessary discretion – that this can have a positive effect expressed as better sleeping behavior, reduced anxiety or depressive moods, headaches or decreased feeling of fatigue (cf. McPartland, 2008). A positive change in all these aspects could implicitly lead to an improved quality of life of chemotherapy patients.

Assuming further that a CV4 stimulates the endocannabinoid receptors – in particular the endocannabinoid transmitter anandamide – and considering that the endocannabinoid system has a reciprocal relationship with the dopamine and other neurotransmitter systems (cf. Grotenhermen, 2006), another explanation of the effect of a CV4 on nausea and vomiting would be given. Serotonin (5-HT<sub>3</sub>), dopamine or substance P are the most important substances in the genesis of vomiting and nausea. The associated receptors are located in the CTZ which lies outside the blood-brain barrier and is accessible for substances travelling in the blood and cerebrospinal fluid. The same holds for anandamide. According to Grotenhermen (2006) anandamide can “slow down” a hyperactive dopamine system but also suppress the release of acetylcholine and 5-HT<sub>3</sub> neurotransmitters. A hyperactive dopamine system as well as an excessive level of acetylcholine or 5-HT<sub>3</sub> can be the trigger of nausea and vomiting. In this context a CV4 can counter and dampen the process due to an improved exchange of fluids in the body.

The third possible influence of a CV4 on nausea and vomiting resides in the reciprocal relationship with the autonomous nervous system. The respiratory and vasomotor centers as well as the nuclei of the cranial nerves are located in the region of the fourth ventricle. In addition, the hypothalamus is linked with the formatio reticularis through fiber pathways. Assuming that a “*harmonization of the fascial tension*”, a stimulation of the nerve centers of the cranial nerves in the fourth ventricle and the vital physiological regions can be achieved through a CV4 – one can deduce

that a CV4 has a regulating and harmonizing effect on the autonomous nervous system (cf. Liem, 2005, Wildy, 2006).

The maintenance and/or improvement of the **quality of life** are described as desirable goals in oncology (cf. Krischke, 1996). The term health-related quality of life is a multi-dimensional construct comprising physical, emotional, mental, social and behavior-related factors of well-being and functional capabilities from the patient's perspective and/or described by an observer. Nausea and vomiting are major components when it comes to assessing one's quality of life, thus data regarding the health-related quality of life are evaluated in the context of this study by means of the EORTC QLQ-C30. It is the current instrument to assess the health-related quality of life in oncology and can be handled easily by patients.

## ***Methodology***

This study aims at evaluating in how far a cranio-sacral technique (CV4) has an influence on nausea, vomiting and implicitly on the quality of life of female breast cancer patients during chemotherapy. This research question is studied on the basis of the following hypotheses:

- 6) In the intervention phase B (CV4 technique) the symptoms of a) vomiting and b) nausea of the breast cancer patients are clearly reduced in comparison with the two baseline phases  $A_1$  and  $A_2$  (without CV4). ( $H_1: A > B$ ;  $H_0: A \leq B$ )
- 7) In the intervention phase the subjectively perceived (global) quality of life is better than in the two baseline phases ( $H_2: A < B$ ;  $H_0: A \geq B$ )
- 8) The symptoms vomiting (a) and nausea (b) decrease continuously during the study period but are most clearly reduced in the intervention phase ( $H_3: A_1 > A_2 > B$ ;  $H_0: A_1 \leq A_2 \leq B$ )
- 9) The subjectively perceived (global) quality of life improves continuously during the study period but is perceived most positively during the intervention phase ( $H_4: A_1 < A_2 < B$ ;  $H_0: A_1 \geq A_2 \geq B$ )
- 10) A pre-post-test comparison shows clear improvements after the intervention of a) the health-related quality of life, b) the symptoms and c) the psychophysical functions of the female tumor patients. ( $H_5: \mu_1 < \mu_2$ ;  $H_0: \mu_1 \geq \mu_2$ )

## **Design**

To evaluate the research question a quasi-experimental study in the form of an interrupted time-series design (A<sub>1</sub>-B-A<sub>2</sub> design) was chosen. During an overall study period of 18 weeks the patient-related data was collected at set moments in time. During the baseline phase A<sub>1</sub> (week zero to three) no osteopathic treatment was carried out. During the intervention phase B (week 3 to 12) a CV4 was performed at three-week intervals on every first day of a new chemotherapy cycle. During the following baseline phase A<sub>2</sub> (week 12 to 18) again no osteopathic intervention took place. The last chemotherapy took place in week 15 and the period between week 15 and 18 served as observation period.

During the study period four osteopathic interventions took place. This small number of interventions was due to the fact that in the treatment plan only six chemotherapy cycles were intended. On the first five days of every chemotherapy cycle the frequency of vomiting, nausea and the (global) quality of life were assessed. Together with the assessment of the health-related parameters by means of the EORTC QLQ-C30 at the beginning and at the end of the study this resulted in a total of eight assessment intervals with a total number of 32 moments of measurement per patient.

## **Test persons**

Ten test persons were selected by means of an ad-hoc sampling procedure. The ten female patients had an average age of 54.4 years with a standard deviation of 12.23. They fulfilled the inclusion criteria and did not fall into the exclusion criteria. The inclusion criteria were: first-time diagnosis of breast cancer and administration of a moderately emetogenic chemotherapy (31-90% risk of vomiting without antiemetic drugs); patients are in a post-operative state without metastases. Excluded were patients who already underwent chemotherapy several times or who received an additional hormone or antibody therapy.

## **Assessment instruments**

All participants received two copies of the EORTC QLQ-C30 (questionnaire to assess the health-related quality of life) as well as 30 protocol sheets for data collection. The protocol sheet comprised a table to note the frequency of vomiting. The patient's

perception of the (global) quality of life, the intensity of the nausea and an evaluation of the patient's satisfaction regarding the osteopathic treatment were assessed by means of visual analog scales (VAS) with values ranging from 0 to 10. In addition, the kind and dosage of antiemetic drugs administered during the study period was documented.

### **Study procedure**

On the day of admittance, which was the day before the first chemotherapy, the patients were visited in hospital for a first conversation and to give them a folder including the protocol sheets, the EORTC QLQ-C30, a written declaration of consent and an information sheet. The osteopathic intervention started after the first chemotherapy cycle. According to the standardized procedure the interventions continued until the fourth chemotherapy cycle. At every meeting with the patients the protocol sheets were checked and the patients were kindly asked to keep completing the protocol sheets.

After the 18-week study period the records about the administration of antiemetic drugs and the folders with the completed questionnaires and protocol sheets were collected.

### **Intervention**

The osteopathic interventions (CV4) followed a standardized procedure. For the treatment the patients were in supine position while the author who carried out the intervention sat at the head end of the bed. The head piece of the bed was removed so that the author's forearms could rest comfortably and relaxed on the patient's pillow. The patients had their eyes closed during the treatment and tried to relax. The practitioner placed one hand into the other so that the tips of her thumbs met and formed a "V" (cf. Liem, 2005). The tips of the thumbs pointed distally and rested at the level of the second or third thoracic vertebra. The thenar eminences were positioned medially to the sutura occipito-mastoidea (cf. Chaitow, 2010). Subsequently a CV4 was performed: the practitioner follows the narrowing and internal rotation of the occiput with the thenar eminences during the expiration phase and resists the expansion and external rotation of the occiput during the inspiration phase (cf. Liem, 2005). These two phases alternate until a so-called stillpoint is reached - a slowing down or stopping of the craniosacral rhythm. The intervention

ends once a regular inspiration and expiration movement is present again (cf. Liem, 2005).

### **Statistical analysis**

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 13.0 was used for the analysis of the collected data. Once the data was imported in the program, a plausibility check was carried out. Besides descriptive statistics to describe the sample, the percentage of non-overlapping data (PND) according to Julius et al. (2000) as well as non-parametric randomization tests (permutation and trend tests) according to Levin et al. (1978) were used to evaluate the hypotheses H1 to H4 because time-series analyses can be applied only for more than 50 measurements (cf. Bortz and Döring, 2002). The Wilcoxon test was used to evaluate hypothesis H5. In addition, correlation coefficients according to Pearson were established for further and more profound analyses. The following variables were collected to evaluate the hypotheses (cf. table 1).

Table 1: Independent and dependent variables

Independent variables	Dependent variables
<p>Osteopathy, 2 or 3 phases</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline (no osteopathic treatment, phase A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>)</li> <li>• Intervention (osteopathic treatment, phase B)</li> </ul>	<p>Vomiting and nausea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequency of vomiting</li> <li>• Form of vomiting (acute, delayed, anticipatory)</li> <li>• Intensity of nausea (VAS)</li> </ul>
<p>Chemotherapy, 2 phases</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Before (Pre-test before the start of the chemotherapy)</li> <li>• After (Post-test after the start of the chemotherapy)</li> </ul>	<p>Quality of life</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjectively perceived, global quality of life (VAS)</li> <li>• Health-related quality of life (EORTC QLQ-C30)</li> </ul>
<p>Chemotherapy cycle, 6 phases</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemo cycle 1 (equates phase A1)</li> <li>• Chemo cycle 2 (equates phase B)</li> <li>• Chemo cycle 3 (equates phase B)</li> <li>• Chemo cycle 4 (equates phase B)</li> <li>• Chemo cycle 5 (equates phase B)</li> <li>• Chemo cycle 6 (equates phase A)</li> </ul>	<p>Function (EORTC QLQ-C30)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• physical function</li> <li>• emotional function</li> <li>• cognitive function</li> <li>• social function</li> <li>• role function</li> <li>• summary score of all function scales</li> </ul>
<p>Person-related characteristics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> <li>• Kind of chemotherapy and treatment program</li> <li>• Administration of antiemetic drugs and substance group</li> </ul>	<p>Symptoms (EORTC QLQ-C30)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue</li> <li>• nausea and vomiting</li> <li>• pain</li> <li>• shortness of breath/dyspnoea</li> <li>• sleep disturbances</li> <li>• lack/loss of appetite</li> <li>• constipation</li> <li>• diarrhea</li> <li>• financial problems</li> </ul>
	<p>Compliance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Satisfaction with the osteopathic treatment (VAS)</li> </ul>

## **Results**

### **Chemotherapy-induced vomiting and nausea**

In 90% of the breast cancer patients no pronounced emesis could be observed during the whole chemotherapy cycle. Therefore hypothesis 1a and 3a, which predicted a reduction of the vomiting in general and in particular during the intervention phase, could not be evaluated. With an average score of seven the subjective perception of nausea is less pronounced during the intervention phase than during the two baseline phases (6.4978). The highest mean value of 7.844 (t5) in the initial phase A<sub>1</sub> was not exceeded a single time during the intervention phase. With a PND value of 0% hypothesis 1b according to which the feeling of nausea of the breast cancer patients would be considerably reduced in the intervention phase (CV4) in comparison with the two baseline phases A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> (without CV4) had to be discarded. Contrary to hypothesis 3b the subjective feeling of nausea of the overall sample does not decrease continuously (test value: 148.39; p= 0.997). However, a highly reliable intervention effect (PND value: 75%) could be observed among patients aged 50 and older, which seems to indicate that an osteopathic treatment of older patients has a positive antiemetic effect. However, these results are not sufficiently supported due to the small number of test persons.

### **Quality of life**

A pre-post-test comparison shows that the mean health-related quality of life in the study group improved slightly. However, no significant change could be established through statistical analysis (Z=-2.56, p=0.798). While the quality of life had an average score of 60 before the chemotherapy (SD=25.996), it increased to an average score of 67.5 (SD=18.194) after the chemotherapy. However, a clear improvement of the health-related quality of life of the tumor patient could not be established.

The assessment of the global quality of life showed that during the intervention phase the subjectively perceived quality of life received better scores with an average of 6.322 points than during the two baseline phases (5.730). With a PND value of 75% a reliable intervention effect can be observed and hypothesis 2 can thus be confirmed. Also hypothesis 4 according to which the subjectively perceived (global)

quality of life continuously improves during the observation period and that the improvement is most pronounced during the intervention phase could be confirmed for the study group (test value: 131.289;  $p=0.0308$ ).

### **Functions and symptoms**

The mean values for the function scales physical function (78;  $SD=17.52$ ), emotional function (69.17;  $SD=25.48$ ), cognitive function (95;  $SD=11.25$ ) and social function (81.67;  $SD=27.72$ ) were at a high level before the chemotherapy. Only the initial score for role function was at a lower level with 53.33 points ( $SD=23.31$ ). In contrary to the assumption, no improvements of the psychophysical functions could be observed after the chemotherapy. On the contrary, the scores decreased for all dimensions although not in a statistically relevant scope. Thus hypothesis 5c, according to which a pre-post-test comparison would show considerable improvements of the psychophysical functions of the tumor patients after the interventions had to be discarded (physical function:  $Z=-1.1518$ ,  $p=0.129$ ; role function:  $Z=-0.722$ ,  $p=0.470$ ; emotional function:  $Z=-0.639$ ,  $p=0.523$ ; cognitive function:  $Z=-1.186$ ,  $p=0.236$ , social function:  $Z=-0.921$ ,  $p=0.357$ ). The calculation of the summary score of all function scales did not show a significant difference between the pre- and post-test values ( $Z=-0.866$ ;  $p=0.386$ ).

Nine symptom scales were formed on the basis of the variables of the EORTC QLQ-C30. From the beginning of the chemotherapy the patients suffer mainly from sleep disturbances (mean=43.33,  $SD=38.65$ ), financial problems (mean=40,  $SD=46.613$ ), fatigue (mean=38.89,  $SD=24.71$ ) and pain (mean=35,  $SD=32.82$ ). Fatigue, sleep disturbances and pain also dominate after the end of the chemotherapy. Their quality is even perceived worse (fatigue: mean=62.22,  $SD=24.12$ ; sleep disturbances: mean=56.57,  $SD=44.58$ ; pain: mean=48.33,  $SD=35.53$ ). The financial problems decreased (mean=30,  $SD=42.89$ ) but the patients suffer more from a loss of appetite (mean before: 6.67; mean after: 33.33) and constipation (mean before: 10; mean after: 30). The identified changes in the symptom scales are statistically not significant which means that hypothesis 5b according to which a clear improvement of the symptoms of the tumor patients can be observed in a pre-post-test comparison could not be confirmed. Similarly, no significant difference could be observed in a pre-post-test comparison regarding the summary scores ( $Z=-1.428$ ;  $p=0.153$ ).

## **Compliance**

The mean values range above eight of possible ten points throughout the whole intervention period which corresponds to a high satisfaction with the osteopathic treatment.

## ***Discussion***

Patient-dependent factors can have an influence on the degree of **nausea and vomiting**. Younger female patients show a higher risk to suffer from nausea and/or vomiting (cf. Bokemeyer, 2005, Hesketh, 2008). This assumption correlates with the results of a detailed analysis of the patients' age and its effect on the post-therapeutic syndrome of the test persons. The three patients under 50 years of age (mean=6.08; SD=3.226) suffered more from a progressive development of the chemotherapy-induced nausea over the whole study period than the patients over 50 years (mean=7.46; SD=2.529). Acute nausea could even be observed in the case of two of these three younger patients. With a PND of 75% a reliable high intervention effect can be observed for the older test persons. Among 90% of the breast cancer patients no pronounced emesis occurred during the whole duration of the chemotherapy cycles, which means that one could already expect hardly any reduction of the symptoms in the analysis.

Due to the small number of only ten test persons and the very short observation period only a tendency can be observed on the basis of the study results. To guarantee the homogeneity of the group only patients with moderate emetogenic chemotherapy were included. They were not compared with patients undergoing different chemotherapy plans or patients in different disease stages. Thus the informative value of this study is limited because only a small portion of the multitude of chemotherapy plans was considered and the age variations of the patients were not taken into account in the recruitment of test persons. Therefore it is not possible to make a general statement about whether a CV4 has an influence on nausea, vomiting and implicitly on the quality of life of female chemotherapy patients.

The evaluation of the health-related quality of life is subject to many subjective influencing factors. Regarding the patients' age Frank et al. (1989) explain that younger patients assess their mental, physical and social well-being worse than older patients. In contrast, the perception of the quality of life deteriorates with increasing

age regarding the body-focused scales (cf. Ware et al., 1995). According to Massie and Holland (1990) depression is one of the most common accompanying symptoms of cancer diseases. If depressive conditions are present, it cannot be excluded that the patients' subjective judgment ability might be impaired which has an influence on the assessment of their quality of life (cf. Bullinger et al., 2000).

Patients under psychological care experience an improvement regarding the reduction of anxiety, depression, and physical and mental complaints (cf. Schulz et al., 1998). However, in the course of the measurements and data collection in the context of this study it was not recorded to what extent the participants resorted to psychological support. Similarly, the individual predisposition of the patients was not documented. Thus it is possible that complaints which are not breast-cancer-related or chemotherapy-induced influenced the patients' assessment of their quality of life. The results of this study have thus to be considered in a critical way taking into account all individual influencing factors.

More comprehensive exclusion and inclusion criteria and a definition of the subjective influencing factors would have been appropriate in this context to achieve a better level of homogeneity in the study group.

A decisive factor for the diverging results of the health-related and global quality of life could have been the different intervals between the completion of the EORTC QLQ-C30 and the protocol sheets in the intervention phase. The feeling of comfort which is caused by the mere touch during the intervention cannot be recalled so well if the intervention dates back longer which has an influence on the assessment of the quality of life. Another explanation could be that the EORTC QLQ-C30 includes a broad spectrum of questions regarding the most varied areas of function. This multitude of questions could have produced a different concept regarding the factors influencing the quality of life in the test persons' thoughts and feelings. Similarly, a certain fear of the future after the end of all chemotherapy cycles can influence the assessment of the quality of life (cf. Blum et al., 2003). In this context a rising fear of the future has a bigger influence on the completion of the EORTC QLQ-C30 because it had to be completed later after the therapy had ended while the protocol sheets were collected earlier.

Also the choice of the intervention method has to be regarded critically because the use of one single technique (CV4) does not correspond to the holistic ideas of osteopathy. Further, the CV4 is based on the palpation of the Primary Respiratory Mechanism (PRM) which to date cannot be proven scientifically (cf. Hartman und Norton, 2002, Klein 2002, Oleski et al., 2002, Sommerfeld et al., 2004). Therefore a critical stance regarding the technique and the described effects of the CV4 are necessary.

## **Conclusions**

The results of this study allow the following conclusions: Osteopathy has an effect on the patients' subjectively perceived (global) quality of life. In addition, a high satisfaction of the patients with the form of treatment can be observed. Both parameters – a better global quality of life and a feeling of security, comfort and support through the touch during the intervention – contribute to a better feeling of well-being of the patients. Considering the holistic concept of the interrelation between body, mind and soul of the human being, it can be assumed that osteopathy can make a valuable contribution in the healing process of cancer patients.

In how far the study results can be regarded as representative cannot be verified due to the small number of test persons and a not fully developed homogeneity of the study group. To improve the informative value of follow-up studies a larger sample and a better homogeneity of the test persons based on more comprehensive and detailed inclusion and exclusion criteria should be considered.

In addition, it would be interesting to study the research question with a group of patients receiving a highly emetogenic form of chemotherapy. Under these circumstances the symptoms of nausea and vomiting will probably stronger and thus an influence of the CV4 on these symptoms can be expected.

## **List of references**

Andrews, P.L. & Sanger, G.J. (1993). *Emesis in Anti-cancer Therapy: Mechanisms and treatment*. London: Chapman & Hall Medical.

- Biedler, A. & Wilhelm, W. (1998). Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anästhesist*, 47, p. 145-158.
- Blum, A., Blum, D., Stroebe, W., Rassner, G., Garbe, C., Hautzinger M. (2003). Psychosoziale Belastung und subjektives Erleben von Melanompatienten in der ambulanten Nachsorge. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 53, p. 258-266.
- Bokemeyer, C. (2005). *Aktuelles zur Verbesserung der Lebensqualität in der Onkologie: Behandlung von Anämie, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz bei Tumorpatienten*. Bremen: UNI-MED.
- Bortz, J. & Döring, N. (2002). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. 3. Auflage. Berlin: Springer.
- Bullinger, M., Ravens-Sieberer, U., Siegrist, J. (2000). *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und- soziologischer Perspektive*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Chaitow, L. (2010). *Kraniosakrale Manipulation*. München: Urban und Fischer.
- Cutler, M.J., Holland, B.S., Stupski, B.A., Gamber, R.G., Smith, M.L. (2005). Cranial Manipulation Can Alter Sleep Latency and Sympathic Nerve Activity in Humans: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11, p. 103-108.
- Faller, A. (1995). *Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag.
- Frank, R., Walter, B., Vaitl, D. (1989). Mehr Wohlbefinden und Genussfreude im Alter. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und –psychiatrie*, 2, p. 351-364.
- Grotenhermen, F. (2006). Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem. *Cannabinoids*, 1, p. 11-16.

- Grunberg, S.M., Deuson, R.R., Mavros, P., Geling, O., Hansen, M., Cruciani, G., Daniele, B., De Pouvourville, G., Rubenstein, E.B., Daugaard, G. (2004). Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics: Perception versus Reality. *Cancer*, 100:10, p. 2261-2268.
- Hartman, S.E. & Norton, J.M. (2002). Interexaminer Reliability and Cranial Osteopathy. *The Scientific Review of Alternative Medicine*, 6, p. 23-34.
- Hesketh, P.J. (1999). Defining the Emetogenicity of Cancer Chemotherapy Regimens: Relevance to Clinical Practice. *The Oncologist*, 4, p. 191-196.
- Hesketh, P.J. (2008). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The New England Journal of Medicine*, 358, p. 2482-2494.
- Huhn, D. & Hermann, R. (2001). *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*. München Jena: Urban & Fischer.
- Julius, H., Schlosser, R.W., Goetze, H. (2000). *Kontrollierte Einzelfallstudie. Eine Alternative für die sonderpädagogische und klinische Forschung*. Göttingen: Hogrefe.
- Klein, P. (2002). Zum Mythos der Schädelknochenmobilität. Eine Überlegung eines freien Osteopathen. *Osteopathische Medizin*, 2, p. 17-20.
- Kraut, L. & Fauser, A. A. (2006). Übelkeit und Erbrechen – Prophylaxe und Therapie: Ursachen, Pathophysiologie. <http://www.onkodin.de> (Zugriff am: 10.02.20011).
- Krischke, N. (1996). *Lebensqualität und Krebs*. München: Quintessenz Verlag.
- Küchler, T. & Bullinger, M. (2000). *Onkologie*: In Ravens- Sieberer, U., Cieza, A. (Hrsg.). *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin: Konzepte, Methoden Anwendungen*. Landberg: ecomed Verlag.

- Levin, J.R., Marascuilo, L.A., Huber, L.J. (1978). N=1. Nonparametric Randomization Tests. In. T.R. Kratochwill (Ed.), *Single Subject Research. Strategies for evaluating change*, (p. 167-196). New York: Academic Press.
- Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H.M., Piomelli, D.(1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport*, 10, p. 1665-1669.
- Liem, T. (2005). *Kraniosakrale Osteopathie: Ein praktisches Lehrbuch*. 4. Auflage. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Lohr, L. (2008). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The Cancer Journal*, 14:2, p. 85-92.
- Massie, M.J. & Holland, J.C. (1990). Depression and the cancer patient. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, p. 12-17.
- McPartland, J.M. (2008). The endocannabinoid system: an osteopathic perspective. *Journal of the American Osteopathic Association*, 108, p. 586-600.
- Milnes, K. & Moran, R.W. (2007). Physiological effects of a CV4 cranial osteopathic technique on autonomic nervous system function: A preliminary investigation. *International Journal of Osteopathic Medicine*. 10, p. 8-17.
- Oleski, S.L., Smith, H.H., Crow, W.T. (2002). Radiologischer Beweis der Schädelknochenmobilität. *Osteopathische Medizin*, 2, p. 13-16.
- Petru, E., Jonat, W., Fink, D., Köchli, O. (2005). *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K. (2006). *Kompendium Internistische Onkologie. Teil 2. Therapiekonzepte maligner Tumore*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

- Schulz, K.H., Schulz, H., Siegel, J., von Kerekjarto, M. (1998). *Psychoonkologische Betreuung ambulanter Tumorpatienten*. In Koch, U. & Weis, J. (1998). *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. Stuttgart: Schauter Verlag.
- Seeber, S. & Schütte, J. (1998). *Therapiekonzepte Onkologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Sergueef, N., Lipinski, C.L., Chapman, A., Glonek, T. (2001). The cranial rhythmic impulse related to the Traube- Hering-Mayer oscillation: comparing laser-Doppler flowmetry and palpation. *Journal of the Osteopathic Cranial Association*, 101, p. 163-173.
- Sommerfeld, P., Kaider, A., Klein, P. (2004). Inter- and intraexaminer reliability in palpation of the „primary respiratory mechanism“ within the „cranial concept“. *Manual Therapy*, 9, p. 22-29.
- Statistik Austria (2010). Brust.  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/brust/index.html) (Zugriff am: 11.01.2011).
- Thews, G., Mutschler, E., Vaupel, P. (1991). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Ware, J.E., Kosinski, M., Baylis, M.S., McHorney, C.A., Raszek, A. (1995). Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of health profile and summary measures: Summary of results from medical outcome study. *Medical Care*, 33: AS264-AS279.
- Wildy, J. (2006). *Cranio-Sacrale-Osteopathie*. Unveröffentlichtes Manuskript der Wiener Schule für Osteopathie.