

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin  
Evang. Kliniken Essen-Mitte

**Entspannung und Akupunktur zur Reduktion perioperativer Symptome  
bei Brustkrebspatientinnen:  
eine randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie  
im Kontext einer integrativ onkologischen Versorgung**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Silke Lange  
aus Wegberg  
2022

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/81254

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20231213-075035-5

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. medic. H. Cramer

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr.med. O. Hoffmann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. September 2023

## Publizierte Abstracts

Lange S, Cramer H, Schindowski D, Voiß P, Paul A, Lauche R, Brunkhorst V, Groeben H, Dobos G, Kümmel S. Entspannung und Akupunktur zur Reduktion perioperativer Symptome bei Brustkrebspatientinnen - Protokoll einer randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie im Kontext einer integrativ onkologischen Versorgung. *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 2015;12-A83.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Brustkrebs .....	8
1.1.1 Epidemiologie der Brustkrebserkrankung .....	8
1.1.2 Operative Therapie der Brustkrebserkrankung .....	8
1.1.3 Perioperative Begleitsymptome einer Brustkrebsoperation .....	13
1.2 Komplementärmedizin in der chirurgischen Onkologie .....	14
1.2.1 Komplementärmedizin in der Onkologie .....	14
1.2.2 Komplementärmedizin in der chirurgischen Onkologie: Methoden und Wirkevidenzen .....	15
1.3 Fragestellung .....	20
<b>2. Methodik .....</b>	<b>21</b>
2.1 Studiendesign.....	21
2.2 Patientinnen .....	22
2.2.1. Fallzahlschätzung .....	22
2.2.2 Einschlusskriterien .....	23
2.2.3 Ausschlusskriterien.....	23
2.3. Studienablauf .....	23
2.3.1. Rekrutierung .....	23
2.3.2. Randomisierung.....	24
2.4. Intervention.....	25
2.4.1. Entspannungstraining .....	25
2.4.2 Akupunktur.....	27
2.4.3 Kombination von Entspannungstraining und Akupunktur.....	31
2.4.4 Kontrollgruppe .....	31
2.4.5 Anästhesieverfahren .....	31
2.5 Datenerhebungen .....	32
2.5.1 Messmethoden.....	33
2.5.1.1 Hauptzielparameter.....	33

---

2.5.1.2 Nebenzielparameter .....	34
2.5.1.3 Weitere erhobene Daten .....	35
2.6. Statistische Auswertung .....	37
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1 Patientinnen .....	38
3.2 Baselinedaten.....	40
3.3 Studieninterventionen und weitere Behandlungen .....	45
3.3.1 Interventionsadhärenz.....	45
3.3.2 Operation .....	45
3.4 Hauptzielparameter.....	47
3.5 Nebenzielparameter .....	52
3.5.1 Präoperative emotionale Gestimmtheit (POMS).....	52
3.5.2 Postoperativer Stress (1 Tag und 1 Woche post-OP).....	52
3.5.3 Postoperative emotionale Gestimmtheit (1 Tag und 1 Woche post-OP).....	52
3.5.4 Postoperativer Schmerz (1 Woche post-OP).....	52
3.5.5 Postoperative Erschöpfung (1 Tag und 1 Woche post-OP).....	52
3.5.6 Postoperative Übelkeit (1 Tag und 1 Woche post-OP) .....	53
3.5.7 Perioperativer Analgetika- und Narkotikabedarf .....	54
3.5.8 Sicherheit .....	55
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>56</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
4.2 Interpretation der Ergebnisse .....	58
4.2.1 Stichprobe.....	58
4.2.2 Interventionsadhärenz.....	59
4.2.3 Sicherheit .....	60
4.2.4 Entspannungstraining zur Linderung perioperativer Symptome.....	60
4.2.5 Akupunktur zur Linderung perioperativer Symptome .....	62
4.2.6 Akupunktur und Entspannung in Kombination zur Linderung perioperativer Symptome .....	64
4.2.7 Perioperativer Analgetika- und Narkotikabedarf .....	65

4.3 Reflektion der Methodik.....	65
4.4 Stärken und Schwächen der Studie .....	69
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick .....	71
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>73</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>89</b>
7.1. Abkürzungsverzeichnis .....	89
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	90
7.3. Tabellenverzeichnis .....	91
<b>Danksagung.....</b>	<b>92</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>93</b>

## 1. Einleitung

Bei Frauen ist Brustkrebs weltweit mit einer Inzidenz von 11,6 % im Jahr 2018 die häufigste diagnostizierte Krebsart (Bray et al., 2018). Die Diagnose bedeutet für die Betroffenen in der Regel eine starke emotionale Belastung. Sie wird mit Hoffnungslosigkeit und Unheilbarkeit in Verbindung gebracht und als existentielle Bedrohung erlebt. Viele der diagnostischen Verfahren und Therapien, die mit der Behandlung einer Krebserkrankung einhergehen, werden zudem als sehr belastend erfahren. So stellt zum Beispiel die operative Entfernung des erkrankten Gewebes für die Patientinnen eine von vielen Ängsten begleitete Situation dar, die postoperativ oft von Übelkeit und Erbrechen, sowie von Schmerzen und Fatigue begleitet wird (Mann, 1998; Watcha and White, 1992). Mit der Erkenntnis, dass präoperative Ängste körperliche und psychische Symptome auslösen oder eventuell verstärken können (Khan et al., 2011; Montgomery et al., 2010b; Pinto et al., 2012), was sich intra- und postoperativ negativ auswirken kann, gewinnen neben einer pharmakologischen Behandlung auch nicht-pharmakologische Therapien zunehmend an Bedeutung. Neben Ansätzen, die auf Entspannung und Autosuggestion basieren, gibt es verschiedene Studien, die auf die Wirksamkeit von präoperativer Akupunktur zur Linderung von Schmerz, Angst und Übelkeit bei diversen chirurgischen Eingriffen hinweisen.

In der hier vorliegenden Studie wurden bei einer Stichprobe von Brustkrebspatientinnen die Effekte zweier präoperativ eingesetzter komplementärmedizinischer Therapien, Entspannungstraining und Akupunktur, auf potenzielle Begleitsymptome der Operation untersucht. Dabei wurde auch erfasst, ob eine Kombination beider Therapien sich als wirksamer erweist als eines der genannten Verfahren allein.

Bei nachgewiesenen positiven Effekten könnte man diese Verfahren in prähabilitative Konzepte als sichere und nebenwirkungsarme Ergänzungen onkologischer Therapien integrieren.

## 1.1 Brustkrebs

### 1.1.1 Epidemiologie der Brustkrebserkrankung

Nach einer neuen Schätzung des Robert Koch-Instituts wurden 2018 in Deutschland rund 498000 Krebserkrankungen diagnostiziert. Für viele Krebsarten werden eher rückläufige Erkrankungsraten beobachtet, dennoch steigt die Gesamtzahl der Krebserkrankungen aufgrund der Alterung der Gesellschaft. Für das Jahr 2022 prognostiziert das Robert-Koch Institut eine Zunahme der neu diagnostizierten Krebserkrankungen auf über 510.000 Fälle. Brustkrebs ist mit etwa 70600 Neuerkrankungen jährlich die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Etwa 1% dieser Neuerkrankungen betrifft Männer (Erdmann et al., 2021). Fast drei von zehn erkrankten Frauen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Die Überlebenschancen der Betroffenen wurden in den letzten Jahren durch die Fortschritte in der Therapie deutlich verbessert, was zu einem Rückgang der Sterberaten geführt hat. Die 5-Jahres Überlebensrate liegt aktuell laut Robert-Koch-Institut bei ca. 88%.

### 1.1.2 Operative Therapie der Brustkrebserkrankung

Das onkologische Ziel der operativen Therapie des Mammakarzinoms ist die vollständige Entfernung des Tumors (R0-Resektion). Dabei sollten patientenspezifische Faktoren wie Brustgröße, Patientenwunsch, genetische Disposition und tumorspezifische Faktoren wie beispielsweise Lokalisation, Art und Größe des Tumors bei der Operationsplanung berücksichtigt und mit der Patientin besprochen werden.

Unter Berücksichtigung weniger Ausnahmen erfolgt nach Brusterhaltender Therapie (BET) die Indikation zu einer adjuvanten Radiatio, aber auch nach Mastektomie besteht diese Indikation bei z.B. positivem Nodalstatus, sowie bei Tumoren, die größer sind als 5 cm oder solchen mit Befall der Haut und/ oder des Brustmuskels. In Abhängigkeit von der Tumorbiologie erhalten die Patienten<sup>1</sup> entweder vor der Operation (neoadjuvant) oder

---

<sup>1</sup> Im Folgenden wird zum Zweck der besseren Lesbarkeit bei der Bezeichnung von Personen oder Personengruppen auf die Nennung beider Geschlechter verzichtet und lediglich die männliche Form verwendet, sofern es sich bei der genannten Person oder Personengruppe nicht eindeutig um eine Frau oder eine ausschließlich weibliche Gruppe handelt. Alle Geschlechteridentitäten werden ausdrücklich mitgemeint, soweit die Aussagen dies erfordern.



nach der Operation (adjuvant) die Indikation zur Systemtherapie. Diese besteht je nach Art aus einer antihormonellen Therapie, einer Chemo- und/ oder Antikörper-/ Immuntherapie.

Vor jeder Operationsplanung steht die Evaluierung der Tumorgröße im Verhältnis zur Brustgröße, die Kenntnis über mögliche weitere abzuklärende Befunde in der Brust wie z.B. ein weiterer Herd, ein suspektes Kalkareal, die Kenntnis über den klinischen Lymphknotenstatus und die Einbeziehung des Patientenwunsches.

Wenn aufgrund der Tumorbiologie (z.B. triple negativ, HER2-positiv) eine Chemotherapie indiziert ist, wird diese in der Regel vor der Operation durchgeführt. Bei fehlendem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie kann durch Umstellen des Therapieregimes eine Therapieoptimierung erzielt werden. Abgesehen von einer angepassten neoadjuvanten Chemotherapie kann auch eine postneoadjuvante Therapie gegeben werden, um das Rückfallrisiko zu minimieren (Masuda et al., 2017, von Minckwitz et al., 2019, Schmid et al., 2022). Gelingt durch die Chemotherapie die Verkleinerung des Tumors, so kann dieses „Downstaging“ eine brusterhaltende Operation ermöglichen.

Bei sonographisch unauffälligen Lymphknoten besteht die Indikation für eine Sentinel-Node-Biopsie. Hierbei wird während der Brustoperation ein radioaktiver Marker in die Tumorregion injiziert und somit der nächste „Wächter-Lymphknoten“ radioaktiv markiert. Dieser kann dann biopsiert und histologisch untersucht werden. Ist der Sonographiebefund auffällig, empfiehlt es sich, eine Stanzbiopsie des Lymphknotens zur histologischen Sicherung mit gleichzeitiger Clipmarkierung durchzuführen. Die Markierung der Lymphknoten und bioptisch gesicherter Lymphknotenmetastase ermöglicht nach der neoadjuvanten Chemotherapie eine selektive Entfernung des Lymphknotens, wenn der Lymphknoten nach der Chemotherapie bildgebend nicht mehr auffällig ist (Kümmel et al., 2022). Zusammen mit der Entfernung des Sentinellymphknotens wird dieses Vorgehen als „targeted axillary dissection (TAD)“ bezeichnet und bietet in vielen Fällen eine die Möglichkeit auf die komplette axilläre Lymphknotendissektion zu verzichten (Caudle, et al., 2016). Die Markierung des Lymphknotens kann mittels titanhaltigem Clip,

einem radioaktiven Seed oder auch mittels Tätowierung durchgeführt werden (Simons et al., 2022, de Boniface et al., 20220).

Die chirurgische Vorgehensweise bei der Tumorentfernung wird also anhand der vorher erhobenen histopathologischen und klinisch-morphologischen Befunde sowie der Patientenwünsche festgelegt. Grundsätzlich sind folgende Vorgehensweisen möglich:

- Eine BET (brusterhaltende-Therapie) umfasst eine komplette Tumorentfernung unter Erhalt ausreichender Restdrüse. Daraus kann eine kosmetisch adäquate Brust geformt werden (Tumorektomie, Segmentresektion, Quadrantenresektion). Anschließend besteht in den meisten Fällen die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung des verbliebenen Brustdrüsengewebes (Plattner, 2020),
- Eine Mastektomie bedeutet die vollständige Entfernung der Brust (mit oder ohne primäre plastische Brustrekonstruktion) wenn die BET nicht gewünscht oder nicht möglich ist (Plattner, 2020).

Jede Brustoperation beinhaltet die Evaluierung des ipsilateralen Lymphknotens, wie oben beschrieben.

Die BET mit anschließender Radiotherapie wird bezüglich des Überlebens als gleichwertig zur Mastektomie betrachtet (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2021b). Sie wird laut Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2019 bei ca. 71% der Patienten durchgeführt (IQTIG, 2020). Für brusterhaltende Operationsverfahren eignen sich besonders Tumore kleiner als 2 cm, wobei sie unter bestimmten Voraussetzungen, wie z.B. bei einem gut konturierten Tumor und bei großem Brustvolumen, auch bei größeren Tumoren angewendet werden kann. Erst nach der morphologischen Aufarbeitung des Operationspräparates, in dem ein tumorfreier Rand nachgewiesen wird, kann bestätigt werden, dass keine weitere Operation mehr nötig ist.

Eine Mastektomie kann notwendig sein, wenn der Tumor nach einer angestrebten BET nicht im Gesunden entfernt wurde (R1 Resektion). Je nach Brustvolumen und Ausmaß der R1 Resektion kann die Nachresektion nochmals brusterhaltend durchgeführt werden oder die Mastektomie indiziert sein. Eine primäre Mastektomie erfolgt bei ungünstiger

Volumenrelation zwischen Tumor und Brust, bei z.T. bei multizentrischen Karzinomen, bei Rezidiven oder bei einem inflammatorischen Mammakarzinom. Wenn bei einem Lokalrezidiv mit Zustand nach Radiatio keine Strahlenreserve mehr besteht oder wenn der Patient diese nicht wünscht, kann dies eine Entscheidung für eine Mastektomie bedeuten (Kühn, 2014).

Bei nachgewiesener BRCA (Breast Cancer) Mutation oder bei einer familiären Hochrisikosituation sollte die Entscheidung zur kontralateralen prophylaktischen Mastektomie mit dem Patienten in einem interdisziplinären Team getroffen werden (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2021b). Eine prophylaktische Mastektomie der Gegenseite zur Reduktion des kontralateralen Mammakarzinomrisikos sollte bei Nicht-Mutationsträgern bzw. bei Patienten ohne Nachweis einer familiären Hochrisikosituation laut aktueller Leitlinienempfehlungen nicht durchgeführt werden.

Es gibt unterschiedliche Verfahren der Brustentfernung, abhängig von der Art und Größe des Tumors und von der Art der geplanten Rekonstruktion (primäre oder sekundäre Rekonstruktion mit körpereigenem Gewebe oder Implantat) (Plattner, 2020).

Eine mögliche Schnittführung der subkutanen Mastektomie ist die Entfernung der Drüse über einen Schnitt in der Unterbrustfalte. Die Haut der Brust und die Mamille bleiben dabei erhalten. Eine Variante dieser Technik ist die sogenannte Skin-sparing-Mastektomie: Hierbei wird die Brustwarze entfernt, nicht aber die Brust bedeckende Haut (Plattner, 2020). Eine subkutane Mastektomie wurde laut Angaben des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen im Jahr 2019 bei ca. 6% der Patienten durchgeführt.

Eine modifizierte radikale Mastektomie (MRM) wurde 2019 bei ca. 18% der Patienten durchgeführt. Bei der MRM werden das Brustgewebe, die Mamille, die Haut sowie die oberflächlichen Schichten der Pectoralisfaszie, unter Belassung beider Pectoralismuskeln entfernt (Plattner, 2020). Diese Vorgehensweise ist indiziert, wenn die Voraussetzungen für eine BET nicht gegeben sind, wenn ein Tumoreinbruch in die Muskulatur oder die Haut vorliegt. Eine sogenannte erweiterte (radikale) Mastektomie mit Resektion an den Pectoralismuskeln und Thoraxwandteilresektion wurde nur bei 1% der Patienten durchgeführt. Alle oben genannten OP-Techniken können mit der Sentinellymphonodektomie,

der Axilladissektion oder TAD-Entfernung kombiniert werden. Je höher das Tumorstadium, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für eine Beteiligung der ipsilateralen Lymphknoten.

Zur Rekonstruktion der Brust können verschiedenen Techniken eingesetzt werden. Sofortrekonstruktionen bedingen im Vergleich zu späteren Rekonstruktionen keine schlechteren Behandlungsergebnisse und keine höheren Lokalrezidivraten (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2021b). Eine Sofortrekonstruktion kann heterolog (Expander oder Implantateinlage) oder autolog erfolgen. Hierzu stehen inzwischen auch Methoden zur Verfügung, die muskelsparend arbeiten und eine Schwächung der abdominellen Muskulatur (mit erhöhtem Hernien-Risiko) vermeiden wie DIEP (deep inferior epigastric perforator)-Lappenplastik, msTRAM (**m**uscle-sparing **T**ransverse **R**ectus **A**bdominis **M**uscle)-Lappenplastik, Latissimus-dorsi- oder TRAM (**T**ransverse **R**ectus **A**bdominis **M**uscle)-Lappenplastik (Ankel, 2020). Spätere (sekundäre) Rekonstruktionen werden erst nach Ablauf von 6 Monaten, nach Abschluss der Chemotherapie, empfohlen.

Das wichtigste Ziel der operativen Therapie des Mammakarzinoms ist die komplette Entfernung des Tumors unter Erhalt der Funktionsfähigkeit des Körperteils wie Beweglichkeit, Kraft und Schmerzfreiheit. Das kosmetische Ergebnis unter Berücksichtigung der Symmetrie zur Gegenseite, Brustgröße, Narbenführung und Anatomie der Brust spielt dabei gerade auf lange Sicht eine wichtige Rolle und sollte bei der Operationsplanung der modernen Brustchirurgie stets berücksichtigt werden.

### 1.1.3 Perioperative Begleitsymptome einer Brustkrebsoperation

Eine Brustkrebsoperation ist oftmals mit psychischem Stress und postoperativen Nebenwirkungen wie Schmerzen, Übelkeit und Müdigkeit verbunden (Gan et al., 2018; Powell et al., 2016).

Die Wartezeit zwischen Diagnose und Operation wird bei Frauen, die sich wegen primärem Brustkrebs einer Operation unterziehen mussten, als der Zeitraum mit der höchsten Ängstlichkeit beschrieben (Drageset et al., 2011). Präoperativer Stress und Angstzustände können zu hämodynamischen Veränderungen, Arrhythmien, verstärkten Schmerzen und erhöhtem Anästhesiebedarf führen (Ahmetovic-Djug et al., 2017; Ip et al., 2009; Maranets and Kain, 1999). Auch zu persistierenden Schmerzen nach einer Brustkrebsbehandlung (PPBCT), die laut einer 2014 publizierten Studie in Deutschland 34% der Brustkrebspatienten betreffen (Feiten et al., 2014), scheint es eine Verbindung zu geben. Als PPBCT werden Schmerzen in der Brust, der Achselhöhle oder im Arm bezeichnet, die mehr als drei Monate nach der letzten Operation auftreten, wenn andere Schmerzursachen ausgeschlossen wurden. Verschiedene prospektive Studien zeigen Korrelationen zwischen präoperativen psychologischen Symptomen und PPBCT auf (Bruce et al., 2014; Mejdahl et al., 2015; Miaskowski et al., 2014).

Als häufige Nebenwirkung einer Vollnarkose werden Übelkeit und Erbrechen beschrieben, auch als PONV (postoperative nausea and vomiting) bezeichnet. Die Inzidenz von PONV nach operativen Eingriffen kann bis zu 30% betragen, selbst bei leitlinienkonformer perioperativer PONV-Prophylaxe (Wesmiller et al., 2017). Neben der Art der Anästhesie gibt es auch patientenbezogene Faktoren, die das Risiko für das Auftreten von PONV erhöhen. Dazu gehören das weibliche Geschlecht, bereits erlebte PONV, Reiseübelkeit und Rauchen. Das weibliche Geschlecht gilt als der stärkste unabhängige Prädiktor, sogar stärker als PONV in der Vorgeschichte. Der Grund für die Risikoerhöhung bei Frauen ist bisher nicht geklärt, aber sie scheint während des gesamten Lebens zu bestehen, auch nach der Menopause (Apfel et al., 2012).

## 1.2 Komplementärmedizin in der chirurgischen Onkologie

### 1.2.1 Komplementärmedizin in der Onkologie

Der Begriff „Komplementärmedizin“ beschreibt therapeutische und diagnostische Verfahren, die nicht Teil der konventionellen Medizin sind, aber ergänzend dazu eingesetzt werden. Davon abzugrenzen ist die sogenannte „Alternativmedizin“. Diese umfasst den Einsatz therapeutischer und diagnostischer Verfahren, die nicht Teil der konventionellen Medizin sind, anstelle der etablierten medizinischen Behandlung.

Im Rahmen integrativ onkologischer Behandlungskonzepte werden wissenschaftlich geprüfte komplementäre Therapien in die konventionelle onkologische Therapie eingebaut und mit ihr kombiniert (Voiß et al., 2019; Witt et al., 2017). Zu den eingesetzten Verfahren zählen im Wesentlichen Akupunktur, Phytotherapie, der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln, Mind-Body-Medizin (z.B. Yoga, Entspannungsverfahren, gesundheitsfördernde Ernährung und Bewegung) und Massagen.

Menschen mit Krebserkrankungen, insbesondere Patientinnen mit Mammakarzinom, sind oft sehr interessiert an den Möglichkeiten, die komplementäre und alternative Methoden bieten (Huebner et al., 2014). So dokumentiert eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit eine durchschnittliche Nutzungsrate dieser Verfahren von 51% bei Krebspatienten (Keene et al., 2019). Vor allem jüngere, weibliche Erkrankte mit höherer Bildung, höherem Einkommen und früherer Verwendung komplementärer Verfahren scheinen diese bevorzugt zu nutzen.

Komplementäre Verfahren können sowohl während der Behandlungsphase als auch danach eingesetzt werden. Evidenzbasierte Empfehlungen zu komplementären Therapien im Bereich der Onkologie finden sich u.a. in den Behandlungsempfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, 2022), im Leitlinienprogramm Onkologie (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2021b) und der 2021 veröffentlichten AWMF S3 Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer Patienten (Leitlinienprogramm Onkologie et al., 2021a).

### 1.2.2 Komplementärmedizin in der chirurgischen Onkologie: Methoden und Wirkevidenzen

Im Bereich der onkologischen Chirurgie ist die Komplementärmedizin bisher wenig vertreten. Zu den bekanntesten Ansätzen in diesem Kontext gehören auf Entspannung und Autosuggestion basierende Verfahren sowie Akupunktur bzw. Akupressur. Eine 2018 publizierte systematische Übersichtsarbeit zum Einsatz komplementärmedizinischer Verfahren in der Chirurgie findet Hinweise für die Wirksamkeit von Akupunktur bei gastrointestinalen Beschwerden und postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Es zeigten sich auch positive Wirkungen auf Angst und Schmerzen, wobei die Datenlage zum postoperativen Schmerz weniger eindeutig war (Lederer et al., 2018). Zu Mind-Body-Medizin bei chirurgischen Patienten konnte keine Aussage getroffen werden, da bei dieser systematischen Suche keine Studien gefunden wurden, die entsprechende Verfahren untersuchten. Allerdings ist letzteres eventuell auf die eingeschränkte Auswahl der verwendeten Suchkriterien zurückzuführen.

Insbesondere präoperative Hypnose wurde in mehreren Studien zur Linderung perioperativer Begleiterscheinungen bei onkologischen Patienten untersucht. Hypnose beinhaltet die Induktion eines „hypnotischen Zustandes“ in dem der Hypnotiseur durch Suggestionen Veränderungen in Wahrnehmungen, Emotionen, Gedanken und Verhalten des Klienten auslöst (Green et al., 2005). Die klassische Hypnose verwendet meist direkte Suggestionen, moderne Formen der Hypnose häufig indirekte, eher metaphorische. Durch die Suggestionen wird ein tief entspannter Wachzustand, die sogenannte hypnotische Trance, induziert, der durch eine starke Einengung des Aufmerksamkeitsfokus charakterisiert ist (Steinaecker von, 2009).

Eine Übersichtsarbeit über 13 randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 1357 Probanden, dokumentiert Evidenz für die Wirksamkeit von Hypnose in der Therapie des Mammakarzinoms, insbesondere für die Wirksamkeit präoperativer Hypnose (Cramer et al., 2015). So fanden drei dieser Studien (n = 526) Hinweise auf die Wirksamkeit einer einmaligen Hypnose-Sitzung bei Patientinnen, die sich einer diagnostischen Mamma Biopsie unterzogen. Die Patientinnen berichteten sowohl präoperativ weniger Angst als auch postoperativ weniger Schmerzen, Angst und Fatigue. Daneben bewirkte

die Intervention auch eine Verkürzung des Zeitaufwandes für die Biopsie und damit insgesamt eine Kostenreduktion trotz des zusätzlichen Einsatzes eines Hypnotiseurs. Eine dieser Studien schloss auch Patientinnen mit diagnostiziertem Mammakarzinom ein, die im Rahmen der Studie präoperativ hypnotisiert wurden. Im Vergleich zu einem reinen Gespräch bewirkte die Hypnose eine Reduktion von Schmerz, Unwohlsein und Fatigue sowie eine signifikante Reduktion von Medikamentengebrauch und Operationszeit. Die Autoren der Übersichtsarbeit kamen dennoch zu dem Schluss, dass mehr qualitativ hochwertige Forschung nötig ist, um diese Ergebnisse zu untermauern.

Auch Entspannungsverfahren werden im klinischen Kontext eingesetzt zur Reduktion von Angst (Kim and Kim, 2018), auch präoperativer Angst (Felix et al., 2018), depressiven Verstimmungen (Jia et al., 2020), Stress (Toussaint et al., 2021) und postoperativen Schmerzen (Felix et al., 2019). Eine 2013 publizierte systematische Übersichtsarbeit zu präoperativ eingesetzten Mind-Body-Verfahren zum postoperativen Symptommanagement identifizierte 20 randomisierte klinische Studien (n= 1297) zu Entspannungstraining, Imaginationstechniken und Hypnose. Es fanden sich positive Effekte auf das psychische Wohlbefinden und auf Angst, allerdings keine Wirkung auf den postoperativen Schmerz. Bei den bestehenden Studien wird oftmals die methodische Qualität bemängelt, welche die Aussagekraft einschränkt (Nelson et al., 2013). Bei den untersuchten Patientengruppen handelte es sich nicht um onkologische Patienten.

Eine 2019 veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit, die präoperative Interventionen zur Stressreduktion im Vorfeld von Brustkrebsoperationen untersuchte, fand bei vier von sechs Studien Hinweise auf eine Reduzierung von Angstsymptomen durch Musiktherapie, Hypnose sowie ein Programm zur emotionalen Unterstützung. Ein Stressmanagementprogramm und eine videobasierte Informationsintervention zeigten keine Effekte (Evans H, 2019). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass mehr Studien zu den Einsatzmöglichkeiten und den Effekten von Entspannungsverfahren zur Reduktion präoperativer Ängste und postoperativem Schmerzen nötig seien. Auch bezüglich des Zeitpunktes und des Zeitrahmens in dem die Interventionen optimalerweise eingesetzt werden sollten, besteht laut den Autoren weiterer Forschungsbedarf.



Im Rahmen eines Entspannungstrainings werden Techniken vermittelt, die zum Auslösen einer sogenannten Relaxation Response führen sollen, einer physiologischen Antwortreaktion des Körpers auf Entspannung. Dieser Begriff wurde durch den Kardiologen Herbert Benson geprägt, der in den frühen 1970er Jahren untersuchte, wie sich Bluthochdruck durch Biofeedback und Transzendente Meditation regulieren lässt (Benson, 1997; Benson et al., 1975). Er definierte die Relaxation Response als Gegenfunktion zur Stressreaktion. Die Entspannungsreaktion geht mit einer Aktivierung des Parasympathikus und einer Dämpfung des Sympathikus einher. Physiologische Reaktionen manifestieren sich unter anderem in einer Reduktion des Muskeltonus, Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Verminderung der Reflexfähigkeit und einer Erweiterung der peripheren Gefäße. Auf der psychologischen Ebene zeigt sich die Entspannungsreaktion in einer Zunahme des Wohlbefindens und der Konzentrationsfähigkeit sowie einer Verringerung von Ängstlichkeit.

Es gibt diverse Techniken, die eine bewusste Entspannung herbeiführen können. Zu den bekanntesten gehören: Meditation (mit dem Fokus auf die Atmung oder ein Wort, einen Spruch, ein kurzes Gebet), Zwerchfellatmung, Imaginationsübungen, Progressive Muskelentspannung und Autogenes Training. Diese Methoden haben unterschiedliche Zugangswege. Bei Meditation, Autogenem Training, Visualisierungs- und Imaginationsübungen wird die Entspannungsreaktion über die Ebene der Gedanken beziehungsweise über eine Wahrnehmungslenkung ausgelöst und wirkt von dort ausgehend auf das vegetative Nervensystem und die motorische Muskulatur. Bei der Progressiven Muskelentspannung (PME) führt bewusstes An- und nachfolgendes Entspannen der Muskulatur zu einer Senkung des Muskeltonus und nachfolgend einer Regulation vegetativer Prozesse und mentaler Entspannung (Altner, 2006).

Hypnose und Entspannungsverfahren gelten als nebenwirkungsarme Therapieverfahren. Als Kontraindikationen gelten Psychosen, Epilepsie und andere Anfallsleiden und schwerwiegende psychische Störungen (Revenstorf, 2003). Solange sie nicht zu heilkundlichen Zwecken eingesetzt wird, darf in Deutschland aus gesetzlicher Sicht jede Person eine Hypnose durchführen. Für die Behandlung von Erkrankungen ist eine Heilerlaubnis notwendig (Häuser et al., 2016). Diese Beschränkungen gelten für die Anleitung von Entspannungstechniken nicht.

Neben auf Entspannung und Autosuggestion basierenden Ansätzen wird auch Akupunktur zur Linderung von Schmerzen (Liu et al., 2015; Wu et al., 2016), Angst (Au et al., 2015; He et al., 2020) und Übelkeit (Holmer Pettersson and Wengstrom, 2012) bei chirurgischen Eingriffen eingesetzt. Die Akupunktur ist ein jahrtausendaltes Behandlungsverfahren aus dem Bereich der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) (Bäcker, 2006). Bei der klassischen Akupunktur soll durch das Setzen von feinen Akupunkturnadeln an bestimmten Körperpunkten eine therapeutische Wirkung erzielt werden. Aus traditioneller Sicht, zirkuliert die Lebensenergie des Körpers, das sogenannte „Qi“, auf definierten Leitbahnen, den Meridianen, und hat einen steuernden Einfluss auf alle Körperfunktionen. Eine Störung im Energiefluss kann demzufolge Erkrankungen verursachen, die durch eine Stimulation der auf den Meridianen liegenden Akupunkturpunkte wieder behoben werden können.

Aus westlich-medizinischer und naturwissenschaftlicher Perspektive kann die Akupunktur als repetitives Reizereignis verstanden werden, das auf neuronaler, vegetativer und hormoneller Ebene schmerzhemmende und regulationsfördernde Mechanismen auslöst (Bäcker, 2006). Die Stimulation der Akupunkturpunkte kann durch das Setzen von sterilen Einmalnadeln erfolgen, durch elektrisch stimulierte Akupunkturnadeln (Elektroakupunktur), durch Laserakupunktur, sowie durch Akupressur oder durch Moxibustion (d.h. durch Wärmezufuhr an Akupunkturpunkten indem dort Kegel aus den getrockneten Blättern des Beifußes abgebrannt werden). In der Regel erfolgt eine Behandlung in mehreren Sequenzen (Bäcker, 2006). Die genauen Wirkmechanismen der Akupunktur sind bis heute noch nicht geklärt. Sie gilt allgemein als sichere Behandlung, wenn sie von gut ausgebildeten Therapeuten durchgeführt wird (He et al., 2012; He et al., 2020). Beschriebene Nebenwirkungen sind unter anderem die Ausbildung eines Hämatoms an der Einstichstelle, Entzündungen des Gewebes durch Dauerkügelchen sowie Kreislaufprobleme bis hin zur Ohnmacht. Lungenverletzungen gelten nicht als Nebenwirkung, sondern als Behandlungsfehler. Absolute Kontraindikationen für eine Akupunkturbehandlung sind nicht bekannt (Hammers, 2010). Als relative Kontraindikationen werden schwere psychische Störungen, Schwangerschaft, Herzschrittmacher (bei Elektroakupunktur), Gerinnungsstörungen und Kontaktallergien auf Nickel und Chrom angeführt.

Akupunktur, aber auch andere Therapien aus der TCM wie die Kräutertherapie, das Qi Gong, das Tai Chi Chuan, die chinesische Tui Na Massage oder die Gua Sha Schabemassage, werden zunehmend in westliche Behandlungskonzepte integriert. Die Indikationen für Akupunktur sind vielfältig und umfassen neben akuten und chronischen Schmerzzuständen unter anderem auch internistische und neurologische Krankheitsbilder (Deutsche Akupunktur Gesellschaft, 2021). Im Rahmen der Integrativen Onkologie wird Akupunktur in der begleitenden Tumorthherapie eingesetzt als prä- und postoperative Behandlung und insbesondere in der Therapie von Nebenwirkungen der Chemo-/Radiotherapie sowie bei Langzeitbeschwerden nach Abschluss der onkologischen Therapie. Ein systematischer Review über 21 Studien findet Effekte auf Übelkeit, aber nicht auf Erbrechen (Holmer Pettersson and Wengstrom, 2012). Eine 2020 publizierte Metaanalyse dokumentiert signifikante Effekte auf die Behandlung von Schmerzen bei onkologischen Patienten (He et al., 2020). Weitere randomisierte Studien belegen eine signifikante Reduktion präoperativer Angst durch Ohr- und Körperakupunktur vor chirurgischen Eingriffen bei nicht weiter spezifizierten Patientengruppen (Acar et al., 2013; Wu et al., 2011).

Speziell zu den Effekten von Akupunktur in der perioperativen Phase einer Brustkrebsbehandlung gibt es wenige Studien. Eine systematische Übersichtsarbeit dokumentiert inkonsistente Ergebnisse zu den Effekten von Akupunktur auf postoperativen Schmerz bei einer Brustkrebsoperation (Chao et al., 2009). Es gibt erste Hinweise aus verschiedenen Studien, dass sowohl Akupunktur als auch Entspannungsverfahren eine immunmodulatorische Wirkung haben (Johnston et al., 2011; Davidson et al., 2003; Fang et al., 2010; Lengacher et al., 2013). Angesichts der Tatsache, dass die Aktivität der Natürlichen Killerzellen bei Tumorkranken oft vermindert ist und durch chirurgische Behandlung, Bestrahlung, Chemotherapie noch weiter abnimmt (Kaye et al., 2014), könnte die Verbesserung der Zytotoxizität der Natürlichen Killerzellen durch immunstimulierende Maßnahmen eine wichtige Maßnahme der Immunrestauration darstellen.

### 1.3 Fragestellung

Im Einklang mit der Erkenntnis, dass die emotionale Belastung vor einer Operation einen Einfluss auf postoperative Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit und Müdigkeit hat (Montgomery et al., 2010; Pinto et al., 2012; Katz et al., 2005; Montgomery & Bovbjerg, 2004; Khan et al., 2011; Mejdahl et al., 2015), erscheint es sinnvoll nach Möglichkeiten zu suchen, diese Belastung zu reduzieren.

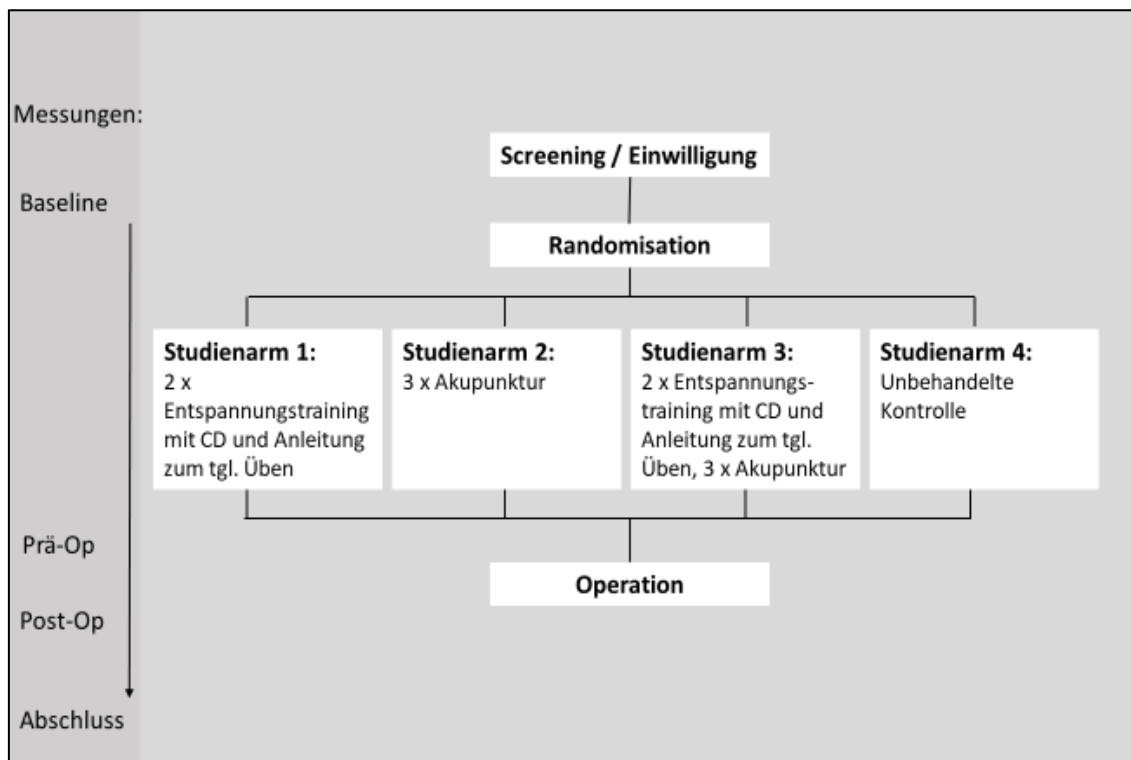
Ziel der vorliegenden Studie war es, bei einer Stichprobe von Brustkrebspatientinnen zu untersuchen, inwieweit ein präoperativ durchgeführtes Entspannungstraining oder eine präoperative Akupunktur die Stressbelastung vor einer Operation sowie die Schmerzen postoperativ reduzieren kann. Darüber hinaus sollte erfasst werden, ob eine Kombination von Entspannung und Akupunktur wirksamer ist als eines der genannten Verfahren allein. Daneben wurden weitere Parameter erhoben und explorativ ausgewertet: Emotionale Gestimmtheit, Übelkeit und Erschöpfung postoperativ sowie intraoperativer Analgetika- und Narkotikabedarf.

## 2. Methodik

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als monozentrische, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie durchgeführt. Einhundertzwanzig Patientinnen mit diagnostiziertem Mammakarzinom wurden standardisiert in vier Interventionsarme randomisiert. Die Patientinnen in Studienarm 1 erhielten insgesamt drei Akupunkturbehandlungen an definierten Punkten in den zwei Wochen vor der Operation. Die in Studienarm 2 randomisierten Probandinnen wurden zweimal sowohl theoretisch als auch praktisch in Entspannungsverfahren unterwiesen und aufgefordert täglich mindestens 15 Minuten mit Hilfe einer ausgehändigten CD zu üben. Sowohl die Methode als auch die Zeitdauer des Übens wurde in einem ebenfalls ausgehändigten Entspannungstagebuch dokumentiert. In Studienarm 3 wurden die Interventionen kombiniert und die Patientinnen erhielten Entspannungstraining (zweimal präoperativ) und Akupunktur (dreimal präoperativ).

Die Patientinnen in Studienarm 4 erhielt keine zusätzliche Intervention. Abbildung 1 veranschaulicht das Studiendesign.



**Abbildung 1:** Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe von Fragebögen durch Stationsmitarbeiter, die bezüglich der Gruppenzuordnung verblindet waren. Die Daten wurden zu vier Zeitpunkten erhoben: unmittelbar nach Einwilligung zur Teilnahme, einen Tag vor der Operation, sowie einen Tag und eine Woche postoperativ. Verblindete Auswerter führten die Analyse aller Datensätze durch. Die gesamte Nachbeobachtungszeit pro Patientin betrug 3 Wochen.

Studienzentrum war die Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin an den Evang. Kliniken Essen-Mitte. Studienplanung und -koordination sowie Datenerhebung (mit Ausnahme der Baselinemessung) erfolgten durch die Autorin.

Vor Beginn der Studie wurde das Votum der zuständigen Ethik-Kommission (Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen; Nr. 14-5578-BO) eingeholt. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (General Assembly of the World Medical Association, 2014) durchgeführt und vor Beginn der Rekrutierung im Clinical Trials Register (NCT02276404) registriert.

## 2.2 Patientinnen

### 2.2.1. Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung, die der Studie zugrunde liegt, basiert auf Studien zur präoperativen Hypnose. In diesen Studien fanden sich große Effektstärken ( $f > 0,40$ ) für die Reduktion von präoperativem Stress und postoperativem Schmerz. (Schnur et al., 2008) (Montgomery et al., 2007). Ausgehend von einer Effektstärke von  $f = 0,40$  ergab eine Varianzanalyse mit zwei Faktoren mit je zwei Kategorien (insgesamt vier Gruppen), einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 95% eine benötigte Stichprobengröße von insgesamt 84 Patientinnen. Um eventuelle Powerverluste auf Grund von Dropouts von bis zu 30% ausgleichen zu können, wurde geplant insgesamt 120 Patientinnen in die Studie einzuschließen.

### 2.2.2 Einschlusskriterien

Zum Einschluss in diese Studie mussten die Patientinnen die nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- Alter von 18-75 Jahren
- histologisch gesichertes primäres invasives Karzinom der Brust
- Indikation zu einer adjuvanten brusterhaltenden Therapie (BET) mit maximal 50% Reduktion des Gewebes
- körperliche und mentale Fähigkeit zur Teilnahme an den Entspannungsübungen
- Zeitraum bis zur geplanten Operation nicht kürzer als 2 Wochen und nicht länger als 20 Wochen
- unterschriebene Einwilligungserklärung.

### 2.2.3 Ausschlusskriterien

Eine Teilnahme an dieser Studie war nicht möglich, wenn eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt war:

- Teilnahme an anderen klinischen Studien mit verhaltensorientierten oder psychologischen Interventionen
- Teilnahme an einer Integrativ-onkologische Tagesklinik im Vorfeld
- Schwangerschaft
- Sprachbarrieren
- diagnostizierte und psychopharmakologisch behandelte psychiatrische Störung.

Eine neoadjuvante endokrine Therapie war kein Ausschlusskriterium.

## 2.3. Studienablauf

### 2.3.1. Rekrutierung

Die Studie wurde im Zeitraum von November 2014 bis Dezember 2018 durchgeführt. Die Patientinnen wurden über das zertifizierte Brustzentrum der Evang. Kliniken-Essen-Mitte rekrutiert. Um eine mögliche Selektionsverzerrung durch starke Erwartungshaltung

zu reduzieren, wurden Frauen, die für eine Operation im Brustzentrum vorgesehen waren, vom Studienarzt angesprochen.

Die Rekrutierung erfolgte im Anschluss an eine Besprechung der Ergebnisse des Tumorboards und der Planung der weiteren Therapie. Bei bestehender Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie wurden geeignete Patientinnen ausführlich schriftlich und mündlich über Zweck, Ablauf und Risiken der Studie aufgeklärt und alle offenen Fragen geklärt. Anschließend gaben die Patientinnen schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Das Vorliegen sämtlicher Einschluss- und das Nichtvorliegen sämtlicher Ausschlusskriterien wurden gemeinsam durch die Studienärzte und das Studiensekretariat des Brustzentrums sichergestellt.

### 2.3.2. Randomisierung

Die Randomisierung zu den vier Studienarmen erfolgte nach Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung und der Baseline - Datenerhebung. Die Patientendaten wurden per Fax vom Studiensekretariat an die Studienkoordinatorin übermittelt, die die Patientinnen entsprechend einer Randomisierungsliste den Interventionsgruppen zuordnete.

Es wurde eine Stratifizierung für den menopausalen Zustand durchgeführt und eine Gleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen (Verhältnis 1:1:1:1) gewährleistet.

Die Randomisierungsliste wurde von einem Biometriker, der nicht an der Patientenrekrutierung oder -beurteilung beteiligt war, mit Hilfe der Random Allocation Software für die zufällige Zuordnung erstellt (Saghaei, 2004). Die Randomisierungsliste war passwortgeschützt, und keine andere Person als der Biometriker und die Studienkoordinatorin konnten auf sie zugreifen. Das Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention beschreibt dies als eine Randomisierungsmethode mit geringem Bias-Risiko (Higgins and Green, 2011). Die Gruppenzuweisung wurde den Patientinnen telefonisch durch die Studienkoordinatorin mitgeteilt und dabei weitere Anweisungen zur Intervention und zum Studienverlauf erläutert. Am Ende der Studie überprüfte der Biometriker die Gruppenzuordnung und stellte fest, dass alle Patienten korrekt und entsprechend der Randomisierungsliste zugeordnet worden waren.



Aufgrund der Art der Eingriffe konnten die Patientinnen und die Therapeuten nicht verblindet werden, das übrige klinische Personal, einschließlich der Chirurgen und der Anästhesisten, war jedoch für die Zuweisung der Interventionsgruppe der Patientinnen verblindet.

## 2.4. Intervention

### 2.4.1. Entspannungstraining

Die Entspannungsintervention bestand aus zwei einstündigen Anleitungen zu verschiedenen Entspannungstechniken. Vorgestellt wurden den Patientinnen drei Entspannungsmethoden:

1. Die Progressive Muskelentspannung nach Edmund Jacobson, bei der durch eine bewusste An- und anschließende Entspannung einzelner Muskelpartien mit Lenkung der Aufmerksamkeit auf die damit einhergehenden Körperempfindungen der Muskeltonus gesenkt und die Körperwahrnehmung verbessert werden soll (Jacobson, 1938).
2. Der sogenannte „Body Scan“, eine Achtsamkeitstechnik bei der man angehalten wird, bewusst in den Körper hineinzuspüren. Ziel ist es, den Körper gedanklich von Kopf bis Fuß in Ruhe abzutasten und dabei alle Körperempfindungen, Sinneseindrücke, Gefühle und Gedanken wahrzunehmen und anzunehmen, ohne sie zu bewerten (Kabat-Zinn, 1982).
3. Eine Imaginationsübung, bei der die Patientinnen sich unter Anleitung der Therapeutin einen positiv besetzten Ort ihrer Wahl vorstellen sollen. Die Patientinnen werden angehalten diesen Ort in allen Details zu visualisieren verbunden mit dem Gefühl von Kraft, Ruhe und Geborgenheit (Paul et al., 2019).

Die Patientinnen erhielten zunächst eine theoretische und dann eine praktische Einführung in die Methoden sowie eine CD mit Anleitungen zu verschiedenen Entspannungstechniken (vgl. Tabelle 1). Sie erhielten Instruktionen zum selbständigen Üben und wurden gebeten, nach Möglichkeit mindestens 15 Minuten täglich eine Methode ihrer Wahl durchzuführen und in einem ausgehändigten Entspannungstagebuch sowohl die Methode als auch den Zeitraum, der geübt wurde, zu dokumentieren.

Die Entspannungsübungen wurden von Mind-Body-Medizin Therapeutinnen, die speziell in Entspannungstherapien und psychosozialer Beratung ausgebildet sind, durchgeführt. Diese dokumentierten auch die Teilnahme an den Terminen. Die Entspannungssitzungen fanden aufgrund der Rekrutierungsbedingungen meist in einem Eins-zu-Eins-Setting statt.

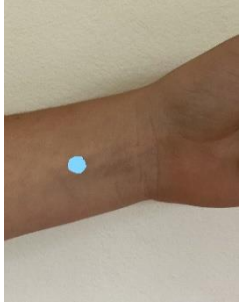
**Tabelle 1:** Inhalte der Entspannungs-CD

Inhalte	Beschreibung
Progressive Muskelentspannung	Anleitung zu bewusster An- und nachfolgender Entspannung einzelner Muskelpartien mit Lenkung der Aufmerksamkeit auf die damit einhergehenden Körperempfindungen
Vorstellungsübung – Ort der Ruhe und der Kraft	Anleitung, sich einen positiv besetzten Ort eigener Wahl vorzustellen, diesen Ort in allen Details zu visualisieren verbunden mit dem Gefühl von Kraft, Ruhe und Geborgenheit
Kleine Verschnaufpause	Naturgeräusche
Body Scan	Anleitung, den Körper gedanklich von Kopf bis Fuß in Ruhe abzutasten und alle dabei alle Körperempfindungen, Sinneseindrücke, Gefühle und Gedanken achtsam wahrzunehmen
Atementspannung	Anleitung zur achtsamen Wahrnehmung des Atems
Atemübung	Anleitung zum Erlernen der Zwerchfellatmung
Minis	Anleitung kurzer Atemübungen, die die Atmung mit Zählen oder Affirmationen verbinden

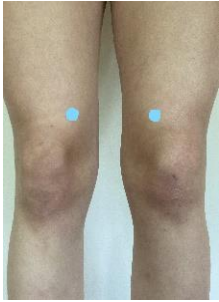

## 2.4.2 Akupunktur

Im Rahmen der Akupunkturintervention wurde eine Körperakupunktur mit definierten Punkten angewendet. Geplant waren für jede Patientin im Akupunkturstudienarm drei Behandlungen nach einem halbstandardisierten Akupunkturschema: einmal pro Woche über zwei Wochen und am Tag vor der Operation. Die Akupunkturbehandlung umfasste die Nadelung von sieben standardisierten Akupunkturpunkten, die in Tabelle 2 näher beschrieben sind: Perikard 6, Magen 36, Dickdarm 4, Milz/Pankreas 10, Dumai 20, Leber 3, Shenmen. Diese Punkte wurden nach den Kriterien der TCM ausgewählt. Weitere Punkte konnten bei Bedarf individuell gewählt werden und wurden dokumentiert. Alle Punkte wurden bilateral und gemäß der Nomenklatur vorgegebenen Tiefe gestochen. Die Nadeln wurden nach 25 Minuten entfernt. Die Akupunkteure waren Ärzte und Heilpraktiker, die mehr als 360 Stunden curricularen Unterricht in Traditioneller Chinesischer Medizin und Akupunktur absolviert haben und die Akupunktur routinemäßig in der täglichen klinischen Praxis anwenden.

**Tabelle 2:** Lokalisation und Wirkungsweise der verwendeten Akupunkturpunkte (Bildquelle: eigene Aufnahmen)

Pericard 6		
Lage	Zwischen den zwei tastbaren Sehnensträngen des Musculus palmaris longus und des Musculus flexor carpi radialis in der Mitte der Unterarminnenseite, 3 Querfinger hinter der Handgelenksfalte	
Wirkung aus Sicht der TCM	Stützt, reguliert und harmonisiert die Mitte und den Funktionskreis Herz, senkt gegenläufig nach oben schlagendes Qi ab und stillt Schmerzen	
Indikationen	Schmerzen und Koliken in Brustkorb und Oberbauch, Magenschleimhautentzündung, Reisekrankheit, Gallenblasenentzündung, Herzklopfen, Übelkeit und Erbrechen,	

<b>Magen 36</b>		
Lage	ca. 4 Fingerbreit unter der Kniescheibe, in der Vertiefung zwischen Schienbein und vorderem Schienbeinmuskel	
Wirkung aus Sicht der TCM	Kräftigung des Qi der Mitte und damit der erworbenen Konstitution sowie zur Harmonisierung der Funktionskreise	
Indikationen	Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Hypertonie, Schmerzen in Knie und Unterschenkel, zur allgemeinen Stützung des Qi der Mitte	
<b>Dickdarm 4</b>		
Lage	auf der Daumenseite des Zeigefingers, in der Höhe der Mitte des Mittelhandknochens	
Wirkung aus Sicht der TCM	leitet alle krankheitsauslösenden Faktoren aus, stützt die Wehrenergie, löst Blockaden im Leitbahn-System, mobilisiert das angeborene Qi	
Indikationen	Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Erkältung und grippale Infekte, Hals und Rachenentzündungen, Nackensteife, Gesicht neuralgien	

<b>Milz / Pankreas 10</b>		
Lage	3 Querfinger über der Kniescheibe, Innenseite, in der Muskelvertiefung	
Wirkung aus Sicht der TCM	Allergie-Punkt, verbessert Immunität, Reguliert Blut, behebt Regelstörungen	
Indikationen	Allergien, Juckreiz, Hautkrankheiten, allen Arten von Regelstörungen, Abwehrschwäche, Kniebeschwerden	
<b>Dumai 20</b>		
Lage	Mitte des Schädeldachs, Schnittpunkt einer gedachten Verbindungslinie der höchsten Punkte der Ohrmuscheln mit der Kopfmittellinie	
Wirkung aus Sicht der TCM	Stabilisiert und beruhigt den Funktionskreis Leber und senkt nach oben schlagendes Yang ab, befreit die Sinnesöffnungen und hebt die aktive Qi Energie	
Indikationen	Kopfschmerzen, Schwindel und Ohnmacht, Bluthochdruck, Schlafstörungen	

<b>Leber 3</b>	
Lage	zwischen 1. und 2. Mittelfußknochen in einer Vertiefung 
Wirkung aus Sicht der TCM	Lösen und Entspannen des Funktionskreises Leber, mildern von Blockaden in der Muskulatur und im gesamten Körper, kühlen von Hitze, Ausleiten von Winden, Verbessern der Sicht
Indikationen	Kopfschmerzen, Regelschmerzen, Regelstörungen, Schlafstörungen, Konjunktivitis (Bindehautentzündung), Allergien, Schmerzen, Anspannung, Depression
<b>He 7 Shenmen</b>	
Lage	vor dem Erbsenbein und daumenseitig der Sehne in der Handgelenksfalte 
Wirkung aus Sicht der TCM	Stützt und hält das Qi des Funktionskreis Herz, beruhigt, senkt das Yang ab und befreit die Netzbahnen im Brustbereich von Blockaden
Indikationen	Ängstlichkeit, Schlafstörungen, Schwitzen (besonders im Schlaf), Herzklopfen und Palpitationen, Schmerzen im Brustbereich, Gedächtnisschwäche, Erregtheit, Depression

Abkürzung: TCM = Traditionelle Chinesische Medizin

### 2.4.3 Kombination von Entspannungstraining und Akupunktur

In diesem Interventionsarm erhielten die Patientinnen sowohl Akupunkturbehandlungen als auch Entspannungstraining, so wie im Vorhergehenden beschrieben. Nach Möglichkeit wurden die Termine so gelegt, dass beide Therapien nacheinander erfolgen konnten. Beide Therapien wurden in einem Behandlungsraum in der Klinik für Senologie / Interdisziplinäres Brustkrebszentrum der Evang. Kliniken-Essen Mitte durchgeführt.

### 2.4.4 Kontrollgruppe

Die Patientinnen in dieser Gruppe erhielten keine zusätzliche spezifische Intervention vor der Operation.

### 2.4.5 Anästhesieverfahren

Das chirurgische und anästhesiologische Vorgehen erfolgte nach einheitlichen institutionellen Richtlinien.

Planmäßig sollten alle Patienten eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) erhalten, das heißt eine Form der Narkose, die unter ausschließlicher Verwendung intravenös injizierter Medikamente durchgeführt wird. Üblicherweise wird dabei eine Kombination eines Hypnotikums (Propofol), eines Analgetikums (Remifentanyl) und bei Bedarf eines Muskelrelaxans verwendet. Bedingt durch die sehr kurze Wirkdauer der genannten Medikamente ist die Anästhesie sehr gut steuerbar und die Erholungsphase infolge geringerer Kumulationseffekte vergleichsweise kurz (Rossaint et al., 2008). Die Narkosetiefe wurde mit einem Bispektralindex (BIS) – Monitoring (zur Bestimmung der Sedierungstiefe der Patientin) so gesteuert, dass alle Patientinnen auf einem vergleichbaren Narkosetiefenniveau waren. Als antiemetische Prophylaxe erhielten alle Patientinnen planmäßig Gransetron und Dexametason bei der Narkoseeinleitung. Im Aufwachraum wurde bei Bedarf eine postoperative Schmerzmedikation in Form des Opiats Piritramid verabreicht.

Abweichungen von diesem leitlinienbasierten Schema waren erlaubt, wenn dies medizinisch indiziert war. Alle begleitenden Therapien oder Medikamente wurden in der Krankenakte der Patientinnen dokumentiert.

## 2.5 Datenerhebungen

Patientenspezifische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Familienstand, höchster erreichter Bildungsabschluss und derzeitige Berufstätigkeit) wurden mittels eines Fragebogens erhoben, der durch das Studiensekretariat des Brustkrebszentrums ausgeteilt wurde. Daten zur Krebserkrankung wurden aus den medizinischen Unterlagen gewonnen. Angaben zu Art und Länge des chirurgischen Eingriffs sowie zum perioperativem Analgetika- und Narkotikabedarf wurden anhand der Operationsprotokolle ausgewertet. Die primären und sekundären Zielkriterien der Studie wurden mit Hilfe von Fragebögen erhoben, die während des stationären Aufenthaltes durch das Stationssekretariat ausgeteilt wurden. Der letzte Fragebogen wurde den Probandinnen eine Woche nach der Operation mit frankierten Rückumschlag postalisch zugesandt. Der Ablauf der Datenerhebung ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Als eventuelle Prozessvariable wurde bei der Baseline -Messung die Erwartungshaltung in Bezug auf das Eintreten von Nebenwirkungen und die Effektivität der Studieninterventionen hinsichtlich einer Linderung dieser Nebenwirkungen erfragt.

**Tabelle 3:** Ablauf der Datenerhebung

Meßzeitpunkt	Eignungs- unter- suchung	Datenerhebung		
		1 Tag vor OP	1 Tag nach OP	1 Woche nach OP
Soziodemographische Daten	x			
Ein- und Ausschlusskriterien	x			
Erwartungshaltung (VAS)	x			
Stress (VAS)		x	x	x
Emotionale Gestimmtheit (POMS)		x	x	x
Schmerzintensität (VAS)			x	x
Fatigue/ Erschöpfung (VAS)			x	x
Übelkeit (VAS)			x	x

Abkürzungen: VAS = Visuelle Analogskala (Höhere Werte zeigen ein höheres Stressniveau an); POMS = Profile of Mood States



Bei einer randomisierten Teilstichprobe von  $n = 12$  Patienten, gleichverteilt auf alle vier Interventionsarme, wurden vor und nach der Operation Immunparameter erhoben. Die Blutentnahme erfolgte kurz vor der Einleitung der Anästhesie und im Aufwachraum. Die explorative Auswertung des Labormaterials ist nicht Teil dieser Dissertation.

### 2.5.1 Messmethoden

Im Rahmen der Studie wurden mit Ausnahme der Blutuntersuchung bei der Teilstichprobe ausschließlich von den Patientinnen selbstständig ausgefüllte Fragebögen verwendet. Neben patientenspezifischen Daten zur Soziodemografie (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, sozioökonomischer Status) erhielten die Patientinnen einen aus standardisierten und validierten Instrumenten zusammengesetzten Fragebogen, der Haupt- und Nebenzielparameter enthielt.

#### 2.5.1.1 Hauptzielparameter

##### **Präoperativer Stress (Einen Tag präoperativ)**

Die psychische Belastung vor der Operation wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Die Patientinnen wurden aufgefordert, auf einer 10-cm-VAS mit den Endpunkten 0 cm = "kein Stress" und 10 cm = "stärkster vorstellbarer Stress" zu markieren, wie stark sie sich aktuell gestresst fühlen. VAS Skalen haben sich als reliable und valide Messmethode unter anderem für emotionale Belastung, Schmerz, Erschöpfung und Übelkeit bei Brustkrebs erwiesen (Ahles et al., 1984; Schnur et al., 2008; Thong et al., 2018).

##### **Postoperativer Schmerz (Einen Tag postoperativ)**

Der postoperative Schmerz wurde ebenfalls anhand einer 10-cm-VAS bewertet. Das VAS-Item lautete "Kreuzen Sie bitte auf den unten aufgeführten Linien an, wie stark Sie Ihre Schmerzen empfinden" und war verankert mit den Endpunkten 0 cm = "keine Schmerzen" und 10 cm = "stärkster vorstellbarer Schmerz".

### 2.5.1.2 Nebenzielparameter

#### **Postoperativer Stress (Einen Tag und eine Woche postoperativ)**

Die Stressbelastung wurde auch einen Tag und eine Woche nach der Operation mittels 10-cm-VAS gemessen.

#### **Emotionale Gestimmtheit (Prä- und postoperativ)**

Um die emotionale Belastung vor und nach der Operation noch differenzierter abzubilden, wurde die deutschsprachige Fassung des Profile of Mood States (POMS) zur Erfassung des aktuellen Stimmungszustandes eingesetzt.

Das POMS umfasst 35 Items, die vier Stimmungsdimensionen messen: Niedergeschlagenheit / Angst (14 Items), Müdigkeit (7 Items), Tatendrang (7 Items) und Missmut (7 Items) (Albani et al., 2005; Grulke et al., 2006). Der Fragebogen verwendet eine Sieben-Punkte-Skala („überhaupt nicht“ bis „sehr stark“) und bezieht sich auf Einschätzung der eigenen Stimmung innerhalb der letzten 24 Stunden. Es handelt sich um ein weit verbreitetes Instrument, das in den USA entwickelt wurde und sowohl im klinischen als auch im außerklinischen Kontext eingesetzt wird. gute Mit einem Cronbachs Alpha von 0,89 bis 0,95 wird die interne Konsistenz des Instruments als gut eingestuft. Für die Zwecke dieser Studie setzten wir den Fragebogen einen Tag vor und einen Tag nach der Operation sowie eine Woche nach der Operation ein.

#### **Postoperative Erschöpfung (Einen Tag und eine Woche postoperativ)**

Die subjektiv wahrgenommene Erschöpfung wurde mittels 10-cm-VAS erhoben. Die Skalenendpunkte waren 0 cm = "Keine Erschöpfung" und 10 cm = "stärkste vorstellbare Erschöpfung".

#### **Postoperative Übelkeit (Einen Tag und eine Woche postoperativ)**

Auch die postoperative Übelkeit wurde mittels 10-cm-VAS erfasst. Die Endpunkte lauteten bei diesem Item 0 cm = „Keine Übelkeit" und 10 cm = "stärkste vorstellbare Übelkeit".

### **Perioperativer Analgetika- und Narkotikabedarf**

Analgesie und Narkose wurden standardisiert und die Narkosetiefe mit einem BIS – Monitoring (Bispektral-Index zur Bestimmung der Sedierungstiefe der Patientinnen) so gesteuert, dass alle Patientinnen auf einem vergleichbaren Narkosetiefenniveau waren. Der perioperative Analgetika- und Narkotikabedarf wurde anhand der Anästhesieprotokolle und Krankenakten ausgewertet.

### **Postoperativer Analgetikabedarf**

Der postoperative Analgetikabedarf wurde anhand der Anästhesieprotokolle ausgewertet.

#### 2.5.1.3 Weitere erhobene Daten

### **Erwartungshaltung**

Vor der Randomisierung wurde die Erwartung der Patientinnen in Bezug auf das Auftreten postoperativer Nebenwirkungen und hinsichtlich der Effektivität der einzelnen Studieninterventionen zur Linderung möglicher Nebenwirkungen und zur Reduzierung des präoperativen Stresses mittels 10-cm-VAS erfasst. Jedes Erwartungsitem folgte dem gleichen Format. Das Erwartungsitem für das Auftreten von Nebenwirkungen lautete zum Beispiel: "Wie stark glauben Sie, dass Sie nach der Operation unter Nebenwirkungen wie Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen leiden werden? Bitte setzen Sie einen Schrägstrich durch diese Zeile (auf den aktuellen Formularen unten dargestellt), um das Entsprechende anzugeben. Die Endpunkte waren "gar nicht" und "sehr stark".

Das VAS-Format für die Erfassung von Erwartungshaltungen hat sich besonders in medizinischen Umgebungen, in denen die Belastung der Patienten und die Zeitbeschränkung ein häufiges Problem darstellen, als sehr effektiv erwiesen und wurde bereits in der Krebschirurgie verwendet (Montgomery and Bovbjerg, 2004; Montgomery et al., 2002).

### **Operationsdauer**

Da die Dauer des chirurgischen Eingriffes Einfluss auf den Analgetika- und Narkotikabedarf sowie die weiteren postoperativen Outcomes hat, wurde dieser Parameter ebenfalls

erhoben. Zur konkreteren Vergleichbarkeit der Operationszeit, wurde im Rahmen dieser Studie auf die Schnitt-Naht-Zeit (Zeitabschnitt zwischen dem Anlegen des Hautschnittes und dem Ende der letzten Hautnaht) zurückgegriffen. Vor- und nachgelagerte Prozesse wurden nicht berücksichtigt, da diverse Faktoren wie z.B. Verspätung einer Person des Operationsteams den planmäßigen Ablauf und damit die Gesamtdauer der Eingriffe beeinflussen können.

### **Immunmodulatorische Wirkungen**

Bei einer Teilstichprobe von 12 Patienten wurden vor und nach der Operation Immunparameter anhand eines Differentialblutbildes und einer Messung der Aktivität der Natürlichen Killerzellen erhoben. Dies erfolgte über eine periphere venöse Blutentnahme (6ml Heparinblut, 2,7ml EDTA-Blut), die durch einen Anästhesisten einmal kurz vor der Einleitung der Anästhesie und dann postoperativ im Aufwachraum erfolgte. Die Proben wurde unmittelbar nach letzter Entnahme per Post an ein externes Labor am Universitätsklinikum Ulm versendet und dort ausgewertet.

### **Interventionsadhärenz und zusätzliche Behandlungen**

Die Patientinnen, die im Rahmen ihrer Intervention Entspannungsverfahren üben sollten, wurden zur Kontrolle der Interventionsadhärenz angehalten, in einem vorgefertigten Tagebuch Art und Dauer der Entspannungspraxis zu dokumentieren. Alle Patientinnen wurden bei der letzten Befragung gefragt, ob sie außerhalb der Studie während der letzten drei Wochen komplementärmedizinische Therapien, wie z.B. Akupunktur und /oder Hypnose, in Anspruch genommen haben und wenn ja, welche das waren.

## 2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte mit Hilfe von Herrn Prof. Dr. Holger Cramer, dem ehemaligen Forschungsleiter der Klinik für Naturheilkunde und Integrative Medizin, Evang. Kliniken Essen-Mitte, mit dem statistischen Programmpaket SPSS® (Version 25.0, IBM Corporation, Armonk, New York). Entsprechend der Empfehlungen des CONSORT Statements wurden die Baseline-Werte rein deskriptiv ausgewertet.

Die Auswertung der Zielkriterien erfolgte auf der Basis des Intention-to-treat-Prinzips. Dazu wurden alle randomisierten Patientinnen in die Analyse eingeschlossen, unabhängig davon, ob ein vollständiger Datensatz vorlag und ob die Intervention protokollgerecht durchgeführt wurde oder unerlaubte Begleitinterventionen erfolgten. Fehlende Werte wurden mit Hilfe von Markov Chain Monte Carlo Verfahren multipel imputiert (Rubin 1987; Knorr-Held, 2000). Daraus ergaben sich insgesamt 50 vollständige Datensätze. Für intervallskalierte Messgrößen wurden arithmetischer Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD), für kategoriale Daten absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Die primären Endpunkte waren der präoperative Stress und der postoperative Schmerz (beide gemessen mit VAS). Es wurden zweifaktorielle Varianzanalysen mit den Faktoren Akupunktur (ja/nein) und Entspannung (ja/nein) und den Kovariaten Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit der entsprechenden Interventionen (linear) sowie Stratum (klassifiziert: prämenopausal, postmenopausal) durchgeführt. Haupteffekte der Interventionen und Interaktionen wurden berücksichtigt. Es wurden entsprechende 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte angegeben (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ).

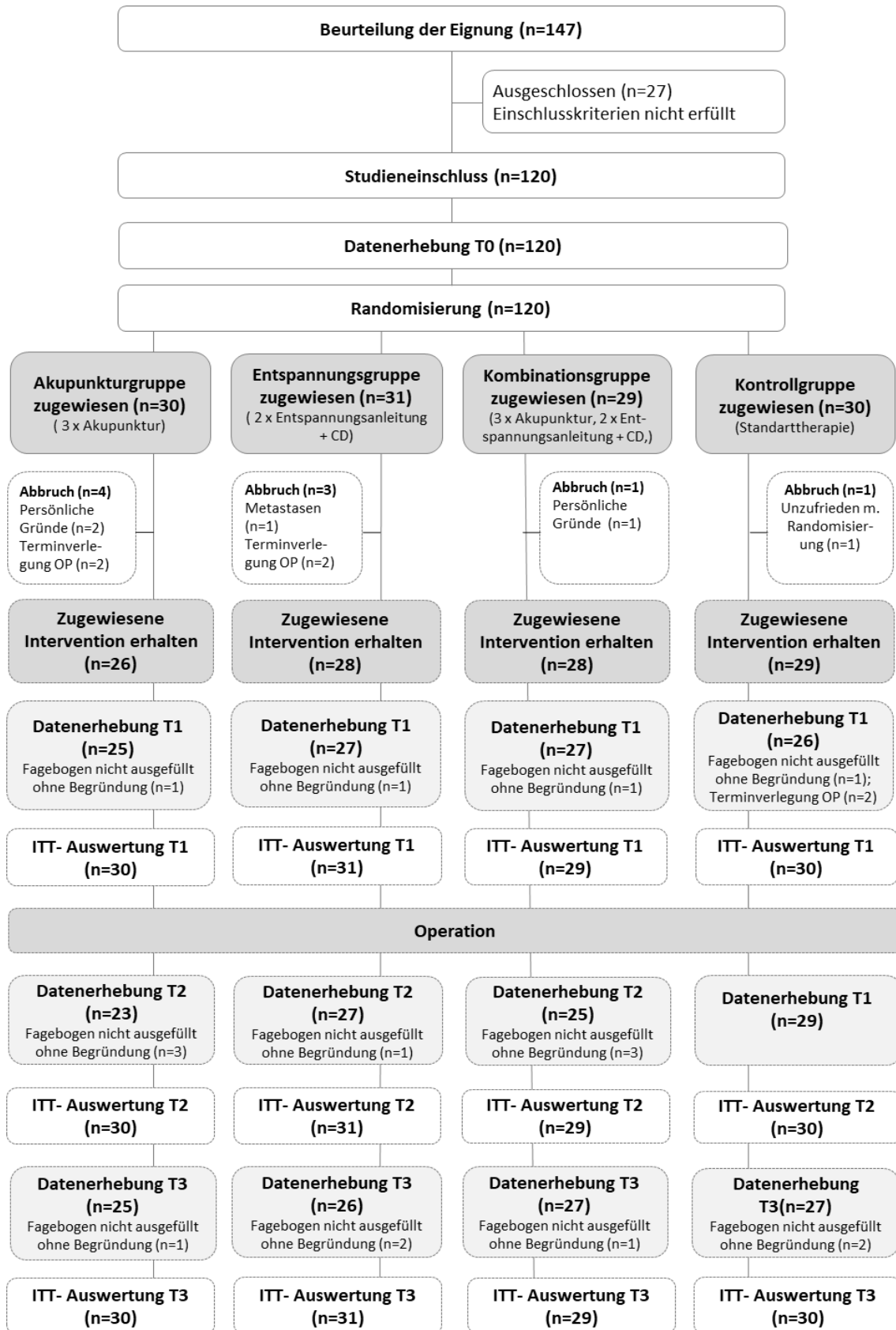
## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patientinnen

Es wurden 147 Patientinnen angesprochen, ob sie an der Studie teilnehmen wollten. Dies fand im Rahmen der Aufklärungsgespräche nach dem Tumorboard statt. Insgesamt 120 Patientinnen wurden nach Prüfung der Einschlusskriterien und schriftlicher Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen und in die vier Studienarme randomisiert. Zwei Patientinnen der Akupunkturgruppe (n=30) brachen vor Interventionsbeginn aus persönlichen Gründen (Tod eines Familienmitglieds, zu hohe Außentemperatur) die Studie ab, bei zwei weiteren wurde der Operationstermin verschoben. Drei Patientinnen der Entspannungsgruppe (n=31) brachen wegen verschobener Operationstermine und neu diagnostizierter Metastasen die Studie ab. Eine Patientin im Kombinationsstudienarm (n=29) gab persönliche Gründe für ihren Ausstieg aus der Studie an und eine der Kontrollgruppe zugewiesene Patientin (n=30) stieg aus, weil sie mit dem Ergebnis der Randomisierung unzufrieden war (siehe Abbildung 2).

Zum Messzeitpunkt einen Tag vor der Operation konnten die Daten von weiteren sechs Patientinnen nicht ausgewertet werden, da vier ohne Angabe von Gründen die Fragebögen nicht zurückgegeben hatten und bei zwei Patientinnen kurzfristig die Operation verschoben worden war. Daher wurden protokollgemäß fehlende Werte für 15 Teilnehmerinnen mehrfach imputiert.

Die Fragebögen einen Tag nach der Operation wurden von sieben Patientinnen nicht retourniert. Bei der letzten Erhebung, eine Woche postoperativ, schickten sechs Patientinnen die Fragebögen nicht zurück. Auch diese Patienten wurden protokollgemäß in die Intention-to-treat-Auswertung einbezogen und dementsprechend fehlende Werte für 16 bzw. 15 Teilnehmerinnen imputiert. In Abbildung 2 ist das CONSORT Flussdiagramm der Studie dargestellt.



**Abbildung 2:** CONSORT Flussdiagramm der Studie (T0 = Baseline, T1 = 1 Tag präoperativ, T2 = 1 Tag postoperativ; T3 = 1 Woche postoperativ)

### 3.2 Baselinedaten

Das durchschnittliche Alter der 120 in die Studie eingeschlossenen Mammakarzinompatientinnen betrug 57,9 Jahre (SD = 11,4) (vgl. Tabelle 4).

Fast alle Frauen hatten die deutsche Staatsangehörigkeit und 66,7% waren verheiratet oder lebten in einer festen Beziehung. Einen Hauptschulabschluss hatten 28,3% der Teilnehmerinnen, der Rest verfügte über einen Realschulabschluss (25,8%) oder das Abitur (43,4%). Dreißig Prozent hatten ein Studium absolviert. Der Anteil der berufstätigen Personen (Voll- oder Teilzeit) lag bei 50,8%. Die Mehrzahl der Teilnehmerinnen war postmenopausal (62,5%). Der mittlere Body-Mass-Index betrug 26,5 (SD = 5,2).

**Tabelle 4:** Soziodemographische Daten

	<b>Gesamt (n=120)</b>	<b>Interventionsgruppen</b>			
		<b>Entspan- nung (n=31)</b>	<b>Akupunk- tur (n=30)</b>	<b>Kombina- tion (n=29)</b>	<b>Kontrolle (n=30)</b>
<b>Alter (Jahre; M±SD)</b>	57,9±11,4	56,3 ±11	59,3 ±12,8	57,7±9,5	58,4±12,3
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) (M±SD)</b>	26,5 ±5,2	27,6 ±7,0	25,2 ±3,1	26,5 ±3,9	26,7±5,7
<b>Staatsangehö- rig-keit n (%)</b>					
<b>deutsch</b>	117 (97,5%)	30 (96,8%)	30 (100,0%)	27 (93,1%)	30 (100,0%)
<b>anders</b>	3 (2,5%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)
<b>Bildung n (%)</b>					
<b>Kein Schul- abschluss</b>	2 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (3,3)
<b>Haupt- schule</b>	34 (28,3%)	10 (29,0%)	10 (33,3%)	6 (20,7%)	8 (26,7%)
<b>Realschule</b>	31 (25,8%)	9 (29,0%)	6 (20,0%)	6 (20,7%)	10 (33,3%)
<b>Abitur</b>	16 (13,4%)	2 (6,5%)	4 (13,3%)	6 (20,7%)	4 (13,3%)
<b>Hochschul- studium</b>	36 (30,0%)	10 (32,3%)	9 (30,0%)	11 (37,9%)	6 (20,0%)



<b>Berufstätigkeit</b>					
<b>n (%)</b>					
<b>Nicht berufstätig**</b>	58 (48,4%)	12 (38,7%)	19 (63,3%)	14 (48,3%)	13 (43,3%)
<b>Vollzeit</b>	33 (27,5%)	9 (29,0%)	5 (16,7%)	12 (41,4%)	7 (23,3%)
<b>Teilzeit</b>	28 (23,3%)	10 (32,3%)	6 (20,0%)	3 (10,3%)	9 (30,0%)
<b>Familienstand</b>					
<b>n (%)</b>					
<b>ledig</b>	14 (11,7%)	2 (6,5%)	3 (10,0%)	6 (20,7%)	3 (10,0%)
<b>geschieden, verwitwet, getrennt le- bend</b>	25 (20,8%)	10 (32,3%)	6 (20,0%)	3 (10,3%)	6 (20,0%)
<b>verheiratet/ in Partner- schaft le- bend</b>	80 (66,7%)	19 (61,3%)	21 (70,0%)	20 (69,0%)	20 (66,7%)
<b>Kinder (M±SD)</b>	1,3±1,1	1,5±0,7	1,4±1,1	1,0±0,9	1,4±1,2
<b>Menopausen- status n (%)</b>					
<b>Prämeno- pausal</b>	45 (37,5%)	12 (38,7%)	11 (36,7%)	11 (37,9%)	11 (36,7%)
<b>Postmeno- pausal</b>	75 (62,5%)	19 (61,3%)	18 (63,3%)	18 (62,1%)	19 (63,3%)

Abkürzungen: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl Patienten, BMI = Body Mass Index

Anmerkung: Entsprechend der Empfehlungen des CONSORT Statements wurden keine p-Werte angegeben (Schulz et al., 2010);

\*\* umfasst: altersbedingt berentet oder aus gesundheitlichen Gründen, unregelmäßig beschäftigt, krankgeschrieben, Hausfrau / Hausmann, in Ausbildung

In Tabelle 5 werden die Vorerfahrungen der Patientinnen mit Akupunktur und Entspannungsverfahren dargestellt sowie erfolgte Operationen in der Vorgeschichte: 60,0% der Patientinnen wurden schon einmal mit Akupunktur behandelt (das Spektrum reichte von 53,3% in der Akupunkturgruppe bis 69,0% in der Kombinationsgruppe). Im Mittel 48,3%, der Probandinnen berichteten von Vorerfahrung mit Entspannungsverfahren (der niedrigste Wert war 40,0% in der Akupunkturgruppe, der höchste mit 51,7% in der Entspannungsgruppe). Insgesamt wiesen 88,3% mindestens eine Operation in der Vorgeschichte auf (Spannweite 83,9% - 93,3%).

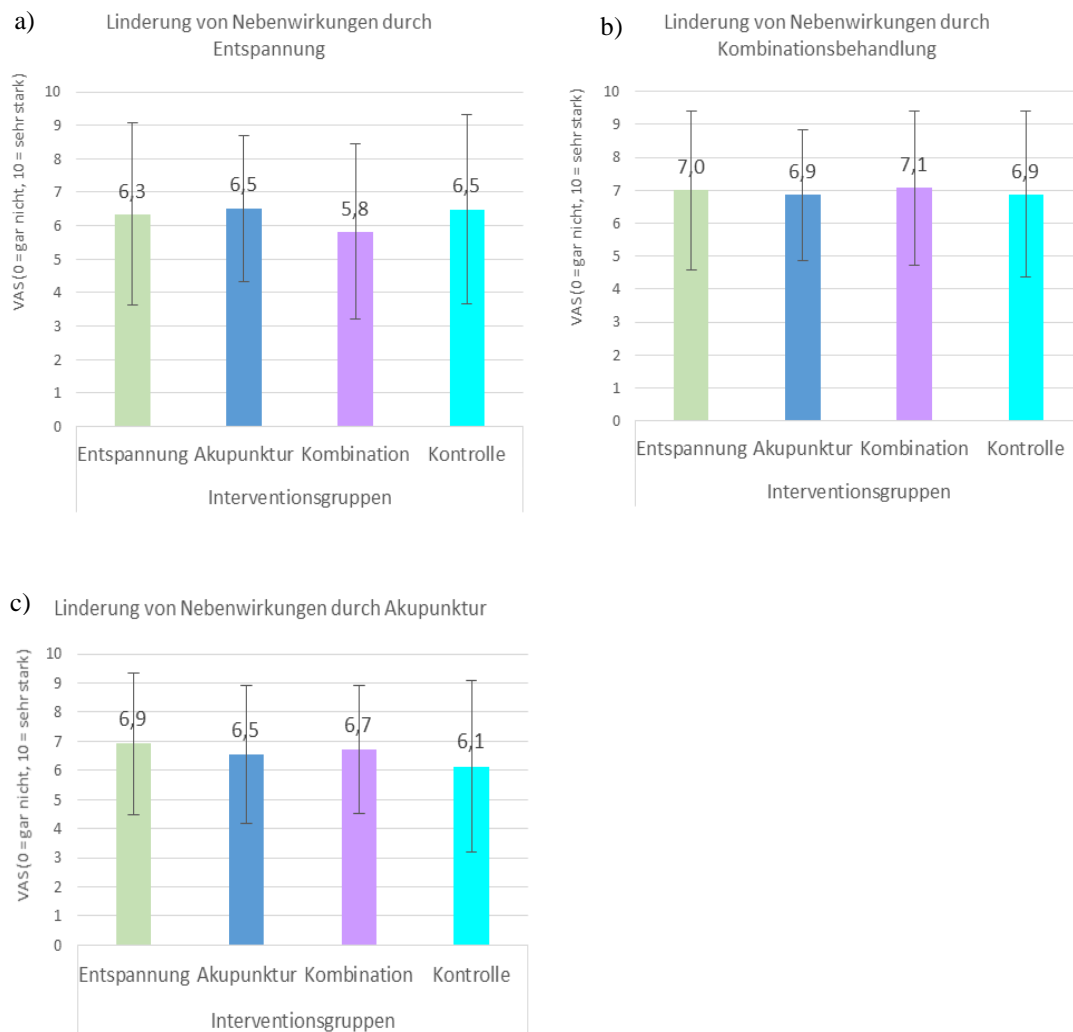
**Tabelle 5:** Vorerfahrung mit Akupunktur, Entspannung und Operation

Vorerfahrung	Gesamt (n=120)	Interventionsgruppen			
		Entspannung (n=31)	Akupunktur (n=30)	Kombination (n=29)	Kontrolle (n=30)
<b>Akupunktur</b>					
<b>n (%)</b>					
<b>ja</b>	72 (60,0%)	19 (61,3%)	16 (53,3%)	20 (69,0%)	17 (56,7%)
<b>nein</b>	47 (39,2%)	12 (38,7%)	14 (46,7%)	9 (31,0%)	12 (40%)
<b>Entspannung</b>					
<b>n (%)</b>					
<b>ja</b>	58 (48,3%)	16 (51,6%)	12 (40,0%)	15 (51,7%)	15 (50%)
<b>nein</b>	61 (50,8%)	15 (48,4%)	18 (60,0%)	14 (48,3%)	14 (46,7%)
<b>Operation</b>					
<b>n (%)</b>					
<b>ja</b>	106 (88,3%)	26 (83,9%)	26 (86,7%)	27 (93,1%)	27 (93,3%)
<b>nein</b>	13 (10,8%)	5 (16,1%)	4 (13,3%)	2 (6,9%)	2 (6,7%)

Abkürzungen: n = Anzahl Patienten

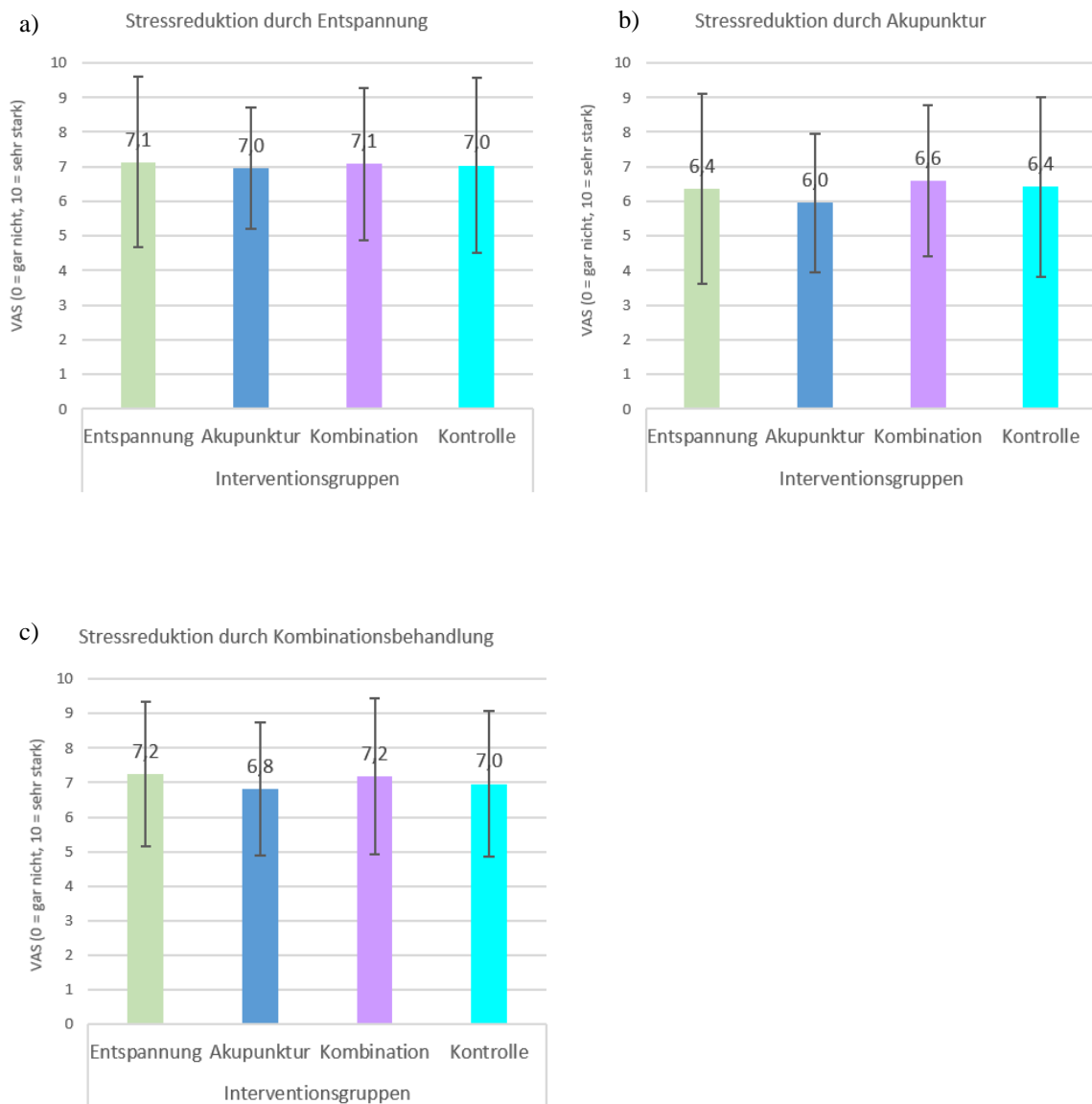
Anmerkung: Entsprechend der Empfehlungen des CONSORT Statements wurden keine p-Werte angegeben (Schulz et al., 2010)

Bezüglich der Erwartungshaltung in Bezug auf die Wirksamkeit der verschiedenen Interventionen gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Wirksamkeit der verschiedenen Studieninterventionen zur Linderung möglicher Nebenwirkungen (wie z. B. Schmerz, Übelkeit, Erbrechen) wurde von den Patientinnen mit gemittelten Werten zwischen 5,8 und 7,1 auf der 10 cm -VAS insgesamt als gut eingeschätzt, vor allem die Kombination von Entspannung und Akupunktur. Die Erwartungshaltung, dass die später der jeweiligen Patientin zugeordnete Therapie die Nebenwirkungen reduziert, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $p=0,484$ ; Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit von Entspannungstraining (a), Akupunktur (b) und einer Kombination beider Behandlungen (c) zur Reduktion von Nebenwirkungen der Operation (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 120 Patienten; VAS = Visuelle Analogskala)

Bezüglich der Wirksamkeit der Interventionen zur Minderung von Stress vor der Operation zeigte sich, dass Entspannungstraining und die Kombination von Entspannung und Akupunktur insgesamt als etwas wirksamer eingestuft wurden als nur Akupunktur. Die Erwartungshaltung, dass die später dieser Patientin zugeordneten Therapie den präoperativen Stress reduziert, unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $p=0,094$ ; Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit von Entspannungstraining (a), Akupunktur (b) und einer Kombination beider Behandlungen (c) zur Reduktion von präoperativem Stress (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 120 Patienten, VAS = visuelle Analogskala)

### 3.3 Studieninterventionen und weitere Behandlungen

#### 3.3.1 Interventionsadhärenz

Wie in Tabelle 6 dargestellt wird, erhielten fast alle Patientinnen in der Akupunkturgruppe und in der Kombinationsgruppe die drei geplanten Akupunkturbehandlungen vor der Operation. Die meisten Patientinnen, die Entspannungstraining erhalten sollten, nahmen an zwei geführten Entspannungssitzungen teil (im Mittel  $1,9 \pm 0,3$  in der Kombinationsgruppe und  $1,6 \pm 0,5$  in der Entspannungsgruppe). Von den 56 Frauen, die sich dem Entspannungstraining unterzogen, gaben 32 das ausgefüllte Tagebuchprotokoll zurück. Die Frauen praktizierten zu Hause im Mittel  $241,4 (\pm 109,3)$  Minuten Entspannung in der Kombinationsgruppe und  $234,9$  Minuten ( $\pm 111,0$ ) in der Entspannungsgruppe.

**Tabelle 6:** Interventionsadhärenz (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	<b>Akupunktur</b>	<b>Kombination</b>	<b>Entspannung</b>
<b>Häufigkeit Akupunktur (M<math>\pm</math>SD)</b>	3,0 ( $\pm 0,2$ )	2,9 ( $\pm 0,3$ )	
<b>Häufigkeit Entspannungstraining (M<math>\pm</math>SD)</b>		1,9 ( $\pm 0,3$ )	1,6 ( $\pm 0,5$ )
<b>Entspannung zu Hause, Summe in Minuten (M<math>\pm</math>SD)</b>		241,4 ( $\pm 109,3$ )	234,93 ( $\pm 111,0$ )

Abkürzungen: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl Patienten

#### 3.3.2 Operation

Insgesamt wurde bei 114 der 120 randomisierten Patientinnen ein chirurgischer Eingriff vorgenommen. Bei den Patientinnen, die nicht operiert wurden, wurde die ursprünglich geplante Operation nach der Randomisierung abgesagt (Abbildung 2).

Die Wartezeit zwischen Studieneinschluss und Operation betrug im Mittel 24,0 Tage ( $\pm 0,8$ ; Spannweite 14-43). Zwischen den Studienarmen differierte die durchschnittliche Wartezeit zwischen 23,4 Tagen in der Akupunkturgruppe und 25,2 Tagen in der Entspannungsgruppe. Bei 76,6% der eingeschlossenen Patientinnen wurde wie geplant eine BET

und bei 18,3% wurde nach Sichtung aller Befunde eine Mastektomie durchgeführt (Tabelle 7). In der Kontrollgruppe wurden mit  $n = 3$  halb so viele Mastektomien vorgenommen wie in den drei anderen Studienarmen.

**Tabelle 7:** Operation und Anästhesie

	<b>Gesamt (n=120)</b>	<b>Interventionsgruppen</b>			
		<b>Entspannung (n=31)</b>	<b>Akupunktur (n=30)</b>	<b>Kombination (n=29)</b>	<b>Kontrolle (n=30)</b>
<b>Wartezeit Studieneinschluss - OP in Tagen (M; SD, Spannweite)</b>	24,0 ( $\pm 0,8$ ; 14-43)	25,2 ( $\pm 5,9$ ; 17-43)	23,4 ( $\pm 4,5$ ; 14-35)	23,6 ( $\pm 3,7$ ; 15-32)	23,8 ( $\pm 3,9$ ; 16-31)
<b>Operation n (%)</b>					
Keine OP	6 (5,0%)	3 (9,7%)	2 (6,7%)	0 (0%)	1 (3,3%)
BET gesamt	92 (76,7%)	22 (70,9%)	21 (69,9%)	23 (79,3%)	26 (86,7%)
- mit Sentinel		20 (64,6%)	19 (63,0%)	22 (75,8%)	26 (86,7%)
- beidseitig mit Sentinel		2 (6,5%)	2 (6,7%)	1 (3,4%)	
Mastektomie gesamt	22 (18,3%)	6 (19,4%)	7 (23,1%)	6 (20,5%)	3 (10,0%)
- mit Implantat		3 (9,7%)	2 (6,7%)		2 (6,7%)
- mit Sentinel		2 (6,5%)	4 (13,3%)	2 (3,8%)	
- mit Expander				3 (10,3%)	1 (3,3%)
- beidseitig		1 (3,2%)	1 (3,3%)		
- mit Axilla-dissektion				1 (3,4%)	
<b>Operationszeit in Min. (M, SD, Spannweite)</b>	90,7 ( $\pm 48,5$ ; 20-280)	109,6 ( $\pm 56,8$ ; 40-280)	86,3 ( $\pm 46,0$ ; 25-200)	86,9 ( $\pm 46,0$ ; 20-235)	80,3 ( $\pm 41,4$ ; 25-175)
<b>Anästhesie n (%)</b>					
Gas	10 (8,3%)	3 (9,7%)	1 (3,3%)	3 (10,3%)	3 (10,0%)
TIVA	104 (86,7%)	25 (80,6%)	27 (90,0%)	26 (89,7%)	26 (86,7%)
Keine OP	6 (5,0%)	3 (9,7%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)

Abkürzungen: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl Patienten, Min = Minuten, bds = beidseitig, OP = Operation; BET = Brusterhaltende Therapie; TIVA = Totale intravenöse Anästhesie

Anmerkung: Entsprechend der Empfehlungen des CONSORT Statements wurden keine p-Werte angegeben (Schulz et al., 2010)

Die allgemeine Operationsdauer lag im Mittel bei 90,7 Minuten ( $\pm 48,5$ ). Die kürzeste Operationszeit betrug 20 Minuten, die längste 280 Minuten. Zwischen den verschiedenen Studienarmen differierte die durchschnittliche Operationszeit allerdings deutlich: So wurde mit 80,3 Minuten in der Kontrollgruppe die kürzeste Operationszeit dokumentiert und mit 109,6 Minuten in der Entspannungsgruppe die längste. Die beiden anderen Gruppen lagen bei 86,3 bzw. 86,9 Minuten.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen (86,7%) konnte wie geplant eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) - Narkose unter BIS-Monitoring durchgeführt werden. Bei einigen Patientinnen konnte aufgrund von Vorerkrankungen keine TIVA durchgeführt werden, sondern es erfolgte in 8,3% der Fälle eine Gasnarkose.

### 3.4 Hauptzielparameter

#### **Praoperativer Stress (VAS)**

Die Patientinnen, die präoperativ Entspannungstraining durchführten, hatten vor der Operation signifikant weniger Stress ( $p=0,041$ ) als diejenigen, die diese Intervention nicht erhielten (Tabelle 8). Der mittlere Unterschied zwischen den mit oder ohne Entspannungstraining behandelten Patientinnen betrug  $\Delta$  VAS -1.0 cm (95% Konfidenzintervall [KI]: -2,0; -0,0).

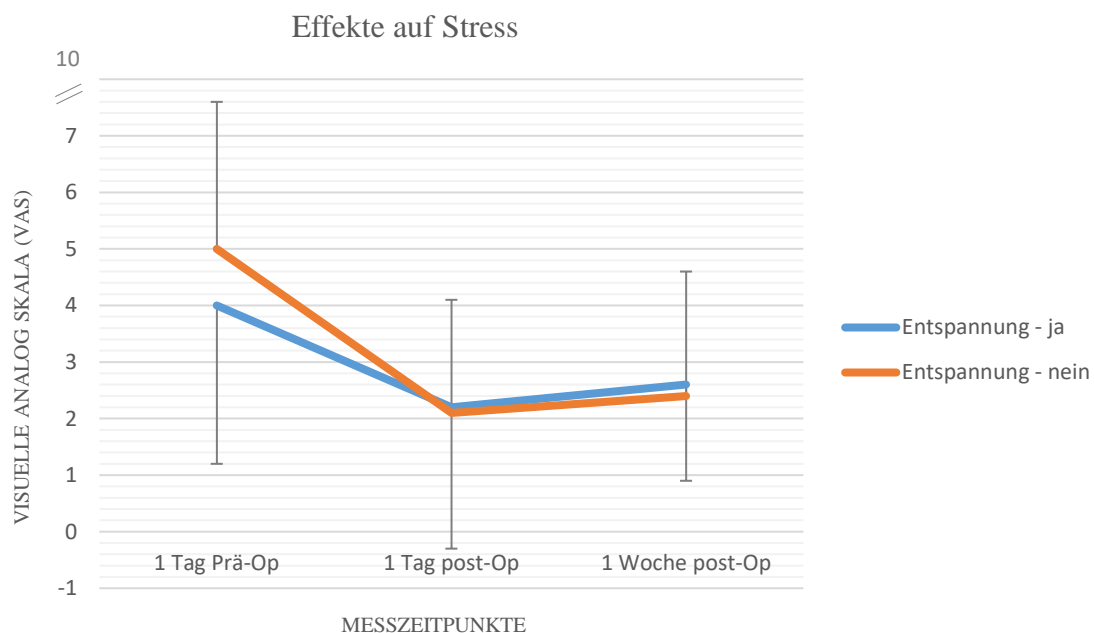
Es fand sich weder ein Haupteffekt für Akupunktur noch zeigten sich Interaktionen der Faktoren Akupunktur und Entspannung. Akupunktur war demnach weder als Einzeltherapie wirksam noch brachte die Kombination von Entspannung mit Akupunktur einen stärkeren Effekt als Entspannungstraining allein. Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Stressbelastung in Abhängigkeit vom Menopausen Status.

Die Abbildungen 5 und 6 stellen die Effekte auf den wahrgenommenen Stress für die Faktoren Akupunktur und Entspannung im zeitlichen Verlauf dar, vom Messzeitpunkt einen Tag vor der Operation über einen Tag danach bis eine Woche postoperativ.

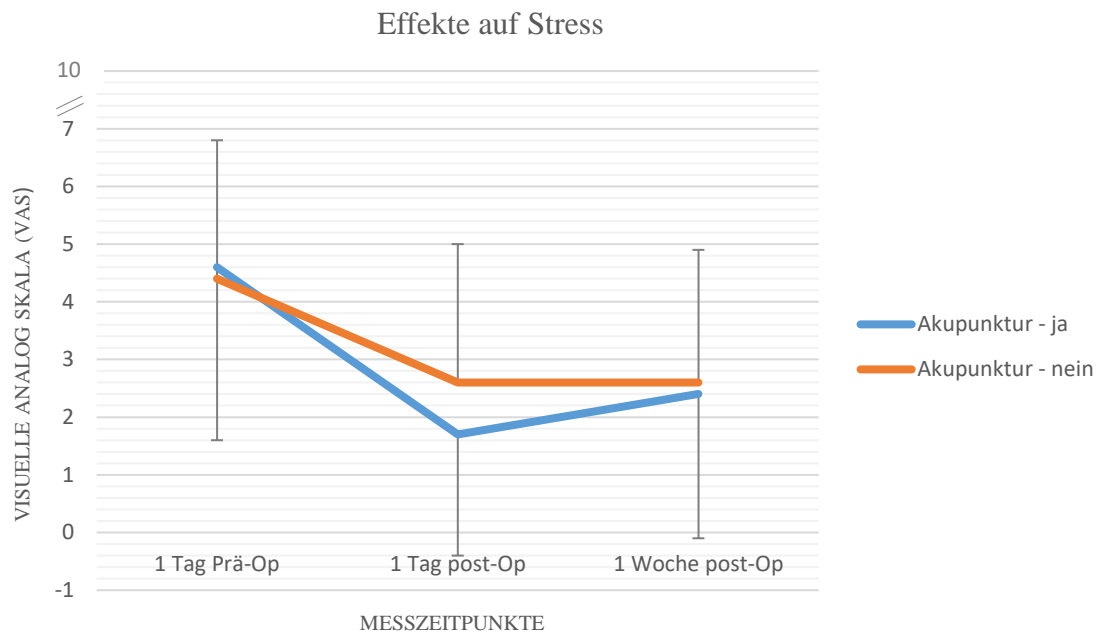
**Tabelle 8:** Stress einen Tag vor der Operation (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

T1	Entspannung				Akupunktur			
	Ja (n=60)	Nein (n=60)	Gruppen- unterschiede (95% KI)	P	Ja (n=59)	Nein (n=61)	Gruppen- unterschiede (95% KI)	P
VAS	4,0	5,0	-1,0 (-2,0; 0,0)	,041	4,6	4,4	0,2 (-0,8; 1,2)	,675
Stress	$\pm 2,8$	$\pm 2,6$			$\pm 3,0$	$\pm 2,4$		
POMS - Niederge- schlagen- heit	17,3	21,2	-3,9 (-9,8; 2,1)	,199	20,4	18,1	2,2 (-3,7; 8,1)	,468
	$\pm 13,5$	$\pm 17,1$			$\pm 18,0$	$\pm 12,6$		
POMS - Taten- drang	17,3	17,4	-0,3 (-3,2; 2,7)	,859	17,4	17,3	0,0 (-3,0; 2,9)	,985
	$\pm 8,1$	$\pm 7,3$			$\pm 7,4$	$\pm 8,0$		
POMS - Erschöp- fung	11,2	14,4	-3,8 (-7,2; 0,3)	,032	12,8	12,8	0,2 (-3,2; 3,79)	,893
	$\pm 8,1$	$\pm 9,7$			$\pm 10,1$	$\pm 8,1$		
POMS - Missmut	6,1	7,9	-2,3 (-5,4; 0,8)	,140	6,1	7,9	-1,8 (-4,9; 1,3)	,249
	$\pm 8,2$	$\pm 8,0$			$\pm 7,9$	$\pm 8,2$		

Abkürzungen: VAS = Visuelle Analogskala (Höhere Werte zeigen ein höheres Stressniveau an); POMS = Profile of Mood States (Höhere Werte bedeuten eine stärkere emotionale Belastung), KI = Konfidenzintervall

**Abbildung 5:** Effekte auf den Hauptzielparameter Stressintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen prä- und postoperativ für den Faktor Entspannung





**Abbildung 6:** Effekte auf den Hauptzielparameter Stressintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen prä- und postoperativ für den Faktor Akupunktur

### Schmerzen einen Tag postoperativ (VAS)

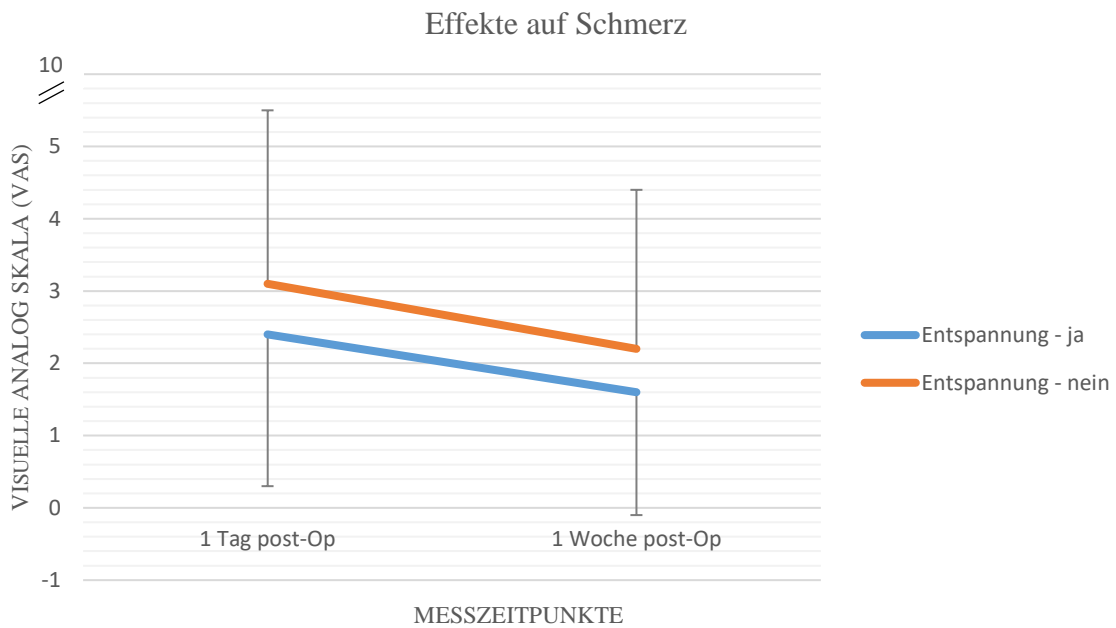
Die Patientinnen, die präoperativ Entspannungstraining durchführten, hatten einen Tag nach der Operation signifikant weniger Schmerzen ( $\Delta$  VAS -0,9 cm, 95% KI: -1,8; -0,0;  $p = 0,049$ ) als diejenigen, die diese Intervention nicht erhielten (siehe Tabelle 9). Es fand sich weder ein Haupteffekt für Akupunktur und auch hier keine Interaktionen der Faktoren Akupunktur und Entspannung.

Die Abbildungen 7 und 8 stellen die Effekte auf die Schmerzintensität für die Faktoren Akupunktur und Entspannung über die beiden postoperativen Messzeitpunkte dar.

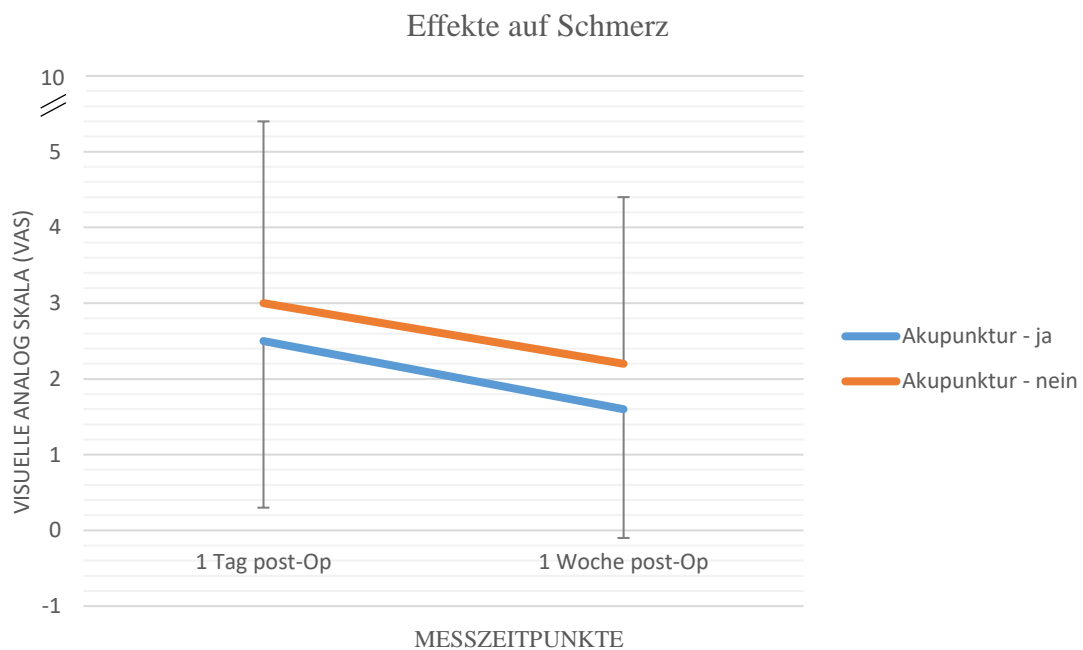
**Tabelle 9:** Stress, Schmerz, Übelkeit und Erschöpfung einen Tag nach Operation (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

T2	Entspannung				Akupunktur			
	Ja (n=60)	Nein (n=60)	Gruppen- unterschiede (95% KI)	P	Ja (n=59)	Nein (n=61)	Gruppen- unterschiede (95% KI)	P
Schmerz VAS	2,4 $\pm$ 2,1	3,1 $\pm$ 2,4	-0,9 (-1,8; 0,0)	,049	2,5 $\pm$ 2,2	3,0 $\pm$ 2,4	-0,5 (-1,4; 0,3)	,225
Stress VAS	2,2 $\pm$ 2,5	2,1 $\pm$ 2,0	0,1 (-0,8; 0,9)	,913	1,7 $\pm$ 2,1	2,6 $\pm$ 2,4	-0,8 (-1,7; 0,0)	,059
POMS - Nieder- geschla- genheit	11,5 $\pm$ 12,0	13,6 $\pm$ 16,1	-2,3 (-7,8; 3,1)	,400	11,5 $\pm$ 14,5	13,6 $\pm$ 13,9	-1,9 (-7,4; 3,5)	,489
POMS - Taten- drang	17,1 $\pm$ 12,1	17,2 $\pm$ 8,5	-0,2 (-4,2; 3,9)	,939	18,0 $\pm$ 9,5	16,3 $\pm$ 11,3	2,0 (-1,9; 6,1)	,304
POMS - Erschöp- fung	12,7 $\pm$ 8,5	12,9 $\pm$ 10,1	-0,9 (-4,4; 2,6)	,598	11,5 $\pm$ 8,5	14,0 $\pm$ 9,8	-2,2 (-5,7; 1,3)	,222
POMS - Missmut	3,0 $\pm$ 4,8	3,7 $\pm$ 5,0	-0,8 (-2,7; 1,1)	,396	2, 7 $\pm$ 4,2	3,9 $\pm$ 5,5	-1,0 (-2,8; 0,9)	,303
Übelkeit VAS	0,3 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 1,6	-0,6 (-1,1; 0,2)	,008	0,4 $\pm$ 0,8	0,7 $\pm$ 1,4	-0,2 (-0,7; 0,2)	,344
Erschöp- fung VAS	2,6 $\pm$ 2,4	3,0 $\pm$ 2,7	-0,7 (-1,7; 0,3)	,173	2,3 $\pm$ 2,4	3, 2 $\pm$ 2,7	-0,9 (-1,9; 0,1)	,075

Abkürzungen: VAS = Visuelle Analogskala (Höhere Werte zeigen ein höheres Stressniveau an); POMS = Profile of Mood States (Höhere Werte bedeuten eine stärkere emotionale Belastung), KI = Konfidenzintervall



**Abbildung 7:** Effekte auf den Hauptzielparameter Schmerzintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen einen Tag und eine Woche postoperativ für den Faktor Entspannung



**Abbildung 8:** Effekte auf den Hauptzielparameter Schmerzintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen einen Tag und eine Woche postoperativ für den Faktor Akupunktur

### 3.5 Nebenzielparameter

#### 3.5.1 Präoperative emotionale Gestimmtheit (POMS)

Die Analyse des POMS ergab, dass Patienten, die in Entspannung trainiert wurden, signifikant weniger unter Erschöpfung litten ( $p = 0,032$ ). Der mittlere Unterschied zwischen den mit oder ohne Entspannungstraining behandelten Patientinnen betrug  $\Delta$  POMS -3.8 (95% KI: -7,2; -0,3). Auf den anderen Subskalen der POMS zeigten sich keine signifikanten Effekte oder Interaktionen (Tabelle 8).

#### 3.5.2 Postoperativer Stress (1 Tag und 1 Woche post-OP)

Einen Tag und eine Woche postoperativ zeigten sich keine Effekte der Interventionen auf den wahrgenommenen Stress (Tabelle 9 und 10).

#### 3.5.3 Postoperative emotionale Gestimmtheit (1 Tag und 1 Woche post-OP)

Wie in den Tabellen 9 und 10 zu sehen ist, zeigten sich sowohl einen Tag als auch eine Woche postoperativ keine Effekte der Interventionen auf die emotionale Gestimmtheit.

#### 3.5.4 Postoperativer Schmerz (1 Woche post-OP)

Eine Woche nach dem chirurgischen Eingriff zeigten sich keine Effekte der Interventionen auf den wahrgenommenen Schmerz bei den Patientinnen (vgl. Tabelle 10).

#### 3.5.5 Postoperative Erschöpfung (1 Tag und 1 Woche post-OP)

Postoperativ zeigten sich keine Effekte der Interventionen auf die wahrgenommene Erschöpfung, weder in der VAS noch im POMS (vgl. Tabelle 9 und 10).

### 3.5.6 Postoperative Übelkeit (1 Tag und 1 Woche post-OP)

Patientinnen, die präoperativ Entspannungstraining durchführten, zeigten einen Tag nach der Operation signifikant weniger Übelkeit ( $p = 0,008$ ) als diejenigen, die diese Intervention nicht erhielten (Tabelle 9). Der mittlere Unterschied zwischen den mit oder ohne Entspannungstraining Behandelten betrug  $\Delta$  VAS -0,6 (95% KI: -1,1; 0,2).

**Tabelle 10:** Stress, Schmerz, Übelkeit und Erschöpfung eine Woche nach Operation  
(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

T3	Entspannung (n = 60)				Akupunktur (n = 59)			
	Ja (n=60)	Nein (n=60)	Gruppen- unterschiede (95% KI)	P	Ja (n=59)	Nein (n=61)	Gruppen- unterschiede (95% KI)	P
Schmerz VAS	1,6 $\pm 1,7$	2,2 $\pm 2,2$	-0,7 (-1,5; 0,7)	,073	1,6 $\pm 1,7$	2,2 $\pm 2,2$	0,6 (-1,3; 1,7)	,131
Stress VAS	2,6 $\pm 2,6$	2,4 $\pm 2,2$	0,3 (-0,7; 1,2)	,580	2,4 $\pm 2,5$	2,6 $\pm 2,3$	-0,1 (-1,0; 0,8)	,811
POMS - Niederge- schlagenheit	16,6 $\pm 15,5$	20,0 $\pm 17,2$	-2,9 (-9,1; 3,2)	,348	17,1 $\pm 16,1$	19,3 $\pm 16,6$	-2,2 (-8,4; 3,9)	,472
POMS - Tatendrang	17,7 $\pm 8,9$	18,3 $\pm 8,1$	-1,0 (-4,2; 2,4)	,570	18,8 $\pm 8,5$	17,2 $\pm 8,4$	1,6 (-1,7; 4,9)	,347
POMS – Erschöpfung	13,8 $\pm 7,8$	13,1 $\pm 9,7$	0,7 (-2,6; 4,0)	,680	13,1 $\pm 8,2$	13,8 $\pm 9,3$	-0,4 (-3,7; 2,9)	,809
POMS - Missmut	5,8 $\pm 8,4$	7,4 $\pm 8,2$	-1,8 (-4,9, 1,4)	,273	5,8 $\pm 7,8$	7,3 $\pm 8,7$	-1,5 (-4,7; 1,6)	,332
Übelkeit VAS	0,3 $\pm 0,8$	0,6 $\pm 1,3$	-0,4 (-0,8; 0,1)	,104	0,4 $\pm 0,7$	0,6 $\pm 1,4$	-0,3 (-0,7; 0,2)	,197
Erschöpfung VAS	2,7 $\pm 2,3$	3,2 $\pm 2,8$	-0,7 (-1,7; 0,3)	,151	2,9 $\pm 2,6$	3,0 $\pm 2,5$	-0,1 (-1,1; 0,9)	,869

Abkürzungen: VAS = Visuelle Analogskala (Höhere Werte zeigen ein höheres Stressniveau an); POMS = Profile of Mood States (Höhere Werte bedeuten eine stärkere emotionale Belastung), KI = Konfidenzintervall

Eine Woche nach der Operation erreichten diese Unterschiede kein Signifikanzniveau mehr. Insgesamt sind die Werte für postoperative Übelkeit sehr niedrig (Tabelle 10).

### 3.5.7 Perioperativer Analgetika- und Narkotikabedarf

In Tabelle 11 wird der Analgetika- und Narkotikabedarf der Patientinnen dargestellt, bei denen, wie geplant, eine Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt werden konnte.

Zur Einleitung der Narkose wurden im Mittel 312,0 mg ( $\pm 82,9$ ; Spannweite 200-600) des Hypnotikums Propofol verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Propofol mit dem Analgetikum Remifentanyl kombiniert. Es wurden dabei im Mittel 919,6  $\mu$ g Remifentanyl ( $\pm 593,9$ ; Spannweite 130-3250) zugeführt und 638,7 mg Propofol ( $\pm 454,5$ ; Spannweite 125-3200). Als zusätzliche Schmerzmedikation wurde im Mittel 1,9 mg ( $\pm 0,6$ ; Spannweite 1-2,5) Novalgin verabreicht.

Zur antiemetischen Prophylaxe erhielten alle Patientinnen planmäßig Granisetron und Dexametason bei der Narkoseeinleitung. Im Aufwachraum wurde bei Bedarf eine postoperative Schmerzmedikation in Form des Opiats Piritramid verabreicht. Im Mittel wurden dazu 8,9 mg Piritramid ( $\pm 3,9$ ; Spannweite 3-22,5) eingesetzt.

Wie in Tabelle 11 aufgezeigt, variierten die Mengen der verabreichten Medikamente zwischen den Interventionsgruppen. Erwartungsgemäß wurden in der Kontrollgruppe, bei der die Operationslänge am kürzesten war, auch die geringsten Medikamentendosen benötigt. Da Operationslänge und Komplexität des operativen Eingriffs unmittelbaren Einfluss auf den Schmerz- und Narkosemittelverbrauch haben, beide Faktoren in den Interventionsarmen aber trotz Randomisierung stark differieren und ein Einfluss der Interventionen auf diese Faktoren ausgeschlossen werden kann, wurde auf eine Interferenzstatische Auswertung im Hinblick auf den perioperativen Analgetika- und Narkotikabedarf verzichtet. Explorativ wurde nur der Propofolbedarf zur Einleitung der Narkose verglichen, da dieser unabhängig von der Dauer des Eingriffs ist. Hier zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede für die Faktoren Entspannung ( $p = 0,986$ ) und Akupunktur ( $p = 0,773$ ) und auch keine Interaktionseffekte ( $p = 0,251$ ).

**Tabelle 11:** Perioperativer Analgetika- und Narkotikabedarf in der Substichprobe mit TIVA Anästhesie (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Spannweite)

	<b>Gesamt</b> (n=104)	<b>Interventionsgruppen</b>			
		<b>Entspan-</b> <b>nung</b> (n=25)	<b>Akupunk-</b> <b>tur</b> (n=27)	<b>Kombination</b> (n=26)	<b>Kontrolle</b> (n=26)
Initial Propofol mg (M, SD, Spannweite)	312,0 ( $\pm$ 82,9; 200-600)	304,4 ( $\pm$ 71,8; 200-500)	300,0 ( $\pm$ 87,2; 20-600)	318,5 ( $\pm$ 99,7; 200-500)	323,5 ( $\pm$ 73,1; 200-500)
Intravenöse Anästhesie Remifentanil $\mu$ g (M, SD, Spannweite)	919,6 ( $\pm$ 593,9; 130-3250)	1055,4 ( $\pm$ 643,7; 450-3250)	926,7 ( $\pm$ 634,5; 300-2860)	936,2 ( $\pm$ 548,2; 130- 2150)	766,0 ( $\pm$ 541,0; 200-2500)
Propofol intraoperativ mg (M, SD, Spannweite)	638,7 ( $\pm$ 454,5; 125-3200)	768,6 ( $\pm$ 410,7; 290- 1900)	629,6 ( $\pm$ 459,4; 200-1950)	664,8 ( $\pm$ 570,5; 170-3200)	496,9 ( $\pm$ 325,0; 125-1350)
Zusätzliche Analgesie (Novalgin) (M, SD, Spannweite)	1,9 ( $\pm$ 0,6; 1-2,5)	2,9 ( $\pm$ 0,6; 1-2,5)	1,9 ( $\pm$ 0,6; 1-2,5)	2,1 ( $\pm$ 0,6; 1-2,5)	1,8 ( $\pm$ 0,7; 1-2,5)
Postoperative Analgesie Piritramid mg (M, SD, Spannweite)	8,8 ( $\pm$ 3,9; 3-22,5)	10,1 ( $\pm$ 4,2; 5-18)	8,2 ( $\pm$ 3,3; 5-15)	8,8 ( $\pm$ 4,9; 3-22,5)	8,0 ( $\pm$ 3,1; 5-15)

Abkürzungen: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl Patienten, Min-Max = Minimum-Maximum, mg = Milligramm

### 3.5.8 Sicherheit

Es wurden im Rahmen der vorliegenden Studie keine unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit den durchgeführten Interventionen gemeldet.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden randomisierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit eines präoperativen Entspannungstrainings, einer Akupunkturbehandlung und einer Kombination beider Therapien im Vergleich zur Standardbehandlung im Hinblick auf präoperativen psychischen Stress und postoperativen Schmerz sowie weitere Nebenwirkungen untersucht. Eine Stichprobe von 120 Patientinnen mit histologisch gesichertem primär invasivem Karzinom der Brust im Durchschnittsalter 57,9 Jahren ( $\pm 11,4$ ) wurde dementsprechend in vier Interventionsarme randomisiert. Die Interventionen erfolgten in den beiden Wochen vor der chirurgischen Entfernung des Tumorgewebes. Insgesamt wurde bei 114 der 120 randomisierten Patientinnen der geplante chirurgische Eingriff vorgenommen. Die Wartezeit zwischen Studieneinschluss und Operation betrug im Mittel 24,0 Tage ( $\pm 0,8$ ). Zwischen den Studienarmen differierte die durchschnittliche Wartezeit zwischen 23,4 Tagen in der Akupunkturgruppe und 25,2 Tagen in Entspannungsgruppe. Bei 76,6% der eingeschlossenen Patientinnen wurde eine Brusterhaltende Therapie durchgeführt und bei 18,3% erfolgte eine Mastektomie.

Es zeigte sich, dass Entspannungstraining einen signifikanten Effekt auf den wahrgenommenen Stress der Patientinnen vor der Operation hat. Es fand sich weder ein Haupteffekt für Akupunktur noch Interaktionen der Faktoren Akupunktur und Entspannungstraining. Akupunktur war demnach weder als Einzeltherapie wirksam noch brachte die Kombination von Entspannung mit Akupunktur einen stärkeren Effekt als Entspannungstraining allein. Darüber hinaus zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Stresswahrnehmung in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. Die Ausübung von Entspannungsübungen führte darüber hinaus auch dazu, dass die Patientinnen sich vor der Operation weniger erschöpft fühlten.

Postoperativ ließ sich bei den Patientinnen, die Entspannungstraining vor der Operation absolvierten, ein signifikanter Effekt auf den wahrgenommenen Schmerz am Tag nach der Operation feststellen.



Bezüglich der Nebenzielparameter ließen sich keine Effekte auf postoperativen Stress, emotionale Gestimmtheit und Müdigkeit durch die Interventionen feststellen. Nur in Bezug auf Übelkeit am Tag nach der Operation zeigte sich bei den Patientinnen, die Entspannungstraining erhielten, eine positive Wirkung, die Signifikanzniveau erreichte. Es fanden sich weder Haupteffekte für Akupunktur noch Interaktionen der Faktoren Akupunktur und Entspannung. Eine Woche nach der Operation waren auf keinem der Zielparameter signifikante Effekte zu verzeichnen.

Bezüglich der Daten zur Operationsdauer und Narkose- und Schmerzmittelverbrauch wurde von einer Interferenzstatistischen Auswertung abgesehen, da, trotz sorgfältiger Randomisierung, Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs ungleich verteilt waren. In der Kontrollgruppe wurden halb so viele Mastektomien durchgeführt, wie in den drei anderen Studienarmen. Die Operationsdauer lag im Mittel bei 90,7 Minuten ( $\pm 48,5$ ). Die kürzeste Operationszeit betrug 20 Minuten, die längste 280 Minuten. Innerhalb der verschiedenen Studienarme zeigten sich deutliche Unterschiede: So betrug die Operationszeit in der Kontrollgruppe im Mittel 80,3 Minuten und die in der Entspannungsgruppe 109,6 Minuten. Die beiden anderen Gruppen lagen bei 86,3 bzw. 86,9 Minuten. Da diese Unterschiede nur interventionsunabhängig, also zufällig entstanden sein können, wurden sie nur deskriptiv ausgewertet.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen (86,7%) konnte, wie geplant, eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) unter BIS-Monitoring durchgeführt werden. Bei 8,3% der Fälle wurde sich aufgrund von Vorerkrankungen gegen eine TIVA entschieden und eine Gasnarkose durchgeführt.

Während der gesamten Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Die Interventionsadhärenz war in allen Studienarmen gut.

## 4.2 Interpretation der Ergebnisse

### 4.2.1 Stichprobe

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug  $57,9 \pm 11,4$  Jahre (Median = 56) und liegt damit etwas unter dem mittleren Erkrankungsalter (Median) von 64 Jahren für Frauen in Nordrhein-Westfalen im Jahr 2018 laut Landeskrebsregister (Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH., 2021). Der überwiegende Teil der Patientinnen (66,7%) waren verheiratet oder lebte in einer festen Beziehung. Sie waren überwiegend gebildet: Fast 70% hatten einen Realschulabschluss oder das Abitur und 30% hatten ein Studium absolviert. Der Anteil der berufstätigen Personen (Voll- oder Teilzeit) lag bei 50,8 %. Bezüglich der soziodemographischen Daten unterscheidet sich die Studienpopulation damit nicht wesentlich von denen anderer Studien bei Patientinnen mit Mammakarzinom und ähnlicher Fragestellung (Amraoui et al., 2018; Montgomery et al., 2007).

Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) der Studienteilnehmerinnen betrug  $26,5 \pm 5,2$ . Bezugnehmend auf WHO-Standards, die als idealen BMI für die meisten Erwachsenen einen Bereich von 18,5 bis 24,9 festlegen, ist ein Großteil der Frauen damit als grenzwertig übergewichtig einzustufen (World Health Organization, 2021). Vergleichbare BMI-Werte wurden auch in anderen Studien mit Brustkrebspatientinnen dokumentiert (Benson et al., 2019); (Garssen et al., 2013).

Die Mehrzahl der Teilnehmerinnen war zum Studieneinschluss postmenopausal (62,5%). In der Randomisierung wurde für den Menopausenstatus stratifiziert, da es Hinweise aus der Literatur gibt, dass jüngere Brustkrebspatientinnen emotional stärker belastet sind als ältere (Aviado-Langer, 2014; Bidstrup et al., 2015). Dies bestätigte sich auch in der von uns untersuchten Studienpopulation.

Erfahrungen mit Akupunktur lagen 60% der Probandinnen vor und ungefähr die Hälfte gab an, in der Vergangenheit bereits Entspannungsverfahren praktiziert zu haben. Insgesamt 88,3% hatten mindestens eine Operation in der Vorgeschichte. Auch diese Werte sind vergleichbar mit den Stichproben ähnlicher Studien (Amraoui et al., 2018).

Die Wirksamkeit der verschiedenen Studieninterventionen zur Linderung möglicher Nebenwirkungen der Operation und zur Minderung von Stress vor der Operation wurde von den Studienteilnehmerinnen als relativ gut eingeschätzt. Aber weder die Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit der Interventionen noch die generelle Erwartungshaltung bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen zeigten in der vorliegenden Studie einen signifikanten Einfluss auf die Zielparameter. In anderen Studien wie z.B. in den Hypnosestudien der Forschergruppe um Guy Montgomery trugen Reaktionserwartungen im Gegensatz dazu eindeutig zu postoperativ wahrgenommener Schmerzintensität, Übelkeit und Müdigkeit bei (Montgomery et al., 2010a; Montgomery et al., 2010b). Auch eine aktuelle Metaanalyse zu den Zusammenhängen zwischen Erwartungshaltungen und Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung bestätigte moderate Effekte auf ein breites Spektrum an Nebenwirkungen (unter anderem Schmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen) (Devlin et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die untersuchte Stichprobe in Bezug auf ihre Grundcharakteristika, in etwa eine hypothetische Population von Brustkrebspatientinnen repräsentiert, die sich wegen eines Primärtumors einer Operation unterziehen.

#### 4.2.2 Interventionsadhärenz

Die meisten Patientinnen, die Entspannungstraining erhalten sollten, nahmen an zwei geführten Entspannungssitzungen teil (im Mittel  $1,9 \pm 0,3$  in der Kombinationsgruppe und  $1,6 \pm 0,5$  in der Entspannungsgruppe). Damit ist die Interventionsadhärenz als sehr gut einzustufen. Die Adhärenz bezüglich des selbständigen Übens zu Hause ist nicht verlässlich zu beurteilen. Nur 32 der 56 Frauen, die sich dem Entspannungstraining unterzogen, gaben das Tagebuchprotokoll zurück, in dem die häusliche Praxis dokumentiert wurde. Anhand der Tagebücher zeigt sich, dass in beiden Interventionsarmen fast gleich viel geübt wurde und in beiden eine große Varianz in der individuellen Übungspraxis erkennbar ist. So praktizierten die Frauen in der Kombinationsgruppe zu Hause im Durchschnitt 241,4 Minuten ( $\pm 109,3$ ) und die in der Entspannungsgruppe 93,0 Minuten ( $\pm 111,0$ ).

Auch bei der Akupunktur konnten fast immer alle drei geplanten Behandlungen durchgeführt werden (im Mittel  $3,0 \pm 0,2$  in der Akupunkturgruppe und  $2,9 \pm 0,3$  in der Kombinationsgruppe). In einzelnen Fällen waren die Patienten am Tag vor der Operation nicht zur Akupunktur verfügbar aufgrund anderer operationsassoziierter Termine.

#### 4.2.3 Sicherheit

Es wurden im Rahmen der vorliegenden Studie keine unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit durchgeführten Interventionen gemeldet. Dies deckt sich weitestgehend mit dem, was andere klinische Studien in diesem Bereich berichtet haben (Lederer et al., 2018; Liu et al., 2015).

#### 4.2.4 Entspannungstraining zur Linderung perioperativer Symptome

Die Patientinnen, die in der vorliegenden Studie präoperativ mit Entspannungstraining behandelt wurden, fühlten sich vor der Operation signifikant weniger gestresst als diejenigen, die diese Intervention nicht erhielten. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen anderer vergleichbarer Studien. So fand eine 2019 veröffentlichte systematische Übersicht zu präoperativem Entspannungstechniken im Vorfeld von Brustkrebsoperationen bei vier von sechs Studien Hinweise auf eine Reduzierung von Angstsymptomen durch Informations- und emotionale Unterstützungsprogramme, Musik und Hypnose (Evans H, 2019). Auch eine 2020 publizierte systematische Übersichtsarbeit über neun Studien mit 1126 Patienten, die die Auswirkungen perioperativer psychologischer Interventionen auf chirurgische Schmerzen und/oder Ängste bei Patienten mit geplanter abdominaler und/oder urologischer Operation untersuchte, dokumentierte positive Effekte auf Schmerzen und Angst. Zu den untersuchten Interventionen gehörten Entspannungstechniken, kognitive Verhaltenstherapien, Achtsamkeit, narrative Medizin, Hypnose und Stressbewältigungsstrategien (Villa et al., 2020).

Bei den Patientinnen, die in der vorliegenden Studie kein Entspannungstraining praktizierten, lag das Stressniveau im Mittel bei 5,0 cm auf der VAS im Vergleich zu 4,0 cm bei denen, die Entspannung praktizierten (siehe Kap. 3.4, Tab.8). Mit einem durchschnittlichen Gruppenunterschied von 1,0 cm auf der VAS (95% KI -2,0, -0;  $p = 0,041$ ),

ist dieser Effekt auf den präoperativen Stress zwar als eher klein (Cohens  $d = 0,37$ ), aber dennoch klinisch relevant einzustufen (Dworkin et al., 2008).

Auf den Subskalen des POMS ließ sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die wahrgenommene Erschöpfung am Tag vor der Operation feststellen, ebenfalls zugunsten der Patientinnen, die Entspannungstraining praktizierten. Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer niederländischen Studie, die Stressmanagementtraining vor und nach einer Brustkrebsoperation untersuchte und kurzfristige Effekte auf Erschöpfung und Depression fand (Garssen et al., 2013).

Bezüglich der Symptome am Tag nach der Operation zeigte sich, dass die Patientinnen, die Entspannungstraining praktizierten, weniger unter Schmerzen litten (siehe Kap. 3.4; Tab. 9). Die durchschnittliche Verbesserung von  $-0,9$  cm auf der VAS (95% KI:  $-1,8$ ;  $-0,0$ ; Cohens  $d = 0,40$ ;  $p = 0,049$ ), ist zwar als signifikant, aber dennoch gemäß gängiger Konventionen nicht als klinisch relevant einzustufen (Dworkin et al., 2008). Generell ist die wahrgenommene Schmerzintensität der Patientinnen postoperativ insgesamt mit Mittelwerten von  $2,4$  bis  $3,1$  cm auf der VAS eher niedrig, auch in Relation zu den Werten vergleichbarer Studienkollektive (Montgomery et al., 2007). Werte über  $4$  auf einer  $10$ -stufigen numerischen Bewertungsskala (NRS), wurden in einer Studie zu Cut-off-Werten in einer postoperativen Schmerzsituation als Behandlungsschwelle für Schmerzen mittlerer bis schwerer Intensität identifiziert (Gerbershagen et al., 2011). Das insgesamt eher niedrige Schmerzniveau der eingeschlossenen Patientinnen ist ein möglicher Grund für die geringen Gruppenunterschiede (Bodeneffekt).

Es zeigten sich keine Unterschiede im wahrgenommenen Stress und der emotionalen Gemütsstimmung, aber erwartungsgemäß war das Stressniveau insgesamt deutlich niedriger als vor der Operation. Das Gleiche zeigte sich auch eine Woche nach der Operation.

In Hinblick auf die weitere postoperative Symptomatik ließ sich nur in Bezug auf Übelkeit eine positive Wirkung darstellen, die Signifikanzniveau erreichte: Patientinnen, die Entspannungstraining erhielten, litten am Tag nach der Operation weniger unter Übelkeit als diejenigen, bei denen das nicht der Fall war. Insgesamt war die postoperative Übelkeit als Begleitsymptom im gesamten Patientenkollektiv mit gemittelten Werten zwischen  $0,3$

und 0,8 cm auf der VAS allerdings nur sehr gering ausgeprägt. Daher ist eine Interpretation der signifikanten Effekte schwierig und die Ergebnisse vermutlich nicht klinisch relevant.

Auch im Vergleich zu anderen Studienkollektiven in vergleichbarer Situation litten die Patientinnen der vorliegenden Studie deutlich weniger unter Übelkeit (Montgomery et al., 2007). Eine mögliche Erklärung könnte die eingesetzte Anästhesie sein. Die Applikation einer TIVA, bei der Propofol anstelle volatiler Anästhetika und Luft anstelle von Lachgas verwendet werden, führt zu einer relativen Reduktion des PONV-Risikos von bis zu 31% (Apfel et al., 2004; Rüsç et al., 2010).

#### 4.2.5 Akupunktur zur Linderung perioperativer Symptome

In der vorliegenden Studie führte Akupunktur als alleinige Behandlung nicht zur Verbesserung der perioperativen Symptomatik.

Bisherige Studien, die verschiedene Akupunkturtechniken zur Linderung perioperativer Symptome untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dies lässt sich zum Teil durch die Unterschiede im Studiendesign vor allem in Hinblick auf den Zeitpunkt der Akupunktur, die Anwendungshäufigkeit, die angewandte Akupunkturtechnik und die Wahl der Akupunkturpunkte erklären.

Am häufigsten untersucht wurden die Effekte von Akupunktur auf präoperative Angstzustände. So dokumentieren Au et al. mittlere Effektgrößen von Akupressur auf die unmittelbare Linderung von Angstzuständen bei nicht onkologischen Patienten vor einer Behandlung oder Operation (Au et al., 2015).

Eine 2021 veröffentlichte Übersichtsarbeit über 12 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 916 Patienten, zeigte, dass Patienten, die vor chirurgischen Eingriffen eine Akupunkturbehandlung erhalten hatten, weniger unter Ängsten litten als die Kontrollgruppe, die mit Shamakupunktur behandelt worden war (Tong et al., 2021). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Akupunkturtherapie möglicherweise die Angst bei präope-

rativen Patienten verringern kann, aber die Ergebnisse aufgrund der kleinen Stichprobengrößen und der geringen Qualität der bisherigen Evidenz weiter verifiziert werden müssen.

Eine 2016 publizierte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse untersuchte die Wirkung von Akupunktur zur postoperativen Schmerzbehandlung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Akupunktur und verwandte Techniken einen Tag nach der Operation die postoperativen Schmerzen und den Einsatz von Opioiden signifikant reduzierten (Wu et al., 2016). Die eingeschlossenen Studien bezogen sich allerdings auf nicht onkologische Patientenpopulationen und umfassten Studien, die sowohl prä- als auch postoperative Akupunktur untersuchten.

Speziell zu den Effekten der Akupunktur bei Brustkrebspatientinnen im perioperativen Setting wurden in den letzten Jahren nur wenige Studien durchgeführt und in diesen Studien wurde die Akupunktur postoperativ durchgeführt. Eine kleine randomisierte kontrollierte Pilotstudie untersuchte den Effekt zweier postoperativ durchgeführter Akupunkturbehandlungen im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen, die sich einer Mastektomie unterzogen (Quinlan-Woodward et al., 2016). Dokumentiert wurde in der Akupunkturgruppe eine statistisch signifikant größere Reduktion von Schmerzen, Übelkeit, Angst und Zunahme der Bewältigungsfähigkeit am ersten postoperativen Tag und von Schmerzen am zweiten postoperativen Tag. Allerdings müssen diese Ergebnisse aufgrund der geringen Probandenzahl ( $n = 20$ ) mit äußerster Vorsicht interpretiert werden. Eine andere, nicht randomisierte Studie bei 20 Frauen, die sich einer Mastektomie und/oder Brustrekonstruktion unterzogen, kam zu dem Ergebnis, dass postoperative Akupunktur sich signifikant positiv auf Stress, Angst und Schmerzen auswirkt (Mallory et al., 2015). Eine randomisierte kontrollierte Studie bei 42 Brustkrebspatientinnen, die sich einer Brustrekonstruktion mit autologem Gewebe unterzogen, untersuchte, ob eine Kombination von Massage und Akupunktur effektiver ist als nur Massage in Bezug auf eine Linderung von postoperativem Stress, Schmerzen, Angst, Muskelverspannungen und Müdigkeit. Die Patientinnen erhielten die Behandlungen an drei aufeinanderfolgenden Tagen nach der Operation. Es wurden keine additiven vorteilhaften Effekte bei der Zugabe von Akupunktur zur Massage für Schmerz, Angst, Entspannung, Übelkeit, Müdigkeit und Stimmung beobachtet. Die Kombination von Massage und Akupunktur war nicht

so effektiv bei der Stressreduktion wie die Massage allein, obwohl beide Gruppen eine signifikante Stressreduktion aufwiesen (Dilaveri et al., 2020).

Ein Aspekt, der im Zusammenhang mit dem vorliegendem Studiendesign relevant sein könnte, ist der Zeitpunkt der Akupunktur im Hinblick auf Symptome wie Schmerz, Übelkeit und Müdigkeit. In den meisten Studien wurde postoperativ und bei bestehenden Symptomen behandelt. In unserer Studie hingegen wurde eine prophylaktische Akupunktur durchgeführt. Es könnte sein, dass Akupunktur in dieser Form nicht wirksam ist. Zu diesem Schluss kamen auch die Autoren einer 2019 publizierten Studie. Brinkhaus et al. untersuchten an 150 neu diagnostizierten Brustkrebspatientinnen den Effekt einer zusätzlichen prophylaktischen Akupunktur über 6 Monate während der Chemotherapie auf die Lebensqualität und die Nebenwirkungen im Vergleich zur Standardbehandlung. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden. Qualitative Inhaltsanalysen zeigten allerdings, dass die Patienten der Akupunkturgruppe positive Effekte auf das psychische und physische Wohlbefinden beschrieben (Brinkhaus et al., 2019).

Auch die Autoren einer randomisierten, scheinkontrollierten Studie, die Akupunktur zur Prävention von Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN) einsetzte, fanden keine Effekte und kamen zu dem Schluss, dass zukünftige Akupunkturstudien sich auf die Behandlung und nicht auf die Prophylaxe von CIPN konzentrieren sollten (Greenlee et al., 2016).

#### 4.2.6 Akupunktur und Entspannung in Kombination zur Linderung perioperativer Symptome

Eine Kombination von Akupunkturbehandlung mit Entspannungstraining konnte in der vorliegenden Studie keine zusätzlichen Effekte zeigen. Es ließen sich weder Interaktionseffekte im Sinne einer abschwächenden noch einer verstärkenden Wechselwirkung feststellen. Referenzstudien, die die Kombination beider oben genannter Therapien untersuchten, ließen sich nicht finden. Experimentelle Studien sprechen jedoch gegen eine additive Wirkung von Akupunktur und Entspannung auf die Schmerztoleranz (Choi et al., 2011).



#### 4.2.7 Perioperativer Analgetika- und Narkotikabedarf

Mehrere Studien berichten über einen verringerten Einsatz von Analgetika und Hypnotika durch Hypnose-Interventionen im Vergleich zur üblichen Versorgung (Amraouli J et al. 2018, Montgomery 2007.) In der vorliegenden Studie lässt sich der Effekt der Interventionen auf den perioperativen Analgetika- und Narkotikabedarf nicht sicher feststellen. Da unterschiedliche Operationsverfahren durchgeführt wurden, die sich sowohl auf die Schwere als auch Länge des operativen Eingriffs ausgewirkt haben, ist eine Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen eingeschränkt und diesbezügliche Parameter wurden rein deskriptiv dargestellt. Um der Frage nachzugehen, ob sich ein Einfluss der Interventionen eventuell über den Bedarf an Narkotika bei der Narkoseeinleitung abbilden lässt, wurde dennoch die initiale Propofolgabe untersucht. Hier zeigten sich jedoch keine Effekte.

Grundsätzlich ist auch im Hinblick auf die Aussagekraft anderer Studien zu bedenken, dass der Bedarf an Schmerz- und Narkosemitteln neben den oben genannten Faktoren auch durch individuelle, patientenbezogene Faktoren wie Verstoffwechslung, BMI, Leberaktivität, regelmäßigen Konsum von Drogen, Alkohol und / oder Analgetika beeinflusst wird (Hussain et al., 2018; Mehta and Langford, 2006; Sander et al., 2006; Vaagts et al., 2003).

### 4.3 Reflektion der Methodik

#### **Studiendesign**

Das Design der Studie als randomisiert-kontrollierte Studie entspricht dem Goldstandard in der medizinischen Forschung, um valide Aussage zu erhalten und eine Kausalität zu belegen.

Bei der Auswahl der Studieninterventionen wurde bewusst auf nicht-pharmakologische, komplementärmedizinische Behandlungsverfahren fokussiert. Die Wahl von Akupunktur und Entspannung als Studieninterventionen basierte auf wissenschaftlichen Studien, die zeigten, dass beide Verfahren bereits unabhängig voneinander eingesetzt wurden, um Nebenwirkungen einer Brustkrebsoperation zu reduzieren. Beide Interventionen beinhalten

einen Therapeuten-Patientenkontakt und sind in dieser Hinsicht vergleichbar. Bei Akupunktur handelt es sich dabei um eine invasive Behandlungsmethode. Das Entspannungstraining zählt zu den non-invasiven Verfahren und kann auch unabhängig vom Therapeuten als Selbsthilfetechnik durchgeführt werden.

Von den verschiedenen Möglichkeiten eines Entspannungstrainings haben wir die gebräuchlichsten verwendet und beschlossen, den Patientinnen die Möglichkeit zu geben, ihre eigene Wahl auf der Grundlage ihrer persönlichen Vorlieben zu treffen. Die Frequenz und die Dauer des angeleiteten Entspannungstrainings wurden absichtlich höher angesetzt als bei den meisten vergleichbaren Studien, in denen Hypnose als Intervention untersucht wurde. Bei Letzteren wurde teilweise nur eine einzige 15-minütigen Hypnoseeinheit am Tag der OP durchgeführt (Amraoui et al., 2018; Montgomery et al., 2007; Montgomery et al., 2010a). Bei Studien in denen Entspannungsverfahren als alleinige Therapie untersucht wurde oder solchen, wo Entspannungsverfahren in multimodalen Interventionen integriert waren, wurde in der Regel immer mehr Vorlauf eingeplant, um die Praxis zu verfestigen, und die Probanden wurden angehalten, zusätzlich selbstständig zu üben (Evans, 2019; Garssen et al., 2013; Park et al., 2013).

Auch unsere Empfehlungen einer täglichen Praxis von 20 Minuten erscheinen nach aktuellem Wissensstand sinnvoll. Man geht davon aus, dass sich nach etwa drei Minuten einer Entspannungspraxis erste Veränderungen einstellen. Nach einer Übungsdauer von 15 bis 20 Minuten wird, insbesondere nach Forschungsarbeiten, die auf Herbert Benson und seine Kollegen zurückzuführen sind, die sogenannte „Entspannungsantwort“ ausgelöst. Benson postulierte die Entspannungsreaktion in den 1970er Jahren als Erklärungsmodell für die Wirkung von Meditation (Benson, 1997; Benson et al., 1975).

Die Auswahl der verwendeten Akupunkturpunkte erfolgte auf der Grundlage therapeutischer Expertise und Literaturempfehlungen (Grube, 2009; Lee et al., 2015). Punktauswahl und Behandlungsfrequenz könnten, im Hinblick auf das Ausbleiben von Effekten der Akupunkturintervention in der vorliegenden Studie, insofern diskutiert werden, dass noch weitere Punkte gestochen werden könnten oder die Behandlungsfrequenz höher angesetzt werden könnte.

Der Zeitpunkt der Interventionen wurde in der vorliegenden Studie vor die Operation gelegt, da einer der beiden Hauptzielparameter die präoperative Stressbelastung war. Hätte die Studie ausschließlich auf den zweiten Hauptzielparameter, Schmerz, fokussiert, hätte man bei der Akupunkturintervention auch eine intraoperative (Elektro-) Akupunktur in Betracht ziehen können. Da gerade, zu den Effekten von Akupunktur, auch im Hinblick auf die anderen Zielparameter, fast ausschließlich eine Evidenz zur Wirksamkeit bei bereits bestehender Symptomatik vorliegt, haben wir uns einen Erkenntnisgewinn im Hinblick auf die Wirkung prophylaktischer Akupunktur erhofft.

Der Zeitpunkt der Messungen, vor allem einen Tag vor und einen Tag nach der Operation kann kontrovers betrachtet werden. In vielen der bisher aufgeführten Studien wurden direkt nach den Interventionen die Effekte auf die Symptome abgefragt (Dilaveri et al., 2020). Aufgrund unserer Untersuchungshypothese erschien es uns jedoch sinnvoll, die Meßzeitpunkte möglichst nahe an den chirurgischen Eingriff zu legen.

### **Zielparameter**

Die Wahl von präoperativem Stress als Hauptzielparameter erscheint auch im Rückblick als sinnvoll, da viele Studien darauf hinweisen, dass gerade eine Krebsoperation ein sehr belastendes Ereignis für die Betroffenen bedeutet und dass erhöhter Stress die Rekonvaleszenz nach einem chirurgischen Eingriff in relevantem Maße negativ beeinflusst, (Abrishami et al., 2011; Ayyadhah Alanazi, 2014; Christian et al., 2006; Ip et al., 2009; Montgomery and Bovbjerg, 2004; Robleda et al., 2014).

Der andere Hauptzielparameter - postoperativer Schmerz – erweist sich im Nachhinein als etwas kritischer. Grundsätzlich ist akuter postoperativer Schmerz ein relevanter Zielparameter, gerade auch im Hinblick auf das Risiko anhaltender Schmerzen, die fast die Hälfte aller Frauen entwickeln, die sich einer Brustkrebsoperation unterziehen, (Wang et al., 2016). Neben Faktoren wie z.B. jüngeres Alter, Angst, Depression und vor allem der Entfernung der axillären Lymphknoten scheint auch der akute postoperative Schmerz sich diesbezüglich negativ auszuwirken (Lim et al., 2022; Wang et al., 2016).

Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die Patientinnen im Rahmen der Standardversorgung durch die postoperative Medikation so erfolgreich behandelt wurden, dass das mittlere Schmerzniveau am Tag nach der Operation bei Werten zwischen 2,4 und 3,1 cm auf der VAS lag, was einer leichten bis moderaten Schmerzintensität entspricht. Da es bei gering ausgeprägten Ausgangswerten schwieriger ist deutliche Veränderungen durch eine Intervention zu erreichen, müsste dieser Aspekt im Studienprotokoll anders berücksichtigt werden.

Postoperatives Erbrechen und Übelkeit treten unter der Form der Narkose, die wir für diese Studie gewählt haben, um die Narkosetiefe besser steuern zu können und damit den Narkosemittelbedarf besser bestimmen zu können, generell weniger auf. Das mag auch das insgesamt niedrige Niveau der diesbezüglichen Beschwerden in unserer Studie erklären.

Die Bestimmung des Analgetika- und Narkosemittelverbrauchs als sekundärem Zielparame-ter ist im Nachhinein kritisch zu betrachten. Obwohl zwei Studien zu präoperativer Hypnose eine Reduktion des Analgetika- und Hypnotikabedarfs durch die Intervention dokumentieren konnten, zeigte sich in unserer Studie, dass der Bedarf zu vielen Einflussfaktoren unterliegt, um eindeutige Rückschlüsse ziehen zu können (Amraoui et al., 2018; Montgomery et al., 2007). Zu nennen sind in diesem Zusammenhang u.a. individuelle, patientenbezogene Faktoren wie Verstoffwechslung, BMI, Leberaktivität, regelmäßiger Konsum von Drogen, Alkohol und / oder Analgetika in der Vorgeschichte sowie Unterschiede in Schwere und Länge des operativen Eingriffs, die sich trotz klarer Einschlusskriterien nicht vermeiden ließen.

### **Messinstrumente**

Bei der Gesamtstichprobe wurden, bis auf die Operationsdaten, ausschließlich selbst-be-richtete und damit keine objektiven Daten erhoben. Da es sich jedoch um subjektive Be-schwerden handelt, für die kein valider objektiver Surrogatparameter verfügbar ist, ist diese Einschränkung möglicherweise zu vernachlässigen und in Bezug auf die Schmerzerfassung ist die Selbstauskunft der Goldstandard.

Zur Messung der perioperativen Symptomatik wurden, bis auf das POMS, visuelle Analogskalen ausgewählt. Dies entspricht der gängigen Praxis in Studien dieser Art (Montgomery et al., 2007). VAS gelten als reliabel, valide und veränderungssensitiv (Jensen et al., 1986). Sie sind in der Anwendung einfach, für Patienten schnell erfassbar und haben sich als effektiv zur Messung präoperativer Stressbelastung erwiesen (Kindler et al., 2000). Ein Nachteil von VAS kann allerdings die Eindimensionalität sein. In Bezug auf das individuelle Stressempfinden bedeutet das, dass nur die Stressintensität gemessen wird. Um die emotionale Belastung differenzierter abzubilden, wurde im Rahmen dieser Studie deshalb zusätzlich das POMS eingesetzt. Obwohl das POMS als etabliertes Instrument zur Messung der aktuellen emotionalen Gestimmtheit im psychoonkologischen Bereich etabliert ist, erhielten wir von verschiedenen Patientinnen die Rückmeldung, dass sie sich mit dem Ausfüllen des Fragebogens überfordert fühlten. Die Kritik bezog sich auf die Differenziertheit und Vielzahl der Items sowie die 7-stufigen Antwortmöglichkeiten. Trotz dieser nachvollziehbaren Einwände erscheint das Messinstrument auf Grund des klar eingegrenzten Zeitraumes, auf den sich die Fragen beziehen, geeignet, um die Effekte der Interventionen auf den Stimmungszustand rund um die Operation abzubilden.

#### 4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke der vorliegenden Studie liegt in der Verwendung eines randomisierten Studiendesigns nach der Empfehlung des CONSORT-Statements. Die Randomisierung wurde von einem externen Biometriker durchgeführt und die Zuordnung erfolgte nach der ersten Datenerhebung, daher wussten weder der Untersucher noch die Patientin zur Baseline-Datenerhebung, welcher Gruppe sie später zugeordnet würden. Das verwendete Studiendesign kann unspezifische Effekte allerdings nicht völlig ausschließen, da Patientinnen und Therapeuten nicht verblindet waren und damit unbewusste und / oder non-verbale Beeinflussung der Patientinnen nicht auszuschließen waren. Um die Effekte unterschiedlicher Wirksamkeitserwartungen zu minimieren, wurden diese als Kovariate in die statistischen Analysen integriert.

Es gab nur wenige, begründete Studienabbrecher und die fehlenden Werte wurden im Sinne einer Intention-to-Treat-Analyse multipel imputiert. Bei der Datenanalyse wurde

ein zweifaktorielles Design geplant und durchgeführt. Diese Methode zeichnet sich dadurch aus, dass sie sich besonders gut eignet, um ökonomisch mehrere Therapieoptionen einzeln sowie auch deren Kombinationen zu vergleichen. Faktorielle Designs stellen zudem die einzige Möglichkeit dar, auch potenzielle synergistische Wirkungen zweier Behandlungen zu entdecken.

Als weitere Stärke erwies sich die vorgenommene Stratifizierung nach dem Menopausen Status der Patientinnen. Die Datenanalyse zeigte signifikante Unterschiede im Hauptzielparameter Stress in Abhängigkeit vom Menopausen Status.

Abweichungen vom Studienprotokoll ergaben sich aus den Realbedingungen des klinischen Alltags. So konnte die geplante Narkoseform bei einem Teil der Patienten aus medizinischen Gründen doch nicht durchgeführt werden, was eine Vergleichbarkeit der Operationsparameter deutlich erschwert. Auch die Beschränkung auf Brusterhaltende Teilresektionen als Operationsverfahren ließ sich nicht vollständig realisieren, da zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses das operative Vorgehen nicht endgültig feststand. Eine definitive Festlegung der Operationsform wird frühestens 72 Stunden vor dem geplanten Eingriff in der präoperativen radiologisch-onkologische Tumorkonferenz vorgenommen. Die unterschiedliche Schwere des chirurgischen Traumas, das mit den unterschiedlichen Operationsverfahren einhergeht, wirkt sich in Folge auf Analgetika- und Narkosemittelverbrauch aus und schränkt damit eine Vergleichbarkeit der Gruppen ein.

Möglicherweise kritisch zu werten ist, dass die detailliert im Studienprotokoll beschriebenen Interventionen gewisse Variationen in Abhängigkeit vom individuellen Behandlungsbedarf und Vorlieben zulassen im Hinblick auf die Wahl der Entspannungstechniken und zusätzlicher Akupunkturpunkte. Diese Aspekte wurden bei der Planung der Studie diskutiert und es wurde sich in Anlehnung an die Alltagbedingungen im klinischen Setting dafür entschieden, diese Spielräume zuzulassen.

## 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Komplementäre Therapieverfahren bieten ein breites Spektrum an unterstützenden Therapieoptionen im Bereich der Onkologie. Bisher sind allerdings nur wenige davon im Kontext chirurgischer Eingriffe untersucht worden. Ein 2016 publizierter Cochrane Review zu den Effekten psychologischer Vorbereitung (wozu die Autoren auch Hypnose und Entspannungstechniken zählten) auf postoperative Outcomes, stufte die aktuelle Evidenz in diesem Bereich ebenfalls als zu gering ein, um eindeutige Schlussfolgerungen über die Rolle solcher Interventionen als Vorbereitung auf die Operation zu ziehen (Powell et al., 2016). Die vorliegende Studie bringt Hinweise für die Wirksamkeit von Entspannungstraining zur Reduktion von präoperativem Stress und postoperativem Schmerz bei Brustkrebspatientinnen. Zugleich untermauert sie auch erste Erkenntnisse anderer Studien, dass der prophylaktische Einsatz von Akupunktur im perioperativen Symptommanagement wenig erfolgversprechend erscheint.

Die vorliegenden Studienergebnisse können einen Beitrag leisten bei der Entwicklung und Optimierung von Konzepten zur Prähabilitation, das heißt von Maßnahmen zur möglichst weitgehenden Optimierung der Körperfunktionen vor einer Operation. Bekannt im Kontext der orthopädischen Chirurgie, gewinnen diese Konzepte auch als Teil eines Krebsversorgungskontinuums zunehmend an Bedeutung (Scheede-Bergdahl et al. 2019). Inhaltlich umfassen die Programme neben einer intensiven und umfassenden Aufklärung über die bevorstehende Operation und deren Folgen vor allem Atemtherapie und spezifisches körperliches Training zum Aufbau von Kraft, Beweglichkeit und Ausdauer. Entspannungstraining ist bisher nicht inkludiert. In Anbetracht der nachgewiesenen negativen Effekte von Stress auf die Genesung nach einer Operation erscheint es sinnvoll die Konzepte diesbezüglich zu erweitern.

Zukünftige klinische Studien sollten auf den optimalen Zeitpunkt, an dem man Entspannungsverfahren einsetzt, fokussieren und eventuell auch auf Wirkungsunterschiede der unterschiedlichen Entspannungsverfahren sowie auf den Zeitraum und die Intensität des Trainings, die nötig sind, um klinisch relevante Effekte zu erzielen. Auch ist es sinnvoll, die Übertragbarkeit auf andere Krebsentitäten zu untersuchen. Darüber hinaus erscheint

es lohnenswert, erste Hinweise anderer Studien auf immunologische Effekte und Wirkmechanismen, die durch die Stressreduktion im Vorfeld von chirurgischen Eingriffen bei Tumorpatienten entstehen könnten, aufzugreifen und in methodisch hochwertigen Studien weiter zu untersuchen.



## 5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität präoperativ durchgeführter Akupunktur und Entspannung im Hinblick auf eine Verbesserung perioperativer Symptome bei Brustkrebspatientinnen zu untersuchen. Dazu wurden 120 Frauen mit histologisch gesichertem primär invasivem Mammakarzinom (Durchschnittsalter  $57,9 \pm 11,4$  Jahre) randomisiert vier Studienarmen zugeordnet: 1. Entspannungstraining, 2. Akupunktur, 3. einer Kombination beider Verfahren 4. Standardtherapie. Die Interventionen fanden in den zwei Wochen vor der Operation statt. Primäre Zielparameter waren präoperativer Stress und postoperativer Schmerz, beide erfasst mittels Visueller Analogskala (VAS). Nebenzielparameter waren emotionale Gestimmtheit prä- und postoperativ, erfasst mit Hilfe des Profile of Mood States (POMS), postoperative Übelkeit (VAS) und Erschöpfung (VAS), sowie intraoperativer Analgetika- und Narkotikabedarf (Narkoseprotokoll). Die Probandinnen wurden zu vier Zeitpunkten untersucht: zu Beginn der Studie, einen Tag vor sowie einen Tag und eine Woche nach der Operation. Als Design wurde eine  $2 \times 2$ -faktorielle Studienanlage (zweifache Kreuzklassifikation) gewählt. Insgesamt wurde bei 114 Patientinnen ein chirurgischer Eingriff vorgenommen (76,6% Brusterhaltende Therapie, 18,3% Mastektomie). Entspannungstraining hatte einen signifikanten Effekt auf präoperativen Stress ( $p = 0,041$ ) und postoperativen Schmerz ( $p = 0,049$ ). Der mittlere Unterschied zwischen den mit oder ohne Entspannungstraining behandelten Patientinnen betrug beim Stress  $\Delta VAS -1,0$  cm (95% Konfidenzintervall (KI): -2,0; -0,0) und beim Schmerz ( $\Delta VAS -0,9$  cm, 95% KI: -1,8; -0,0). Es fanden sich weder ein Haupteffekte für Akupunktur noch Interaktionen der Faktoren Akupunktur und Entspannungstraining. Akupunktur war demnach weder als Einzeltherapie wirksam noch brachte die Kombination von Entspannung mit Akupunktur einen zusätzlichen Effekt. Darüber hinaus zeigten sich signifikante Unterschiede im Stress in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. Die Ausübung von Entspannungsübungen führte zu einer geringeren präoperativen Erschöpfung ( $\Delta POMS -3,8$ ; 95% KI: -7,2; -0,3;  $p = 0,032$ ). Am Tag nach der Operation ließ sich nur in Bezug auf Übelkeit eine Wirkung darstellen, die Signifikanzniveau erreichte und dies auch durch Entspannungstraining ( $\Delta VAS -0,6$ ; 95% KI: -1,1; 0,2;  $p = 0,008$ ). Eine Woche nach der Operation waren auf keinem der Zielparameter signifikante Effekte zu verzeichnen. Während der gesamten Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf.

**Summary**

The aim of the present study was to investigate the effectiveness of preoperative acupuncture and relaxation in improving perioperative symptoms in breast cancer patients. For this purpose, 120 patients with histologically confirmed primary invasive breast cancer (average age  $57.9 \pm 11.4$  years) were randomly assigned to four study arms: 1. relaxation training, 2. acupuncture, 3. combination of both procedures and 4. usual care. The interventions took place in the two weeks before surgery. Primary outcome measures were preoperative psychological distress and postoperative pain, both assessed by visual analogue scales (VAS). Secondary outcomes included mood states pre- and postoperatively, assessed by the Profile of Mood States (POMS), postoperative nausea (VAS) and fatigue (VAS), as well as intraoperative analgesic and narcotic requirements (anesthesia protocol). The subjects were examined at four times: baseline, one day before surgery, and one day and one week after surgery. The design chosen was a 2 x 2 factorial study design (two-fold cross-classification). A total of 114 patients underwent surgery (76.6% breast conserving therapy, 18.3% mastectomy). Relaxation training had a significant effect on preoperative distress ( $p=0.041$ ) and postoperative pain ( $p=0.049$ ). The mean difference between patients treated with or without relaxation training was  $\Delta$  VAS -1.0 cm (95% confidence interval: -2.0; -0.0) for distress and  $\Delta$  VAS -0.9 cm (95% confidence interval: -2.0; -0.0) for pain. Neither a main effect for acupuncture nor interactions of the factors acupuncture and relaxation training were found. Accordingly, acupuncture was not effective as a single therapy, nor did the combination of relaxation and acupuncture produce a stronger effect than relaxation training alone. In addition, there were significant differences in perceived distress as a function of menopausal status. Furthermore, practicing relaxation exercises also led to lower preoperative fatigue ( $\Delta$  POMS: -3.8; 95% CI: -7.2; -0.3,  $p = 0.032$ ). On the day after surgery, only nausea showed an effect that reached significance level and this was also due to relaxation training ( $\Delta$  VAS -0.6 cm; 95% CI: -1.1; 0.2,  $p = 0.008$ ). A week after surgery, there were no significant effects on any of the target parameters. No serious adverse events occurred throughout the study. Intervention adherence was good in all study arms.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abrishami, A., Chan, J., Chung, F., and Wong, J. (2011). Preoperative pain sensitivity and its correlation with postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 114, 445-457.
2. Acar, H.V., Cuvas, O., Ceyhan, A., and Dikmen, B. (2013). Acupuncture on Yintang point decreases preoperative anxiety. *J Altern Complement Med* 19, 420-424.
3. Ahles, T.A., Ruckdeschel, J.C., and Blanchard, E.B. (1984). Cancer-related pain--II. Assessment with visual analogue scales. *J Psychosom Res* 28, 121-124.
4. Ahmetovic-Djug, J., Hasukic, S., Djug, H., Hasukic, B., and Jahic, A. (2017). Impact of Preoperative Anxiety in Patients on Hemodynamic Changes and a Dose of Anesthetic During Induction of Anesthesia. *Med Arch* 71, 330-333.
5. Albani, C., Blaser, G., Geyer, M., Schmutzer, G., Brahler, E., Bailer, H., and Grulke, N. (2005). [The German short version of "Profile of Mood States" (POMS): psychometric evaluation in a representative sample]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 55, 324-330.
6. Altner, N., Franken, U., Von Scheidt, C. (2006). Entspannungsverfahren. In *Chronische Erkrankungen Integrativ -Konventionelle und komplementäre Therapie*, G. Dobos, Deuse, U., Michalsen, A., ed. (München: Elsevier), pp. 493-500.
7. Amraoui, J., Pouliquen, C., Fraise, J., Dubourdiou, J., Rey Dit Guzer, S., Leclerc, G., de Forges, H., Jarlier, M., Gutowski, M., Bleuse, J.P., Janiszewski C, Diaz J, Cuvillon P. (2018). Effects of a Hypnosis Session Before General Anesthesia on Postoperative Outcomes in Patients Who Underwent Minor Breast Cancer Surgery: The HYPNOSEIN Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 1, e181164.
8. Ankel, C. (2020). Rekonstruktionsverfahren der Brust nach Mastektomie. In *Brustkrebs - Lehrbuch für Breast Care Nurses und Fachpersonen in der Onkologie*, S. Marquard, Wiedemann, R., Biedermann, M., Eicher, M., ed. (Bern: Hogrefe), pp. 128-139.
9. Apfel, C.C., Heidrich, F.M., Jukar-Rao, S., Jalota, L., Hornuss, C., Whelan, R.P., Zhang, K., and Cakmakkaya, O.S. (2012). Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 109, 742-753.

10. Apfel, C.C., Korttila, K., Abdalla, M., Kerger, H., Turan, A., Vedder, I., Zernak, C., Danner, K., Jokela, R., Pocock, S.J., Trenkler, S., Kredel, M., Biedler, A., Sessler, D. I., Roewer, N., & IMPACT Investigators (2004). A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 350, 2441-2451.
11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2022). Komplementäre Therapie. Online-Publikation, [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_23\\_Komplementaermedizin.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_23_Komplementaermedizin.pdf) (Zugriff 22.08.2022).
12. Au, D.W., Tsang, H.W., Ling, P.P., Leung, C.H., Ip, P.K., and Cheung, W.M. (2015). Effects of acupressure on anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med* 33, 353-359.
13. Aviado-Langer, J. (2014). Measuring preoperative anxiety in patients with breast cancer using the visual analog scale. *Clin J Oncol Nurs* 18, 489-491.
14. Ayyadhah Alanazi, A. (2014). Reducing anxiety in preoperative patients: a systematic review. *Br J Nurs* 23, 387-393.
15. Bäcker, M. (2006). Akupunktur. In *Chronische Erkrankungen Integrativ - Konventionelle und komplementäre Therapie*. G. Dobos, Deuse, U., Michalsen, A., ed. (München: Elsevier GmbH), pp. 382-395.
16. Benson, H. (1997). The relaxation response: therapeutic effect. *Science* 278, 1694-1695.
17. Benson, H., Greenwood, M.M., and Klemchuk, H. (1975). The relaxation response: psychophysiologic aspects and clinical applications. *Int J Psychiatry Med* 6, 87-98.
18. Benson, S., Hagen, S., Hoffmann, O., Pasler, A., Bingel, U., Schedlowski, M., Peters, J., Elsenbruch, S., and Frey, U.H. (2019). Can a brief psychological expectancy intervention improve postoperative pain? A randomized, controlled trial in patients with breast cancer. *Pain* 160, 1562-1571.
19. Bidstrup, P.E., Christensen, J., Mertz, B.G., Rottmann, N., Dalton, S.O., and Johansen, C. (2015). Trajectories of distress, anxiety, and depression among women with breast cancer: Looking beyond the mean. *Acta Oncol* 54, 789-796.

20. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68, 394-424.
21. Brinkhaus, B., Kirschbaum, B., Stockigt, B., Binting, S., Roll, S., Carstensen, M., and Witt, C.M. (2019). Prophylactic acupuncture treatment during chemotherapy with breast cancer: a randomized pragmatic trial with a retrospective nested qualitative study. *Breast Cancer Res Treat* 178, 617-628.
22. Bruce, J., Thornton, A.J., Powell, R., Johnston, M., Wells, M., Heys, S.D., Thompson, A.M., Smith, C.W., Chambers, A.W., Scott, N.W., Recovery Study Group. (2014). Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain* 155, 232-243.
23. Caudle, A.S., Yang, W.T., Krishnamurthy, S., Mittendorf, E.A, Black, D.M., Gilcrease, M.Z., Bedrosian, I., Hobbs, B.P., DeSnyder, S.M., Hwang, R.F., Adrada, B.E., Shaitelman, S.F., Chavez-MacGregor, M., Smith, B.D., Candelaria, R.P., Babiera, G.V., Dogan, B.E., Santiago, L., Hunt, K.K., Kuerer, H.M. (2016). Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 1; 34(10):1072-1078.
24. Chao, L.F., Zhang, A.L., Liu, H.E., Cheng, M.H., Lam, H.B., and Lo, S.K. (2009). The efficacy of acupoint stimulation for the management of therapy-related adverse events in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 118, 255-267.
25. Choi, K.E., Musial, F., Amthor, N., Rampp, T., Saha, F.J., Michalsen, A., and Dobos, G.J. (2011). Isolated and combined effects of electroacupuncture and meditation in reducing experimentally induced ischemic pain: a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 1-9.
26. Christian, L.M., Graham, J.E., Padgett, D.A., Glaser, R., and Kiecolt-Glaser, J.K. (2006). Stress and wound healing. *Neuroimmunomodulation* 13, 337-346.

27. Cramer, H., Lauche, R., Paul, A., Langhorst, J., Kümmel, S., and Dobos, G.J. (2015). Hypnosis in breast cancer care: a systematic review of randomized controlled trials. *Integr Cancer Ther* 14(1),5-15.
28. de Boniface, J., Frisell, J., Kühn, T., Wiklander-Bråkenhielm, I., Dembrower, K., Nyman, P., Zouzos, A., Gerber, B., Reimer, T., Hartmann, S. (2022). False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 193(3):589-595.
29. Deutsche Akupunktur Gesellschaft (2021). Indikationen, Anwendungsgebiete der Akupunktur. Online-Publikation; <https://deutsche-akupunktur-gesellschaft.de/indikationen-anwendungsgebiete-der-akupunktur/> (Zugriff am 22.08.2022).
30. Devlin, E.J., Denson, L.A., and Whitford, H.S. (2017). Cancer Treatment Side Effects: A Meta-analysis of the Relationship Between Response Expectancies and Experience. *J Pain Symptom Manage* 54, 245-258 e242.
31. Dilaveri, C.A., Croghan, I.T., Mallory, M.J., Dion, L.J., Fischer, K.M., Schroeder, D.R., Martinez-Jorge, J., Nguyen, M.T., Fokken, S.C., Bauer, B.A., Wahner-Roedler DL. (2020). Massage Compared with Massage Plus Acupuncture for Breast Cancer Patients Undergoing Reconstructive Surgery. *J Altern Complement Med* 26, 602-609.
32. Drageset, S., Lindstrøm, T.C., Giske, T., and Underlid, K. (2011). Being in suspense: women's experiences awaiting breast cancer surgery. *J Adv Nurs* 67, 1941-1951.
33. Dworkin, R.H., Turk, D.C., Wyrwich, K.W., Beaton, D., Cleeland, C.S., Farrar, J.T., Haythornthwaite, J.A., Jensen, M.P., Kerns, R.D., Ader, D.N., et al. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9, 105-121.
34. Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., Treml, K., Vollmer, G., Weg-Remers, S., Buttman-Schweiger, N., Dahm, S., Fiebig, J., Franke, M., Haberland, J., Imhoff, M., Kraywinkel, K., Starker, A., von Berenberg-Gossler,

- P., Wienecke, A. (2021). Krebs in Deutschland für 2017/2018 (Robert Koch-Institut), p. 172.
35. Evans H, B.E.L., Groom J (2019). Preoperative Relaxation Techniques for Breast Cancer Patients Undergoing Breast-Altering Surgery: A Systematic Review. *Iris J of Nur & Car* 1(3), 1-13.
  36. Feiten, S., Dunnebacke, J., Heymanns, J., Koppler, H., Thomalla, J., van Roye, C., Wey, D., and Weide, R. (2014). Breast cancer morbidity: questionnaire survey of patients on the long term effects of disease and adjuvant therapy. *Dtsch Arztebl Int* 111, 537-544.
  37. Felix, M., Ferreira, M.B.G., da Cruz, L.F., and Barbosa, M.H. (2019). Relaxation Therapy with Guided Imagery for Postoperative Pain Management: An Integrative Review. *Pain Manag Nurs* 20, 3-9.
  38. Felix, M., Ferreira, M.B.G., Oliveira, L.F., Barichello, E., Pires, P.D.S., and Barbosa, M.H. (2018). Guided imagery relaxation therapy on preoperative anxiety: a randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem* 26, e3101.
  39. Gan, T.J., Epstein, R.S., Leone-Perkins, M.L., Salimi, T., Iqbal, S.U., and Whang, P.G. (2018). Practice Patterns and Treatment Challenges in Acute Postoperative Pain Management: A Survey of Practicing Physicians. *Pain Ther* 7, 205-216.
  40. Garssen, B., Boomsma, M.F., Meezenbroek Ede, J., Porsild, T., Berkhof, J., Berbee, M., Visser, A., Meijer, S., and Beelen, R.H. (2013). Stress management training for breast cancer surgery patients. *Psychooncology* 22, 572-580.
  41. General Assembly of the World Medical Association (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* 81, 14-18.
  42. Gerbershagen, H.J., Rothaug, J., Kalkman, C.J., and Meissner, W. (2011). Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *Br J Anaesth* 107, 619-626.
  43. Green, J.P., Barabasz, A.F., Barrett, D., and Montgomery, G.H. (2005). Forging ahead: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 53, 259-264.

44. Greenlee, H., Crew, K.D., Capodice, J., Awad, D., Buono, D., Shi, Z., Jeffres, A., Wyse, S., Whitman, W., Trivedi, M.S., Kalinsky K, Hershman DL. (2016). Randomized sham-controlled pilot trial of weekly electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 156, 453-464.
45. Grube, T., Uhlemann, C., Weiss, T. (2009). Einfluss von Akupunktur auf postoperative Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen nach viszeralen Eingriffen. *Der Schmerz* 23, 370–376.
46. Grulke, N., Bailer, H., Schmutzer, G., Brähler, E., Blaser, G., Geyer, M., and Albani, c. (2006). Normierung der deutschen Kurzform des Fragebogens „Profile of Mood States“ (POMS) anhand einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe – Kurzbericht. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 56, 403-405.
47. Hammers, M. (2010). Akupunktur. In *Lehrbuch Naturheilverfahren*, K. Kraft, Stange, R., ed. (Stuttgart: Hippokates), pp. 420-438.
48. Häuser, W., Hagl, M., Schmierer, A., and Hansen, E. (2016). The Efficacy, Safety and Applications of Medical Hypnosis. *Dtsch Arztebl Int* 113, 289-296.
49. He, W., Zhao, X., Li, Y., Xi, Q., and Guo, Y. (2012). Adverse events following acupuncture: a systematic review of the Chinese literature for the years 1956-2010. *J Altern Complement Med* 18, 892-901.
50. He, Y., Guo, X., May, B.H., Zhang, A.L., Liu, Y., Lu, C., Mao, J.J., Xue, C.C., and Zhang, H. (2020). Clinical Evidence for Association of Acupuncture and Acupressure With Improved Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 6, 271-278.
51. Higgins, J.P.T., and Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0*. Online-Publikation; <https://handbook-5-1.cochrane.org/> (Zugriff am 26.08.2022).
52. Holmer Pettersson, P., and Wengstrom, Y. (2012). Acupuncture prior to surgery to minimise postoperative nausea and vomiting: a systematic review. *J Clin Nurs* 21, 1799-1805.



53. Huebner, J., Muenstedt, K., Prott, F.J., Stoll, C., Micke, O., Buentzel, J., Muecke, R., and Senf, B. (2014). Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine. *Breast Care* 9, 60-63.
54. Hussain, Z., Curtain, C., Mirkazemi, C., and Zaidi, S.T.R. (2018). Peri-operative Medication Dosing in Adult Obese Elective Surgical Patients: A Systematic Review of Clinical Studies. *Clin Drug Investig* 38, 673-693.
55. Ip, H.Y., Abrishami, A., Peng, P.W., Wong, J., and Chung, F. (2009). Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 111, 657-677.
56. IQTIG (2020). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019. Mammachirurgie. Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. Online-Publikation; [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/18n1mamma/QSKH\\_18n1-MAMMA\\_2019\\_BUAW\\_V04\\_2020-10-13.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/18n1mamma/QSKH_18n1-MAMMA_2019_BUAW_V04_2020-10-13.pdf) (Zugriff am 10.09.2022)
57. Jacobson, E. (1938). *Progressive relaxation* (Chicago: University of Chicago Press).
58. Jensen, M.P., Karoly, P., and Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 27, 117-126.
59. Jia, Y., Wang, X., and Cheng, Y. (2020). Relaxation Therapy for Depression: An Updated Meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 208, 319-328.
60. Kabat-Zinn, J. (1982). An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry* 4, 33-47.
61. Keene, M.R., Heslop, I.M., Sabesan, S.S., and Glass, B.D. (2019). Complementary and alternative medicine use in cancer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* 35, 33-47.
62. Khan, R.S., Ahmed, K., Blakeway, E., Skapinakis, P., Nihoyannopoulos, L., Macleod, K., Sevdalis, N., Ashrafian, H., Platt, M., Darzi, A., Athanasiou T. (2011). Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg* 201, 122-131.
63. Kim, H.S., and Kim, E.J. (2018). Effects of Relaxation Therapy on Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Psychiatr Nurs* 32, 278-284.

64. Kindler, C.H., Harms, C., Amsler, F., Ihde-Scholl, T., and Scheidegger, D. (2000). The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 90, 706-712.
65. Kühn, T. (2014). Operative Therapie des Mammakarzinoms. In *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*, U. Fischer, Baum, F., ed. (Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG), pp. 230-247.
66. Kuemmel, S., Heil, J., Rueland, A., Seiberling, C., Harrach, H., Schindowski, D., Lubitz, J., Hellerhoff, K., Ankel, C., Graßhoff, S.T., Deuschle, P., Hanf, V., Belke, K., Dall, P., Dorn, J., Kaltenecker, G., Kuehn, T., Beckmann, U., Potenberg, J., Blohmer, J.U., Kostara, A., Breit, E., Holtschmidt, J., Traut, E., Reinisch, M. (2022). A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 1;276(5):e553-e562.
67. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH. (2021). Jahresbericht Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2018. Online-Publikation; [https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/JB\\_2018\\_Druck\\_final.pdf](https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/JB_2018_Druck_final.pdf) (Zugriff am 20.08.2022)
68. Lederer, A.K., Schmucker, C., Kousoulas, L., Fichtner-Feigl, S., and Huber, R. (2018). Naturopathic Treatment and Complementary Medicine in Surgical Practice. *Dtsch Arztebl Int* 115, 815-821.
69. Lee, A., Chan, S.K., and Fan, L.T. (2015). Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 11, CD003281.
70. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, and AWMF) (2021a). Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Kurzversion 11. Online-Publikation; [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Komplement%C3%A4r/Version\\_1/LL\\_Komplement%C3%A4r\\_Kurzversion\\_1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplement%C3%A4r/Version_1/LL_Komplement%C3%A4r_Kurzversion_1.1.pdf) (Zugriff am 01.09.2022)
71. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe, and AWMF) (2021b). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose,

- Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.4), Online-Publikation; [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Kurzversion\\_4.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Kurzversion_4.3.pdf) (Zugriff am 01.09.2022)
72. Lim, J., Chen, D., McNicol, E., Sharma, L., Varaday, G., Sharma, A., Wilson, E., Wright-Yatsko, T., Yaeger, L., Gilron, I., Finnerup NB, Haroutounian S. (2022). Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: a systematic literature review and meta-analysis. *Pain* 163, 3-20.
73. Liu, X.L., Tan, J.Y., Molassiotis, A., Suen, L.K., and Shi, Y. (2015). Acupuncture-Point Stimulation for Postoperative Pain Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med: eCAM*, 2015, 657809.
74. Mallory, M.J., Croghan, K.A., Sandhu, N.P., Lemaine, V., Degnim, A.C., Bauer, B.A., Cha, S.S., and Croghan, I.T. (2015). Acupuncture in the postoperative setting for breast cancer patients: a feasibility study. *Am J Chin Med* 43, 45-56.
75. Mann, A. (1998). A continuing postoperative complication: nausea and vomiting--who is affected, why, and what are the contributing factors? A review. *CRNA* 9, 19-29.
76. Maranets, I., and Kain, Z.N. (1999). Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 89, 1346-1351.
77. Masuda, N., Lee, S.J., Ohtani, S., Im, Y.H., Lee, E.S., Yokota, .I, Kuroi, K., Im, S.A., Park, B.W., Kim, S.B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, J., Kim, A., Park ,K.H., Sasano, H., Ohashi, Y., Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 376 (22):2147-2159.
78. Mehta, V., and Langford, R.M. (2006). Acute pain management for opioid dependent patients. *Anaesthesia* 61, 269-276.
79. Mejdahl, M.K., Mertz, B.G., Bidstrup, P.E., and Andersen, K.G. (2015). Preoperative Distress Predicts Persistent Pain After Breast Cancer Treatment: A Prospective Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw* 13, 995-1003.

80. Miaskowski, C., Paul, S.M., Cooper, B., West, C., Levine, J.D., Elboim, C., Hamolsky, D., Abrams, G., Luce, J., Dhruva, A., Langford DJ, Merriman JD, Kober K, Baggott C, Leutwyler H, Aouizerat BE. (2014). Identification of patient subgroups and risk factors for persistent arm/shoulder pain following breast cancer surgery. *Eur J Oncol Nurs* 18, 242-253.
81. Montgomery, G.H., and Bovbjerg, D.H. (2004). Presurgery distress and specific response expectancies predict postsurgery outcomes in surgery patients confronting breast cancer. *Health psychology* 23, 381-387.
82. Montgomery, G.H., Bovbjerg, D.H., Schnur, J.B., David, D., Goldfarb, A., Wertz, C.R., Schechter, C., Graff-Zivin, J., Tatrow, K., Price, D.D., Silverstein JH. (2007). A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *J Natl Cancer Inst* 99, 1304-1312.
83. Montgomery, G.H., Hallquist, M.N., Schnur, J.B., David, D., Silverstein, J.H., and Bovbjerg, D.H. (2010a). Mediators of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients: response expectancies and emotional distress. *J Consult Clin Psychol* 78, 80-88.
84. Montgomery, G.H., Schnur, J.B., Erblich, J., Diefenbach, M.A., and Bovbjerg, D.H. (2010b). Presurgery psychological factors predict pain, nausea, and fatigue one week after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage* 39, 1043-1052.
85. Montgomery, G.H., Wertz, C.R., Seltz, M., and Bovbjerg, D.H. (2002). Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients. *Int J Clin Exp Hypn* 50, 17-32.
86. Nelson, E.A., Dowsey, M.M., Knowles, S.R., Castle, D.J., Salzberg, M.R., Monshat, K., Dunin, A.J., and Choong, P.F. (2013). Systematic review of the efficacy of pre-surgical mind-body based therapies on post-operative outcome measures. *Complement Ther Med* 21, 697-711.
87. Park, E.R., Traeger, L., Willett, J., Gerade, B., Webster, A., Rastegar, S., Denninger, J.W., and Lee, J.M. (2013). A relaxation response training for women undergoing breast biopsy: exploring integrated care. *Breast* 22, 799-805.
88. Paul, A., Von Scheidt, C., and Altner, N. (2019). Entspannung und Achtsamkeit. In *Mind-Body-Medizin - Integrative Konzepte zur Ressourcenstärkung und Lebensstilveränderung*, Dobos, G., Paul, A. eds. (Urban & Fischer). pp.136-149.

89. Pinto, P.R., McIntyre, T., Nogueira-Silva, C., Almeida, A., and Araujo-Soares, V. (2012). Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain* 13, 1045-1057.
90. Plattner, B. (2020). Operative Verfahren: Brusterthaltende Therapie und Mastektomie. In *Brustkrebs - Lehrbuch für Breast Care Nurses und Fachpersonen in der Onkologie*, S.W. Marquard, R. Biedermann, M. , Eicher, M., eds. (Bern: Hogrefe), pp. 117-127.
91. Powell, R., Scott, N.W., Manyande, A., Bruce, J., Vogele, C., Byrne-Davis, L.M., Unsworth, M., Osmer, C., and Johnston, M. (2016). Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 5: CD008646.
92. Quinlan-Woodward, J., Gode, A., Dusek, J.A., Reinstein, A.S., Johnson, J.R., and Sendelbach, S. (2016). Assessing the Impact of Acupuncture on Pain, Nausea, Anxiety, and Coping in Women Undergoing a Mastectomy. *Oncol Nurs Forum* 43, 725-732.
93. Revenstorf, D. (2003). Hypnotherapie. Online-Publikation; <https://ganzheitliche-hypnotherapie.de/wp-content/uploads/2016/11/expertise-wirksamkeit-hypnotherapie-dirk-revenstorf-01.pdf> (Zugriff am 24.04.2022).
94. Robleda, G., Sillero-Sillero, A., Puig, T., Gich, I., and Banos, J.E. (2014). Influence of preoperative emotional state on postoperative pain following orthopedic and trauma surgery. *Rev Lat Am Enfermagem* 22, 785-791.
95. Rossaint, R., Werner, C., and Zwissler, B., eds. (2008). *Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*, 2 edn (Berlin Springer).
96. Rüscher D., Eberhart L., Wallenborn J., and P., K. (2010). Übelkeit und Erbrechen nach Operationen in Allgemeinanästhesie: Eine evidenzbasierte Übersicht über Risikoeinschätzung, Prophylaxe und Therapie. *Dtsch Ärztebl* 107, 733–741.
97. Saghaei, M. (2004). Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 4, 26.

98. Sander, M., Neumann, T., vonDossow, V., Schönfeld, H., Lau, A., Egges, V., and Spies, C. (2006). Alkoholabusus. Risikofaktoren für Anästhesie und Intensivmedizin. *Internist* 47, 332-341.
99. Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Untch, M., Fasching, P. A., Cardoso, F., Andersen, J., Patt, D., Danso, M., Ferreira, M., Mouret-Reynier, M. A., Im, S.A., Ahn, J.H., Gion, M., Baron-Hay, S., Boileau, J.F., Ding, Y., Tryfonidis, K., Aktan, G., Karantza, V., O'Shaughnessy, J. KEYNOTE-522 Investigators (2022). Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 386(6), 556–567.
100. Schnur, J.B., Bovbjerg, D.H., David, D., Tatrow, K., Goldfarb, A.B., Silverstein, J.H., Wertz, C.R., and Montgomery, G.H. (2008). Hypnosis decreases presurgical distress in excisional breast biopsy patients. *Anesth Analg* 106, 440-444.
101. Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D., and Group, C. (2010). CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. Online-Publikation; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844940/> (Zugriff am 22.08.2022).
102. Simons, J. M., van Nijnatten, T. J. A., van der Pol, C. C., van Diest, P. J., Jager, A., van Klaveren, D., Kam, B. L. R., Lobbes, M. B. I., de Boer, M., Verhoef, C., Sars, P. R. A., Heijmans, H. J., van Haaren, E. R. M., Vles, W. J., Contant, C. M. E., Menke-Pluijmers, M. B. E., Smit, L. H. M., Kelder, W., Boskamp, M., Koppert, L. B., Luiten, E.J.T., Smidt, M. L. (2022). Diagnostic Accuracy of Radioactive Iodine Seed Placement in the Axilla With Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer. *JAMA surgery* 157(11), 991–999.
103. Steinaecker von, K. (2009). Atem- und Entspannungstherapie. In *Lehrbuch Naturheilverfahren*, K. Kraft, Stange, R., eds. (Stuttgart: Hippokrates), pp. 357-368.
104. Thong, I.S.K., Jensen, M.P., Miró, J., and Tan, G. (2018). The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain* 18, 99-107.

105. Tong, Q.Y., Liu, R., Zhang, K., Gao, Y., Cui, G.W., and Shen, W.D. (2021). Can acupuncture therapy reduce preoperative anxiety? A systematic review and meta-analysis. *J Integr Med* 19, 20-28.
106. Toussaint, L., Nguyen, Q.A., Roettger, C., Dixon, K., Offenbacher, M., Kohls, N., Hirsch, J., and Sirois, F. (2021). Effectiveness of Progressive Muscle Relaxation, Deep Breathing, and Guided Imagery in Promoting Psychological and Physiological States of Relaxation. *Evid Based Complement Alternat: eCAM*, 2021, 5924040.
107. Vaagts, D.A., Iber, T., and Nöldge-Schomburg, G.F.E. (2003). Alkohol als perioperatives Problem in der Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38, 747-761.
108. Villa, G., Lanini, I., Amass, T., Bocciero, V., Scire Calabrisotto, C., Chelazzi, C., Romagnoli, S., De Gaudio, A.R., and Lauro Grotto, R. (2020). Effects of psychological interventions on anxiety and pain in patients undergoing major elective abdominal surgery: a systematic review. *Perioper Med* 9(1), 1-18.
109. Voiß, P., Lange, S., Paul, A.E., Dobos, G., and Kümmel, S. (2019). Komplementäre Therapien in der Onkologie. *Der Gynäkologe* 52, 135-143.
110. von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., Wolmark, N., Rastogi, P., Schneeweiss, A., Redondo, A., Fischer, H. H., Jacot, W., Conlin, A. K., Arce-Salinas, C., Wapnir, I. L., Jackisch, C., DiGiovanna, M. P., Fasching, P. A., Crown, J. P., Wülfing, P., Shao, Z., Rota Caremoli, E., Wu, H., Lam, L.H., Tesarowski, D., Smitt, M., Douthwaite, H., Singel, S.M., Geyer, C.E. Jr, KATHERINE Investigators (2019). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 380(7), 617–628.
111. Wang, L., Guyatt, G.H., Kennedy, S.A., Romerosa, B., Kwon, H.Y., Kaushal, A., Chang, Y., Craigie, S., de Almeida, C.P.B., Couban, R.J., Parascandalo, S. R., Izhar, Z., Reid, S., Khan, J. S., McGillion, M., & Busse, J. W. (2016). Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cmaj* 188, E352-E361.
112. Watcha, M.F., and White, P.F. (1992). Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 77, 162-184.

113. Wesmiller, S.W., Sereika, S.M., Bender, C.M., Bovbjerg, D., Ahrendt, G., Bonaventura, M., and Conley, Y.P. (2017). Exploring the multifactorial nature of postoperative nausea and vomiting in women following surgery for breast cancer. *Auton Neurosci* 202, 102-107.
114. Witt, C.M., Balneaves, L.G., Cardoso, M.J., Cohen, L., Greenlee, H., Johnstone, P., Kucuk, O., Mailman, J., and Mao, J.J. (2017). A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *JNCI monographs* 2017.
115. World health organization (2021). Obesity and overweight. Online-Publikation <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Zugriff am 20.06.2022).
116. Wu, M.S., Chen, K.H., Chen, I.F., Huang, S.K., Tzeng, P.C., Yeh, M.L., Lee, F.P., Lin, J.G., and Chen, C. (2016). The Efficacy of Acupuncture in Post-Operative Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 11 (3):e0150367.
117. Wu, S., Liang, J., Zhu, X., Liu, X., and Miao, D. (2011). Comparing the treatment effectiveness of body acupuncture and auricular acupuncture in preoperative anxiety treatment. *J Res Med Sci* 16, 39-42.



## 7. Anhang

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast Cancer
DIEP	deep inferior epigastric perforator
EDTA-Blut	Blut, das für die weitere Untersuchung in der Laboratoriumsmedizin mit dem Chelatbildner Ethylendiamintetraazetat ungerinnbar gemacht wird
KAM	Komplementäre und alternative Methoden
KI	Konfidenzintervall
M	Mittelwert
msTRAM	<b>m</b> uscle-sparing <b>T</b> ransverse <b>R</b> ectus <b>A</b> bdominis <b>M</b> uscle
POMS	Profile of mood states
PPBCT:	Persistent pain after breast cancer treatment
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAD	targeted axillary dissection
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TRAM	Transverse Rektus Abdominis Muscle
VAS	Visuelle Analog Skala

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Studiendesign .....	21
<b>Abbildung 2:</b> CONSORT Flussdiagramm der Studie (T0 = Baseline, T1 = 1 Tag präoperativ, T2 = 1 Tag postoperativ; T3 = 1 Woche postoperativ) .....	39
<b>Abbildung 3:</b> Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit von Entspannungstraining (a), Akupunktur (b) und einer Kombination beider Behandlungen (c) zur Reduktion von Nebenwirkungen der Operation (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 120 Patienten; VAS = Visuelle Analogskala)	43
<b>Abbildung 4:</b> Erwartungshaltung bezüglich der Wirksamkeit von Entspannungstraining (a), Akupunktur (b) und einer Kombination beider Behandlungen (c) zur Reduktion von präoperativem Stress (Mittelwerte mit Standardabweichung, n = 120 Patienten, VAS = visuelle Analogskala)	44
<b>Abbildung 5:</b> Effekte auf den Hauptzielparameter Stressintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen prä- und postoperativ für den Faktor Entspannung.....	48
<b>Abbildung 6:</b> Effekte auf den Hauptzielparameter Stressintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen prä- und postoperativ für den Faktor Akupunktur .....	49
<b>Abbildung 7:</b> Effekte auf den Hauptzielparameter Schmerzintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen einen Tag und eine Woche postoperativ für den Faktor Entspannung .....	51
<b>Abbildung 8:</b> Effekte auf den Hauptzielparameter Schmerzintensität (Mittelwerte mit Standardabweichung) gemessen einen Tag und eine Woche postoperativ für den Faktor Akupunktur .....	51

### 7.3. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Inhalte der Entspannungs-CD.....	26
<b>Tabelle 2:</b> Lokalisation und Wirkungsweise der verwendeten Akupunkturpunkte (Bildquelle: eigene Aufnahmen).....	27
<b>Tabelle 3:</b> Ablauf der Datenerhebung.....	32
<b>Tabelle 4:</b> Soziodemographische Daten .....	40
<b>Tabelle 5:</b> Vorerfahrung mit Akupunktur, Entspannung und Operation.....	42
<b>Tabelle 6:</b> Interventionsadhärenz (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	45
<b>Tabelle 7:</b> Operation und Anästhesie.....	46
<b>Tabelle 8:</b> Stress einen Tag vor der Operation (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)....	48
<b>Tabelle 9:</b> Stress, Schmerz, Übelkeit und Erschöpfung einen Tag nach Operation (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	50
<b>Tabelle 10:</b> Stress, Schmerz, Übelkeit und Erschöpfung eine Woche nach Operation (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	53
<b>Tabelle 11:</b> Perioperativer Analgetika- und Narkotikabedarf in der Substichprobe mit TIVA Anästhesie (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Spannweite) .....	55

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Holger Cramer für seine persönliche und fachliche Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie.

Bei meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. med. Gustav J. Dobos, möchte ich mich bedanken für die Möglichkeit, mit diesem interessanten Thema in seiner Klinik promovieren zu dürfen. Herrn Prof. Dr. med. Harald Groeben und Herrn Prof. Dr. med. Sherko Kümmel danke ich für ihre Offenheit gegenüber komplementärmedizinischen Verfahren und ihre Bereitschaft sich und ihre Teams in die Studie einzubringen. Frau Dr. Anna Paul gebührt besonderer Dank dafür, dass sie mich zu dieser Promotion ermutigt hat und nie an der Fertigstellung gezweifelt hat.

Dr. med. Petra Voiss danke ich für ihren großartigen Einsatz als Studienärztin sowie ihre Unterstützung in medizinischen Fragen. Meinen Kollegen aus der Mind-Body-Medizin gilt besonderer Dank für ihren Einsatz als Entspannungstrainer in der Studie. Frau Dr. phil. Petra Klose danke ich herzlich für ihre organisatorische Hilfe und die Motivation während der Entstehung dieser Arbeit. Dorothee Schindovski und ihren Kolleginnen gebührt Dank für ihre Unterstützung in der Patientenrekrutierung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Heiner und meiner Tochter Leanne für ihre Unterstützung während der nicht immer einfachen Entstehung dieser Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich vor allem auch den Mammakarzinompatientinnen danken, ohne deren Teilnahme diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

## Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

