



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Institut für Sport und Sportwissenschaft

**Entwicklung und Evaluation eines
bewegungstherapeutischen Modulsystems für
die Behandlung von Krebspatienten vor,
während und nach allogener
hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

Inauguraldissertation

im Fach Sportwissenschaft

zur Erlangung des akademischen Doktorgrades

DR. PHIL.

an der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften
der Universität Heidelberg

vorgelegt von:
Joachim Wiskemann

1. Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Huber
2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Jäger

Tag der Disputation: 05. Juli 2010

Heidelberg, im November 2009

Allen Patienten gewidmet.

Danksagung

Mein Dank gilt all denjenigen Personen, die an der Realisierung und Umsetzung des Projektes beteiligt waren. Im Besonderen möchte ich mich bei Prof. Dr. Martin Bohus und Prof. Dr. Gerhard Huber bedanken, die mir in den kritischen Phasen der Studie den nötigen Vertrauensvorschuss und die nötige Unterstützung haben zukommen lassen. Zu tiefstem Maße dankbar bin ich zudem meiner Frau Eve, die in jeder Lebens- und Projektlage an meiner Seite war und mir alle Kraft gegeben hat die Studie und meine Arbeit zu einem erfolgreichen Ende zu bringen.

Hinweis für die Leserin/den Leser:

Die vorliegende Dissertationsschrift verwendet zu Gunsten eines besseren Leseflusses im Regelfall Ausdrucksformen männlichen Geschlechts, wie Studienteilnehmer oder Patient. Es sei jedoch explizit darauf hingewiesen, dass dabei immer auch, exemplarisch auf oben genannte Beispiele bezogen, Studienteilnehmerinnen und Patientinnen gemeint sind.

Hinweis zu den Rahmenbedingungen der Dissertation:

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Interventionsstudie „Mindfulness-Based Stress Reduction und kombiniertes Kraft-Ausdauer-Training bei Patienten unter hämatopoetischer Stammzelltransplantation“ verfasst. Es handelt sich dabei um ein gefördertes Projekt der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. (Projektnummer: R05/33p), welches vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim durchgeführt wurde. Der Verfasser war federführend an Planung, Durchführung und Evaluation des sportwissenschaftlichen Teilprojektes beteiligt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	12
---	-----------------	----

THEORETISCHER TEIL

2	Grundlagen aus Sicht der Thematik.....	14
2.1	Hämatopoese und Immunsystem.....	15
2.1.1	Hämatopoese.....	15
2.1.1.1	Erythropoese.....	15
2.1.1.2	Thrombozytopoese.....	16
2.1.1.3	Monozytopoese.....	17
2.1.1.4	Granulopoese.....	17
2.1.1.5	Lymphopoese.....	17
2.1.2	Immunsystem.....	18
2.1.2.1	Angeborene Immunität.....	18
2.1.2.2	Erworbene Immunität.....	22
2.1.2.3	Unterscheidung zwischen körpereigen und körperfremd.....	30
2.1.3	Zusammenfassung aus Sicht des empirischen Ansatzes.....	32
2.2	Tumorerkrankungen.....	33
2.2.1	Grundlagen.....	33
2.2.1.1	Differenzierungsmerkmale.....	33
2.2.1.2	Epidemiologie.....	35
2.2.1.3	Tumorentstehung und Tumorwachstum.....	37
2.2.2	Maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems.....	45
2.2.2.1	Akute myeloische Leukämie.....	45
2.2.2.2	Chronische myeloische Leukämie.....	51
2.2.2.3	Akute lymphatische Leukämie.....	57
2.2.2.4	Chronisch lymphatische Leukämie.....	63
2.2.2.5	Myelodysplastische Syndrome (MDS).....	69
2.2.2.6	Maligne Lymphome.....	73
2.2.2.7	Multiples Myelom / Plasmozytom.....	77
2.2.2.8	Aplastische Anämien.....	80
2.2.2.9	Zusammenfassung aus Sicht des empirischen Ansatzes.....	82
2.2.3	Solide Tumorerkrankungen.....	82
2.3	Behandlung von malignen Tumorerkrankungen.....	83
2.3.1	Beurteilung von Therapieergebnissen in der Onkologie.....	83
2.3.2	Operative Maßnahmen.....	84
2.3.3	Strahlentherapie.....	84
2.3.4	Chemotherapie.....	85
2.3.5	Immun-/Antikörpertherapie.....	87
2.3.6	Hormontherapie.....	88
2.3.7	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT).....	91
2.3.7.1	Historische Entwicklung.....	91
2.3.7.2	Stammzellquellen.....	92
2.3.7.3	Allogene Stammzelltransplantation.....	92
2.3.7.4	Autologe Stammzelltransplantation.....	99

2.4	Erkrankungs- und therapiebedingte Nebenwirkungen	102
2.4.1	Patientensituation vor allogener Stammzelltransplantation.....	102
2.4.2	Somatische Komplikationen	103
2.4.2.1	Transplantatabstoßung	103
2.4.2.2	Graft versus Host Disease (GvHD)	103
2.4.2.3	Infektionen	105
2.4.2.4	Rezidiv	107
2.4.2.5	Körperliche Leistungsfähigkeit.....	108
2.4.2.6	Weitere somatische Komplikationen	109
2.4.3	Psychosomatische Komplikationen	109
2.4.3.1	Fatigue	109
2.4.4	Psychische Beeinträchtigungen	112
2.4.4.1	Ängstlichkeit und Depressivität.....	112
2.4.4.2	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	113
2.4.5	Soziale Probleme	113
2.4.6	Lebensqualität	114
2.4.6.1	Theoretisches Modell.....	114
2.4.6.2	Studienübersicht: QoL nach HSCT	116
2.4.7	Zusammenfassung aus Sicht des empirischen Ansatzes.....	117
3	State of the Art: Körperliches Training und Krebs.....	118
3.1	Körperliche Aktivität in der Tumorprävention.....	119
3.1.1	Primärprävention	119
3.1.2	Tertiärprävention	120
3.2	Körperliches Training in Akut- und Rehabilitationsphase	122
3.2.1	Körperliches Training im Kontext der HSCT.....	122
3.2.1.1	Studien während des stationären Aufenthaltes zur HSCT	123
3.2.1.2	Studien in der ambulanten Phase nach HSCT	124
3.2.1.3	Interpretation der Studienlage.....	128
3.3	Körperliches Training in der Palliativsituation.....	129
3.4	Potentielle Wirkmechanismen: körperliche Aktivität und Krebs.....	130
3.4.1	Hormonsystem	130
3.4.2	Stoffwechsel.....	132
3.4.3	Entzündungsprozesse.....	132
3.4.4	Immunfunktion	134
3.4.5	Weitere potentielle Mechanismen (Tiermodelle)	135
3.5	Fazit: körperliches Training/Aktivität und Krebs.....	136
4	Interventionsentwicklung/-beschreibung.....	137
4.1	Theoriegeleitete Fundierung.....	137
4.1.1	Grundlagen.....	137
4.1.1.1	Hintergrund.....	137
4.1.1.2	Modelle zur Erklärung von körperlicher Aktivität	138
4.1.2	Bisherige Forschungsbemühungen im onkologischen Bereich	144
4.1.3	Anwendung bei Interventionsplanung und -entwicklung.....	147
4.2	Beschreibung der Interventionsaspekte	148
4.2.1	Patienteneinzugsgebiet der beteiligten Studienzentren.....	148
4.2.2	Unterschiedliche Interventionssettings	149
4.2.2.1	Praktische Implikationen	149
4.2.2.2	Patientenorientierte Implikationen.....	150

INHALTSVERZEICHNIS

4.2.3	Rasch veränderliche Befindlichkeits- und Gesundheitszustände	151
4.3	Inhaltliche Gestaltung	153
4.3.1	Ambulante Interventionsphasen	153
4.3.2	Stationäre Interventionsphase	153
4.3.3	Kontraindikationen	154
4.3.4	Kontrollgruppe	155
5	Fragestellung	156
5.1	Forschungsrelevanter Hintergrund	156
5.2	Explorative Fragestellungen	158
5.3	Fragestellungen mit Hypothesengenerierung	159
5.3.1	Körperliche Konstitution vor Transplantation	159
5.3.2	Wirksamkeit der Intervention	159
5.3.3	Modellannahmen	160

EMPIRISCHER TEIL

6	Methodik	162
6.1	Studiendesign	162
6.1.1	Rekrutierung	162
6.1.2	Studienverlauf	163
6.2	Messinstrumente und -verfahren	165
6.2.1	Fragebogendiagnostik	165
6.2.2	Diagnostik der körperlichen Leistungsfähigkeit/Aktivität	166
6.2.2.1	6-Minuten Walktest	167
6.2.2.2	Handheld Dynamometrie	167
6.2.2.3	Gleichgewichts- und Koordinationstestung	168
6.2.2.4	Pedometrie	168
6.2.3	Klinische Parameter	169
6.2.3.1	Stressphysiologie	169
6.2.3.2	Blutwerte/Laborparameter	169
6.2.3.3	Weitere klinische Parameter	169
6.2.4	Trainingsprotokolle	170
6.2.5	Diagnostik in Abhängigkeit von Studiendesign	170
6.3	Statistische Verfahren	171
6.3.1	Fehlenden Daten	173
7	Ergebnisdarstellung	175
7.1	Patient-Flow	175
7.2	Stichprobenbeschreibung	176
7.2.1	Medizinische Parameter	176
7.2.2	Dauer der Studienteilnahme	177
7.2.3	Sportbezogene Vorerfahrung	178
7.3	Feasibility und Adherence	182
7.4	Körperliche Konstitution im Vorfeld der Transplantation	187
7.4.1	Ausdauerleistungsfähigkeit	187
7.4.2	Kraftleistungsfähigkeit	187
7.4.3	Körperliche Funktionsfähigkeit	189
7.5	Wirksamkeit der Intervention	190

7.5.1	Körperliche Leistungsfähigkeit.....	190
7.5.1.1	Ausdauerleistungsfähigkeit (6-Minuten-Walk-Test).....	190
7.5.1.2	Kraftleistungsfähigkeit (Handheldynamometrie).....	192
7.5.1.3	Koordinative Leistungsfähigkeit (Gleichgewichtstests).....	195
7.5.2	Biopsychosoziale Effekte.....	196
7.5.2.1	Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30).....	196
7.5.2.2	Fatigue (MFI, EORTC-QLQ-C30, POMS).....	201
7.5.2.3	Depressivität und Ängstlichkeit (HADS, POMS).....	205
7.5.2.4	Stresserleben (NCCN Distressthermometer).....	207
7.5.3	Effekte auf medizinisch relevante Parameter.....	209
7.5.3.1	Hämatologische und immunologische Rekonstitution nach HSCT.....	209
7.5.3.2	Substitutionspräparate während des stationären Aufenthaltes.....	210
7.5.3.3	Entwicklung spezifischer Blutparameter nach Transplantation.....	211
7.5.3.4	Stressphysiologie (Blutdruck und Pulsfrequenz).....	213
7.5.3.5	Körperliche Konstitution im Studienverlauf.....	216
7.5.4	Phasenspezifische Interventionseffektivität.....	218
7.5.5	Körperliches Aktivitätsniveau im Alltag.....	220
7.6	Modellannahmen.....	222
7.6.1	Körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue.....	222
7.6.2	Weitere Einflussfaktoren für Fatigue.....	224
7.6.3	Indirekter Einfluss körperlicher Leistungsfähigkeit auf Fatigue.....	227
7.6.4	Fatigue und Lebensqualität.....	236
8	Diskussion.....	238
8.1	Methodendiskussion.....	238
8.2	Ergebnisdiskussion.....	239
9	Zusammenfassung und Ausblick.....	251
10	Literaturverzeichnis.....	255
11	Abbildungsverzeichnis.....	279
12	Tabellenverzeichnis.....	284
13	Anhang.....	287

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten Walktest
6MWD	6-Minuten Walkdistanz
AA	Aplastische Anämie
ADLs	Activities of Daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
aGvHD	Akute Graft-versus-Host (Disease) Erkrankung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Allo-HSCT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	Antigenpräsentierende Zelle
Ara-C	Cytosin-Arabinosid
ATG	Antithymozytenglobulin
Auto-HSCT	Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
BC	Blastenkrise der CML
BDI	Beck'sches Depressionsinventar
BSM	Berliner Stadien-Modell
BWS	Brustwirbelsäule
CC	Kompletter Chimärismus
CD	Cluster of Differentiation
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host (Disease) Erkrankung
CHOP	Chemotherapieprotokoll (bestehend aus den Substanzen: Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, Prednison)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalie-Virus
CP	Chronische Phase der CML
CR	Komplette Remission
CRF	Cancer-related Fatigue
CRP	C-reaktives Protein
CSA	Cyclosporin A
DHT	Dihydrotestosteron
DKMS	Deutsche Knochenmarkspenderdatei
DLI	Donor-Lymphocyte-Infusion (Spenderlymphozytengabe)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBMT	European Group of Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extrakorporale Photopherese
ED	Erstdiagnose
EF	Emotionale Funktionsfähigkeit
EG	Experimentalgruppe
EK	Erythrozytenkonzentrat
EM	Expectation Maximum
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAB	Frensh-American-British
G-CSF	Granulozyten stimulierender Faktor
GF	General Fatigue
GGT	Gleichgewichtstest
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GM-CSF	Granulozyten und Monozyten stimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host (Disease) Erkrankung
GvL	Graft-versus-Leukämie Effekt
GvT	Graft-versus-Tumor Effekt
Gy	Gray (Bestrahlungseinheit)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAPA	Health Action Process Approach
Hb	Hämoglobin
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTLV	Humanes T-Zell-lymphotropes Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HRQoL	Health-related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule (Interzelluläre Adhäsionsmoleküle)
Ig	Immunglobulin (Antikörper)
IGF	Insulin-like Growth Factors (Insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
IL	Interleukin
INF	Interferon
KAT	Kraft-Ausdauer-Training
KG	Kontrollgruppe
KI	Kraftindex
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
KPS	Karnofsky Performance Score (Karnofsky-Index)
LDH	Lactatdehydrogenase
LFS	Leukemia Free Survival (Leukämiefreies Überleben)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LWS	Lendenwirbelsäule
MALT	Marginalzonen-B-Zell-Lymphome
MAR	Missing At Random
MCAR	Missing Completely At Random
M-CSF	Monozyten stimulierender Faktor
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MH	Morbus Hodgkin
MHC	Major-/Haupthistokompatibilitätskomplex
MiRD	Minimal Residual Disease (Minimale Resterkrankung)
ML	Maligne Lymphome
MM	Multiplés Myelom
MNAR	Missing Not At Random
MNC	Mononukleare Zellen
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
MRD	Matched-related donor (verwandter Spender [HLA gematched])
MTX	Methotrexat
MUD	Matched-unrelated donor (unverwandter Spender [HLA gematched])
MW	Mittelwert
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
OMF	Osteomyelofibrose
PAPM	Precaution Adoption Process Model
PB	Peripheres Blut
PBSC	Stammzellen des peripheren Blutes
PBSCT	Periphere Blutstammzelltransplantation
PF	Physical Functioning (Körperliche Funktionsfähigkeit)
PLL	Prolymphozytenleukämie
PLT	Platelets (Thrombozyten)
PML	Promyelozytenleukämie
POMS	Profile of Mood States
PR	Partielle Remission
PTLD	Post-Transplantation Lymphoproliferative (Disease) Erkrankung
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RAR	Retinolsäurerezeptor
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisiert kontrollierte Studie)
RF	Rollenfunktion
RIC	Konditionierung mit reduzierter Intensität
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RR	Rezidivrate
RS-Zelle	Reed-Sternberg-Zelle (Morbus Hodgkin Zelle)
SAA	Schwere aplastische Anämie
SEM	Structure Equation Model (Strukturgleichungsmodell)
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
SKT	Sozial-kognitive Theorie
TAU	Treatment As Usual
TBI	Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TH-Zellen	T-Helferzellen
TK	Thrombozytenkonzentrate
TNF	Tumornekrosefaktor
TPB	Theory of planned behavior (Theorie des geplanten Verhaltens)
TRM	Therapieassoziierte Mortalität
TTM	Transtheoretisches Modell
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VOD	Veno-occlusive disease
VSAA	Sehr schwere aplastische Anämie
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Neben den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zählt die Diagnose Krebs zu den häufigsten Mortalitätsursachen in den westlichen Industrienationen. In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 430.000 Menschen neu an Krebs, wobei im gleichen Zeitraum ca. 200.000 Patienten an selbigem versterben. Mit steigender Lebenserwartung werden die malignen Neoplasien mittelfristig wohl die Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Mortalitätsstatistik überholen und selbst zur Todesursache Nummer 1 werden.

Es ist daher wenig überraschend, dass der therapeutische Forschungsaufwand mit dem Ziel der kurativen Behandlung, als auch der Verbesserung von diagnostischen Methoden, in den vergangenen Jahrzehnten in der Onkologie immens war. In den Bereichen mit therapeutischen Zielsetzungen konzentrierten sich die Bemühungen primär auf die Ent- und Weiterentwicklung von Medikamenten (bspw. Chemo- oder Antikörpertherapie) und anderen klassischen medizinischen Verfahren (bspw. Operations-, Bestrahlungstechniken). Erst in den vergangenen 10 Jahren rückten komplementäre Therapieansätze zunehmend in den Interessensfokus der wissenschaftlichen Forschung. Der Grund hierfür waren epidemiologische Studien zum Risikopotential verschiedener exogener, endogener und verhaltensabhängiger Faktoren, die unter anderem Stressbelastung, unausgewogene Ernährung und das körperliche Aktivitätsniveau als Einflussgrößen für die Entstehung von Krebserkrankungen identifizieren konnten. Jüngst publizierte Forschungsergebnisse, die zeigen, dass diese Einflussgrößen auch noch nach Diagnosestellung und Behandlung eine wesentliche Rolle hinsichtlich des Überlebens spielen, nähren das zunehmende Forschungsinteresse an Therapieverfahren, welche in der Lage sind selbige Faktoren zu modulieren.

Trotz dieser, teilweise nicht erst seit Kurzem bekannten Ergebnisse, wurde lange Zeit von körperlicher Aktivität und erst recht von systematischem körperlichem Training im Rahmen der Krebstherapien und auch im Anschluss daran abgeraten. Dabei beruhte die Empfehlung auf der Annahme, dass die Patienten durch die medizinische Therapie bereits so belastet sind, dass sie sich anderweitig möglichst schonen und ausruhen sollten. Auch wenn die wissenschaftliche Evidenz heutzutage eindeutig in die entgegengesetzte Richtung weist, wird immer noch viel zu häufig auf eine entsprechende Empfehlung respektive Therapieangebote verzichtet. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Behandlungsverfahren intensiver, komplikations- und damit auch risikoträchtiger für die betroffenen Patienten werden.

Eines der heutzutage potentiell intensivsten und komplikationsreichsten Therapieverfahren im Sektor der Onkologie, stellt die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation dar. Trotz hoher behandlungsbedingter Letalitätsraten bedeutet sie für Patienten mit bestimmten malignen Erkrankung des blutbildenden Systems (sog. Hochrisikopatienten), gleichzeitig die letzte Hoffnung auf Überleben bzw. Heilung der lebensbedrohlichen Krankheit. Zahlreiche Forschungsbemühungen haben und konzentrieren sich heute noch zu Recht auf die Optimierung dieses medizinischen Behandlungsprozesses an sich, was kontinuierlich sinkende Mortalitätsraten zur Folge hat. Neben diesen intensiven behandlungsprozessorientierten Forschungsbemühungen blieben adjuvante Therapieverfahren anderer Disziplinen lange Zeit unberücksichtigt. Dies hat sich jedoch in jüngster Vergangenheit merklich verändert, denn mit stetig steigender Zahl an Überlebenden wächst gleichzeitig der Bedarf an wissenschaftlich evaluierten therapeutischen Begleitverfahren, welche in der Lage sind, behandlungsbedingte nicht-letale Nebenwirkungen der allogenen Stammzell-

transplantation initial zu vermeiden bzw. bei Auftreten abzumildern und kurz- bis mittelfristig im Sinne einer Rehabilitation erfolgreich zu behandeln.

Aus zahlreichen onkologischen (bspw. Brustkrebs) wie nicht-onkologischen Entitätsbereichen (bspw. koronare Herzkrankheit oder Diabetes Mellitus Typ II) ist das enorme Potential von strukturierten bewegungstherapeutischen Behandlungsmaßnahmen bereits bekannt und auch im Bereich der hämatopoetischen Stammzelltransplantation wurden in den vergangenen Jahren erste Forschungsvorhaben realisiert.

Diese Untersuchungen konnten verdeutlichen, dass ein körperliches Training im Umfeld der hämatopoetischen Stammzelltransplantation durchführbar ist, wobei die Studien primär das weniger komplikationsträchtige Verfahren der autologen Transplantation und zusätzlich meist nur sehr kleine Stichprobengrößen beforchten. Auf therapeutischer Ebene legten die ersten Studienergebnisse positive Einflüsse auf Lebensqualität und psychophysische Beeinträchtigungen nahe, jedoch waren die Untersuchungen zum Teil unkontrolliert, so dass von methodisch zuverlässigen und generalisierbaren Resultaten nur bedingt ausgegangen werden konnte. Darüber hinaus vernachlässigten es nahezu alle Studien einen therapeutischen Ansatz zu entwickeln, der die Patienten über behandlungsspezifische Phasen hinweg betreute. So konzentrierten sich die meisten Interventionen nur auf den stationären Zeitraum während der Stammzelltransplantation oder auf die ambulante Phase danach.

Vor dem Hintergrund des skizzierten wissenschaftlichen Erkenntnisstandes, möchte die vorliegende Arbeit einen erweiternden Beitrag leisten und die Machbarkeit, Unschädlichkeit sowie Wirksamkeit eines individuell adaptiven und teilweise eigenverantwortlich durchgeführten körperlichen Interventionsprogramms im Rahmen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation untersuchen. Ein wesentlicher Teil der Studie ist dabei unter einem versorgungswissenschaftlichen Aspekt zu sehen. So galt es diesbezüglich erstmalig ein Modulkonzept zu entwickeln, welches eine bewegungstherapeutische Versorgung der Patienten über den gesamten Behandlungsprozess hinweg gewährleistet und somit vor, während und nach der allogenen Transplantation praktikierbar ist. Von besonderer Wichtigkeit war dabei, dass das Konzept ohne überdurchschnittliche Ressourcenbindung in den klinischen Alltag übernommen und somit potentiell langfristig zur Regelversorgung werden konnte.

Das zentrale Ziel der vorliegenden Arbeit war es jedoch die differenzielle Wirksamkeit und Anwendbarkeit des entwickelten Interventionsprogramms zu überprüfen. Aus diesem Grund wurde in einer multizentrischen, randomisierten und kontrollierten klinischen Interventionsstudie die Evaluation des Behandlungskonzeptes hinsichtlich verschiedener physiologischer, psychologischer und sozialer Outcomeparameter durchgeführt.

Die Gliederung der vorliegenden Dissertationsschrift, teilt die einzelnen Abschnitte dabei zunächst in die Beschreibung der medizinisch/physiologisch relevanten Grundlagen aus Sicht der malignen hämatologischen Tumorerkrankungen im Allgemeinen und der detaillierten Darstellung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation, sowie deren Komplikationen und Nebenwirkungen im Speziellen. Nachdem anschließend der aktuelle Forschungsstand zum Thema „Sport bzw. körperliches Training und Krebs“ im Wesentlichen zusammengefasst wird, skizziert der darauffolgende Abschnitt die Entwicklung des bewegungstherapeutischen Modulsystems vor dem Hintergrund diagnose- und behandlungsspezifischer Problematiken als auch bedeutender gesundheitspsychologischer Modelle. Die nachfolgenden Kapitel stellen den Einstieg in die empirische Untersuchung der Arbeit dar und beschreiben die methodischen Aspekte sowie die Fragestellung der durchgeführten Studie. Anschließend erfolgen die Ergebnisdarstellung und deren Diskussion mit finaler Zusammenfassung als auch forschungs- und versorgungsrelevantem Ausblick.

2 Grundlagen aus Sicht der Thematik

Das folgende Kapitel gliedert sich in mehrere Teilabschnitte und möchte die wesentlichen Grundlagen aus Sicht der Thematik aufarbeiten. Dabei stehen vor allem physiologische und pathophysiologische Aspekte, als auch die medizinischen Behandlungsverfahren sowie die möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen von malignen (hämatologischen) Tumorerkrankungen und deren Behandlung im Mittelpunkt.

Im ersten Abschnitt (Kapitel 2.1) soll diesbezüglich das hämatologische System des Menschen näher erläutert werden. Als Hämatologie wird die Lehre vom Blut und den blutbildenden Organen, sowie deren Störungen bezeichnet. Vor dem Hintergrund dieser Arbeit ist dabei insbesondere die Funktionsweise der Hämatopoese (Blutbildung) und des Immunsystems von wesentlichem Interesse, da es sich hierbei um die beiden am stärksten betroffenen Systeme im Rahmen von Blutkrebs Erkrankungen und der hämatopoetischen Stammzelltransplantation handelt.

Daran anschließend widmet sich der nächste Teilabschnitt der Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese von Tumorerkrankungen (Kapitel 2.2). Der Schwerpunkt liegt dabei auf den hämatologischen Neoplasien, welche im Wesentlichen für den Behandlungsprozess der hämatopoetischen Stammzelltransplantation in Frage kommen. Dem vorangestellt sind allgemeine Informationen zur Tumorentstehung und -entwicklung.

Kapitel 2.3 befasst sich dann mit den heutigen Möglichkeiten der modernen Krebsmedizin. Dominierendes Thema in diesem Abschnitt ist das Verfahren der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Darüber hinaus werden jedoch auch „klassische“ Therapieverfahren wie Chemotherapie und Bestrahlung näher betrachtet, da insbesondere die beiden genannten Verfahren eine wesentliche Rolle im Rahmen der Konditionierung zur Stammzelltransplantation spielen/spielen können.

Der abschließende Teil (Kapitel 2.4) stellt die therapie- und erkrankungsbedingten Nebenwirkungen in den Mittelpunkt. Selbige markieren den Hauptansatzpunkt für komplementäre Therapieverfahren, so auch im Fall der Sport- und Bewegungstherapie. Leiterkrankungen sind dabei die hämatologischen Krebsformen vor dem Hintergrund der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Es wird im Rahmen der Darstellung sowohl auf physiologische, psychologische als auch psychosoziale Aspekte eingegangen.

2.1 Hämatopoese und Immunsystem

2.1.1 Hämatopoese

Das menschliche Blut setzt sich aus Zell- und Plasmaanteilen zusammen und stellt aus funktioneller Sicht ein „flüssiges Körpergewebe“ dar. Die Hauptaufgaben des Blutes nehmen Transport- und Abwehrfunktionen, Aufrechterhaltung der Homöostase und des kolloidosmotischen Druckes, Thermoregulation sowie die Hämostase ein.

Ort der Blutbildung ist das Knochenmark. Während sich bei Kindern in nahezu allen Knochen blutbildendes Mark feststellen lässt, findet beim Erwachsenen die Blutbildung nur noch in den Wirbelkörpern und Rippen (inkl. Sternum), im Schädelknochen, im Kreuzbein und den Beckenknochen, sowie an den proximalen Enden von Femur und Humerus statt (Hoffbrand et al., 2003).

Die Blutbildung (Hämatopoese), und somit die Entwicklung der Vielzahl von unterschiedlichen Blutzellen, hat mit der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle einen zentralen Ausgangspunkt. Sie besitzt die Eigenschaft der Selbsterneuerung und ist somit in der Lage, den Zellgehalt des Knochenmarks auf konstantem Niveau zu halten. Bis heute wird die genaue Identifikation der hämatopoetischen Stammzelle kontrovers diskutiert. Konsens besteht jedoch mittlerweile darin, dass es sich um Knochenmarkszellen handelt, welche das CD34 Antigen exprimieren, jedoch nicht, im Vergleich zu den meisten anderen CD34⁺-Zellen, das Antigen CD38 besitzen (Kröger et al., 2008).

Aus der pluripotenten Stammzelle können alle einzelnen hämatopoetischen Zelllinien hervorgehen (siehe **Abb. 1**, nächste Seite). Die Zelldifferenzierung zu den erythropoetischen, granulopoetischen und lymphopoetischen Linien vollzieht sich dabei, unter Einfluss verschiedenster Wachstumsfaktoren, über zahlreiche Zwischenstufen hämatopoetischer Vorläuferzellen (in **Abb. 1** nicht abgebildet). Selbige Vorläuferzellen werden auch determinierte Stammzellen genannt, da ihnen ein definierter Entwicklungsweg vorgegeben und somit eine Differenzierung in andere Zellen/-linien nicht mehr möglich ist. Mit zunehmendem Differenzierungs- und Entwicklungsgrad nimmt zudem die Fähigkeit zur Selbsterneuerung immer weiter ab.

2.1.1.1 Erythropoese

Die kern- und mitochondrienlosen Erythrozyten stammen von den myeloischen Vorläuferzellen (myeloide Stammzelle) ab. Sie werden über die Zwischenstufen Pronormoblast und Normoblast als Retikulozyt in die Blutbahn abgegeben. Dort zirkulieren die Retikulozyten 1-2 Tage, bevor sie, vornehmlich in der Milz, endgültig ausreifen und als Erythrozyt etwa 120 Tage ihre Aufgaben verrichten. Reguliert wird die Erythropoese durch das von der Niere ausgeschüttete Hormon Erythropoetin und IL-3 (Hoffbrand et al., 2003).

Beim Mann befinden sich durchschnittlich 5,1 Mio., bei der Frau 4,6 Mio. Erythrozyten in 1 µl Blut. Der Volumenanteil der Erythrozyten an der Gesamtblutmenge wird als Hämatokritwert (Hk) bezeichnet; im Venenblut liegt er bei der Frau im Mittel bei 0,42 und beim Mann bei 0,47. Somit nehmen Erythrozyten fast die Hälfte des Blutvolumens ein (Thews et al., 1999).

Bedeutendster Funktionsbestandteil der Erythrozyten ist das Hämoglobin. Jede Zelle enthält etwa 640 Millionen Hämoglobinmoleküle. Der rote Blutfarbstoff, welcher Eisen ge-

bunden hat, ist für den Sauerstoff- und Kohlendioxidtransport von entscheidender Bedeutung. Ein Mangel an Hämoglobin (Hb) führt zur Anämie, welche durch einen Leistungsabfall mit Tachykardie, Atemnot und Schwindel gekennzeichnet ist. Nach WHO-Definition liegt eine Anämie vor, wenn der Hb-Wert 13g/dl beim Mann und 12 g/dl bei der Frau unterschreitet.

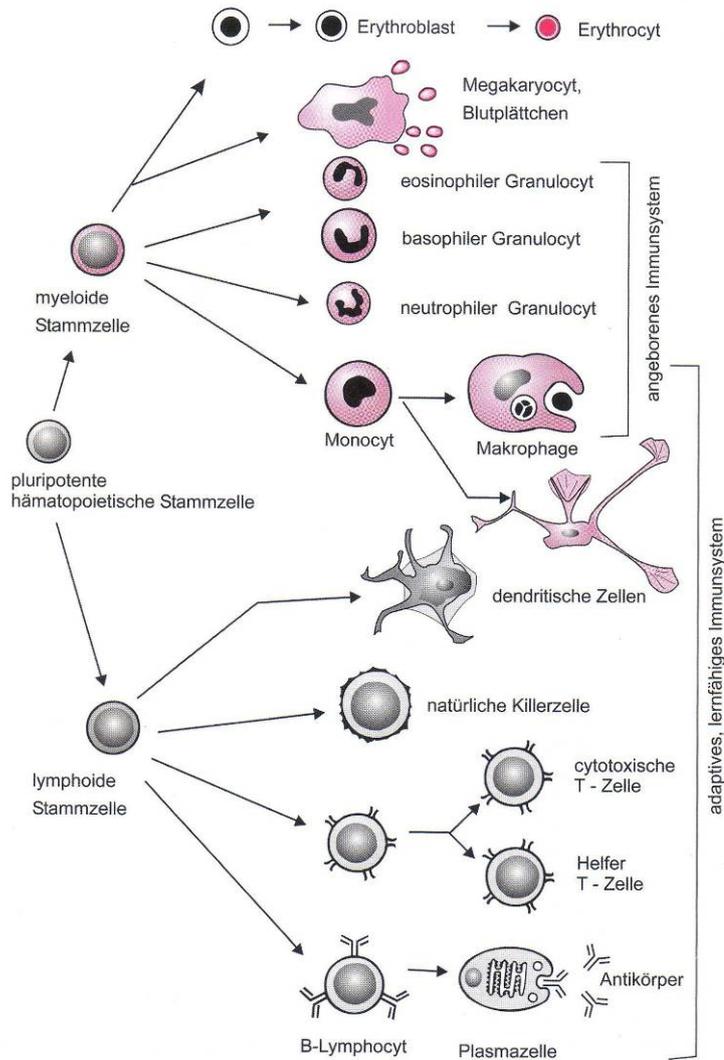


Abb. 1 Hämatopoese (aus Müller et al., 2007; S. 162)

2.1.1.2 Thrombozytopenie

Thrombozyten (Blutplättchen) entwickeln sich, wie die Erythrozyten, aus der myeloid determinierten Stammzelle unter Einfluss von Thrombopoetin, IL-3, IL-6 und GM-CSF. Sie entstehen im Knochenmark durch „Abschnürung“ aus dem Zytoplasma eines Megakaryozyten und werden primär in der Milz gespeichert. Ein Teil der Thrombozyten zirkuliert im Blut, wobei die wesentlich größere Menge bei Bedarf aus der Milz ins Blut abgegeben werden kann. Durchschnittlich befinden sich im Blut 140.000 bis 400.000 Thrombozyten/ μ l.

Die zentrale Aufgabe der Thrombozyten besteht in der primären Hämostase, der Blutstillung. Ein Mangel an Thrombozyten (Thrombozytopenie) führt zu einer erhöhten Blutungs-

neigung und kann bei entsprechender Ausprägung lebensbedrohlich sein (Thews et al., 1999).

2.1.1.3 Monozytopoese

Monozyten sind die größten hämatopoetischen Zellen. Sie entstammen ebenfalls der myeloid determinierten Zellreihe und reifen unter Einfluss der Wachstumsfaktoren GM-CSF und M-CSF sowie IL-3 im Knochenmark bis zur vollen Funktionsfähigkeit aus. Nach kurzem Aufenthalt im Blut wandern sie ins Gewebe, wo sie sich in Makrophagen differenzieren und an der erworbenen und angeborenen Immunreaktion beteiligt sind (siehe Kapitel 2.1.2, ab S. 18) (Thews et al., 1999).

2.1.1.4 Granulopoese

Die Granulozyten sind die letzten Zellen, die den myeloid determinierten Stammzellen entstammen. Sie differenzieren sich zu neutrophilen, basophilen und eosinophilen Granulozyten.

Neutrophile Granulozyten entstammen der gleichen Vorläuferzelle wie die Monozyten. Regulierende Wachstumsfaktoren sind GM-SCF, G-SCF und IL-3. Sie stellen mit über 90% den größten Anteil der Granulozyten im zirkulierenden Blut dar und sind vor allem an der unspezifischen Immunabwehr beteiligt (siehe Kapitel 2.1.2, ab S. 18).

Eosinophile Granulozyten werden unter Einfluss von GM-CSF, IL-3 und IL-5 gebildet. Sie haben vielfältige Aufgaben im Bereich der Phagozytose (siehe Kapitel 2.1.2, ab S. 18) und sind mit etwa 2-5% die zweitstärkste Granulozytenpopulation im peripheren Blut.

Basophile Granulozyten werden unter Einfluss der regulatorischen Botenstoffe IL-3 und IL-4 gebildet. Sie stellen die kleinste Granulozytenpopulation (< 2%) im peripheren Blut dar und spielen eine Rolle bei der IgE vermittelten allergischen Reaktion. Darüber hinaus sind basophile Granulozyten in der Lage, zahlreiche Zytokine des Immunsystems zu sezernieren (Thews et al., 1999; Piper, 2007).

2.1.1.5 Lymphopoese

Die Lymphozyten entstammen alle der lymphoiden Stammzelle. Sie differenzieren sich unter Einfluss von IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 und IL-7 im Knochenmark und Thymus zu B-Lymphozyten (B-Zellen), natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und T-Lymphozyten (T-Zellen). Dabei erhalten die B-Zellen ihren Namen durch die Prägung im Knochenmark (engl. bone marrow) und die T-Zellen durch eine Prägung im Thymus. Die Lymphozyten besiedeln vor allem die sekundär lymphatischen Organe wie Lymphknoten und Milz, wo sie ihrer Aufgabe bei der unspezifischen und spezifischen Immunabwehr nachkommen können (siehe Kapitel 2.1.2, ab S. 18). Den größten Blutanteil macht nicht der zelluläre Anteil (weniger als 1% der gebildeten Lymphozyten zirkulieren in der Blutbahn), sondern das Plasma aus. In ihm befinden sich unter anderem die Antikörper (Immunglobuline, Ig) (Thews et al., 1999).

2.1.2 Immunsystem

Nachdem im vorherigen Abschnitt auf die Entwicklung und Differenzierung der Zellen der Hämatopoese eingegangen wurde, soll im nun folgenden Abschnitt die Funktionsweise der immunkompetenten Zellen näher betrachtet werden. Dabei sollen grundlegende Funktionen des Immunsystems beschrieben und dessen Bausteine dargestellt werden.

2.1.2.1 Angeborene Immunität

Mikroorganismen, die für den Menschen pathogen sind, können über bestimmte Regionen des Körpers eindringen und dort zunächst lokal, im weiteren Verlauf jedoch auch systemisch, Krankheiten auslösen. Dringen Pathogene in den Körper ein, werden sie umgehend durch angeborene Abwehrmechanismen bekämpft, welche bereits wenige Minuten nach der Infektion aktiv sind. Können die Krankheitserreger nicht vollständig vom angeborenen Immunsystem beseitigt werden, ist eine sogenannte induzierte oder adaptive Immunantwort notwendig. Sollte dies der Fall sein, besteht die Aufgabe des angeborenen Systems darin, die Infektion in den ersten Tagen in Schach zu halten, bis das adaptive Abwehrsystem einsatzbereit ist (Janeway et al., 2002).

Innerhalb des angeborenen Immunsystems lassen sich zwei Abwehrlinien differenzieren. Die erste Abwehrlinie besteht dabei aus Haut und Schleimhäuten, die zweite Abwehrlinie befindet sich im Körperinnern, welche bakterizide Proteine und phagozytische Zellen umfasst, die pathogene Mikroorganismen angreifen.

1. Abwehrlinie

Oberflächenepithelien unseres Körpers, wie Haut und Epithelzellen der inneren Hohlorgane (bspw. Gastrointestinal- oder Respirationstrakt), bilden die erste Barriere gegen Infektionen. Damit es zu einer Infektion kommen kann, muss zunächst diese Barriere überwunden werden. Dazu reichen schon kleinste Verletzungen aus, die den Krankheitserregern den Eintritt ins Körperinnere ermöglichen. Liegt keine Verletzung vor, können sich die Pathogene auch auf den Epithelien anheften und diese besiedeln. Auf diesem Wege kann es zur Zerstörung von Epithelzellen kommen, durch die Pathogene in das nachfolgende Gewebe eindringen können.

Die inneren Epithelien werden in der Regel als Schleimhäute bezeichnet, da sie oft Schleim (Mucus) freisetzen. Sind Mikroorganismen mit Schleim bedeckt, können sie sich nur noch schwer am Epithel verankern; außerdem werden die Mikroorganismen durch den ständigen Fluss des Schleims abtransportiert.

Neben diesem physikalischen Schutz produzieren die Epithelzellen auch chemische Substanzen, um Mikroorganismen zu töten oder deren Wachstum zu hemmen. So hat beispielsweise unsere Haut einen ständigen pH-Wert zwischen 3 und 5. Dieser ist sauer genug, um die Besiedelung durch Mikroorganismen zu verhindern. Des Weiteren reinigen Schleim, Tränen und Speichel z. B. die Oberflächen mancher Epithelien von zahlreichen Mikroben (Janeway et al., 2002).

2. Abwehrlinie

Kann ein Mikroorganismus die erste Barriere überwinden und in das nachfolgende Gewebe eindringen, wird er in der Regel von Makrophagen als fremd erkannt. Diese werden

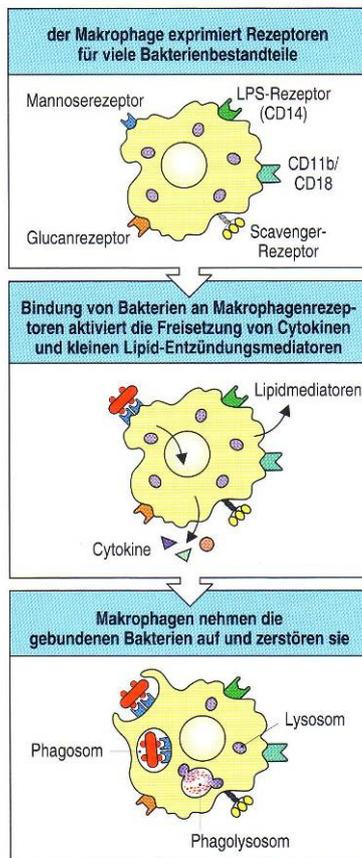


Abb. 2 Rezeptoren der Makrophagen (aus Janeway et al., 2002; S. 42)

schnell durch neutrophilen Granulozyten bei der Bekämpfung unterstützt.

Das Verhalten der Makrophagen bei Pathogenkontakt wird in **Abb. 2** dargestellt. Dabei wird das Pathogen zunächst durch einen der zahlreichen Oberflächenrezeptoren erkannt und anschließend von dem Makrophagen aufgenommen (phagozytiert). Bei der Phagozytose wird das Pathogen erst von der Membran der phagozytierenden Zelle umhüllt, und anschließend in einen Vesikel aufgenommen (Phagosom). Das Phagosom wird daraufhin angesäuert und das Pathogen abgetötet. Im Weiteren besitzen Makrophagen und neutrophile Zellen Lysosomen, welche mit einem Phagosom verschmelzen und das Pathogen vernichten können. Während der Phagozytose produzieren sowohl Makrophagen als auch neutrophile Zellen weitere toxische Produkte, wie Wasserstoffper- oder Stickstoffoxid, welche bei der Tötung des Pathogens beteiligt sind (Janeway et al., 2002). Makrophagen sind somit die ersten Zellen in einem Gewebe die Kontakt mit dem eingedrungenen Pathogen aufnehmen. Um aber Unterstützung von weiteren phagozytierenden Zellen zu bekommen, müssen sie Signale ausschütten, die den anderen Zellen den Weg zum Infektionsherd weisen. Auch werden durch diese Signale Plasmaproteine des Komplementsystems (siehe unten) angelockt, welche eine wichtige Funktion bei der angeborenen und erworbenen Immunität einnehmen.

Als Signalstoffe sezernieren Makrophagen vor allem Zytokine, die im Gewebe eine Entzündung hervorrufen. Zytokine sind kleine Proteine, die im Körper von verschiedenen Zellen freigesetzt werden und durch Bindung an spezifische Rezeptoren Reaktionen/Reaktionsketten auslösen. Sie können dabei autokrin, endokrin oder parakrin wirken. Zu den Zytokinen, die von Makrophagen sezerniert werden gehören Interleukin 1 (IL-1), IL-6, IL-12, Tumornekrosefaktor (TNF- α) und IL-8. Man spricht hierbei von inflammatorischen Zytokinen. Bei IL-8 handelt es sich allerdings um ein Chemokin. Chemokine stellen eine Klasse von Zytokinen dar, welche die Eigenschaft von Chemoattraktoren besitzen, um Leukozyten, Monozyten, neutrophile Granulozyten und andere Effektorzellen aus dem Blut zum Infektionsherd zu leiten (Janeway et al., 2002).

Neben den Makrophagen spielt die Population der Granulozyten eine wesentliche Rolle im Rahmen der angeborenen Immunität. Wie oben bereits erwähnt, stellen dabei die neutrophilen Zellen die bedeutendste, weil größte, Subpopulation dar. Die Funktionsweise der Neutrophilen ähnelt dabei sehr dem der Makrophagen (oben beschrieben).

Eosinophile Granulozyten sind dagegen auf die Bekämpfung von Parasiten (bspw. intestinale Würmer) spezialisiert. Nach Anhaften auf deren Oberfläche greifen sie den Parasit mit einer Reihe von toxischen Substanzen aus ihren Granula an (Piper, 2007).

Die Wirkweise und Bedeutung der basophilen Granulozyten war hingegen lange Zeit unbekannt. Hauptsächlich wurden die Histamin und Heparin enthaltenden Zellen dabei mit

allergischen Reaktionen und Parasiteninfektionen in Verbindung gebracht. Neueste Forschungsergebnisse zeigen zudem eine Bedeutung der Basophilen im Rahmen der adaptiven Immunantwort auf Infektionen. So scheinen Botenstoffe (IL-4 und IL-6) der basophilen Granulozyten die Arbeit der T- und B-Lymphozyten zu verstärken (Denzel et al., 2008).

Zytokine, die von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten produziert und sezerniert werden, haben jedoch nicht nur kurzfristige, sondern auch längerfristige Auswirkungen, welche entscheidend zur Immunabwehr beitragen. Eine Wirkung kommt dabei der Erhöhung der Körpertemperatur durch TNF- α , IL-1 und IL-6 zu. Man spricht hier von endogenen Pyrogenen, welche Fieber auslösen. Fieber kann deshalb die Immunabwehr unterstützen, da die meisten Krankheitserreger besser bei einer etwas niedrigeren Temperatur wachsen und die adaptive Immunantwort bei höheren Körpertemperaturen intensiver ausfällt (Janeway et al., 2002).

Bei der Infektion von Zellen mit Viren wird die Produktion von Interferonen induziert. Interferone stellen eine weitere Klasse von Zytokinen dar. Dabei wird angenommen, dass die Interferonsynthese als Reaktion auf doppelsträngige RNA, welche normalerweise nur bei Viren vorkommt, einsetzt. Interferone spielen eine bestimmende Rolle bei der Hemmung der Virusreplikation und der Verstärkung der zellulären Immunantwort gegen Viren. Sezernierte Interferone regen zusätzlich die natürlichen Killerzellen an, virusinfizierte Zellen zu töten und Zytokine freizusetzen (Gemsa et al., 1997).

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

Die NK-Zellen gehen ebenfalls wie T- und B-Zellen aus der lymphoiden Vorläuferzelle hervor (vergleiche Kapitel 2.1.1.5, S. 17), gehören jedoch zum angeborenen Immunsystem. Sie müssen nicht geprägt werden und können von „Geburt“ an andere Zellen töten (Gulbins & Lang, 2007). Unter den peripheren lymphatischen Zellen stellen sie jedoch die deutlich kleinste Population dar. NK-Zellen sind in Frühphasen der Immunreaktion auf Virusinfektionen aktiv, während antigenspezifische zytotoxische T-Zellen bereitgestellt werden. Durch von virusinfizierten Zellen gebildetes IFN- α und IFN- β bzw. durch den Botenstoff IL-12 (von B-Zellen und Makrophagen bei Antigenkontakt ausgeschüttet), werden die NK-Zellen zusätzlich aktiviert, wobei sie prinzipiell eine Grundaktivität besitzen und somit nicht unbedingt auf oben genannte Signalwege angewiesen sind. Kommt es allerdings zur gemeinsamen Einwirkung von IL-12 und TNF- α auf NK-Zellen, so setzen diese große Mengen an IFN- γ frei, das wiederum unter anderem zu einer Aktivierung von Makrophagen führt. Binden bereits Antikörper an die Zielzelle steigert dies ebenfalls die NK-Zellaktivität.

Natürliche Killerzellen spielen darüber hinaus eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von tumorös veränderten Zellen und einigen Viren (Spits et al., 1995), welche die Expression von MHC-Molekülen hemmen. Und genau an dieser Stelle liegt der Unterschied zu den verwandten T- und B-Zellen, die zur Aktivierung unabdingbar MHC-Moleküle benötigen (siehe Kapitel 2.1.2.2, ab S. 22).

Das Komplementsystem

Das Komplementsystem ist ein System von Plasmaproteinen, welches beim Menschen etwa 20 Proteine umfasst. Selbige Proteine liegen dabei zunächst als Vorstufenmoleküle in den Körperflüssigkeiten und Geweben vor und werden erst an den Infektionsherden aktiviert. Dort lösen sie eine Reihe von Entzündungsreaktionen aus. Das Komplementsystem

besteht ähnlich wie das Blutgerinnungssystem aus einer Kaskade von enzymatischen Reaktionen, an deren Ende die Herstellung tödlicher Waffen steht (Müller et al., 2007).

Die Hauptaufgabe des Komplementsystems besteht darin, die Oberfläche von Pathogenen zu opsonieren (Opsonierung → siehe S. 25), damit sie besser von den phagozytierenden Zellen erkannt werden. Daneben wirken kleine Fragmente einiger Komplementrezeptoren als Chemoattraktoren, welche weitere Phagozyten zum Entzündungsherd locken können. Die dritte Funktion des Komplementsystems besteht in der direkten Zerstörung von Bakterien, indem sie Poren in deren Zellmembran „fressen“ (Janeway et al., 2002).

Grundsätzlich kann man zwischen drei Wegen der Komplementsystemaktivierung unterscheiden. Die erste Möglichkeit wird dabei als der klassische Weg bezeichnet. Hier erfolgt die Aktivierung über Antikörper (siehe Kapitel 2.1.2.2, ab S. 22). Eine zweite Möglichkeit stellt die Aktivierung über den sogenannten Lektinweg dar. Als dritte Option ist eine spontane und antikörperunabhängige Aktivierung über den alternativen Weg möglich.

Alle drei Wege erzeugen aus verschiedenen Reaktionen eine Protease mit der Bezeichnung C3-Konvertase. C3-Konvertasen binden an die Oberfläche von Krankheitserregern und spalten dort die Konvertasen C3a und C3b ab. Erstere spielen bei der Entzündungsreaktion eine entscheidende Rolle, letztere fungieren als Opsonine, was zu einer schnelleren Phagozytierung führt. Auf eine weiter vertiefende Darstellung des Komplementsystems soll an dieser Stelle, mit dem Verweis auf entsprechende Spezialliteratur (bspw. Janeway et al., 2002), verzichtet werden.

2.1.2.2 Erworbene Immunität

Obwohl das angeborene Immunsystem einen ersten und schnellen Schutz gegen Pathogene bietet, besteht dennoch der Nachteil, dass es nur Mikroorganismen mit bekannten Oberflächenmolekülen erkennt. Da aber viele Mikroorganismen sehr schnell ihre Oberflächenmolekülzusammensetzung ändern können, ist neben dem angeborenen ein weiteres Immunsystem unabdingbar, welches die Fähigkeit besitzt diese Veränderungen zu erkennen und darauf zu reagieren. Dabei spielen die Lymphozyten des adaptiven Immunsystems eine wichtige Rolle, da sie nicht nur eine Vielzahl an Pathogenen erkennen, sondern auch einen zusätzlichen Schutz vor einer erneuten Infektion mit demselben Erreger bieten (Holländer, 2006).

Die adaptive Immunantwort wird dann ausgelöst, wenn in einem infizierten Gewebe ein Pathogen von einer unreifen dendritischen Zelle aufgenommen wird. Dendritische Zellen

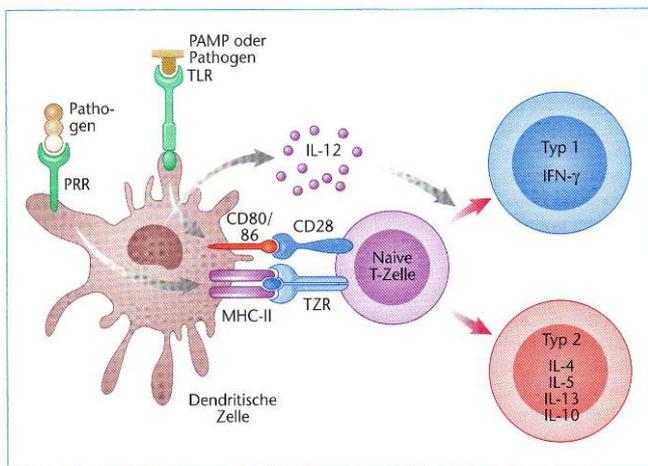


Abb. 3 Aktivierung von naiven T-Zellen durch Interaktion mit einer APC (aus Holländer, 2006; S. 26)

stellen spezielle phagozytische Zellen dar, welche im Knochenmark gebildet werden und von dort zu ihren peripheren Aufenthaltsorten wandern, um dort nach Krankheitserregern zu suchen. Auf ihrer Oberfläche tragen sie Rezeptoren, welche die allgemein vorkommenden Merkmale von Pathogenen erkennen. Wie auch bei Makrophagen oder neutrophilen Zellen löst die Bindung eines Pathogens an einen Rezeptor die Phagozytose aus (siehe **Abb. 3**). Ihre Hauptfunktion besteht aber nicht darin die Krankheitserreger zu vernichten, sondern die Pathogene zu den peripheren lymphatischen Organen zu transportieren, um dort deren Antigenbruchstücke den T-Lymphozyten zu präsentieren. Während der Wanderung ist die dendritische Zelle zu einer antigenpräsentierenden Zelle (APC) herangereift. Die APC's können dabei zum einen pathogenspezifische Lymphozyten aktivieren, zum anderen sezernieren sie Zytokine, welche sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunantwort beeinflussen (Janeway et al., 2002).

Lymphozyten

Lymphozyten sind Träger und zentraler Bestandteil der adaptiven Immunität. Man unterscheidet zwischen zwei Arten von Lymphozyten: B- und T- Lymphozyten oder auch einfach B- und T-Zellen (siehe Kapitel 2.1.1, ab S. 15). Die Zellen zirkulieren im Blut und in der Lymphe. Dabei konzentrieren sie sich vor allem in den Lymphknoten, der Milz und anderen lymphatischen Geweben (Janeway et al., 2002). Im Gegensatz zu Makrophagen, neutrophilen und dendritischen Zellen tragen Lymphozyten keine Rezeptoren für bestimmte Oberflächenmoleküle von Pathogenen. Ungeprägte Lymphozyten besitzen nur Antigenrezeptoren einer einzigen Spezifität.

Das zentrale Prinzip der adaptiven Immunität ist die klonale Selektion (siehe **Abb. 4**). Aus einer einzigen Vorläuferzelle geht mittels genetischer Mechanismen eine Vielzahl an

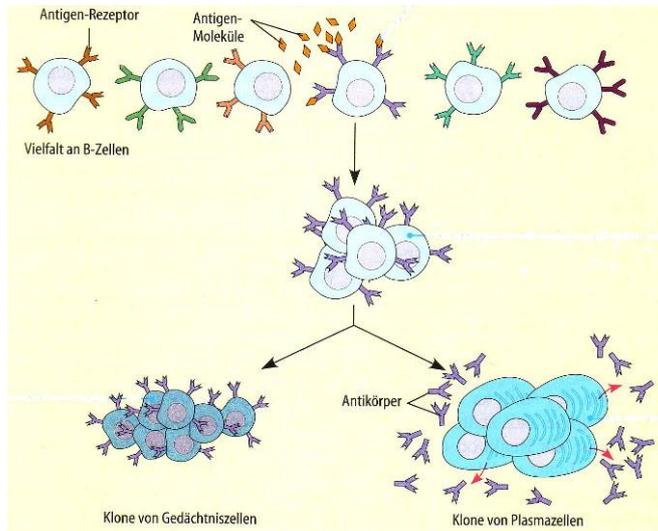


Abb. 4 Klonale Selektion (aus Campbell et al., 2003; S. 1087)

Lymphozyten hervor, welche alle eine unterschiedliche Spezifität besitzen. Die Aktivierung und Proliferation beginnt jedoch erst in den ableitenden lymphatischen Geweben, wo APC's und diese sogenannten naive Lymphozyten aufeinander treffen. Hat ein Lymphozyt ein Antigen gebunden, hört er auf zu wandern und fängt an zu wachsen. In diesem Stadium wird der Lymphozyt als aktiver Lymphoblast bezeichnet. Der Lymphoblast beginnt sich zu teilen, und die zahllosen identischen Tochterzellen differenzieren zu Effektorzellen (Plasmazellen). Dabei sezernieren die B-Effektorzellen Antikörper, wohingegen die T-Effektorzellen

infizierte Körperzellen direkt zerstören oder weitere Zellen des Immunsystems aktivieren. Diese klonale Selektion dauert etwa 4-5 Tage, weshalb die adaptive Immunantwort, wie schon erwähnt, erst nach einiger Verzögerung einsetzt (Janeway et al., 2002).

B-Lymphozyten

B-Zellen besitzen Rezeptoren mit deren Hilfe sie Antigene erkennen können (siehe oben). Dabei hat jede B-Zelle einen eigenen spezifischen Antigenrezeptor.

B-Zellen sind bei ihrer Entwicklung auf dendritische Zellen und T-Helferzellen angewiesen. Die dendritischen Zellen interagieren dabei mit den ersten Vorläuferzellen der B-Lymphozyten (Pro-B-Zellen) über Oberflächenmoleküle. Während der Entwicklung liefern die dendritischen Zellen unter anderem Wachstumsfaktoren, welche die B-Zellen zur Proliferation und Differenzierung veranlassen (**Abb. 5**, rechts).

Da viele B-Zellen schon im Prä-B-Stadium sterben, man vermutet, dass nur diejenigen überleben, die von ihren Nachbarzellen eine Art molekulares Überlebenssignal erhalten (Weissman et al., 2001).

Die Aufgabe der B-Zellen bei der Immunantwort ist es, große Mengen an Antikörpern zu produzieren und zu sezernieren. Sie sind die Träger der humoralen Immunantwort (Bessler et al., 1986).

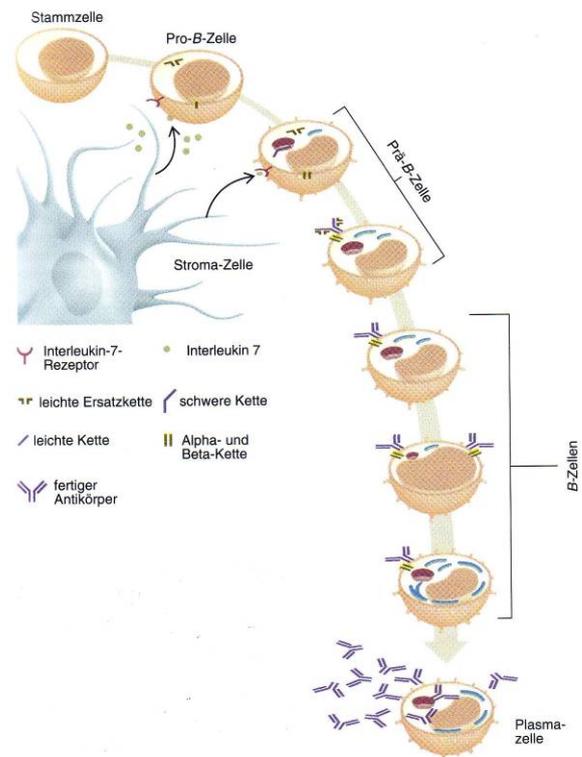


Abb. 5 Entwicklung von B-Zellen (aus Weissman et al., 2001; S. 19)

Die von den B-Zellen gebildeten Antikörper haben eine Y-förmige Gestalt und stellen bis auf minimale Unterschiede die sezernierte Form des B-Zell-Rezeptors dar. Dabei bestimmt die variable Region (die beiden Köpfe) die Spezifität des Antikörpers bei der Antigenbindung und die konstante Region (Schwanz) legt die Art der Antigenbeseitigung fest. Detaillierte Informationen zu Aufbau und Struktur der Antikörper lassen sich beispielsweise bei Holländer (2006) nachschlagen.

Der Oberbegriff für alle Antikörper ist Immunglobulin (Ig). Selbige unterscheidet man in fünf verschiedene Klassen:

Immunglobulin A (IgA)

IgA ist das zweithäufigste Immunglobulin. Es wird von Zellen der Schleimhäute produziert. Ihre Hauptfunktion besteht darin, die Anheftung von Viren und Bakterien an der Oberfläche von Epithelien zu verhindern. Die IgA Antikörper finden sich vermehrt in den Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß und Tränen. Außerdem kommen sie in der Milch der Mutter vor, wodurch das Neugeborene vor Infektionen des Magen-Darm-Traktes geschützt ist (Gemsa et al., 1997).

Immunglobulin D (IgD)

IgD-Moleküle liegen im Plasma als Monomere vor. Die IgD-Antikörper sind an der Aktivierung des Komplementsystems beteiligt. Sie sind vor allem auf der Oberfläche von B-Zellen zu finden und wirken dort möglicherweise als Antigen-Rezeptor, welcher für die Differenzierung der B-Zellen in Plasma- oder Gedächtniszellen verantwortlich ist. Jedoch ist diese Funktionsweise noch nicht eindeutig geklärt (Gemsa et al., 1997, Gulbins & Lang, 2007).

Immunglobulin E (IgE)

IgE spielen eine entscheidende Rolle bei Allergien und bei der Abwehr gegen Parasiten. Die IgE-Antikörper können mit ihrer Schwanzregion an Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten binden und veranlassen die Zellen bei der Stimulation eines Antigens Histamine und andere entzündungsfördernde Stoffe auszuschütten. IgE machen nur einen kleinen Teil der Immunglobuline im Plasma aus (Gemsa et al., 1997).

Immunglobulin G (IgG)

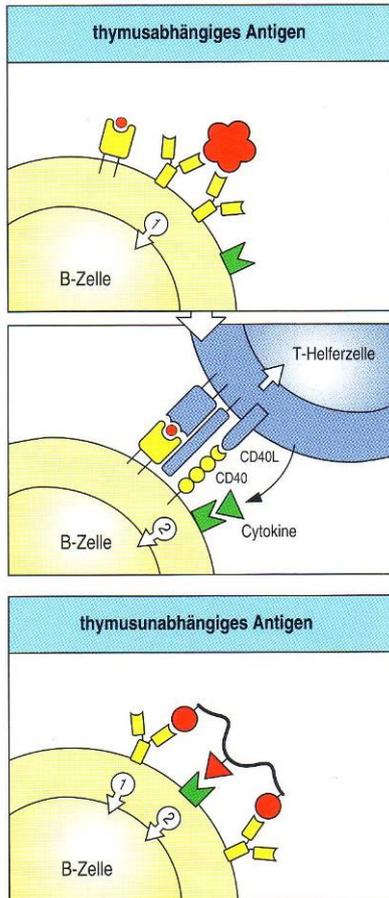
Die vier beim Menschen bekannten IgG-Subklassen bilden den Hauptanteil des Serumimmunglobulins und stellen die wichtigsten Antikörper der Sekundärantwort dar. Sie binden im Plasma vorkommende Toxine von Bakterien, aber auch Mikroorganismen. IgG liegt sowohl im Plasma als auch gebunden an die Membran als Monomer vor. Es kann die Plazenta durchqueren und stellt dadurch einen wichtigen immunologischen Schutz für den Embryo dar. Im Weiteren aktivieren die IgG-Moleküle den klassischen Weg des Komplementsystems (Gemsa et al., 1997, Gulbins & Lang, 2007).

Immunglobulin M (IgM)

Die IgM-Moleküle werden auf der Oberfläche von reifen B-Zellen exprimiert und liegen im Plasma als Pentamere vor, dadurch kann ein Molekül mehrere Antigene gleichzeitig binden (Janeway et al., 2002). Sie sind die ersten im Blut zirkulierenden und somit wichtigsten Antikörper nach einem ersten Kontakt mit einem Antigen. IgM ist nicht plazentagängig und bietet somit keinen Schutz für Embryos (Gulbins & Lang, 2007).

Damit B-Zellen Antikörper sezernieren, müssen sie zuerst aktiviert werden. Selbige Aktivierung kann dabei über thymusabhängige oder thymusunabhängige Antigene erfolgen (siehe **Abb. 6**).

Bei der thymusabhängigen Aktivierung spielen T-Helferzellen (siehe unten) eine wichtige Rolle. Dabei binden die B-Zellen an ihrem B-Zell-Rezeptor spezifisch ein Antigen. Das



Antigen wird daraufhin mittels Phagozytose ins Zellinnere aufgenommen, wo es zerlegt wird. Die Antigenbruchstücke werden an die MHC-II-Moleküle gebunden und an die Oberfläche transportiert. Auf der Zelloberfläche präsentieren die MHC-II-Moleküle die gebundenen Antigenfragmente aktivierten T-Helferzellen (TH-2-Zellen), welche den MHC-Komplex erkennen. Diese wiederum senden an die B-Zellen Aktivierungssignale aus, die zur Proliferation und deren Tochterzellen zur Antikörperfreisetzung anregen. Ein wesentliches Effektormolekül stellt dabei der so genannte CD40-Ligand (CD40L) dar, welcher von den Helferzellen sezerniert wird und zur Aktivierung der B-Zellen beiträgt. Ein weiteres wichtiges Aktivierungsmolekül welches freigesetzt wird ist das Interleukin-4. Die T-Helferzellen regulieren allerdings nicht nur die Proliferation und Differenzierung der B-Zellen, sondern sie nehmen auch Einfluss auf den Isotypen des Antikörpers, welcher die Effektorfunktion der Antikörper bestimmt.

Bei der thymusunabhängigen Aktivierung über Antigene wird davon ausgegangen, dass die zahlreichen gleichartigen Substrukturen des Antigens gleichzeitig an mehreren B-Zell-Rezeptoren einer B-Zelle binden. Dadurch wird die B-Zelle auch ohne die Signale der T-Helferzellen ausreichend stimuliert (Janeway et al., 2002).

Abb. 6 B-Zell-Aktivierung (aus Janeway et al., 2002; S. 369)

Die bei der sogenannten *humoralen Immunantwort* gebildeten Antikörper können auf drei Arten ein Antigen bekämpfen:

1. **Neutralisation:** Hierbei handelt es sich um die einfachste und direkteste Methode, mit deren Hilfe Antikörper den Organismus vor Antigenen schützen können. Das Antigen wird durch den Antikörper gebunden, und der dabei entstandene Antikörper-Antigen-Komplex von Makrophagen phagozytiert und auf diese Weise unschädlich gemacht. Die Neutralisation ist vor allem für die Abwehr von bakteriellen Toxinen und Krankheitserregern wie Viren von Bedeutung.
2. **Opsonierung:** Da die Neutralisation von Bakterien häufig nicht ausreicht um deren Replikation zu stoppen, stellt die Opsonierung eine weitere Methode beziehungsweise die nächste Stufe im Kampf gegen die Infektion dar. Dabei wird das Bakterium von vielen Antikörpern eingehüllt, was dazu beiträgt, dass es leichter von Makrophagen erkannt und phagozytiert werden kann.

3. Aktivierung des Komplementsystems: Durch das Binden eines Antikörpers an ein Bakterium wird zudem das Komplementsystem aktiviert. Die gebundenen Antikörper bilden dabei eine Art Rezeptor für das erste Protein des Komplementsystems. Auf diesem Weg wird eine Enzymkaskade aktiviert, an deren Ende entweder die direkte Zerstörung des Pathogens oder die Aufnahme und Zerstörung durch Makrophagen steht.

Neben dem Differenzierungsschritt in antikörpersezernierende Plasmazellen, bilden die B-Lymphozyten zusätzlich sogenannte Gedächtniszellen, welche bei einer erneuten Infektion mit demselben Pathogen von enormer Bedeutung sind. Man spricht in diesem Fall auch von einer sekundären Immunantwort. Dabei liegt der Unterschied zur primären Immunantwort darin, dass in wesentlich kürzerer Zeit (es entfällt der Prozess der klonalen Selektion) eine sehr viel größere Anzahl an Antikörpern gebildet und sezerniert werden kann. Die Fähigkeit des Immunsystems, ein Antigen bei einem zweiten Befall wieder zu erkennen, wird als „immunologisches Gedächtnis“ bezeichnet und stellt das Grundprinzip prophylaktischer Impfstrategien dar. Das Gedächtnis befähigt den Organismus somit schneller und effektiver gegen die Krankheitserreger vorzugehen, wodurch meist eine erneute globale Infektion verhindert werden kann.

T-Lymphozyten

Die T-Zellen verlassen noch unreif das Knochenmark und differenzieren sich erst im Thymus aus. Dort verändern sie ihre Oberflächenproteine und stellen Gen-Teile ihres Hauptrezeptors um. Anschließend interagieren die Vorläufer-T-Lymphozyten mit MHC-präsentierenden Zellen, wobei diejenigen T-Zellen, welche sich an MHC-I-Proteinen anlagern, später größtenteils zu zytotoxischen T-Zellen, und selbige, die mit MHC-II-Molekülen reagieren, sich vornehmlich zu T-Helferzellen entwickeln. T-Lymphozyten, die keinerlei MHC-Kontakt herstellen können oder autoimmun reagieren sterben ab (siehe **Abb. 7**).

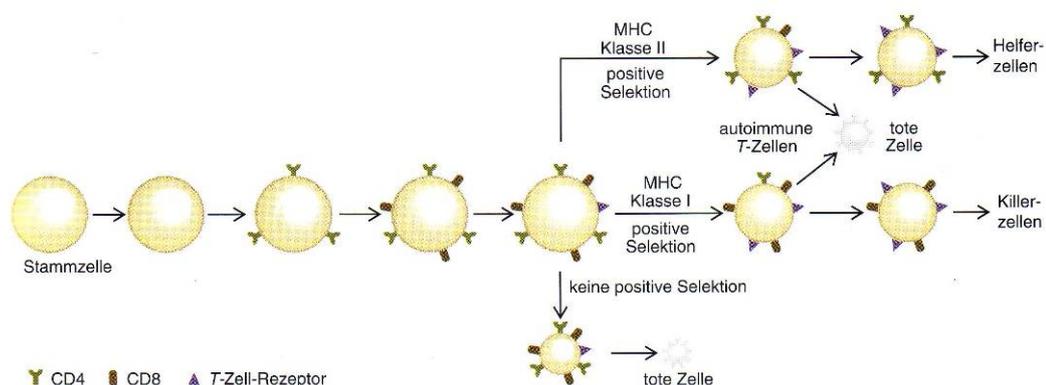


Abb. 7 Entwicklung von T-Zellen (aus Weissman et al., 2001; S. 21)

Nach ihrer Ausdifferenzierung trägt jede T-Zelle ca. 30 000 Antigenrezeptoren nur einer Spezifität auf ihrer Oberfläche. Dabei besteht jeder Rezeptor aus zwei verschiedenen Polypeptidketten, die, anders als bei B-Zell-Rezeptoren, nur eine Antigenbindungsstelle besitzen und nicht sezerniert werden können.

Je nach Zelltyp finden sich auf der Membran des ausgereiften T-Lymphozyten unterschiedliche Oberflächenproteine (CD= Cluster of Differentiation), anhand derer sich Helferzelle und zytotoxische T-Zelle voneinander trennen lassen. Das CD4-Protein ist diesbezüglich kennzeichnend für die Helferzelle (TH-Zelle), das CD8-Protein für die zytotoxische T-Zelle. Beide Oberflächenproteine können dabei spezifisch mit nur einen der beiden MHC-Rezeptoren interagieren (siehe **Abb. 7**, oben).

Zusätzlich zu dieser Differenzierung lassen sich die T-Helferzellen nochmals in zwei Subgruppen unterteilen (Janeway et al., 2002):

- TH-1-Zellen:* Sie sind bei der Bekämpfung intrazellulärer Bakterieninfektionen von Bedeutung.
- TH-2-Zellen:* Spielen bei der humoralen Immunantwort, speziell bei der Aktivierung der B-Zellen eine entscheidende Rolle (siehe weiter oben im Kapitel).

T-Lymphozyten werden als die Träger der *zellulären Immunantwort* bezeichnet. Während die Antikörper der B-Zellen Pathogene nur bekämpfen können, wenn sie sich im Blut oder in den extrazellulären Räumen aufhalten (siehe oben), sind die T-Lymphozyten in der Lage Bakterien, Parasiten oder Viren anzugreifen, welche bereits in körpereigene Zellen eingedrungen sind. Die schützende Funktion der T-Zellen besteht also darin, dass sie Zellen, welche bereits einen Krankheitserreger in sich tragen, ausfindig machen und angreifen können.

Im Gegensatz zu den B-Lymphozyten können die T-Zellen jedoch nicht das Antigen als ganzes erkennen, sondern nur ein Peptid des selbigen, welches ihnen durch MHC-Moleküle der infizierten Zelle präsentiert werden muss (Weissman et al., 2001).

Bei den MHC-Moleküle handelt es sich um membrangebundene Glykoproteine, die von Genen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC= major histocompatibility complex) codiert werden. Innerhalb dieses MHC reihen sich viele Gene wie Kassetten aneinander, deren Produkte meist polymorph sind. Daher gibt es in einer Normalpopulation eine ungeheuer große Anzahl an unterschiedlichen MHC-Genprodukten (siehe auch Kapitel 2.1.2.3, ab S. 30). Sie wirken als Antigene und werden beim Menschen auch als HLA (humane Leukozytenantigene) bezeichnet (Gemsa et al., 1997). Den HLA kommt im Rahmen der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation eine enorme Bedeutung bei der Auswahl eines passenden Spenders zu (siehe Kapitel 2.3.7.3, ab S. 92).

Bei den MHC-Molekülen wird, wie oben bereits erwähnt, zwischen zwei Klassen unterschieden (nach Janeway et al., 2002):

1. MHC-I-Moleküle sind auf allen kernhaltigen Körperzellen anzutreffen, sie präsentieren Peptide von Pathogenen (vor allem Viren), die im Cytosol synthetisiert werden. Kernlose Zellen z.B. Erythrozyten exprimieren keine MHC-I-Moleküle, daher können Infektionen innerhalb der roten Blutkörperchen von den zytotoxischen T-Zellen nicht erkannt werden. Für die Replikation von Viren spielt das keine große Rolle, da sich die kernlosen Erythrozyten nicht für die virale Replikation eignen. Jedoch machen sich beispielsweise die Erreger der Malaria diesen Umstand zunutze und können auf diese Weise in den Erythrozyten überleben.
2. MHC-II-Moleküle befinden sich auf speziellen Zelltypen des Immunsystems wie Makrophagen, B-Zellen und dendritischen Zellen. Die MHC-II-Moleküle binden Peptide von Pathogenen, die sich in Vesikeln innerhalb der Zelle befinden.

Die Aufgabe der MHC-Moleküle besteht also darin, Peptidfragmente der Pathogene zu binden, diese an die Zelloberfläche zu transportieren und dort den T-Zellen zu präsentieren.

Im Folgenden soll nun die Funktionsweise der einzelnen T-Zellsubpopulationen vorgestellt werden. Da bei der humoralen Immunantwort schon auf die Rolle der TH-2-Zellen eingegangen wurde (siehe S. 25), bezieht sich die anschließende Darstellung ausschließlich auf die zellvermittelte Immunantwort durch TH-1- und zytotoxischen T-Zellen. Ferner soll mit den regulatorischen T-Zellen eine weitere Subpopulation kurz angesprochen werden, welche im Rahmen der Forschung zur allogenen HSCT in Bezug zur GvHD im Focus steht.

Zytotoxische T-Zelle (CD8+)

Bindet eine zytotoxische T-Zelle an eine Zielzelle, welche Antigenbruchstücke über MHC-I-Moleküle präsentiert, dann setzt sie spezielle lytische Granula frei. Diese Granula enthalten mindestens zwei verschiedene Gruppen Proteine, die allgemein als Zytotoxine bezeichnet werden und die wichtigsten Effektoren der zytotoxischen T-Zellen darstellen. Wesentlich ist dabei das Perforin, welches die Fähigkeit besitzt Löcher in die Lipiddoppelschicht der infizierten Zelle zu „fressen“. Durch diese Poren kann wiederum ein zweiter Effektor, das Granzym, leicht in die Zielzelle eingeschleust werden, wo es dann Enzymkaskaden in Gang setzt, durch welche die Apoptose der Zelle eingeleitet wird (schematische Darstellung, siehe **Abb. 8**). Zellen, die dann den programmierten Zelltod durchlaufen, werden von umgebenden Phagozyten erkannt und verdaut (Holländer, 2006).

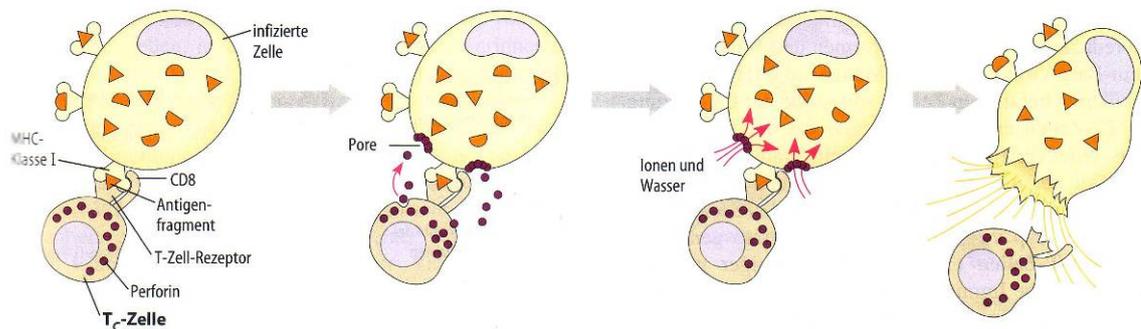


Abb. 8 Funktionsweise der zytotoxischen T-Zellen (aus Campbell et al., 2003; S. 1093)

Auf diese Weise kann jedoch nicht jeder Zellinfektion begegnet werden. Mycobakterien beispielsweise, welche Tuberkulose und Lepra auslösen, sind intrazelluläre Krankheitserreger, die zum größten Teil in Phagosomen von Makrophagen wachsen und so sicher vor den Angriffen von Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen sind. Zur Bekämpfung solcher Pathogene besitzt das Immunsystem TH-1-Zellen. Die Funktion der TH-1-Zellen besteht dabei vor allem darin die betroffenen Makrophagen zu aktivieren, das heißt keimtötende Mechanismen innerhalb der Makrophagen auszulösen.

TH-1-Zelle (CD4+)

Als wichtiges Effektormolekül bilden die TH-1-Zellen, nach Bindung an ihre spezielle Zielzelle, $\text{IFN-}\gamma$, welches das wichtigste makrophagenaktivierende Zytokin darstellt. Im Gegensatz zu den zytotoxischen T-Zellen, in denen die Perforine und Granzyme für den Angriff schon bereitliegen, müssen in den TH-1-Zellen die erforderlichen Zytokine und

Zelloberflächenmoleküle erst noch synthetisiert werden. Somit dauert der Bindungsprozess von TH-1-Zellen an ihre Zielzelle wesentlich länger als die der zytotoxischen T-Zellen. Veränderungen auf der Makrophagenoberfläche können dabei zu einer Verstärkung der Immunreaktion beitragen. So ist die Makrophage durch eine Erhöhung der Anzahl von MHC-II-Molekülen, CD40- und TNF-Rezeptoren in der Lage, neuen T-Zellen mehr Antigene zu präsentieren, welche sich dadurch in vermehrter Zahl in eine Effektorzelle verwandeln können (Janeway et al., 2002).

Die Erkennung von Antigenen durch die TH-1-Zelle kann aber nur dann zu einer optimalen Immunantwort führen, wenn sie vom Makrophagen ein zusätzliches Signal erhält. Dabei spielt ein Oberflächenmolekül (B7), welches von infizierten Makrophagen ausgeprägt und von TH-1-Zellen über das Oberflächenprotein CD28 erkannt wird, eine große Rolle. Bindet eine T-Zelle an ein Antigen und erhält kein Cosignal (wie bspw. B7), dann stirbt die T-Zelle ab. Daher spricht man in diesem Zusammenhang von dem „Zwei-Signal-Konzept der T-Zell-Aktivierung“ (Gemsa et al., 1997). Erst wenn die T-Zelle dieses doppelte Signal erhalten hat, sezerniert sie Zytokine, welche die oben genannten Reaktionen auslösen (Paul, 2001).

Über die bislang genannten Funktionen hinaus, haben TH-1-Zellen noch die wichtige Aufgabe weitere Phagozyten zu den Infektionsherden zu lotsen. Zu diesem Zweck sezernieren sie zum einen die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren IL-3 und GM-CSF, die eine Bildung neuer Phagozyten im Knochenmark stimulieren, zum anderen verändern TNF- α und TNF- β die Oberflächeneigenschaften von Endothelzellen so, dass Phagozyten leichter an den Infektionsherden haften bleiben. In diesem Zusammenhang spielt auch das chemotaktische Makrophagenprotein (MCP-1) eine wichtige Rolle (Janeway et al., 2002).

Ein schematischer Überblick zur komplexen Funktionsweise der T-Helferzelle gibt **Abb. 9**.

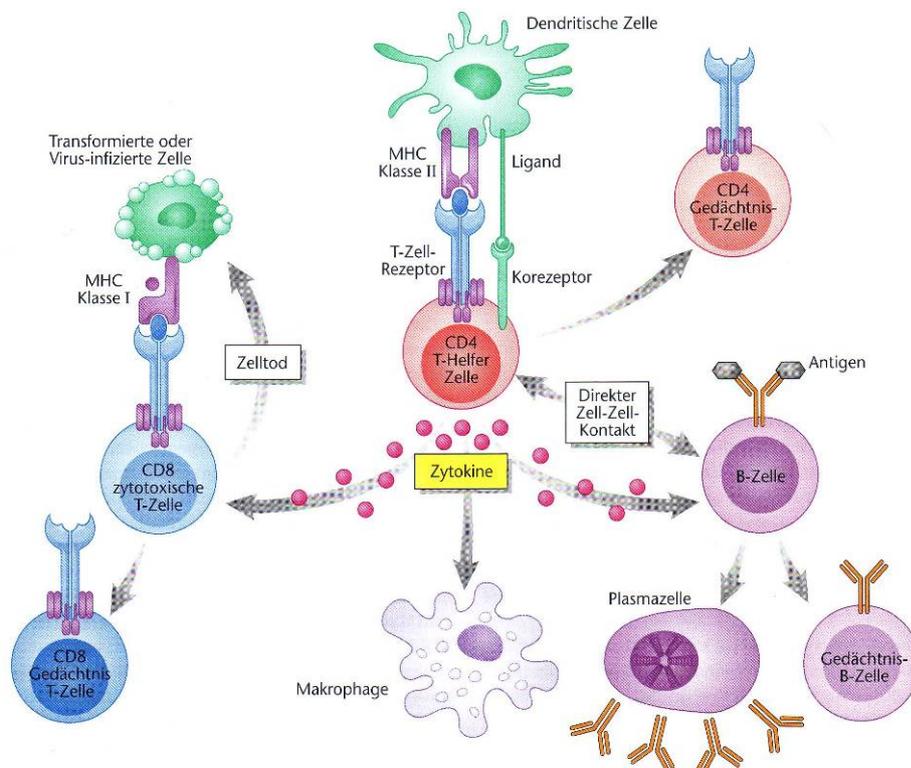


Abb. 9 Die Rolle der T-Helferzellen (CD4+) für andere Effektorzellen des Immunsystems (aus Holländer, 2006; S. 113)

Regulatorische T-Zelle

Die Existenz regulatorischer T-Zellen (Treg), auch früher unter dem Namen T-Suppressor-Zellen bekannt, war lange Zeit umstritten und ihre Wirkweise ist bis heute noch nicht endgültig aufgeklärt (Ferencik et al., 2006). Grundlegende Funktion der Treg ist die Unterdrückung (Regulation) der immunologischen Antwort, was insbesondere bei Autoimmunreaktionen von entscheidender Bedeutung ist (Holländer, 2006). Aufgrund ihrer immun-suppressiven Wirkung sind sie auch in der allogenen Transplantationsmedizin von wissenschaftlichem Interesse, da sie mit einer geringeren GvHD-Inzidenzrate assoziiert sind (Rezvani et al., 2006). Inwieweit sich der Einsatz von Treg zur Behandlung der GvHD eignet wird derzeit in Phase I-Studien untersucht (Hoffmann et al., 2006).

Regulatorische T-Zellen existieren in verschiedenen Subformen, wobei die natürlich vorkommenden Treg die häufigste Form darstellen und zur Population der T-Helferzellen (CD4+) gehören. Darüber hinaus finden sich noch weitere Unterformen, die jedoch an dieser Stelle nicht beschrieben werden sollen. Diesbezüglich wird auf entsprechende Spezialliteratur hingewiesen (bspw. Sakaguchi et al., 2007).

Wie bereits angesprochen, ist die Wirkweise der regulatorischen T-Zellen bis heute nicht endgültig geklärt. Nichtsdestotrotz können mit dem direkten Zell-Zell-Kontakt und der Sekretion anti-inflammatorischer Zytokine (bspw. IL-10) prinzipiell zwei grundsätzliche Pfade unterschieden werden.

2.1.2.3 Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremd

Wie in den vorangegangenen Kapiteln 2.1.2.1 und 2.1.2.2 dargestellt, kann das Immunsystem eine enorme Zerstörung und Vernichtung auslösen. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass die immunkompetenten Zellen zwischen körperfremden und körpereigenen Molekülen/Zellen unterscheiden können. Die zentrale Rolle kommt dabei dem bereits erwähnten MHC-Molekül (major histocompatibility complex) zu. Selbiger Komplex ist beim Menschen mit dem Humanen Leukozyten-Antigen (HLA) gleichzusetzen.

Das HLA wird von einem Genkomplex auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 kodiert. Der HLA-Komplex enthält mehr als 200 verschiedene Gene, die ca. 0,1% des menschlichen Genoms ausmachen. Die meisten dieser Gene sind funktionell, heißt, sie beeinflussen die Abläufe von Immunantworten (Ferencik et al., 2006). Einen Überblick diesbezüglich gibt **Abb. 10** (siehe nächste Seite).

Insgesamt lassen sich drei HLA-Regionen voneinander unterscheiden. Dabei enthält die HLA-I-Region Gene, welche HLA-Antigene der Klasse I kodieren. Zu den funktionellen Klasse-I-Antigenen zählen HLA-A, HLA-B und HLA-C. Selbige liegen auf der Oberfläche aller kernhaltigen Zellen des Menschen, also auf allen Zellen außer den reifen roten Blutkörperchen. Der HLA-Molekülkomplex der Klasse I kann mit den MHC-I-Molekülen gleichgesetzt werden.

Die HLA-II-Region besteht aus jenen Genen, die HLA-Klasse-II-Antigene kodieren. Hier gibt es die funktionell relevanten Subregionen HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP. Ihre Genprodukte befinden sich nur auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems, insbesondere auf Lymphozyten. Daneben gibt es hier auch verschiedene andere Gene, die vor allem am Prozess der Antigenerkennung und damit auch an der Regulation der Immunantworten teilnehmen. Der HLA-Molekülkomplex der Klasse II kann mit den MHC-II-Molekülen gleichgesetzt werden.

Die HLA-III-Region spielt bei der Erkennung zwischen fremd und eigen keine Rolle.

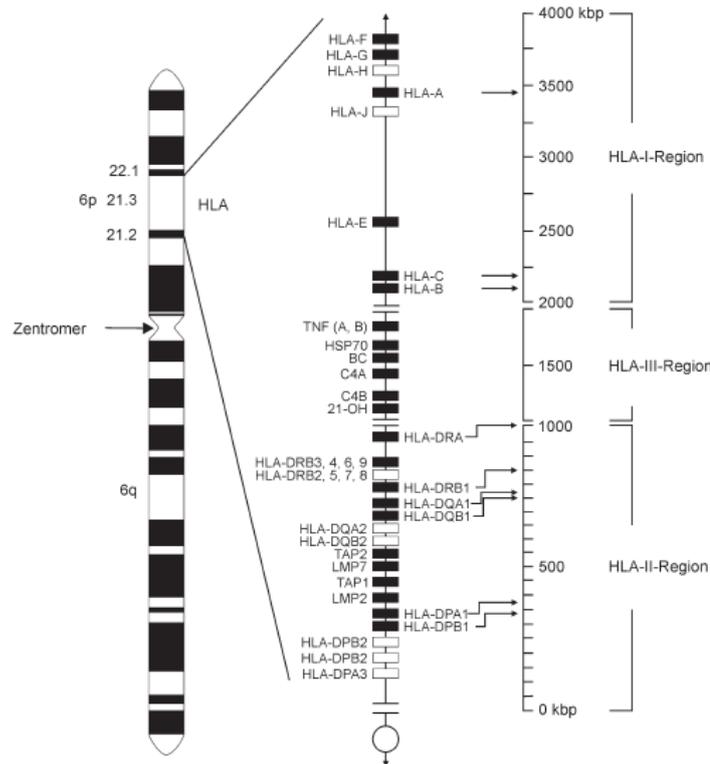


Abb. 10 Chromosomale Lage und Anzahl der Gene im HLA-System (aus Ferencik et al., 2006; S. 40)

Das herausragende Merkmal des HLA-Systems ist sein Polymorphismus. Polymorphismus bezeichnet die Tatsache, dass zwei oder mehr Varianten eines Merkmals (in diesem Falle der HLA-Antigene) bei den Individuen einer Population koexistieren. Diese Varianten werden auf der Ebene der Gene als Allele bezeichnet.

Die unglaubliche Kombinationsvielfalt zeigt sich dabei in folgenden Zahlen: So kann es für das HLA-A mehr als 200, für das HLA-B mehr als 400 und für das HLA-DR mehr als 300 Allele geben. Insgesamt nimmt man an, dass der HLA-Komplex ungefähr 1.500 unterschiedliche Allele enthalten könnte (Ferencik et al., 2006). Berücksichtigt man alle derzeit molekularbiologisch erfassbaren HLA-A-, -B- und DRB1-Allele, so wären insgesamt knapp 17 Milliarden Genotypen möglich. Erweitert man diese Berechnung noch mit den DQB1-Allelen kommt man auf die unglaubliche Zahl von 3,1 Billionen (!) (Kröger et al., 2008).

Allerdings lässt sich bei der HLA-Merkmalausprägung keine vollkommen freie Kombination beobachten. So werden die Merkmale in der Regel als sogenannte Haplotypen vererbt. Dies bedeutet, dass die Allele nicht einzeln, sondern als Gruppe weitervererbt werden. Dabei werden bestimmte Allelkombinationen häufiger vererbt (sie kommen häufiger vor) als andere, so dass obenstehende Anzahl der Kombinationsmöglichkeiten rein theoretischer Natur sind (siehe dazu Kapitel 2.3.7.3, Abschnitt „Spendersuche“, S. 95).

Nichtsdestotrotz stellt der Polymorphismus des HLA-Systems die Transplantationsmedizin vor eine große Herausforderung. Im Rahmen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation nimmt daher die Bestimmung der HLA-Antigene (sogenannte Typisierung) bei Spender und Empfänger eine immens wichtige Rolle in Bezug auf den Behandlungserfolg ein (siehe Kapitel 2.3.7.3, S. 92). Zudem stellt die nicht korrekte Unterscheidung immunkompetenter Zellen in fremdes und eigenes Gewebe den zentralen pathophysiologischen Mechanismus der akuten und chronischen GvHD dar (siehe Kapitel 2.4.2.2, S. 103).

2.1.3 Zusammenfassung aus Sicht des empirischen Ansatzes

Die Hämatopoese erfüllt durch Produktion und Entwicklung spezifischer Zellen mit Transport-, Abwehr- und Reparaturaufgaben eine wesentliche lebens- und überlebensnotwendige Funktion im menschlichen Körper. Dabei lassen sich alle ausdifferenzierten Zellen auf die pluripotente hämatopoetische Stammzelle zurückführen, welche den Ausgangspunkt für die Entwicklung aller Zelllinien darstellt.

Vor dem Hintergrund des thematischen Ansatzes dieser Arbeit sind insbesondere die Zellen des Immunsystems von Interesse. Sie interagieren in einem hoch komplexen Mechanismus, welcher in vielfältigster Form in der Lage ist Pathogene zu identifizieren und zu zerstören. Unterschieden wird dabei zwischen einer unspezifischen und einer spezifischen/adaptiven Immunantwort. Erstere Antwort ist vor allem in der frühen Bekämpfungsphase des Pathogens von Bedeutung und wird im weiteren Verlauf von der etwas später einsetzenden (adaptiven) Immunantwort abgelöst. Beide Systeme sind jedoch aufgrund ihrer interzellulären Kommunikation (bspw. über Interleukine oder die Präsentation von Antigenbruchstücken) aufeinander angewiesen und ergänzen sich somit.

Kommt es während der einzelnen hämatopoetischen Entwicklungsschritte oder in den pluripotenten Stammzellen an sich zu malignen Transformationen, kann dies zu einer malignen Erkrankung des blutbildenden Systems führen und weitreichende Folgen für die Immunkompetenz des Organismus haben (siehe Kapitel 2.2.2, ab S. 45).

2.2 Tumorerkrankungen

2.2.1 Grundlagen

2.2.1.1 Differenzierungsmerkmale

Tumorerkrankungen lassen sich hinsichtlich verschiedenster Parameter differenzieren. Hauptklassifizierungsmerkmal ist dabei die Unterscheidung zwischen gutartigen (benignen) und bösartigen (malignen) Tumoren. Gutartige Tumore (Adenome) können dabei in zweierlei Hinsicht wesentlich von bösartigen Tumoren (Karzinome) abgegrenzt werden. Erstens, sie „streuen“ nicht und bilden somit auch keine entfernten Tochtergeschwülste (Metastasen) aus. Zweitens, vermehren sich benigne Tumore nicht durch invasiv-destruierendes Wachstum in benachbartes Gewebe, sodass der Tumorherd klar differenziert vom umliegenden gesunden Gewebe ist. Eine Gegenüberstellung weiterer Unterscheidungsmerkmale gibt **Tab. 1**.

Tab. 1 Unterscheidungsmerkmale von Tumoren (aus Leischner, 2007; S. 2)

Merkmal	Gutartig	Bösartig
Klinische Charakterisierung		
Wachstum	Langsam	Rasch
Allgemeinstörung	Meist leicht	Verschlechternd
Verlaufsdauer	Meist lang	Unterschiedlich
Metastasen	Keine	Häufig
Verhalten nach Rezidiven	Geheilt	Oft Rezidive
Zytologische Charakterisierung		
Zellgröße	Gleich	Verschieden
Zytoplasma	Wie Ursprungszelle	Meist basophil
Kern-Plasma-Relation	Normal	Verschoben
Kernform	Typisch	Atypisch
Histologische Charakterisierung		
Begrenzung	Scharf	Unscharf
Wachstumsart	Verdrängend	Invasiv-destruierend
Differenzierung	Hoch	Sehr verschieden
Zellanordnung	Meist organoid	Meist ungeordnet

Trotz Charakterisierungsmerkmalen kann der Übergang zwischen benignen und malignen Tumoren fließend sein, zumal manche Adenome Vorstufen einer malignen Erkrankungsform sein können (bspw. bei nicht vererbtem Darmkrebs; siehe Dempke, 2006). Daher wird neben der Differenzierung in maligne und benigne Tumore auch noch in die Sonderformen semimaligner Tumor (keine Metastasenbildung), präinvasives Karzinom (initial kein invasives Wachstum und keine Metastasen) und mikroinvasives Karzinom (invasives Wachstum nur auf histologischer Ebene nachweisbar) unterschieden (Leischner, 2007). Neben den Unterscheidungsmöglichkeiten im Rahmen des biologischen Verhaltens (Dignität, siehe Tab. 1) und der Ausbreitung (Staging, siehe dazu Kapitel 2.2.1.3, S. 43), können Tumore auch noch hinsichtlich ihres Ursprungsgewebes in der embryonalen Entwicklungsphase unterschieden werden. Hier lassen sich epitheliale von mesodermalen Tumoren abgrenzen (Leischner, 2007). Epitheliale Tumore entwickeln sich dabei aus den Gewebefor-

men des inneren und äußeren Keimblattes, mesodermale Tumore aus denen des mittleren Keimblattes (siehe **Abb. 11**).

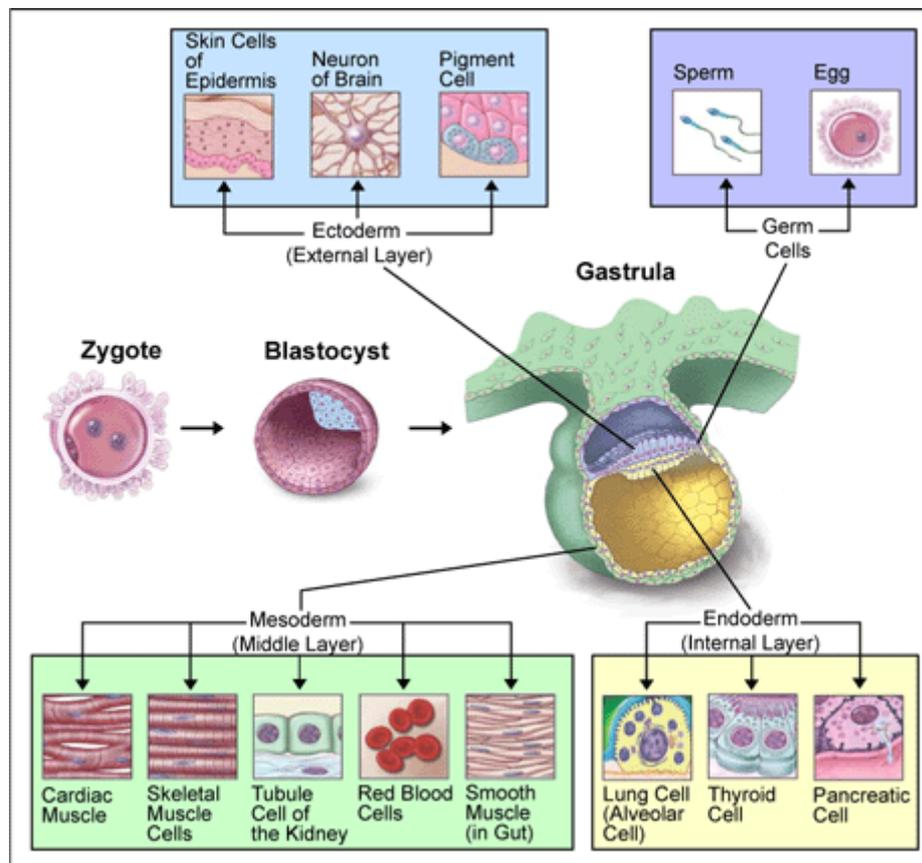


Abb. 11 Differenzierung menschlicher Gewebeformen
 (www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/genetics_cell.html)

Dementsprechend handelt es sich beispielweise bei einem Lungentumor um einen epithelialen Tumor, die Leukämie im Allgemeinen wäre mesenchymaler Art. Benigne epitheliale Tumorformen werden abhängig vom Ursprungsort und der Wachstumsform als Papillome oder Adenome bezeichnet und enden auf „-om“. Maligne Formen sind durch die Endung „-karzinom“ gekennzeichnet und ebenfalls anhand des Ursprungsortes (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und Urothelkarzinom) differenzierbar (Erbar, 2002). Die Systematik der mesenchymalen Tumore ist dagegen deutlich weniger gut strukturiert. Dies liegt vor allem an den zahlreichen Ausnahmebezeichnungen, wie beispielsweise Leukämie, Plasmazytom oder Malignes Lymphom. Von den Ausnahmen abgesehen, enden benigne Tumore des Mesoderms auf „-om“ und maligne auf „-sarkom“ (Leischner, 2007). Eine weitere Abgrenzung findet zu dysontogenetischen Tumoren statt, welche auf eine Fehlentwicklung in der embryonalen oder fetalen Phase zurückzuführen sind. Der Vollständigkeit halber seien zudem die Unterscheidung in Teratome, embryonale Tumore und Hamartome genannt.

2.2.1.2 Epidemiologie

Tumorerkrankungen wurden schon in der Zeit des Altertums (ca. 400 Jahre vor Christus) beschrieben. So gehen erste Berichte der Erkrankung auf Hippokrates und Aristoteles zurück. Erstgenannter prägte wohl auch den Krankheitsbegriff des Krebses, da er bei der Behandlung eines Brustgeschwürs Ähnlichkeiten mit dem Krustentier ausmachen konnte.

Statistisch gesehen stellen Tumore nach den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen dar (Leischner, 2007). Für Deutschland gibt der aktuell erschienene Gesundheitsbericht „Krebs in Deutschland“ des Robert Koch-Institutes (Batzler et al., 2008) einen differenzierten Überblick. So erkrankten in Deutschland im Jahr 2004 ca. 230.500 Männer und 206.000 Frauen neu an Krebs. Die zahlenmäßig häufigste Erkrankung sind Tumore im Bereich des Darmtraktes (ca. 73.250 Fälle), dicht gefolgt von den geschlechterspezifischen Tumoren der Prostata (ca. 58.570 Fälle) und der Brustdrüse (ca. 57.230 Fälle). Lungenkarzinome (ca. 46.040 Fälle) liegen auf Platz vier. Die prozentuale Verteilung der einzelnen Entitäten nach Geschlecht lässt sich **Abb. 12** entnehmen.

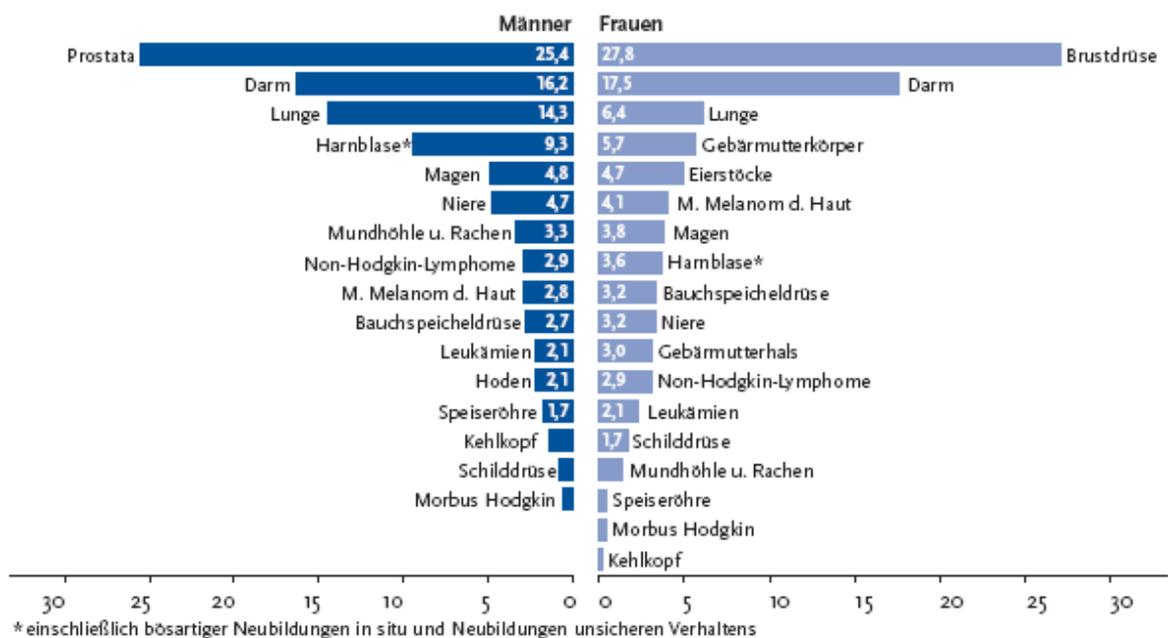


Abb. 12 Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nichtmelanotischen Hautkrebs in Deutschland 2004 (aus Batzler et al., 2008; S. 12)

Richtet man den Blick auf die Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland, so müssen für das Jahr 2004 insgesamt 208.824 Krebstote beklagt werden. Dabei liegt die Zahl der männlichen Verstorbenen um ca. 12.000 Fälle höher (110.745 ♂ vs. 98.079 ♀). Die gesamthäufigste Todesursache ist der Lungenkrebs gefolgt von tumorbedingten Erkrankungen des Darmtraktes. Eine geschlechter- und entitätsspezifische prozentuale Aufschlüsselung der Todesfälle gibt **Abb. 13** auf der nächsten Seite.

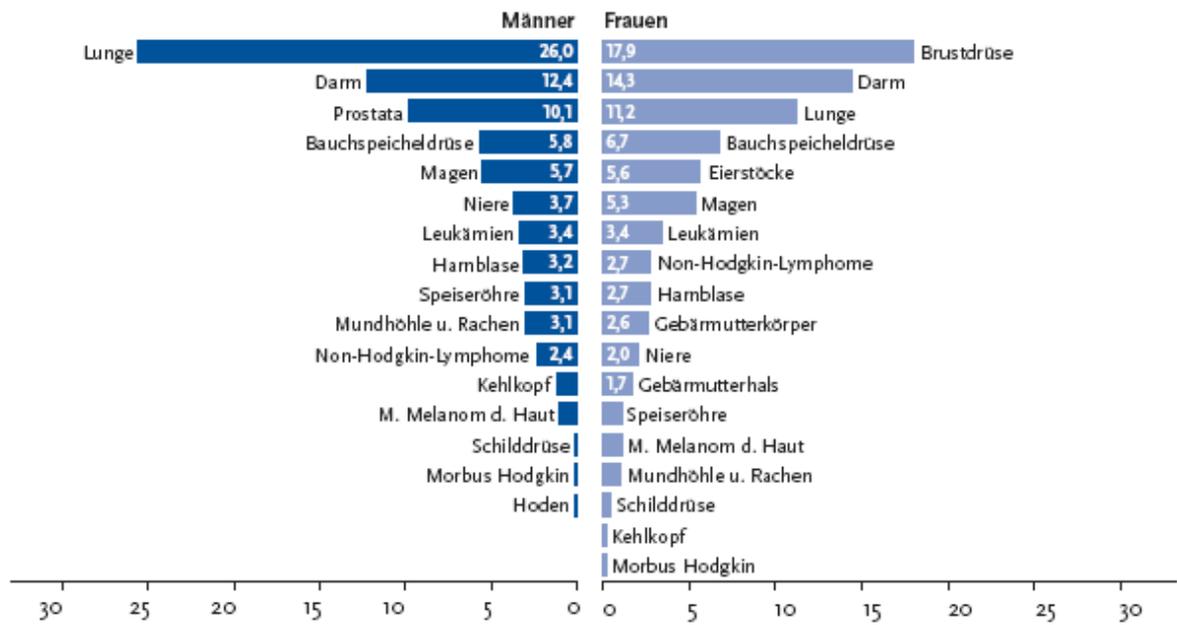


Abb. 13 Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2004 (aus Batzler et al., 2008, S. 13)

Auf die epidemiologischen Daten hämatologischer Neoplasien, welche im Fokus der vorliegenden Dissertation stehen, soll im Rahmen der Entitätsvorstellungen in Kapitel 2.2.2 (ab S. 45) näher eingegangen werden. Nimmt man jedoch an dieser Stelle schon einen Vergleich zwischen prozentualer Anteil der Leukämieerkrankungen an Inzidenz- und Mortalitätsrate vor, so zeigt sich, dass die Leukämien im Verhältnis eine hohe Letalität aufweisen.

2.2.1.3 Tumorentstehung und Tumorwachstum

Der Entstehung eines Tumors liegt immer eine genetische Veränderung in der DNA der primären (monoklonalen) Tumorzellen zugrunde. Jedoch trägt hierzu nicht ein einzelner Mechanismus bei. Vielmehr handelt es sich um eine Vielzahl von Schädigungen und Fehlern in der DNA und deren Reparatur-/Sicherheitssysteme, die letztendlich das Entstehen einer malignen Zelle ermöglichen. Prinzipiell kann eine Schädigung der zellulären DNA zu folgenden Situationen führen:

1. Zelltod (Apoptose)
Aufgrund der Schädigung der DNA ist die Zelle nicht mehr lebensfähig und stirbt (programmiert) ab.
2. Unschädliche Persistenz/Toleranz der Mutation
Findet die Mutation in einer DNA-Region statt, welche nicht kodiert ist (ca. 99% der DNA besteht aus nichtkodierten Sequenzen), so hat diese keine Auswirkung auf die korrekte Funktionsweise der Zelle. Die Schädigung der DNA kann somit toleriert werden.
3. Reparatur
Die entstandene DNA-Läsion kann durch zelleigene Reparaturmechanismen behoben werden.
4. Maligne Transformation
Die DNA-Schädigung führt zu einer malignen Veränderung der Zelle und hat Auswirkungen auf Proliferation, Differenzierung und Zelltod.

Eine Schädigung/Mutation von zellulärer DNA im menschlichen Körper, kommt wesentlich häufiger vor als gemein hin vermutet wird. Letztendlich jedoch entwickeln sich nur aus einem Bruchteil der Mutationen lebensbedrohliche maligne Formen. Dies liegt zum einen an den ausgeklügelten zellulären Sicherungssystemen (Punkte 1 & 3; dazu kommt noch die Fähigkeit der immunologischen Tumorabwehr) unseres Organismus, zum anderen an der Geschwindigkeit der Tumorentwicklung.

Im Regelfall kann davon ausgegangen werden, dass sich der Zeitraum von der primären toxischen Induktion bis zur Entstehung des ersten malignen Zellklons über längere Zeit (Jahre) hinzieht. Molekularbiologische Untersuchungen bei Tieren und beim Menschen konnten diesbezüglich zeigen, dass bevor ein maligner Zellklon entsteht, bereits sogenannte präneoplastische Läsionen (Krebsvorstufen) zu finden sind (Schmezer, 2006). Dies bestätigt die Auffassung, dass es sich bei der Tumorentwicklung, der sogenannten Karzinogenese, nicht um einen einzelnen Schritt, sondern um eine Entwicklung über mehrere Zwischenstufen handelt. Eine entsprechende Entwicklungsübersicht gibt **Abb. 14** (siehe nächste Seite).

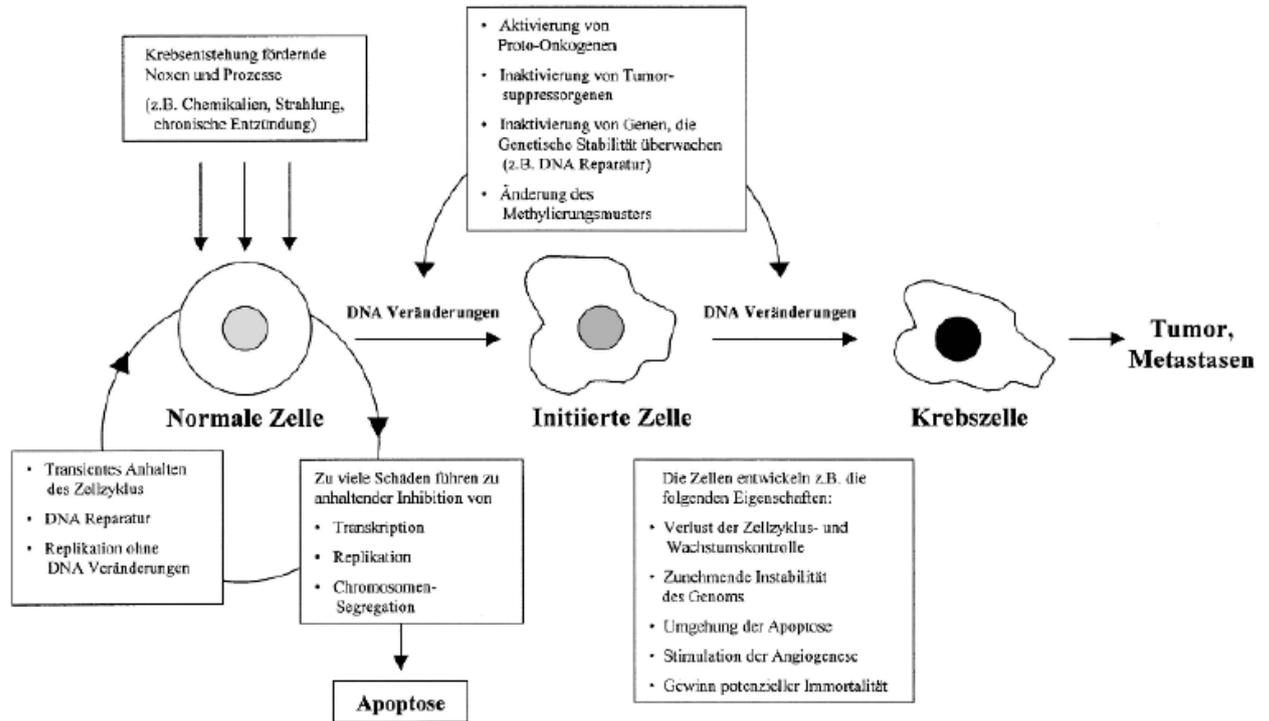


Abb. 14 Schematische Darstellung wichtiger Schritte in der Tumorenstehung (nach Schmezer, 2006; S. 2)

Ausgehend von der gesunden und normal funktionierenden Zelle wird im Rahmen der Karzinogenese zwischen den drei Entwicklungsphasen der Initiation, der Promotion und der Progression unterschieden, wobei heute davon ausgegangen wird, dass sich die Tumorentwicklung deutlich komplexer als in diesem vereinfachten Modell darstellt (Perera, 1996; Erbar, 2002; Schmezer, 2006).

1. Phase (Initiation)

In der Initiationsphase wird der normal ablaufende Zellzyklus durch ex- oder interne krebsauslösende Stoffe (Kanzerogene) beeinträchtigt, sodass erste Schädigungen in der DNA auf zellulärer Ebene vorliegen.

Kanzerogene sind sehr vielfältig und kommen unterschiedlich häufig in unserer Umwelt vor. Je nach Lehrbuch und Autor werden die bekannten Krebsrisikofaktoren in unterschiedlich viele Subgruppen unterteilt. Im Rahmen dieser Arbeit sollen die fünf Gruppen chemische Noxen, physikalische Noxen, Ernährungsverhalten, Viren und genetische Faktoren unterschieden werden. Die wohl bekanntesten chemischen Vertreter sind die potentiell krebsauslösenden Bestandteile des Tabakrauches (genauer gesagt das 3,4-Benzopyren, ein aromatischer Kohlenwasserstoff) und das bis Ende der 70er Jahre als Bausubstanz eingesetzte Asbest. Im Bereich der physikalischen Noxen spielt insbesondere ionisierende und ultraviolette Strahlung eine wichtige Rolle (bspw.: die UV-Strahlung der Sonne oder atomare Strahlung). Beim Ernährungsverhalten wird ein stark fetthaltiger (hauptsächlich gesättigte Fettsäuren) und ballaststoffarmer Ernährungsstil mit der Entwicklung bestimmter Krebsformen (Kolonkarzinom, etc.) assoziiert. Durch Viren bzw. durch den darauf folgenden Entzündungsprozess ausgelöste Mutationen der DNA sind nicht so ungewöhnlich wie im ersten Moment gedacht. Es wird vermutet, dass die Entstehung von Tumoren in ca. 15-20% aller Fälle durch eine vorhandene chronische Infektion begünstigt wird (Leischner, 2007). Bekannte Zusammenhänge gibt es zum Beispiel zwischen Papillomaviren und

Zervixkarzinomen, dem Epstein-Barr-Virus und Hodgkin-Lymphomen (sowie weiteren malignen Tumorformen) als auch zwischen Hepatitis B/C Viren und Leberzellkarzinomen. Genetische Dispositionen spielen nach heutigem Kenntnisstand nur bei ca. 5% aller Tumore eine Rolle. Die bekanntesten Vertreter sind wohl die Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2.

Kanzerogene können dabei auf die unterschiedlichste Art und Weise Krebs auslösen, wobei eine Vielzahl der Mechanismen heutzutage noch unbekannt ist. Ionisierende und ultraviolette Strahlung beispielsweise verursacht auf direktem Wege Schäden der DNA. Chemische Noxen können auch auf indirekte Weise wirken und werden größtenteils erst nach ihrer Metabolisierung an bestimmten Stellen des Organismus aktiv. So entwickeln zum Beispiel aromatische Amine, welche bei der Herstellung von Farbstoffen und Gummi verwendet werden, erst in den ableitenden Harnwegen ihre neoplastische Wirkung, da sich nur in Leber und Niere die notwendigen Enzyme zur metabolischen Transformation befinden (Leischner, 2007).

Heutzutage sind mehr als 200 Krebsgene identifiziert, die bei menschlichen Tumoren mutiert vorliegen können (Schmezer, 2006). Dabei beeinflussen die meisten Veränderungen das Wachstum von Krebszellen. Prinzipiell lassen sich diese Gene/Veränderungsformen in vier Klassen differenzieren:

(Proto-) Onkogene

Proto-Onkogene existieren in jeder Zelle und sind für die Steuerung der Proliferation, Mobilität und Differenzierung selbiger verantwortlich. Die Steuerung funktioniert dabei über bestimmte Proteine, sogenannte Expressionsprodukte. Kommt es beispielsweise durch die Einwirkung chemischer Noxen zu einer Veränderung/Mutation eines Proto-Onkogens mit entsprechendem Verlust der Funktionsfähigkeit, spricht man von einem Onkogen (Erbar, 2002). Das Ergebnis des Funktionsverlustes resultiert dabei immer in einer gesteigerten Funktion des Gens oder dessen Expressionsproduktes („gain of function“).

Häufig veränderte Onkogene sind beispielsweise der Transkriptionsfaktor¹ myc (Produkt des MYC-Gens), welcher die Proliferation der Zelle induziert und die terminale Differenzierung hemmt. Eine Überexpression des myc-Proteins findet man bspw. bei Neuroblastomen oder auch bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Bei der Entstehung vieler Tumore (AML, Dickdarm- und Lungenkrebs) kommt zudem der sogenannten RAS-Gen-Familie eine zentrale Bedeutung zu. RAS-Gene und deren Proteine sind für Teile der intrazellulären Signaltransduktionswege zuständig, welche eine stimulierende Funktion bei der Proliferation der Zelle haben. Eine Mutation dieser Gene kann zu einer konstitutiven Aktivierung der zugehörigen Proteine führen und somit eine unkontrollierte Zellteilung verursachen (Leischner, 2007).

Auf chromosomaler Ebene gibt es eine Reihe von Mechanismen die zu einer Aktivierung von Onkogenen führen können. Die wichtigsten drei (sie treten am häufigsten auf) sind wohl die Amplifikation, die chromosomale Translokation und die Punktmutation. Als Amplifikation bezeichnet man die gezielte Vervielfältigung von DNA-Abschnitten, um die Aktivität einzelner Gene bei Bedarf zu steigern. Entsteht bei diesem Prozess eine fehlerhafte Replikation, kann dies zu einer DNA Veränderung führen. Auch spielt die Amplifikation im Rahmen der Krebstherapie eine Rolle. So amplifizieren manche Tumorzellen Gene die durch Chemotherapeutika beein-

¹ Transkriptionsfaktor: Regulatorisches Protein, welches an DNA bindet und die Transkription bestimmter Gene anregt (Campell et al., 2003)

flusst wurden, was wiederum eine gezielte Antikörpertherapie möglich macht (Leischner, 2007). Unter Translokation versteht man eine Neuordnung von kompletten Chromosomen oder Teilen derselben innerhalb des Chromosomenbestandes. Als Produkt kann ein überexprimiertes Onkogen oder auch ein Fusionsprodukt wie beispielsweise „bcr-abl“ bei der chronisch myeloischen Leukämie (siehe Kapitel 2.2.2.2) entstehen (Dempke, 2006). Bei Punktmutationen kommt es zu einer Veränderung von einzelnen oder wenigen Basenpaaren innerhalb der DNA. Diese Mutationsform findet sich beispielsweise in 90% aller Fälle des Adenokarzinoms im Pankreas. Als Ursache werden Fehler in der DNA-Reparatur diskutiert (Leischner, 2007).

Tumorsuppressorgene

Tumorsuppressorgene verhalten sich gegenüber den eben vorgestellten Onkogenen antagonistisch. Heißt, sie kontrollieren Zellwachstum und -differenzierung nicht durch fördernde, sondern wirken wie ein Bremsmechanismus mit Hilfe hemmender Expressionsprodukte. So kommt es bei Veränderung der entsprechenden Gene im

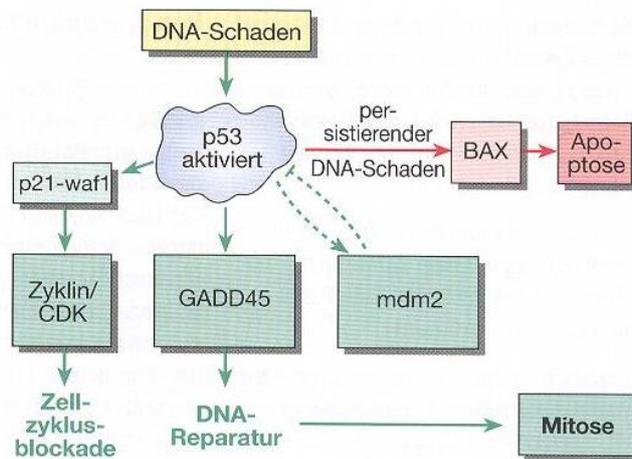


Abb. 15 Funktion von p53 (aus Leischner, 2007; S. 15)

Regelung der Zellteilung gestoppt und die Apoptose eingeleitet. Mutierte p53-Proteine verlieren im Regelfall ihre Funktion, was zu einem unregulierten Wachstum und chromosomaler Instabilität der transformierten Zelle führt. Letzteres zieht eine Akkumulation von genetischen Veränderungen nach sich, wie sie häufig bei Tumorzellen gefunden wird. Für die therapeutische Behandlung ist die Funktionsfähigkeit von p53 von größter Bedeutung, da Neoplasien mit komplett fehlerhafter p53-Funktion häufig resistenter gegen Chemo- und Strahlentherapie sind (Leischner, 2007).

DNA-Reparaturgene

Fehlerhafte DNA-Strukturen, die im Verlauf der normalen Replikation oder unter Einfluss kanzerogener Stoffe entstehen, können durch spezielle Reparaturmaßnahmen behoben werden. Dementsprechend führt ein Ausfall dieser Systeme dazu, dass fehlerhafte Basenkombinationen persistent bleiben und bei der nächsten Zellteilung fehlerhaft repliziert werden, was wiederum zu einer Instabilität der gesam-

ten Zelle führen kann. Aus diesem Grunde kommt DNA-Reparaturgenen eine wichtige Rolle bei der Entstehung, aber auch bei der Bekämpfung von Tumorzellen zu. Die Wiederherstellung von fehlerhaften DNA-Strukturen wird durch eine Vielzahl von spezifischen Reparaturenzymen geleistet, wobei diese häufig in Multienzymkomplexen zusammenarbeiten. Beim Menschen sind derzeit ca. 150 solcher Enzyme bekannt. Je nach Schadensart, können verschiedene Reparaturmechanismen unterschieden werden. Ein zentraler Mechanismus hierbei ist die sogenannte Exzisionsreparatur, bei der entweder eine komplette Base oder ein Nukleotid durch ein entsprechend passendes Stück ausgetauscht wird. Kommt es hier zu einem Ausfall eines Gens/Enzyms greift oben beschriebener Prozess der fehlerhaften Replikation (Schmezer, 2006). Im Bereich des Kolonkarzinoms (hereditäres Non-Polyposis-Kolonkarzinom) spielt der Ausfall von DNA-Reparaturgenen eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung (Leischner, 2007).

DNA-Methylierungsmuster

Bei manchen Tumoren kann eine Veränderung des DNA-Methylierungsmusters festgestellt werden. Dies ist von Bedeutung, da methylierte Stellen in der DNA empfindlicher gegenüber Mutationen sind und über das An- und Abschalten von Genen entscheiden können. Bei Krebszellen werden insbesondere im Bereich der Promoterregionen² Hypermethylierungen festgestellt, was zu einem Abschalten der Expression des betroffenen Gens führt. Häufig betroffen sind dabei Tumorsuppressorgene. Allerdings kann auch eine Hypomethylierung das Entstehen einer Krebserkrankung fördern, wenn nämlich auf diesem Wege ein sonst inaktiviertes Onkogen aktiv wird und so eine unkontrollierte Zellteilung anregt.

2. Phase (Promotion)

In der Promotionsphase, oder auch Latenzphase genannt, kommt es dann zur Proliferation der initial geschädigten Zelle. Durch weitere Veränderungen der DNA entsteht nun die eigentliche Tumorerkrankung. Waren bei der Initiierung meist nur wenige Gene einer oder mehrerer der vier Klassen mutiert, so weiten sich die Schädigungen in dieser Phase deutlich aus. Es entsteht eine komplett entartete Tumorzelle. Die potentiellen Mechanismen der Tumorpromotion wurden schon in Phase 1 (Initiierung) beschrieben.

3. Phase (Progression)

Die Phase der Progression stellt den letzten Abschnitt im Rahmen der Tumorentwicklung dar. Weitere genetische Veränderungen (siehe Phase 1 & 2) und verstärktes Wachstum des Tumors führen hier zur malignen Transformation des Tumors und letztendlich zur Metastasierung. An dieser Stelle ist somit die Abgrenzung zwischen gutartigem und bösartigem Tumor zu ziehen.

Damit ein Tumor die Fähigkeit zur Metastasierung erlangen kann, müssen gewisse Voraussetzungen erfüllt werden. Von zentraler Notwendigkeit ist dabei, dass der Primärtumor aus stoffwechselphysiologischer Sicht ausreichend versorgt ist. Dies bedeutet, er muss möglichst engmaschig in das Kapiliarsystem des Organismus eingebunden sein. Aus diesem Grunde sezerniert der Tumor Wachstumsfaktoren (bspw.: VEGF oder PDGF), welche verstärkt zu einer Angiogenese beitragen (Dempke, 2006). **Abb. 16** zeigt diesen Prozess überblicksartig in 3 Phasen (siehe nächste Seite).

² Promotorregion: DNA-Sequenz, welche die Expression eines Gens reguliert

Der nächste wichtige Schritt stellt die Erlangung der Fähigkeit zu invasivem Wachstum dar. Dabei kann das invasive Wachstum eines Tumors in drei Schritte unterteilt werden (nach Leischner, 2007):

1. Schritt

Zunächst verlieren die Zellen ihren Kontakt zueinander. Dies ist bedingt durch den Verlust bzw. die Veränderungen zellulärer Haftstrukturen. Ein typisch betroffener Vertreter wäre hier das Haftprotein Cadherin.

2. Schritt

In einem weiteren Schritt kommt es zum Umbau/Degeneration der extrazellulären Matrix durch die Fehlregulierung bestimmter Enzyme (bspw. Metalloproteasen).

3. Schritt

Als Folge der Degeneration im extrazellulären Matrixbereich, kann es nun durch aktive (amöboide) Fortbewegung der Tumorzellen zu einer Migration in das umliegende Gewebe kommen. Damit ist der Tumor (entartete Zellen) in der Lage bspw. in die Blutbahn einzudringen und in entfernten Körperregionen zu metastasieren.

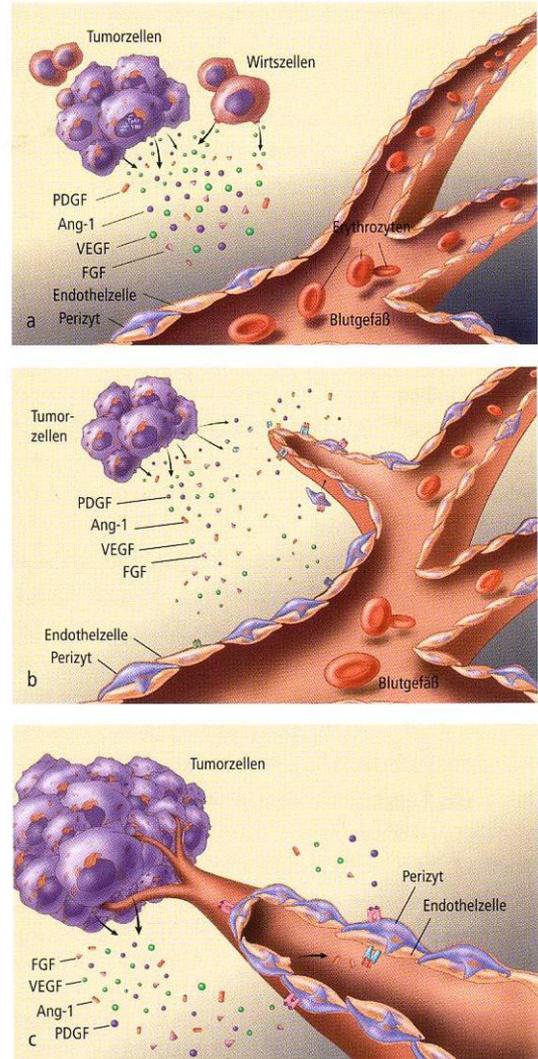


Abb. 16 Prozesse der Angiogenese bei Tumorerkrankungen (aus Dempke, 2006; S. 21)

Die letztendliche Metastasierung an sich, kann ebenfalls in drei Schritte unterschieden werden: So beginnt der Prozess zunächst mit dem Eindringen der Tumorzellen in die Metastasierungswege, auch Intravasation genannt (1). Diesbezüglich können lymphogene, hämatogene und kavitäre (in Hohlräumen) Metastasierungswege voneinander abgegrenzt werden. Innerhalb dieser Wege erfolgt dann die „Verschleppung“ der Tumorzellen (2). Mit dem Austritt aus den Metastasierungswegen (Extravasation) ist der Prozess abgeschlossen (3) (Leischner, 2007).

Hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens ist zudem auffällig, dass viele Tumore definierte Zielorgane haben. Die vermutete Ursache liegt hier in den Oberflächenproteinen der Tumorzellen. So wird angenommen, dass die Zellen aufgrund ihrer Rezeptorstruktur nur mit diesen bestimmten Organzellen interagieren können.

Einen Überblick zum Gesamtprozess der Metastasierung gibt **Abb. 17** auf der folgenden Seite.

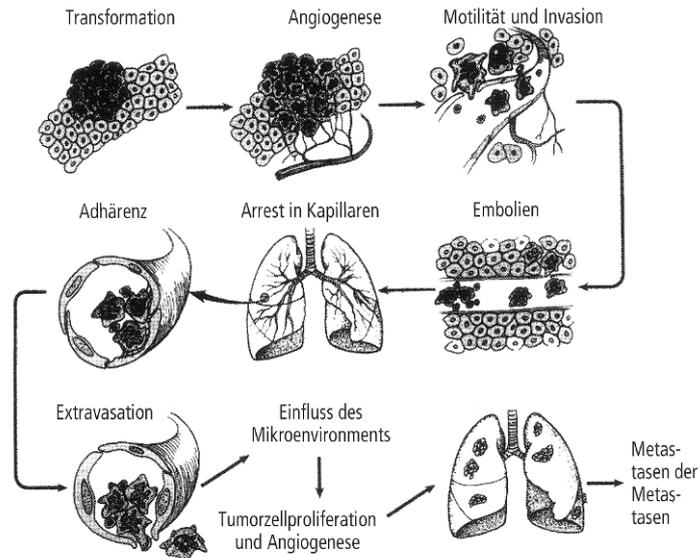


Abb. 17 Schematische Darstellung des Metastasierungsprozesses (aus Dempke, 2006; S. 21)

Von der Einteilung in Phasen bei der Tumorentstehung zu unterscheiden ist das medizinische Verfahren zur therapeutischen Beurteilung (Prognose) des Tumors im Rahmen der Behandlungskonzeptionierung. Die diesbezüglich zentralen Begriffe sind *Grading* und *Staging*.

Das *Grading* gibt dabei Auskunft über den Malignitätsgrad eines Tumors. Unterschieden wird in 4 bzw. 5 Stufen:

- G0 Papillom, kein Nachweis einer Anaplasie
- G1 gut differenziertes Tumorgewebe
- G2 mäßig differenziertes Tumorgewebe
- G3 schlecht differenziertes Tumorgewebe
- G4 nicht differenziertes Tumorgewebe (anaplastisch)

- GX Grad der Differenzierung nicht zu beurteilen

Hinweis: Die Beurteilung der Malignität des Tumors erfolgt in der Regel mikroskopisch anhand einer Biopsie des entsprechenden Gewebes (siehe auch „certainty factor“, nächste Seite).

Das *Staging* macht dagegen Aussagen zur Ausbreitung des Tumors im Körper. Ausgenommen von diesem Verfahren sind die Tumoren des Gehirns und Hämatoblastosen, bei denen nur ein Grading stattfindet.

Heutzutage am häufigsten angewandt werden die sogenannte TNM-Klassifikation der Internationalen Gesellschaft gegen Krebs (UICC) und die Stadieneinteilung des American Joint Committee (AJC). Darüber hinaus existieren jedoch noch weitere Klassifizierungssysteme für definierte Tumorformen (Übersicht bei Erbar, 2002; S. 71 ff).

Da die TNM-Klassifikation im europäischen Raum die am häufigsten angewandte Methode der Tumorstadieneinteilung darstellt, soll im Folgenden selbige Klassifikation näher erläutert werden. Innerhalb des TNM-Systems steht das T dabei für Tumor (Primärtumor), N für den Lymphknotenbefall und M für Fernmetastasen (**Tab. 2**).

Tab. 2 TNM-Klassifikation von Tumoren

TNM Klassifikation	
T	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Es gibt keine Anzeichen für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (Basalmembran noch nicht infiltriert, gute Prognose)
T1-T4	Größe und lokale Ausprägung des Tumors im umliegenden Gewebe (entitätsabhängig) T1= kleiner Tumor, der Organgrenze noch nicht erreicht hat T2= Tumor hat Organgrenze erreicht, jedoch noch nicht überschritten T3= Tumor hat Organgrenze überschritten und beginnt infiltrierend einzuwachsen T4= Tumor wächst infiltrierend in die Nachbarorgane
N	
NX	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen feststellbar
N1-N3	Befall regionärer bis weiterer Lymphknoten, direkt durch den Primärtumor
M	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine vorliegenden Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Zusätzlich zu den Grading- und Stagingangaben erfolgt in der Regel noch ein Hinweis zum Sicherheitsgrad der vorgenommenen Stadieneinteilung. Der Sicherheitsgrad wird dabei mit den Buchstaben C für „certainty factor“ angegeben. Fünf Stufen können dabei unterschieden werden:

- C1 Evidenz aufgrund des klinischen Untersuchungsbefundes allein
- C2 Evidenz aufgrund von speziellen Untersuchungsmethoden (CT, etc.)
- C3 Evidenz aufgrund chirurgischer Exploration, Zytologien oder Biopsien.
- C4 Evidenz nach chirurgischem Eingriff inkl. histopathologischer Analyse
- C5 Evidenz aufgrund von Autopsie

2.2.2 Maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems

Maligne hämatologische Tumorformen sind vom plastischen Verständnis her die am schwierigsten „zu greifenden“ Krebsformen, da sie im klassischen Sinne keine eindeutig lokalisierbare Tumormasse bilden.

Der Ausgangspunkt aller hämatologischen Erkrankungen ist im Knochenmark zu suchen, da sich dort die pluripotenten hämatopoietischen Stamm- und entsprechende Vorläuferzellen befinden (siehe auch Kapitel 2.1.1, ab S. 15). Hier entstehen im Rahmen von Zellteilungs- und -differenzierungsschritten zytogenetische Veränderungen der Stammzelle an sich (oder an einer in der Zelllinie folgenden Vorläuferzelle), was wiederum meist eine hämatologische Insuffizienz zur Folge hat.

Leukämien und andere verwandte hämatologische Neoplasien treten wesentlich weniger häufig auf als beispielweise Brust-, Lungen- oder Prostatakarzinome, machen jedoch mit ca. 22.000 Neuerkrankungen pro Jahr (zusammengefasste Inzidenzzahlen für Leukämien und Non-Hodgkin Lymphome nach Batzler et al., 2008) einen nicht unerheblichen Anteil aus.

In diesem Abschnitt sollen alle bekannten hämatologischen Tumorformen vor dem Hintergrund der allogenen Stammzelltransplantation dargestellt werden. Dabei wird sowohl auf epidemiologische Daten, den Entstehungsmechanismus (Ätiologie) sowie auf aktuelle therapeutische Behandlungsmöglichkeiten außerhalb der Transplantation eingegangen. Der letzte Punkt soll insbesondere dazu dienen, den Stellenwert der allo-HSCT im Gesamtbehandlungskonzept zu sehen, um damit auch einen Überblick zur Krankheitsgeschichte, bezogen auf die einzelnen Entitäten, gewinnen zu können.

2.2.2.1 Akute myeloische Leukämie

Der akuten myeloischen Leukämie (AML) liegt eine bösartige klonale Entartung von frühen myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark zugrunde. Die leukämischen Zellen verlieren dabei die Fähigkeit zur funktionsfähigen Ausreifung und entziehen sich den normalen Kontrollmechanismen von Zellwachstum und Differenzierung. Dadurch kommt es zu einer unkontrollierten Expansion entarteter, nicht funktionsfähiger Zellen im Knochenmark und peripheren Blut, welches gleichzeitig zu einem dramatischen Abfall von „funktionstüchtigen“ Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten führt. Als Folge davon, leiden betroffene Patienten an schwerer Anämie, haben eine verstärkte Blutungsneigung und das erhöhte Risiko an gefährlichen Infektionen zu erkranken. Typisch klinische Symptome und Befunde diesbezüglich sind Abgeschlagenheit, Schwäche, Belastungsdyspnoe, Tachykardie und Blässe (Kern et al. 2003). Unbehandelt führt die akute myeloische Leukämie zu einem raschen Tod.

Grundsätzlich lassen sich zwei Formen der AML unterscheiden. Zum einen, die so genannte „de novo-AML“, welche sich ohne spezifische Krankheitsvorgeschichte als primäre maligne Erkrankung entwickelt (Inzidenzrate etwa 3/100.000/Jahr < 65 Jahre; 15/100.000/Jahr > 65 Jahre). Zum anderen, die sekundäre AML, welche aufgrund einer vorausgegangenen malignen Erkrankung (myelodysplastische/myeloproliferative Syndrome, etc.), einer angeborenen genetische Veränderung (Trisomie 21, etc.), Chemo- und/oder Strahlentherapie entstanden ist. Es sei jedoch angemerkt, dass bei den meisten neu diagnostizierten Patienten selten eine sekundäre AML Krankheitsvorgeschichte gefunden werden kann (Hoelzer & Seipelt, 2004). Zu beachten ist allerdings, dass die Ätiologie bei dem größten Teil der neu diagnostizierten Patienten ungeklärt bleibt (Dempke, 2006).

Bei zwei Dritteln aller AML-Patienten können Chromosomenaberrationen numerischer oder struktureller Art nachgewiesen werden, von welchen angenommen wird, dass sie eine grundlegende Rolle in der Pathogenese (krankhaft veränderte Expression von Transkriptionsfaktoren) spielen. Eine Identifikation und Zuordnung der funktionellen Auswirkungen von veränderten Schlüsselgenen, bildet eine wichtige Grundlage für die Weiterentwicklung und Spezifizierung der aktuellen medizinischen Therapieansätze. Bestes Beispiel hierfür ist der AML-Subtyp FAB M3(v) (siehe Tab. 2), die Promyelozytenleukämie, bei der eine Translokation der Chromosomen 15 und 17 zugrunde liegt. Aus dieser Translokation entsteht ein Fusionsprotein namens PML-RAR alpha (Zusammenlagerung des Retinolsäurerezeptors alpha [Chromosom 15] mit dem PML-Gen [Chromosom 17]), welches eine korrekte Ablesung des DNA-Strangs verhindert. Da das PML-Gen einen entscheidenden Einfluss auf die Ausreifung von Leukozyten hat, ist hier der ursächliche pathogene Mechanismus gefunden. Die entsprechend zugeschnittene Therapie aus Chemotherapie und All-Trans-Retinolsäure [ATRA] (Vitamin A-Säure-Derivat) ist in der Lage die verursachte Störung in der Transkription aufzuheben, so dass heutzutage nahezu 80% aller Fälle geheilt werden können (Kern et al., 2003).

Bei der häufigsten Form der AML, Subtypen M1 und M2 (siehe **Tab. 3**, nächste Seite), liegt eine Translokation der Chromosomen 8 und 21 vor, welche dazu führt, dass das pathologische Fusionsprodukt AML1/ETO entsteht. Dieses wiederum ist dafür verantwortlich, dass der Transkriptionsfaktor C/EBP alpha (entscheidend bei der Differenzierung der pluripotenten Stammzelle in Granulozyten bzw. Monozyten) vermindert exprimiert wird. Bei den anderen Formen der AML liegen meist Mutationen des angesprochenen Transkriptionsfaktors vor (Pabst et al., 2007).

Exkurs: Typischer Ablauf einer Leukämie (nach Leischner, 2007)

1. Aleukämische Phase

Die leukämischen Veränderungen sind auf das Knochenmark beschränkt. Es sind keine leukämischen Parameter im peripheren Blut nachweisbar.

2. Subleukämische Phase

Erste leukämische Blasten sind im peripheren Blut nachweisbar.

3. Leukämische Phase

Zunahme der malignen Zellproliferation und des Blastenanteils im peripheren Blut. Erste Beschwerden können auftreten.

Zur Unterscheidung der verschiedenen Unterformen der AML existieren heutzutage zwei anerkannte Klassifikationsschemata. Eine zytomorphologische Differenzierung der verschiedenen Unterformen, mit Hilfe von Blut- und Knochenmarksausstrichen in der Pappenheim-Färbung, wird seit 1976 nach der French-American-British (FAB) Klassifikation (siehe **Tab. 3**, nächste Seite) durchgeführt (Bennett et al., 1976 & 1985). Ergänzend dazu findet seit 1999 eine, von der WHO vorgeschlagene, Klassifikationsstruktur Anwendung (siehe **Tab. 4**, S. 48), welche sich mehr an der Biologie und Zytogenetik orientiert und somit eher mit der Prognose und dem erwarteten Therapieansprechen korreliert (Hoelzer et al., 2004).

Tab. 3 French-American-British Classification der AML (FAB)

FAB-Subtyp	Häufigkeit	Kriterien			Charakteristische Befunde	Charakteristische Symptome
		Granulozytopoese	Monozytopoese	Erythrozytopoese		
Akut minimal differenzierte AML						
M0	< 5%	< 10%	< 20%	< 50%	Häufig Chromosom 3 Aberrationen	Blasten ohne erkennbare Differenzierung, Diagnose erfolgt immunphänotypisch
Akute Myeloblasten Leukämie						
M1	15%	< 10%	< 20%	< 50%	Häufig t(8;21), AML1/ETO	Häufigste Form der AML
M2	30%	> 10%	< 20%	< 50%		
Akute Promyelozyten Leukämie						
M3	5%	hypergranulär, Auerstäb.	< 20%	< 50%	Häufig t(15;17), PML/RAR alpha, HLA-DR-negativ	Auftreten tendenziell bei jüngeren Erwachsenen
M3v		mikrogranulär, monozyt. Kerne	< 20%	< 50%	Häufig t(15;17), selten t(11;17), PML/RAR alpha, HLA-DR-negativ	Häufig intravasale Gerinnungsstörung
Akute myelomonozytäre Leukämie						
M4	20%	> 20%	< 20%	< 50%	Häufig extramedulläre Manifestation	eo-Form mit inv(16)/t(16;16)
M4eo		> 20%	< 20%	< 50%		
Akute Monoblasten Leukämie						
M5a	30%	< 20%	> 80% (unreif)	< 50%	Aberrationen meist t(9;11) und t(8;16)	Häufig bei Kindern/jungen Erw.
M5b		< 20%	> 80% (reif)	< 50%		Gaumen, ZNS, Lymphknoten und extrazell. Manifest.
Akute Erythrozyten Leukämie						
M6	<5%	> 30% der NEZ sind Blasten	variabel	> 50%		Häufig längere Prodromalphase
Akute Megakaryoblasten Leukämie						
M7	<1%	> 30 % Megakaryoblasten	variabel	< 50%	CD41/CD61 positiv, vWF und Glycoprotein auf Ib, IIb/IIIa, IIIa auf Blasten nachw.	Selten hohe Blastenzahl oder Organinfiltration, ↑ LDH (im Serum), häufiger Phänotyp der AML bei Down-Syndrom

Abkürzungen: CD (Cluster of Differentiation) HLA (Humanes Leukozytenantigen), LDH (Lactatdehydrogenase), PML (Promyelozytenleukämie), RAR (Retinolsäurerezeptor), vWF (Von-Willebrand-Faktor), ZNS (Zentrales Nervensystem)

Tab. 4 Schema der AML Klassifikation nach WHO

WHO Klassifikation der AML
1. AML mit definierten zytogenetischen Abberationen Bspw.: mit t(8;21) (q22;q22), AML1/ETO; Akute Promyelozytenleukämie, etc.
2. AML mit Myelodysplasie-assoziierten Eigenschaften Differenzierung: mit oder ohne vorangegangenen MDS
3. Therapieassoziierte AML und MDS Nach Chemotherapie mit Alkylanzien oder Topoisomerase II- Inhibitoren, andere
4. AML ohne weitere Spezifizierung/Klassifizierung Bspw.: mit minimaler Differenzierung, ohne/mit Ausreifung, monoblastische & -zytäre Leukämie, etc.

Die medizinisch therapeutische Behandlung der AML (Ausnahme: Promyelozytenleukämie, siehe oben) orientiert sich an einer klar strukturierten und schematischen Vorgehensweise (siehe **Abb. 18**). Dabei stellt die so genannte Induktionstherapie, nahezu unabhängig vom Alter, jedoch unter Beachtung definierter Kontraindikationen (bspw. schwere unkontrollierbare Infektionen, dekompensierte Herzinsuffizienz, etc.), die Grundlage für weitere Behandlungsschritte dar. Sollten Kontraindikationen vorliegen, so gilt es vor dem Einleiten der Induktionstherapie, zunächst den klinischen Status des Patienten zu stabilisieren.

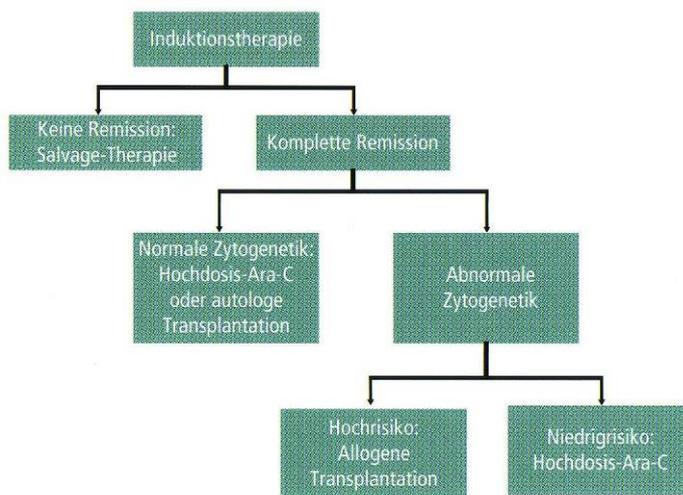


Abb. 18 Therapieschemata zur Behandlung der AML (aus Dempke, 2006; S. 529)

Die konventionelle (= „Standard“) Induktionstherapie erfolgt durch das so genannte „3/7-Programm“. Hierbei wird im klinisch stationären Setting drei Tage lang ein Anthrazyklin (vorzugsweise Daunorubicin) und sieben Tage lang Cytosin-Arabinosid (Ara-C) verabreicht.

Die konventionelle (= „Standard“) Induktionstherapie erfolgt durch das so genannte „3/7-Programm“. Hierbei wird im klinisch stationären Setting drei Tage lang ein Anthrazyklin (vorzugsweise Daunorubicin) und sieben Tage lang Cytosin-Arabinosid (Ara-C) verabreicht.

Mit dieser Kombination wird bei 60-80% der Erwachsenen (bei älteren Patienten bis zu 50%) eine komplette Remission erreicht. Bei diesen Patienten wiederum konnten Studien, mit 30-60%iger Wahrscheinlichkeit (Altersabhängigkeit zugunsten Jüngerer), eine krankheitsfreie Überlebenszeit beobachten. Über die konventionelle Induktionstherapie hinaus werden Anstrengungen unternommen herauszufinden, ob eine Intensivierung der Induktion (Triple-Drug, Doppelinduktion, etc.) zu einer verbesserten Remissionsrate führt. Ersten Ergebnissen zu folge kann diese Vermutung bestätigt werden, allerdings zeigen die intensiviert behandelten Patienten zum Teil eine deutlich erhöhte Früh Todesrate (Kern et al., 2003; Kern & Estey, 2006). So kommen Fiegl et al. (2007) letztendlich zu dem Schluss, dass (in Hinblick auf die CR) kein Vorteil der Hochdosisinduktion gegenüber dem Standardverfahren existiert.

Nach Erreichen der ersten Remission werden Patienten mit normaler Zytogenetik oder Niedrigrisikopatienten mit abnormaler Zytogenetik (t 15,17) in die Konsolidierungsthera-

piephase mit Hochdosis Ara-C überführt. Teilweise findet auch hier die autologe Transplantation Anwendung, welche in erster Vollremission und bei Kontraindikation gegenüber einer allo-Tx bessere Überlebensraten als die konventionellen Erhaltungstherapieprotokolle aufweist (Dempke, 2006).

Trotz der Optimierung der Behandlungsverfahren erleidet die überwiegende Mehrheit der AML Patienten meist innerhalb von 2 Jahren nach dem Erreichen einer kompletten Remission ein Rezidiv. Die Prognose für eine weitere CR hängt dabei maßgeblich von der Dauer der Erstremission ab. Hielt diese mehr als 2 Jahre an, liegt die Chance auf eine Komplettremission bei 50-60%, wobei eine anhaltende Remission nach 3 Jahren nur bei 20% der Betroffenen erreicht wird. Bei einer Erstremissionsdauer unter einem Jahr ist die Prognose deutlich schlechter (< 5%). Die rezidierte oder refraktäre AML wird mit Mitoxantron/Etoposid, Mitoxantron/Topotecan/Ara-C oder FLAG-Idarubicin behandelt. Eine noch junge, zusätzliche Methode der Rezidivbehandlung stellt die antikörpervermittelte Therapie dar. Der im Falle der AML Rezidivbehandlung zum Einsatz kommende Anti-CD33-Antikörper, spricht, wie es der Name bereits sagt, auf Zellen an, die das CD33-Antigen exprimieren. Das Antigen ist auf mehr als 85% der AML-Blasten nachweisbar, wohingegen insbesondere hämatopoietische Vorläuferzellen kein CD33-Antigen präsentieren. Somit scheint eine Anwendung insbesondere für eine rezidierte AML sinnvoll (Dempke, 2006). Dies zeigen auch erste Studien von Fenton & Perry (2005), die bei 34% der Patienten eine Remission induzieren konnten. Bedeutende Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden, jedoch muss auf die eintretende Thrombopenie (begründet durch die CD33-Positivität der entsprechenden Zellen) bei den behandelten Patienten geachtet werden.

Trotz der viel versprechenden Alternativansätze, stellt die allogene Stammzelltransplantation die bislang einzige Behandlungsmethode mit kurativer Aussicht für AML Patienten dar. So sollen Hochrisikopatienten (bspw. mit komplex aberrantem Karyotyp) und Patienten bis etwa 55 Jahre in erster Vollremission, bei Vorhandensein eines gewebeverträglichen Familienspenders, möglichst umgehend der allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden. Studien in diesem Zusammenhang zeigen, dass bei Erwachsenen ein rezidivfreies Überleben zwischen 50% und 75% möglich ist. Die gefundenen Rezidivraten liegen zwischen 8% und 26%, die therapieassoziierte Mortalität zwischen 8% und 30% (Dempke, 2006).

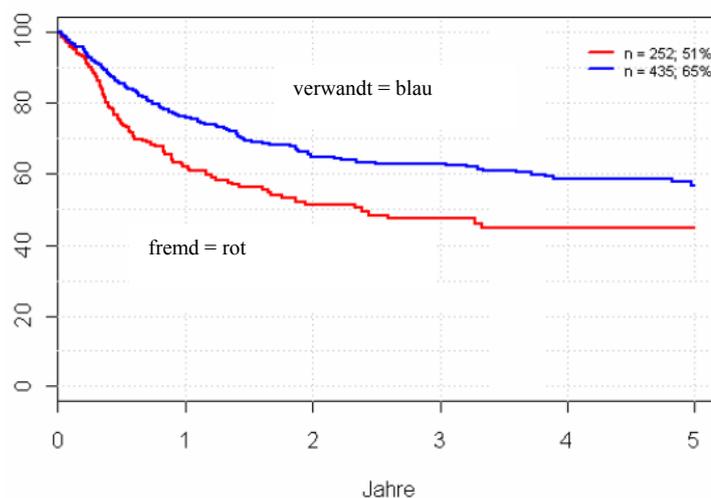


Abb. 19 Gesamtüberleben AML nach allo-1. Tx bei CR (aus: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2007; S. 51)

Dies bestätigen auch die Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) in Ulm für den Zeitraum 1998 bis 2005 (siehe **Abb. 19**, vorherige Seite). Hierbei handelt es sich jedoch um Kaplan-Meier-Daten von Patienten in CR zum Zeitpunkt der allo-HSCT. Liegt keine CR vor, dann halbiert sich die 5-Jahres-Überlebensrate (siehe **Abb. 20**, unten).

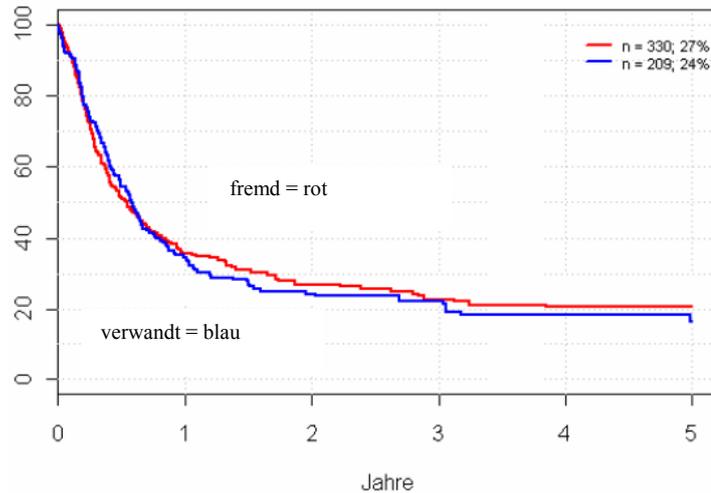


Abb. 20 Gesamtüberleben AML nach allo-1. Tx bei non-CR (aus: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2007; S. 51)

Aufgrund des deutlich besseren Langzeitüberlebens (insbesondere für den Tx-Status in CR), aber auch aufgrund der erhöhten TRM, fanden in jüngster Zeit intensive Forschungsbemühungen im Rahmen der Behandlung von AML Patienten, zur Erweiterung und Optimierung des Verfahrens der allo-Tx, statt. Ziel dabei war/ist es, den in zahlreichen Studien nachgewiesenen vorteilhaften immunologischen Effekt der GvL-Reaktion auszunutzen, um so verbesserte Langezeitergebnisse zu erzielen (siehe Kapitel 2.3.7.3, ab S. 92). Ein Resultat dieser Bemühungen ist die Weiterentwicklung und intensive Beforschung der dosisreduzierten Konditionierung, welche die Anwendung der allo-Tx auch für ältere und/oder komorbide Patienten möglich macht (Craddock, 2008). Somit können auch vermehrt Patienten bei rezidivierender und refraktärer Erkrankung unter Ausnutzung des GvL-Effektes behandelt werden (Schmid & Kolb, 2007). Entsprechende Langzeitergebnisse müssen diesbezüglich den Erfolg der Behandlung noch zeigen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass für Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Abberationen (Hochrisikopatienten) möglichst in erster CR eine allo-Tx anzustreben ist. Patienten der Intermediär- und Niedrigrisikogruppe sollten dagegen zunächst mit einer intensiven Konsolidierungstherapie nach Standardprotokoll behandelt werden und erst bei frühem Rezidiv bzw. in 2. CR transplantiert werden (siehe **Abb. 18**). Für ältere und/oder komorbide AML Patienten geben aktuelle Studienergebnisse Grund zur Hoffnung, da sie Behandlungsalternativen zur Standardchemotherapie durch den Einsatz dosisreduzierter Konditionierungsprotokolle mit anschließender allo-Tx aufzeigen. Aus diesem Grunde lassen sich zzt. zwar allgemeine Empfehlungen zur Behandlung von AML Patienten aussprechen, eine individuelle, risikoadaptierte Indikationsstellung über objektive Scoresysteme (siehe dazu bspw. Diaconescu et al., 2004), scheint jedoch der aktuelle Goldstandard (Schmid & Kolb, 2007).

2.2.2.2 Chronische myeloische Leukämie

Die chronisch myeloische Leukämie (CML) hat in Deutschland eine Inzidenz von etwa 2/100.000/Jahr und macht ca. 15% aller Leukämien aus. Das mediane Lebensalter bei der Erstdiagnose variiert um 50 Jahre, wobei Männer leicht häufiger betroffen sind als Frauen (Dempke, 2006; Hoelzer & Seipelt, 2004). Die Ätiologie der Erkrankung ist weitgehend unklar, allerdings kann eine radioaktive Strahlenexposition (Atombombenüberlebende, Patienten nach Strahlentherapie) die Inzidenz einer CML erhöhen (Hoelzer & Seipelt, 2004). Aus pathogenetischer Sicht konnte die CML bereits Ende der 60er Jahren auf zytogenetisch/molekularbiologischer Ebene weitgehend aufgeklärt werden. So findet sich bei 90% aller Patienten eine chromosomale Anomalie welche den Chromosomen 9 und 22 zugeordnet werden konnte. Diese CML spezifische Anomalie, welche nach dem erstmaligen Entdeckungsort mit dem Namen „Philadelphia- (Ph-) Chromosom“ deklariert wurde, ist gekennzeichnet durch eine reziproke Translokation von Teilen des langen Arms des Chromosoms 9 auf das Chromosom 22 [t(9;22) (q34;q11)], was zur Expression eines onkogenen Fusionsproteins (BCR-ABL) führt (siehe **Abb. 21**, links). Dieses Translokationsprodukt ist für eine exzessive Proliferation myeloischer Zellen während der chronischen Phase der Erkrankung verantwortlich (Peschel et al., 2003). Bei den restlichen 10% der CML Patienten lässt sich durch die konventionelle Zytogenetik kein Ph-Chromosom nachweisen, wobei es jedoch bei 1/3 dieser Patienten gelingt eine BCR-ABL Translokation nachzuweisen (Bennett et al., 1994). Nur ca. 5-7% der CML-Patienten sind Ph- und BCR-ABL-negativ (Dempke, 2006).

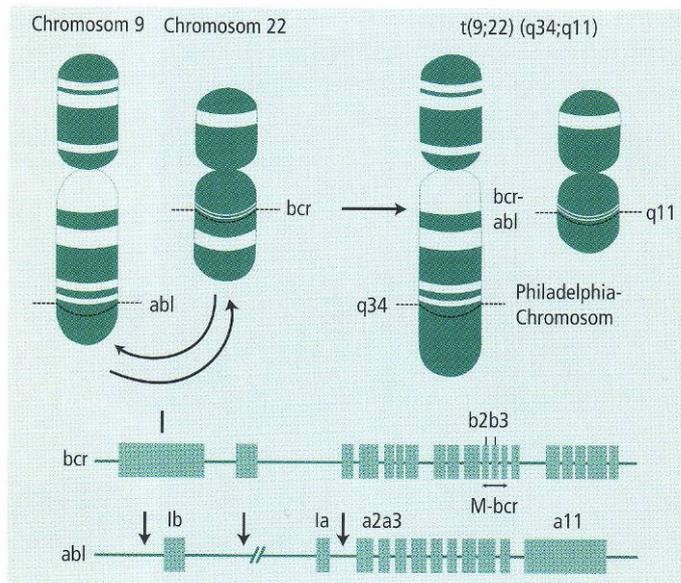


Abb. 21 Philadelphia-Chromosom (aus Dempke, 2006; S.504)

Das Translokationsprodukt ist für eine exzessive Proliferation myeloischer Zellen während der chronischen Phase der Erkrankung verantwortlich (Peschel et al., 2003). Bei den restlichen 10% der CML Patienten lässt sich durch die konventionelle Zytogenetik kein Ph-Chromosom nachweisen, wobei es jedoch bei 1/3 dieser Patienten gelingt eine BCR-ABL Translokation nachzuweisen (Bennett et al., 1994). Nur ca. 5-7% der CML-Patienten sind Ph- und BCR-ABL-negativ (Dempke, 2006).

Der typische Krankheitsverlauf einer CML lässt sich in 3 Stadien (siehe **Abb. 22**, nächste Seite) untergliedern (zusammengefasst nach Dempke, 2006; Hoelzer & Seipelt, 2004 und Peschel et al., 2003):

1. Phase: Initiale/chronische Phase

Die initiale Phase der CML verläuft meist beschwerde-/symptomfrei und dauert im Median ca. 4-5 Jahre (höchst variabel in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung). Aufgrund der unspezifischen Beschwerden (Nachlassen der körperlichen Leistungsfähigkeit, Nachtschweiß, etc.) oder der vollkommenen Beschwerdefreiheit, wird die CML daher meist zufällig bei einer Routineuntersuchung entdeckt. Initial fällt bei der Diagnose meistens eine Leukozytose sowie bei einigen Patienten eine Thrombozytose auf. Ebenfalls typisch ist die Splenomegalie, die man bei etwa 70% des Patientenkollektivs findet.

2. Phase: Akzelerationsphase

Der Beginn der Akzelerationsphase kann mit Stellung der Diagnose nicht vorhergesagt werden. Typisch für den Beginn bzw. für die Phase der Akzeleration an sich, ist eine Verschlechterung des subjektiven Befindens. Diese wird verursacht durch eine progrediente, schmerzhaft Spleno- und/oder Hepatomegalie, vermehrte Fieberschübe und Knochenschmerzen. Ebenfalls ist eine Veränderung des Blutbildes erkennbar, wobei teilweise keine klare richtungsbezogene Aussage diesbezüglich gemacht werden kann (Thrombozytose oder Thrombopenie, Anämie, zunehmende Leukozytose, Anstieg der Blasten im peripheren Blut/Knochenmark >10%). Auf zytogenetischer Ebene sind häufig Chromosomenzusatzaberrationen (Isochromosom 17, zweites Ph-Chromosom, Trisomie 8 oder 19) feststellbar.

3. Phase: Blastenkrise

Die Phase der Blastenkrise bei CML Patienten ist dem Verlauf einer AML sehr ähnlich. Eine Blastenkrise liegt dann vor, wenn der Blastenanteil der Leukozyten im peripheren Blut oder Knochenmark über 30% steigt, sowie weitere klonale Veränderungen in der Zytogenetik nachweisbar sind. Der Blastenschub ist bei ca. 1/3 der Patienten durch einen lymphatischen, bei 2/3 der Patienten durch einen myeloischen Phänotyp charakterisiert. Phänotypisch anders geprägte Blastenkrisen sind eher selten. Die mediane durchschnittliche Überlebensdauer nach Eintritt der Blastenkrise beträgt unter konventioneller Chemotherapie nur 3-6 Monate.

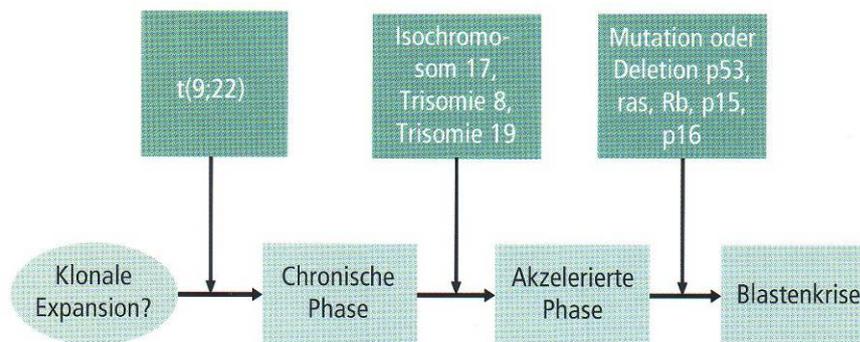


Abb. 22 Stadien der CML (aus Dempke, 2006; S. 502)

Bei der Therapie der CML wird nicht nur die symptomatische Kontrolle der Erkrankung, sondern darüber hinaus insbesondere die Suppression bzw. Elimination des malignen Klons (Ph-Chromosom) angestrebt. Dementsprechend wird bei der Beurteilung des Therapienansprechens zwischen hämatologischer und zytogenetischer Teil-/Komplettremission unterschieden. Von einer hämatologischen Komplettremission kann dann gesprochen werden, wenn ein normales Blutbild vorliegt und die Milzgröße sich wieder im Normalbereich befindet. Eine komplette zytogenetische Remission wurde erreicht, wenn sich keine Ph-positiven Zellen mehr im Knochenmark nachweisen lassen. Darüber hinaus wird bei der zytogenetischen Remissionsbeurteilung noch in mehrere Zwischenphasen (siehe Peschel et al., 2003) differenziert.

In der therapeutischen Behandlung der CML war bis Mitte der neunziger Jahre Busulfan (Myeleran®) das Primärmedikament. Aufgrund der teilweise gravierenden Nebenwirkungen (bspw. Panzytopenien und Knochenmarksaplasien) werden Busulfanpräparate in der CML Primärtherapie nicht mehr eingesetzt. Die heutzutage wichtigsten Chemotherapeutika/Medikamente bei der Behandlung der CML sind Hydroxyurea, das Glykoprotein Interferon- α (INF- α), Interferon- α in Kombination mit Ara-C und Imatinib. Die Erstbehandlung mit Imatinib stellt heutzutage jedoch das Standardvorgehen bei der CML Behandlung in chronischer Phase dar (Fausel, 2007).

Hydroxyurea (Litalir®, Syrea®)

Die Medikamentenklasse zählt zu den zyklusspezifischen DNA-Synthesehemmern und wird zur initialen Zytoreduktion, aber auch als alternative Dauerbehandlung für die Interferongabe bei CML eingesetzt. Daneben wird Hydroxyurea auch in Kombination mit Interferon gegeben. Hydroxyurea haben eine relativ gute Verträglichkeit (Hauptkomplikationen: akute gastrointestinale und chronische Hautprobleme) und sind gut steuerbar. Zu beachten ist, dass auch bei Daueranwendung keine anhaltende zytogenetische Remission erreicht werden kann.

Interferon- α (Intron A und Roferon)

Die Interferonbehandlung ist für alle Patienten mit CML unter Beachtung der Kontraindikationen (Herzrhythmusstörungen, Schilddrüsenerkrankungen und höhergradige Herzinsuffizienz) induziert. Dabei hängt das hämatologische/zytogenetische Ansprechen der Therapie massiv vom Krankheitsstadium der Patienten ab. Grundsätzlich gilt: Je früher mit der Behandlung begonnen werden kann, desto besser das Ansprechen (Kantarjian et al. 1998). Ein genauer Wirkmechanismus von INF- α ist bislang nicht bekannt, wobei die Effekte auf immunmodulatorischer Ebene anzusiedeln sind (antivirale und antiproliferative Effekte). Aufgrund der proliferationshemmenden Wirkung muss jedoch die Gabe mindestens 3 Monate vor geplanter allogener KMT abgesetzt werden. Die häufigsten akuten Nebenwirkungen von INF- α sind grippale Symptome in Verbindung mit Müdigkeit, Fieber und Kopfschmerzen. Bei länger andauernder Gabe können zusätzlich depressive Symptome, Psychosen, Kachexie, Haarausfall und Autoimmunphänomene auftreten.

Interferon- α in Kombination mit Ara-C

Eine Kombination von INF- α mit Ara-C führt zu einem schnelleren zytogenetischen Ansprechen und zu einem höheren Prozentsatz an Remissionen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Behandlungskombination mit einer deutlich erhöhten Toxizität einhergeht.

Imatinib (STI571, Gilvec®)

Imatinib ist ein selektiver Tyrosinkinasehemmer, der seine spezifische Hemmwirkung gegenüber BCR-ABL entwickelt. Dabei blockiert das Molekül die ATP-Bindungsstelle und verhindert somit eine intrazelluläre Signaltransduktion (siehe **Abb. 23**, nächste Seite). Das Medikament wird insbesondere bei INF- α Unverträglichkeit bzw. Versagen und in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, neuerdings jedoch auch als „first line“ Therapeutikum eingesetzt (Hoelzer & Seipelt, 2004). Beim Einsatz in chronischer Phase liegt nahezu immer eine vollständige hämatologische Remission vor (97%). Somit kann dem zytogenetischen Ansprechen das Hauptaugenmerk/Erfolgskriterium in diesem Krankheitsstadium zugesprochen werden.

Diesbezüglich konnten O'Brien et al. (2003) in ihrer Stichprobe mit 551 Patienten nach 18 Monaten Therapie bei 76% der Patienten eine komplette, bei 87% der Patienten eine partielle zytogenetische Remission zeigen. Fausel (2007) belegt in seinem Review diese positiven Daten und berichtet von einer progress- und krankheitsfreien 5-Jahresrate von 90% bei Imatinib Behandelten. Häufig auftretende Nebenwirkungen von Imatinib sind Myelosuppression, Ödeme, Verdauungsstörungen, Muskelkrämpfe und Hautausschläge. Selten wird eine Leberfunktionsstörung beobachtet. Die Quote für erfolgreiches hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen nimmt mit fortschreitendem Krankheitsstadium zu.

Da jedoch auch zunehmend Berichte über Resistenzen bei Tyrosinkinasehemmern bekannt sind, werden zzt. vermehrt Studien initiiert,

welche das therapeutische Ansprechen von Tyrosinkinaseinhibitoren der 2. Generation untersuchen. Diese neuen Präparate (bspw.: Dasatinib oder SKI-606) scheinen dabei nach ersten Untersuchungen, trotz Imatinib-Resistenz, bei weit mehr als der Hälfte aller Patienten eine Komplettremission induzieren zu können (Dempke, 2006). Trotz der viel versprechenden und sich immer weiter verbessernden Ergebnisse auf medi-

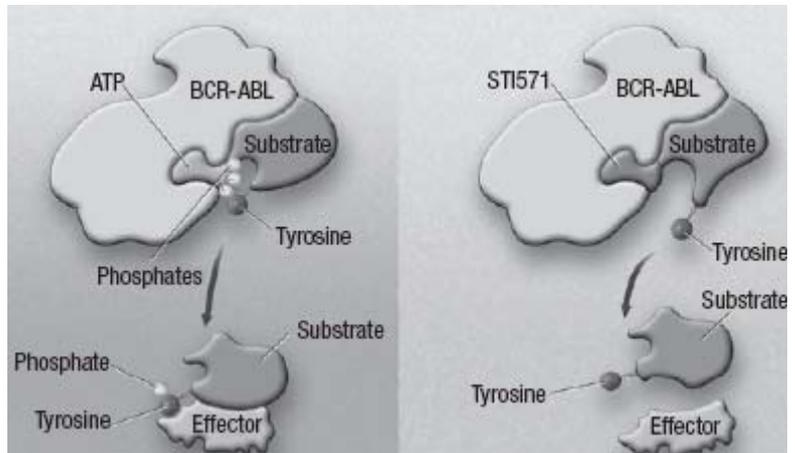


Abb. 23 Wirkmechanismus von Imatinib (aus Fausel, 2007; S. S9)

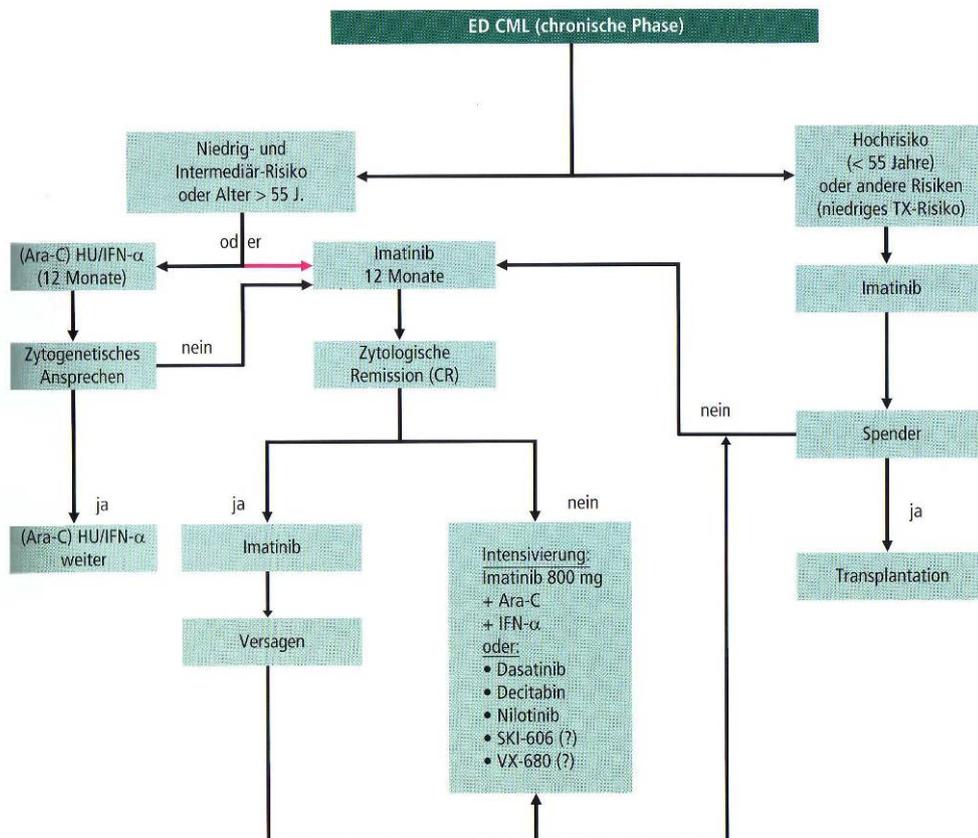


Abb. 24 Schema des Behandlungsverfahrens bei CML (aus Dempke, 2006; S. 511)

kamentöser Ebene, stellt die allogene Stammzelltransplantation die bislang einzige gesicherte kurative Behandlungsmethode für CML Patienten dar (McGlave, 2005; Apperley, 2006). Auch wenn die allo-HSCT hinter Imatinib als Erstlinientherapie zurücktritt, sollten Hochrisikopatienten (bis 55 Jahre) in chronischer Phase, mit einem HLA-identischen Geschwister, möglichst im ersten Jahr nach Diagnosestellung allogene transplantiert werden (siehe **Abb. 24**, vorherige Seite). Ebenso stellt die allo-HSCT das Zweitlinienverfahren der Wahl dar, falls die Imatinib-Behandlung nicht ansprechen sollte (Grigg et al., 2006). Zur Beurteilung bzw. als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine allogene HSCT, wird bei der CML der so genannte EBMT-Score oder auch CML-Gratwohl-Score herangezogen (Gratwohl et al., 1998; siehe Exkurs).

Exkurs: EBMT-Score (nach Gratwohl et al., 1998)

Items

1. HLA-Spenderstatus (verwandt = 0; nicht verwandt = 1)
2. Stadium (erste chronische Phase = 0; Akzeleration = 1; Blastenkrise = 2; zweite chronische Phase = 2)
3. Alter (≤ 20 Jahre = 0; 20-40 Jahre = 1; ≥ 40 Jahre = 2)
4. Spenderkombination (Empfänger männlich & Spender weiblich = 1; sonst = 0)
5. Zeit seit Diagnose (≤ 12 Monate = 0; sonst = 1)

Score

Punktwert	5-Jahres-Überleben	Behandlungsbedingte Mortalität nach 5 J.
0	72%	20%
1	70%	23%
2	62%	31%
3	48%	46%
4	40%	51%
5	18%	71%
6	22%	73%
7	5%	89%

Ist eine allogene Transplantation nach Risikobeurteilung sinnvoll und möglich, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Gratwohl et al. (1998) zwischen 45% und 80%. Bei Patienten zwischen 55 und 65 Jahren kann eine allogene Transplantation mit dosisreduzierter Konditionierungsphase durchgeführt werden. Selbige hat sich dank der hohen GvL-Sensitivität der CML, und dem somit guten Ansprechen auf eine DLI (Kröger et al., 2008), als vergleichbar effektiv herausgestellt, wobei die Ergebnisse aufgrund noch begrenzter Datenlage vorsichtig einzuschätzen sind (Apperley, 2006). Ebenso weisen die Autoren darauf hin, dass eine Vielzahl verschiedenster Konditionierungsprotokolle zum Einsatz kommen, welche nur eingeschränkt untereinander vergleichbar sind.

Sollte kein HLA-identischer Familienspender zur Verfügung stehen, ist eine Fremdspendersuche mit anschließender Transplantation, dank sich immer weiter annähernder Überlebenskurven, das anzustrebende Behandlungsverfahren. Die krankheitsfreie 2-Jahres-Überlebensrate liegt hier im Median bei ca. 30% (Bornhäuser et al., 2006).

Der Stellenwert des autologen Transplantationsverfahrens bei CML Patienten ist dagegen noch nicht eindeutig geklärt (Peschel et al., 2003) und wird nach neusten Studienergebnissen auch nicht mehr für CML Patienten empfohlen (Fausel, 2007).

2.2.2.3 Akute lymphatische Leukämie

Die akute lymphatische oder lymphoblastische Leukämie (ALL) hat eine Inzidenz von ca. 1/100.000 pro Jahr und ist somit eine eher seltene neoplastische Erkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt beim Erwachsenen zwischen 30 und 40 Jahren, jedoch kommt die ALL auch in jedem anderen Alter vor. Am häufigsten kommt die ALL im Kindesalter vor, jedoch ist ein weiterer auffälliger Häufigkeitsgipfel im Alter von über 80 Jahren zu finden. Zu den Risikofaktoren einer erhöhten Inzidenz gehören beispielsweise seltene Erbgut-erkrankungen (Trisomie 21, etc.) oder die Exposition gegenüber potentiell schädlichen Umweltfaktoren und Substanzen (hohe Strahlenexposition, Benzol, etc.), wie bereits weiter oben bei anderen Entitäten erwähnt. Darüber hinaus konnte auch ein Zusammenhang zwischen Virusinfektionen (bspw. Epstein-Barr-Virus) und der Entwicklung einer ALL gefunden werden. Bei den meisten Patienten jedoch, ist die Ätiologie bis heute nicht geklärt (Dempke, 2006).

Die ALL lässt sich hinsichtlich zweier kategorialer Merkmale klassifizieren. Zum einen hinsichtlich der betroffenen Zellreihe (Unterscheidung in T-ALL und B-ALL), zum anderen kann die maligne Entartung der lymphatischen Vorläuferzelle zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen des Reifungsprozesses auftreten. So spricht man in sehr frühen unreifen Stadien (ohne Expression von Differenzierungsmarkern) von einer Pro-B-ALL oder eine Pro-T-ALL. Im Reifungsprozess etwas später anzusiedeln sind die Formen Prä-B-ALL und Prä-T-ALL. Eine weitere Form ist die sogenannte common-ALL (cALL), welche der B-Zellreihe zuzuordnen ist (siehe auch **Tab. 6**, nächste Seite).

Auf zytogenetischer Ebene liegen bei 60-80% der adulten ALL strukturelle oder numerische Chromosomenaberrationen vor. Die häufigste Translokation ist die der Chromosomen 9 und 22 (ca. 20-30%), welche wiederum typisch für die Subentität der cALL und der Prä-B-ALL ist. Weitere typische zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen sind der unteren Tabelle (**Tab. 5**) zu entnehmen.

Tab. 5 Molekulargenetische Veränderungen bei der ALL (modifiziert nach Hoelzer & Seipelt, 2004)

Betroffene Gene		Zytogenetische Aberration	Am häufigsten betroffene Subform
B-Linien			
BCR	ABL	t(9;22) (q34;q11)	cALL, Prä-B-ALL
c-MYC	IgH	t(8;14) (q24;q32)	B-ALL, Burkitt-NHL
E2A	PBX1	t(1;19) (q23;p13)	Prä-B-ALL
MLL	AF4	t(4;11) (q21;q23)	Pro-B-ALL
TEL	AML1	t(12;21) (p13;q22)	cALL
T-Linien			
HOX11	TCR α/δ	t(10;14) (q24;q11)	T-ALL
LMO1	TCR α/δ	t(11;14) (p15;q11)	T-ALL
LMO2	TCR α/δ	t(11;14) (p13;q11)	T-ALL
TAL1	TCR α/δ	t(1;14) (p32;q11)	T-ALL
SIL	TAL1	normales 1p32	T-ALL
	P15,p16	9p21 – Deletion oder 9p	T-ALL

Die postulierte Pathophysiologie, welche den Aberrationen bei lymphatischen Systemerkrankungen zugrunde liegt, geht davon aus, dass Fehler im Rekombinasesystem bei der schrittweisen Ausbildung von T- bzw. B-Zell- (Immunglobulin-) Rezeptoren (siehe Kapitel

2.1.2.2; ab S.22) den malignen Defekt auslösen. Dabei werden Gene illegitim miteinander rekombiniert, obwohl sie sich normalerweise weit voneinander entfernt im Genom befinden (Lipp et al., 2003).

Klinisch manifestiert sich die ALL durch die rasche Veränderung (Verschlechterung) des Allgemeinbefindens mit den typischen Symptomen einer hämatopoetischen Insuffizienz (Anämie, Granulo- und Thrombopenie). Dementsprechend liegen bei 1/3 der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellungen manifeste Infektionen oder Blutungen vor. In Einzelfällen kann der Befall von Organen zusätzliche Symptome verursachen. Häufig sind hierbei periphere Lymphknotenschwellungen, Hepato- und Splenomegalie, ZNS-Befall (Kopfschmerzen, Paresen, etc.) und Mediastinaltumore (nur T-ALL). Darüber hinaus können ebenso weitere Organe (Niere, Lunge, etc.) leukämisch infiltriert sein (Hoelzer & Seipelt, 2004).

Die Klassifikation der ALL-Subgruppen erfolgt heutzutage nicht mehr nach der vorgeschlagenen FAB Systematik (L1, L2 und L3) - diese hat sich als klinisch nicht relevant herausgestellt (Lipp et al., 2003) - sondern anhand charakteristischer Marker bei der Immunphänotypisierung (siehe **Tab. 6**).

Tab. 6 Immunphänotypisierung der ALL Subgruppen (Dempke, 2006; S. 537)

Subgruppe	Charakteristische Marker	Häufigkeit
B-Linien	CD19, CD79a, CD22	76%
Pro-B-ALL	Keine zusätzlichen Marker	11%
cALL	CD10	51%
Prä-B-ALL	cyIgM	10%
reife B-ALL	slgM, cy, s-kappa, s-lambda	4%
T-Linien	cyCD3, sCD3	24%
Pro-T-ALL	CD7	} 6%
Prä-T-ALL	CD2, CD5, CD8	
Kort. T-ALL	CD1a	} 18%
reife T-ALL	sCD3, CD1a	

Das Verhältnis von T- zu B-ALL liegt bei ungefähr 1:4, wobei die T-ALL ihr Häufigkeitsmaximum im jüngeren bis mittleren Erwachsenenalter hat. Die Abgrenzung zwischen T-ALL und T-NHL findet anhand einer Beurteilung der Knochenmarkinfiltration statt (< 25 % Blasten = NHL).

Die medizinische Behandlung der ALL erfolgt gegenwärtig deutschlandweit in der so genannten GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) Studie. Die aktuellen Standardtherapieprotokolle können im Internet unter www.kompetenznetz-leukaemie.de abgerufen werden. Eine schematische Übersicht findet sich in **Abb. 25** (siehe nächste Seite). Grundsätzlich teilt sich das kombinationschemotherapeutische Regime in die 3 Elemente Induktionstherapie, Konsolidierung (Intensivierung) und Erhaltungstherapie. Parallel dazu wird eine spezifische Behandlung zur Prophylaxe von ZNS-Rezidiven durchgeführt. Weitere integrative Behandlungsmethoden können die allogene Knochenmarktransplantation sowie die therapeutische/prophylaktische Bestrahlung sein.

Grundlage für die Beurteilung eines möglichen Therapieerfolges stellt die Risikostratifikation über die Merkmale Leukozytenzahl, Immunphänotyp, Zytogenetik/Molekulargenetik und Zeitraum bis zur Komplettremission (CR) dar. **Tab. 7** (unten) zeigt die Hochrisikomerkmale mit der damit verbundenen ungünstigen Prognose.

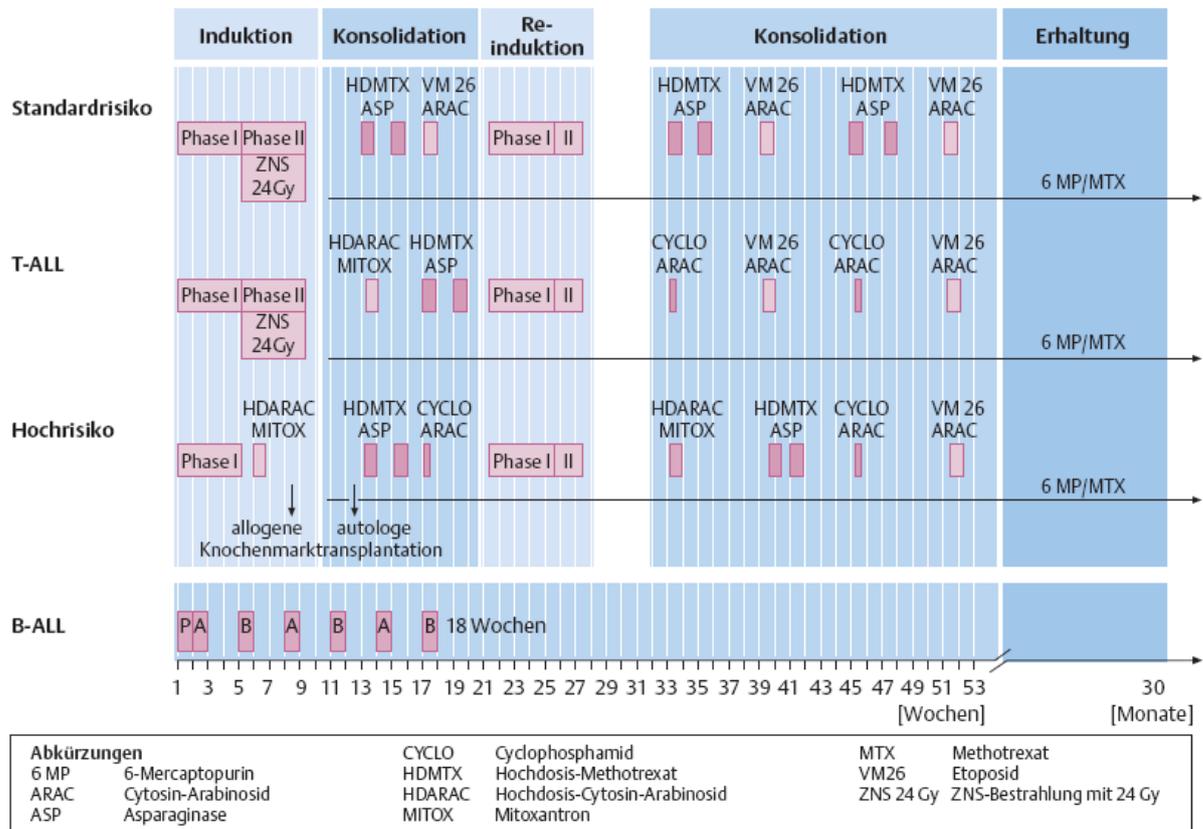


Abb. 25 ALL Therapie nach GMALL-Protokoll (aus Gökbuget und Hoelzer, 1999; S. 877)

Tab. 7 Hochrisikomerkmale der adulten ALL (Dempke, 2006, S. 537)

Merkmal	B-Vorläufer-ALL	B-ALL	T-Linien-ALL
Leukozytenzahl	> 30.000/µl	--	> 100.000/µl
Immunphänotyp	Pro-B-ALL	--	Pro-T-ALL
Zytogenetik	Ph ⁺ /bcr-abl t(4;11)	--	--
Zeit bis CR	> 4 Wochen	> 2 Blöcke	> 4 Wochen

Sind ein oder mehrere der oben genannten Kriterien erfüllt, wird der ALL-Patient der Hochrisikogruppe zugeordnet. Eine Besonderheit stellt das Vorhandensein der Ph⁺/bcr-abl Zytogenetik dar. Liegt sie vor, ist die Prognose sehr ungünstig. Daher spricht man hier von der Höchststrisikogruppe. Kann kein Hochrisikomerkmale nachgewiesen werden, spricht man von der Standardrisikogruppe.

Ein weiteres, oben nicht erwähntes, Risikomerkmale ist das des Alters. Patienten in höherem Alter (> 50 Jahre) haben grundsätzlich schlechtere Prognosen als jüngere. Des Weiteren gewinnt nach erfolgter Chemotherapie der so genannte Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MiRD) an Bedeutung. Patienten mit positivem MiRD-Nachweis nach

Induktionstherapie haben demnach ein höheres Rezidivrisiko als Patienten ohne MiRD-Nachweis (Brüggemann et al., 2006).

Die Gesamtdauer der Standardtherapie bei ALL beträgt ca. 2,5 Jahre. Im Rahmen der Induktionstherapie wird mit der Gabe von Prednison, Vincristin und einem Anthrazyklinderivat (meist Daunorubicin) eine CR mit Suppression der nachweisbaren Blastenpopulation und Rekonstitution der normalen Hämatopoese angestrebt. Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit die Behandlung mit der Verabreichung von bspw. Ara-C oder Cyclophosphamid zu ergänzen, wobei dies wohl nicht zu einer Erhöhung der Remissionsrate, sondern eher zu einer Verbesserung der Remissionsqualität beiträgt (Hoelzer & Seipelt, 2004). Ungefähr 80% der Patienten erreichen auf diesem Wege eine CR. Ca. 10% sind therapierefraktär oder erreichen nur eine partielle Remission. Ebenfalls ca. 10% versterben innerhalb der ersten 8 Wochen leukämie- oder therapiebedingt (häufigste Todesursache: Infektionen) (Rowe, 2005). Therapierefraktäre Patienten sollten möglichst umgehend einer HSCT zugeführt werden. In der Phase der Konsolidierung sollen etwaige residuelle leukämische Blasten (MiRD, siehe oben) durch weitere Zyklen mit Zytostatika reduziert und somit das Auftreten eines Rezidives verhindert werden. Dabei werden zwei Grundprinzipien in der Behandlung angewandt:

1. Reinduktion (Wiederholung der wirksamen Induktionstherapie mit leichten Modifikationen)
2. Intermittierende Zyklen von synergistischen, nicht kreuzresistenten Zytostatikakombinationen (Ziel: Resistenzen vermeiden)

Häufig finden Kombinationen folgender Zytostatika Anwendung: Ara-C, Methotrexat, Asparaginase, Idarubicin, VM26, VP16, Vincristin, Prednison, Amsacrin, Mitoxantron sowie weitere Substanzen (Hoelzer & Seipelt, 2004; siehe auch **Abb. 25**, oben). Ein Studienvergleich zwischen Behandlungsprotokollen mit und ohne Konsolidierungsphase spricht eindeutig für das Durchführen einer Konsolidierungstherapie. So konnte bei nur 25% der Patienten ohne Konsolidierungsbehandlung ein leukämiefreies Überleben beobachtet werden, wohingegen die LFS-Rate bei Konsolidierten zwischen 27% und 36% lag. Noch bessere Raten (LFS 45-55%) zeigen kleine Studien mit intensiver zyklischer Konsolidierung mit Hochdosis-Methotrexat und -Cytarabin (Hoelzer & Gökbüget, 2000). Da trotz teilweiser intensiver Konsolidierungstherapie häufig Blasten im Körper des Patienten zurückbleiben, ist eine ambulante Erhaltungstherapie, insbesondere aus der Sicht deutlich besserer Langzeitüberlebensprognosen, mit niedrig dosierten Zytostatika angezeigt (Dempke, 2006).

Neben dem vorgestellten klassischen Behandlungsablauf (Induktion, Konsolidierung und Erhaltung) ist auch die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ein wesentlicher Bestandteil der ALL Therapie. Wobei derzeit kritisch diskutiert wird, ob jeder Patient in 1.CR einer allo-Tx, soweit möglich, zugeführt werden soll. Der von den Autoren Lazarus & Luger (2007) gegebene Überblick unterstützt dieses therapeutische Vorgehen (siehe **Tab. 8**, nächste Seite) auch bei Standardrisikopatienten, wobei insbesondere jüngere Patienten mit kurzer Zeit bis zur 1.CR und günstigem Blutbild (< 30.000 Leukozyten bei B-ALL und < 100.000 bei T-ALL) profitieren (Rowe et al., 2005).

Tab. 8 Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei adulten ALL Patienten (1. CR) in Abhängig vom Behandlungsverfahren (mod. nach Lazarus & Luger, 2007; S. 447)

Studie	n	Outcome	Chemo %	Auto-Tx. %	Allo-Tx. %	Signifikanz
MRC-ECOG	913	OS at 5y		45	53	.02
JALSG-ALL93	142	OS at 6y	40		46	n.s.
LALA-87	257	OS at 10y		31	46	.04
LALA-87 (hr)	156	OS at 10y		11	44	.009
LALA-94	259	DFS at 3y		34	47	.007
LALA-94 (hr)	211	OS at 5y	21	32	51	n.a.
GOELAMS 02 (hr)	156	OS at 6y		40	75	.003
PETHEMA 93 (hr)	183	OS at 5y		49	40	.56

Abkürzungen: hr = hochrisiko; OS = Gesamtüberleben; DFS = krankheitsfreies Überleben

Ein Blick auf die für den Zeitraum von 1998-2005 in Deutschland vorliegenden Daten (DRST, Ulm) bestätigt die von Lazarus & Luger (2007) berichteten Werte bei CR. Deutlich schlechtere Werte werden jedoch bei Patienten ohne CR (Zeitpunkt der Tx) erzielt.

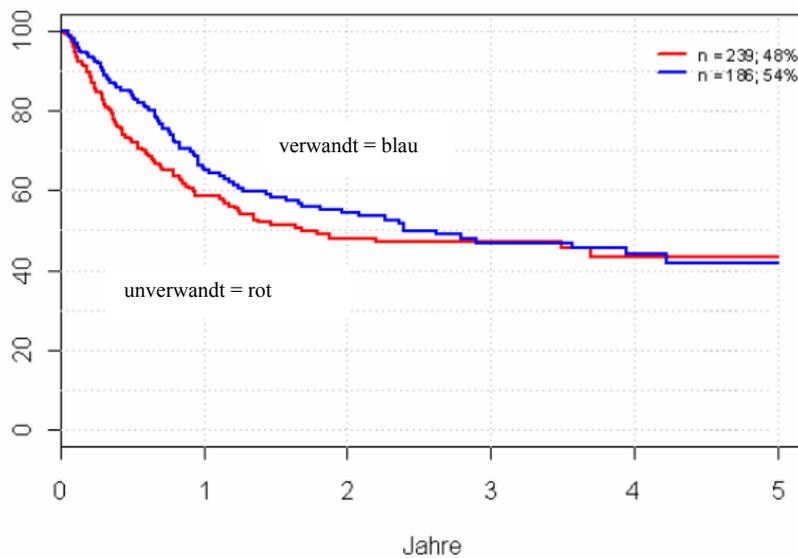


Abb. 26 Gesamtüberleben ALL nach allo-1.Tx bei CR (aus: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2007; S.50)

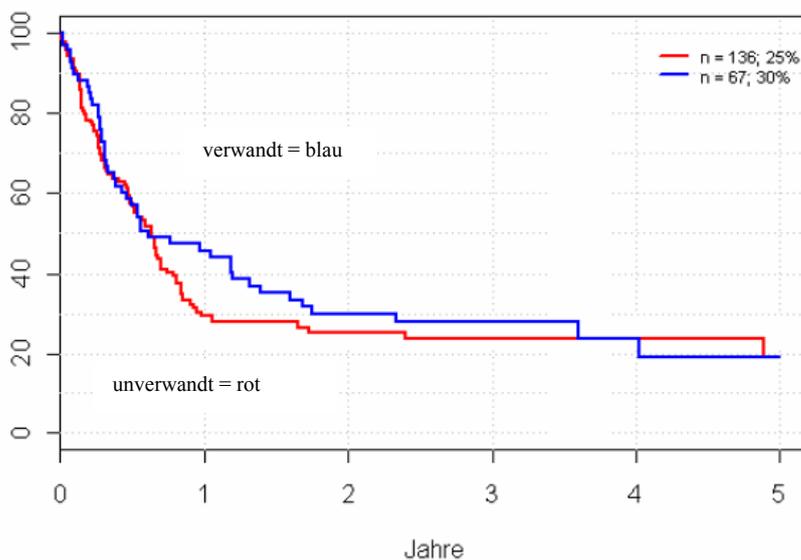


Abb. 27 Gesamtüberleben ALL nach allo-1.Tx bei non-CR (aus: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2007; S. 50)

Das autologe Transplantationsverfahren scheint nach aktuellem Kenntnisstand im Rahmen der ALL Therapie keine Vorteile im Hinblick auf das Langezeit-/leukämiefreie Überleben der Patienten zu haben (Vergleich mit Standardchemotherapie). Im direkten Vergleich zur allo-Tx wird der Vorteil geringerer therapieassoziiierter Mortalität, durch deutlich höhere Rezidivraten und schlechtere Langzeitprognosen geschmälert (Lazarus & Luger, 2007; Hoelzer & Seipelt, 2004).

Anlehnend an die Score-Systeme bei AML und CML geben Lazarus & Luger (2007) in ihrem Review zusammenfassend folgende, auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierende, Entscheidungshilfe in Tabellenform (**Tab. 9**) für die Indikation einer allo-Tx bei ALL Patienten:

Tab. 9 Beurteilungsgrundlage für eine allo-Tx bei ALL Patienten (nach Lazarus & Luger, 2007; S. 450)

Pat.-Status	Wenn MRD?	Wenn MUD?	Anmerkungen
CR 1, < 40 J., [sr]	Ja	Nein	
CR 1, < 40 J., [hr]	Ja	Ja	Absolut indiziert, da hohes Rezidivrisiko bei Standardchemotherapie
CR 1, ≥ 40 J.,	Möglich, wenn	(Nein)	MUD in neuen Therapiestudien mit
≥ CR 2	dosisreduziertes Konditionierungsprotokoll		dosisreduzierter Konditionierung
Refraktär	Ja	Ja	
Ph ⁺	Ja	Ja	
MiRD in Ph ⁻ (n. Ind.)	Ja	Möglich	

Abkürzungen: hr = hochrisiko; sr = standardrisiko; MRD= verwandter Spender; MUD= unverwandter Spender; MiRD= minimale Resterkrankung

2.2.2.4 Chronisch lymphatische Leukämie

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein leukämisches Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe (siehe auch Kapitel 2.2.2.6, ab S. 73). Sie hat in Deutschland eine jährliche Inzidenz von 3/100.000 und stellt in westlichen Ländern die häufigste Leukämieform des Erwachsenenalters dar. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren, wobei ca. 20% der Patienten jünger als 50 Jahre sind. Männer erkranken dabei im Verhältnis 1,7:1 häufiger als Frauen (Hallek et al., 2002; Dempke, 2006). In Deutschland erkranken somit ca. 1.100 Personen unter 65 Jahren pro Jahr (Schetelig & Dreger, 2006). Die Ätiologie der CLL ist bislang unklar. Ein Einfluss von Umweltfaktoren (Strahlenexposition, etc.) wird diskutiert, ist aber derzeit nicht sicher. Genetische Dispositionen dagegen konnten nachgewiesen werden. So haben bspw. Kinder von CLL Patienten ein 2-bis 7-fach höheres Risiko an selbiger Entität zu erkranken (Yuille et al., 2000).

Die mittlere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der CLL Diagnose variiert, abhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium und zytogenetischer Form, zwischen zwei und mehr als zehn Jahren. Zur genaueren Abschätzung der Prognose werden Stadieneinteilungen nach Binet et al. (1981) und/oder Rai et al. (1975 und 1987) vorgenommen, welche das Ausmaß der Lymphadenopathie, Spleno-/Hepatomegalie, Anämie und Thrombozytopenie beurteilen.

Exkurs: Stadieneinteilungen nach Binet et al. (1981) und Rai et al. (1975/1987)

Die Beurteilung des Erkrankungsstadiums bei CLL Patienten ist maßgeblich für die Einleitung entsprechender Therapieverfahren (siehe weiter unten im Kapitel). Grundsätzlich stehen zwei anerkannte Verfahren zur Stadieneinteilung zur Verfügung, wobei die sich die Einteilung nach Binet et al. eher im europäischen Raum und die Einteilung nach Rai et al. eher in den USA durchgesetzt hat (Hoelzer & Seipelt, 2004).

Stadien nach Binet et al. (1981)

Stadium	Parameter	medianes Überleben
A	Hb > 10g/dl, PLT > 100.000/µl, < 3 befallene Lymphknotenregionen	> 10 Jahre
B	Hb > 10g/dl, PLT > 100.000/µl, > 3 befallene Lymphknotenregionen	7 Jahre
C	Hb < 10g/dl, PLT < 100.000/µl, > 3 befallene Lymphknotenregionen	2 Jahre

Stadien nach Rai et al. (1975)

Stadium	Parameter	medianes Überleben
0	Lymphozytose und KM-Infiltration	> 12,5 Jahre
I	Lymphozytose und Lymphome	8,5 Jahre
II	Lymphozytose und Hepato- und/oder Splenomegalie	6 Jahre
III	Lymphozytose und Anämie < 11g/dl	1,5 Jahre
IV	Lymphozytose und PLT-Penie < 100.000/µl	1,5 Jahre

Anmerkung: 1987 modifizierten Rai et al. ihre Einteilung und führten die vorhanden fünf in drei Stadien über. Niedrigrisikogruppe = Stadium 0; Intermediärrisikogruppe = Stadien I&II; Hochrisikogruppe = Stadien III&IV.

Neben den von Binet et al. (1981) und Rai et al. (1975) genutzten Klassifikationsparametern (siehe vorherige Seite), sind jedoch (insbesondere bei jüngeren Patienten) folgende weitere Krankheitscharakteristika zu berücksichtigen, die unabhängig vom Stadium für einen ungünstigen Verlauf der CML sprechen (nach Hallek et al., 2002; Dreger et al., 2007):

- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 12 Monaten
- Erhöhte Serum-LDH-Aktivität
- Erhöhter Serumspiegel des löslichen CD23
- Erhöhte Serum- β 2-Mikroglobulinkonzentration
- Erhöhte Serum-Thymidinkinase-Aktivität
- Aberrationen der Chromosomen 11 und 17
- CD38-Positivität der CLL-Zellen
- Diffuses oder nicht-noduläres Knochenmarkinfiltrationsmuster
- Unvollständiges Ansprechen oder frühes Rezidiv (< 12 Monate) auf Fludarabin Therapie

Die Gewichtung der aufgelisteten Prognosefaktoren wird derzeit in Studien ermittelt (Hallek et al., 2002).

Klinisch manifestiert sich die CLL schleichend, so dass zu Beginn meist nur uncharakteristische Beschwerden auffallen. Wichtige Symptome sind Lymphknotenschwellungen (meist in der Halsregion und nahezu immer schmerzlos), Spleno- und Hepatomegalie sowie eine Leukozytose. In etwa 20% aller Fälle leiden die Patienten bei Erstdiagnose unter einer B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Neben dieser findet man auch häufiger eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie eine Abnahme der allgemeinen Leistungsfähigkeit. Jedoch ist ein Fehlen oder Nichtverspüren von Krankheitssymptomen bei Diagnosestellung ebenfalls nicht ungewöhnlich (Dempke, 2006).

Bei mehr als 80% der CLL-Fälle lassen sich zytogenetische Aberrationen nachweisen. Nur bei 18% aller CLL Patienten liegt ein normaler Karyotyp vor, der mit einer günstigen Prognose verbunden ist (Dempke, 2006; Hallek et al., 2002).

Tab. 10 Chromosomenaberrationen bei CLL (modifiziert nach Dempke, 2006; S. 542)

Aberration	Häufigkeit
13q14-Deletion	53 %
11q23-Deletion	19 %
Trisomie 12	15 %
17q13-Deletion	8 %
6q21-Deletion	9 %

Die am Häufigsten vorkommende Aberration ist die Deletion des Chromosoms 13q14 (siehe **Tab. 10**, links). Selbige scheint eine günstige Prognose zu haben, solange sie die einzige chromosomale Veränderung darstellt. Eine ebenfalls günstige Prognose hat die Deletion des Chromosoms 6q21. Ungeklärt hingegen ist der Einfluss der Trisomien (12, 8, 3) auf den Krankheitsverlauf, wobei der Trisomie 12 eine tendenziell schlechtere Prognose nachgesagt wird, da mit ihr eine atypische Zellmorphologie assoziiert wird. Schlechte bzw. sehr schlechte Prognosen gehen mit den Karyotypen 11q23 und 17q13 einher, da sie rasch progredient, und die 17q13 Aberration zusätzlich meist therapierefraktär ist (Dempke, 2006).

Pathogenetisch beruht die CLL auf einer monoklonalen Expansion von Vorstufen der B-Lymphozyten. Diese wiederum akkumulieren im Blut, Knochenmark, Milz und Lymphknoten und führen so zu einer Organvergrößerung bzw. Knochenmarkinsuffizienz. Für die Diagnosestellung einer CLL müssen folgende Kriterien erfüllt sein (Dempke, 2006):

1. Permanente Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahl im Blut über 100.000/ μ l. In Fällen mit absoluten Lymphozytenzahlen von 5.000-10.000/ μ l ist zusätzlich eine Immunphänotypisierung erforderlich.
2. Mehr als 30% reife Lymphozyten im Knochenmark bei normaler oder erhöhter Zellularität.

Des Weiteren empfiehlt es sich zur Beurteilung der Krankheitsausbreitung folgende weitere Untersuchungen durchzuführen:

- Coombs-Test (Testung auf Antikörper gegen Erythrozyten)
- Ultraschall des Abdomens (Lymphknoten, Leber, Milz)
- Röntgenaufnahmen (Thoraxbereich)
- Knochenmarkpunktion
- Thymidinkinase- und β 2-Mikroglobulintestung (Prognosefaktoren, s.o.)
- ggf. Lymphknotenbiopsie

Die Therapie der CLL sollte sich am Vorhandensein von krankheitsassoziierten Symptomen (ausgeprägte B-Symptomatik, Spleno-/Hepatomegalie, etc.) und somit am Krankheitsstadium orientieren. Grundsätzlich gilt, dass Patienten in frühen Stadien nur dann behandelt werden, wenn eine deutliche Symptomatik erkennbar ist („watch and wait“). Bezogen auf die Stadieneinteilung von Binet (1981), sind die Patienten im A-Stadium meist asymptomatisch und benötigen keine Therapie. Achtung: Bei den Patienten im A-Stadium deren Krankheitsverlauf schnell progressiv ist (ca. 30%), ist eine Behandlung, ebenso wie bei den Patienten im B- und C-Stadium, indiziert.

Innerhalb der antileukämischen Therapie bei CLL ist die Anwendung verschiedenster Chemotherapeutika, Strahlentherapie, monoklonaler Antikörper und/oder der Einsatz der autologen bzw. allogenen Stammzelltransplantation möglich. Zur Beurteilung des Therapieerfolges ist das Erreichen einer Voll- oder partiellen Remission über wenigstens zwei Monate von Nöten, die anhand folgender Kriterien definiert sind:

Eine vollständige Remission liegt dann vor, wenn (vgl. Hallek et al., 2002; Dempke, 2006)

- keine Krankheitssymptome (bspw. B-Symptomatik)
- keine vergrößerten Lymphknoten und keine Hepatosplenomegalie
- Neutrophile $> 1.500/\mu$ l
- Thrombozyten $> 100.000/\mu$ l (ohne TK-Gabe)
- Leukozyten $< 4.000/\mu$ l
- Erythrozyten über 11 g/dL (ohne EK-Gabe)
- Knochenmark $< 30\%$ Lymphozyten
- keine Nachweise für einen nodulären Befall

gefunden werden können.

Bei einer partiellen Remission muss neben einer 50%igen Größenabnahme von Lymphknoten, Milz oder Leber, wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein (vgl. Hallek et al., 2002; Dempke, 2006):

- Neutrophile $> 1.500/\mu$ l
- Thrombozyten $> 100.000/\mu$ l oder Anstieg der Thrombozytenwerte um 50%
- Hämoglobin > 11 g/dl oder Anstieg des initial erniedrigten Hämoglobins

Während der letzten Jahrzehnte hatte die CLL-Therapie schwerpunktmäßig eine palliative als kurative Ausrichtung. Dies hat sich jedoch mit der Einführung der Purinanaloga und der Anwendung der HSCT geändert (Wendtner et al., 2004). Therapieoptimierungsstudien, wie die der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG), untersuchen derzeit das Ansprechen der Purinanaloga (siehe **Abb. 28**).

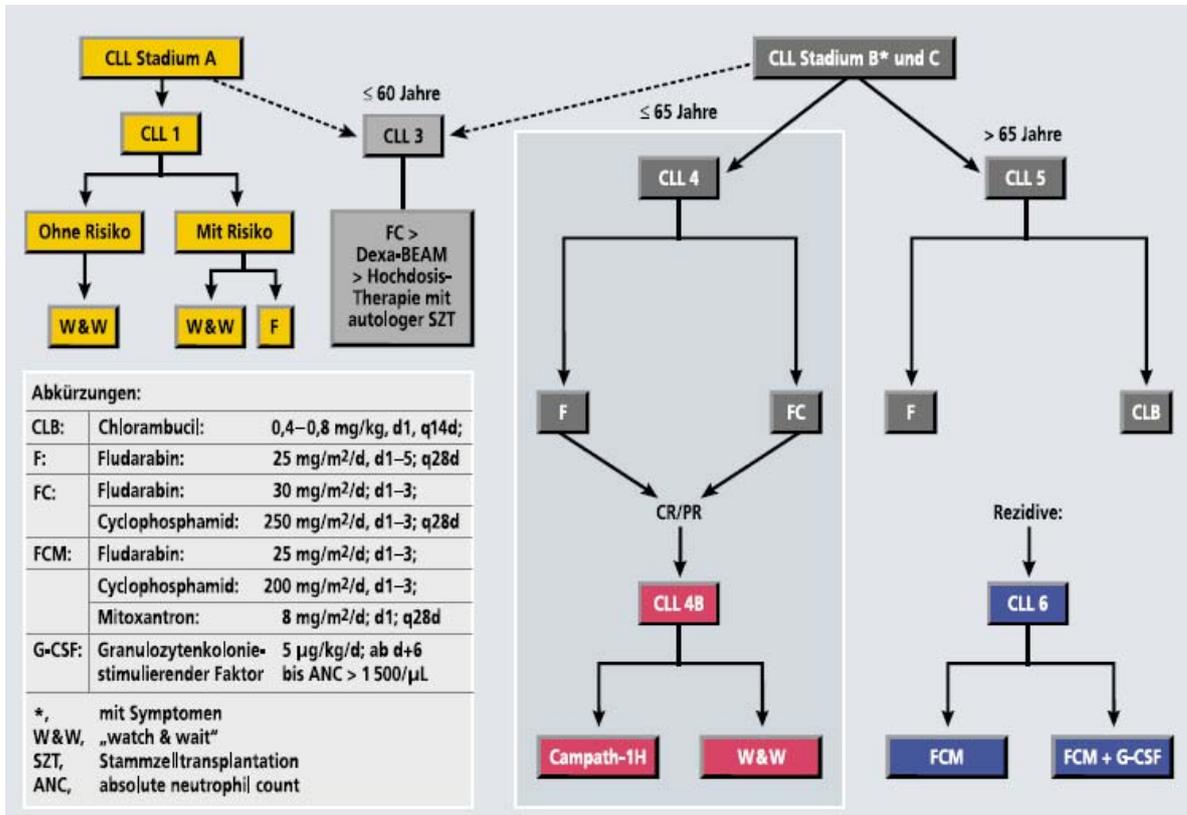


Abb. 28 Studiendesign der DCLLSG zur Therapieoptimierung bei CLL (aus Hallek et al., 2002; S. A1298)

Behandlungsgrundlage der vergangenen Jahrzehnte war die Verabreichung von Chlorambucil, einer alkylierenden Substanz, die gewöhnlich gut vertragen wird. Durch diese Therapie können Ansprechraten zwischen 30% und 70% erzielt werden, wobei komplette Remissionen eher selten und die partiellen Remissionen meistens von kurzer Dauer sind (Hallek et al., 2002; Wendtner et al., 2004). Eine Dosiserhöhung geht mit einer leichten Erhöhung des allgemeinen Ansprechens und den Remissionsraten einher (Wendtner et al., 2004).

Durch die Einführung der Purinanaloga Fludarabin und Cladribin (2-Chlordesoxyadenosin) hat sich die Behandlung der CLL stark gewandelt. Fludarabin ist dabei die Substanz mit der höchsten Wirksamkeit bei CLL Patienten (Dempke, 2006). Cladribin ist ähnlich wirksam, jedoch weniger gut untersucht (Robak, 2005). Die Behandlung mit Fludarabin erfolgt über fünf Tage und wird alle vier Wochen wiederholt (insgesamt sechs Zyklen). Als Primärtherapeutikum erreicht Fludarabin eine Ansprechraten von bis zu 80%, wobei bei ca. 1/3 bis 1/2 der Patienten eine komplette Remission erzielt wird. Als Sekundärtherapeutikum (Vorbehandlung mit Alkylanzien) werden Ansprechraten von 73% und CR-Raten von bis zu 25% erzielt. Gegenüber Chlorambucil sind das Gesamtansprechen, die Remissionsraten und die Remissionsdauer signifikant besser, sodass, insbesondere bei Patienten unter 65, Fludarabin das Primärtherapeutikum der Wahl darstellt. Dies gilt besonders in der Vorthe-

rapie für Patienten mit geplanter HSCT (Dempke, 2006; Hoelzer und Seipelt, 2004; Hallek et al., 2002). Auch bei Rezidiven mit vorhergegangener erfolgreicher Fludarabinbehandlung, erreicht eine erneute Fludarabingabe Ansprechraten zwischen 67% und 83% (Cheson, 1998). In jüngern Studien wird Fludarabin auch in Kombination mit anderen Substanzen untersucht. Die Kombination mit Cyclophosphamid und/oder Mitoxantron erreicht dabei noch bessere Ansprechraten als Fludarabin in der Einzelanwendung (bis zu 88%iges Ansprechen; CR bis 46%), auch in der Rezidivtherapie sind die Erfahrungen (Ansprechen: bis 74%; CR: bis 46%) positiv (Dempke, 2006). Nach Wendter et al. (2004) entwickelt sich diese Kombination insbesondere bei jüngeren (< 55 Jahre) und nicht komorbiden Patienten zum konventionellen Standardtherapieansatz. Weitere Ansätze mit zusätzlicher Gabe des Antikörpers Rituximab (FCR-Protokoll) lassen derzeit noch bessere Ansprechraten vermuten (Keating et al., 2005). Genauere Ergebnisse müssen jedoch noch abgewartet werden.

Exkurs: Sonderformen der CLL

T-CLL

Die T-CLL ist eine äußerst seltene Unterform (2-5% aller Fälle) der CLL. Man unterscheidet zwischen zwei Typen (Kerne der Zellen haben unregelmäßige Vorbuckelungen bei schmalen nichtgranuliertem Zytoplasma [Typ I], oder sind rundlich, mit breitem graublauem Zytoplasma, welche azuropholie Granula aufweist [Typ II]). Klinisch liegen meist eine sehr starke Spleno- (80%) und eine Hepatomegalie vor. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel äußerst progredient mit rascher Lymphknotenexpansion, infiltrativem Wachstum (bspw. Lunge) und der Entwicklung einer Panzytopenie. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei ca. 1,5 Jahren, eine Standardtherapie existiert nicht. Meist finden die B-CLL Protokolle Anwendung, wobei sich die Behandlung mit CAMPATH-1H als eine der wirksamsten Substanzen herausgestellt hat (Dempke, 2006).

PLL

Die Prolymphozytenleukämie ist eine gut definierte Sonderform der CLL. Sie ist charakterisiert durch eine massive Splenomegalie und extrem hohe Leukozytenzahlen. Zur Diagnose wird gefordert das über 55% der Lymphozyten die Prolymphozytenmorphologie aufweisen. Typisch für die PLL ist die Abberation des Chromosoms 14 (Inv. q11/q32), sowie auf immunphänotypischer Ebene die Expression von CD4 (65%), CD8 (13%) oder beider Marker (21%). Das mediane Überleben liegt bei 7,5 Monaten. Ebenso wie bei der T-CLL gibt es keine Standardtherapieansätze. Fludarabin, ggf. auch in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab, scheint die besten Therapieergebnisse zu erzielen.

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung stellt die isolierte monoklonale Antikörpertherapie mit Alemtuzumab (Campath-1H) dar. Alemtuzumab ist ein spezifischer Antikörper, welcher das CD52-Antigen (ist auf mehr als 95% aller B- und T-Lymphozyten exprimiert) erkennt. Der Antikörper kann in der Rezidiv- (Ansprechraten: 33%; CR: 2%) wie Erstlinientherapie (Ansprechraten bis zu 80%) angewandt werden, jedoch sind aktuelle Studienergebnisse abzuwarten, um den Erfolg fundierter einschätzen zu können (Dempke, 2006).

Weitere begleitende Therapiemöglichkeiten stellen die Strahlentherapie und die Splenektomie dar. Die Strahlentherapie kommt bei ungenügendem Ansprechen auf eine chemotherapeutische Behandlung zur Anwendung, falls größere Lymphknotenkonglomerate lokale Probleme durch Kompressionen und/oder Verdrängung anderer Organe verursachen. Eine Entfernung der Milz ist bei assoziierten Neutro- und Thrombozytopenien indiziert (Hoelzer & Seipelt, 2004).

Die allogene Stammzelltransplantation spielt seit der Anwendung von dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen eine immer bedeutendere Rolle in der Behandlung der CLL (Schetelig & Dreger, 2006). Ein Übersichtsartikel zur standardisierten Anwendung der allo-HSCT bei CLL wurde 2007 von der EBMT (Dreger et al., 2007) veröffentlicht. Dabei können die Autoren durch eine umfangreiche Literaturrecherche insbesondere die Wirksamkeit der allo-HSCT bei Hochrisiko-CLL, im Vergleich mit Standardchemotherapie und autologer HSCT, nachweisen. Der Vorteil der allo-HSCT liegt hierbei eindeutig in den weitaus niedrigeren Rezidivraten nach Tx. Der bekannte Nachteil, ist die vom Konditionierungsregime abhängige höhere TRM. Nichtsdestotrotz scheint die bei anderen Leukämieformen so wichtige GvL Reaktion auch bei CLL zu wirken und einen erheblichen Einfluss auf krankheitsfreie Überleben der Transplantierten zu haben (Khoury et al., 2002; Schetelig et al., 2003).

2.2.2.5 Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Bei den myelodysplastischen Syndromen, welche auch früher unter der Bezeichnung der „Präleukämie“ bekannt waren, handelt es sich um eine maligne klonale Knochenmarkerkrankung mit quantitativen und qualitativen Veränderungen in der Blutbildung (gekennzeichnet durch periphere Mono-, Bi- oder Trizytopenie). Das MDS ist eine Erkrankung des höheren Alters, wobei der Häufigkeitsgipfel bei etwa 65 Jahren liegt. Jährlich ist mit einer Inzidenz von 2-4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner zu rechnen. 80% der Patienten sind dabei über 60 Jahre alt (Dempke, 2006; Hoelzer & Seipelt, 2004).

Die Ätiologie der MDS ist bis heute ungeklärt. Grundsätzlich wird zwischen der primären und sekundären MDS unterschieden, wobei beide Erkrankungen die Tendenz zum Übergang in eine AML zeigen. Bei der sekundären Form tritt die Erkrankung als „Zweitneoplasie“ nach vorausgegangener Chemo- und/oder Strahlentherapie zur kurativen Behandlung einer malignen Erkrankung auf. Die sekundäre MDS stellt zumeist eine häufige Spätkomplikation nach allogener/autologer Stammzelltransplantation (mittlere Latenzzeit für das Auftreten 2-4 Jahre) dar. Insbesondere nach autologer Tx bei hochmalignen Non-Hodgkin Lymphomen wird eine sekundäre MDS beschrieben (Hoelzer & Seipelt, 2004). Primäre MDS werden dagegen mit überdurchschnittlicher Exposition von benzolhaltigen Stoffen, chemischen Lösungsmitteln und/oder radioaktiver Strahlung assoziiert. Typisch gefährdete Berufsgruppen sind damit Tankstellenbedienstete, Maler, Lackierer, etc..

Bei den MDS handelt es sich aus pathogenetischer Sicht um eine „Erkrankung“ der Hämatopoese, welche durch das Missverhältnis von Proliferation hämatopoietischer Vorläuferzellen und fehlender Ausreifung dieser Zellen charakterisiert ist. Nach heutiger Vorstellung vollzieht sich die initiale Pathogenese in mehreren Schritten, wobei zu Beginn eine exogen (bspw. Umwelteinflüsse) oder endogen (bspw. Fanconi-Anämie, etc.) induzierte Verringerung der Stammzellreserve steht (Dempke, 2006).

In der Folge kommt es dann zu einer Aktivierung von Onkogenen (bspw. Ras-Gene) und der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (bspw. p53), sowie zu zahlreichen zytogenetischen Abberationen. Ein Modell der Pathogenese bei MDS zeigt **Abb. 29**.

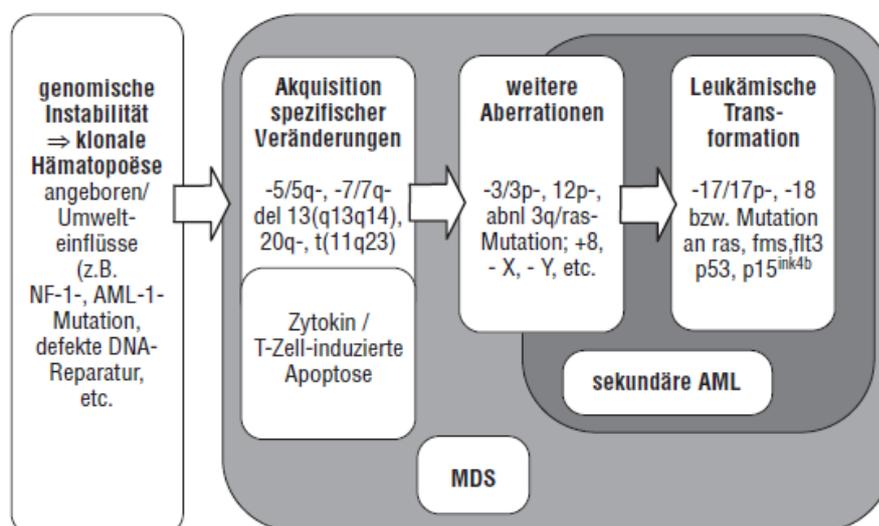


Abb. 29 Pathogenesemodell der MDS (aus von Schilling et al. 2003, S. 100)

Eine der häufigsten Erstmanifestationen (80%) bei MDS ist die sich allmählich entwickelnde Anämie. Die Patienten haben meist einen Hb-Wert von weniger als 10g/dl und nur die Hälfte aller Erkrankten klagen über typische Symptome wie beispielsweise allgemeine körperliche Schwäche, Dyspnoe (unter Belastung), Herzrasen, Kopfschmerzen etc.. Ca. jeder dritte Patient berichtet von wiederkehrenden Infektionen im Bereich des Bronchialsystems. Nasen- und Schleimhautblutungen finden sich bei 50% der Betroffenen.

Wichtigste Diagnosegrundlage ist die zytologische, zytogenetische und histologische Beurteilung eines Knochenmarkausstriches nach Punktion. Typischer Weise findet sich bei MDS eine ausgeprägte Hyperzellularität mit einem reduzierten Anteil von Fettzellen (10-15%; normal sind 50%). Die Klassifizierung der MDS erfolgt nach der seit 1982 gültigen FAB-Einteilung (Bennett et al., 1982). Eine Übersicht der fünf Subgruppen inklusive krankheitsspezifischer Charakteristika liefert **Tab. 11**.

Tab. 11 FAB-Klassifikation der MDS (nach Dempke, 2006; S. 521)

Subtyp	Blasten im KM	Ringsideroblasten im KM	Blasten im PB	Monozyten im PB
RA	< 5%	≤ 15%	≤ 1%	-
RAS	< 5%	> 15 %	≤ 1%	-
RAEB	≤ 20%	-	< 5%	> 1 x 10 ⁹ /l
RAEB-T	5-20%	-	< 5%	-
CMML	21-30%	-	≥ 5%	> 1 x 10 ⁹ /l

Heutzutage wird die FAB-Klassifikation durch die Anwendung verschiedener Scoring-Systeme zur Risikostratifizierung erweitert. Der aktuell international anerkannteste Vertreter ist der IPSS-Score (Internationales Prognose-Scoringsystem bei MDS, siehe dazu Greenberg et al., 1997 und **Tab. 12**).

Tab. 12 IPSS-Risiko-Score (nach von Schilling et al., 2003; S. 102)

	Score-Wert				
	0	0,5	1	1,5	2
Blasten im KM (%)	< 5%	5-10	∅	11-20	21-30
Karyotyp ^a	günstig	intermediär	ungünstig	∅	∅
Zytopenien (Anzahl der Zelllinien)	0/1	2/3	∅	∅	∅

^a Karyotyp = zytogenetisches Risiko
 günstig: normaler Karyotyp, -Y, del(5q) allein, del(20q)
 intermediär: weder günstig noch ungünstig
 ungünstig: komplexe Abberationen (≥ 3), Veränderungen an Chromosom 7

Aus dem Wert des IPSS lassen sich wiederum 4 Risikostufen ableiten:

Niedriges Risiko	IPSS= 0	(medianes Überleben: 5,7 Jahre)
Intermediäres Risiko I	IPSS= 0,5-1	(medianes Überleben: 3,5 Jahre)
Intermediäres Risiko II	IPSS= 1,5-2	(medianes Überleben: 1,2 Jahre)
Hochrisiko	IPSS ≥ 2,5	(medianes Überleben: 0,4 Jahre)

Hinweis: Neuere Prognosescores befinden sich derzeit in der Evaluation (siehe Kasner et al., 2009).

Gegenwärtig ist die MDS kurativ nur mit Hilfe der allogenen Stammzelltransplantation heilbar. Jungen Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko wird daher eine umgehende Behandlung dementsprechend angeraten. Die allo-

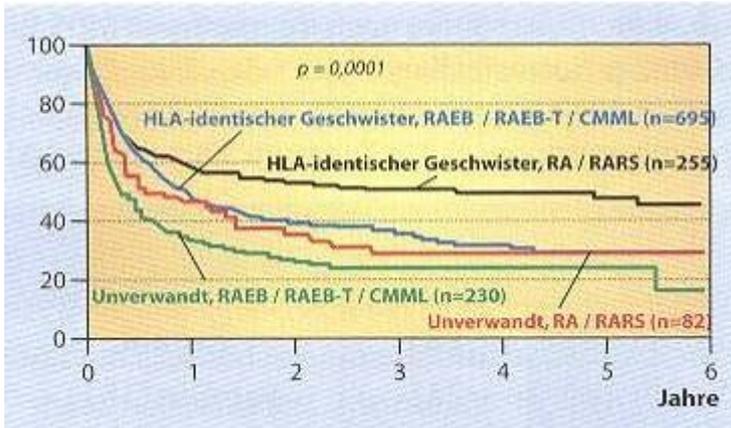


Abb. 30 Überlebenswahrscheinlichkeit nach allo-HSCT mit MDS in Abhängigkeit der FAB-Klassifikation (aus Kröger et al., 2008; S.48)

HSCT kann dabei unabhängig vom Erreichen eines Remissionsgrades durchgeführt werden. Jedoch ist eine CR prognostisch wünschenswert. Das Langzeitüberleben liegt in Abhängigkeit von Spender und Risikotypus zwischen 45-70% (siehe **Abb. 30**). Einen Einfluss von primärer oder sekundärer MDS scheint es nicht zu geben (Kasner et al., 2009).

Reduzierte Konditionierungsregime, gefolgt von einer allo-HSCT, erzielen bei MDS vergleichbare Studienergebnisse bzgl. des Überlebens (Valcarcel et al., 2007). Entscheidend für ein besseres Langzeitüberleben scheint dabei das Auftreten einer chronischen GvHD zu sein (Valcarcel et al., 2008). Das damit implizierte Vorhandensein eines GvMDS-Effektes konnte kürzlich im Mausmodell bestätigt werden (Sprangers et al., 2009).

Sollte eine allo-HSCT nicht möglich sein (bspw. kein HLA-ident Spender, Patient zu alt, Komorbiditäten), kommen folgende Therapieoptionen in Frage (Kasner et al., 2009; Nösslinger et al., 2008):

1) Supportive Therapie

Dies ist der standardtherapeutische Ansatz bei Patienten der Niedrigrisikogruppe und Patienten, die mit anderen Therapieverfahren nicht behandelt werden können. Dabei erfolgt meist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Zusätzlich wird bei frühen MDS-Formen eine niedrig dosierte Ara-C Therapie, kombiniert mit der Gabe von hämatopoietischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF und EPO) durchgeführt.

2) Immunsuppressive Therapie

Die immunsuppressive Therapie erfolgt mit ATG, CSA oder beidem in Kombination. Ziel ist die Suppression von T-Zellklonen, welche bei 50% der MDS Patienten nachgewiesen werden können und für eine autoimmune Suppression der Hämatopoese verantwortlich sind. Indiziert ist die Behandlung jedoch nur bei jüngeren Patienten die nicht transfusionspflichtig sind.

3) Immunmodulatorische Therapie

Die Therapie kann mit verschiedenen Medikamenten (bspw.: Lenalidomid) erfolgen. Ziel ist die Bekämpfung von Wachstumsfaktoren der Angiogenese und inflammatorischen Zytokinproduktion, welche eine Rolle in der Pathogenese der MDS spielen. Die beste Wirksamkeit zeigt sich bei Niedrigrisikopatienten mit 5q Aberrationen.

4) DNA Methyltransferase Inhibitoren

Bekannteste Medikamente sind Decitabin und 5-Aza-Cytidin. Zielstrukturen stellen Tumorsuppressorgene, welche in den malignen Zellklonen verändert vorliegen, dar. Die Therapie kann bei Patienten mit höchster und intermediärer Risikokonstellation angewandt werden.

5) Hochdosis-Chemotherapie

Die intensivierte Chemotherapie sollte primär nur bei jungen bzw. körperlich gut konstituierten Patienten durchgeführt werden. Die Protokolle orientieren sich dabei an den Induktionstherapien der de-novo AML (siehe Kapitel 2.2.2.1, S. 45). Ziel ist die Reduktion der Blasten. Eingesetzt wird die Behandlung primär zur Vorbereitung der allo-HSCT.

Ergänzend zu den aufgezählten Therapieoptionen scheint auch die autologe HSCT ein Erfolg versprechendes Verfahren darzustellen (de Witte et al., 2007). Andere therapeutische Strategien haben derzeit nur experimentellen Charakter, wobei aussagekräftige Studienergebnisse derzeit noch fehlen (Dempke, 2006).

2.2.2.6 Maligne Lymphome

Unter Lymphomen wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die in der Regel durch maligne veränderte Lymphozyten verursacht werden und mit einem malignen/abnormalen lymphatischen Gewebe einhergehen. Etwa 70% aller malignen Lymphome treten primär in der Halsregion auf. Aktuelle Inzidenzraten geben die jährliche Neuerkrankungsrate mit 10 pro 100.000 an. Die Gruppe der malignen Lymphome (ML) wird von diagnostischer Seite in Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphome unterteilt. Zu den malignen Lymphomen zählen auch die an anderer Stelle in dieser Arbeit vorgestellten Krankheitsbilder der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL, siehe 2.2.2.4; S. 63) und des Multiplen Myeloms/Plasmozytoms (MM, siehe 2.2.2.7, S. 77).

Morbus Hodgkin

Die Namensgebung des Morbus Hodgkin (MH) geht auf das Jahr 1832 zurück, in dem Thomas Hodgkin erstmals die Erkrankung beschrieb. Pro Jahr treten in Deutschland etwa 3 Neuerkrankungen pro 100.000 Fällen auf. Die Häufigkeitsverteilung zeigt einen zweigipfligen Verlauf, wobei der erste Gipfel in der 3. Lebensdekade und der zweite jenseits des 50. Lebensjahres liegt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (3:2) (Dempke, 2006; Hoffbrandt et al., 2003).

Ätiologisch ist der MH bislang nicht endgültig geklärt. Ein Zusammenhang zwischen infektiösen Erkrankungen wird vermutet. Am besten belegt ist eine erhöhte MH-Inzidenz in Verbindung mit einer Epstein-Barr-Virusinfektion (2- bis 3-fach erhöhtes Risiko).

Pathogenetisch lässt sich der MH von den NHLs durch den Nachweis von Reed-Sternberg-Zellen (RS-Zellen) unterscheiden. Bei den RS-Zellen handelt es sich um klonale B-Zellen. Klinisch lässt sich der MH meist durch eine periphere Lymphadenopathie (geschwollene Lymphknoten) feststellen. Bei ED finden sich die Knoten meist am Hals (60-70%), aber auch axillär (10-15%) und in der Leistengegend (6-12%). Im Verlauf der Erkrankung breiten sich die Schwellungen mehr und mehr im lymphatischen System aus. Typisch sind zudem eine geringe bis mittelgradige Splenomegalie (selten auch Hepatomegalie) und B-Symptomatik (Hoffbrandt et al., 2003).

Exkurs: Stadieneinteilung des Morbus Hodgkin nach Ann-Arbor

Stadium I:	Nur ein Lymphknotenbereich betroffen
Stadium II:	Zwei oder mehr Lymphknotenbereiche betroffen, aber nur auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III:	Lymphknotenbereiche oberhalb und unterhalb des Zwerchfells betroffen. Milzbeteiligung eingeschlossen
Stadium IV:	Ausbreitung in extranodale Bereiche mit Befall von Knochenmark und Leber
Zusatzbezeichnung:	A= keine B-Symptomatik; B= B-Symptomatik

Stadienabhängig können ca. 90% aller MH-Patienten durch eine Chemo-/Strahlentherapie geheilt werden. Bei der Auswahl der geeigneten Therapiestrategie müssen jedoch zusätzlich Risikofaktoren (bspw. hohes Alter, männliches Geschlecht, B-Symptome, großer Mediastinalbefall, Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen, etc.) beachtet werden (Dempke, 2006).

Patienten im Stadium I und II (ohne Risikofaktoren = günstige Prognose) können meist durch eine alleinige Bestrahlung behandelt werden. Fast alle Patienten erreichen dadurch eine CR. Nach 7 Jahren liegt das rezidivfreie Überleben bei 80%. Mit vorliegenden Risikofaktoren wird in den Stadien I und II eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt, die ebenfalls vergleichbare Resultate wie oben liefert.

Die Behandlung der Patienten in Stadium III und IV erfolgt meist durch eine Polychemotherapie in 8 Zyklen. Derzeit wird in Studien untersucht ob eine Eskalation der Dosis und/oder eine zusätzliche Bestrahlung das derzeitige Langzeitüberleben von 60% verbessern.

Rezidierte oder refraktäre Patienten werden je nach stadienabhängiger Erstlinienbehandlung unterschiedlich therapiert. Patienten mit günstiger Prognose im Stadium I und II erhalten die initiale Polychemotherapie der III und IV Patienten. Hier werden auch vergleichbare Resultate hinsichtlich der Prognose erzielt.

Rezidierte Patienten der Stadien I und II mit ungünstiger Prognose erzielen dagegen schlechtere Langzeitergebnisse, welche wiederum entscheidend von der Dauer der initialen Remission abhängig sind. Die Patienten (ebenso wie Rezidierte der Stadien III und IV) haben meist eine geringe Ansprechrate auf Chemotherapeutika. Im Mittel beträgt die Lebensdauer weniger als 1,5 Jahre. Insbesondere die primär progredienten Patienten werden daher möglichst umgehend einer HSCT zugeführt (Dempke, 2006). Dabei kommt primär die autologe HSCT zum Einsatz, wobei jüngste Studienergebnisse besser Langzeitergebnisse für die allo-HSCT bei chemosensitivem MH zeigen. Grundsätzlich muss der Stellenwert der allo-HSCT im Kontext des Morbus Hodgkin jedoch weiter untersucht werden (Kröger et al., 2008; Peggs et al., 2008).

Weitere Therapieansätze untersuchen derzeit die Wirksamkeit von Antikörpertherapien in Kombination mit der Polychemotherapie. Die Ergebnisse sind auch bei der Berücksichtigung von potentieller Langzeittoxizität vielversprechend (Dempke, 2006).

Non-Hodgkin Lymphome

Die Non-Hodgkin Lymphome (NHL) lassen sich in die Kategorien niedrig- und hochmaligne NHLs unterscheiden (siehe **Tab. 13**, nächste Seite). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwas 65 Jahren, wobei je nach spezifischer Entität eine leichte Abweichung vorliegen kann. Niedrigmaligne NHLs wachsen dabei weniger aggressiv als hochmaligne, haben jedoch eine insgesamt schlechtere Prognose.

Innerhalb der NHLs ergibt sich für den europäischen Raum eine Verteilung der Häufigkeit von 85% B-Zell- und 15% T-Zell-Lymphome. Männer sind um den Faktor 1,7 häufiger betroffen als Frauen.

Ätiologisch scheint eine Exposition mit Pestiziden, Lösungsmitteln, Haarfärbemitteln, Nitraten sowie das Rauchen die Entwicklung eines NHL zu begünstigen. Ein kausaler Zusammenhang besteht zwischen dem humanen Retrovirus (HTLV-1) und dem T-Zell-

Lymphom. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines NHL sind vererbte und erworbene Immundefekte, vorausgegangener MH oder eine HSCT (Dempke, 2006).

Tab. 13 WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin Lymphome (modifiziert nach Dempke, 2006; S. 580 & 586)

Niedrigmaligne NHL	Hochmaligne NHL
B-Zell-NHL	B-Zell-NHL
B-CLL	<u>Aggressiv:</u>
B-Prolymphozyten-Leukämie	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
Lymphoblastisches Lymphom	<u>Sehr aggressiv:</u>
Haarzell-Leukämie	Burkitt-Lymphom
Multiples Myelom	Vorläufer-B-lymphoblastisches Lymphom
Mantelzell-Lymphom	
Follikuläres Lymphom	
Marginalzonen-B-Zell-Lymphome (MALT)	
T-Zell-NHL	T-Zell-NHL
T-CLL	<u>Aggressiv:</u>
T-Prolymphozyten-Leukämie	T-Zell-Lymphom
Mycosis fungoides	Großzelliges anaplastisches T-Zell-Lymphom
	<u>Sehr aggressiv:</u>
	Vorläufer-T-lymphoblastisches Lymphom

Die häufigsten Subgruppen der NHLs sind mit 30-40% das diffus großzellige B-Zell-Lymphom, gefolgt vom follikulären Lymphom (etwa 22-35%). Neben diesen beiden größten Vertretern spielen auch das MALT-Lymphom, das periphere T-Zell-Lymphom, die CLL und das Mantelzell-Lymphom mit je 6-7% eine Rolle. Die Häufigkeit aller anderen Diagnosen ist mit Anteilen knapp über bzw. unter 2% doch eher gering (Fridrik, 2008).

Eine klinische Einteilung des Erkrankungsstadiums erfolgt wie beim MH nach der Ann Arbor Klassifikation (siehe S. 73).

Grundsätzlich verläuft die Therapie der NHLs ähnlich dem des MH. So besitzt die Strahlentherapie ein grundsätzlich kuratives Potential bei niedrigmalignen NHLs im Stadium I und II (teilweise auch III). Durch eine lokale Therapie können bei ca. 50-70% der Patienten eine langfristige Remission erzielt werden. Da maligne Lymphome eine hohe Strahlenempfindlichkeit besitzen kommen in den letzten Jahren vermehrt auch sogenannte Radioimmunokonjugate zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um spezifische Antikörper, welche eine radioaktive Substanz (bspw. Jod-131) bei sich tragen. Bindet der Antikörper nun an die entsprechende maligne Zielzelle, so stirbt diese aufgrund der Strahlung ab. Dies macht eine zielgerichtete Radiotherapie gegen maligne B-Zellen (hierzu ist ein CD20-Antikörper nötig, siehe unten) möglich. Durch diese Behandlungsform können Ansprechraten von bis zu 80% erzielt werden. Auch die Langzeitprognosen scheinen vielversprechend (Dempke, 2006).

Trotz der hohen Strahlensensitivität kommt der Polychemotherapie im Gesamttherapiekonzept der malignen Lymphome (insbesondere bei den hochmalignen und fortgeschrittenen NHLs) immer noch die wichtigste Rolle zu. Die erfolgreichsten Resultate zeigt dabei die Kombination der Substanzen Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Prednison, kurz CHOP genannt. Andere Polychemotherapeutika (FMC, etc.) erreichen jedoch vergleichbare Resultate. In der Kombination mit spezifischen Antikörpern (bspw.

Rituximab oder Alemtuzumab) wird die CHOP noch effektiver und erreicht als sogenannte Immunochemotherapie (R-CHOP) bspw. ein Gesamtansprechen von 96% bei folliculären Lymphomen. Auch zeigt sich ein deutlicher Überlebensvorteil für R-CHOP im Vergleich zu CHOP (Hiddemann et al., 2005). Die kombinierte Immunochemotherapie gilt zudem auch als neuer Standard beim initialen und rezidierten Mantelzell-Lymphom (Dempke, 2006), wobei dies aktuell wieder kritisch diskutiert wird (Fridrik, 2008). Auch intensivere immunochemotherapeutische Ansätze (R-CHO[E]P, Etoposid) werden derzeit im Rahmen der hochmalignen NHLs zunehmend stärker untersucht.

Die HSCT spielt im Rahmen der Behandlung von NHLs erst eine Rolle in der Rezidivtherapie. Hierbei stellt die auto-HSCT zunächst die Methode der Wahl dar. Die allo-HSCT kommt in der Regel erst bei einem erneuten Rückfall nach erfolgter auto-HSCT zum Einsatz. Je nach Diagnose erreicht die allo-HSCT, in dieser nahezu austherapierten Situation der Patienten, noch ansprechende Überlebensraten. So können beispielsweise Thomson et al. (2009) von einem Gesamtüberleben von 55% nach 4 Jahren bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom berichten. Vergleichbare Ergebnisse liegen für das prognostisch äußerst ungünstige Mantelzell-Lymphom nach 3 Jahren vor (Khoury et al., 1999). T-Zell-Lymphome erreichen nach allo-HSCT sogar eine 3-Jahresüberlebensrate von 81% (Corradini et al., 2004).

2.2.2.7 Multiples Myelom / Plasmozytom

Das Multiple Myelom (MM) gehört zu der Gruppe der malignen lymphoproliferativen Erkrankungen der B-Zell-Reihe. Es macht ca. 1% aller malignen Tumore aus und besitzt eine Inzidenz von 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz auf 6-8/100.000. 98% aller Fälle treten im Alter über 40 Jahren auf. Männer sind dabei im Verhältnis 55:45 häufiger betroffen als Frauen (Dempke, 2006; Hoffbrandt et al., 2003).

Ätiologisch ist die Exposition mit ionisierenden Strahlen als wichtigster Risikofaktor bekannt. Zusätzlich wird ein Zusammenhang mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen (dauerhafte Stimulation der B-Zellen) vermutet.

Aus pathogenetischer Sicht (siehe **Abb. 31**) stellt das Auftreten einer limitierten Anzahl von klonalen Plasmazellen den ersten Schritt zur Entwicklung eines MM dar. Die Inzidenz dieser klonalen Plasmazellen, kurz auch MGUS (monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz) genannt, liegt bei etwa 1% bei den über 25-Jährigen und steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Innerhalb von 10 Jahren kommt es dann mit einer Wahrscheinlichkeit von 20% zur Transformation in ein MM oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung. Auf molekulargenetischer Ebene charakteristisch (50% der Fälle) ist dabei eine Translokation 14q32, sowie zahlreiche weitere zytogenetische Abberationen (siehe dazu Dempke, 2006; S. 557-558). Diese führen zu einer weiteren Progression des MGUS. Zusätzlich kommt es zu Veränderungen im Mikroumfeld des Knochenmarkes (Angiogeneseinduktion, Suppression zellulärer Immunität, erhöhte IL-6 und VEGF Produktion, Osteoklastenaktivierung).

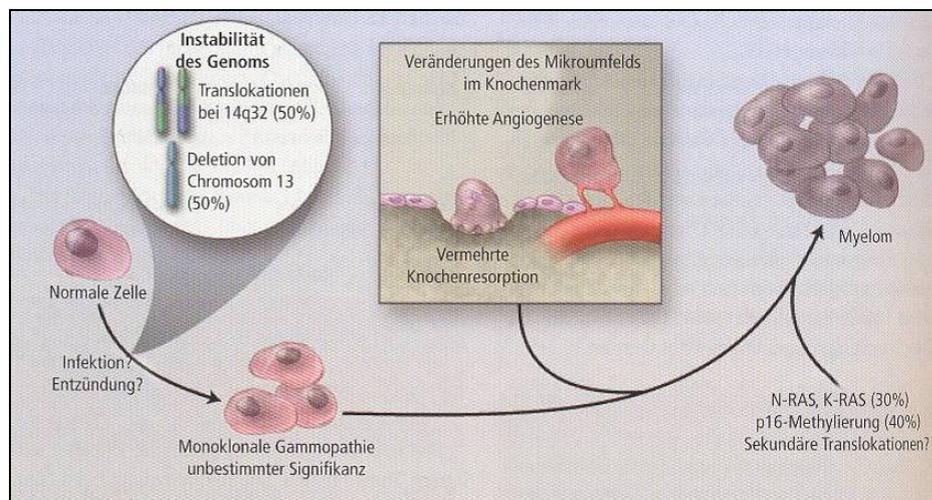


Abb. 31 Vermutete Pathogenese des multiplen Myeloms (aus Dempke, 2006; S. 558)

Die klinischen Symptome sind in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt unterschiedlich stark ausgeprägt. Als Folge der Ablagerung von Immunglobulinen (Tumorzellprodukte) im Gewebe tritt bei ca. der Hälfte aller Patienten eine klinisch nachweisbare Niereninsuffizienz auf. Bei 30% der Patienten lässt sich aufgrund der gesteigerten Osteoklastenaktivität eine konsekutive Hyperkalzämie feststellen. Im fortgeschrittenen Stadium des MM weisen über 80% aller Patienten Schmerzen im Bereich der BWS und LWS auf (häufig erfolgt die Diagnosestellung aufgrund dieser Problematik). Zudem klagen sie meist über Leistungsverlust und allgemeine Schwäche, sowie über Infektionen. Häufigste Todesursachen sind

Infektionen aufgrund eines Antikörpermangelsyndroms und fortschreitende Niereninsuffizienz.

Nach Salmon und Durie (1975) lässt sich die Erkrankungen in 3 Stadien einteilen:

Stadium I (alle Kriterien müssen erfüllt sein)

- Hb > 10g/dl
- Serum-Kalzium normal
- Radiologisch keine Osteolysen oder max. 1 Herd nachweisbar
- Geringe Paraproteinkonzentration im Serum: IgG < 5g/dl; IgA < 3g/dl
- Proteinausscheidung im Urin: < 4g/24h

Stadium II

Patienten, die weder dem Stadium I noch dem Stadium III zugeordnet werden können.

Stadium III (eines oder mehrere Kriterien werden erfüllt)

- Hb < 8g/dl
- Serum-Kalzium erhöht
- Fortgeschrittene Osteolysen
- Hohe Paraproteinkonzentration im Serum: IgG > 7g/dl; IgA > 5g/dl
- Proteinausscheidung im Urin: > 12g/24h

Zusatzbezeichnung

- A= Normale Nierenfunktion (oder Serum-Kreatinin < 2 mg/ml)
- B= Eingeschränkte Nierenfunktion (oder Serum-Kreatinin > 2 mg/ml)

Die derzeitige Therapie der Wahl bei MM ist die Zuführung zur auto-HSCT nach vorangegangener Induktionstherapie (siehe **Abb. 32**). Inwieweit eine autologe Tandemtransplantation erfolgreicher als eine Kombination aus auto- und anschließender allo-HSCT ist, kann derzeit noch nicht ausreichend beantwortet werden. Jedoch suggerieren die ersten vergleichenden Studien einen leichten Vorteil in Ansprechraten und Überleben für die Kombination auto-/allo-HSCT (Bensinger, 2009). Im Regelfall wird die allo-HSCT jedoch nur bei Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwisters durchgeführt, wobei auch eine RIC allo-HSCT mit unverwandtem Spender möglich ist (Kröger et al., 2008). Inwieweit eine Erhaltungstherapie durch die Gabe von Spenderlymphozyten möglich und effektiv ist, ist bislang ungeklärt.

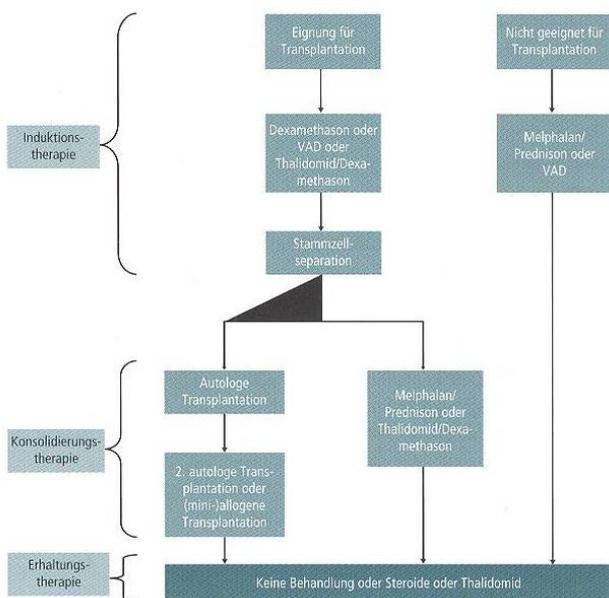


Abb. 32 Therapieablauf bei Multiplem Myelom (aus Dempke, 2006; S. 565)

Patienten die keiner Transplantation zugeführt werden können erhalten in der Regel eine Therapie nach dem Alexanien-Protokoll (Melphalan und Prednisolon). Intensivierte Protokolle (mit bspw. VAD) finden aufgrund ihrer höheren Ansprechrate ebenfalls Anwendung, allerdings konnte diesbezüglich bislang kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden (Dempke, 2006).

Da bei nahezu allen MM-Patienten mit dem Wiederauftreten der Erkrankung zu rechnen ist, kommt der Rezidivtherapie eine wichtige Rolle zu. Tritt das Rezidiv dabei mehr als 6 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie auf, ist im Regelfall eine erneute Induktionstherapie bei bis zu 60% der Patienten erfolgreich. Fortschritte in der Rezidivtherapie wurden zudem durch den Einsatz des Wirkstoffes Thalidomid (Lenalidomid) erzielt, welcher in Deutschland eher unrühmlichen Bekanntheitsgrad durch den Contergan-Skandal Anfang der 60er Jahre erreichte. In Kombination mit den Dexamethason und Melphalan/Cyclophosphamid konnte eine Ansprechrate in der Rezidivbehandlung von über 70% erzielt werden. Ein weiteres vielversprechendes Medikament in der Rezidivbehandlung steht mit Bortezomib erst seit kurzem zur Verfügung (Richardson et al., 2004). Das Medikament zeigt dabei deutlich verbesserte Ansprech- und Überlebensraten bei rezidiviertem MM. Der Einsatz von Bortezomib ist dabei sogar nach erfolgter HSCT noch vielversprechend möglich.

Trotz oder auch teilweise wegen der medizinischen Behandlung, treten im Verlauf der Erkrankung zahlreiche Komplikationen auf (siehe oben), die eine effektive supportive Begleittherapie nötig machen. Primär steht dabei die Prävention von Infektionen, einer Niereninsuffizienz und dem Fortschreiten der ossären Degeneration im Mittelpunkt (Hoffbrandt, 2003; Dempke, 2006).

2.2.2.8 Aplastische Anämien

Bei den aplastischen Anämien (AA) handelt es sich um nicht-maligne Erkrankungen des Knochenmarks. Da jedoch relativ viele (insbesondere junge) Patienten mit aplastischen Anämien allogent transplantiert werden, soll das Krankheitsbild an dieser Stelle kurz vorgestellt werden.

Die Anämie ist definiert als Panzytopenie (Anämie, Leukopenie und Thrombopenie) aufgrund einer Aplasie des Knochenmarks. Man unterscheidet primäre und sekundäre Formen voneinander. Primäre Formen werden in der Regel vererbt (Fanconi-Anämie) oder auch idiopathisch erworben. Die sekundäre Erkrankungsform entsteht aufgrund von äußeren Einflüssen wie ionisierende Strahlung, Chemikalien (bspw. Benzol), Medikamenten (bspw. Chemotherapeutika) sowie Infektionen (bspw. Virushepatitis) (Hoffbrand et al., 2003).

Die Einteilung der Anämie erfolgt in 3 Schweregrade, wobei die Zellzahlen im Blutbild entscheidend für eine Gruppenzuordnung sind (siehe **Tab. 14**).

Tab. 14 Schweregradeinteilung der aplastischen Anämie (nach Dempke, 2006; S. 490)

Schweregrad	Granulozyten	Thrombozyten	Retikulozyten
Aplastische Anämie (AA)	< 1.000/ μ l	< 50.000/ μ l	< 40%
Schwere aplastische Anämie (SAA)	< 500/ μ l	< 20.000/ μ l	< 20%
Sehr schwere aplastische Anämie (VSAA)	< 200/ μ l	< 20.000/ μ l	< 20%

In westlichen Ländern liegt die Neuerkrankungsrate bei durchschnittlich 2 pro 1.000.000 Personen (Young et al., 2008). Bezogen auf die Inzidenz steigt die Zahl der Erkrankungen mit zunehmendem Alter an. Nichtsdestotrotz lassen sich über die Lebensspanne zwei Altersgipfel erkennen. Ersterer liegt dabei im Altersbereich der Pubertät wohingegen der zweite zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auftritt. In ca. 20% der Fälle lässt sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Ausbruch der Erkrankung und der Einnahme von Medikamenten/Exposition von toxischen Einflüssen erkennen (Dempke, 2006).

Die zu Grunde liegende Störung ist in allen Fällen eine deutliche Verminderung der Zahl an pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen. Klinische Zeichen (in Abhängigkeit vom Schweregrad) hierfür sind Blässe, Dyspnoe, Infektionen und Blutungen. Bei der vererbten Fanconi-Anämie kommt es meist zusätzlich zu einer Wachstumsverzögerung und anderen Körperwachstumsstörungen (z.B.: Becken- oder Hufeisennieren, Skelettanomalien, etc.).

Pathogenetisch wird für die Entstehung der AA eine Autoimmunreaktion verantwortlich gemacht. Hauptverantwortlich scheinen diesbezüglich aktivierte zytotoxische T-Zellen (CD8) zu sein. Selbige Zellen hemmen im Knochenmark die Ausreifung der hämatopoetischen Stammzelle (CD34+) und führen letztendlich zum Absterben der Zelle (siehe **Abb. 33**, nächste Seite). Ursächlich für die Aktivierung der CD8-Zellen ist die erhöhte Bildung zytotoxischer Substanzen. Diesbezüglich sind insbesondere $\text{INF-}\gamma$ und $\text{TNF-}\alpha$ zu nennen (Young et al., 2008).

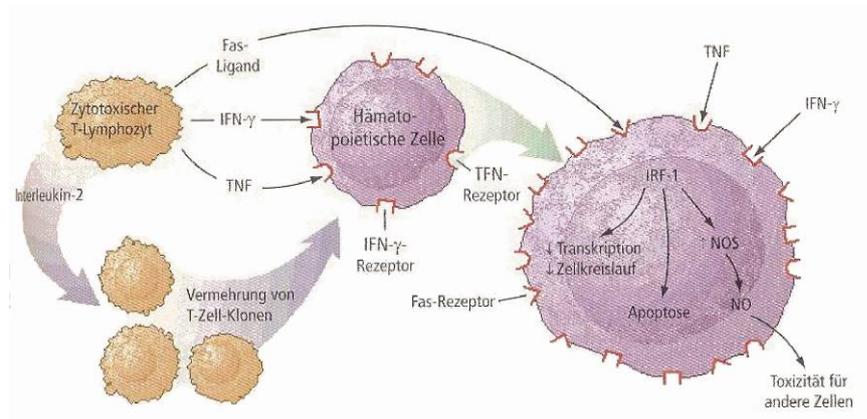


Abb. 33 Möglicher Mechanismus der Pathogenese einer aplastischen Anämie (aus Dempke, 2006; S. 491)

Eine Behandlung der aplastischen Anämie beruht auf 3 Therapiesäulen:

1) Supportive Therapie

Umfasst die Gabe von Wachstumsfaktoren und Substitutionspräparaten zur Behebung klinischer Symptome (Schlappheit, Blutungen, etc.). Des Weiteren werden Medikamente (bspw. Antibiotika) zur Prophylaxe und Therapie von Infektionen gegeben.

2) Immunsuppressive Therapie

Sofern eine allo-HSCT nicht möglich oder kontraindiziert ist, stellt die immunsuppressive Therapie mit ATG und CSA die Therapie der Wahl bei SAA dar (Gafter-Gvili et al., 2008). Dabei können Ansprechraten von bis zu 80% erzielt werden (Dempke, 2006). Auch eine erneute Therapie mit ATG/CSA nach Rezidiv erreicht mit 50-60% noch akzeptable Ansprechraten (Young et al, 2008).

3) Knochenmarktransplantation

Die Knochenmarktransplantation ist insbesondere für junge Patienten das Therapieverfahren der Wahl, da sie bis heute die einzige kurative Behandlungsmethode darstellt. Eine initiale HLA-Typisierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist für junge Patienten und ihre Familien somit obligat.

Studienergebnisse zur verwandten allo-HSCT zeigen 5-Jahres-Überlebensraten von 77%. Bei Kindern und initial gering transfusionspflichtigen Patienten liegt die Rate sogar noch höher. Daten zur fremd allo-HSCT zeigen weniger optimistische Resultate. Hier liegt das Langzeitüberleben nur noch bei ca. 50% (Kröger et al., 2008; Young et al., 2008).

2.2.2.9 Zusammenfassung aus Sicht des empirischen Ansatzes

Maligne hämatologische Erkrankungen stellen komplexe systemische Erkrankungen des blutbildenden Systems dar. Das Auftreten der einzelnen Subentitäten ist für sich genommen recht selten, jedoch machen alle hämatologischen Diagnosen zusammengenommen ca. 5% aller neu diagnostizierten Tumorerkrankungen aus. Sie verlaufen zunächst häufig unentdeckt und äußern sich meist durch allgemeine Krankheitssymptome wie beispielsweise Fieber/Infektionen oder Abgeschlagenheit. Wird eine maligne hämatologische Erkrankung diagnostiziert, stellt eine initiale chemotherapeutische Behandlung in nahezu allen Fällen die Erstlinientherapie dar. Bei ungünstigen Prognosefaktoren oder bei rezidivierter Erkrankung ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, in der Mehrzahl aller Fälle, die letzte Therapieoption mit kurativer Behandlungsaussicht (siehe dazu auch Kapitel 2.3.7, ab S. 91). Das langfristige Überleben nach Stammzelltransplantation ist indikationsspezifisch höchst variabel, kann aber in einer vorsichtigen allgemeinen Schätzung mit 50% (Tendenz eher leicht niedriger) angegeben werden. Unabhängig von der Behandlungsform sind ca. 6% aller krebisbedingten Todesfälle in Deutschland auf maligne hämatologische Erkrankungen zurückzuführen.

2.2.3 Solide Tumorerkrankungen

Solide Tumorerkrankungen stellen im Regelfall keine Indikationen für eine Stammzelltransplantation dar. Daher wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf eine Darstellung der entsprechenden Krankheitsbilder verzichtet.

Nichtsdestotrotz wurden mit dem Nachweis des Graft-versus-Tumor Effektes (GvT) in den vergangenen Jahren auch solide Tumorformen experimentell mit der allo-HSCT behandelt. Eine kurze Abhandlung mit entsprechenden Literaturverweisen findet sich dazu im Kapitel 2.3.7.3 „Allogene Stammzelltransplantation“ ab Seite 92.

2.3 Behandlung von malignen Tumorerkrankungen

Nachdem im Kapitel zuvor bereits höchst individuelle indikationsspezifische Therapieansätze für unterschiedliche hämatologische Neoplasien dargestellt wurden, soll innerhalb des nun folgenden Kapitels auf die grundsätzlichen Überlegungen und Mechanismen der unterschiedlichen Therapieansätze zur Behandlung von malignen Tumorerkrankungen eingegangen werden.

Das klassische Triumvirat in der medizinischen Behandlung von malignen Tumorerkrankungen wird häufig mit der Bezeichnung Stahl, Strahl und Chemie beschrieben. Hinter dem Stahl verbirgt sich dabei letztendlich der chirurgische Eingriff mit dem Skalpell zur Entfernung von Tumorgewebe (Kapitel 2.3.2). Strahl steht für die verschiedenen Möglichkeiten der radiologischen Tumorbehandlung (Kapitel 2.3.3), sowie die Chemie für chemotherapeutische Verfahren (Kapitel 2.3.4).

Darüber hinaus gewinnen in den letzten Jahren zunehmend auch immuntherapeutische Ansätze an Bedeutung, die meist kombiniert mit Strahlen- oder Chemotherapie zum Einsatz kommen (Kapitel 2.3.5). Als weitere Möglichkeit bieten sich zudem Hormontherapien zur Bekämpfung des Tumorwachstums an (Kapitel 2.3.6). Das therapeutische Verfahren der hämatopoetischen Stammzelltransplantation kommt primär in der Behandlung von Hämatoblastosen zum Einsatz und stellt häufig die letzte kurative Therapieoption für die Patienten dar (Kapitel 2.3.7).

Grundsätzlich lässt sich die Therapie von malignen Tumorerkrankungen in die drei verschiedenen Ansätze

- Kurativ
- Lebensverlängernd
- Palliativ

unterteilen (Leischner, 2007).

Kurative Therapieansätze verfolgen dabei das Ziel den Tumor oder die Tumorzellen komplett zu entfernen bzw. zu zerstören. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung möglichst *lebensverlängernd* wirken bzw. unter diesem Aspekt durchgeführt werden. Eine *palliative* Ausrichtung besitzt eine Therapie dann, wenn sie nur noch unter dem Gesichtspunkt der Symptombesserung (bspw. Schmerzlinderung) appliziert wird.

Der folgende Abschnitt möchte kurz die wesentlichen Grundzüge der einzelnen Therapieansätze beschreiben. Dabei wird wegen des thematischen Hintergrundes der vorliegenden Dissertation/des empirischen Ansatzes vertieft auf das Verfahren der hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingegangen. Aufgrund des Einsatzes chemo- und strahlentherapeutischer Maßnahmen in der Konditionierungsphase vor HSCT, soll deren Wirkprinzipien ein wenig detaillierter dargestellt werden.

2.3.1 Beurteilung von Therapieergebnissen in der Onkologie

Der Beurteilung des Therapieergebnisses nach erfolgter Krebsbehandlung stellt eine wichtige Grundlage für weitere Behandlungen und auch für die Prognose der betroffenen Patienten dar. Bei den soliden Tumoren wird das Ansprechen bzw. der Erfolg der durchgeführten Therapie nach den in **Tab. 15** (siehe nächste Seite) dargestellten Kriterien der WHO beurteilt (Therasse et al., 2000; Erbar, 2002).

Problematischer ist dagegen die Beurteilung von Therapieergebnissen bei nicht messbaren Tumorarten. Für diesen Fall liefert die WHO eine, an die Beurteilungskriterien der soliden Tumoren angelegte, Klassifikation.

Im Fall der verschiedenen Hämatoblastosen, können die einzelnen Remissionskategorien bei Bedarf nochmals in hämatologische und zytogenetische Unterkategorien eingeteilt werden. Dabei bezieht sich die hämatologische Unterkategorie auf das periphere Blutbild, die Zytogenetik auf das ursächliche Krankheitsbild (bspw. bei der CML auf das Philadelphia-chromosom). In manchen Fällen wird zudem noch die molekulare Remission als Unterkategorie angegeben, welche jedoch größtenteils mit der zytogenetischen übereinstimmt. Eine stetig aktualisierte Übersicht zu den teilweise doch unterschiedlichen Remissionskriterien der verschiedenen hämatologischen Krebsarten findet sich auf der Homepage des Kompetenznetzes Leukämie.

(<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/fortbildung/responsekriterien/>)

Tab. 15 Beurteilungskriterien für Therapieergebnis nach Antikrebstherapie (Therasse et al., 2000; S. 214)

Kategorie	solider/messbarer Tumor	nicht-messbarer Tumor
CR (=R0) (komplette Remission)	kompletter Rückgang oder Resektion aller Tumorbefunde für ≥ 4 Wo.	kompl. Rückgang aller Tumorsymptome für ≥ 4 Wo.
PR (=R1/2) (partielle Remission)	$\geq 50\%$ Verkleinerung der Tumordimension für ≥ 4 Wo., keine neuen Metastasen, keine Tumorprogression in irgendeiner Lokalisation	$\geq 50\%$ Abnahme der Tumorsymptome für ≥ 4 Wo., keine neuen Metastasen, keine Zunahme der Tumorsymptome in irgendeiner Lokalisation
NC/SD (No change/stable disease)	$< 50\%$ Verkleinerung, $\leq 25\%$ Vergrößerung der Tumordimension in einem oder mehreren Herden für ≥ 4 Wo.	$< 50\%$ Abnahme, $\leq 25\%$ Zunahme der Tumorsymptome, unveränderter Befund der Tumorsymptome für ≥ 4 Wo.
PD (Tumorprogression)	$> 25\%$ Vergrößerung der Tumordimension in einem oder mehreren Herden, Auftreten neuer Herde	$> 25\%$ Zunahme der Tumorsymptome, Auftreten neuer Symptome

2.3.2 Operative Maßnahmen

Operative Maßnahmen können nur bei soliden Tumorformen angewandt werden. Sie haben potentiell kurative Aussicht sofern der Tumor komplett reseziert werden kann und sich noch keine Metastasen im Körper des Patienten gebildet haben. Neben der kurativen spielt jedoch auch die palliative Option im Bereich der operativen Maßnahmen eine wichtige Rolle. Beispielhaft hierfür wäre die Magenresektion bei tumorös verursachter Magenausgangstenose (Erbar, 2002; Leischner, 2007).

2.3.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie nimmt in 2/3 aller Behandlungsprotokolle zur Bekämpfung von malignen Erkrankungen einen festen Platz ein. Grundsätzlich lassen sich die lokale von der Ganzkörperbestrahlung unterscheiden. Innerhalb der lokalen Strahlentherapie können wiederum die drei Unterformen Teletherapie (Strahlenquelle befindet sich in einem größeren Abstand, bis zu 1m, zum Patienten), Brachytherapie (Strahlenquelle befindet sich in unmittelbarer Nähe des Tumors) und Radionuklidtherapie (Einsatz von strahlenden Substanzen [sind an Antikörper oder körperverswandte Stoffe gebunden sein], die sich direkt an den

Tumorbereich setzten) voneinander abgrenzt werden. Die Ganzkörperbestrahlung wird dabei nur im Vorfeld der allo-HSCT angewandt (Leischner, 2007).

Ziel der lokalen Strahlentherapie ist die Zerstörung maligner Tumore bei bestmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Primäres Therapieziel ist die Heilung des Tumors, aber auch die langfristige Tumorkontrolle. Ebenso lassen sich Indikationen vor einem palliativen Hintergrund ausmachen (bspw. bei durch Knochenmetastasen verursachten Schmerzen).

Ihre Wirkung erreicht die Strahlung dabei durch das Verursachen von Strangbrüchen in der DNA nach dem Eindringen in die Zelle. Darüber hinaus erzeugen die Strahlen hochreaktive Radikale, welche ebenfalls toxisch auf die Erbsubstanz einwirken. Letztendlich führen beide Mechanismen zum Absterben der behandelten Zelle.

Eingesetzt werden verschiedene Formen von Strahlen und Dosen. Die Strahlen lassen sich dabei in ionisierende (Korpuskelstrahlung) und indirekt ionisierende Strahlung (Photonenstrahlung) unterteilen. Bei der Dosis ist eine Unterscheidung in Einzel- und Gesamtdosis von Bedeutung. Die Höhe der Gesamtdosis richtet sich dabei nach der Tumorsituation. Diesbezüglich gilt: Je mehr Tumorgewebe vorhanden, desto höher die Gesamtdosis. Die Behandlung erfolgt dann im Regelfall fraktioniert, heißt, sie wird auf mehrere Bestrahlungstermine verteilt. Eine konventionell fraktionierte Bestrahlung besteht dabei aus 5 täglichen Fraktionen von 2 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von ca. 60 Gy in einem Zeitraum von 6 Wochen. Darüber hinaus lässt sich die Tagesdosis, bei gleichzeitiger Erhöhung der Gesamtdosis (72 Gy in 8 Wochen), auch leicht auf $< 1,8$ Gy reduzieren (sog. hyperfraktionierte Bestrahlung). Ebenso findet auch die akzelerierte Bestrahlung (2Gy pro Tag und 7 Tage pro Woche für max. 4 Wochen) in der Praxis anwenden (Dempke, 2006).

Der Vorteil von fraktionierter Bestrahlung ist die erhöhte Effektivität der Behandlung. Begründet ist dies durch den Sachverhalt, dass die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle nicht immer gleich groß ist. Die größte Empfindlichkeit besteht in der Mitosephase, sodass bei fraktionierter Bestrahlung die Wahrscheinlichkeit erhöht wird möglichst viele Zellen in dieser Phase der Teilung zu „erwischen“. Zudem kann sich das gesunde Gewebe in den Pausen von den subletalen Schäden erholen. Dies können gesunde Zellen in der Regel wesentlich besser als entartete, so dass ein solches Vorgehen, aus Sicht möglichst geringer Nebenwirkungen, sinnvoll erscheint.

Da die Strahlentherapie trotz optimierter Verfahren auch immer gesunde Zellen trifft, können, je nach bestrahltem Gewebe, zahlreiche Nebenwirkungen auftreten. Sie reichen von Infektanfälligkeit über Schwäche bis hin zu Haarausfall und Entzündungen der bestrahlten Organe. Es lassen sich diesbezüglich akute (innerhalb von 6 Wochen) von chronischen Strahlenschäden unterscheiden. Akute Schäden bilden sich dabei im Regelfall nach einigen Tagen wieder zurück. Chronische Strahleneffekte treten Monate oder manchmal erst Jahre später auf. Von den Spätfolgen am häufigsten betroffen sind langsam proliferierende Gewebe wie beispielsweise das Bindegewebe, die Knochen oder die Muskulatur. Die Folgen sind Fibrose, Atrophie und sklerotische Veränderungen der Gefäße, die meist irreversibel und nur schwer zu behandeln sind (Dempke, 2006).

2.3.4 Chemotherapie

Chemotherapeutika oder auch Zytostatika sind natürliche Substanzen, die im wörtlichen Sinne Zellen „anhalten“, also deren weitere Teilung verhindern. Zytostatika können darüber hinaus auch zytotoxisch bzw. zytolytisch wirken und somit zum Absterben von Zellen beitragen.

Prinzipiell greifen die entsprechenden Substanzen dabei in den Teilungszyklus von Zellen ein. Da sich entartete Zellen im Regelfall schneller als gesunde Zellen teilen sind Zytosta-

tika besonders gut zur Tumorbekämpfung geeignet. Jedoch wird auch gesundes Gewebe (sich häufig teilenden Zellen) angegriffen. Die am stärksten betroffenen Zellen sind in diesem Zusammenhang die der Hämatopoese. Aber auch andere sich schnell teilende Zellen, wie zum Beispiel Haarwurzeln (→ Haarausfall), sind betroffen.

Zytostatika lassen sich aufgrund ihrer biochemischen Aktivität oder der Herkunft ihrer chemischen Verbindung in vier verschiedene Substanzklassen einteilen (Dempke, 2006). Daneben existieren zudem noch weitere Stoffe, welche sich zu keiner der folgenden Gruppen zuordnen lassen. Diese Stoffe werden jedoch nicht dargestellt.

Alkylanzien

Bei den Alkylanzien handelt es sich um die älteste Gruppe der Zytostatika. Die Wirkweise der Alkylanzien beruht darauf, dass sie sogenannte Alkylgruppen in die DNA einer Zelle einbauen und damit Einzelstrangbrüche in der DNA verursachen. Betroffene Zellen sind dann im Regelfall nicht mehr in der Lage sich weiter zu teilen und sterben ab. Die klassischen Vertreter der Gruppe sind Cyclophosphamid, welches eine wichtige Rolle in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien und im Konditionierungsregime der HSCT spielt (siehe Kapitel 2.2.2 & 2.3.7), und Ifosfamid. Weitere bekannte Vertreter sind Busulfan, Melphalan, Thiotepa und Nitroharnstoffderivate (bspw. BCNU).

Die Nebenwirkungen der Alkylanzien sind komplex. Sie können zu hämorrhagischer Zystitis (Entzündung der Harnblase mit Blutausscheidung im Urin) und unterschiedlich stark ausgeprägten Enzephalopathien (psychotische Erscheinungsformen bis schwere neurologische Ausfälle) führen.

Antimetaboliten

Antimetaboliten greifen in den Stoffwechsel von Zellen ein. Möglich ist dies, da sie strukturelle Ähnlichkeiten mit natürlich vorkommenden Substanzen aufweisen (bspw. Vitaminen, Aminosäuren). Die Wege des Eingriffs sind dabei sehr unterschiedlich. Manche Substanzen werden als Nukleotid in die DNA oder RNA eingebaut und sorgen auf diese Weise für das Absterben der Zelle. Andere Substanzen binden zelluläre Schlüsselgene oder blockieren Rezeptorbindungen und verhindern so eine weitere Teilung der Zelle und führen letztendlich zum Absterben der selbigen. Die bekanntesten Vertreter der Antimetaboliten sind Cytosin-Arabinosid (Ara-C), Fludarabin und Methotrexat (MTX).

Nebenwirkungen von Antimetaboliten können starke Durchfälle, schmerzhafter Harndrang, oberflächliche Hautirritationen und Bindehautentzündungen sein. Der große Vorteil für manche Stoffe der Substanzklasse ist die Möglichkeit zur Inaktivierung. So lässt sich beispielsweise MTX durch die zeitverzögerte Gabe von Leukovorin inaktivieren. Da maligne Zellen aufgrund ihres gesteigerten Stoffwechselbedarfs schneller auf die Wirkung von MTX ansprechen (= irreversible Schädigung), können gesunde Zellen auf diese Weise „gerettet“ werden.

Tumorantibiotika

Die Substanzklasse der Tumorantibiotika entfaltet ihre Wirkung durch direkten Eingriff in die DNA- und RNA-Synthese. Zusätzlich werden häufig Enzyme (Topoisomerasen) blockiert, welche eine wichtige Rolle für die räumliche Struktur der DNA bei deren Replikation spielen. Bekannteste Vertreter sind die

Anthrazykline (Daunorubicin, Idarubicin, etc.). Weniger häufig zum Einsatz, aber insbesondere in der Therapie der AML wichtig, kommt Amsacrin (m-Amsa). Die Nebenwirkungen sind größtenteils kardiotoxischer Art (Kardiomyopathien), aber auch entzündliche Erkrankungen der Lunge (Pneumonitis), welche zu einer Lungenfibrose führen können, sind gefürchtet.

Pflanzenalkaloide

Zu den Pflanzenalkaloiden gehören die Substanzen der immergrünen Vinca (Vincristin, etc.), welche auf direktem Weg zur Arretierung der Zellteilung in der Mitosephase führen. Ebenfalls zu den Pflanzenalkaloiden gehören die halbsynthetischen Podophyllotoxine. Bekanntester Vertreter ist hier das Etoposid (VP-16), welches im Rahmen der Konditionierung zur allo-HSCT eine wichtige Rolle spielt. Podophyllotoxine wirken ähnlich wie Anthrazykline. Sie verursachen durch die Inhibierung von Topoisomerase II strukturelle Schäden (Strangbrüche) in der DNA. Nebenwirkungen der Pflanzenalkaloide ist Neurotoxizität (häufigste Komplikation sind Darmverschlüsse aufgrund einer Lähmung der glatten Muskulatur = Ausfall der Darmperistaltik) und teilweise Hypotonie bei zu intensiven Dosen. Ebenfalls ist zu beachten, dass durch die Substanzen allergische Reaktionen hervorgerufen werden können. So wird meist prophylaktisch ein Antihistaminikum oder Steroide gegeben.

Ein generelles Problem der Chemotherapie ist die Entwicklung von Resistenzen. Die Ursachen hierfür können zahlreich sein und von verminderter Tumordurchblutung bis zu erhöhter Toleranz von DNA Schädigungen reichen (siehe Dempke, 2006; S. 25). Um eventuelle Resistenzen zu umgehen oder erst gar nicht zu fördern findet heutzutage nur noch sehr selten eine Monotherapie Anwendung. In der Regel ist die Kombination verschiedener Chemotherapeutika (Polychemotherapie) der Standard. Durch die Kombination können zudem meist bessere Therapieergebnisse und Ansprechraten erzielt werden.

Die Dosis einer Chemotherapie richtet sich nach der Körperoberfläche (m^2) der zu Behandelnden Person. Im Allgemeinen kann man davon ausgehen, dass die Körperoberfläche eines Erwachsenen bei mittlerer Größe etwa $2m^2$ beträgt. Im Rahmen der Dosisberechnung einer Chemotherapie stehen verschiedene Formeln zur Berechnung der Körperoberfläche zur Verfügung (bspw. Du Bois-Formel; Du Bois et al., 1916).

2.3.5 Immun-/Antikörpertherapie

Die Immuntherapie für maligne Erkrankungen lässt sich in zwei voneinander zu unterscheidende Strategien trennen. Zum Einen existieren passive Methoden, deren Ziel es ist mit Hilfe von bspw. ex vivo gezüchteten monoklonalen oder chimären Antikörpern gegen die Zellen des Tumors vorzugehen. Auf der anderen Seite gibt es aktive Verfahren, die versuchen, dem Körper selbst zu einer effektiven Immunantwort gegen den Tumor zu verhelfen (Leischner, 2007). Im Folgenden sollen die wesentlichen therapeutischen Ansätze in Kurzform vorgestellt werden (Halama et al., 2008).

Antikörpertherapien

Der therapeutische Einsatz von Antikörpern ist in der heutigen Behandlung von Tumorerkrankungen etabliert. Dabei kommen sie meist in Verbindung mit der Ga-

be Chemotherapeutika zur Anwendung. Die Antikörper wirken dabei entweder direkt zytotoxisch gegen die Zielzelle oder aktivieren durch Bindung an Liganden das Komplementsystem (siehe Kapitel 2.1.2, ab S. 18). Bekannte Vertreter sind Rituximab oder Alemtuzumab (siehe Kapitel 2.2.2.6, ab S. 73) bei hämatologischen Erkrankungen, sowie Trastuzumab bei Brustkrebs.

Neben den Antikörpern die gegen Tumorzellen gerichtet sind, befinden sich derzeit zudem Antikörper in der Testphase, die zu einer Verstärkung der Immunantwort führen. Möglich wird dies durch die antikörpergesteuerte Blockierung von Immunsuppressoren, die beispielsweise die Aktivität der T-Lymphozyten kontrollieren (CTL-A4).

Tumorimpfung (Vakzinierung)

Tumorimpfungen oder -vakzinierungen beruhen auf dem klassischen Impfansatz und zielen darauf ab, eine effektive T-Zellantwort des patienteneigenen Immunsystems zu generieren. Dementsprechend werden Tumorantigene in den Körper eingebracht, um das körpereigene Immunsystem zur Bildung spezifischer Zellen/Antikörper anzuregen und so eine spezifische Immunität gegen den Tumor zu erreichen.

Letztendlich problematisch ist jedoch die Auswahl oder Identifizierung geeigneter Zielantigene, da sich selbige nicht auf den körpereigenen Zellen befinden dürfen. Gelungen ist dies bislang bei bestimmten Formen von Bronchialkarzinomen und Melanomen. Die Ergebnisse zeigen dabei recht optimistische Resultate (bspw. Verlängerung des progressionsfreien Überlebens).

Der große Vorteil von Tumorimpfungen sind geringe oder keine therapiebedingten Nebenwirkungen.

T-Zell-basierte Therapien

Die Methode der T-Zell-basierten Therapie ist wie folgt: Dem Patienten werden tumorinfiltrierende T-Lymphozyten entnommen und ex vivo zur Vermehrung gebracht und durch weitere Verfahren aktiviert. Anschließend werden die Zellen dem Patienten retransfundiert (adoptive T-Zell-Therapie). Problematisch, und somit für das Verfahren einschränkend, ist jedoch, dass nicht immer infiltrierende Lymphozyten gewonnen werden können.

Eine weitere Strategie ist die Übertragung von Tumorantigen-Spezifität auf T-Zellen. Das Verfahren befindet sich jedoch zurzeit noch in der Erprobung.

Die Immun-/Antikörpertherapie befindet sich trotz erster Erfolge „noch in den Kinderschuhen“. Zukünftig werden die Verfahren eine immer wichtigere Rolle spielen und vermutlich zu einer immer spezifischer und individueller werdenden Krebstherapie einen großen Beitrag leisten.

2.3.6 Hormontherapie

Manche soliden Tumorformen wie Brust- oder Prostatakrebs, wachsen in der Abhängigkeit von Geschlechtshormonen die vom eigenen Körper ausgeschüttet werden. Andere Tumore sind dagegen in der Lage aus eigener Kraft Hormone zu produzieren, was zu einem Hormonungleichgewicht und zu massiven Nebenwirkungen bei den betroffenen Patienten füh-

ren kann. Daraus ergeben sich, je nach vorliegen der Problematik, zwei Ziele für die Hormontherapie:

1. Unterdrückung der Hormone, welche für das Wachstum des Tumors mitverantwortlich sind.
2. Kontrolle des Hormonspiegels bei Überproduktion durch maligne Drüsenzellen.

Man könnte also somit eher von Anti-Hormontherapie als von Hormontherapie sprechen. Im Vergleich zu den bis dato vorgestellten Therapieansätzen, kann mit der Hormontherapie in der Regel keine Krebserkrankung kurativ bekämpft, sondern nur im Wachstum und dessen Ausbreitung verlangsamt werden. Nichtsdestotrotz spielt der Therapieansatz in der Erstlinienbehandlung bei günstiger Prognose und hormonrezeptorpositivem Tumor, als auch in der postoperativen/-chemotherapie Erhaltungsphase eine wichtige Rolle (Possinger, 2005).

Die Wirkweise der eingesetzten Therapeutika ist sehr unterschiedlich und hat zur Voraussetzung, dass sich entsprechende Hormonrezeptoren auf der Oberfläche der Tumorzellen befinden müssen. Exemplarisch sollen an dieser Stelle die vier wichtigsten Wirkmechanismen/Stoffgruppen vorgestellt werden (Dempke, 2006; Lang & Verrey, 2007):

GnRH-Analoga

Bei den GnRH-Analoga handelt es sich um synthetisch hergestellte Hormone. Sie wirken auf die Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) und stimulieren die Bildung und Ausschüttung von Hormonzwischenprodukten, die letztendlich zu einer gesteigerten Produktion von Geschlechtshormonen führen. Bei der Frau führt dies zur Bildung von Östrogen, beim Mann zu Bildung von Testosteron.

Durch die Gabe der GnRH-Analoga steigt der GnRH-Spiegel auf einen höheren Wert als unter Normalbedingungen. Dies führt wiederum dazu, dass der Regelkreis der Hormonbildung unterbrochen wird. Grund hierfür ist der negative Rückkopplungsmechanismus (Eigenregulation) der Hormone, welcher dafür sorgt, dass eine Überproduktion von Hormonen vermieden wird. Faktisch kommt es durch den erhöhten GnRH-Spiegel zu einer Blockade der entsprechenden Rezeptoren, so dass GnRH nicht mehr gebunden werden kann. Die Hypophyse stellt daraufhin die Produktion oben genannter Hormonzwischenprodukte ein, was somit auch zu einer Reduktion/Einstellung der Bildung von Östrogen/Testosteron führt. Die Wirkung der GnRH-Analoga hält so lange an, bis durch Absetzen der Therapie der Effekt rückgängig gemacht wird.

Zu den Nebenwirkungen der Therapie können Abgeschlagenheit, Gewichtszunahme und depressive Verstimmungen ebenso gehören, wie nachlassende Knochendichte (Osteoporose).

Antihormone

Antihormone gehören zu den Substanzen, die anstelle der im Körper gebildeten Geschlechtshormone an die entsprechenden Rezeptoren auf der Tumorzellenoberfläche binden und somit eine Bindung der natürlichen Hormone blockieren.

Bei der Behandlung von Brustkrebs kommen dabei sogenannte Antiöstrogene zum Einsatz. Wichtigster Vertreter ist der Östrogen-Gegenspieler Tamoxifen, der die Östrogenwirkung unterdrückt und so die weitere Vermehrung der betroffenen Tumorzellen verlangsamt. Derzeit befinden sich jedoch noch zahlreiche weiterentwickelte Medikamente in der Erprobungsphase welche vergleichbar wie Tamoxifen

wirken, aber weniger Nebenwirkungen (siehe unten) zeigen. Entsprechend dem Vorgehen bei Brustkrebs können Prostatakarzinompatienten Antiandrogene erhalten. Bekanntester Wirkstoff ist hier Flutamid.

Die Nebenwirkungen von Antihormonen sind im Vergleich zur Chemotherapie sehr gering. Es wird in wenigen Fällen von einer erhöhten Thromboseneigung und selten von Endometriumkomplikationen berichtet, welche sich wiederum sehr selten zu einem Karzinom weiterentwickeln können. Daneben kann es zu Blutungen oder Ausfluss außerhalb der Regelzeit kommen.

Aromatasehemmer

Sogenannte Aromatasehemmer unterdrücken die Östrogenproduktion, indem sie die zelluläre Umwandlung von Androstendion in Östron (jeweils Vorstufen des Östrogens) verhindern. Dies geschieht durch die Blockade des entscheidenden Enzyms Aromatase im Muskel- und Fettgewebe. Da die Aromatasehemmer bei Frauen vor den Wechseljahren anders wirken als bei Frauen nach der Menopause (sie wirken nicht in den Eierstöcken), kann diese Art der Hormontherapie wissenschaftlich gesichert nur bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden. Primärer Einsatzbereich ist dabei der metastasierende Brustkrebs.

Unterschieden wird zudem zwischen der Wirkung von nicht-steroidalen und steroidalen Aromatasehemmern. Nicht-steroidale Aromatasehemmer, wie zum Beispiel Anastrozol oder Letrozol blockieren die Aromatase reversibel. Steroidale Aromatasehemmer (bspw. Exemestan) blockieren indes das Enzym irreversibel. Somit muss nach Absetzen der Therapie zunächst wieder neue Aromatase gebildet werden, was zu einer längeren Wirkungsdauer führt.

Unter Anwendung der Aromatasehemmer können Hitzewallungen und leichte Übelkeit auftreten. In manchen Fällen kann es auch zu leichten Gelenkschmerzen in Folge einer gering reduzierten Knochendichte (Osteoporose) kommen.

Gestagene

Gestagene (Progesteron), oder sogenannte Gelbkörperhormone sind natürliche weibliche Sexualhormone. Sie können den Östrogenspiegel im Blut senken und durch Hemmung der Östrogenrezeptoren den wachstumsstimulierenden Einfluss der Östrogene reduzieren.

Nebenwirkungen sind ungünstige Beeinflussung des Fettstoffwechsels, Appetitsteigerung, Schmerzlinderung und leicht euphorisierende Zustände. Auf Grund dieser Wirkungen wird die Gestagentherapie gerne in fortgeschrittenen Erkrankungsphasen des Brustkrebses eingesetzt. Zudem gilt die Therapie bei Gebärmutterkrebs als Ersttherapie der Wahl.

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, dass bei malignen Tumoren der hormonproduzierenden Drüsengewebe, die Hormontherapie nur zur Symptomlinderung eingesetzt werden kann. Eine direkte Wirkung auf den Tumor entsteht nicht. Hier können nur chirurgische oder chemotherapeutische Behandlungsansätze zum tatsächlichen Therapieerfolg (kurativ oder Lebensverlängerung) beitragen.

2.3.7 Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)

Das medizinische Verfahren der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen bzw. Knochenmark wird in zwei grundsätzlich verschiedene Methoden unterteilt. So lassen sich die autologe und die allogene Transplantationsmethode voneinander abgrenzen.

Bei der autologen Transplantation handelt es sich um ein Verfahren, bei dem den Patienten eigene, vor einer Hochdosischemotherapie entnommene, Stammzellen/Knochenmark retransplantiert werden, während die Patienten bei der allogenen Transplantation passendes Spendermaterial einer anderen Person erhalten. Im Folgenden werden beide Transplantationsverfahren nun näher dargestellt, um einen Einblick in Ablauf und Struktur der Behandlung zu bekommen. Der Schwerpunkt wird dabei, aufgrund der Thematik dieser Arbeit, auf der allogenen HSCT liegen.

2.3.7.1 Historische Entwicklung

Die Grundlage für die Entwicklung der HSCT geht zunächst auf die Erkenntnis von Ernst Neumann aus dem Jahre 1886 zurück, der zeigen konnte, dass das Knochenmark der Ort der Blutbildung ist. Ebenso wichtig war die Beobachtung von Giulio Bizzozero, welcher etwa zur gleichen Zeit feststellte, dass sowohl kernlose rote als auch weiße Blutzellen vom Knochenmark abstammen (McCann, 2003). Die Erforschung der Knochenmarktransplantation begann dann unter dem Aspekt des Schutzes vor Strahlenschäden nach den Atombombenabwürfen von Hiroshima und Nagasaki (Körger et al., 2008).

Jacobsen et al. (1951) zeigten in einem Tierexperiment, dass Mäuse eine tödliche Bestrahlungsdosis überleben, wenn ihre Milz durch ein Bleischild geschützt wird. Im selben Jahr berichtete eine ebenfalls tierexperimentelle Arbeit von Lorenz et al. (1951), dass auch intravenös gegebenes Knochenmark vor letaler Bestrahlung schützen konnte. Wie die verschiedenen Ansätze gegen die eigentlich letale Strahlendosis wirkten wurde einige Jahre kontrovers diskutiert, bis fünf Jahre später Ford et al. (1956) den Beweis für den zellulären Ursprung des protektiven Effektes in Knochenmark- oder Milzzellinfusionen fanden.

Den ersten Versuch einer Knochenmarktransplantation beim Menschen führten Thomas et al. im Jahre 1957 durch. Auch wenn dieser Versuch zunächst erfolglos blieb, berichteten die Autoren zwei Jahre später von einer erfolgreichen syngenen Knochenmarktransplantation (Knochenmarkspender: Zwilling) und Ganzkörperbestrahlung bei einer Patientin mit ALL (Thomas et al., 1959). Obwohl nach kurzer Zeit ein Rezidiv auftrat wurde deutlich, dass eine Knochenmarkinfusion auch beim Menschen vor der letalen Wirkung einer TBI schützen kann. Jedoch stellte dieser Erfolg nicht den Durchbruch der HSCT dar. Dies lag vor allem an Daten, welche von Bortin et al. (1970) veröffentlicht wurden. Sie zeigten, dass von 203 transplantierten Patienten weniger als die Hälfte ein Engraftment erreichten und nur bei ca. 5% der Patienten ein Spenderchimärismus nachgewiesen werden konnte. Zudem waren zum Zeitpunkt der Berichterstattung nur noch 3 Patienten am Leben.

Wichtig für die Weiterentwicklung der Transplantation waren anschließend die Erkenntnis der Bedeutung und die Entwicklung von geeigneten Methoden zur Feststellung der Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger (Epstein et al., 1968). Ebenso bedeutend war die Entdeckung neuer, potenter Antibiotika, revolutionäre Fortschritte im Bereich der Transfusionsmedizin und die Entwicklung eines venösen Langzeitzugangs (Hickman-Katheter) (McCann, 2003).

Im Jahr 1975 wurden dann Ergebnisse eines Transplantationsprogramms für rezidierte Leukämien in Seattle veröffentlicht, welches eindeutig die Wirksamkeit und Überlebensvorteile der Knochenmarktransplantation nachwies (Thomas et al., 1975a&b). Dies führte zu einer weltweit explosionsartigen Vermehrung von Knochenmarktransplantationen. Die

wesentlichen aktuellen Entwicklungen, sowie der „State of the Art“ des heutigen HSCT-Verfahrens werden in den folgenden Kapitel besprochen.

2.3.7.2 Stammzellquellen

Unabhängig von den Transplantationsverfahren ist die Methode zur Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen. Je nach Verfahren können die Zellen durch multiple Punktion des Knochenmarks im Beckenkamm, oder - nach Mobilisation mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren - durch Leukapheresen aus dem peripheren Blut (Einsele & Kanz 1999, Weißinger 1999) gewonnen werden. Je nach Methode spricht man entweder von einer Knochenmarktransplantation (KMT) - im englischen bone marrow transplantation (BMT) - oder einer peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSZT) – im englischen peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT).

Die Punktion des Knochenmarks erfolgt üblicherweise unter Vollnarkose respektive Spinalanästhesie, wohingegen solche Maßnahmen bei einer peripheren Sammlung nicht nötig sind. Lange Zeit (bis Anfang der 90er Jahre) war das Knochenmark die einzige Quelle für hämatopoetische Stammzellen, seither verbesserten sich jedoch stetig die Methoden der Mobilisierung (G-CSF, GM-CSF), was unter anderem zu einer deutlich zunehmenden Zahl an peripheren autologen und allogenen Transplantationen führte. Dies veranschaulicht auch **Abb. 34**, welche die Entwicklung der gewählten Stammzellquelle für Ersttransplantationen (allo-HSCT) darstellt.

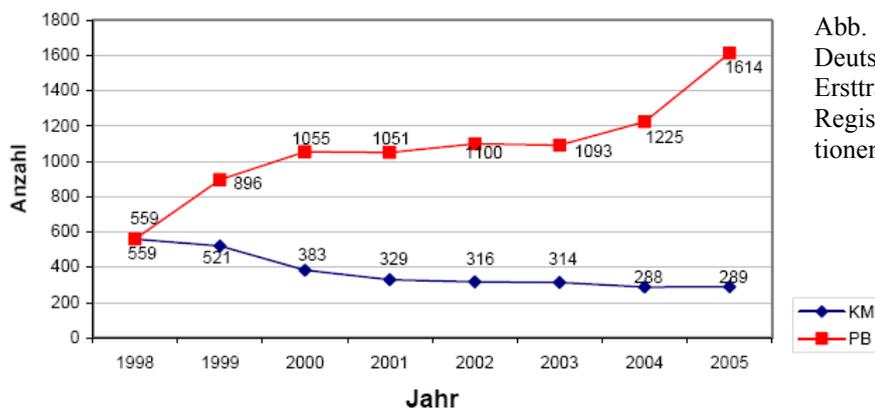


Abb. 34 Stammzellquellen für in Deutschland durchgeführte allogene Ersttransplantation (aus: Deutschem Register für Stammzelltransplantationen, 2006; S. 29)

Neben den bereits erwähnten Stammzellquellen wird im allogenen Verfahren vereinzelt auch Nabelschnurvenenblut zur Transplantation eingesetzt (siehe Kröger et al., 2008). Der Vorteil dabei ist die gefahrlose Gewinnung der Zellen, sofortige Verfügbarkeit bei Lagerung in Banken, geringes Risiko einer Übertragung von infektiösen Erregern und die möglicherweise verminderte immunologische Reaktivität gegen die Zellen des Empfängers (Graft versus Host Disease - GvHD) (Einsele & Kanz 1999). Aufgrund der geringen Mengen an Transplantat findet das Verfahren jedoch primär bei pädiatrischen und kaum bei erwachsenen Patienten Anwendung.

2.3.7.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf das allogene Transplantationsverfahren bei Erwachsenen. Auf die Anwendung in der pädiatrischen Onkologie wird hier nicht eingegangen. **Abb. 35** (siehe nächste Seite) stellt den schematischen und zeitlich optimierten Verlauf der allogenen Stammzelltransplantation dar. Je nach auftretenden von Komplikationen kann sich der Zeitrahmen jedoch massiv verändern.

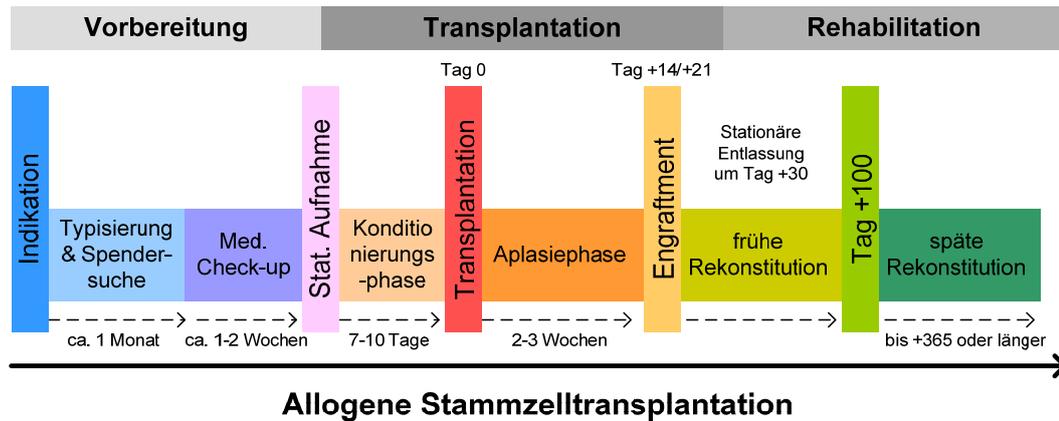


Abb. 35 Zeitlich idealtypischer Ablauf der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Indikationen

Unten aufgelistete Krankheitsbilder (in teilweise unterschiedlichen Stadien) stellen derzeit eine Indikation zur allo-HSCT dar (nach Kröger et al., 2008; Schleuning et al., 2003). Auf die Pathophysiologie der wesentlichen Erkrankungen wurde bereits in Kapitel 2.2.2 (ab S. 45) eingegangen. **Abb. 36** zeigt grafisch den Fallzahlenverlauf für die vier häufigsten Entitäten mit Indikation zur allo-HSCT seit 1998 (siehe nächste Seite).

Akute myeloische Leukämie (AML)

- 1) Bei primärem Versagen der Induktionstherapie
- 2) In zweiter Remission oder bei unbehandeltem ersten Rezidiv
- 3) In erster Remission bei ungünstiger Prognose (aussagekräftige Studien fehlen)

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

- 1) Bei primärem Versagen der Induktionstherapie
- 2) Nach zweitem Rezidiv
- 3) In zweiter Remission
- 4) In erster Remission bei ungünstiger Prognose

Chronische myeloische Leukämie (CML)

- 1) Wenn Hoch-Risiko-Situation und niedriges Transplantationsrisiko
- 2) Bei Versagen oder unzureichendem Ansprechen von Imatinib

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Immer (sofern möglich), da keine andere kurative Therapieform bekannt oder ausreichend evaluiert

Chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)

Experimentell. Derzeit noch sehr wenige Studien

Osteomyelofibrose (OMF)

Wenn behandlungsbedürftig, dann allo-HSCT (sofern möglich)

Multiples Myelom (MM)

- 1) Jüngere Patienten (< 55 Jahre) und Vorhandensein eines Familienspenders
- 2) Rezidiv nach auto-HSCT

Morbus Hodgkin (HL)

Experimentell. Derzeit noch sehr wenige Studien

Non-Hodgkin Lymphome (NHL)

Experimentell. Bei fortgeschrittener oder refraktärer Erkrankung (follikuläre NHLs)

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Bei Hoch-Risiko-Situation

Nicht-maligne Erkrankungen

Hier wäre primär die Schwere Aplastische Anämie (SAA) zu nennen, wobei auch zahlreiche andere Indikationen in Frage kommen (siehe hierzu Kröger et al., 2008, ab S. 59). Bei der SAA ist die allo-HSCT für Patienten unter 50 Jahren und vorhandenem Familienspender die Therapie der Wahl.

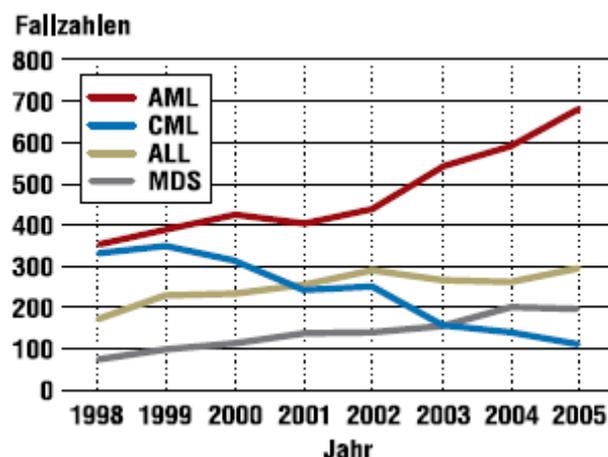


Abb. 36 Fallzahlen der vier häufigsten Entitäten mit Indikation zur allo-HSCT seit 1998 (nach Ottinger et al., 2006; S. A2383)

Neben den malignen und non-malignen hämatologischen Erkrankungen wird das Verfahren der allo-HSCT auch bei Patienten mit soliden Tumoren eingesetzt (Carnevale-Schianca et al., 2005). Hauptgrund dafür ist der im Mausmodell nachgewiesene Graft-versus-Tumor Effekt (GvT) bei soliden Tumoren (Morecki et al., 1997).

Eingesetzt wurde die allo-HSCT bislang bei vielen verschiedenen soliden Tumorentitäten, wobei die erfolgversprechendsten Anwendungen bei metastasiertem Brustkrebs (Carella et al., 2007) und beim Nierenzellkarzinom gelungen sind (Carnevale-Schianca et al., 2005).

Die allo-HSCT ist dabei immer letztes Therapiemittel der Wahl und wird nur bei vorhandenem voll identischem Familienspender durchgeführt.

Spendersuche

Ist die Indikation zur allo-HSCT erfüllt und sind keine Kontraindikationen (bspw. schwere kardiale Erkrankung) vorhanden, kann mit der Spendersuche begonnen werden. Zentrales Kriterium für die Suche ist die immunologische Verträglichkeit des potentiellen Spenders mit dem Empfängergewebe. Zur Identifikation findet diesbezüglich eine Analyse der HLA-Antigene A, B, Cw, DRB1 und DQB1 statt (vergleiche Kapitel 2.1.2.3, S. 30). Die Allele werden dabei heutzutage vierstellig aufgelöst (Beispiel: A*0301/3201). Als Spender kommen zunächst direkte Familienmitglieder (insbesondere Geschwister) in Frage, da bei ihnen aufgrund der haplotypischen Vererbung der HLA-Antigene (siehe S. 31) mit hoher Wahrscheinlichkeit ein passender Spender gefunden werden kann. Letztendlich haben jedoch nur rund 30% der allo-HSCT Patienten ein HLA-identisches Geschwister (Kröger et al., 2008).

Sollte die Suche also ohne Erfolg bleiben, besteht die Möglichkeit der Spendersuche über die verschiedenen Transplantationsregister (bspw. Deutsche Knochenmarkspenderdatei - DKMS). Wiederum aufgrund der haplotypischen Vererbung und eines damit verbundenen Kopplungsungleichgewichts³ lassen sich für ca. 90% der deutschen Bevölkerung ein HLA-A-, -B-, -DR-identischer Spender finden (Körger et al., 2008; Hinweis: Es wird eine Gesamtregistergröße von 1.000.000 Spender angenommen⁴). Um einen vergleichbaren Prozentsatz für einen HLA-A-, -B-, -DRB1- und DQB1-identen Spender zu erreichen, geben die Autoren (siehe oben) eine anzustrebende Registergröße von 10 Mio. Spendern an. Die mediane Dauer einer Fremdspendersuche beträgt 26 Tage, wobei letztendlich für ca. 10% der Patienten kein passender Spender gefunden werden kann. In diesem Fall kann eine teilidentische Transplantation mit sogenannten Mismatch-Spendern in Erwägung gezogen werden. Dabei werden in der Regel maximal 2 nicht übereinstimmende HLA-Loci akzeptiert. Unterschiede im DRB1 Locus sind mit einer höheren GvHD-Rate assoziiert, A und B Inkompatibilitäten führen häufiger zu einer Abstoßung des Transplantates (Kröger et al., 2008).

Neben der Untersuchung auf HLA-Kompatibilität werden zudem noch ergänzende Untersuchungen zur Spendertauglichkeit und bzgl. Risikofaktoren durchgeführt. Dabei wird nach Infektionsmarkern für Hepatitis B und C, HIV, HTLV (Humanes T-Zell-lymphotropes Virus), Toxoplasmose⁵, Lues⁶ und CMV (Zytomegalie-Virus, siehe auch Kapitel 2.4.2.3, ab S. 105) gesucht.

Konditionierung

Als Konditionierung wird die, der allo-HSCT vorgeschaltete Hochdosischemotherapie ggf. mit Ganzkörperbestrahlung bezeichnet. Die Konditionierung erfüllt dabei im Vorfeld der Transplantation drei Aufgaben (siehe **Abb. 37**):

1. Wie jede andere Chemotherapie hat sie zunächst die Aufgabe einer *antileukämischen Aktivität*, sprich der Beseitigung von Tumorzellen.

³ Kopplungsungleichgewicht (vereinfacht)= Bestimmte Allelkombinationen kommen häufiger vor als andere

⁴ Zum Vergleich: Die DKMS als größtes Register weltweit hat derzeit ca. 1,9 Mio. registrierte Spender

⁵ Toxoplasmose= Parasitäre Infektionskrankheit die primär Katzen befällt, aber auch auf den Menschen übertragbar ist

⁶ Lues oder auch Syphilis= bakterielle Infektionserkrankung mit Lymphknoten und Schleimhautbefall

2. Daneben soll der *myeloablative Effekt* dafür sorgen, dass „Platz“ für die neuen Stammzellen geschaffen wird.
3. Schließlich soll die *Suppression des Immunsystems* dazu beitragen, dass das neue Transplantat anwachsen kann und nicht von dem Empfängerimmunsystem attackiert wird.

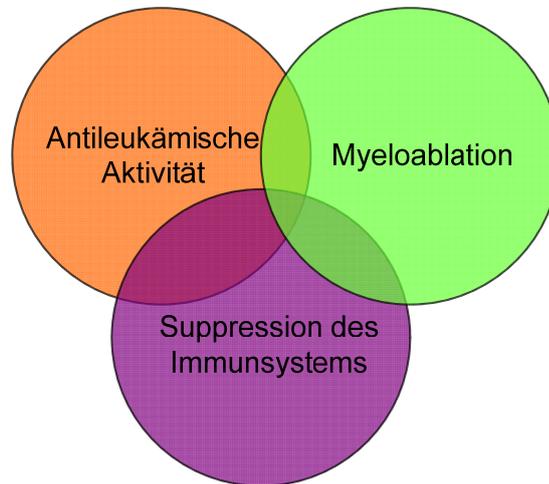


Abb. 37 Ziele der vorgeschalteten Konditionierung

Heutzutage unterscheidet man zwischen der Standardkonditionierung und der sogenannte dosisreduzierten Konditionierung. Letztere ist auch unter den Namen non-myeloablative Konditionierung oder „Mini-Transplantation“ bekannt.

Die Art der intensiven Vorbehandlung ist stark von der jeweiligen zu behandelnden Erkrankung abhängig (Beispiel: In der Behandlung einer SAA spielt der antileukämische bzw. der Antitumoreffekt keine entscheidende Rolle, so dass die Suppression und Myeloablation im Mittelpunkt stehen).

Es existieren diesbezüglich klassische (Standard-) Konditionierungsregime mit und ohne Ganzkörperbestrahlung (TBI). Das gebräuchlichste Regime inklusive TBI wird meist in Kombination mit Cyclophosphamid verabreicht. Primär findet dieses Verfahren bei ALL oder auch AML Anwendung, da die aktuelle Studienlage hier bessere Daten im Langzeitüberleben zeigen kann (Kröger et al., 2008). Ein häufig angewandtes alleiniges chemotherapeutisches Konditionierungsprotokoll besteht aus der Kombination Busulfan und Cyclophosphamid. Jedoch kommen auch andere Zytostatika (Melphalan, Thiotepa oder Etoposid) zum Einsatz.

Intensivierte Konditionierungsregime setzen zusätzlich zu den oben erwähnten klassischen Maßnahmen Substanzen wie Etoposid oder Ara-C (Cytosin-Arabinosid) ein. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Anwendung radioaktiver Antikörper (Radionuklidtherapie, siehe S. 84), welche eine zusätzliche Bestrahlung im Knochenmark induzieren. Ziel der intensivierten Regime ist es, eine möglichst hohe antileukämische Wirkung zu erreichen und damit das Rezidivrisiko zu senken.

Dosisreduzierte Konditionierungsregime (non-myeloablative) beruhen auf den Beobachtungen, dass Patienten mit GvHD weniger Rezidive erlitten als Patienten die keine GvHD entwickeln. Somit lag die Vermutung eines immunologisch bedeutsamen allogenen GvL (siehe Exkurs „Graft-versus-Leukämie Effekt“; S. 107) nahe, welcher mittlerweile für zahlreiche Entitäten auch nachgewiesen werden konnte (siehe Kapitel 2.2.2, ab S. 45). Un-

terstützt wurde die Vermutung durch eine mögliche Remissionsinduktion bei nachträglicher (post-HSCT) Spenderlymphozytengabe (DLI) (Kolb et al., 1995). Hinzu kam die Beobachtung, dass eine möglichst umfassende Myeloablation für ein ausreichendes Anwachsen des Transplantates nicht notwendig ist. So wurden Konditionierungsregime entwickelt, die primär eine Immunsuppression und nur sekundär (reduziert) eine Myeloablation und einen antileukämischen Effekt induzierten. Aufgrund der dadurch deutlich sinkenden Toxizität der Therapie, war es möglich, auch vermehrt älteren Patienten und Patienten, die nicht für eine Standardkonditionierung in Frage kamen, einer allo-HSCT zu unterziehen. Häufig eingesetzte Protokolle sind TBI mit 2 Gy, Busulfan plus Fludarabin und Melphalan, Fludarabin plus Cladribin (Kröger et al., 2008, Schleuning et al., 2003).

Während der Konditionierungsphase auftretende Komplikationen beschränken sich meist auf Übelkeit und Erbrechen und ggf. allergische Reaktionen. Nach Ganzkörperbestrahlung können zudem Entzündungen, häufig im Bereich des Ohrs (Parotitis), auftreten. Hinzu kommen medikamentenspezifische Nebenwirkungen wie Diarrhöen. In manchen Fällen kommt es auch zu Fieber oder Schüttelfrost.

Da die GvHD (siehe 2.4.2.2, S. 103), trotz deutlicher Fortschritte in Prävention und Behandlung, weiterhin die schwerwiegendste Komplikation nach allo-HSCT dargestellt, hat eine entsprechende Prophylaxe schon in der Konditionierungsphase einen wichtigen Stellenwert. Erste und mit bedeutendste GvHD-Präventionsstrategie, ist die Auswahl eines möglichst HLA-identen Spenders (siehe oben). Daneben spielt bei nichtverwandter Tx auch das Alter des Spenders (je jünger desto besser), sowie allgemein die Kombination des Geschlechts zwischen Spender und Empfänger (ungünstige Kombination Spender ♀/Empfänger ♂) eine Rolle (siehe bspw. Ball et al., 2008). Außer der möglichst idealen Spenderauswahl ist eine adäquate pharmakologische Immunsuppression das zweite wichtige Standbein im Rahmen der GvHD-Prophylaxe. Diesbezüglich schon während der Konditionierungsphase häufig eingesetzte Medikamente sind unspezifische Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid oder Methotrexat (MTX), ebenso wie der gegen T- und NK-Zellen gerichtete Antikörper Anti-Thymozyten-Globulin (ATG). Eine weitere kontrovers diskutierte Möglichkeit der GvHD-Prophylaxe stellt die T-Zell-Depletion des Stammzelltransplantats vor Transplantation dar (mögliche Verfahren der T-Zell-Depletion siehe Kröger et al., 2008; S. 86ff). Kontrovers wird das Verfahren deshalb diskutiert, da die Vorteile (geringere Inzidenz GvHD oder reduzierte frühe transplantationsassoziierte Mortalität) nicht unerheblichen Nachteilen, wie reduzierter GvL-Effekt, verzögerte Immunrekonstitution oder erhöhte Gefahr der Transplantatabstoßung gegenüberstehen (Körger et al., 2008; Schleuning et al., 2003). Nach Transplantation wird die Immunsuppression meist durch die orale Gabe des T-Zellfunktion hemmenden Medikamentes Cyclosporin A (CSA) gewährleistet. Selbiges wird mit größer werdendem Abstand zur Transplantation sukzessive abgesetzt.

Transplantation

Die eigentliche Transplantation stellt sich aus Sicht des Beobachters und des Betroffenen als eine eher unspektakuläre Handlung heraus, da es sich faktisch *nur* um eine „gewöhnliche“ Bluttransfusion handelt, die meist ohne jegliche Komplikationen von statten geht. In seltenen Fällen kommt es zu schüttelfrostähnlichen Anfällen.

Grundsätzlich kann es sich bei dem Transplantat um Knochenmark- oder peripheres Blut handeln (siehe Kapitel 2.3.7.2, S. 92). Dabei sind beide Transplantatvarianten grundsätzlich als gleichwertig anzusehen, wobei sie jedoch unterschiedliche Zellpopulationen ent-

halten. So besitzt das periphere Produkt eine höhere Anzahl an T-Zellen, was primär zu einer schnelleren immunologischen Regeneration nach HSCT führt (Ottinger et al., 1996). Allgemein ist in der Regel bei PBSC mit einem schnelleren Anwachsen zu rechnen. So liegt das Neutrophilen-Engraftment ca. 1-6 Tage und das Thromozyten-Engraftment ca. 4-7 Tage früher verglichen mit Knochenmarkblut (Kröger et al., 2008). Grundlage hierfür ist ein höherer Gehalt an CD34⁺-Zellen im peripheren Blut, welcher aufgrund eingesetzter Wachstumsfaktoren (zur Mobilisation) zustande kommt (Schleuning et al., 2003).

Der Einsatz von peripheren Blutstammzellen ist also insbesondere dann induziert, wenn Risikopatienten mit der Notwendigkeit einer schnelleren Regeneration transplantiert werden (dies ist in der Regel der Fall). Zusätzlich zu diesem Argument zeigt eine Metaanalyse von Cutler et al. (2001), dass im Trend ein niedrigeres Rezidivrisiko nach allo-PBSCT zu erwarten ist.

Rekonstitution

In den ersten Tagen nach Transplantation entwickeln die meisten Patienten (aufgrund der schweren Neutropenie) eine Mukositis der Mund-, Rachen- und Darmschleimhaut. Je nach Intensität kann diesbezüglich eine parenterale Ernährung und Analgetikagabe (Opioide) nötig sein, um weiterhin eine aktive Mundpflege und die Einnahme von Medikamenten (insbesondere zur Pilzprophylaxe) zu ermöglichen.

Verbunden mit der Mukositis zeigt sich zudem häufig ein Anstieg von Entzündungsparametern wie CRP (C-reaktives Protein), was wiederum auf verschiedene infektiologische Komplikationen hindeuten kann. Selbige können in Fieber unbekanntem Ursprungs oder auch in schweren septischen oder pneumonischen Komplikationen enden (siehe auch Kapitel 2.4.2.3, S. 105).

Eine weitere Komplikation kann zudem ein Leberschaden darstellen. Besonders gefürchtet ist dabei die sogenannte veno-occlusive disease (VOD). Hierbei handelt es sich um thrombotische Verschlüsse der kleinen Lebervenen, die in ihrer schwersten Form häufig letal verlaufen (Jones et al., 1987).

Eine Abschätzung darüber, ob die Stammzelltransplantation als gelungen betrachtet werden kann oder nicht, lässt sich erst in der frühen bzw. späten Rekonstitutionsphase nach Transplantation abgeben. Dabei können als kritische Zeitgrenzen der Tag +100 und der Tag +365 nach Transplantation gesehen werden.

Der kurzfristige Erfolg der Transplantation zeigt sich dabei im Anwachsen (Engraftment) des Transplantates (siehe oben). Ein weiteres Erfolgskriterium stellt der vollständig eintretende (Spender-) Chimärismus dar. Dies bedeutet, dass das neue hämatopoetische System vollständig das alte ersetzt hat und sich eine Toleranz gegenüber den anderen Organen des Empfängers entwickelt hat (Thiede, 2004). Die Geschwindigkeit bis zum Erreichen des vollständigen (Spender-) Chimärismus ist dabei stark von der angewandten Konditionierung abhängig. Entsprechend ist bei myeloablativer Konditionierung mit einem eher schnelleren Erreichen als nach dosisreduzierter Konditionierung zu rechnen.

Mit Erreichen eines vollständigen Chimärismus geht auch eine leicht verzögerte Immunrekonstitution einher. Die immunologische Rekonstitution hängt dabei von verschiedenen Faktoren, von der Art der Transplantation bis zum klinischen Verlauf selbiger (siehe dazu Kröger et al., 2008; Tab. 10.1, S. 117), ab. Granulozyten sind dabei diejenigen Zellen, welche sich nach der Transplantation am schnellsten (ca. 3-4 Wochen nach Tx) wieder auf Normalniveau erholen. Eine vergleichbar schnelle Rekonstitution zeigen die natürlichen Killerzellen, sie erreichen nach ca. 1 Monat wieder Normalwerte. Die Rekonstitution der Lymphozyten verläuft dagegen wesentlich langsamer. Zytotoxischen T-Zellen (CD8) be-

nötigen dabei zwischen 6 und 10 Monaten bis zur vollständigen Erholung, wohingegen die T-Helferzellen (CD4) nochmals deutlich mehr Zeit benötigen können (6-24 Monate). Die Population der B-Lymphozyten ist nach 6-12 Monaten rekonstituiert (Kröger et al., 2008; Schleuning et al., 2003).

Oben dargestellte Rekonstitutionszeiten sind jedoch immer von der gesamtklinischen Entwicklung nach Transplantation abhängig. So kann die medikamentöse Behandlung einer chronischen GvHD, als auch die GvHD an sich zu einem deutlich verzögerten Wiederherstellen der kompletten immunologischen Kompetenz führen.

2.3.7.4 Autologe Stammzelltransplantation

Auch wenn im Rahmen der empirischen Untersuchung kein Studienteilnehmer mit der autologen Stammzelltransplantation behandelt wurde, soll das Verfahren der Vollständigkeit halber und in Abgrenzung zur allogenen HSCT an dieser Stelle in verkürzter Form dargestellt werden.

Die autologe Stammzelltransplantation unterscheidet sich im Wesentlichen in nur zwei Punkten von der allogenen HSCT (siehe Kapitel 2.3.7.3, oben). Der zunächst markanteste Punkt ist die Transplantation von eigenen Stammzellen vs. fremden Stammzellen. Die daraus folgende Konsequenz ist das Fehlen einer potentiellen GvHD nach auto-HSCT, was letztendlich zu einer reduzierten behandlungsassoziierten Mortalität, aber auch zu einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko, aufgrund des ausbleibenden GvL-Effekts, führt. Ziel oder Prinzip der auto-HSCT ist es dabei, durch die Gabe eigener Stammzellen zuvor eine möglichst intensive antileukämische/antitumor Behandlung zu ermöglichen.

Indikationen

Unten aufgelistete Krankheitsbilder stellen die Indikation für eine autologe Stammzelltransplantation dar (Schleuning et al., 2003; Weißinger et al., 1999). Die wichtigsten Indikationen werden dabei zuerst aufgelistet. Einen entitätsspezifischen Überblick zur Entwicklung der Fallzahlen mit Indikation für eine autologe HSCT gibt **Abb. 38** (siehe nächste Seite). Auffällig ist dabei die sich stark zurückentwickelnde Zahl der Transplantation bei Mammakarzinom. Begründet ist dies durch negative Ergebnisse bei vergleichenden Therapiestudien (Ottinger et al., 2006).

Multiples Myelom (MM)

Erstlinientherapie (meist Tandemtransplantation), wenn keine Kontraindikation vorhanden

Non-Hodgkin Lymphome (NHL)

In der Regel nach erstem Rezidiv

Morbus Hodgkin (MH)

In der Regel nach erstem Rezidiv

Akute myeloische Leukämie (AML)

Bei indizierter allo-HSCT jedoch fehlendem Spender oder Kontraindikation

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

1) Bei indizierter allo-HSCT jedoch fehlendem Spender oder Kontraindikation

2) Experimentell

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Bei indizierter allo-HSCT jedoch fehlendem Spender oder Kontraindikation

Chronisch myeloischer Leukämie (CML)

Bei indizierter allo-HSCT jedoch fehlendem Spender oder Kontraindikation

Solide Tumorformen (primär Keimzelltumore)

Experimentell

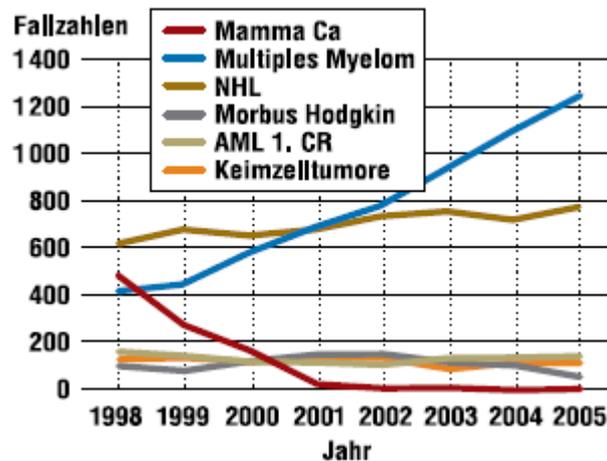


Abb. 38 Fallzahlen der häufigsten Entitäten mit Indikation zur auto-HSCT (nach Ottinger et al., 2006; S. A2385)

Verlauf der Transplantation

Der Verlauf der autologen HSCT ähnelt sehr dem der allogenen Transplantation (siehe **Abb. 35**, S. 93). Aufgrund der Transplantation von eigenen Stammzellen entfällt jedoch die Typisierung- und Spendersuchphase. In diese Zeitspanne fällt bei der auto-HSCT die Mobilisierung und Gewinnung der hämatopoetischen Stammzellen.

Selbige Sammlung erfolgt durch das sogenannte Leukoaphereseverfahren. Hierbei wird, ähnlich wie bei der Dialyse, der Blutkreislauf der entsprechenden Person über externe Zellseparatoren umgeleitet, welche die benötigten Stammzellen aus dem peripheren Blut gewinnen. Um ein möglichst tumorfreies Produkt zu erhalten, bekommen die Patienten zuvor eine konventionelle Chemotherapie mit anschließender Gabe von Wachstumsfaktoren (G-SCF). Sollten während der Apherese nicht genügend Stammzellen gewonnen werden, ist nach einer Wartezeit von 2-4 Wochen und erneuter chemotherapeutischer Vorbehandlung eine weitere Sammlung möglich. Das zuvor gewonnene Transplantat wird in der Zwischenzeit bei -196°C kryokonserviert (Weißinger et al., 1999).

Da die eigenen Stammzellen trotz des oben dargestellten Vorgehens noch potentiell maligne Tumorzellen enthalten können, ist es möglich das Transplantat durch verschiedene Reinigungsverfahren (in vitro Purgung) vor der Reinfusion zu behandeln. Ziel dabei ist es, möglichst alle malignen Tumorzellen aus dem Transplantat zu entfernen (bzgl. der unterschiedlichen Purgungsverfahren siehe bspw. Schleuning et al., 2003).

Die Konditionierung ist je nach Indikation unterschiedlich. Im Rahmen der gängigsten Behandlungsverfahren erhalten die Patienten eine Hochdosistherapie mit Melphalan oder BEAM (BCNU, Etoposid, Ara-C & Melphalan). Teilweise kommt auch die Ganzkörperbestrahlung zum Einsatz. Typische Beschwerden sind dabei Übelkeit und Erbrechen.

Aufgrund der Gabe von eigenen Stammzellen ist nach der Transplantation nur mit den üblichen Problemen einer Chemotherapie/Bestrahlung (siehe Kapitel 2.3.3, S. 84 & 2.3.4, S. 85) zu rechnen. Daher und wegen des schnelleren Engraftments ist die Zeit bis zur Entlassung (bei komplikationsfreiem Verlauf) deutlich kürzer als bei der allo-HSCT (ca. 10-15 Tage). In der Regel sind zudem keine langfristigen Komplikationen nach auto-HSCT, mit Ausnahme des Rezidivs bzw. der Progression der Erkrankung, zu erwarten. Aus dieser Perspektive ist auch ein engmaschiges Monitoring nach Transplantation indiziert.

2.4 Erkrankungs- und therapiebedingte Nebenwirkungen

Im Folgenden soll nun auf erkrankungs- und therapiebedingte Komplikationen im Rahmen von malignen Tumorerkrankungen eingegangen werden. Auf Seiten der malignen Erkrankungen liegt der Schwerpunkt dabei auf den in Kapitel 2.2.2 (ab S. 45) dargestellten hämatologischen Neoplasien. Bezogen auf die therapiebedingten Nebenwirkungen stehen primär potentielle Komplikationen im Rahmen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation im Fokus. Bevor jedoch ab Kapitel 2.4.2 auf die akuten und langfristigen Nebenwirkungen in Folge der allo-HSCT eingegangen wird, soll zunächst die Situation der Patienten vor Tx beschrieben werden (Kapitel 2.4.1).

2.4.1 Patientensituation vor allogener Stammzelltransplantation

Mit Ausnahme von wenigen Entitäten besitzt die allo-HSCT nicht den Status einer Erstlinientherapie (siehe Kapitel 2.3.7.3, S. 92), sondern wird vielmehr als letzte kurative Therapieoption zur Behandlung einer refraktären oder rezidierten malignen Erkrankung angewandt. Demzufolge hat die überwiegende Zahl der Patienten mit Indikation zur allo-HSCT bereits umfangreiche Chemotherapieprotokolle durchlaufen. Hiervon ausgehend ist bei der Mehrheit aller Patienten vor allo-HSCT mit einem bereits initial dekompensierten psychophysischen Zustand zu rechnen.

Derzeit liegen verschiedene Studien vor, die den „Gesundheitsstatus“ von Patienten vor Transplantation untersuchen. Inhaltlich versuchen die Studien dabei primär den prognostischen Wert des Status für Verlauf und Outcome der Transplantation zu bestimmen. Diesbezüglich zeigt sich, dass auf körperlicher Ebene mehr als die Hälfte aller Patienten eine schlechtere Ausdauer-, sowie knapp 40% eine reduzierte Kraftleistungsfähigkeit im Vergleich zu Gesunden aufweisen. Zudem ist die respiratorische Kapazität bei mehr als 80% der HSCT Patienten reduziert (White et al., 2005). Dementsprechend können Wettergren et al. (2008) eine deutlich eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit vor HSCT feststellen. Ebenso berichten die Autoren von einer stark beeinträchtigten Rollen- und sozialen Funktionsfähigkeit, welches sich letztendlich auch in einer erniedrigten globalen Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation manifestiert. Diese Beobachtungen können von Larsen et al. (2003) bestätigt werden. Darüber hinaus berichten beide Forschergruppen übereinstimmend von einer symptomatisch verstärkten Ausprägung von Fatigue, Atemnot/Dyspnoe, Diarrhöen und Appetitlosigkeit. Zudem können Larsen et al. (2003) auch eine erhöhte Ängstlichkeit, Depressivität und Schmerzwahrnehmung bei ihren Patienten zeigen. Ausgeprägte Fatigue ist dabei die am meisten beschriebene Symptomatik (67% der Fälle) vor HSCT.

Die prognostische Bedeutung dieser Faktoren für Therapieerfolg oder Überleben nach HSCT ist dabei größtenteils unklar. Untersuchungen von Grulke et al. (2008) zeigen beispielsweise keinen Einfluss der Depressivität vor Transplantation auf das anschließende Überleben nach erfolgter Behandlung. Dagegen scheint der Ernährungszustand der Patienten vor HSCT ein prognostischer Faktor für die Länge des stationären Aufenthaltes nach erfolgter Transplantation zu sein (Horsley et al., 2005). Im Zusammenhang mit dem körperlichen Funktionsstatus als Prognosefaktor für die Transplantation, ist die aktuelle Publikation von Guilfoyle et al. (2009) hoch interessant. Die Autoren untersuchen dabei die Validität eines Prognoseinstruments für die Mortalität im Rahmen der allo-HSCT, den sogenannten „Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index“ (HCT-CI). Erstaunlich ist letztendlich das Ergebnis der Untersuchung. So stellen die Autoren fest, dass nicht

der HCT-CI, sondern nur der Karnofsky-Index (siehe Kapitel 6.2.3.3, S. 169) in der Lage ist das Überleben nach Transplantation vorherzusagen.

Im Kontext des vorliegenden empirischen Ansatzes, stellt insbesondere der körperlich dekompenzierte Status der Patienten vor allogener HSCT einen wichtigen Grund für die Ausdehnung des Interventionszeitraumes auf die Phase vor Transplantation dar.

2.4.2 Somatische Komplikationen

2.4.2.1 Transplantatabstoßung

In der Regel kommt es im Rahmen der Transplantation von peripheren Blutstammzellen nach ca. 12 bis 16 Tagen (bei einer KMT ist die Zeit ein wenig länger, siehe Kapitel 2.3.7.3, ab S. 92) zum Anwachsen (Engraftment) der Stammzellen. Dies äußert sich durch einen stabilen Wert der Neutrophilen über $1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahlen über $50.000/\mu l$. Wird eine Neutrophilenzahl von $0,5 \times 10^9/l$ bis zum Tag 21 (bis 42 bei KMT) nicht erreicht und liegt ein hypozelluläres Knochenmark vor, spricht man von einem primären Transplantatversagen. Ein sekundäres Versagen liegt dann vor, wenn nach vorherigem Engraftment an mindestens drei konsekutiven Tagen eine Neutrophilenzahl unter $0,5 \times 10^9/l$ vorliegt. Selbiges tritt meistens nach schweren Infektionen und/oder schwerer GvHD auf.

Grundsätzlich kommt ein sogenannte Graft failure jedoch nur sehr selten vor (in deutlich weniger als 5% der Fälle) und ist vor allem vom Transplantat (bspw. HLA-inkompatibler Spender, geringe Zahl an $CD34^+$ -Zellen) abhängig. Darüber hinaus stellen das Vorliegen einer therapierefraktären Erkrankung, sowie die Diagnose aplastische Anämie weitere Risikofaktoren dar.

Das primäre Versagen kann nur durch eine erneute Transplantation mit Konditionierung behoben werden, wohingegen bei beginnendem sekundärem Graft failure und komplettem Spenderchimärismus eine weitere Infusion von Stammzellen das sekundäre Versagen verhindern kann. Liegt jedoch ein deutlich inkompletter Chimärismus bei sekundärem Versagen vor, besteht die einzige Möglichkeit der Behandlung in einer erneuten Konditionierung mit Stammzellgabe (sollte in der Regel mit einem neuen Spender versucht werden) (Kröger et al., 2008).

2.4.2.2 Graft versus Host Disease (GvHD)

Bei der GvHD handelt es sich um eine zellvermittelte (primär T-Zellen) Immunantwort des Transplantats gegen den Wirt bzw. Empfänger. Sie stellt die häufigste Komplikation nach allo-HSCT dar und ist somit der limitierende Faktor. Die wichtigsten Zielorgane der GvHD sind neben Hämatopoese und Immunsystem, Haut, Darm und Leber. Zunehmend wird jedoch auch die Lunge als potentielles Zielorgan gesehen.

Traditionell wurde die GvHD in eine akute und eine chronische Form unterteilt. Dabei galt die GvHD bei einem Auftreten vor dem Tag +100 als definitionsgemäß akut und danach als chronisch. Diese exakte zeitliche Abgrenzung wird heutzutage jedoch nicht mehr vorgenommen, da sich speziell nach PBSCT die cGvHD schon ab dem Tag +50 manifestieren kann (Kröger et al., 2008).

Die Inzidenz der GvHD ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig (siehe Kapitel 2.3.7.3, S. 92). Wichtigster Faktor ist die optimale Übereinstimmung der relevanten HLA-Merkmale von Spender und Empfänger. Studien, die in Anhängigkeit vom Spendertypus (fremd vs. verwandt) das Auftreten einer GvHD untersuchten, zeigten zudem eine geringe-

re akute GvHD Rate bei einem identischen Familienspender (40%) als bei einem voll kompatiblen Fremdspender (Ottinger et al., 2003).

Klinisch manifestiert sich die GvHD häufig auf lokal begrenzten und lichtexponierten Arealen der Haut. Innerhalb von wenigen Tagen erfolgt dann eine großflächige Ausbreitung, die meist mit Fieber und einem zunehmenden Krankheitsgefühl sowie Diarrhöen einhergeht. Die Ausprägung der Symptomatik nach Organbetroffenheit wird anhand der GvHD Stadieneinteilung von Glucksberg et al. (1974) vorgenommen (siehe **Tab. 16**).

Tab. 16 Organspezifische Stadieneinteilung der GvHD (nach Glucksberg et al., 1974)

Stadium	Haut	Darm	Leber
0	Kein Exanthem	Diarrhöen < 0,5 l	Bilirubin < 2 mg/dl
1	Exanthem bis 25% der Körperoberfläche	Diarrhöen 0,5-1,0 l	Bilirubin 2-3 mg/dl
2	Exanthem 25-50%	Diarrhöen 1,0-1,5 l	Bilirubin 3-6 mg/dl
3	Generalisiertes Exanthem	Diarrhöen > 1,5 l	Bilirubin 6-15 mg/dl
4	Hautablösung und Blasenbildung	Zusätzlich Koliken, Ileus und Blutungen	Bilirubin > 15 mg/dl

Daneben kann zudem noch ein Gesamtgrad der GvHD (von I= leicht bis IV= lebensbedrohlich) nach Glucksberg bestimmt werden. Die Gradeinteilung geschieht dabei wie folgt:

- Grad I: GvHD der Haut im Stadium 1-2
- Grad II: Grad I und/oder Stadium 1 GvHD der Leber und/oder Darm
- Grad III: GVHD Stadium 2-3 der Leber oder Darm plus Haut Stadium 2-3
- Grad IV: GvHD Stadium 2-4 in allen Lokalisationen gleichzeitig

Auch wenn die Gradeinteilung ein hilfreiches Mittel für den klinischen Alltag darstellt, ist die tatsächliche Diagnose der GvHD zum Teil problematisch, da sie sich häufig nicht eindeutig von akuten toxischen Veränderungen oder virusbedingten Erkrankungen unterscheidet. Daher ist (soweit möglich) eine histologisch fundierte Diagnose auf Grundlage eines Biopsates anzustreben (Kröger et al., 2008).

Ist die GvHD über mehrere Tage persistent oder sogar weiterhin progredient, stellt dies in der Regel eine Indikation zur therapeutischen Behandlung dar. Das Prinzip der Behandlung beruht dabei auf der Immunsuppression und somit auf der Reduktion der GvHD-Symptomatik.

Prinzipiell stehen diesbezüglich zwei unterschiedliche Herangehensweisen zur Verfügung. Die erste Möglichkeit besteht darin, die vorhandene Basisimmunsuppression zu verstärken. Eine zweite Möglichkeit, und dies stellt die eigentliche Primärtherapie der GvHD dar, ist die Behandlung mit dem Glukokortikoid Prednisolon. Prednisolon induziert auf direktem Wege die Apoptose der T-Zellen und hat eine stark antiinflammatorische Wirkung. Eine Nebenwirkung der Behandlung kann unter anderem der Verlust an Knochenmasse, aber auch eine steroidinduzierte Myopathie sein. Spricht der Patienten dabei nicht auf die Steroidbehandlung an, ist mit einer massiv erhöhten therapiebedingten Mortalität von 60-80% zu rechnen. Dabei sterben die wenigsten Patienten an der GvHD (ca. 10-20%) selbst, sondern primär aufgrund der Immundefizienz und der damit verbundenen Gefahr an schweren Pilz- oder Virusinfektionen zu erkranken (Kröger et al., 2008). Nichtsdestotrotz existieren

weitere Medikamente, die bei Nichtansprechen der Kortikoidtherapie eingesetzt werden können. Zu nennen wären hier die Antikörpertherapie oder auch die extrakorporale Photopherese (ECP). Eine Übersicht zu neuen Zweitlinientherapieansätzen gibt Svenilson (2005). Als weitere Behandlungsmöglichkeit wird zudem der Einsatz von regulatorischen T-Zellen erachtet, welche eine immunsuppressive Funktion haben (siehe Kapitel 2.1.2.2, ab S. 22).

Tritt die GvHD nicht unmittelbar in der akuten Phase der HSCT auf, spricht man von einer chronischen GvHD (siehe Lee et al. 2003b). Sie manifestiert sich zu Beginn meist weniger intensiv, geht dafür aber langfristig mit entzündlichen Prozessen im Bereich des Darmtraktes oder auch anderen inneren Organen (bspw. Lunge) einher. Die chronische GvHD (cGvHD) kann dabei in eine limitierte (lokalisierte Schleim-/Haut- und ggf. Leberbeteiligung) und eine extensive Form (ausgedehnter Befall der Haut und vermehrte Betroffenheit der inneren Organe) unterschieden werden. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGvHD gilt das Auftreten der akuten GvHD (siehe oben), das Alter des Patienten (höheres Risiko bei Älteren) und, wenn auch aktuell immer noch diskutiert, der Einsatz von peripheren Stammzellen (Kröger et al., 2008). Die Behandlung der cGvHD erfolgt vergleichbar dem der akuten Variante. Der aktuelle Behandlungskonsensus der National Institutes of Health (NIH), sowie supportive Therapievorgaben finden sich bei Couriel et al. (2006).

2.4.2.3 Infektionen

Aufgrund der teilweise langsam voranschreitenden Immunrekonstitution und ggf. auftretender Komplikationen im Verlauf der Behandlung (bspw. GvHD), sind Patienten nach allo-HSCT besonders Anfällig für infektiöse Erkrankungen. Diese können sowohl bakterieller, viraler, parasitärer als auch mykotischer Natur sein, und je nach Verlauf sowie Konstitution des Patienten letal enden.

Neben der eingeschränkten zellulären Immunkapazität spielt auch die therapieassoziierte Mukositis eine wesentliche Rolle im Kontext der erhöhten Infektanfälligkeit nach allo-HSCT. Da die Mukosa im Hals-Nasen-Rachenbereich als auch im Gastrointestinaltrakt die erste Barriere für potentielle Erreger darstellt (siehe Kapitel 2.1.2.1, S. 18), ermöglicht die Schädigung bzw. Zerstörung selbiger (durch Konditionierung) den Übertritt von potentiell gefährlichen Erregern in die Blutbahn.

In der frühen Phase nach Transplantation ist aufgrund der vorherrschenden Neutropenie das Risiko für eine bakterielle Infektion am größten. Sie äußern sich meist in Form von Fieber ($> 38^\circ$) unbekannter Ursache (auch neutropenisches Fieber genannt) und können als Sepsis letal verlaufen. Bakterielle Lokalinfectionen treten gerne an der Eintrittsstelle oder am zentral-venösen Katheter (oder auch Hickman-Katheter) an sich, sowie im Bereich der Harnwege auf.

Die Behandlung einer bakteriellen Infektion erfolgt durch eine unverzügliche Breitbandantibiotikagabe. Begeleitend können zudem zahlreiche Zusatzuntersuchungen zur genaueren Diagnostik der Infektion erfolgen (siehe Kröger et al., 2008; S.106).

Bei längeren Neutropeniephasen (über 10 Tage) gewinnen Pilzinfektionen vermehrt an Bedeutung (Einsele et al., 2001). Weiter Risikofaktoren sind zudem eine Mykose in der Behandlungsgeschichte des Patienten, intensive Konditionierung, schwere Mukositis, GvHD sowie hohes Patientenalter.

Pilzinfektionen treten zunächst meist lokal auf, können dann jedoch in nahezu alle Organe streuen. Erstes Anzeichen für einen Befall ist meist ein Antibiotika-refraktäres Fieber. Die

Behandlung eines Pilzbefalls ist langwierig und stellt im Rahmen der allo-HSCT eine besondere Herausforderung dar, weil das Standardmedikament zur systemischen Antimykose (Amphotericin B-Desoxycholat) eine stark nephrotoxische Wirkung hat. Der Einsatz sollte daher aus Sicht der notwendigen Gabe von anderen nephrotoxischen Medikamenten (bzw. CSA zur Immunsuppression) gründlich abgewogen werden. Neuere Antimykotika kommen dagegen ohne oder mit deutlich geringerer Nephrotoxizität aus, so dass sie in der Behandlung von Pilzinfektionen nach allo-HSCT bevorzugt eingesetzt werden sollten. Eine fortgeschrittene Pilzinfektion hat meist eine ungünstige Prognose und endet häufig in einer Sepsis mit letalem Ausgang (Kröger et al., 2008).

Die vorherrschende virusbedingte Infektion nach allo-HSCT, meist zwischen Tag +30 und +100, stellt der Ausbruch des Cytomegalie-Virus (CMV) dar. Hierbei handelt es sich in der Regel um einen Ausbruch einer bereits bestehenden latenten Infektion (Inzidenz variiert zwischen 30% und 90% je nach hygienischen Lebensbedingungen [Piper, 2007]), so dass von einer CMV-Reaktivierung gesprochen wird. Da es sich bei der Reaktivierung um eine durchaus ernste Komplikation mit potentiell letalen Folgen handelt (mehr 60% aller Patienten mit CMV-induzierter Pneumonitis versterben innerhalb von 3 Monaten [Einsele et al., 2001]), ist die Bestimmung des CMV Status von Spender und Empfänger vor Transplantation wichtig (siehe Kapitel 2.3.7.3, ab S. 92). Das Risiko einer CMV-Reaktivierung kann bei ungünstiger Konstellation 60% überschreiten (Kröger et al., 2001). Die ungünstigste Konstellation ist diesbezüglich ein CMV-pos. Empfänger und ein CMV-neg. Spender. Günstigste Konstellation ist ein CMV-neg. Status auf beiden Seiten.

Die CMV-Erkrankung nach allo-HSCT manifestiert sich vor allem als Pneumonitis, Gastroenteritis oder Hepatitis, wobei die Hepatitis eher selten und die Pneumonitis die prognostisch ungünstigste ist (siehe oben). Bei Ausbruch der Erkrankung wird standardmäßig mit Ganciclovir behandelt, dessen Hauptnebenwirkung die Myelosuppression ist.

Eine weitere virusbedingte Komplikation nach allo-HSCT ist die Reaktivierung einer bestehenden Herpes-Simplex-Infektion. Selbige kann zu einer Verschlimmerung der Mukositis führen, stellt jedoch aufgrund heutzutage konsequent durchgeführter Aciclovir-Prophylaxe keine schwerwiegende Problematik mehr dar (Einsele et al., 2001).

Selten (Inzidenz: 0,6 bis 1,6%) ist zudem die sogenannte post-transplantation lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), welche mit dem Epstein-Barr-Virus assoziiert ist (Kröger et al., 2008).

Darüber hinaus haben vor allem respiratorische Virusinfektionen (Influenzaviren, etc.) einen gewichtigen Einfluss auf den Verlauf nach Transplantation, sodass konsequente Schutzmaßnahmen, wie beispielsweise das Tragen eines Mundschutzes (zumindest bei Kontakt mit anderen Personen), bis zur kompletten immunologischen Rekonstitution empfohlen werden.

Letztendlich stellen noch parasitäre Infektionen eine letale Gefahr für Patienten nach allo-HSCT dar. Sie sind jedoch aufgrund immer besserer Prophylaxemöglichkeiten eher selten geworden. Die typischen Vertreter sind die interstitielle Pneumozystis (sehr hohe Letalität) und die Toxoplasmose, welche sich häufig durch neurologische Störungen äußert (Kröger et al., 2008).

Eine Übersicht der potentiellen Infektionen in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand nach allogener HSCT gibt **Abb. 39**.

Phasen der KMT	Phase 1: Prä-Engraftment-Phase bis Tag +30	Phase 2: Post-Engraftment-Phase bis Tag +30 bis +100	Phase 3: Späte Post-Engraftment-Phase >100 Tage
Immun-defekt	Neutropenie, Mukositis, Toxizität der Konditionierungstherapie, akute GvHD, zentral-venöser Katheter	Kompromitierte zelluläre und humorale Immunität, akute und chronische GvHD, ggf. zentral-venöser Katheter	Kompromitierte zelluläre und humorale Immunität, akute und chronische GvHD
Allogene KMT	Respiratorische und enteritische Viren		
	Herpes-simplex-Virus	Cytomegalie-Virus	Varizella zoster-Virus
	Gramnegative Bakterien		
	Staphylococcus epidermidis bzw. Koagulase-negative Staphylokokken		
	Enterokokken		Bekapselte Bakterien
	Candida-Species		
	Aspergillus-Species (ca. ab Tag 10 der Neutropenie, nach Tag +100 bei chronischer GvHD)		
			Pneumocystis carinii Toxoplasma gondii

Abb. 39 Übersicht potentieller Infektionen nach allo-HSCT (nach Kröger et al., 2008; S. 105)

2.4.2.4 Rezidiv

Neben den bislang vorgestellten Komplikationen, stellt das Rezidiv der Grunderkrankung nach allo-HSCT weiterhin die Hauptursache für ein Therapieversagen dar. Nichtsdestotrotz existieren Möglichkeiten zur erfolgreichen Behandlung eines Rezidivs in dieser Situation. Der zentrale Ansatz ist dabei die nachträgliche Transfusion von Spenderlymphozyten, die sogenannte Donor Lymphocyte Infusion (DLI). Selbiger Ansatz beruhte initial auf der Beobachtung, dass ein Ausbleiben einer GvHD mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivs verbunden war (siehe bspw. Weiden et al., 1981), was wiederum einen immunologisch-antileukämischen Effekt durch das Transplantat vermuten lässt (GvL-Effekt, siehe Exkurs nächste Seite), welcher Anfang der 90er Jahre belegt werden konnte (Horowitz et al., 1990; Marmont, 1993).

Die DLI kann heute bei zahlreichen hämatologischen Neoplasien mit vielversprechendem Erfolg zur Rezidivbehandlung eingesetzt werden (Übersicht: Kröger et al., 2008; S. 123ff), allerdings sind auch mit der DLI gewisse Komplikationen verbunden.

Erwartungsgemäß eine der Hauptkomplikationen nach DLI, ist das Auftreten einer akuten GvHD. Die Wahrscheinlichkeit dafür liegt zwischen 55-61% und ist abhängig von der Menge der übertragenen T-Zellen. Im Vergleich zu akuten GvHD nach allo-HSCT ist die aGvHD nach DLI deutlich besser zu behandeln und führt nur in weniger als 10% der Fälle zum Tode (Luznik et al., 2002).

Exkurs: Graft-versus-Leukämie Effekt (GvL)

Der Graft-versus-Leukämie (GvL) oder auch Graft-versus-Tumor (GvT) Effekt, beruht auf Beobachtungen und retrospektiven Analysen, die zeigen konnten, dass Patienten, welche nach allo-HSCT eine GvHD entwickeln, weniger häufig rezidivierten. Diese Beobachtungen legten die Vermutung nahe, dass mit der GvHD auch ein immunologischer Effekt des Transplantats gegen restliche, im Körper verbliebene, Leukämie- oder Tumorzellen einhergeht. Seit Anfang/Mitte der 90er Jahre gilt der GvL-Effekt als endgültig nachgewiesen. Besonders ausgeprägt scheint der Effekt bei der CML zu sein, aber auch für viele andere hämatologische Neoplasien konnte ein entsprechender Effekt nachgewiesen werden.

Die dem GvL-Effekt zu Grunde liegenden Mechanismen sind dabei bis heute nur unzureichend geklärt. Klar ist, dass es sich prinzipiell um eine zellvermittelte Immunreaktion durch Effektorzellen handelt. An der Reaktion beteiligt sind sowohl zytotoxische T-Zellen (CD8) als auch T-Helferzellen (CD4). Weitere wohl beteiligte Zellen sind die NK-Zellen.

Das Wissen um den GvL-Effekt hat und hatte für die allo-HSCT weitreichende Konsequenzen. Auf ihm beruhen zwei heutzutage gängige Behandlungsformen.

Zum einen, die Rezidivbehandlung nach allo-HSCT durch die nachträgliche Gabe von Spleenlymphozyten (DLI, siehe dieser Abschnitt). Zum anderen, die dosisreduzierte allo-HSCT (siehe Kapitel 2.3.7.3, S. 96), welche in der Annahme durchgeführt wird, dass sich trotz reduzierter Konditionierung durch den GvL-Effekt komplette Remissionen erreichen lassen.

2.4.2.5 Körperliche Leistungsfähigkeit

Wie bereits in Kapitel 2.4.1 dargestellt, ist die körperliche Leistungsfähigkeit von allo-HSCT Patienten bereits im Vorfeld der Transplantation eingeschränkt, so dass die Patienten zumeist schon dekonditioniert in den Behandlungsprozess gehen. Während des stationären Aufenthaltes zur Transplantation nimmt dann die körperliche Fitness noch einmal ab. Dies wird unter anderem bedingt durch therapiebedingte Nebenwirkungen von Medikamenten (siehe dieses Kapitel), als auch durch die eingeschränkte Möglichkeit der körperlichen Aktivität. So sind die Patienten für ca. 4 Wochen (ggf. auch länger) an ihr Isolationszimmer gebunden, welches sie in dieser Zeit nicht verlassen dürfen. Damit verbunden ist meist auch eine längere Bettlägerigkeit und somit ein erhöhtes Maß an körperlicher Inaktivität.

Wissenschaftlich bestätigt wird die zunehmende physische Dekonditionierung durch verschiedene Interventionsstudien zu systematischem körperlichem Training (Baumann et al., 2005; Dimeo et al., 1997a; Mello et al., 2003), welche ein Absinken der körperlichen Leistungsfähigkeit bei den Kontrollgruppen- und teilweise auch den Experimentalgruppenpatienten im Verlauf des stationären Aufenthaltes zur HSCT zeigen.

Kovalszki et al. (2008) präsentieren in Ihrer Studie zudem Daten von allogenen transplantierten Patienten im Median 647 Tage nach HSCT. Die Daten zeigen, dass 73% der untersuchten Patienten eine reduzierte Kraftleistungsfähigkeit und 70% eine reduzierte Ausdauerleistungsfähigkeit, verglichen mit Normalwerten von Gesunden, haben. Auch die ventilatorische Kapazität war bei fast 90% der Studienteilnehmer reduziert. Für einen kleinen Teil der untersuchten Stichprobe, berichten die Patienten zudem von prä- und post-HSCT Vergleichen. Hier zeigen die Ergebnisse einen ca. 20%igen Abfall der angesprochenen Leistungsparameter, was die Beobachtungen in den Interventionsstudien stützt.

Langfristige Untersuchungen (10 Jahre nach HSCT) berichten zudem von persistierenden muskulären Problemen (Syrjala et al., 2005), die wiederum eine tendenziell reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit vermuten lassen.

2.4.2.6 Weitere somatische Komplikationen

Darüber hinaus leiden die Patienten während der Transplantation noch unter zahlreichen weiteren somatischen Komplikationen, welche häufig medikamenteninduziert, aber auch durch eine akute oder chronische GvHD bedingt sein können. Zu nennen wären an dieser Stelle insbesondere (Bartsch et al., 2000; Hacker et al., 2003):

- Pulmonale Störungen
- Übelkeit und Erbrechen (*primär akut*)
- Appetitlosigkeit und Geschmacksstörungen (*primär akut*)
- Gewichtsverlust (*primär akut*)
- Schlafstörungen
- Anämie
- Sekundäre Malignome (*Langezeitkomplikation*)
- Konjunktivitis (Bindehautentzündung) und Katarakte (Grauer Star)

Die Probleme müssen dabei nicht immer nur akuter oder subakuter Natur sein, sondern können sich durchaus auch erst längere Zeit nach HSCT entwickeln (bspw. Grauer Star; Syrjala et al., 2005).

Eine noch junge Publikation von Tichelli et al. (2008) weist zudem auf die bislang eher weniger beachteten Spätkomplikationen durch kardiovaskuläre Problematiken hin. Ursächlich sind dabei unter anderem die Kardiotoxizität von Chemotherapeutika und Bestrahlungen im Brustbereich, sowie GvHD und andere Risikofaktoren (Lebensstilfaktoren, Alter bei HSCT, Geschlecht, etc.).

Ebenfalls jüngst veröffentlicht ist die Beobachtung, dass überlebende allo-HSCT Patienten ein mehr als 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen haben (Majhail et al., 2009). Damit einhergehend sind zudem signifikante Unterschiede bzgl. des Blutdruckes und dem Vorliegen einer Hypertriglyceridämie.

Letztendlich muss zusammengefasst werden, dass Patienten nach erfolgreicher allo-HSCT einem deutlich erhöhten Risiko unterliegen, somatische Komplikationen der verschiedensten Art unter Beteiligung nahezu aller Organe zu entwickeln. Die Hauptursache ist dabei die Entwicklung einer GvHD. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei einer Vielzahl der Komplikationen um Erkrankungen, die sich potentiell durch Lebensstilfaktoren, und somit auch durch entsprechende Interventionen, positiv beeinflussen lassen.

2.4.3 Psychosomatische Komplikationen

2.4.3.1 Fatigue

Fatigue beschreibt „...ein Gefühl von außergewöhnlicher körperlicher, psychischer und geistiger Erschöpfung...“ (Weis, 2008), welches nicht im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen intensiven körperlichen oder geistigen Beanspruchung steht und mit körperlichen Einschränkungen (reduzierte Leistungsfähigkeit, etc.) einhergeht. Charakteristisch ist zudem, dass im Vergleich zur normalen Erschöpfung, der Zustand durch Erholung oder Schlaf nicht verbessert werden kann. Chronische Erschöpfungszustände (Fatigue) finden sich bei gesunden wie auch bei erkrankten Personen (Campling et al., 2000). Eine besondere, und die im Zusammenhang dieser Arbeit relevante Form von Fatigue, stellt die sogenannte tumorbedingte oder Cancer-related Fatigue (CRF) dar.

CRF manifestiert sich als multidimensionale subjektive Erfahrung bei 70 bis 100% aller Krebserkrankten (Mock, 2001). Im Bereich der HSCT ist Fatigue das meistgenannte Symptom während/nach erfolgreicher Behandlung (Jarden et al., 2009b; Larsen et al., 2004; Neitzert et al., 1998). Sie hat tiefgreifende Auswirkungen auf Physiologie, Emotionalität und soziale Integration der Betroffenen und persistiert häufig über Monate bis Jahre nach Beendigung der akuten Behandlungsphasen (Ahlberg et al., 2003). Des Weiteren hat CRF häufig zerstörerische Auswirkungen auf das Leben der Patienten, indem die täglichen Aktivitäten eingeschränkt (Curt et al., 2000), die sozialen Kontakte minimiert und die berufliche Integration behindert wird (Fletcher et al., 2002). Zudem zeigen sich stark negative Effekte in Bezug auf die Compliance bei der notwendigen medikamentösen Behandlung (Morrow et al., 2002).

Trotz der hohen Prävalenz und den teilweise beträchtlichen Auswirkungen, fehlen bis heute genauere Erkenntnisse über Ätiologie und Verlauf der CRF (Fletcher et al., 2002), was eine Entwicklung effektiver und zielgerichteter Behandlungsmaßnahmen erschwert (Dimeo, 2002). In der wissenschaftlichen Literatur werden verschiedene Parameter mit der Ätiologie von CRF in Verbindung gebracht. So werden unter anderem der Tumor selbst, die Krebsbehandlung an sich, Veränderungen im Blutbild (Anämie, etc.), hormonelle Ungleichgewichte, Stoffwechselstörungen, das Immunsystem (Zytokine), Schlafprobleme, psychologische Faktoren (Angst und Depressionen) und ein reduzierter funktionaler/körperlicher Status als mögliche Ursachen genannt (Lucia et al., 2003; Wagner et al., 2004; Mustian et al., 2007). Zudem postulieren Ryan et al. (2007) individuelle Unterschiede in Abhängigkeit von Krankheitsphase und Behandlungsform.

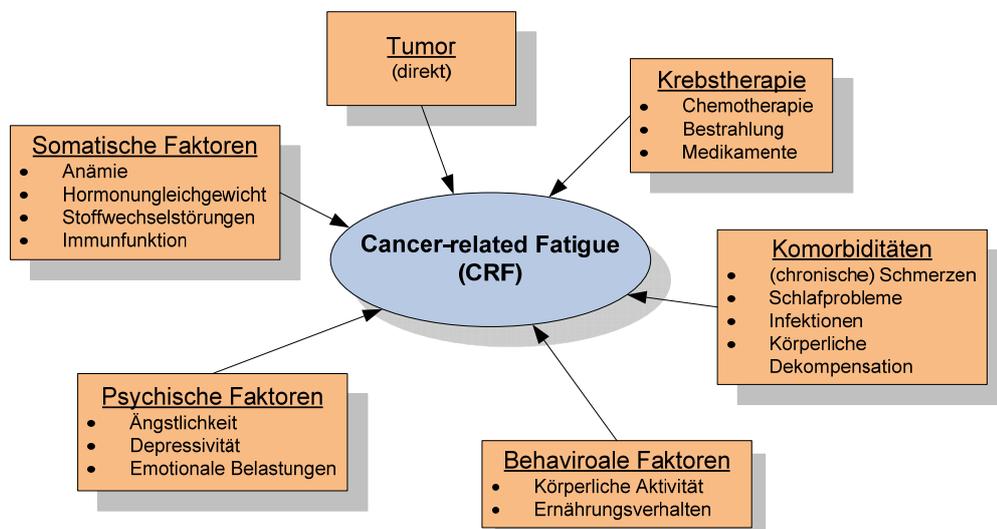


Abb. 40 Vermutete multidimensionale Einflussfaktoren der Cancer-related Fatigue Symptomatik

Abb. 40 (siehe oben) zeigt diesbezüglich eine Zusammenfassung aller in der derzeitigen Literatur diskutierten Einflussfaktoren für Fatigue. Es gilt jedoch zu beachten, dass die dargestellten Faktoren nicht nur auf direktem Wege, sondern auch indirekt, durch eine unmittelbare Beeinflussung anderer Faktoren, Einfluss auf das CRF-Syndrom nehmen können. Als Beispiel sei die körperliche Dekompensation genannt, welche durch einen katabolen Muskelstoffwechsel verursacht werden kann. Selbiger Stoffwechsel kann dabei durch das körperliche Aktivitätsverhalten (behavioraler Faktor) aber auch durch bestimmte Chemotherapeutika und Immunsuppressiva (Krebstherapie) beeinflusst werden (Ryan et al.,

2007). Darüber hinaus sind noch zahlreiche weitere Interaktionen und indirekte Beeinflussungswege von/über verschiedene Faktoren denkbar.

Das Fatigue-Syndrom hat insbesondere bei länger anhaltender Persistenz nach erfolgter Behandlung umfassende Konsequenzen. So fällt es den Patienten schwer am gesellschaftlichen Leben teilzuhaben, welches wiederum individuelle aber auch nicht unerhebliche sozioökonomische Auswirkungen zur Folge hat (McCrone et al., 2003). 75 % aller befragten Patienten gaben in einer Studie von Curt et al. (2000) an, dass sie aufgrund von chronischer Fatigue ihren Beschäftigungsstatus geändert haben. Diesbezüglich sehen 81% ein Fehlen von Energie und 78% die Zunahme des eigenen Schlafbedürfnisses als ursächlich an. Problematisch sind laut Autoren auch die Aufrechterhaltung der sozialen Aktivität und die normale tägliche Routine, wie etwa Einkaufen oder den Haushalt führen.

CRF hat somit eine starke Auswirkung auf die betroffenen Patienten an sich und beeinträchtigt teilweise massiv die subjektiv erlebte Lebensqualität. Da dies in vielen Fällen jedoch nicht beachtet wird, besteht die Gefahr, dass es bei persistent andauernder Fatigue zu weiteren weitreichenden negativen Folgen wie Verlust von Kontrolle, Einsamkeit und sozialer Isolation kommt (Flechner et al., 2003). Darüber hinaus kann die Fatigue Symptomatik andere Nebeneffekte einer Krebstherapie, wie z. B. Schmerzen und Übelkeit verstärken (Lucia et al., 2003).

Im Jahr 2005 hat das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinien zur Behandlung von CRF veröffentlicht. Mittlerweile liegt auch eine Aktualisierung für das Jahr 2008 vor. Die Leitlinien benennen sieben wesentliche Faktoren (Schmerzen, emotionale Belastungen, Schlafprobleme, Anämie, Ernährungsverhalten, körperliche Aktivität und Komorbiditäten), welche im Rahmen einer CRF Therapie behandelt werden sollten. Diesbezüglich wird empfohlen von Beratung/Aufklärung über medikamentöse, bis hin zu nichtmedikamentösen Therapieformen, alle Möglichkeiten zur Behandlung der CRF Symptomatik zu nutzen. Die Bedeutung der nichtmedikamentösen Interventionsansätze wird aktuell in mehreren Reviews zusammengefasst (Mustian et al., 2007; Kangas et al., 2008), wobei die Autoren insbesondere psychosoziale Interventionsansätze und körperliches Training als wirkungsvoll beschreiben. Dies geht einher mit den Leitlinien des NCCN, welche eine Steigerung der körperlichen Aktivität in allen Phasen der Krebstherapie empfehlen (NCCN, 2008).

Die therapeutische Wirksamkeit von körperlichem Training in Bezug auf Fatigue wird von vielen Autoren beschrieben (Dimeo et al., 2001 & 2002; Lucia et al., 2003; Mock et al., 2005; Mustian et al., 2007), wobei die Effekte nicht nur auf physiologischer, sondern auch auf psychosozialer Ebene zu finden sind. Die aktuellste Zusammenstellung des momentanen Wissens rund um körperliche Aktivität und CRF, liefert derzeit eine von der Cochrane Collaboration durchgeführte Metaanalyse, basierend auf 28 kontrolliert randomisierten Studien (Cramp et al., 2008). Sie zeigt die statistisch signifikante Wirksamkeit von (Kraft-) Ausdauer-Training auf die Reduktion von CRF, Depressivität und Ängstlichkeit sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Allerdings basiert diese Metaanalyse primär auf Studien an Mammakarzinompatienten, so wurde auch dezidiert für diese Population die Wirksamkeit bestätigt.

Auf pharmakologischer Seite existieren zahlreiche Medikamente, die für eine Behandlung der CRF in Frage kämen. Allen Ansätzen gemein ist die zielgerichtete Therapie von fatigueassoziierten Faktoren. Dabei richten sich die heutzutage eingesetzten Medikamente primär gegen eine vorliegende Anämie oder den antriebslosen bzw. depressiven Zustand (und der vermutete physiologische Ursache einer Serotoninregulation) der Patienten.

Die eingesetzten Präparate reichen von Erythropoetin über Darbepoetin⁷ (Behandlung der Anämie) bis hin zu Methylphenidaten (Psychostimulantien) und Paroxentinen (Antidepressiva). In zwei kürzlich veröffentlichten Reviews zur Zusammenfassung der Wirksamkeit von medikamentösen Behandlungsstrategien bei CRF, konnten für alle oben genannten Präparate (Ausnahme: Paroxentine) signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo gezeigt werden, jedoch sind die erzielten Effekte recht klein (Minton et al., 2008a & 2008b). Zudem beruhen die Resultate bezüglich der Methylphenidate auf nur zwei ausgewerteten Studien.

Verglichen mit den Resultaten eines körperlichen Trainings, ist die medikamentöse Therapie des CRF-Syndroms also nicht überlegen. Darüber hinaus müssen aktuelle Übersichtsarbeiten berücksichtigt werden, die eine signifikant erhöhte Mortalität bei Krebspatienten im Zusammenhang mit der Gabe von erythropoesestimulierenden (Erythropoetin/Darbepoetin) Substanzen nachweisen können (Bohlius et al., 2009).

2.4.4 Psychische Beeinträchtigungen

2.4.4.1 Ängstlichkeit und Depressivität

Die psychoonkologische Forschung berichtet im Rahmen der HSCT in Bezug auf Ängstlichkeit und Depressivität, je nach Publikation, von recht unterschiedlichen Ergebnissen. Erfasst werden die beiden Symptome dabei überwiegend durch die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), die auch im Rahmen der eigenen Untersuchung Anwendung findet (siehe Kapitel 6.2.1, S. 165).

Heterogen sind die Resultate vor allem für die Depressivität und HSCT. So berichten Zittoun et al. (1999) in ihrer Studie mit 179 Teilnehmern zu Beginn der Transplantation von weniger Patienten mit depressiver Symptomatik (27%) als gegen Mitte und Ende der Behandlung (ca. 35%), während Molassiotis et al. (1996) ein gleichbleibendes Niveau mit leichtem Abfall gegen Ende zeigen können. Aktuellere Ergebnisse von Hjermstad et al. (2004) und Larsen et al. (2004) bestätigen tendenziell diese Resultate, wobei Larsen et al. (2004) bei ca. der Hälfte aller HSCT Patienten initial eine depressive Symptomatik vorfinden. Dagegen steht wiederum der Bericht aus erster Forschergruppe, die darauf hinweisen, dass sie keine signifikanten Unterschiede zwischen der Depressivität bei HSCT-Patienten und der Normalbevölkerung (Normstichprobe) finden konnten (Hjermstad et al., 2004). Prietro et al. (2005) unterstützen wiederum die gefundenen Daten von Zittoun et al. (1999) und berichten vom Tag der Transplantation an von einem steigenden Niveau der Depressivität. Eigene, bislang unveröffentlichte Untersuchungen an 35 HSCT-Patienten zeigen keine Veränderung in Depressivitätswerten des BDI während des stationären Aufenthaltes zur Transplantation. Dabei waren $\frac{3}{4}$ der Patienten unauffällig und das restliche Viertel mild bis mäßig depressiv. Klinisch auffällig war nur ein Studienteilnehmer. Unmittelbar nach stationärer Entlassung stiegen die Depressionswerte leicht an (6-8 Wochen nach Entlassung), um dann jedoch 6 Monate später auf nahezu gesunde Referenzwerte abzufallen. Die eigenen Beobachtungen stützen damit die von Hjermstad et al. (2004) publizierten Daten.

Weniger uneinheitlich sind dagegen die berichteten Befunde zur Ängstlichkeit bei HSCT. Sie zeigen zum Zeitpunkt unmittelbar vor Transplantation (stationäre Aufnahme) das höchste Ausmaß an Ängstlichkeit, welches mit dem Tag der Transplantation wieder deut-

⁷ Gentechnisch verändertes/optimiertes Erythropoetin

lich absinkt (Hjermstad et al. 2004; Larsen et al. 2004; Molassiotis et al., 1996; Prietro et al., 2005; Zittoun et al., 1999). Die erhöhten Ängstlichkeitswerte lassen sich damit eindeutig der bevorstehenden Transplantation zuordnen. Nach Larsen et al. (2004) leiden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur Transplantation ca. die Hälfte aller Patienten unter Angstzuständen. Unterschiedlich sind die Ergebnisse dann bezüglich des weiteren Verlaufs. Während die größte Anzahl der Autoren von einem gleichbleibend niedrigeren Niveau der Ängstlichkeit berichtet, können Molassiotis et al. (1996) ein Ansteigen der Ängstlichkeit zum Zeitpunkt der stationären Entlassung feststellen. Eine eigene (unveröffentlichte) Untersuchung zeigt ebenfalls ein deutliches Absinken des Angstzustandes der Patienten nach Transplantation und kann somit die Beobachtungen von Molassiotis et al. (1996) auch nicht bestätigen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Ängstlichkeit und Depressivität für HSCT-Patienten im Verhältnis zu anderen Komplikationen eine eher untergeordnete Rolle spielen bzw. nur in speziellen Phasen verstärkt auftreten. Eine erhöhte Ängstlichkeit ist dabei unmittelbar vor der Transplantation zu beobachten und mit dem potentiellen Scheitern bzw. dem Ungewissen der HSCT verbunden. Erhöhte Depressivität tritt dann im Anschluss an die Transplantation in den Vordergrund. Das Ausprägungsmaß wird in der Literatur jedoch sehr unterschiedlich berichtet. Allgemein wird ein höherer Depressionsstatus mit vermehrten Komplikationen nach HSCT in Verbindung gebracht (Syrjala et al., 2004; Prietro et al., 2005). In diesem Zusammenhang müssen vermutlich auch Studienergebnisse wie die von Chang et al. (2004) gesehen werden, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit steigendem BDI-Wert nach HSCT in Verbindung bringen.

2.4.4.2 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die Behandlung von Krebs, insbesondere durch Chemotherapien, hat negative Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit der betroffenen Patienten (Anderson-Hanley et al., 2003). Dies bestätigen auch die unter gleicher Fragestellung durchgeführten Untersuchungen im Rahmen der HSCT. So berichten mehrere Autoren bereits vor HSCT von einer erhöhten kognitiven Beeinträchtigung der Patienten, von der im Durchschnitt ca. 25-50% betroffen sind (Schulz-Kindermann et al., 2007; Syrjala et al., 2004; Sostak et al., 2003). Im Konsens mit Anderson-Hanley et al. nehmen die Autoren dabei die zurückliegenden Chemotherapiezyklen als Ursache an.

Die Transplantation an sich, scheint mittel- bis kurzfristig die kognitive Leistungsfähigkeit insbesondere in den Bereichen Reaktionsfähigkeit (Schulz-Kindermann et al., 2007) und motorische Ansteuerungsfähigkeit (Jacobs et al., 2007) zu beeinträchtigen. Langfristig findet jedoch meist eine Regeneration auf das Ausgangsniveau vor HSCT (Syrjala et al., 2004) oder darüber hinaus statt (Jacobs et al., 2007).

Bei ca. 1/5 aller HSCT Patienten bleiben jedoch langfristige kognitive Einschränkungen bestehen, die sich primär in Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsschwierigkeiten widerspiegeln (Syrjala et al., 2005).

2.4.5 Soziale Probleme

Die Transplantation an sich, als auch die Zeit danach kann aus Sicht der betroffenen Patienten mit größeren sozialen Schwierigkeiten behaftet sein. Während HSCT befinden sich die Transplantierten, durch den ca. vier Wochen dauernden Aufenthalt in Isolation, nahezu abgeschnitten von direkten persönlichen Kontakten. Da die Infektionsgefahr während dieser Phase sehr groß ist, ist ein persönlicher Besuch in der Regel nur für den engsten

Angehörigenkreis (bspw. Ehepartnern) erlaubt. Sollte der Patient Kinder im Alter unter 8 Jahre haben, ist ein Besuch während dieser Zeit absolut verboten (Grund: potentielle Infektion mit hoch ansteckenden Krankheiten, wie bspw. Masern). Auch wenn der Kontakt aufgrund von Telefonie und Internet in dieser Phase nicht vollkommen abreißen muss, kann der deutlich reduzierte persönliche Kontakt zu vertrauten Personen einen erheblichen Einfluss auf das Befinden der Patienten haben. Baker et al. (1999) beschreiben dies und das grundsätzliche „Nicht-zuhause-sein“ als eines der schwierigsten Probleme während der Transplantation. Selbige Problematik kann vermutlich auch einen Teil der gesteigerten Depressivität unmittelbar nach HSCT (siehe Kapitel 2.4.4.1, oben) erklären. Hacker et al. (2003), die Lebensqualitätsaspekte im Umfeld der HSCT mit dem EORTC QLQ C30 (siehe Kapitel 6.2.1, S. 165) untersuchten, identifizierten unmittelbar vor der Entlassung aus dem stationären Kontext unter anderem die wahrgenommene soziale Funktionsfähigkeit und Rollenfunktionsfähigkeit als deutlich reduziert und bestätigen damit die Berichte von Baker et al. (1999).

Nach Isolation und Entlassung aus dem Krankenhaus beginnen aus Sicht der Patienten zahlreiche weitere Komplikationen im sozialen Umfeld. Baker et al. (1999) berichten dabei von Problemen der Transplantierten die ursprüngliche soziale Rolle zu übernehmen, alte Sozialkontakte wieder aufleben zu lassen, ein normales Verhältnis mit Familienmitgliedern aufzubauen und die Rückkehr in den Beruf zu schaffen. Begründet sind diese Probleme zum einen durch klar vorgegebene Verhaltensregeln unmittelbar nach stationärer Entlassung (bspw. aufgrund von erhöhter Infektionsgefahr nicht an Orten mit größeren Menschenmengen aufhalten), aber auch durch mögliche medizinische Komplikationen und/oder verstärkte Müdigkeit/Kraftlosigkeit (Fatigue).

Studien mit langer Nachbeobachtungszeit zeigen zudem, dass Einschränkungen in der sozialen Funktionsfähigkeit von HSCT-Patienten bis 10 Jahre nach Transplantation anhalten können (Andrykowski et al., 2005; Syrjala et al., 2005).

2.4.6 Lebensqualität

Alle zuvor vorgestellten möglichen Komplikationen, Nebenwirkungen und Probleme im Rahmen der HSCT beeinflussen die Lebensqualität der betroffenen Patienten unterschiedlich stark. Daher soll zunächst das theoretische Konstrukt und die potentiellen Einflussmöglichkeiten von Problemen, etc. auf die Lebensqualität dargestellt werden. Anschließend folgt eine Zusammenfassung der Studienergebnisse zur Lebensqualität von Patienten nach HSCT.

2.4.6.1 Theoretisches Modell

Das Konstrukt der Lebensqualität (QoL, Quality of Life) ist individuell und multidimensional charakterisiert. Wissenschaftliche Untersuchungen, welche Patienten bzw. erkrankte Menschen als Gegenstand haben, grenzen dabei die QoL häufig noch enger ab und sprechen von der sogenannten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL). Diese begriffliche Differenzierung wird im Ergebnisteil dieser Arbeit jedoch nicht vorgenommen, wobei inhaltlich (siehe folgende Definition) immer die QoL von Patienten im Mittelpunkt steht.

Im Kontext von Krebserkrankungen wird Lebensqualität definiert als ein möglichst hoher/optimaler Grad des individuellen Gefühls von Wohlbefinden, welches nach Gotay et al. (1992), erstens, durch die Fähigkeit zur Bewältigung aller Aufgaben des täglichen Lebens (ADLs) und des damit verbundenen körperlichen, physischen und sozialen Wohlbefindens, und zweitens, durch die Zufriedenheit des Patienten mit seinem körperlichen Funkti-

onsstatus sowie dem Ausmaß von krebs- oder therapiespezifischen Symptomen bestimmt wird. An dieser Definition lassen sich gut die eingangs beschriebene individuelle Perspektive und der multidimensionale Ansatz erkennen.

Die beschriebene Definition legt zudem die Komplexität des Konstruktes Lebensqualität nahe. **Abb. 41** stellt den Versuch von Wilson et al. (1995), modifiziert nach Ferrans et al. (2005), dar, ein möglichst all umfassendes aber dennoch einfaches Modell diesbezüglich zu generieren.

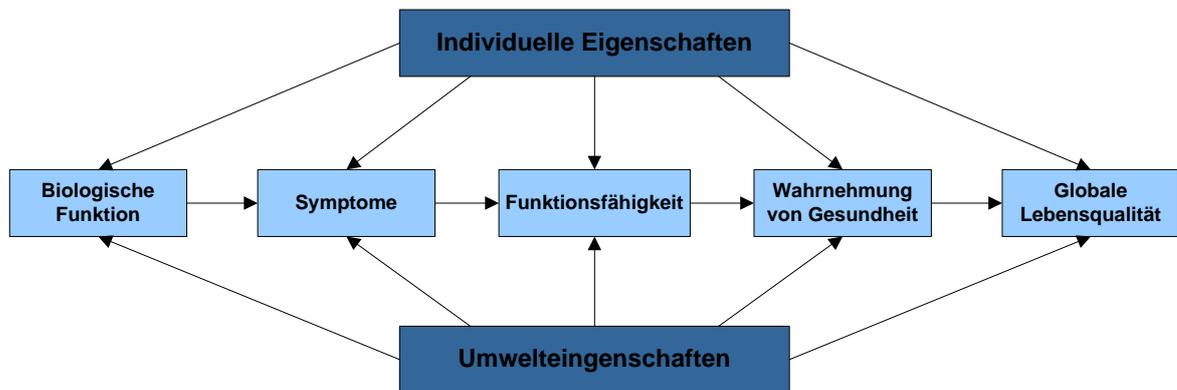


Abb. 41 Modifiziertes Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Wilson und Cleary (nach Ferrans et al., 2005, S. 338)

Das Modell vertritt prinzipiell den salutogenetischen Ansatz und sieht die individuelle Lebensqualität auf einem Kontinuum abgebildet, welche durch verschiedenste Faktoren beeinflusst werden kann. Wichtig ist in diesem Zusammenhang vor allem die Relation zwischen dem objektiven (funktionellen) Zustand und der subjektiven Einschätzung durch den Patienten (Schüle & Huber, 2004), die letztendlich über das Ausmaß an wahrgenommener Lebensqualität entscheidet.

Wilson et al. (1995) weisen zudem darauf hin, dass auf unterschiedlichen Ebenen die Lebensqualität gemessen werden kann, und diese Ebenen sich wiederum gegenseitig beeinflussen. So sind *biologische (Fehl-) Funktionen* (bspw. Zellen, Organe, etc.) ursächlich für bestimmte *Symptome* (bspw. Fatigue, Schmerzen), welche wiederum die *Funktionsfähigkeit* (bspw. Treppen steigen, längere Zeit am Stück gehen) beeinflussen können. Die *Funktionsfähigkeit* hat ihrerseits Einfluss auf die *Wahrnehmung der Gesundheit*, und die *globale Lebensqualität* gibt letztendlich ein Gesamturteil über die Zufriedenheit mit dem eigenen Gesundheitsstatus ab (Hacker et al., 2009). Eingebettet und beeinflusst ist dieser Prozess durch interne (individuelle Eigenschaften) und externe (Umwelteigenschaften) Variablen.

Auch wenn das Modell zunächst stark physiologisch und funktional wirkt, lassen sich psychosoziale Aspekte in das Modell integrieren, was wiederum in **Abb. 41** nicht explizit geschehen ist. So können die Symptome auch psychologischer Natur sein (bspw. Depressionen) und müssen nicht zwangsläufig aus einer biologischen Fehlfunktion, sondern können bspw. von einer sozialen Problematik (bspw. Isolation während HSCT) herrühren. In diesem Falle wäre ebenso anzumerken, dass die Symptomatik wiederum Auswirkungen auf biologische Funktionen haben kann.

Trotz manch berechtigter Kritik, ist das modifizierte Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Ferrans et al. (2005) letztendlich in der Lage, die potentiell zahlreichen Komplikationen, Nebenwirkungen und Probleme des komplexen Vorganges der HSCT (Kapitel 2.4) unter systematischen Gesichtspunkten zusammenzufassen.

2.4.6.2 Studienübersicht: QoL nach HSCT

Die Lebensqualität von HSCT Kandidaten ist an sich schon vor der Transplantation reduziert, was bereits ausführlich in Kapitel 2.4.1 (S. 102) beschrieben wurde (Larsen et al., 2003). Unmittelbar und langfristig nach Transplantation sind die bislang publizierten Studienergebnisse doch recht uneinheitlich. Unstrittig ist, dass die lebensbedrohlichen Komplikationen nach HSCT (wie GvHD, Infektionen, etc.) einen extrem starken Einfluss auf die subjektiv wahrgenommene Lebensqualität haben. Wesentlich unklarer ist die Situation hingegen bei den nicht lebensbedrohlichen Komplikationen.

Der Verlauf der globalen Lebensqualität nach HSCT wird im Allgemeinen von vielen Autoren als parabelähnlich beschrieben. So sinkt sie in der akuten Phase nach Transplantation ab und steigt dann kontinuierlich wieder an (bspw. Mc Quellon et al., 1998). Wie sich der Verlauf dann jedoch fortsetzt wird bislang eher uneinheitlich berichtet. Manche Autoren sprechen von einem Übersteigen der initialen Lebensqualität (vor HSCT) nach einem Jahr (Mc Quellon et al., 1998; Wettergren et al., 2008), andere wiederum von einem Erreichen des Ausgangsniveaus nach einem Jahr und einem Übersteigen erst nach 3 Jahren und mehr (Hjermstad et al., 2004). Nicht wesentlich unstrittiger ist auch der Vergleich der Lebensqualität von HSCT Überlebenden mit gesunden Normstichproben. Hier zeigen manche Studien eine signifikant schlechtere Lebensqualität für HSCT Patienten nach einem als auch nach zehn Jahren (Wettergren et al., 2008; Syrjala et al., 2005), andere Untersuchungen wiederum eine bessere Lebensqualität nach 3 und mehr Jahren (Hjermstad et al., 2004). Im Vergleich zu alternativ mit Chemotherapie behandelten Patienten, ist die QoL von HSCT Patienten (in diesem Fall nur mit der Diagnose AML) 8 Jahre (Median) nach der Behandlung ebenfalls schlechter (Messerer et al., 2008). Hierzu sei jedoch angemerkt, dass eine konventionelle Chemotherapie in der Regel keine Alternative zur HSCT darstellt (siehe Kapitel 2.2.2.1, ab S. 45), sondern abhängig von der Risikosituation des Patienten ist. Diese Daten, als auch ein Bericht bezüglich des Therapieerfolges (Mortalitätsraten) beider Verfahren im Vergleich, wird von Messerer et al. jedoch nicht angeführt.

Neben den oben genannten lebensbedrohlichen Komplikationen, haben körperliche und funktionale Einschränkungen einen großen Einfluss auf die beeinträchtigte globale Lebensqualität nach HSCT. So berichtet die Mehrzahl aktueller Studien von einer eingeschränkten körperlichen/physischen Funktionsfähigkeit (Andrykowski et al., 2005; Messerer et al., 2008; Wettergren et al., 2008), welche meist mit einer reduzierten Rollenfunktionsfähigkeit der Patienten einhergeht (Wettergren et al., 2008; Hjermstad, et al. 2004). Emotionale/psychische Probleme spielen dagegen eher eine untergeordnete Rolle. Unmittelbar nach HSCT (Hacker et al., 2006), als auch noch Jahre danach, wird zudem der Fatiguesymptomatik der größte Einfluss auf die globale Lebensqualität nach erfolgreicher HSCT zugeschrieben (Andrykowski et al., 2005; Baker et al., 1999; Mc Quellon et al., 1998; Schulz-Kindermann et al., 2007; Zittoun et al., 1999).

2.4.7 Zusammenfassung aus Sicht des empirischen Ansatzes

Vor dem Hintergrund des vorliegenden empirischen Ansatzes sind folgende Punkte im Hinblick auf die erkrankungs- und therapiebedingten Nebenwirkungen festzuhalten:

Patienten unter allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation leiden größtenteils bereits vor, insbesondere jedoch während und auch noch lange Zeit nach dem intensiven Behandlungsprozess unter Komplikationen und alltagsrelevanten Nebenwirkungen. Die letalitätsträchtigsten Probleme stellen dabei die Abstoßungsreaktion des Transplantats (GvHD), das Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) und schwerwiegende Infektionen dar. Letztere können aufgrund eines noch nicht vollständig rekonstituierten hämato-/immunologischen Systems nur inadäquat bekämpft werden. Vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstandes können diese Komplikationen durch ein körperliches Training nicht positiv beeinflusst werden.

Darüber hinaus zeigen sich bei den allo-HSCT Patienten weitere Probleme. So ist ein ausgeprägtes Gefühl der Erschöpfung (Fatigue) die am häufigsten berichtete Komplikation nach Transplantation, welche die Lebensqualität der Patienten massiv beeinträchtigt. Weiter ist zudem die körperliche Leistungs- und Funktionsfähigkeit durch den langen stationären Aufenthalt, die medikamentöse Behandlung und die Erkrankung an sich stark reduziert. Dies gilt aufgrund vorangegangener chemotherapeutischer Therapiezyklen meist auch schon zum Zeitpunkt vor Transplantation. Zusätzlich leiden die Patienten behandlungsbedingt unter somatischen Komplikationen (bspw. Übelkeit, Gewichtsverlust) als auch unter belastungsreaktiven psychischen Beschwerden wie Depressivität und Ängstlichkeit. Kognitive Beeinträchtigungen und soziale Isolation begründet durch das medizinische Setting, komplettieren das breit gefächerte Nebenwirkungsumfeld der allo-HSCT. Alle aufgeführten Symptomatiken können sich dabei massiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken, lassen sich jedoch auch potentiell durch bewegungstherapeutische Maßnahmen beeinflussen (wissenschaftlich zum Teil auch schon nachgewiesen, siehe Kapitel 3.2.1, ab S. 122). Inwieweit dies im speziellen Fall der allo-HSCT tatsächlich möglich ist, soll im Rahmen einer Teilfragestellung (siehe Kapitel 5.3, ab S. 159) der vorliegenden Arbeit beantwortet werden.

3 State of the Art: Körperliches Training und Krebs

Interdisziplinarität wird in der Behandlung onkologischer Patienten aufgrund der Vielzahl und Komplexität von therapie- und krankheitsbedingten Problemen (siehe Kapitel 2.4, zuvor) großgeschrieben. Neben den ohne Frage bedeutendsten Fachgebieten der Medizin (untergliedert in deren einzelne Disziplinen) und der Pflege (-wissenschaft), arbeiten in der Onkologie verschiedenste Fachrichtungen Hand in Hand, um die Behandlungsergebnisse krebserkrankter Patienten optimieren zu können. Dabei unterstützen Biologen, Chemiker und Physiker den Onkologen insbesondere bei der Entwicklung neuer Medikamente/Behandlungsverfahren und der Ermittlung krankheitsrelevanter Merkmale/Veränderungen auf molekularer Ebene. Direkte Unterstützung am Patienten erfahren Mediziner und Pflegekräfte durch die Disziplinen der Psychologie, Sport- (inkl. Physiotherapie) und Ernährungswissenschaft. Alle drei genannten Fachrichtungen haben ihre Bedeutung im Rahmen der therapeutischen Versorgung in den vergangenen 10 Jahren massiv gesteigert, zumal sie vermehrt wissenschaftliche Anstrengungen unternommen haben (und auch weiterhin unternehmen), um ihre Wirksamkeit mit Hilfe von Therapiestudien zu untermauern. Die Sport-/Bewegungswissenschaft ist derzeit jedoch die am wenigsten etablierte Profession dieser drei.

Im Sinne der vorliegenden Arbeit sollen in diesem Kapitel nun die bislang gewonnen Erkenntnisse für den Bereich der sport- und bewegungstherapeutischen Interventionen im Kontext von Krebserkrankungen vorgestellt werden.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird das Kapitel dabei in unterschiedliche Bereiche aufgeteilt. Im ersten Abschnitt (Kapitel 3.1) sollen die derzeitigen Erkenntnisse rund um den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Primär- bzw. Tertiärprävention von Tumorerkrankungen vorgestellt werden. Der zweite Teil (Kapitel 3.2) beschäftigt sich mit der Wirksamkeit von körperlichem Training in Form von Interventionsstudien während und im unmittelbaren Anschluss an die medizinische Therapie. Schwerpunktmäßig werden hier Studien rund um die HSCT vorgestellt. Abschnitt drei (Kapitel 3.3) gibt dann eine Übersicht zu dem noch recht jungen Forschungsbereich der bewegungstherapeutischen Interventionen im palliativen Setting. Abschließend präsentiert Kapitel 3.4 die aktuell diskutierten potentiellen Wirkmechanismen im Zusammenhang von körperlichem Training/Aktivität und Krebs.

3.1 Körperliche Aktivität in der Tumorprävention

3.1.1 Primärprävention

In den vergangenen 10-15 Jahren rückte zunehmend die Bedeutung eines körperlich aktiven Lebensstils/körperlichen Trainings im Rahmen von neoplastischen Erkrankungen in den wissenschaftlichen Fokus. Dabei lag das Interesse zunächst darin, den prognostischen Wert eines körperlich aktiven Lebensstils in Bezug auf die Entwicklung der am häufigsten vorkommenden Krebsentitäten (Brust-, Darm-, oder Prostatakarzinom) zu bestimmen. In der Zwischenzeit liegen so viele Untersuchungen zu diesem Themengebiet vor, dass der World Cancer Research Fund 2007 einen umfassenden Bericht zur Krebsprävention durch Sport (und Ernährung) veröffentlichte. Unterstützt mit den aktuellsten Studien soll nun der „State of the Art“ vorgetragen werden.

Zum heutigen Zeitpunkt gilt der positive Einfluss eines körperlich aktiven Lebensstils für die malignen Erkrankungen der Brustdrüse und des Darmtraktes als überzeugend und gesichert. So haben beispielsweise körperlich aktive Frauen ein ca. 30% geringeres Risiko an Brustkrebs zu erkranken (Friedenreich et al., 2008). Dabei variieren die gefundenen Risikoreduktionen in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren. So sind bspw. körperliche Aktivitäten in der Freizeit vom Effekt her günstiger. Auch ließen sich größere Risikoreduktionen bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Tumorgewebe finden. Zusätzlich gelten laut Friedenreich und Cust (2008) lebenslange körperliche Aktivität, ein normaler BMI, kein Brustkrebs in der Familie und ein postmenopausaler Status der Frauen als günstige Faktoren, welche eine größere Risikoreduktion durch körperliche Aktivität unterstützen. Zudem berichten die Autoren, dass in 28 der 33 zusammengefassten Studien eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden konnte.

Im Bereich des Darmkrebses sind die gefundenen Risikoreduktionen vergleichbar und sogar teilweise noch optimistischer (Lee et al., 2003a). Jedoch müssen auch hier die berichteten Ergebnisse differenziert betrachtet werden. So weisen Harriss et al. (2007) darauf hin, dass die gefundenen Risikoreduktionen wohl eher auf den „klassischen“ Darmkrebs und nicht für den Enddarmkrebs zutreffen. Diese Ansicht wird durch eine Metaanalyse von Samad et al. (2005) gestützt, die keine Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und Enddarm-/Rektalkrebs finden konnten. Nichtsdestotrotz liegen diesbezüglich auch widersprüchliche Ergebnisse, bspw. von Chao et al. (2004), vor. So zeigen die Autoren in ihrer 150.000 Personen großen Kohorte eine positive Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und Enddarmkrebs, dagegen jedoch nur einen kleinen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Darmkarzinoms. Letztendlich bleibt der positive Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Entwicklung eines Darmkarzinoms unbestritten, dennoch sollten zukünftige Studien sich vermehrt mit Fragen zur differenzierten Wirksamkeit (bspw. Lokalität des Tumors) auseinandersetzen.

Der Einfluss von körperlicher Aktivität bei anderen malignen Erkrankungen scheint dagegen wesentlich geringer zu sein oder wurde bis dato nur unzureichend untersucht. Allerdings suggerieren Ergebnisse zu Prostata- (Review: Friedenreich, 2001; Aktuell: Pierotti et al., 2005) und Lungenkarzinomen (Review: Tardon et al. 2005; Aktuell: Sprague et al., 2008) ebenfalls einen positiven Einfluss. Zudem geben die Resultate des Reviews (18 Studien) von Bao et al. (2008) zum Pankreaskarzinom und körperlicher Aktivität Anlass zur Hoffnung. So zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität während beruflicher Tätigkeit (occupational activity) und dem relativen Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Dieser Zusammenhang galt jedoch nicht für körperliche Aktivitäten in der Freizeit.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich zudem im Kontext des Eierstockkrebses (Ovarialkrebs). Olsen et al. (2007) fassten diesbezüglich 12 Studien in einer Metaanalyse zusammen. Dabei konnte eine leichte Reduktion des Risikos (RR 0.8) durch körperliche Aktivität nachgewiesen werden, wenn die aktivsten Studienteilnehmer mit den Inaktivsten verglichen werden. Dabei war die körperliche Aktivität in der Freizeit entscheidend.

Letztendlich können die Autoren um Voskuil et al. (2007) auch einen positiven Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Entwicklung des Gebärmuttereschleimhautkrebses (Endometriumkarzinom) nachweisen. Ihre systematische Analyse von 20 Studien zeigte dabei eine Risikoreduktion < 20% für die körperlich aktivsten Personen.

Auch wenn bis dato zahlreiche Fragen rund um den präventiven Effekt von körperlicher Aktivität im Bezug auf die Entwicklung verschiedener Krebsentitäten nicht untersucht sind, gilt das Ausmaß eines körperlich aktiven Lebensstils heutzutage als einer der bedeutendsten Risikofaktoren bzw. Protektoren für die Entwicklung einer Krebserkrankung (Demark-Wahnefried et al., 2008).

3.1.2 Tertiärprävention

Neben den mittlerweile umfangreich vorliegenden Daten zur Primärprävention, fehlten lange Zeit Untersuchungen, die den prognostischen Wert eines körperlich aktiven Lebensstils nach erfolgreicher Tumorbehandlung, also aus tertiärpräventiver Sichtweise, als Gegenstand hatten. Mit dem Jahr 2005 erschienen auch zu dieser Fragestellung die ersten Ergebnisse aus Kohortenstudien, welche die Bedeutung von körperlicher Aktivität bei den sogenannten „Cancer-Survivors“ untersuchten. Die berichteten Resultate unterstreichen dabei eindrücklich die Bedeutung von körperlichem Training/aktiven Lebensstil nach erfolgter Krebsbehandlung. So konnte im Rahmen der U.S. Nurses Health Study an 2987 Brustkrebspatientinnen gezeigt werden, dass zusätzliche körperliche Aktivität (zügiges Walking) von ca. 3-5 Stunden pro Woche zu einer Halbierung des Mortalitätsrisikos führt (Holmes et al., 2005, siehe **Abb. 42** [nächste Seite]). Dabei ist es nach Irwin et al. (2008) von Vorteil, wenn die betroffenen Patientinnen bereits vor der Diagnose körperlich aktiv waren und dies auch nach der Therapie blieben (Risikoreduktion: 67%). Aber auch der Beginn eines körperlich aktiven Lebensstils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, führt laut Autoren zu einer 45%igen Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit.

Eine weitere Beobachtungsstudie (Holick et al., 2008) in diesem Kontext, bestätigt die bis dato berichteten Resultate und kann zudem eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen dem Umfang der körperlichen Aktivität und dem Risiko an einen Rezidiv zu versterben nachweisen (Risikoreduktion: 35-49%).

Ergänzend zu den bisherigen Erkenntnissen, untersuchten Friedenreich et al. (2009) kürzlich die prognostische Bedeutung eines lebenslangen körperlich aktiven Lebensstils im Hinblick auf das Überleben nach Brustkrebserkrankung. Der Vergleich zwischen dem aktivsten und inaktivsten Quartil konnte dabei ein ca. halbiertes Risiko (HR= 0.54) bezüglich der Sterblichkeit nach Diagnose aufzeigen. Inwieweit die lebenslange körperliche Aktivität jedoch ein Prädiktor für die körperliche Aktivität nach Diagnose ist, wird von den Autoren nicht berichtet, da keine Aktivitätsdaten nach Diagnosestellung erhoben wurden. Somit lässt sich auf Grundlage der Studiendaten auch keine Vermutung darüber abgeben, ob letztendlich die prädiagnostische, die postdiagnostische oder eine Kombination aus beiden für die Risikoreduktion verantwortlich ist.

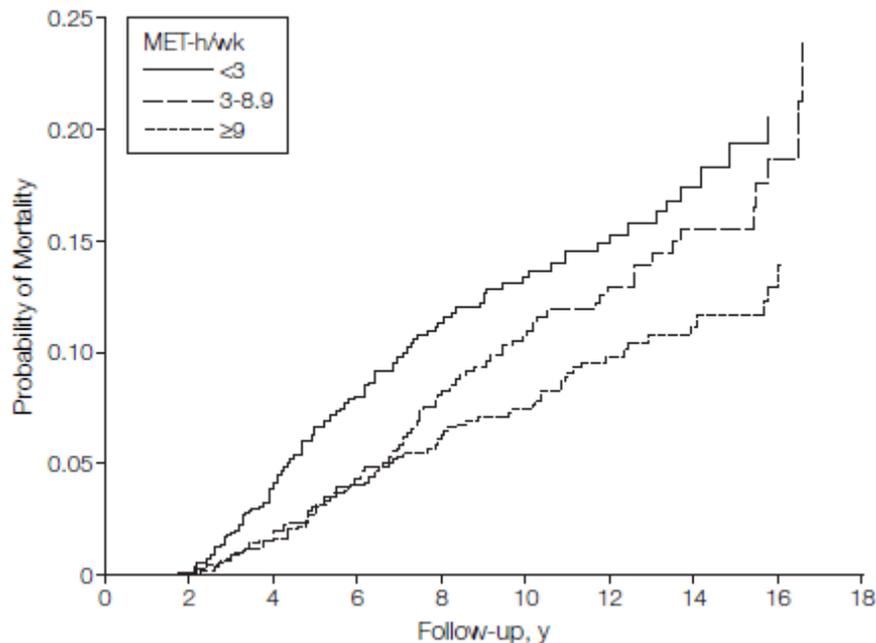


Abb. 42 Mortalitätsrisiko im Abhängigkeit vom körperlichen Aktivitätsgrad (aus Holmes et al., 2005; S. 2483)

Kurz auf die ersten Studienergebnisse aus Bereich Brustkrebs folgend, wurden im Jahr 2006 erste Untersuchungen mit tertiärpräventiver Fragestellung vor dem Hintergrund von Darmkrebserkrankungen veröffentlicht. Die Resultate waren dabei im vergleichbaren Maße positiv. So konnte bei 573 prospektiv begleiteten Patientinnen mit einem Stage I - III Kolonkarzinom ein relatives Risiko von 0.39 für die krebspezifische und von 0.43 für die Gesamtmortalität, im Vergleich mit inaktiven Studienteilnehmern gefunden werden (Meyerhardt et al., 2006a). In einer weiteren Veröffentlichung (Meyerhardt et al., 2006b) analysierten die Autoren zudem Daten von 832 Darmkrebspatienten/innen im Stadium III. Trotz dieser Selektion (weit fortgeschrittene Tumoren) lies sich auch hier eine deutlich günstigere Prognose bezüglich des krankheitsfreien Überlebens bei körperlich Aktiven finden (HR= 0.51). Nach den Angaben der Autoren ist dabei der positive Einfluss der körperlichen Aktivität unabhängig von anderen Faktoren wie Geschlecht, Alter, BMI, Anzahl der befallenen Lymphknoten und Chemotherapiebehandlung. Erreicht wurden die berichteten Resultate durch eine zusätzliche körperliche Aktivität von mindestens 18 MET-Stunden pro Woche (entspricht mind. 6 Stunden zusätzlichem Training durch bspw. Walking), was wiederum deutlich über den von Holmes et al. (2005) genannten MET-Werte (doppelt so hoch) im Bereich der Brustkrebserkrankungen liegt.

Auch Haydon et al. (2006) konnten im Rahmen der Melbourne Collaborative Cohort Study vergleichbare Ergebnisse wie Meyerhardt et al. feststellen. Dabei berichteten die Autoren, für die körperlich aktivsten Personen einer Kohorte (526 Personen) von Stage II und III Kolonrektalkarzinompatienten, über ein halbiertes Mortalitätsrisiko (relatives Risiko: 0.49) im Vergleich zu den Inaktivsten. Tumore der Stadien I und IV waren dagegen nahezu unbeeinflusst, sodass sich eine Gesamtrisikoreduktion durch körperliche Aktivität von ca. 27% ergab.

3.2 Körperliches Training in Akut- und Rehabilitationsphase

Neben den groß angelegten Beobachtungsstudien (siehe oben) wurden Anfang/Mitte der 90er Jahre auch erste Interventionsstudien zu körperlichem Training während der Phase der akuten Krebsbehandlung sowie in der Nachsorge initiiert. Einen aktuellen Überblick über die gegenwärtige Studienlage geben diesbezüglich Reviews von Young-McCaughan et al. (2007), Knobf et al. (2007), Galvao et al. (2005) und/oder Knols et al. (2005). Darüber hinaus existieren auch entitätsspezifische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema (Brustkrebs: Kirshbaum et al., 2007; Prostata: Thorsen et al., 2008; Hämatologische Neoplasien: Wiskemann et al., 2008). Die überwiegende Anzahl (mehr als 50%) der Studien wurde dabei mit/an Brustkrebspatientinnen durchgeführt. Aufgrund der Vielzahl an publizierten Studien soll an dieser Stelle jedoch nicht auf einzelne Resultate eingegangen werden. Zusammenfassend betrachtet, bescheinigen die Übersichtsarbeiten dem körperlichen Training im Rahmen einer Krebsbehandlung, sowie auch in der anschließenden Rehabilitationsphase danach, ein hohes und bedeutendes Therapiepotential. Konkret konnten die zahlreichen Studien signifikante Verbesserungen im Bereich der physiologischen Leistungsfähigkeit (Ausdauerleistungsfähigkeit [VO₂max], Kraftleistungsfähigkeit [1 RM]) und des psychischen Befindens (bspw. Ängstlichkeit, Depressivität) zeigen. Besonders hervorzuheben sind dabei mit Sicherheit, die auf hohem Evidenzniveau bestätigten Therapieerfolge im Bereich des Cancer-related Fatigue (CRF) Syndroms (Cramp et al., 2008). Als nahezu einziger Therapieansatz kann hier das strukturierte körperliche Training mit Behandlungserfolgen aufwarten. Vor dem Hintergrund eines möglicherweise erhöhten Mortalitätsrisikos durch Erythropoietin (EPO) (Bohlius et al., 2009), einem der medikamentösen Standardtherapien bei CRF, scheint dies umso bedeutender. Darüber hinaus berichtet eine Vielzahl von Untersuchungen auch von der positiven Beeinflussung klinisch relevanter Parameter. Insbesondere sind hier beeinflussende Mechanismen im Bereich des Immun- und Hormonstatus zu nennen.

3.2.1 Körperliches Training im Kontext der HSCT

In der derzeitigen wissenschaftlichen Literatur können keine epidemiologischen Daten zur Risikoreduktion der Inzidenz von malignen hämatologischen Erkrankungen durch körperliche Aktivität gefunden werden. Entsprechende Untersuchungen liegen vermutlich aufgrund des verhältnismäßig geringen Anteils der hämatologischen Neoplasien an der Gesamtumorinzidenz (siehe Kapitel 2.2.1.2, S. 35) schlichtweg nicht vor.

Anders verhält es sich dagegen bei Studien mit bewegungstherapeutisch interventionellem Charakter im Rahmen der HSCT. Hier wurden bereits Mitte der 90er Jahre, insbesondere in Deutschland, um die Forschergruppe von Dimeo et al. (zunächst am Universitätsklinikum in Freiburg, dann anschließend an der Charité in Berlin, 1995) erste experimentelle Studienvorhaben initiiert. Die Forscher untersuchten dabei zunächst Mach- und Durchführbarkeit (Feasibility) eines körperlichen Trainings im Rahmen der HSCT. In Folgestudien konnten die ermittelten Parameter dann bestätigt werden, so dass heute die Unschädlichkeit eines moderaten körperlichen Trainings (Ausdauer- und Krafttraining) für HSCT Patienten als gesichert gelten kann (Wiskemann et al., 2008). Die positiven Resultate weckten im Folgenden das Interesse anderer Forschergruppen, so dass bis Mitte 2007 insgesamt 18 Publikationen zu diesem speziellen Themenbereich vorlagen, welche in einem Review des Verfassers eingehend betrachtet werden (siehe Wiskemann et al., 2008).

Bis Mitte 2009 wurde die Liste der Publikationen durch Arbeiten von Coleman et al. (2008), Jarden et al. (2007, 2009a & 2009b) und Shelton et al. (2008) auf insgesamt 23

erweitert (siehe **Tab. 17**, ab S. 124). Doppelpublikationen ausgeschlossen, handelt es sich dabei letztendlich um 18 unabhängige Untersuchungen/Stichproben. Insgesamt wurden in alle Studien 821 HSCT Patienten eingeschlossen. Unterschieden in die verschiedenen Transplantationsverfahren sind 428 Patienten allogene und 393 Patienten autolog transplantiert worden.

3.2.1.1 Studien während des stationären Aufenthaltes zur HSCT

Die derzeit vorliegenden Studien zeigen, dass körperliches Training während HSCT (stationäre Phase) in der Lage ist, die körperliche Fitness zu erhalten, wohingegen inaktive bzw. nicht explizit trainierende Patienten deutlich an körperlicher Leistungsfähigkeit einbüßen (Baumann et al., 2005; Dimeo et al., 1997a; Mello et al., 2003). Aktuelle Ergebnisse von Jarden et al. (2009a) bestätigen die bis dato gezeigten Resultate für den Kraftleistungsbe- reich, sodass von einem trainingsinduzierten Stabilisierungseffekt für die Ausdauer- als auch die Kraftleistungsfähigkeit während der stationären Phase der HSCT ausgegangen werden kann.

Darüber hinaus demonstrieren weitere Studien zum Teil signifikante Verbesserungen bei psychosozialen Parametern, wie der Lebensqualität, Fatigue, Stimmung, etc. (Baumann et al., 2005; De For et al., 2007; Dimeo et al., 1999).

Höchst interessant sind ebenfalls die Ergebnisse zweier Studien, welche die hämatologisch/immunologischen Parameter der Patienten im Verlauf der Rekonstitution nach HSCT mit in ihre Analysen einschlossen. So berichten Dimeo et al. (1997a) von einer signifikant kürzeren Dauer der Neutropeniephase bei ihrer körperlich trainierenden Gruppe, und Kim et al. (2006) von einer statistisch relevanten besseren Entwicklung (Zeitraum: stat. Aufnahme bis zur Entlassung) der Lymphozytenanzahl.

Dimeo et al. (1997a) untersuchten zudem die Auswirkungen eines systematischen körperlichen Training auf therapieassoziierte Nebenwirkungen der auto-HSCT, und konnten dabei weniger intensive Probleme mit Schmerzen und Diarrhoe auf Seiten der physisch aktiven Gruppe feststellen. Jüngst wurden die Ergebnisse durch Jarden et al. (2009b) bestätigt, die eine allgemein geringere Belastung durch therapiebedingte Nebenwirkungen bei allo-HSCT Patienten zeigen konnten. Dabei identifizierten die Autoren fünf stark nebenwirkungsbehaftete Symptomcluster. Dies waren ein gastrointestinaler (Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, etc.), ein kognitiver (Konzentrations-, Erinnerungsfähigkeit, etc.), ein affektiver (Stress, Ängstlichkeit, etc.), ein funktionaler (muskuläre- und gelenksbedingte Probleme) und ein Mukositis-Symptomcluster. Alle Symptomcluster, mit Ausnahme des affektiven Clusters, konnten dabei positiv durch die körperliche Trainingsintervention beeinflusst werden.

Ein weiteres interessantes, in diesen Kontext passendes, Untersuchungsergebnis liegt von der Forschergruppe um Coleman (2008) vor. Die Autoren untersuchten dabei den Effekt eines häuslichen körperlichen Trainings bei Patienten mit Multiplem Myelom im Kontext der autologen HSCT. Alle Patienten (Kontroll- und Experimentalgruppe) erhielten begleitend eine EPO-Behandlung. Bei Auswertung der Daten stellten die Autoren fest, dass die trainierenden Patienten einen signifikant geringeren Bedarf an Erythrozytentransfusionen während und nach autologer Stammzelltransplantation hatten und zudem weniger Versuche zur ausreichenden Stammzellsammlung vor auto-HSCT notwendig waren.

Alle Untersuchungen im stationären Setting führten ein therapeutengeleitetes körperliches Training durch. Die Hälfte der Studien untersuchte dabei die Effekte eines körperlichen Ausdauertrainings (5), während die anderen ein isoliertes Krafttraining (2) oder eine Kombination aus beiden Trainingsformen (3) evaluierten. Nahezu alle Interventionsprogramme erstreckten sich über den gesamten stationären Aufenthalt.

3.2.1.2 Studien in der ambulanten Phase nach HSCT

Ebenfalls ermutigend sind die bislang publizierten Ergebnisse zu Interventionsansätzen nach erfolgter HSCT im ambulanten oder „home-based“ Setting. Während dieser Phase zeigen die größtenteils unkontrollierten Studien eine, durch regelmäßiges Training erzielte, signifikante Leistungssteigerung im Bereich der Ausdauer (Carlson et al. (2006), Dimeo et al. (1996), Dimeo et al. (1997b), Hayes et al. (2004b), Wilson et al. (2005)). Die Studien von Hayes et al. (2003a, 2003b, 2004a & 2004b) und Mello et al. (2003) applizierten in diesem Kontext als einzige ein Krafttraining mit heterogenen Resultaten. So konnten Hayes et al. (2004b) signifikante Kraftzuwächse durch ein spezifisches Krafttraining nachweisen, wohingegen Mello et al. (2003) nur Kraftverluste auf Seiten ihrer Kontrollgruppe, bei gleichbleibenden Werten in der Experimentalgruppe verzeichneten. Dabei muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass beide Studien im Kontext verschiedener Behandlungsverfahren (autolog vs. allogene) stattfanden und der Untersuchungs-/Interventionsbeginn von Mello et al. im stationären Setting lag.

Auf psychosozialer Ebene (QoL, CRF) ließen sich ebenfalls signifikante längsschnittliche Effekte, jedoch nur mit der Einschränkung eines unkontrollierten Studiendesigns, zeigen (Carlson et al., 2006; Hayes et al., 2004a; Wilson et al., 2005).

Ein grundsätzliches Problem in der ambulanten Phase nach HSCT, stellt die teilweise große Entfernung zwischen dem Wohnort des Patienten und dem Transplantationszentrum dar (siehe dazu auch Kapitel 4.2.1, S. 148). Bei den bislang durchgeführten Studien im ambulanten Setting wurde mit dieser Problematik recht unterschiedlich umgegangen. Beispielsweise teilten Dimeo et al. (1997b) ihre Patienten in Abhängigkeit von der Entfernung des Wohnortes in Studiengruppen ein. Um einer solchen methodischen Problematik aus dem Wege zu gehen, kamen daher in manchen Studien von Patienten eigenständig durchzuführende häusliche Trainingsprogramme zum Einsatz (bspw. Wilson et al., 2005; De For et al., 2007). Da diese Programme wiederum nicht exakt hinsichtlich Compliance und Adherence gemonitort werden konnten, untersuchten kürzlich Shelton et al. (2008) den potentiellen Unterschied, hinsichtlich des körperlichen Outcome und Fatigue, zwischen einer therapeuten- und einer patientenverantwortlichen Trainingsintervention über 4 Wochen in der ambulanten Nachsorge. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante körperliche Leistungssteigerung sowie eine tendenzielle Verbesserung der Fatiguesymptomatik in beiden Gruppen. Ein Unterschied zwischen den Interventionsformen (therapeutengeleitet vs. eigenverantwortlich) konnte von den Autoren somit nicht festgestellt werden.

Eine detaillierte Übersicht zu allen Studien findet sich in der nachfolgenden **Tab. 17**.

Tab. 17 Bewegungstherapeutische Interventionsstudien im Kontext der HSCT

Autoren	Studiencharakteristik	Art der Intervention	Ergebnisse
Baumann et al. (2005)	RCT N= 64 (Completer= 49) Stationäre Intervention während autologer/allogener PBSCT/BMT	EG: Tägliches therapeutengeleitetes Ausdauertraining (Fahrradergometer) und ADL- Trainingsübungen KG: Physiotherapie 5x/Woche Dauer: Krankenhausaufenthalt	AL: weniger ↓ EG als KG MK: KG ↓ QoL: EG ↑ und KG ↓
Carlson et al. (2006)	QE (keine KG) N= 12 (Completer= 12) Ambulante Intervention nach allogener BMT	Individualisiertes Ausdauertraining (Fahrradergometer) 3x/Woche Dauer: 12 Wochen (+ 4 Wochen Einführung)	AL (an VS2): ↑ Schlagvolumen: ↑ Herzfrequenz: ↓ Laktat: ↓ RPE (Borg- Skala): ↓ Fatigue : ↓ Vitalität: ↑

Autoren	Studiencharakteristik	Art der Intervention	Ergebnisse
Coleman et al. (2003)	RCT N= 24 (Completer= 13) Home-based Intervention vor, während und nach autologer Tandem-PBSCT	EG: Individualisiertes Ausdauertraining (meist Walking) und Krafttraining mit Gymnastikbändern KG: Standardbehandlung (Empfehlung: mind. 20 Min./Tag Walking/aktiv zu sein) Dauer: 6 Monate	Körpergew.: ↑ EG und ↓ KG
Coleman et al. (2008)	RCT N= 135 (Completer= 120) Home-based Intervention vor und teilw. während autologer PBSCT	EG: Tägliches individualisiertes Ausdauer- (Walking) und Krafttraining (Gymnastikbänder) im Wechsel plus Dehnübungen (täglich). Anleitung via Videoband KG: Standardbehandlung (Empfehlung: mind. 20 Min./Tag Walking/aktiv zu sein)	Sig. weniger benötigte Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate während Tx in EG Sig. weniger Sammlungsversuche für Transplantat in EG
Cunnigham et al. (1986)	RCT N= 40 (Completer= 13) Stationäre Intervention während allogener BMT	Therapeutengeleitetes Krafttraining (30 min) EG1: 3x/Woche EG2: 5x/Woche KG: Standardbehandlung Dauer: 35 Tage	Kreatinin ex.: EG1 und EG2 ↓ als KG
Decker et al. (1989)	QE (keine KG) N= 12 (Completer= 5) Home-based Intervention nach BMT	Individualisiertes Ausdauertraining/ Übungsprogramm (Min. : 30 Min. 3x/Woche) Dauer: 12 Monate	Signifikante Ergebnisse wurden nicht berichtet
DeFor et al. (2007)	RCT N= 100 (Completer= 75) Stationäre/home- based Intervention während/nach allogener PBSCT/BMT	EG: Ausdauertraining (Laufband) für mindestens 15 Min (2x/Tag) (stationär); Ausdauertraining 1x/Tag für mindestens 30 Min (ambulant nach HSCT) KG: Standardbehandlung Dauer: 100 Tage	Karnofsky- Score: EG weniger ↓ als KG (nur nicht-myeloablative konditionierte Patienten) Körperliches und emotionales Wohlbefinden: EG ↑ als KG (nur bei Entlassung und nicht-myeloablative konditionierte Patienten am Tag +100)
Dimeo et al. (1996)	QE (keine KG) N= 20 (Completer= 14) Stationäre/ambulante Intervention während und nach allogener/autologer BMT	Therapeutengeleitetes progressives Ausdauertraining auf dem Laufband (5x/Woche) Dauer: 6 Wochen	Laufgeschwindigkeit: ↑ Maximale Gehstrecke: ↑ Maximum per (km/h): ↑ Maximum per (METs): ↑ Herzfrequenz: ↓ Laktat: ↓
Dimeo et al. (1997b)	QE (randomisiert nach Wohnort) N= 36 (Completer= 32) Ambulante Intervention nach autologer PBSCT	EG: Therapeutengeleitetes progressives Ausdauertraining (5x/Woche) auf dem Laufband KG: Gewöhnliche Behandlung Dauer: 6 Wochen	AL: EG ↑ als KG Hämoglobin: EG ↑ als KG
Dimeo et al. (1997a)	RCT N= 70 (Completer n= 60) Stationäre Intervention während autologer PBSCT	EG: Tägliches therapeutengeleitetes Ausdauertraining (Bettermeter) für mindestens 30 Min. bei 50% der kardialen Reserve/max. HF (Intervallmethode: 1 Min. Training & 1 Min. Pause) KG: Standardbehandlung Dauer: Dauer der Hospitalisierung	AL: weniger ↓ EG als KG Leistungsverlust: weniger ↓ EG als KG Neutropeniedauer.: EG ↓ als KG Krankenhaustage: EG ↓ als KG Diarrhöen: EG ↓ als KG Schmerzen: EG ↓ als KG

Autoren	Studiencharakteristik	Art der Intervention	Ergebnisse
Dimeo et al. (1999)	RCT N= 62 (Completer= 59) Stationäre Intervention während autologer PBSCT	EG: Tägliches therapeutengeleitetes Ausdauertraining (Bettergometer) für mindestens 30 Min. bei 50% der kardialen Reserve/max. HF (Intervallmethode: 1 Min. Training & 1 Min. Pause) KG: Standardbehandlung Dauer: Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Aggr./Feindseligkeit: EG ↓ Zwanghaftigkeit: EG ↓ Unsich. im Sozialkontakt: EG ↓ Ängstlichkeit: EG ↓ phobische Angst: EG ↓ allg. psych. Belastung: EG ↓ Somatisierung: KG ↑ Fatigue: KG ↑ Vitalität: KG ↓
Dimeo et al. (2003)	QE (keine KG) N= 66 (Completer= 64) (45 Patienten Chemotherapie; 21 Patienten PBSCT) Stationäre Intervention während Chemotherapie oder autologer PBSCT	Tägliches therapeutengeleitetes Ausdauertraining auf dem Laufband für 33 Min. (Intervalltraining - Struktur nach 3 Min. aufwärmen: 3 Min gehen bei 70% der max. HF, dann 3 Min. gehen mit halber Geschwindigkeit; 5 Wiederholungen) Dauer: Dauer des Krankenhausaufenthaltes	Keine signifikanten Veränderungen während des Klinikaufenthaltes
Hayes et al. (2003a)	QE (gematchte Gruppen) N= 12 (Completer= 11) Ambulante Intervention nach autologer PBSCT	EG: Therapeutengeleitetes progressives Ausdauertraining (Laufband-/Fahrradergometer) 3x/Woche; Krafttraining (verschiedene Übungsaufgaben) 2x/Woche KG: Dehnübungen 3x/Woche Dauer: 3 Monate	% Körperfett: EG ↓ Fettfreie Masse: EG ↑ Energieumsatz: EG ↑
Hayes et al. (2003b)	siehe oben	siehe oben	Keine signifikanten Unterschiede zwischen EG und KG. Training führte zu keiner schnelleren Rekonstitution des Immunsystems, verzögert sie jedoch auch nicht
Hayes et al. (2004a)	siehe oben	siehe oben	Alle QoL Parameter: EG ↑ Globale QoL: KG ↑ Globale QoL: EG ↑ als KG Sig. Korrelationen zwischen QoL und V_{O_2max}
Hayes et al. (2004b)	siehe oben	siehe oben	AL (Liter/ Min): EG ↑ AL (ml/kg/min): EG ↑ MK (Bankdrücken): EG ↑ MK (Beinpresse): EG ↑ MK (Bankdrücken 1RM): EG sig. bessere Entwicklung MK (Beinstrecker 1 RM): EG sig. bessere Entwicklung MK (Kniebeuger rechts, isometrisch): EG sig. bessere Entwicklung
Jarden et al. (2007)	RCT N= 19 (Completer= 14) Stationäre Intervention während allogener HSCT	EG: Therapeutengeleitetes Ausdauer- (5x/ Woche; 15-30 Min; 50-75% HF_{max}), Krafttraining (3x/Woche; 15-20 Min.), dynamische & statische Dehnungsübungen (5x/Woche; 15-20 Min.), PMR (2x/Woche; 20 Min.) & regelmäßige psychoonkologische Betreuung KG: Standardtherapie (Ermutigung aktiv zu bleiben & Physiotherapie 2-3x/Woche) Dauer: 4-6 Wochen	

Autoren	Studiencharakteristik	Art der Intervention	Ergebnisse
Jarden et al. (2009a)	RCT N= 42 (Completer= 34) Stationäre Intervention während allogener HSCT	s. o.	Alle leistungsphysiologischen Parameter in der EG haben eine sig. bessere Entwicklung (VO ₂ max, Bankdrücken, Beinstrecker, Knie- und Ellbogenbeuger, Treppenstufentest) Schwere der Diarrhöe: EG sig. bessere Entwicklung Sig. Korrelationen zwischen Vo ₂ max und emot. Wohlfühlen bzw. Depressivität. Sig. Korrelation zwischen Muskelkraft (Bankdrücken) und physischem, emotionalem, sozialen und funktionalem Wohlfühlen
Jarden et al. (2009b)	s. o.	s. o.	Sig. bessere Entwicklung (stat. Aufenthalt bis 6 Monate nach Tx) der EG für 4 (Mukositis, Kognition, Gastrointestinal, Funktional) von 5 gebildeten Symptomclustern (Ausnahme: affektiver Cluster)
Kim & Kim (2006)	RCT N= 42 (Completer= 35) Stationäre Intervention während allogener BMT	EG: Täglich therapeutengeleitete Übungen im Bett (Krafttraining, Dehnen und entspannende Atemübungen) für 30 Min. KG: Standardbehandlung Dauer: 6 Wochen	Lymphozytenzahl: sig. bessere Entwicklung für EG (Interaktionseffekt: Gruppe x Zeit) Lymphozytenzahl: KG ↓
Mello et al. (2003)	RCT N= 32 (Completer= 18) Stationäre/ambulante Intervention während und nach allogener BMT	EG: Therapeutengeleitetes Krafttraining & Dehnen (nur Extremitäten), progressives Ausdauertraining (Laufband) 5x/Woche KG: Standardbehandlung Dauer: 6 Wochen	Schulter: KG ↓ Ellenbogen (Flex., nicht-dominanter Arm): KG ↓ Knie (Flex.): KG ↓ & EG ↓ Sprunggelenk (Flex.): KG ↓
Shelton et al. (2008)	RCT N= 61 (Completer= 53) Home-based/ambulante Intervention nach allogener BMT	Therapeutengeleitete Gruppe (TG): Individualisiertes progressives Ausdauer- (versch. Ergometer) und Krafttraining (gerätegestützt) 3x/Woche Selbstgesteuerte Gruppe (SG): Krafttraining (Gymnastikbänder) & Ausdauertraining 3x/Woche; Dauer steigern bis 30 Min. am Stück gehen möglich ist Dauer: 4 Wochen	6- Minuten- Laufdistanz: ↑ TG (12%) ↑ SG (10%) 50- Fuß- Gehstest: TG ↑ (14%) Keine signifikanten Unterschiede zwischen TG und SG
Wilson et al. (2005)	QE (keine KG) N= 17 (Completer= 13) Home-based Intervention nach autologer/allogener PBSCT/BMT	Ausdauertraining 3-5x/Woche (die Patienten wählten die bevorzugte Bewegungsform) Dauer: 12 Wochen	AL: ↑ Fatigue: ↓ QoL: ↑ Subskalen „physische Funktionsfähigkeit und physische Rollenfunktion“

Abkürzungen: RCT (Randomisierte und kontrollierte Studie), QE (Quasi-experimentell), EG (Experimentalgruppe), KG (Kontrollgruppe), AL (Ausdauerleistungsfähigkeit), MK (Muskelkraft), QoL (Lebensqualität), HSCT (Hämatopoetische Stammzelltransplantation), PBSCT (periphere Blutstammzelltransplantation), BMT (Knochenmarktransplantation), Tx (Transplantation), RM (Repetition maximum), VS (ventilatorische Schwelle)

3.2.1.3 Interpretation der Studienlage

Ein zentrales Problem der bis dato durchgeführten Studien stellt die häufig mangelnde methodische Qualität dar. Dabei sind folgende drei Dinge auffällig:

Fehlende/unadäquate Kontrollgruppen

11 der vorliegenden 18 Untersuchungen sind randomisiert und kontrolliert. 10 dieser Studien untersuchten dabei die Wirksamkeit eines körperlichen Trainingsprogramms gegen eine Kontrollgruppe mit Standardbehandlung, welche nur von zwei Studiengruppen (Baumann et al., 2005 & Jarden et al., 2007, 2009a&b) genauer beschrieben wird. Kritisch ist das Testen gegen Standardbehandlung dabei insbesondere aufgrund des erhöhten Sozialkontaktes (durch das angeleitete körperliche Training) während der Isolationsphase anzusehen, da der Kontakt zu vertrauten Personen (zudem sich der Sport-/Bewegungstherapeut entwickeln kann) in dieser Zeit einen wichtiger Aspekt aus Sicht der Patienten darstellt (siehe Kapitel 2.4.5, S.113 oder Baker et al., 1999). Daher muss vor allem auf Seiten der psychosozialen Outcomeparameter hinsichtlich dieser Problematik von einem Bias ausgegangen werden.

Ein Sonderfall liegt bei der Studie von Shelton et al. (2008) vor. Sie testete ein therapeutengeleitetes (supervised) Training gegenüber einem eigenständigen Training.

Kleine Stichproben (n)

11 von 18 Studien haben eine Probandenzahl von unter 50.
($n_{\min}=12$; $n_{\max}=42$)

Datenauswertung unabhängig vom Transplantationsverfahren

Drei der 18 Studienpopulationen bestehen aus autologen und allogenen HSCT Patienten. Die Publikationen nehmen diesbezüglich jedoch keine getrennte Datenanalyse vor, sondern berichten nur von Gesamtergebnissen. Insbesondere mit Blick auf die deutlich unterschiedlichen Therapieverläufe (längeres Engraftment, potentielle GvHD, durchschnittlich längerer Krankenhausaufenthalt) ist eine solche Auswertungsstrategie aus methodischer Sicht eher ungünstig.

Grundsätzlich liegen bis zum aktuellen Zeitpunkt wenige Studien zum Kontext HSCT und körperliches Training vor. Hinzu kommt, dass die bislang untersuchte Patientenzahl an sich ($n=821$) relativ gering ist. Die stationäre Phase während HSCT ist im Vergleich zur Rehabilitationsphase nach Transplantation verhältnismäßig gut untersucht.

Nichtsdestotrotz können die bislang durchgeführten Studien einen positiven Einfluss auf den Behandlungsverlauf in Rahmen der HSCT, besonders im stationären Kontext, zeigen. Dabei scheint insbesondere die körperliche Leistungsfähigkeit positiv beeinflussbar zu sein, aber auch psychosoziale Parameter können von einem körperlichen Training profitieren. Zukünftige Studien sollten vermehrt phasenübergreifend behandeln, größere Populationen untersuchen und methodisch hochwertige Vorhaben durchführen, um weitere Resultate zur differenzierten Wirksamkeit von körperlichem Training im Rahmen der HSCT beitragen zu können. Die methodischen und versorgungsbezogenen Probleme der aktuell vorliegenden Studien, stellen daher eine Grundlage für die Studien- und Interventionsplanung im Rahmen der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit dar (siehe Kapitel 4, ab S. 137).

3.3 Körperliches Training in der Palliativsituation

Dass körperliches Training in Akut- und Rehabilitationsphase der Krebstherapie sinnvoll sein kann, wurde im vorherigen Kapitel ausführlich dargestellt. Eine Anwendung im palliativen Bereich galt jedoch lange Zeit als rotes Tuch und fand dementsprechend auch nicht statt. Erst im Jahr 2000 veröffentlichte eine Forschergruppe aus Australien die erste Untersuchung zu körperlichem Training im palliativen Setting bei insgesamt neun Krebspatienten (Porock et al., 2000). In ihrem aktuellen Review fassen Lowe et al. (2009) die derzeitigen Erkenntnisse zur Anwendung von Sport- und Bewegungstherapie in diesem speziellen Setting zusammen.

Inklusive der bereits erwähnten ersten Publikation, konnten die Autoren fünf weitere Studien identifizieren, die allesamt Pilotstudien waren und von denen nur eine einzige Untersuchung ein randomisiertes und kontrolliertes Design aufwies. Bei drei Studien handelte es sich um Fallberichte, während die beiden restlichen Untersuchungen unkontrollierte Studiendesigns hatten. Insgesamt wurden 84 Patienten eingeschlossen. Die durchgeführten Interventionen reichten von Ausdauertraining über Krafttraining bis hin zu kombinierten Programmen, welche über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen andauern konnten. In der Regel wurde 2-3x wöchentlich trainiert. Da diese Studienanzahl, die Zahl der eingeschlossenen Patienten und die methodische Qualität der Untersuchungen noch relativ dürftig ist, können bislang jedoch keine gesicherten Aussagen zur Wirksamkeit von körperlichem Training im palliativen Setting gemacht werden. Je nach Studie wurden aber positive Resultate hinsichtlich QoL, körperliche Funktionsfähigkeit, Fatigue und physischer Leistungsparameter berichtet. Letztendlich zeigen die ersten Studien somit „...*some evidence that at least some palliative cancer patients are willing and able to tolerate physical activity interventions, with some patients demonstrating improvement in some supportive care outcomes post intervention.*“ (Lowe et al., 2009; S. 33).

3.4 Potentielle Wirkmechanismen: körperliche Aktivität und Krebs

Wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt, kann ein körperlich aktiver Lebensstil als auch ein systematisches körperliches Training wesentlich dazu beitragen eine Krebserkrankung zu verhindern (Primär- und Tertiärprävention) bzw. während und im Anschluss an die Therapie besser mit den Nebenwirkungen und Komplikationen umzugehen. Insbesondere vor dem Hintergrund des direkten Einflusses auf die Mortalität bzw. die Inzidenz stellt sich dabei die Frage nach möglichen Wirkmechanismen. Daher sollen nun im Folgenden die derzeitigen Theorien und Hinweise zusammengetragen werden, auf welche Weise körperliche Aktivität/körperliches Training Einfluss auf die Tumorentstehung und Tumorentwicklung haben kann (detaillierte Informationen zu den Mechanismen der Tumorentstehung und -entwicklung finden sich in Kapitel 2.2.1.3, ab S. 37). Eine Übersicht der derzeit diskutierten Mechanismen im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität zeigt **Abb. 43**.

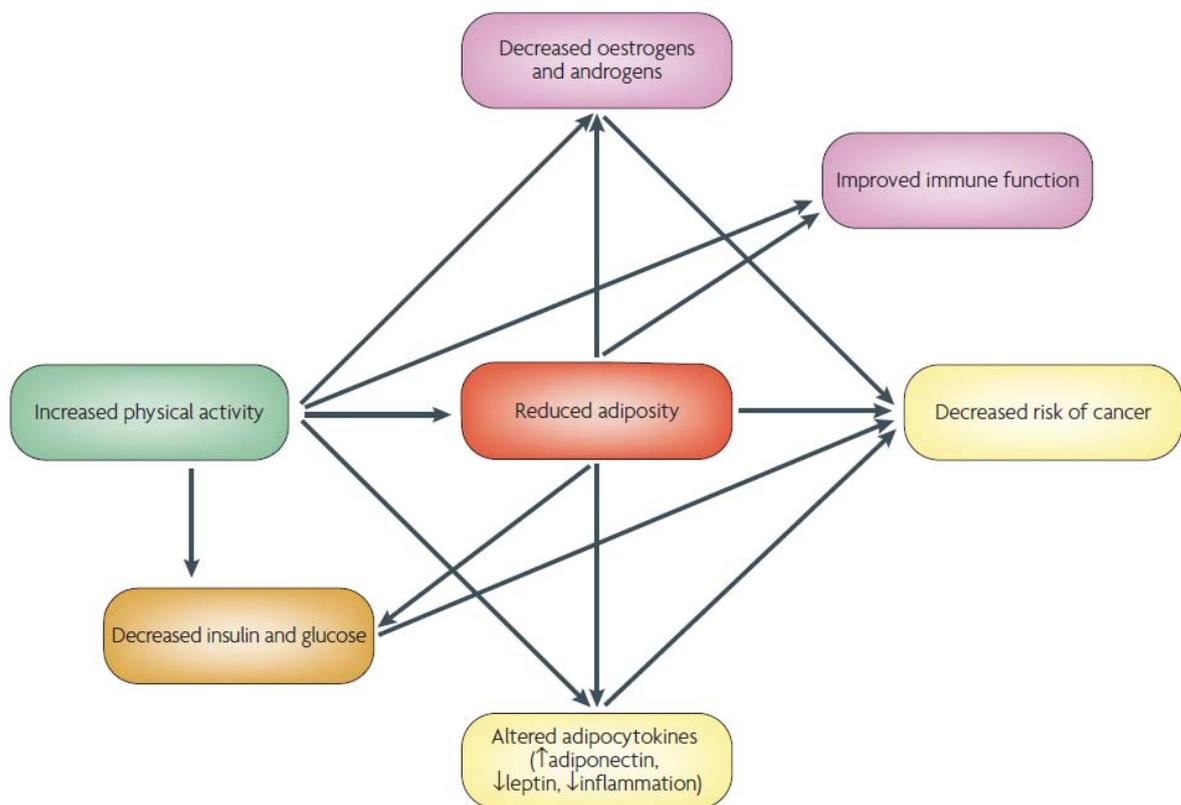


Abb. 43 Vermutete Wirkmechanismen: körperliche Aktivität und Krebs (aus Mc Tiernan et al., 2008; S. 208)

3.4.1 Hormonsystem

Hormonelle Einflüsse spielen eine wesentliche Rolle in der Tumorenstehung und Tumorentwicklung. So haben beispielsweise Frauen mit erhöhten Östrogen- und Androgenspiegeln ein gesteigertes Risiko für Brust- und Gebärmutterkrebs (Key et al., 2002; Kaaks et al., 2002). Auch bei Männern ist der Androgeneinfluss auf das Entstehen von Prostatakrebs hinlänglich bekannt (Thompson et al., 2003).

Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Sexualhormone wird in einer aktuellen Übersichtsarbeit von Neilson et al. (2009) aufgrund der Studienlage als möglich beschrieben.

ben. Dabei scheint die Beeinflussung jedoch primär über eine Veränderung der Körperfettmasse mediiert zu werden, da Fett eine wesentliche Rolle in der Produktion von Steroidhormonen spielt (Irwin et al., 2009a). Diese enge Beziehung zeigt sich beispielsweise in

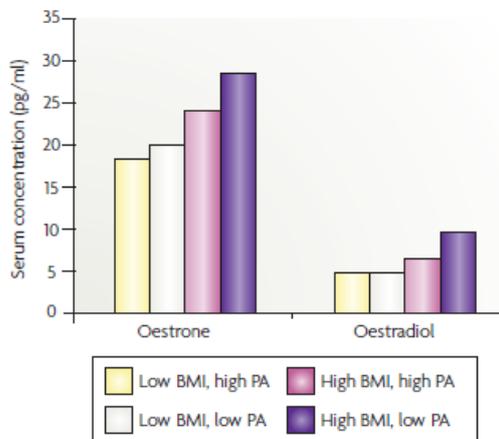


Abb. 44 Zusammenhang von Östron- und Östradiolspiegel mit körperlicher Aktivität und BMI (aus Mc Tiernan et al., 2008, S. 209)

den Daten der Studie von Mc Tiernan et al. (2006). So fanden die Autoren einen starken Zusammenhang zwischen hohem BMI Wert und hohem Östron- und Östradiolspiegel, der wiederum auch durch das Ausmaß an körperlicher Aktivität beeinflusst war (siehe **Abb. 44**). So liegt die Vermutung nahe, dass sowohl vermehrte körperliche Aktivität, als auch reduzierte Körperfettmasse zu einer signifikanten Beeinflussung der Sexualhormone beitragen. Bestätigung finden die von Mc Tiernan berichteten Ergebnisse durch aktuelle Resultate der EPIC-Studie. Die Daten von van Gils et al. (2009) weisen dabei eine signifikant inverse Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Östradiolspiegel, als auch eine positive Assoziation mit dem Sexualhormonbindenden Globulinspiegel aus. Selbige Beobachtungen gelten jedoch nur für postmenopausale

Frauen. Der Hinweis auf die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität im Bezug auf das Brustkrebsrisiko findet sich jedoch auch bei prämenopausalen Frauen. So zeigt sich beim Vergleich zwischen Athletinnen und Nicht-Sportlerinnen eine deutlich verzögerte Menarche, sowie niedrigere Progesteron und Östradiolspiegel für die erstgenannte Gruppe (Hoffmann-Goetz et al., 1998). Auch frühere Untersuchungen von Frisch et al. (1981) und Merzenich (1993) zeigen vergleichbare Ergebnisse. Erstere Autorengruppe gibt dabei sogar eine mögliche Verzögerung der Menarche durch Leistungssport von bis zu 2 Jahren an. Vor dem Hintergrund, dass Bernstein (2002) von einer 10-20% Risikoreduktion pro Jahr verspäteter Menarche berichten, scheint der sich daraus ergebende protektive Effekt enorm. Die Fertilität der Frauen ist durch die intensive sportliche Aktivität nicht beeinträchtigt (Mc Tiernan et al., 2008).

Die Studienlage bei den männlichen Sexualhormonen in Bezug auf die Entwicklung von Prostatakrebs und körperlicher Aktivität ist dagegen wesentlich unklarer. Eine erste Interventionsstudie an 102 inaktiven (gesunden) Männern von Hawkins et al. (2008) zeigt einen signifikanten Anstieg des Testosteronmetaboliten Dihydrotestosteron (DHT) nach 3 und 12 Monaten Ausdauertraining (6x60min/Woche) gegenüber einer inaktiven Kontrollgruppe. Auch die Werte des Sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) waren zu den erwähnten Messzeitpunkten signifikant höher. Unterschiede in den Testosteronspiegeln konnten zwischen den Gruppen nicht festgestellt werden. Jedoch sind die gefundenen Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten, da bislang nur spärliche Evidenz für den Zusammenhang von DHT mit der Prostatakrebsprognose existiert (Mc Tiernan et al., 2008).

Neben den Sexualhormonen spielen auch metabolische Hormone wie Insulin eine wichtige Rolle im Rahmen der Wirkmechanismen von körperlicher Aktivität auf Krebs. Die diesbezüglich vorliegenden Studienergebnisse werden aufgrund des engen Zusammenhangs mit den Stoffwechselmechanismen im Kapitel 3.4.2 beschrieben (siehe unten).

3.4.2 Stoffwechsel

Körperliche Aktivität reduziert die gastrointestinale Transitzeit von Lebensmitteln. Dies führt dazu, dass potentiell karzinogene Substanzen eine geringere Kontaktzeit mit der Darmmukosa haben. Eine geringere Kontaktzeit ist gleichbedeutend mit einem geringeren Risiko zu malignen Transformationen. Dieser Wirkmechanismus gilt für die Prävention von Kolonkarzinomen als sicher, jedoch ist bislang unklar welchen Anteil genau die aktivitätsinduzierte Beschleunigung der Darmpassage hat (Harriss et al., 2007).

Übergewicht/Adipositas ist ein eigener unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von verschiedenen Krebsarten (bspw. Yang et al., 2009; Pichard et al. 2008; Larsson et al., 2007). Darüber hinaus ist Übergewicht mit erhöhten Sexualhormonspiegeln, Insulinresistenz, erniedrigten SHBG-Spiegeln und chronischen pro-inflammatorischen Prozessen assoziiert, welche wiederum stark mit der Entstehung und Entwicklung von malignen Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht werden (Neilson et al., 2009; Mc Tiernan et al., 2008).

Da in den Kapiteln 3.4.1 & 3.4.3 die Bedeutungen und Beeinflussbarkeit von Steroidhormonen bzw. inflammatorischen Prozessen besprochen werden, soll an dieser Stelle eine Darstellung des derzeitigen Wissens rund um die Wirksamkeit von körperlicher Aktivität im Hinblick auf die Insulinresistenz im Mittelpunkt stehen.

Grundsätzlich gilt die positive Beeinflussung der Insulintoleranz und des Übergewichtes durch körperliches Training als gesichert. So kann durch intensives körperliches Training die Insulinsensitivität verbessert werden und langfristig vor Diabetes Mellitus vom Typ II schützen (Ivy et al., 1997). Vermutete Wirkmechanismen sind reduziertes abdominales Körperfett, verbesserter Glucosetransport in die Muskulatur und eine grundsätzlich erhöhte Muskelmasse (Perez-Martin et al., 2001; Hawley et al., 2008). Krafttraining scheint diesbezüglich effektiver als Ausdauertraining zu sein (Boule et al., 2001). Auch Übergewicht kann insbesondere durch kontinuierliche und lang andauernde körperliche Aktivität reduziert werden (Janiszewski et al., 2007).

Im Kontext von Tumorerkrankungen konnten die bislang vorliegenden Erkenntnisse der Gewichts-/Körperfettreduktion durch körperliches Training repliziert werden. So wurde durch ein moderates Ausdauertraining (Walking) von mindestens 120 Minuten pro Woche eine Veränderung der Bodycomposition (reduziertes Körperfett) nach 6 Monaten bei postmenopausalen Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht (Irwin et al., 2009a). Darüber hinaus zeigten die Autoren, neben einer signifikanten Verbesserung des Insulinspiegels, einen ebenfalls signifikant positiven Einfluss auf den Insulin-like growth Faktor I (IGF-I) und dessen Bindungsprotein (IGFBP-3) zu Gunsten der Experimentalgruppe (Irwin et al., 2009b). Vergleichbar sind diesbezüglich die publizierten Resultate von Ligibel et al. (2008). Die Autoren berichten von einer 28%igen Reduktion des Insulinspiegels bei Brustkrebspatientinnen (nach erfolgter medizinischer Therapie) durch ein 2x durchgeführtes Krafttraining plus ein 90 Min. Ausdauertraining pro Woche. Vor dem Hintergrund, dass eine 25%ige Reduktion des Insulinspiegels mit einer vermutlich 5% erhöhten Überlebenschance nach Brustkrebs einhergeht (Goodwin et al., 2008), scheinen die berichteten Resultate von Ligibel et al. (2008) hoch relevant.

3.4.3 Entzündungsprozesse

Neben den hormonellen und stoffwechselbedingten Änderungen durch körperliche Aktivität, findet ebenso eine Beeinflussung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen statt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression von Krebs (siehe Kapi-

tel 2.2.1.3, ab S. 37) und werden auch mit Fatigue und zahlreichen anderen Symptomen in Verbindung gebracht (Seruga et al., 2008; Kurzrock et al., 2001).

Vermehrte körperliche Aktivität oder körperliches Training kann die inflammatorische Zytokinproduktion hemmen bzw. positiv beeinflussen. Die derzeitige Studienlage berichtet dabei vor allem von Ergebnissen aus der Forschung mit gesunden Probanden oder von Untersuchungen mit Patienten, die an einer Stoffwechselerkrankung leiden. So zeigen bspw. Studien mit körperlichen Interventionen (Kraft- und Ausdauertraining) eine signifikante Beeinflussung des IL-6-Levels bei Männern nach 12 Wochen (Stewart et al., 2005), eine Reduktion der CRP- und TNF α -Konzentration bei Männern und Frauen nach 24 Wochen (Smith et al., 1999) und eine signifikant positive Reduktion von CRP und IL-6 bei übergewichtigen postmenopausalen Frauen nach 6 Monaten Training (You et al., 2004). Es liegen jedoch auch Studien vor, die keine Assoziation zwischen inflammatorischen Prozessen und körperlicher Aktivität zeigen (Neilson et al., 2009). Nichtsdestotrotz gilt der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und CRP als überzeugend, sodass von einem systematischen „low-grade“ anti-inflammatorischen Effekt durch vermehrte körperliche Aktivität ausgegangen werden kann (Mathur et al., 2008). Eine zentrale Rolle kommt dabei wohl dem muskulären Interleukin-6 zu (siehe Exkurs).

Exkurs: Die Rolle von IL-6 bei inflammatorischen Prozessen

Interleukin-6 stellt eines der zentralsten Elemente im Rahmen der inflammatorischen Prozesse dar. Auch wenn IL-6 häufig als ausschließlich pro-inflammatorisches Zytokin bezeichnet wird, hat es jedoch auch antiinflammatorische Effekte (Pedersen et al., 2006).

IL-6 kann durch Monozyten aber auch durch die arbeitende Muskulatur ausgeschüttet werden. So ist die erste inflammatorische Reaktion nach bzw. während eines körperlichen Trainings der Anstieg von IL-6. Dabei kann das Normalniveau um den bis zu 100-fachen Wert überschritten werden (Mathur et al., 2008). Im Rahmen der „normalen“ Entzündungsreaktion werden neben IL-6 auch noch die pro-inflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF α ausgeschüttet, welche, wie IL-6, mit der Entstehung und Progression von zahlreichen Krebsentitäten in Verbindung gebracht werden (Seruga et al., 2008).

Da während eines körperlichen Trainings jedoch nur ein IL-6 Anstieg zu beobachten ist, kann qualitativ nicht von dem Ablauf eines normalen Entzündungsprozesses ausgegangen werden. Diese Annahme wird durch Studienbeobachtungen gestützt, welche die Muskelzellen (und nicht die Monozyten) als primäres Organ der IL-6 Ausschüttung identifizieren konnten (Rogers et al., 2008).

Wie bereits oben berichtet hat IL-6 nicht nur pro- sondern auch anti-inflammatorische Auswirkungen. So zeigt sich nach körperlicher aktivitäts-induzierter Ausschüttung von IL-6 ein Anstieg der anti-inflammatorischen Zytokine IL-10 und IL-1ra (Steensberg et al., 2003; Pedersen et al., 2007ur). Da wie oben erwähnt jedoch kein gleichzeitiger Anstieg von IL-1 β und TNF α stattfindet, könnte dies einen möglichen Hinweis für den antiinflammatorische Wirkmechanismus von körperlicher Aktivität darstellen, in dem IL-6 als entscheidender Mediator fungiert (Mathur et al., 2008; Rogers et al., 2008).

Untersuchungen zum Einfluss von körperlichem Training auf die Zytokinlevel bei Krebspatienten liegen derzeit nur vereinzelt und größtenteils ohne signifikante Befunde vor. Allerdings existieren auch Studien mit positiven Befunden. So berichten beispielsweise Jones et al. (2009) von einer signifikanten Reduktion des Inflammationsmarkes ICAM-1 durch körperliches Training bei 12 Patienten vor Behandlung ihres Lungenkarzinoms.

Zahlreiche interessante Forschungsergebnisse liegen zudem auch aus dem Bereich der Tierforschung vor, welche die oben postulierten Mechanismen zum Teil massiv stützten (bspw. Demarzo et al., 2008; siehe auch Übersichtsarbeiten von Rogers et al., 2008 und Lira et al., 2008).

Es sei ebenso darauf hingewiesen, dass auch die Körperzusammensetzung einen signifikanten Einfluss auf die Zytokinproduktion zu haben scheint (siehe Abschnitt 3.4.2, oben). Ein körperliches Training kann somit direkt auf die systemische Inflammation wirken, aber darüber hinaus (durch eine verbesserte Körperkonstitution) die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen vermindern, da neben Immun- und Muskelzellen auch die Fettzellen eine weitere Quelle von Zytokinen sind (McTiernan, 2008).

3.4.4 Immunfunktion

Dem Immunsystem kommt im Rahmen der Bekämpfung von malignen Zellen eine wichtige Bedeutung zu (siehe Kapitel 2.1.2, ab S. 18 oder Jakobisiak et al., 2003). Eine eingeschränkte Immunfunktion „...has been considered a 'hallmark of malignant disorders' either as a result of cancer initiation, development or treatments" (Harriss et al., 2007). Die Beeinflussung des Immunsystems bzw. der Immunfunktion durch körperliche/s Aktivität/Training ist bislang nur unzureichend untersucht. Insbesondere im Zusammenhang mit der Prognose bzw. der Entwicklung von Krebserkrankungen ist die Bedeutung unklar (Fairey et al., 2002). Nichtsdestotrotz liegen einige Untersuchungen zur Beeinflussung des Immunsystems durch körperliches Training (auch bei Krebspatienten) vor (Shephard et al., 1999, Pedersen et al., 2000; Fairey et al., 2002).

Dass körperliches Training/Sport einen immunregulatorischen Einfluss besitzt, ist bereits aus Studien Mitte der 80er Jahre bekannt (Pedersen et al., 2000). Zunächst stand dabei der

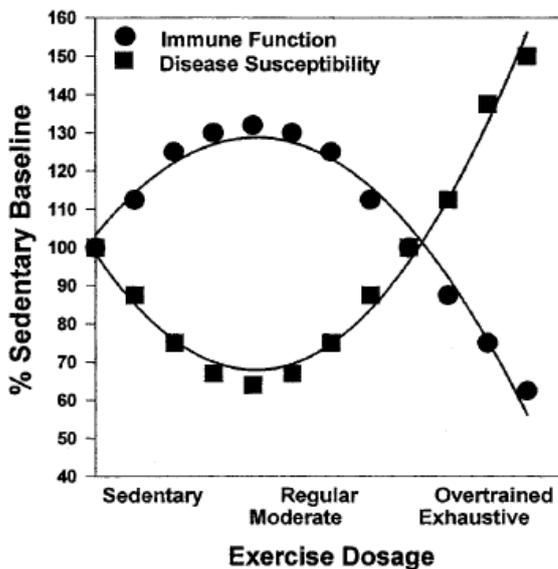


Abb. 45 Inverted-J-Hypothese (aus Fairey et al., 2002, S. 540)

(Woods et al., 1999). Mitte der 90er Jahre wurden im Rahmen dieser Fragestellung auch erste Untersuchungen an Patienten mit malignen Tumorerkrankungen durchgeführt, die vor allem auf einen positiven Effekt bezüglich der Lyseaktivität von NK-Zellen hindeuteten (Peters et al., 1994 & 1995). Darauf folgende Untersuchungen konnten diese Ergebnisse zum Teil bestätigen (bspw. Na et al., 2000), andere wiederum zeigten keine immunologischen Veränderungen (bspw. Nieman et al., 1995; Hayes et al., 2003b). Eine 2006 veröffentlichte Studie im Rahmen der allogenen HSCT von Kim & Kim, zeigte dann wieder Vorteile für ein körperliches Training im Hinblick auf die Lymphozytenzahl der Patienten. Vor dem Hintergrund des nachgewiesenen GvL-Effekts durch Spenderlymphozyten nach

potentiell schädigende Effekt eines intensiven und lang andauernden Ausdauersports (Ultra-/Marathon) im wissenschaftlichen Fokus. Die Forschergruppe um Nieman et al. formulierten in diesem Zusammenhang ihre sogenannte „Open Window“-Theorie, welche eine erhöhte Infektanfälligkeit der oberen Atemwege (URTI) nach extremen, lang andauernden und völlig erschöpfenden körperlichen Belastungen postuliert (Nieman et al., 1993 & 1994). Relativ schnell entdeckte die Gruppe jedoch auch einen immunprotektiven/-fördernden Effekt durch moderate körperliche Belastung bzw. Ausdauertraining. Die gefundene Beziehung zwischen der Intensität der körperlichen Aktivität und dessen

Auswirkung auf das Immunsystem wird dabei in der allgemein akzeptierten Inverted-J-Hypothese (siehe **Abb. 45**) beschrieben

allo-HSCT (siehe Exkurs „Graft-versus-Leukämie Effekt“; S. 107), könnte dies ein wesentlicher Beeinflussungsmechanismus und Ansatzpunkt für die positiven Effekte von körperlichem Training sein.

Trotz der teilweise doch recht ermutigenden Studienergebnisse, muss für die Assoziation körperliche Aktivität - Immunsystem/-funktion - Tumorerkrankungen eine eher inkonsistente Befundlage konstatiert werden. Zukünftige Forschungsbemühungen sind dringend notwendig, um mehr Licht in dieses Dunkel zu bringen.

3.4.5 Weitere potentielle Mechanismen (Tiermodelle)

Neben den bislang vorgestellten Wirkmechanismen, existieren auf der Ebene von Tiermodellen noch weitere Erklärungsansätze für die positive Wirkung von körperlicher Aktivität auf den Tumor oder grundsätzlich maligne Zellen.

Radikale Sauerstoffspezies (ROS)

Freie Sauerstoff Radikale können eine Rolle bei der Progression und Promotion von malignen Tumorzellen spielen, indem sie Strukturen der DNA angreifen und somit zu einer möglichen malignen Transformation der DNA beitragen. Von daher scheint es sinnvoll, dass möglichst wenige ROS im Körper des Menschen vorhanden sind (siehe Rogers et al., 2008).

Ergebnisse aus zahlreichen Tierstudien sind daher im ersten Moment irritierend, weil sie mit einer vermehrten ROS-Produktion durch körperliche Aktivität einhergehen (bspw. Ji et al., 1999). Gleichzeitig können Studien jedoch von Beobachtungen berichten, dass durch langfristiges körperliches Training Enzyme von Antioxidantien hochreguliert und Zellreparatursysteme aktiviert werden (Zusammenfassung: siehe Rogers et al., 2008; S. 277-278). Da letzterer Effekt der schädigenden Wirkung möglicherweise überlegen ist, kann hier ebenfalls ein trainingsinduzierter Effekt vermutet werden.

Tumorwachstum

Ein weiterer, bislang unverstandener Mechanismus ist der im Tiermodell teilweise nachgewiesene Effekt von körperlicher Aktivität auf Wachstum und Größe von Tumoren (siehe bspw. Lira et al., 2008 oder Radak et al., 2002). Vermutet werden p53-unabhängige als auch p53-abhängige Apoptosemechanismen, die durch körperliche Aktivität ausgelöst werden können (Rogers et al., 2008).

3.5 Fazit: körperliches Training/Aktivität und Krebs

Körperliche Aktivität muss heutzutage als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von verschiedenen Krebserkrankungen angesehen werden. Ein körperlich aktiver Lebensstil kann dabei zu einer Risikoreduktion im Bezug auf die Entwicklung eines Tumors (primärpräventiver Effekt), als auch zu einer Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos nach Diagnose beitragen. Dies gilt insbesondere für maligne Erkrankungen des Brust- und Darmgewebes.

Während der akuten Behandlungsphase, als auch im anschließenden rehabilitativen Kontext, kann ein körperliches Training zahlreiche positive Einflüsse auf den weiteren klinischen als auch auf den psychosozialen Verlauf der Erkrankungen haben. Die umfassendste wissenschaftliche Evidenz liegt hier für das Mammakarzinom vor, aber auch im Rahmen von Blutkrebserkrankungen (im Kontext der HSCT) konnten bislang einige positive Effekte nachgewiesen werden. Bislang sehr wenige Erkenntnisse liegen aus dem palliativen Sektor vor. Nichtsdestotrotz ermuntern auch hier die ersten Studienergebnisse zu vermehrten Forschungsbemühungen.

Die Wirkmechanismen sind in diesem Zusammenhang bislang eher hypothetisch als nachgewiesen oder nur im Tiermodell gezeigt worden. Zahlreiche zukünftige Forschungsbemühungen werden hier zur weiteren Aufklärung beitragen können.

4 Interventionsentwicklung/-beschreibung

Das vorliegende Kapitel beschreibt die Planung und Entwicklung des modularen, individuell adaptiven, bewegungstherapeutischen Interventionsprogramms für Patienten vor, während und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. In diesem Zusammenhang werden zunächst die zu Grunde liegenden theoretischen Modelle und Annahmen erläutert (Kapitel 4.1.1), sowie deren bisherige Anwendung im onkologischen Bereich (Kapitel 4.1.2), und letztendlich der Grad des Einfließens in die vorliegende Intervention (Kapitel 4.1.3) dargestellt. Anschließend erfolgt die detaillierte Beschreibung der Intervention. Dabei wird zunächst auf die relevanten Aspekte zur (bewegungstherapeutischen) Interventionsplanung im Rahmen der allo-HSCT eingegangen (Kapitel 4.2) und im Anschluss daran die inhaltlichen Aspekte des Trainingsprogramms näher vorgestellt (Kapitel 4.3).

4.1 Theoriegeleitete Fundierung

4.1.1 Grundlagen

4.1.1.1 Hintergrund

Wie in Kapitel 3 dargestellt, kann körperliches Training einen nicht unerheblichen Einfluss auf den Verlauf von Krebserkrankungen und die Nebenwirkungen der medizinischen Behandlungsmaßnahmen (Chemo-/Strahlentherapie) haben. Aus dieser Perspektive gesehen scheint es daher absolut sinnvoll, möglichst viele Patienten für einen körperlich aktiven Lebensstil bzw. körperliche Trainingsprogramme gewinnen und das gewünschte Verhalten idealer Weise dauerhaft aufrechterhalten zu können. Damit dies gelingen kann müssen strukturelle als auch inhaltliche Aspekte möglichst optimal erfüllt sein. Strukturelle Maßnahmen würden dabei beispielweise verschiedene Faktoren wie ein flächendeckendes Gruppen-/Therapieangebot, materielle und räumliche Voraussetzungen oder Abrechnungsfähigkeit der Leistungen über die entsprechenden Kostenträger (gesetzliche Rahmenbedingungen) einschließen. Inhaltliche Aspekte beziehen sich auf die Gestaltung der Maßnahmen.

Die beispielhaft erwähnten strukturellen Rahmenbedingungen sind in der derzeitigen bewegungstherapeutischen Versorgung von Krebspatienten erst in einem sehr überschaubaren Umfang etabliert und sollen im Rahmen dieser Arbeit auch nicht diskutiert werden. An Informationen daher nur so viel: Laut Baumann & Schüle (2008) existieren derzeit zwar ca. 700 Krebsnachsorgesportgruppen, jedoch wenden sich diese primär oder ausschließlich an Brustkrebspatientinnen. Rechtlich ist seit dem Jahr 2001 ein Anspruch auf Rehabilitationssport im SGB IX § 44 als eine, die medizinische Rehabilitation ergänzende Leistung verankert. Weitere Dinge sind durch eine Rahmenvereinbarung über den Rehabilitationssport und das Funktionstraining seit Ende des Jahres 2003 geregelt. Selbige billigt den Angeboten eine finanzielle Unterstützung durch die Sozialversicherungsträger zu. Allerdings müssen dafür Kostenübernahmeanträge von Seiten des Arztes/Patient gestellt werden.

Inhaltliche Aspekte spielen neben strukturellen eine ebenfalls zentral wichtige Rolle und lassen sich bei der Planung von Interventionen und Therapieangeboten relativ unkompliziert berücksichtigen. Die zentrale Fragestellung ist dabei zweigeteilt und lautet: „Wie

muss die Intervention/Angebot gestaltet sein, damit sie möglichst viele Patienten anspricht (1) und gleichzeitig dazu beiträgt, dass die Teilnehmer auch langfristig körperlich aktiv bleiben (2)?"

Mit dieser Fragestellung haben sich in der vergangenen Zeit zahlreiche Forschungsvorhaben beschäftigt. Die wichtigsten Erkenntnisse und theoretischen Modelle sollen nun vorgestellt werden.

4.1.1.2 Modelle zur Erklärung von körperlicher Aktivität

Modelle zur Erklärung des Verhaltens im Hinblick auf körperliche Aktivität, stellen einen wichtigen Baustein für die Planung von bewegungstherapeutischen Interventionen dar. Sie bieten einen theoretischen Rahmen für die Entwicklung, Durchführung und Evaluation und werden explizit im Sinne einer fundierteren/theoriegeleiteten Forschung gefordert (Baranowski et al., 1998). Ein gravierender Nachteil aller derzeitig vorliegenden Theorien ist es jedoch, dass sie empirisch immer nur Teilaspekte eines körperlich-aktiven Lebensstils erklären können, was aus wissenschaftlicher Perspektive wiederum die Hauptkritik an den Modellen darstellt (Höner, 2007). Aus diesem Grunde soll an dieser Stelle eine Auswahl von wichtigen gesundheitspsychologischen Theorien vorgestellt werden, die unter anderem auch Einfluss in die vorliegende Interventionsplanung genommen haben (siehe Kapitel 4.1.3 & 4.2).

Theorie des geplanten Verhaltens

Die Theorie des geplanten Verhaltens (Theory of planned behavior, TPB) von Ajzen (1985) stellt eine Erweiterung der Theorie der Handlungsveranlassung (Theory of reasoned action, Ajzen & Fishbein, 1980) dar. Das Modell enthält 3 Prädiktoren für die Intentionbildung, welche wiederum unter Einfluss der wahrgenommenen Verhaltenskontrolle das Verhalten einer Person vorhersagen (siehe **Abb. 46**).

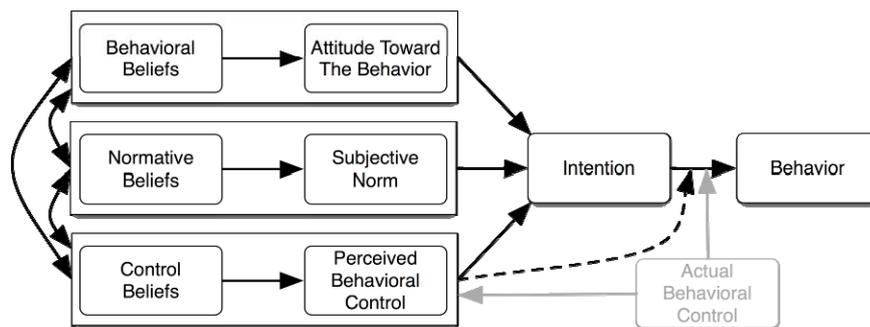


Abb. 46 Theory of Planned Behavior

Der Prädiktor *Einstellung* bezeichnet das Ausmaß einer positiven oder negativen Bewertung bezüglich eines bestimmten Verhaltens (bspw.: „körperliches Training macht Spaß und ist gut für meine Gesundheit“). Er gibt also die subjektive Einschätzung der betrachteten Person wieder. Die *subjektive Norm* bezieht sich dagegen auf die wahrgenommene Einstellung Anderer im Hinblick auf die Bedeutung der zur Diskussion stehenden Handlung (bspw.: „Mein Partner würde sich freuen, wenn ich körperlich aktiver wäre“). Der Prädiktor der *Verhaltenskontrolle* stellt die eigentliche Erweiterung der TPB im Vergleich zur Theorie der Handlungsveranlassung dar. Damit erhält ein willentlich kaum kontrollier-

barer Prädiktor Einzug in das Modell. Er beschreibt inwieweit eine Person davon überzeugt ist, dass sie das Verhalten kontrollieren kann. Die *Verhaltenskontrolle* ist damit dem Konstrukt der Selbstwirksamkeit von Bandura (siehe unten) sehr ähnlich (Ajzen, 2002). Allerdings gehört im Falle der TPB auch der Einfluss von äußeren Bedingungen (bspw.: es fehlen die finanziellen Mittel um ein Training im Fitnessstudio durchzuführen) zum Konstrukt. Alle drei genannten Prädiktoren gehen dabei aus übergeordneten Überzeugungen (beliefs) hervor, die wiederum untereinander in Wechselwirkung stehen (Ajzen, 1991). Neben der antizipierten Verhaltenskontrolle in Bezug auf die Intentionenbildung, wurde jüngst auch die direkt wahrgenommene Kontrolle über das eigene (angestrebte) Verhalten mit in die TPB aufgenommen. Damit reagiert der Autor auf die allgemeine Kritik an stark motivational-orientierten Modellen, die keine Erklärung bezüglich eines nicht gezeigten Verhaltens bei gleichzeitig erfolgreicher Intentionenbildung liefern können („Intentions-Verhaltenslücke“, siehe bspw. Sniehotta et al., 2005).

Sozial-kognitive Theorie

Die sozial-kognitive Theorie (SKT) ist eine allgemeine umfassende Theorie zur Erklärung und Vorhersage von Verhalten. Sie wurde von Bandura (1977) entwickelt und schon häufig im Kontext von spezifischen Fragestellungen rund um die gesundheitlich motivierte körperliche Aktivität angewandt (Scholz et al., 2007). Zentrale Konstrukte des Modells sind wahrgenommene begünstigende Faktoren und Hindernisse, proximale Ziele (Intentionen), Handlungsergebniserwartungen und die Selbstwirksamkeitserwartung. Das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren wird in **Abb. 47** dargestellt.

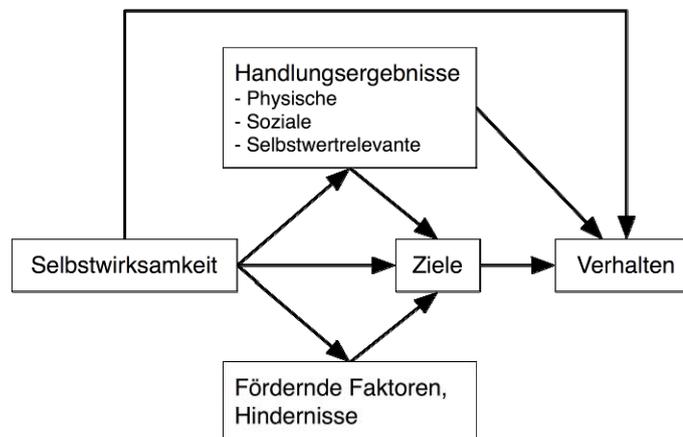


Abb. 47 Sozial-kognitive Theorie

Aus der schematischen Darstellung der Theorie wird erkennbar, dass die Selbstwirksamkeit das zentrale Konstrukt im Rahmen des Modells darstellt. Sie hat einen unmittelbaren Einfluss auf das Verhalten, als auch auf alle anderen Konstrukte der Theorie. Selbstwirksamkeit definiert sich dabei als subjektive Einschätzung der eigenen Kompetenz, inwieweit ein bestimmtes Verhalten ausgeübt bzw. eine bestimmte Aufgabe bewältigt werden kann (Bandura, 1997). Die Handlungsergebniserwartungen beziehen sich auf die zu erwarteten Konsequenzen einer bestimmten Handlung (bspw.: „Wenn ich körperlich aktiv bin, dann ist dies förderlich für meine Gesundheit“). Charakteristisch für Handlungsergebniserwartungen ist die „Wenn-dann-Struktur“. Bekannt sind die Erwartungen auch aus dem erweiterten kognitiven Motivationsmodell von Heckhausen (Rheinberg, 2004; S. 132). Da verschiedene Handlungen jedoch nicht immer nur auf einer Ebene wirksam sind, unternimmt

Bandura eine Unterscheidung in physische, soziale und selbstrelevante Bereiche (Bandura, 2004). Unter Zielen versteht Bandura, die im Sinne der „Theorie des geplanten Verhaltens“ bereits vorgestellten Intentionen (siehe oben). Selbige Intentionsbildung kann durch fördernde und hindernde Faktoren beeinflusst werden. Dabei können sowohl materielle (genügend Geld, um die Mitgliedschaft im Fitnessstudio zu bezahlen) wie immateriellen Faktoren (zu müde, um Sport zu treiben) hinder- oder förderlich sein.

Damit die sozial kognitive Theorie in der Anwendung zur Verhaltensklärung bzw. -vorhersage funktioniert, muss die betreffende Person jedoch zunächst ein gewisses Vorwissen über ein bestimmtes Verhalten haben (bspw. körperliche Inaktivität ist mit zahlreichen gesundheitlichen Risiken verbunden), da sie ansonsten keine Veranlassung zur Verhaltensänderung sehen wird. Zentralster Einflussfaktor ist dann, wie bereits vorgestellt, die Selbstwirksamkeit. Sie nimmt Einfluss auf allen Konstruktebenen und kann beispielweise im Hinblick auf Hindernisse dazu führen, dass Personen mit hoher Selbstwirksamkeitserwartung eventuelle Barrieren (wie bspw. eine zeitlich umfassende berufliche Tätigkeit) als weniger beeinträchtigend im Hinblick auf ein dreimaliges Joggen pro Woche einschätzen. Dementsprechend würden sich Personen mit hoher Selbstwirksamkeit auch höhere Ziele setzen (3x/Woche statt 1x/Woche), diese konsequenter verfolgen und auch entsprechend resistenter gegen Rückschläge sein. In Bezug auf die Handlungsergebniserwartungen kann eine hohe Selbstwirksamkeitserwartung dazu führen, dass die entsprechende Person bspw. eher davon ausgeht, dass die körperliche Aktivität (Joggen) positive Konsequenzen haben wird.

Die sozial-kognitive Theorie stellt, wie eingangs bereits erwähnt, eine der wichtigsten und am häufigsten angewandten Modelle im Rahmen von Gesundheitsverhalten dar. Ihre Popularität rührt vor allem daher, dass sie neben der Fähigkeit Verhalten vorherzusagen, auch eine Anleitung zur Änderung selbigen darstellt, bzw. konkrete „Stellschrauben“ zur Verhaltensänderung anbietet (Scholz et al., 2007). Nichtsdestotrotz ist das Modell, ebenso wie die Theorie des geplanten Verhaltens, eher motivationslastig und beschäftigt sich kaum mit volitionalen Prozessen, die letztendlich für die Aufrechterhaltung und Umsetzung der Verhaltensziele (Intentionen) wesentlich sind.

Die Bedeutung von volitionalen Prozessen

Ungenügende oder nicht ausreichende volitionale Prozesse, also Prozesse die das eigene Verhalten willentlich steuern, sind häufig dafür verantwortlich, dass es Personen mit positiven Intentionen (bspw.: „ich möchte sportlich aktiv werden“) nicht gelingt in ihrem Sinne zu handeln. Dabei kann das Umsetzen der Intentionen daran scheitern, dass es (1) nicht gelingt das Verhalten erfolgreich zu initiieren (häufigster Grund: Vergessen [Einstein et al., 2003]), (2) verhaltensgegenläufige Störungen oder Ablenkungen zu überwinden (bspw.: lieber fernsehen als joggen gehen) und (3) das Zielverhalten aufrecht zu erhalten (Sniehotta et al., 2007). Man spricht von der sogenannten Intentions-Verhaltens-Lücke.

Intentionen sind vor diesem Hintergrund zwar zwingend nötig um eine Verhaltensänderung einzuleiten, aber letztendlich ein sehr schlechter Prädiktor zur Vorhersage des angestrebten Verhaltens. Somit kann die Intention nur ein Baustein der Verhaltensänderung darstellen (siehe auch Rubikonmodell des Handelns; in Rheinberg, 2004; S. 188). Dies bestätigt auch eine Metaanalyse von Sutton und Sheeran (2003; unpubliziert, jedoch von Sniehotta et al., 2007 berichtet). In selbiger zeigen die Autoren, dass durch Intentionen nur ca. 7% der Varianz des Verhaltens aufgeklärt werden können.

Volitionale Prozesse spielen somit eine zentrale Rolle bei der Erklärung von körperlicher Aktivität. Dabei ist jedoch zu beachten, dass volitionale Kontrolle nicht unwesentlich kognitive Ressourcen in Anspruch nimmt, was dazu führt, dass ständig volitional-gesteuertes

Handeln langfristig wenig Aussicht auf Erfolg hätte. Somit sollten so wenige Ressourcen wie möglich, aber trotzdem so viele wie nötig eingesetzt werden, um eine Verhaltensänderung zu erreichen.

Nach Sniehotta et al. (2007) müssen volitionale Prozesse die zwei Grundfunktionen der Handlungsausführung und Handlungsabschirmung erfüllen. Damit ist gemeint, dass Zielhandlungen kontrolliert und reguliert, sowie gleichzeitig gegenüber alternativen Verhaltenstendenzen und Einflüssen abgeschirmt werden müssen. Bezogen auf den Volitionsprozess ergeben sich daraus prospektive (im Vorfeld der eigentlichen Handlung) und handlungsbegleitende (und während der Handlung) Kontrollsysteme (siehe **Abb. 48**).

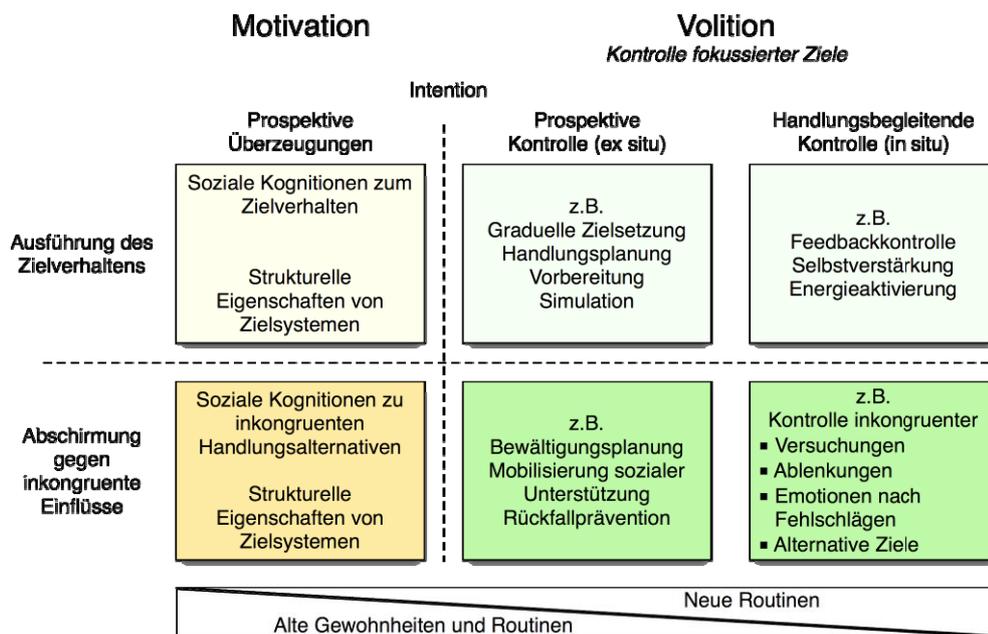


Abb. 48 Meta-Modell der volitionalen Handlungskontrolle (nach Sniehotta et al., 2007; S. 158)

Der bekannteste Vertreter volitionaler prospektiver Kontrolle sind sogenannte „Implementations-Intentions“ (Implementierungsintentionen). Dabei handelt es sich um Wenn-dann-Pläne, welche eine konkrete Situation und eine geeignete Verhaltensintention/Verhalten miteinander verknüpfen (bspw.: „Jeden Mittwoch gehe ich nach der Arbeit für mindestens 60 Minuten zum Training ins Fitnessstudio“). Implementierungsintentionen können dabei in Ausführungs- („wann und wo wird im Sinne der Intention gehandelt“) oder Bewältigungsplänen („wenn dieses Problem auftaucht, dann verhalte ich mich so“) vorliegen. Wirksam sind Implementierungsintentionen deshalb, weil sie durch die Spezifikation einer geeigneten Situation deren mentale Repräsentation aktivieren, was wiederum zu einer verbesserten Zugänglichkeit der entscheidenden Situationsreize führt (Gollwitzer et al., 2006). Weitere prospektive Kontrollstrategien wären Beratungen, Übungen, etc.. Allgemein verändern die Strategien die Zielsysteme und können „...damit der handelnden Person in situ ermöglichen, auf die richtigen Verhaltensalternativen zurückzugreifen“ (Sniehotta et al., 2007, S. 161).

Kernbestandteile der handlungsbegleitenden Kontrollmechanismen sind das erfolgreiche Management von Aufmerksamkeit, Affekt und Verhalten, die vor allem dann zum Einsatz kommen, wenn Hindernisse oder Probleme während des Handelns auftreten, welche poten-

tiell zur Beendigung selbiger Tätigkeit führen könnten. Am bekanntesten sind in diesem Bereich Feedbackmodelle, die durch genaue Handlungsstandards und Selbstbeobachtung determiniert sind. Ein anschauliches Beispiel wird diesbezüglich von Sniehotta et al. (2007) anhand des Ziels „10.000 Schritte pro Tag zu gehen“ genannt. Der Handlungsstandard wäre in diesem Fall 10.000 am Tag, welcher in situ regelmäßig kontrolliert werden muss. Dies kann beispielsweise über die Selbstbeobachtung mit einem Schrittzähler erfolgen. Stellt die Person dann eine Soll-Ist-Diskrepanz fest (z.B.: „Es ist schon früher Nachmittag und ich habe gerade mal 2.000 Schritte auf dem Schrittzähler“), müssen Maßnahmen zur deren Behebung unternommen werden. Diese können beispielsweise schon durch zuvor festgelegte Pläne (Implementierungsintentionen) definiert sein. Ein solches, über Selbstbeobachtung kontrolliertes Verhalten wäre beispielsweise auch durch die Benutzung eines Bewegungstagebuches nutzbar.

Auch wenn volitionale Prozesse initial durchaus anstrengend und ressourcenintensiv sein können (insbesondere die in situ Prozesse), ist bei erfolgreichem Anwenden und Aufrechterhalten langfristig eine Transformation in die Routine zu erwarten. Dies wiederum reduziert deutlich die benötigten Kapazitäten zur Selbstkontrolle (Sniehotta et al., 2006).

Wie oben zusammengefasst sind stark motivational-orientierte Theorien (bspw.: SKT oder TPB) vor dem Hintergrund der Intentions-Verhaltens-Lücke wissenschaftlich zur vollständigen Aufklärung eines körperlich-aktiven Lebensstils nicht haltbar. Die derzeitig vorliegenden Stadienmodelle lassen im Vergleich zu den bislang vorgestellten Theorien eine deutlich stärkere Fokussierung auf volitionale Prozesse zu, haben dafür aber an anderen Stellen Schwächen. Im Folgenden soll die bekannteste und am häufigsten angewandte Theorie des Transtheoretischen Modells vorgestellt werden.

Transtheoretisches Modell

Die bis hier vorgestellten Theorien zur Erklärung bzw. Veränderung von Verhalten, stellen kontinuierliche Modelle dar, welche (wie in eine mathematischen Gleichung) davon ausgehen, dass wenn bestimmte Einflussfaktoren gestärkt werden auch die Wahrscheinlichkeit für eine Verhaltensänderung größer wird (Lippke et al., 2007). Das im Folgenden vorgestellte Transtheoretische Modell (TTM) ist jedoch einer anderen Gruppe von Theorien, den sogenannten Stadien- oder Stufenmodellen zuzuordnen. Erkennbar ist dies auch an dem Synonym „Stages of Change“ des TTM.

Das TTM geht auf Beobachtungen der beiden Forscher Prochaska und DiClemente im Rahmen der Raucherentwöhnung von Patienten zurück. Die Autoren stellten fest, dass sich der Prozess der Verhaltensänderung (in diesem Fall das Abgewöhnen des Rauchens) durch unterschiedliche Stadien abbilden lässt (Di Clemente & Prochaska, 1982). Auf Grundlage dieser Beobachtungen entwickelten sie das Transtheoretische Modell mit seinen heutigen fünf bzw. sechs Stufen (Prochaska & Di Clemente, 1992). Es steht dabei in einer Reihe mit weiteren vergleichbaren Modellen wie dem HAPA (Health Action Process Approach), PAPM (Precaution Adoption Process Model) oder dem BSM (Berliner Stadien-Modell) (siehe Lippke et al., 2007). Gemein ist den Modellen die Grundlage des Rubikonmodells modifiziert nach Heckhausen (siehe Rheinberg, 2004; S. 188), die den Verhaltensprozess in eine prädeziSIONALE/motivationale Phase, eine postdeziSIONALE/volitional-inaktive Phase und eine volitional-aktive Phase unterscheiden.

Innerhalb dieser Phasen unterscheidet das TTM fünf bzw. sechs Stadien (siehe **Abb. 49**).

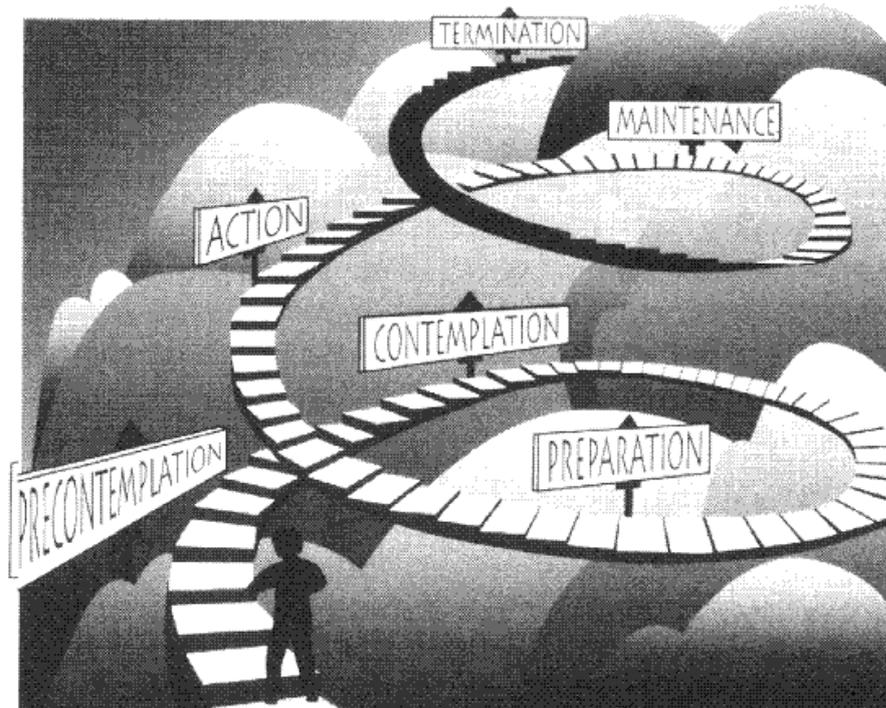


Abb. 49 Die fünf/sechs Stadien des Transtheoretischen Modells (aus Prochaska et al., 1994; S. 49)

Im Stadium der *Präkontemplation* hat sich die Person bislang noch keine Intention zur Verhaltensänderung gebildet. In den bewegungsbezogenen Stadienalgorithmus von Basler et al. (1999) übersetzt hieße dies, dass die Person nicht körperlich aktiv ist (als optimal wird eine Aktivität von 3x20 Min./Woche angenommen) und dies auch in den kommenden 6 Monaten nicht werden will. Die *Kontemplationsphase* unterscheidet sich dann hinsichtlich der Intention, körperlich aktiv zu werden (innerhalb der nächsten 6 Monate). Das Stadium der *Präparation* wird dann wesentlich konkreter. Die betroffene Person beabsichtigt hier in den nächsten 30 Tagen mit der körperlichen Aktivität zu beginnen und hat auch schon Dinge unternommen, die im Sinne einer Vorbereitung zu sehen sind (bspw.: hat Laufschuhe gekauft). In der *Aneignungsphase (Action)* ist die Person entsprechend der Vorgaben von Basler et al. (1999) aktiv, führt die Tätigkeit bislang jedoch weniger als 6 Monate durch. Die *Aufrechterhaltung (Maintenance)* bezeichnet das Stadium jenseits der 6 Monate. Das optionale sechste Stadium ist das der *Stabilisierung (Termination)*, welches sich dadurch kennzeichnet, dass eine 100%ige Zuversicht besteht das Verhalten beizubehalten und keine Gefahr des Rückfalls besteht. Von der Anwendung dieses Stadiums im Bereich der körperlichen Aktivität oder Ernährung wird jedoch abgeraten (Lippke et al., 2007). Prochaska & Di Clemente (1992) benennen zudem Prozesse die theoretisch in den einzelnen Phasen wirksam sein können und ein Wechseln in die nächst höhere Stadienebene ermöglichen (siehe **Tab. 18**). Dabei können verschiedene Interventionsstrategien angewandt werden, um die entsprechenden Prozesse zu fördern. Auf diese Weise können auch andere Modelle und Konzepte (bspw. die Implementierungsententionen) in das *Transtheoretische* Modell einfließen.

Tab. 18 Prozesse und deren pot. Wirksamkeit in den einzelnen Stadien (nach Prochaska et al, 1992)

Veränderungsprozesse	PK	K	P	A	M
Kognitiv-affektive Prozesse					
Steigern des Problembewusstseins	X	X			
Emotionales Erleben	X	X			
Neubewertung der persönlichen Umwelt	X	X			
Selbstneubewertung		X	X		
Wahrnehmen förderlicher Umweltbedingungen			X	X	
Verhaltensorientierte Prozesse					
Selbstverpflichtung			X	X	
Nutzen hilfreicher Beziehungen				X	X
(Selbst-) Verstärkung				X	X
Gegenkonditionierung				X	X
Kontrolle der Umwelt				X	X

Auch wenn die Stadienmodelle auf den ersten Blick sehr praktikabel und aus wissenschaftlicher Sicht aufgrund der Einteilung in verschiedene „Entwicklungsstadien des Verhaltens“ attraktiv erscheinen, sind sie doch massiver Kritik ausgesetzt (Adams et al., 2005). So sind beispielsweise Hauptkritikpunkte die Simplifizierung des menschlichen Verhaltens aufgrund der Einteilung in selbige, oder eine ungenügende Operationalisierung der einzelnen Stadien. So sind beispielsweise die angewandten Zeitkriterien (siehe oben) nicht explizit für die körperliche Aktivität validiert. Weiter Kritikpunkte werden von Lippke et al. (2007) zusammengefasst. Der große Vorteil des TTM (und anderer Stadienmodelle) ist jedoch die Tatsache, dass durch die einzelne Einteilung in erfassbare Verhaltensänderungsstadien Änderungen beobachtbar werden, bevor sich dies auf der operationalen/objektiven Ebene auswirkt. Damit lassen sich beispielsweise Erfolge von Interventionsmaßnahmen feststellen, welche objektiv nicht erkennbar wären (bspw. eine Veränderung im Problembewusstsein). Ein weiterer Vorteil ergibt sich durch die Möglichkeit der passgenauen Intervention nach den Bedürfnissen einzelner Stadien. So benötigen Personen in der Präparationsphase beispielsweise keine Interventionen hinsichtlich der Steigerung des Problembewusstseins und umgekehrt Personen des Präkontemplationsstadiums keine verhaltensorientierten Interventionsmaßnahmen zur Aufnahme eines körperlich-aktiven Lebensstils (bspw. Implementierungsintentionen).

Aller Kritik zum Trotz wurden die in diesem Kapitel vorgestellten Theorien und Modelle schon häufig und erfolgreich zur Planung und Durchführung von bewegungsfokussierenden Interventionsstudien eingesetzt (siehe bspw. Adams et al., 2003 für TTM; Hardeman et al., 2002 für TPB; Dunn et al., 1998 u.a. für SKT). Die bisherigen Erfahrungen im Bereich des onkologischen Einsatzgebietes werden nun im folgenden Abschnitt zusammengefasst.

4.1.2 Bisherige Forschungsbemühungen im onkologischen Bereich

Die Durchführung theoriegeleiteter bewegungstherapeutischer Interventionsstudien ist im Rahmen des onkologischen Settings bislang wenig verbreitet. In einem kürzlich veröffentlichten Review von Pinto et al., (2008) konnten die Autoren insgesamt 9 RCT finden, welche theoriebasiert waren. Dabei kamen das TTM, die SKT, die TPB, das Roy Adaption

Model, sowie das Levine Conservation Model of Adoption zur Anwendung. Nahezu alle Studien wurden dabei mit Brustkrebspatientinnen durchgeführt und nur zwei Studien schlossen auch (Demark-Wahnefried et al., 2003) oder nur ausschließlich (Carmack-Taylor et al., 2006) Prostatakarzinompatienten mit ein. Eine überwiegende Zahl der Studien berichtet von positiven Effekten in der Interventionsgruppe, dabei zeigen einige auch einen direkten Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit (Mock et al., 1994; Basen-Engquist et al., 2006; Pinto et al., 2005). Auch wurden positive Effekte im Hinblick auf Häufigkeit und Umfang der körperlichen Aktivität im Alltag festgestellt (Jones et al., 2004; Pinto et al., 2005; Matthews et al., 2007). Zudem weisen manche Untersuchungen einen positiven Einfluss bzgl. Begleitsymptome (bspw.: Fatigue, Ängstlichkeit, Schmerzen, etc.) aus (Basen-Engquist et al., 2006, Mock et al., 1994, 1997 & 2001). In Bezug auf die theoretischen Konstrukte konnten ebenfalls signifikante Effekte festgestellt werden (Carmack-Taylor et al., 2006; Jones et al., 2005; Pinto et al., 2005; Demark-Wahnefried et al., 2003).

Trotz randomisierten und kontrollierten Designs sind manche Studien jedoch kritisch zu betrachten. So erfolgt beispielsweise die Randomisierung in manchen Studien ohne Berücksichtigung der früheren körperlichen Aktivität, was wiederum deutliche Einflüsse auf die Erklärung selbigen Verhaltens haben kann (Rogers et al., 2005). Andererseits ist die Erhebung des körperlichen Aktivitätsniveaus zu kritisieren, welches in den meisten Studien subjektiv durch den Patienten geschieht.

Unter anderem vor dem Hintergrund der objektivierten Messung von körperlicher Aktivität, soll im Folgenden eine aktuelle Studie von Vallance et al. (2008) vorgestellt werden. Die Autoren untersuchten dabei die Wirksamkeit verschiedener Methoden zur Erhöhung der körperlichen Aktivität von Brustkrebspatienten nach erfolgter Therapie. Dazu randomisierten sie 377 Patienten in vier unterschiedliche Gruppen. Alle Gruppen erhielten die standardisierte „public health“ - Empfehlung, 5x/Woche für 30 Minuten körperlich aktiv zu sein. Zusätzlich erhielt eine Gruppe Pedometer, eine weitere Gruppe schriftliche Informationsmaterialien basierend auf der TPB und eine dritte Gruppe Pedometer plus Infomaterialien. Gruppe vier erhielt nur die „public health“ - Empfehlung. Die berichteten Ergebnisse der Studie sind relativ bescheiden. Es zeigten sich einzig und allein leichte Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen (Infomaterial allein oder mit Pedometer) und der Kontrollgruppe ohne Pedometer. So waren die Patienten der Interventionsgruppe stärker davon überzeugt, dass sie das Rezidivrisiko durch die körperliche Aktivität beeinflussen können und dass sie dadurch länger leben werden. Hinsichtlich der Theoriekonstrukte zeigten sich in der Experimentalgruppe konstant bleibende Intensionsbildungen, während diese in der Kontrollgruppe nach vier Wochen zurückgegangen waren. Planungsaktivitäten hinsichtlich körperlicher Aktivität nahmen in der Experimentalgruppe signifikant stärker zu. Die selbstberichtete körperliche Aktivität der Studienteilnehmer unterschied sich nur für eine Gruppe signifikant. So zeigten die Patienten der Kontrollgruppe ohne Schrittzähler einen im Durchschnitt 40-60 Minuten geringeren moderaten bis intensiven Aktivitätsumfang gegenüber den Gruppen mit Schrittzähler, wobei die Pedometergruppe ohne Intervention die besten Ergebnisse erzielte. Signifikante Unterschiede hinsichtlich einer objektiven 7-Tage-Aktivitätsmessung (Pedometer) vor und nach der Intervention ergaben keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings berichteten alle Gruppen, bis auf die Gruppe ohne Intervention und Schrittzähler, von einer signifikant erhöhten Walkingdauer pro Woche (Vallance et al., 2007). Fasst man die Resultate der Studie zusammen, so scheint allein die Gabe eines objektiven Feedbacksystems (Pedometer) in der Lage zu sein die körperliche Aktivität von Patientinnen nach Brustkrebs zu erhöhen, wobei die erzielten Effekte der Studie als eher klein einzuschätzen sind.

In einer Metaanalyse von Bravata et al. (2007) wird dieser Eindruck bestätigt. So berichten die Autoren nach eingehender Bearbeitung von 26 Studien (davon 8 RCT; insgesamt 2767 Probanden) über eine Aktivitätssteigerung durch die Nutzung von Pedometern von durchschnittlich mehr als 2000 Schritten pro Tag. Nur eine Studie stammte dabei jedoch aus dem onkologischen Bereich. Primär wurden Gesunde (mit/ohne Risikofaktoren; Inaktive) oder Patienten mit kardiovaskulären oder stoffwechselbedingten Erkrankungen untersucht.

Zahlreiche andere nicht-interventionelle Studien beschäftigten sich mit der Frage rund um (motivationale) Komponenten, die eine Aufnahme von körperlicher Aktivität während oder nach Krebsbehandlung begünstigen. So berichteten beispielsweise Milne et al. (2008) im Rahmen der Self-Determination Theory davon, dass bei Brustkrebspatientinnen das Einhalten von körperlichen Aktivitätsvorgaben vom Vorhandensein eines Lymphödems beeinflusst wird. Darüber hinaus spielen auch der intrinsische Motivationsgrad, die wahrgenommene bewegungsspezifische Kompetenz (Selbstwirksamkeitserwartung) und Unterstützung (bspw. Trainingspartner) eine wichtige Rolle (Courneya, 2009; Pinto et al., 2009). Vor dem Hintergrund der TPB identifizierten Karvinen et al. (2009) bei Blasenkrebspatienten eine adjuvante Therapiesituation, die schwere des Krebses (invasives Wachstum) und das Alter der Studienteilnehmer als negative Einflussfaktoren für einen körperlich-aktiven Lebensstil. Positiv mit körperlicher Aktivität waren die Intentionsbildung, wahrgenommene Kontrolle und Planungsverhalten assoziiert. Insgesamt konnten damit knapp 21% Varianz aufgeklärt werden. Rogers et al. (2005) untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang von Konstrukten der SKT und körperlicher Aktivität bei Brustkrebspatienten während der chemotherapeutischen Behandlung. Dabei stellten die Autoren fest, dass die Zahl der täglichen Schritte mit dem Vorhandensein eines sogenannten „exercise role models“ (körperliche Aktivität hat eine hohe Bedeutung im Leben der entsprechenden Person) und dem Jahreseinkommen der Personen assoziiert waren. Ein erhöhter Energieumsatz war mit einer größeren Selbstwirksamkeit bei Barrieren- und Aufgabenbewältigung verbunden. Zudem waren das Vorhandensein eines Trainingspartners, der Spaß an körperlicher Aktivität sowie das bereits bekannte „exercise role model“ wichtige Prädiktoren für körperliche Aktivität. Eine deutsche Untersuchung beschäftigte sich mit der Anwendbarkeit des TTM im Rahmen der Rehabilitation von Krebspatienten (Rau et al., 2008). In diesem Zusammenhang konnten die Autoren zeigen, dass (1) das TTM bei dieser Patientengruppe im Hinblick auf die Vorhersage von körperlicher Aktivität partiell anwendbar ist, und (2) die diskriminierenden Variablen diesbezüglich wahrgenommene Selbstwirksamkeit und verhaltensorientierte Strategien sind.

Betrachtet man die aktuelle Studienlage rund um gesundheitspsychologische Modelle in der Planung von bewegungstherapeutischen Interventionen bei Krebspatienten, bleibt zu konstatieren, dass bislang stattgefundene Anwendungen primär, losgelöst von einem körperlichen Training, in Form von speziellen Beratungsinterventionen durchgeführt wurden. Eine systematische Umsetzung der Erkenntnisse in Trainingsstudien hat bislang noch nicht stattgefunden. Darüber hinaus existiert eine Vielzahl von Untersuchungen, welche sich auf die Identifizierung von Faktoren zur Vorhersage von körperlicher Aktivität beschränken (siehe auch aktueller Leitartikel von Courneya zu einer Sonderausgabe der Zeitschrift „Psycho-Oncology“, 2009). Studien, die entsprechende gesundheitspsychologische Modelle vor dem Hintergrund der HSCT untersuchen liegen derzeit nicht vor.

4.1.3 Anwendung bei Interventionsplanung und -entwicklung

Ein wesentlicher Teil der in dieser Arbeit vorgestellten Studienintervention beruht darauf, dass die teilnehmenden Patienten ihr Bewegungsprogramm auch im heimischen Kontext, ohne direkte therapeutische Begleitung, eigenverantwortlich umsetzen können (siehe Kapitel 4.2.1 & 4.2.2). Zudem kann sich der Gesundheits- als auch der emotionale Zustand der Patienten rasch verändern, was wiederum einen direkten Einfluss auf die Durchführbarkeit der Intervention (inhaltlich, als auch auf den Umfang bezogen) haben kann (siehe Kapitel 4.2.3). Daher spielen motivationale, insbesondere jedoch volitionale Interventions- und Unterstützungsmaßnahmen bei der Umsetzung der Trainingsvorgaben eine wichtige Rolle. Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war es dabei nicht einen körperlich-aktiven Lebensstil zu fördern, sondern in erster Linie die Wirksamkeit des vorgegebenen Interventionsprogramms zu evaluieren. Nichtsdestotrotz wurden psychologische Modelle und Konstrukte (zur Erklärung von gesundheitsorientierter körperlicher Aktivität) für die Planung herangezogen, um insbesondere bezüglich des eigenverantwortlich durchgeführten Trainings eine möglichst hohe Compliance auf Seiten der Probanden zu erzielen. Ebenfalls flossen Erkenntnisse aus publizierten Studien mit in die Planung ein. In diesem Zusammenhang plädieren Brug et al. (2005) für die Einbeziehung mehrerer Theorien, da bislang alle vorliegenden Modelle, wie oben bereits erwähnt, nur Teilaspekte eines körperlich-aktiven Verhaltens erklären können. Explizit verlangen Milne et al. (2002) in diesem Zusammenhang den Einsatz von motivationalen wie volitionalen Strategien zur Erhöhung der körperlichen Aktivität, oder zur Verbesserung der Teilnahme (Adherence und Compliance) an körperlichen Trainingsprogrammen.

Das folgende Kapitel beschreibt nun die Berücksichtigung einzelner gesundheitspsychologischer Modelle (oder Auszüge/Konstrukte davon) im Hinblick auf therapie- und patientenspezifische Aspekte bei der bewegungstherapeutischen Interventionsplanung im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation. Dabei finden die oben in Kapitel 4.1.1.2 vorgestellten Modelle (sozial-kognitive Theorie [SKT], Theorie des geplanten Verhaltens [TPB] und Transtheoretisches Modell [TTM]) Anwendung.

4.2 Beschreibung der Interventionsaspekte

Aufgrund der optimistischen Resultate anderer bewegungstherapeutischer Studien mit stammzelltransplantierten Patienten (zum Zeitpunkt der Programmentwicklung (2005/2006) primär während und nach autologer HSCT, aktuell siehe Wiskemann et al. (2008) oder Kapitel 3.2.1, ab S. 122) konnte von der Unschädlichkeit eines moderaten körperlichen Trainings während der akuten Behandlungsphase, unter Berücksichtigung unten beschriebener Kontraindikationen, ausgegangen werden. Bisherige Interventionskonzepte untersuchten jedoch meist nur die Effekte oder die Machbarkeit von körperlichem Training in einem definierten und meist kurzen Zeitraum, entweder in der hospitalen Phase während, oder unter ambulanten Bedingungen (teilweise über ein halbes Jahr) nach HSCT. Ein, die ambulante und stationäre Behandlungsphase überspannendes Gesamtkonzept, wurde bei allo-HSCT Patienten bis dato nicht untersucht. Ebenso wenig wurde bislang versucht ein körperliches Training im Vorfeld der Transplantation zu implementieren. Das Untersuchungsdesign der vorliegenden Studie (siehe Kapitel 6.1, S. 164) versuchte erstmalig, die verschiedenen Behandlungsphasen (vor, während und nach Tx) mit einem bewegungstherapeutischen Gesamtkonzept zu überspannen. Die Umsetzung eines solchen setting-übergreifenden Ansatzes bringt jedoch einige Probleme und Herausforderungen mit sich, welche in der Interventionsplanung für ein körperliches Training berücksichtigt werden mussten. Wesentliche Faktoren werden diesbezüglich nun vorgestellt.



Bezug zu gesundheitspsychologischen Konstrukten/Modellen:

Der Studien-/Interventionsbeginn bereits vor der stationären Aufnahme zur Transplantation verfolgte zwei unterschiedliche Ziele:

1. Erreichung erster körperlicher Anpassungseffekte (Fit sein für die Transplantation)
2. Induzierung einer Gewöhnung an das Trainingsprogramm.

Mit beiden Punkten ist das Ziel der Steigerung von Verhaltenskontrolle und Selbstwirksamkeit verbunden. Dies wiederum soll zu einer verbesserten Adherence in den folgenden Studienphasen führen.

4.2.1 Patienteneinzugsgebiet der beteiligten Studienzentren

Da die Zahl der in Deutschland jährlich durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen mit ca. 2300 (DRST, 2007) recht überschaubar ist, haben die jeweiligen Transplantationszentren einen Einzugsradius von ca. 100, teilweise jedoch auch mehr Kilometern. Aus diesem Grunde ließen sich die ambulanten Interventionsphasen nur in dezentraler Organisation umsetzen. Unter Beachtung der Verhaltensregeln für Patienten unmittelbar nach erfolgter Transplantation (kein Kontakt zu großen Menschenansammlungen, Vermeidung von Staubexposition, etc.) war die Intervention somit nur im häuslichen Kontext realisierbar. Daraus ergab sich wiederum die zwingende Anforderung, dass der Studienteilnehmer in der Lage sein musste, das körperliche Trainingsprogramm eigenständig (ohne therapeutische Anwesenheit) durchzuführen. Weitergehend musste er selbiges Programm auch steuern und individuell anpassen können. Dies war an folgende Voraussetzungen geknüpft:

1. Die entsprechenden Übungen mussten einfach zu verstehen und sicher im häuslichen Umfeld praktizierbar sein.

2. Die Studienteilnehmer benötigten ebenso einfaches wie kompaktes und übersichtliches Anleitungsmaterial.
3. Bei Schwierigkeiten und Problemen musste sich der Teilnehmer jederzeit an einen fachlich kompetenten Ansprechpartner wenden, als auch Informationen diesbezüglich in seinen Unterlagen vorfinden können.

In der Planungsphase der Intervention wurde damit wie folgt umgegangen:

Bei der Auswahl der Übungen wurde darauf geachtet, dass keine komplexe Bewegungserfahrung bei der Ausführung der Übungen von Nöten ist. Aus diesem Grund wurden primär Bewegungsabläufe ausgewählt bei denen isoliert ein Körperglied bzw. -abschnitt trainiert wurde (1). Auf Übungen mit hohen koordinativen Anteilen wurde verzichtet (1). Ebenso wurden aus Sicherheitsgründen keine Bewegungsformen mit potentiell möglichen Zwangslagen (ungenügende muskuläre Absicherung eines Gelenkes bei Schwerkrafteinwirkung) ausgewählt (1). Partnerübungen wurden ebenfalls ausgeschlossen (1). Zur Vermittlung der Interventionsinhalte kamen zwei unterschiedliche Medientypen zum Einsatz. Zum Einen erhielt jeder Patient eine DVD (beiliegend; Menüstruktur im Anhang, S. 317-318) auf der sich sowohl die Trainingsprogramme als auch weitere Informationen zum Ablauf der Studie befanden (2). Zum Anderen wurde den Teilnehmern ein personalisierter Studienordner mit folgenden Materialien in Druckform übergeben (2):

- Kurzinformation zum Studienablauf, sowie zur Gestaltung der Intervention
- Laminiertes Trainingsmanual mit Übungen zu Kraft und Ausdauer
- Laminiertes vorgeschlagener Wochentrainingsplan

(→ die Unterlagen finden sich jeweils im Anhang, Kapitel 13 ab S. 287)

Auf der DVD befanden sich zudem Informationen zu möglichen Nebenwirkungen eines körperlichen Trainings (bspw. Muskelkater), als auch Hinweise zu Kontraindikationen (siehe S. 154) (3). Zusätzlich erhielten die Patienten Telefonnummer und E-Mailadresse der Studienzentrale, an welche sie sich jederzeit bei Fragen und Problemen wenden konnten (3). Unabhängig von der eigenständigen Kontaktaufnahme der Studienteilnehmer, wurden alle Patienten 1x/Woche durch therapeutische Mitarbeiter der Studie angerufen (3).



Bezug zu gesundheitspsychologischen Konstrukten/Modellen:

Einfachheit der Übungen, leichter und vielseitiger Zugang zu Trainingsunterlagen und Informationen (Trainingsmanual, DVD), sowie schnelle Kontaktmöglichkeit zur Studienzentrale stellen fördernde Faktoren im Sinne der SKT dar. Ebenso lassen sie sich unter präventivem Barrieremanagement im Sinne volitionaler Kontrolle subsumieren.

4.2.2 Unterschiedliche Interventionssettings

4.2.2.1 Praktische Implikationen

Die setting-übergreifende Interventionsgestaltung verlangte eine möglichst optimale Anpassung an die jeweils gegenwärtige Situation. Wie bereits oben erwähnt, bringt die direkte Phase nach Transplantation patientenbezogene Verhaltensregeln mit sich, die ein Training nur im häuslichen Kontext zulassen. Bezüglich des Trainings während des stationären

Aufenthaltes waren zudem weitere Dinge unter praktischen Durchführungsaspekten, insbesondere auf hygienischer/infektionsprophylaktischer Ebene, zu berücksichtigen:

1. Alle Trainingsgeräte und –materialien mussten so geschaffen sein, dass sie einer Komplettdesinfektion in Lösung standhielten.
2. Die Patienten durften während der Isolationsphase ihr Krankenzimmer nicht verlassen.
3. Ein Kontakt der Trainings- oder Hilfsmaterialien mit dem Fußboden war aus hygienetechnischen Gründen nicht erlaubt.

Trotz dieser Einschränkungen sollte zugunsten eines hohen Wiedererkennungswertes (im Sinne einer verbesserten Verhaltenskontrolle und Selbstwirksamkeit, siehe oben) ein, der ambulanten Phase möglichst ähnliches Trainingsprogramm konzipiert werden. Positive Effekte wurden diesbezüglich insbesondere in Richtung verbesserter Adherence erwartet.

Bei Planung der Intervention wurde damit wie folgt umgegangen:

Ein Großteil der körperlichen Übungen konnte ohne die Zuhilfenahme von Trainingsgeräten durchgeführt werden. Wenn ein Trainingsgerät zum Einsatz kam, so war dies ein elastisches Gummiband, welches für den Aufenthalt in der Isolationseinheit desinfiziert und anschließend im Zimmer aufbewahrt werden konnte (1). Darüber hinaus war jedes Zimmer ständig mit einem Fahrradergometer ausgestattet (1). Somit war es nicht nötig, dass der Patient sein Zimmer zum körperlichen Training verlassen musste (2). Wurden in der ambulanten Phase noch Übungen liegend auf einer Gymnastikmatte durchgeführt, so wurden vergleichbare Aufgabenstellungen während der stationären Phase im Bett umgesetzt (3). Auch einem möglichen Kontakt des Gymnastikbandes mit dem Fußboden wurde durch das Unterlegen eines Handtuches vorgebeugt (3).

4.2.2.2 *Patientenorientierte Implikationen*

Neben den für die praktische Durchführung der Intervention relevanten Aspekten, mussten bei der Planung auch patientenzentrierte Komponenten berücksichtigt werden. Dabei standen insbesondere motivationale und volitionale Prozesse im Hinblick auf die Durchführung der Trainingseinheiten im Mittelpunkt.

Bei Planung der Intervention wurde damit wie folgt umgegangen:

Im Rahmen der Studienplanung wurden diesbezüglich zwei Strategien entwickelt:

1. Das Protokoll sah vor, dass die Studienteilnehmer (egal ob Experimental- oder Kontrollgruppe) 1x pro Woche durch die Studienzentrale telefonisch kontaktiert wurden. Während dieses Gesprächs sind immer das derzeitige individuelle Befinden des Patienten sowie studienorganisatorische Dinge (bspw.: Bedienung des Pedometers, Ausfüllen der täglichen Fragebögen) besprochen worden. In der Experimentalgruppe wurde zudem immer das durchgeführte Training der vergangenen Woche abgefragt (nicht standardisiert) und eventuelle Probleme besprochen.
2. Mit Hilfe des dreiseitigen Informationsblattes „Körperlich aktiv werden und bleiben“ (siehe Anhang, S. 314), wurden die Patienten der Experimentalgruppe innerhalb des ersten Studiengesprächs über möglicherweise auftretende motivationale und volitionale Probleme bei der regelmäßigen Durchführung ihres Trainings hingewiesen. Die Informationen bezogen sich dabei im Wesentlichen auf die zu erwar-

tenden positiven Effekte der Intervention, den Umgang mit Barrieren und Hindernissen sowie Hilfestellungen zur Integration einer Trainingseinheit in den Alltag. Anschließend erhielt der Patient das Informationsblatt für seine Studienunterlagen, damit er im Falle von auftretenden Problemen darauf zurückgreifen konnte. Zur Planung der eigenen Trainingseinheiten erhielten die Patienten zudem ausfüllbare Wochenpläne.

3. Als weitere volitionale Unterstützungsmaßnahme erhielten die Patienten (auch die Teilnehmer der Kontrollgruppe) einen Schrittzähler zur objektiven Rückmeldung der täglichen körperlichen Aktivität während der ambulanten Studienphasen.



Bezug zu gesundheitspsychologischen Konstrukten/Modellen:

Die inhaltliche Gestaltung des Informationsblattes setzt sich aus verschiedenen Elementen der gesundheitspsychologischen Konstrukte TPB, SKT und TTM zusammen.

Informationen zum Trainingsprogramm wurden den Patienten, im Sinne von Latimer et al. (2008), in positiver Form dargebracht (bspw. „körperliches Training kann Fatigue vorbeugen bzw. bekämpfen“), da dies, laut den Autoren, hinsichtlich einer Intentionsbildung für einen körperlich-aktiven Lebensstil förderlicher, als eine bedrohungs-induzierende Form (bspw. „wenn Sie körperlich inaktiv sind, dann führt dies zu einer Verschlechterung Ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit“) oder ein Mischkonstrukt aus beidem ist.

Der Umgang oder die bewusste Planung des Umgangs mit Barrieren, findet sich primär im TTM, aber auch in den Modellen TPB und SKT wieder.

Die gemachten Empfehlungen zur Planung von Trainingseinheiten, entsprechen dem Vorgehen bei Implementierungsintentionen (Gollwitzer et al., 2006). Auch die Erstellung von alternativen Handlungsplänen entspricht demselben Prinzip und ist als prospektive Verhaltenskontrolle zu werten (Sniehotta et al., 2007).

Bei dem Feedbackverfahren mit Hilfe der Pedometrie handelt es sich um ein handlungsbegleitendes Kontrollverfahren (Sniehotta et al., 2007), mit empirischer Evidenz aus zahlreichen Studien (Bravata et al., 2007).

4.2.3 Rasch veränderliche Befindlichkeits- und Gesundheitszustände

In allen Phasen der Studie, insbesondere jedoch während des stationären Aufenthaltes, konnten sich die subjektive Befindlichkeit sowie der klinische Zustand der Patienten rasch verändern. Als Gründe hierfür können die Konditionierungstherapie, Nebenwirkungen von Medikamenten, das Engraftment oder auch Infektionen genannt werden (siehe dazu auch Kapitel 2.4, ab S. 102). Darüber hinaus sind auch die Umstände der Isolation oder die Ungewissheit bzgl. des Erfolges der Therapie nicht unerhebliche Faktoren, die die subjektive Befindlichkeit der Patienten beeinträchtigen können. Diese raschen und wenig kalkulierbaren Veränderungen stellten damit im höchsten Maße Ansprüche an die Differenzierbarkeit und Adaptivität des Interventionsprogramms, besonders, wenn es sich, wie in diesem Falle, um ein teilweise eigenverantwortlich durchzuführendes Programm handelte.

Bei Planung der Intervention wurde damit wie folgt umgegangen:

Zur optimalen Anpassung der Trainingsintensität wurde in allen Phasen der Intervention die Borgskala (siehe Anhang, S. 313) eingesetzt. Sie ist ein international anerkanntes Instrument zur Trainingssteuerung und hat sich in zahlreichen Studien, unter anderem auch im hämatonkologischen Sektor (Coleman et al., 2003), bewährt (Löllgen et al., 2004). Im Rahmen des Ausdauertrainings erfolgt die Anpassung der Trainingsintensität über die Variation des Widerstandes (Fahrradergometer) oder der Frequenz/Geschwindigkeit (Lauf-

band, Fahrradergometer, Walking); innerhalb der gymnastischen Kraftübungen durch die Auswahl unterschiedlich elastischer Gymnastikbänder (Farbkodierung).

Das zentrale Element zur Gewährleistung einer hohen Adaptivität des Programms, stellte ein mehrstufiges individuelles Einschätzungsverfahren der Patienten dar. Hierbei wurden die Patienten zunächst gebeten einen täglichen Fragebogen bestehend aus 4 Fragen (respektive 5 Fragen während des stationären Aufenthaltes) auszufüllen (siehe Anhang, S. 327-330). Dabei wurden, auf einer an das NCCN Distress Thermometer (NCCN, Distress Management Guideline, 2003) angelegten Skala (VAS 0-10), die Bereiche „Schmerzempfinden“, „Müdigkeit“, „Seelischer Zustand“ und „Allgemeiner Belastungsgrad“ (+ „Übelkeit“) abgefragt. Basierend auf dieser Einschätzung waren die Patienten anschließend gebeten einen allgemeinen Befindlichkeitszustand in ein Ampelschema abzuleiten (grün = normale/gute Befindlichkeit; gelb = eingeschränkte Befindlichkeit, rot = schlechte Befindlichkeit). Dieses Ampelschema war wiederum in Trainingsanweisungen für jede Übung übersetzt (siehe Anhang, ab S. 295), sodass die Patienten auf diesem Wege eine befindlichkeitsadaptierte Trainingsempfehlung erhielten. Darüber hinaus konnten sich die Patienten auch hinsichtlich ihrer individuellen Leistungsfähigkeit eigene Trainingsprogramme aus den einzelnen gymnastischen Übungen zusammenstellen. Dies erfolgte in der Regel durch Rücksprache mit der Studienzentrale bzw. dem zuständigen Therapeuten.



Bezug zu gesundheitspsychologischen Konstrukten/Modellen:

Primäres Ziel dieser individuellen Adaptation des Trainingsprogramms ist die möglichst realistische, aber auch herausfordernde Zielsetzung. Das Erreichen der Ziele kann zu einer Verbesserung der Selbstwirksamkeit und Kontrolle bei den Patienten führen (Pinto et al, 2005).

4.3 Inhaltliche Gestaltung

Das körperliche Training unterteilte sich aufgrund des Studiendesigns (siehe S. 164) in die zwei konzeptuell unterschiedlichen Teilabschnitte/Module der ambulanten (vor und nach dem stationären Aufenthalt) und stationären Interventionsphase. Die jeweiligen Übungs- und Trainingsmaterialien finden sich im Anhang (Kapitel 13, ab S. 287).

4.3.1 Ambulante Interventionsphasen

Bei dem bewegungstherapeutischen Interventionsprogramm in den ambulanten Phasen (vor und nach Transplantation) handelte es sich um ein kombiniertes Kraft-/Ausdauertraining (KAT), welches speziell an die Durchführbarkeit im häuslichen Setting angepasst war (siehe Kapitel 4.2.2, ab Seite 149). Während dieser Phasen sollte der Patient 3x pro Woche ein moderates (Borg 12-14) Ausdauertraining und 2x pro Woche ein gymnastisches Krafttraining (Borg 14-16) durchführen. Zwei nicht-konsecutive Tage pro Woche waren bewusst als Regenerationstage geplant.

Zum Training der körperlichen Ausdauerleistungsfähigkeit wurden den Studienteilnehmern drei verschiedene Techniken (Walking, Nordic Walking, Jogging) vorgeschlagen, welche je nach Belieben, als auch nach individuellem Leistungsgrad, von den Patienten ausgewählt werden konnten. Das Krafttraining bestand aus gymnastischen Übungen mit einfachem Bewegungsmuster und gliederte sich in zwei Schwerpunktprogramme (Krafttraining für die Rumpf- und Krafttraining für die Extremitätenmuskulatur), wobei jedes Programm 1x pro Woche durchgeführt werden sollte. Jede Trainingseinheit war dabei von einer kurzen Auf- und Abwärmphase eingerahmt. Am Ende des Krafttrainings wurden zudem optional Mobilisations- und Dehnungsübungen angeboten.

Vermittelt wurden die Trainingsinhalte wahlweise über eine, dem Patienten zur Verfügung gestellte, Bewegungstherapie-DVD oder über ein in papierform vorliegendes Trainingsmanual.

Die Trainingssteuerung erfolgte über das im Kapitel zuvor dargestellte Ampelsystem sowie über die Borgskala. Beide Steuerungsinstrumente werden ausführlich auf der Bewegungstherapie-DVD erklärt.

Um eventuellen Problemen bei der Durchführung/Ausführung der Trainingsprogramme oder im Umgang mit den ausgehändigten Medien (DVD/Manual) vorzubeugen, fand eine Einweisung in die Trainingsprogramme sowie in die Handhabung der Trainingsmaterialien zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie statt (während des 1. Messzeitpunktes). Zusätzlich zu den Trainingsmaterialien erhielten die Patienten einen Schrittzähler mit der Aufforderung diesen zu tragen und den Alltag, neben dem Training, möglichst aktiv zu gestalten.

4.3.2 Stationäre Interventionsphase

Während der stationären Studienphase setzte sich die bewegungstherapeutische Intervention, ebenso wie in den ambulanten Phase, aus einem moderaten (Borg 12-14) körperlichen Ausdauertraining, sowie andererseits aus einem Krafttraining (Borg 14-16; 2x pro Woche), bestehend aus einzelnen gymnastischen Übungselementen, zusammen. Im Unterschied zu den ambulanten Studienphasen sollte das Ausdauertraining im stationären Setting 5x pro Woche durchgeführt werden. Die wochenspezifische stationäre Trainingsplanung sah ebenso zwei Regenerationstage pro Woche (nicht-konsequent) vor, so dass obenstehende Trainingsvorgaben nur dann realisiert werden konnten, wenn an einem „Krafttrainingstag“ auch ein Ausdauertraining durchgeführt wurde.

Im Bereich des Krafttrainings mussten die Übungen der ambulanten Phase teilweise, aufgrund der Hygienevorschriften des stationären Settings, adaptiert werden. Allerdings waren die Übungen in der Interventionsplanung bereits so gewählt, dass in der stationären Phase annähernd die gleichen Übungen wie in der ambulanten Phase praktiziert werden konnten (siehe Kapitel 4.2.2, ab Seite 149; vgl. Trainingsmanuale im Anhang Kapitel 13, ab S. 287). Somit war ein hoher Wiedererkennungswert des Trainingsprogramms in dieser Phase gegeben. Für den Fall, dass der Patient aufgrund seines Zustandes das Bett kaum verlassen konnte/wollte, lag ein bettadaptiertes Gymnastikprogramm vor. Die Abstufung der Trainingsbelastung fand dabei anhand des bereits erwähnten Ampelsystems statt.

Zum Training der Ausdauerleistungsfähigkeit standen den Patienten während des stationären Aufenthaltes ein Bett- und ein Fahrradergometer im Krankenzimmer (Isolationseinheit) zur Verfügung. Jeder Patient hatte die Möglichkeit an den vorhandenen Ergometern mit selbst gewählter Watt-/Widerstandszahl zu trainieren, wobei, wenn eben möglich, am Fahrradergometer im aufrechten Sitz gefahren werden sollte. Dabei waren die individuellen Trainingsvorgaben durch Ampelsystem und Borg-Skala entscheidend für Dauer und Intensität des Trainings. Sollte der Patient sich extrem schwach fühlen und nicht zu einem klassischen körperlichen Training in der Lage sein, bestand die Möglichkeit zur Mobilisation des Patienten mit Hilfe des elektronisch angetriebenen Bettfahrradergometers (eine Unterstützung des normalen Ausdauertrainings durch den im Bettergometer integrierten Elektromotor war ebenfalls möglich!).

Vermittelt wurden die Trainingsprogramme wiederum wahlweise über DVD oder Trainingsmanual. Während des stationären Aufenthaltes wurde der Patient zudem 2x pro Woche von einem Studenttherapeuten besucht. Dieser führte mit dem Patienten gemeinsam eine Trainingseinheit durch und konnte bei Bedarf individuelle Abstimmungen am Programm in Rücksprache mit dem Patienten vornehmen.



Bezug zu gesundheitspsychologischen Konstrukten/Modellen:

Der Wechsel zwischen angeleitetem bzw. betreutem Training und eigenverantwortlichem Üben hat den Hintergrund, dem Patienten möglichst viel Verantwortung zu überlassen, so dass er im Sinne des TTM das regelmäßige Training zur stabilen Verhaltensweise entwickelt. Darüber hinaus schließen die Autoren eines Reviews zur Steigerung der körperlichen Aktivität aus den Ergebnissen der analysierten Studien, dass eine Mixtur aus angeleitetem und selbstgesteuerten Training mit fortwährender professioneller Unterstützung als besonders geeignet erscheint (Hillsdon et al., 2005).

Durch die nahezu identische Übungsauswahl in ambulanter und stationärer Phase, lässt sich ein hoher interventionsspezifischer Wiedererkennungswert erzielen. Vor dem theoretischen Hintergrund der Handlungskontrolle (TPB) und Selbstwirksamkeitserwartung (SKT) kann somit vermutet werden, dass die Patienten in der ambulanten Phase vor Tx interventionsspezifische Handlungskontrolle/Selbstwirksamkeit aufbauen, was dazu führt, dass in den folgenden Studienphasen eine höhere Rate hinsichtlich der Trainingscompliance erreicht wird.

4.3.3 Kontraindikationen

Während der Transplantationsphase war ein körperliches Training innerhalb von 24 Stunden nach Zytostatikagabe, sowie bei einer Thrombozytenzahl unter 10.000 μ l und/oder einem Hämoglobinwert unter 8g/dl kontraindiziert. Bei einer Thrombozytenzahl zwischen 10.000 und 20.000 μ l entschied der behandelnde Arzt nach jeweiliger Blutungsneigung der Patienten, ob ein körperliches Training möglich war.

Darüber hinaus galten

- Fieber (über 38° - gemessen im Ohr)
- starke Schmerzen
- dauerhafte Kreislaufbeschwerden oder Schwindel
- starke Übelkeit/Erbrechen
- allgemein bei körperlicher Belastung zunehmende, akute oder neu auftretende Beschwerden

als Kontraindikation oder Abbruchkriterium für ein körperliches Training.

Hinweis: Die Bestimmung der Kontraindikationen/Kontraindikationsgrenzen erfolgte anhand von wissenschaftlich berichteten Erfahrungen (siehe dazu Wiske-
mann et al., 2008).

4.3.4 Kontrollgruppe

Patienten der Kontrollgruppe erhielten in den ambulanten Studienphasen vor und nach Transplantation, ebenso wie die Experimentalgruppe, einen Schrittzähler mit der Empfehlung möglichst aktiv zu sein. Ergänzend dazu wurde darauf hingewiesen, dass ein körperlich aktiver Lebensstil im Umfeld der Transplantation förderlich ist. Die Probanden waren dazu angehalten die Schrittzahl mit Hilfe des täglichen Fragebogens zu dokumentieren.

Während des klinischen Aufenthaltes wurde allen Kontrollpatienten die übliche therapeutische Versorgung der jeweiligen Transplantationszentrums offeriert. Dies bedeutete, dass sie ein Angebot über physiotherapeutische Einzelbehandlungsmaßnahmen der klinikinternen Abteilungen wahrnehmen konnten. Inhaltlich differenzierte sich die Therapie in Übungen zur Entspannung (Atemtechniken oder auch progressive Muskelrelaxation), Kräftigung, Ausdauer und passive Maßnahmen zur Mobilisation. In der Regel wurde dieses Angebot 2-3x pro Woche angeboten.

Um sicher zu gehen, dass eine mögliche konfundierende Variable nicht die erhöhte Frequenz an Sozialkontakt in der Experimentalgruppe ist (durch Anrufe in den ambulanten Phasen bzw. durch die mind. 2x pro Woche stattfindenden Besuche in der stationären Phase), wurden die Patienten der Kontrollgruppen in der gleichen Häufigkeit durch das Studienpersonal kontaktiert respektive besucht.

5 Fragestellung

5.1 Forschungsrelevanter Hintergrund

Die Studienlage im Bereich „körperliches Training und allogene Stammzelltransplantation“ konnte zum Zeitpunkt der eigenen Untersuchungsplanung aus wissenschaftlicher Sicht nur eine begrenzte Zahl an Erkenntnissen vorweisen. Ursächlich dafür waren vor allem Probleme, die in der methodischen Qualität der Studien begründet lagen. So werteten Forschergruppen, die sowohl autologe wie allogene Patienten (Baumann et al., 2005; Dimeo et al., 1996; Wilson et al., 2005) untersuchten, ihre Studienergebnisse subgruppenunabhängig aus, wodurch keine Differenzierung hinsichtlich spezifischer Effekte zwischen den beiden Behandlungsverfahren möglich war. Ein solches Vorgehen scheint, insbesondere unter dem Aspekt des deutlich höheren Komplikationsrisikos während/nach allogener Stammzelltransplantation (GvHD, höhere Mortalitätsrate, etc.), unangebracht. Somit sind die Daten der oben angesprochenen Studien kaum interpretier- oder für ein bestimmtes Transplantationsverfahren generalisierbar.

Des Weiteren waren Forschungsdesigns, welche Studienpopulationen mit ausschließlich allogenen transplantierten Patienten untersuchten, zu Beginn der eigenen Projektplanung rar. Nur drei Studien (Carlson et al., 2006 [n= 12]; Kim & Kim, 2006 [n=42]; Mello et al., 2005 [n= 32]) konnten diesbezüglich identifiziert werden. Selbige waren dabei vom Stichprobenumfang her betrachtet relativ klein und zusätzlich in höchst unterschiedlichen Settings angesiedelt. So schlossen Carlson et al. (2006), gemäß Protokoll, nur Patienten unter ambulanten Bedingungen in ihre unkontrollierte Studie ein, deren Transplantation mindestens 6 Monate zurücklag (im Mittel betrug der Zeitraum mehr als 3 Jahre). Die randomisierte und kontrollierte Untersuchung von Kim & Kim (2006) fand dagegen im unmittelbaren (stationären) Kontext der allo-HSCT statt. Mit diesem Setting vergleichbar, führten Mello et al. (2005) ihre RCT im Rahmen des stationären Aufenthaltes und in der sich anschließenden ambulante Phase nach stationärer Entlassung durch. Auch hier ist eine Vergleichbarkeit der berichteten Studiendaten schwierig.

Neben den dargestellten methodischen Problemen, waren die bis dato untersuchten Fragestellungen bzw. die diesbezüglich berichteten Ergebnisse überschaubar und konnten nur bedingt einen therapeutischen Mehrwert durch ein körperliches Training im Umfeld der allo-HSCT nachweisen. So zeigten die Datenanalysen beispielsweise nur in begrenztem Maße einen Einfluss der körperlichen Trainingsinterventionen auf die physische Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer (Carlson et al., 2006; Mello et al., 2005). Die Einschränkung der Ergebnisse bezieht sich dabei auf die fast ausschließlich (auch im RCT-Design) berichteten Intragruppeneffekte. So verschlechtern sich beispielsweise bei Mello et al. (2005) die Patienten der Kontrollgruppe während des stationären Aufenthaltes hinsichtlich ihrer Kraftfähigkeit signifikant, wohingegen in der Experimentalgruppe keine statistisch relevanten Veränderungen berichtet werden. Letztendlich ergibt sich beim Gruppenvergleich jedoch kein signifikanter Unterschied, was höchstwahrscheinlich in der geringen Fallzahl begründet liegt. Eine Ausnahme stellen die gemessenen Werte für die Muskulatur der Hüftbeugergruppe dar. Hier konnten signifikante Unterschiede zum abschließenden Messzeitpunkt festgestellt werden.

Außer den Effekten auf körperlicher Leistungsebene, berichteten Carlson et al. (2006) von einer positiven Beeinflussung der Cancer-related Fatigue (CRF), welche auch über den Zeitraum der 12-monatigen Nachbeobachtung stabil blieb. Wie bereits erwähnt, fehlte in diesem Studiendesign jedoch eine entsprechende Vergleichsgruppe, sodass die Wirksam-

keit eines körperlichen Trainings im Bezug zur Fatiguesymptomatik im Rahmen der allo-HSCT nur unter den entsprechenden Vorbehalten vermutet werden kann.

Die Ergebnisse von Kim & Kim (2006) zeigen im Verlauf des Studienzeitraumes eine signifikant bessere Entwicklung der Lymphozytenzahlen für die Patienten der körperlich trainierenden Interventionsgruppe. Es wurden jedoch keine Referenzparameter zur körperlichen Leistungsfähigkeit oder weiteren Variablen (bspw. zur wahrgenommenen Lebensqualität, Fatigue, etc.) der Patienten erhoben/berichtet.

Ausgehend von diesen, zum Zeitpunkt des Studienstarts⁸, doch recht spärlich vorliegenden Erkenntnissen, wurden die in Kapitel 5.2 & 5.3 dargestellten Forschungsfragen und deren Hypothesen abgeleitet. Dabei war es, aufgrund der sehr geringen Studienanzahl, ein primäres Anliegen des Vorhabens, die bislang berichteten Ergebnisse in einer großen RCT zu replizieren und darüber hinausgehende differenzierte Effekte zu beschreiben. So sollten insbesondere subjektive Fatigue-, Lebensqualitäts- und verschiedene Stressparameter, als auch objektive physiologische Daten erhoben und ausgewertet werden (siehe unten, als auch Kapitel 6.2, ab S. 165).

Ein weiteres Ziele der Studie war es die phasenübergreifende bewegungstherapeutische Versorgungsstrategie (vor, während und nach Transplantation) bei allo-HSCT Patienten hinsichtlich Mach- und Durchführbarkeit (Feasibility) zu evaluieren. Dabei stellte die Interventionsapplikation via medialer Ressourcen und Studienpersonal ein an diesem Patientenkollektel bis dato nicht erprobtes Verfahren dar.

Hinsichtlich der Fatigueproblematik wurde schon zu Beginn der Studienplanungen ein möglicher positiver Einfluss durch körperliches Training postuliert (bspw.: Dimeo, 2001; Lucia et al., 2003; Stricker et al., 2004; siehe auch Kapitel 2.4.3.1, ab S. 109). Ebenso wurde bereits über einige Prädiktoren und Determinanten der Fatigue diskutiert (NCCN, 2005). Auf welche Weise jedoch körperliche/s Aktivität/Training die Fatiguesymptomatik beeinflussen kann wurde bis heute nicht geklärt. Denkbare Beeinflussungsmöglichkeiten bestehen dabei auf direktem als auch auf indirektem Wege über Mediatorvariablen (oben erwähnte Prädiktoren/Determinanten).

Zur Überprüfung der potentiellen Beeinflussung von Fatigue bei allo-HSCT Patienten, wurde ein theoriegeleitetes Modell (siehe **Abb. 50**, nächste Seite) entwickelt, welches den Aspekt des direkten und indirekten Einflusses durch körperliches Training berücksichtigt. Die inkludierten Mediatorvariablen beruhen dabei auf den Forschungsergebnissen rund um die Prädiktoranalysen von Fatigue (Übersicht: siehe Kapitel 2.4.3.1, ab S. 109). Dabei konnten jedoch manche potentiellen Einflussfaktoren nicht berücksichtigt werden, da sie innerhalb des Studienvorhabens nicht erhoben wurden. Dies trifft insbesondere auf Blutparameter wie bspw. Zytokine zu. Aus diesem Grund kann das unten abgebildete Modell keinen Anspruch auf Vollständigkeit im Bezug zur Beeinflussung der Fatigue erheben, dabei aber trotzdem einen ersten Ansatz zur Erklärung der Wirkweise von körperlichem Training im Hinblick auf die Fatiguesymptomatik darstellen.

⁸ Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass während der Studiendurchführung Artikel von Jarden et al. (2007, 2009a & 2009b) und DeFor et al. (2007) veröffentlicht wurden (siehe auch Kapitel 3.2.1, ab S. 122), welche zum Teil ähnliche Fragestellungen bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten untersuchten. Auf diese Ergebnisse wird im Rahmen der Diskussion (siehe Kapitel 8, ab S. 238) noch näher eingegangen werden.

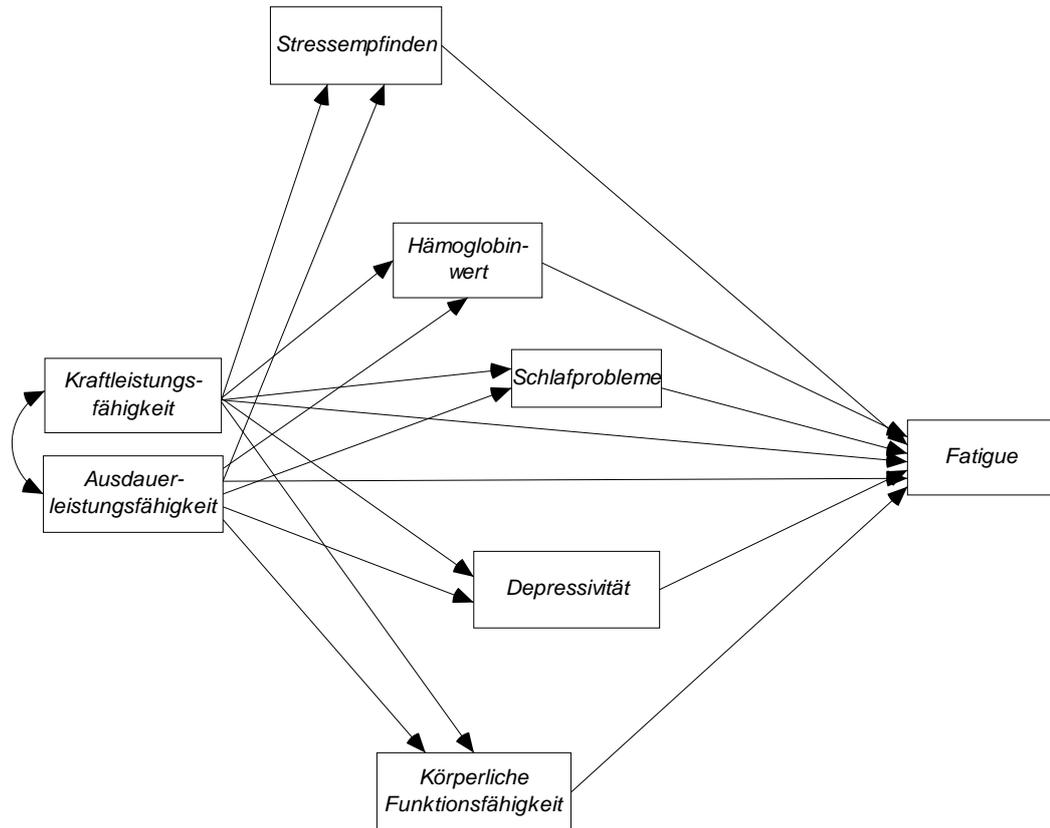


Abb. 50 Studienadaptiertes Modell zur Beeinflussung von Fatigue durch körperliches Training

5.2 Explorative Fragestellungen

Die unten aufgeführten Fragenstellungen sind rein explorativer Natur und kommen somit ohne die Formulierung von Forschungshypothesen aus.

- F-1: Ist das entwickelte bewegungstherapeutische Interventionsprogramm für Patienten vor, während und nach allogener Stammzelltransplantation in allen Studienphasen durchführbar?

- F-2: Welche spezifischen Barrieren lassen sich bezüglich der Durchführung des Trainings feststellen?
 - F-2.1: Existieren in Abhängigkeit der Studienphasen (ambulant vs. stationär; ambulant vor vs. ambulant nach) unterschiedliche Barrieren?

5.3 Fragestellungen mit Hypothesengenerierung

Zu den unten dargestellten Fragen existieren Erwartungen aufgrund der bisherigen Forschungslage in den Bereichen der autologen/allogenen Stammzelltransplantation bzw. des körperlichen Trainings im Umfeld von malignen Erkrankungen. Daher schließt sich an die jeweilige Fragestellung immer die entsprechende(n) Forschungs-/Alternativhypothese an. Auf die Formulierung der zugehörigen Nullhypothese wurde zu Gunsten der Übersichtlichkeit verzichtet.

5.3.1 Körperliche Konstitution vor Transplantation

F-3: In welcher körperlichen Konstitution (hinsichtlich Leistungsfähigkeit und Funktion) befinden sich die Patienten zum Zeitpunkt vor Transplantation?

H-3.1: Aufgrund von Vortherapien und der Schwere der Erkrankung wird erwartet, dass die körperliche Leistungs- und Funktionsfähigkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung (Vergleichswerte aus Normpopulationen) unterdurchschnittlich ist.

5.3.2 Wirksamkeit der Intervention

F-4: Inwieweit kann durch das körperliche Trainingsprogramm ein therapeutischer Mehrwert erzielt werden (Experimental- vs. Kontrollgruppe)?

H-4.1: Es wird erwartet, dass sich die Studiengruppen hinsichtlich der körperlichen Leistungsparameter (Kraftleistungsfähigkeit, Gehstrecke/Ausdauerleistungsfähigkeit, Koordinationsfähigkeit) zu allen Messzeitpunkten nach dem stationären Aufenthalt (t_2 , t_3 und t_4) zugunsten der Experimentalgruppe unterscheiden. Zudem wird eine bessere Entwicklung über den Interventionszeitraum bzgl. der Parameter angenommen.

H-4.2: Patienten der Experimentalgruppe werden über den gesamten Interventionszeitraum hinweg und für die Messzeitpunkte nach stationärer Behandlung (t_2 , t_3 und t_4) signifikant bessere subjektive Lebensqualitäts- (global & bereichsspezifisch), Fatigue-, Depressions-, Angst- und Stresswerte aufweisen als die Kontrollgruppe.

H-4.3: Es wird angenommen, dass die Kriterien für ein erfolgreiches Engraftment nach Transplantation schneller von der Experimentalgruppe als von der Kontrollgruppe erreicht werden.

H-4.4: Während des stationären Aufenthaltes benötigen die Patienten der Experimentalgruppe weniger supportive Maßnahmen in Form von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

H-4.5: Während des stationären Aufenthaltes wird für die Experimentalgruppe weniger Hypertonie und Tachykardie erwartet.

H-4.6: Zu den Messzeitpunkten nach erfolgter Transplantation (t_2 , t_3 und t_4) werden bessere Blutwerte (Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten) auf Seiten der Experimentalgruppe erwartet.

H-4.7: Zu den Messzeitpunkten nach erfolgter Transplantation (t_2 , t_3 und t_4) werden bessere Werte bezüglich der körperlichen Konstitution (BMI, Karnofsky-Index) für die Experimentalgruppe erwartet.

F-5: In welcher der drei Studienphasen (vor, während und nach HSCT) können die größten Interventionseffekte im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden?

H-5.1: Es wird erwartet, dass in der stationären Phase aufgrund der zweimaligen therapeutengeleiteten Trainings und des potentiell intensivsten Inaktivitätszeitraumes die größten Interventionseffekte erzielt werden können.

F-6: Kann durch die Intervention das körperliche Aktivitätsniveau im Alltag gesteigert werden?

H-6.1: Es wird erwartet, dass sich die Studiengruppen hinsichtlich der täglichen Schrittzahlen in der ambulanten Phase vor und nach Transplantation zugunsten der Experimentalgruppe unterscheiden.

5.3.3 Modellannahmen

Unabhängig von der Wirksamkeit der Intervention, soll, vor dem Hintergrund der bis dato veröffentlichten Hypothesen zu den Ursachen von Fatigue (siehe Kapitel 2.4.3.1, ab S. 109), die Bedeutung des körperlichen Leistungsniveaus bzgl. des Ausprägungsgrades von Fatigue im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation untersucht werden.

F-7: Wie und in welchem Umfang kann das körperliche Leistungsniveau den Ausprägungsgrad von Fatigue im Anschluss an die allogene Stammzelltransplantation beeinflussen (Modell siehe **Abb. 50**, S. 158)?

H-7.1: Es wird erwartet, dass sowohl Kraft- als auch Ausdauerleistungsfähigkeit einen direkten Einfluss auf die Fatiguesymptomatik haben werden.

H-7.2: Neben der körperlichen Leistungsfähigkeit (H-7.1) tragen körperliche Funktionsfähigkeit, Depressivität, Schlafprobleme, Hämoglobinwert und Stressempfinden ebenfalls zu Varianzaufklärung der Fatiguesymptomatik bei.

H-7.3: Es wird ebenfalls angenommen, dass Kraft- und Ausdauerleistungsfähigkeit indirekt (über die in H-7.2 genannten Mediatoren) Einfluss auf die Fatiguesymptomatik haben.

F-8: Inwieweit wird die globale Lebensqualität der Patienten durch die Fatiguesymptomatik beeinflusst?

H-8.1: Es wird erwartet, dass die Ausprägung der Fatiguesymptomatik zu einer Varianzaufklärung von über 50% beiträgt.

6 Methodik

6.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, bewegungstherapeutische Interventionsstudie. Die Studie wurde durch die Ethikkommission Mannheim begutachtet und positiv beschieden (Gutachten: 2007-089N-MA). Kooperierende Studienzentren waren die Universitätsklinik Heidelberg mit der Abteilung Innere Medizin V (Hämatologie – Onkologie – Rheumatologie) von Prof. Dr. med. Anthony Ho und die Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik (DKD) in Wiesbaden mit der Abteilung Knochenmarktransplantation von PD Dr. med. Rainer Schwerdtfeger.

In **Abb. 51** (siehe S. 164) findet sich das Studiendesign in der Übersicht. Im Folgenden sollen nun das Rekrutierungsprocedere und der Studienverlauf überblicksartig dargestellt werden.

6.1.1 Rekrutierung

Alle für eine allogene Stammzelltransplantation in den Studienzentren Heidelberg und Wiesbaden vorgesehenen erwachsenen Patienten (> 18 Jahre) kamen, bei der entsprechenden Berücksichtigung von Kontraindikationen, potentiell für eine Teilnahme an der Studie in Frage. Kontraindikationen waren:

- instabile Angina Pectoris oder schwerwiegende kardiale Erkrankung (Herzinsuffizienz NYHA III oder Myokardinfarkt < 3 Monate)
- nicht eingestellte Hypertonie oder Diabetes Mellitus
- orthopädische Beeinträchtigungen, die ein körperliches Training im Sinne der Intervention verhinderte
- fortgeschrittene ossäre Degenerationen, mit stark erhöhtem Frakturrisiko
- ungenügende Kenntnisse der deutschen Sprache im Bezug auf das Ausfüllen der studienrelevanten Fragebögen

Die Überprüfung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme oblag den behandelnden Ärzten des beteiligten Studienzentrums. Größtenteils stellen die aufgezählten Kontraindikationen zur Studienteilnahme jedoch auch Kontraindikationen für eine allogene Stammzelltransplantation dar.

In Frage kommende Patienten wurden über die Studie im Rahmen des Aufklärungsgesprächs zur allogenen HSCT mündlich wie schriftlich informiert (Studieninformation siehe Kapitel 13, ab S. 287). Bei Interesse willigten die Patienten ein, dass ihre persönlichen Kontaktdaten an die Studienzentrale weitergegeben werden durften. Mit etwas zeitlicher Verzögerung wurden die Patienten durch die Studienzentrale kontaktiert und eventuelle Fragen beantwortet. Hielten die Patienten an der Absichtsbekundung zur Studienteilnahme fest, wurde ein 1,5 Stunden dauernder Termin im Rahmen der Transplantation vorgeschalteten medizinischen Check-Untersuchungen vereinbart. Während dieses Termins fanden die endgültige Studienaufklärung mit anschließendem Studieneinschluss und eine Eingangsdagnostik (körperliche Untersuchungen und Fragebögen; siehe Kapitel 6.2, ab S. 165) statt. Entsprechend der Randomisierung erhielten die Patienten dann ihre Studienunterlagen. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe des Minimizationsverfahrens (Beller et al., 2002) unter Berücksichtigung der Stratifizierungsmerkmale Alter, Geschlecht und Diagnose.

6.1.2 Studienverlauf

Im anschließenden Zeitraum (nach Studieneinschluss bis zur stationären Aufnahme) wurden alle Studienteilnehmer 1x wöchentlich telefonisch kontaktiert. Darüber hinaus konnten sich die Patienten auch jederzeit eigenständig an die Studienzentrale wenden. Teilnehmer der Experimentalgruppe führten in diesem Zeitraum an 5 Tagen pro Woche eigenständig ein körperliches Training mit Hilfe der zu Verfügung gestellten Materialien (Trainingsmanual und DVD) durch.

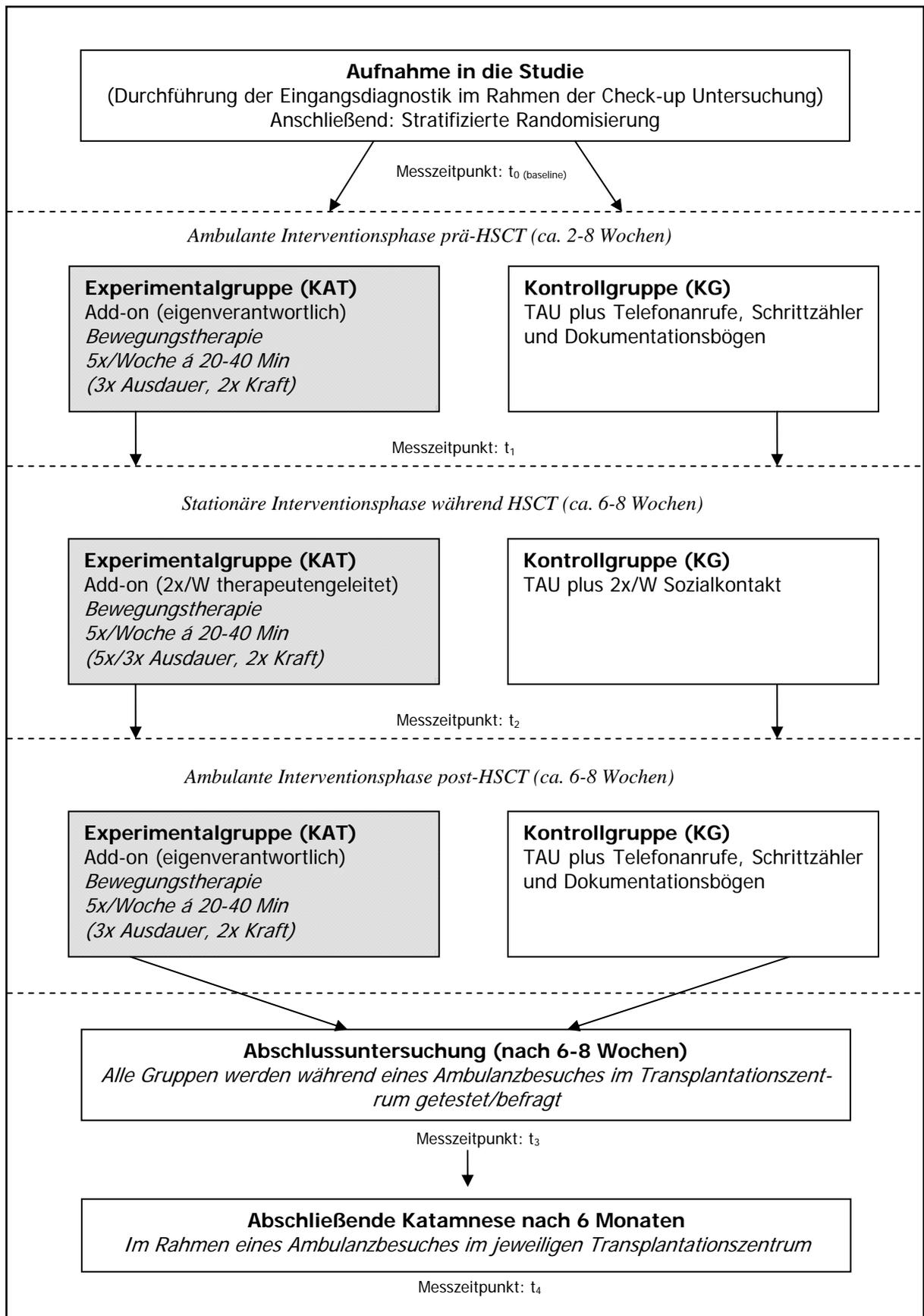
Am Tag der stationären Aufnahme zur Transplantation wurde die initiale Studiendiagnostik wiederholt und der Patient in die Besonderheiten des körperlichen Trainings im Rahmen der Stammzelltransplantation eingewiesen. Während des stationären Aufenthaltes erhielten die Teilnehmer der Experimentalgruppe 2x/Woche ein 1:1 Training durch einen speziell geschulten Studientherapeuten. Darüber hinaus wurden sie durch die Therapeuten dazu angehalten an den Tagen ohne Betreuung, eigenständig, mit Hilfe der Trainingsmaterialien zu trainieren. Patienten der Kontrollgruppe wurden ebenfalls 2x/Woche besucht, wobei jedoch kein angeleitetes körperliches Training stattfand. Unabhängig davon, ob die Patienten der Experimental- oder Kontrollgruppe zugeordnet waren, erhielten die Teilnehmer physiotherapeutische Betreuung durch klinikeigenes Personal.

Am Tag der stationären Entlassung absolvierten die Teilnehmer der Studie erneut die bekannte Studiendiagnostik. Während der Untersuchung wurde mit den Patienten der Experimentalgruppe detailliert das körperliche Training für den folgenden Abschnitt im häuslichen Kontext besprochen. Dabei wurden insbesondere zu beachtende Verhaltensregeln im Rahmen des körperlichen Trainings besprochen (bspw.: kein Ausdauertraining im Freien bei ungeschützter Sonnenexposition). Die Dauer der ambulanten Interventionsphase nach Transplantation war auf einen Zeitraum von 6-8 Wochen begrenzt. Patienten der Experimentalgruppe sollten wie in der Phase vor Transplantation 5x/Woche körperlich, mit Hilfe der ihnen zur Verfügung stehenden Materialien, trainieren. Auch in dieser Phase wurden alle Patienten 1x/Woche telefonisch kontaktiert.

Zwischen der 6. und 8. Woche nach stationärer Entlassung fand, während einer Routineuntersuchung der medizinischen Nachsorge, die Anschlussuntersuchung für alle Studienpatienten statt. Die Patienten absolvierten dabei das bekannte Testprocedere.

Sechs Monate nach stationärer Entlassung wurden die ehemaligen Studienteilnehmer ein abschließendes Mal, mit der Bitte zur Teilnahme an einer Katamneseuntersuchung, angeschrieben. Bei Zustimmung der Patienten fand im Rahmen eines Ambulanzbesuches im Transplantationszentrum die Untersuchung statt.

Auf der folgenden Seite wird der beschriebene Ablauf nochmals schematisch in der Übersicht dargestellt (**Abb. 51**).



TAU= Treatment as Usual

Abb. 51 Studiendesign

6.2 Messinstrumente und -verfahren

6.2.1 Fragebogendiagnostik

Zur Erfassung von subjektiven psychometrischen Daten kamen unterschiedliche Fragebögen zum Einsatz. Im Folgenden werden die, im Regelfall standardisierten, Instrumente kurz vorgestellt. Auf die Darstellung der Auswertungsroutinen (Umkodierungen, Skalenerwertberechnungen, etc.) wird verzichtet und auf die entsprechend angegebene Literatur und Manuale verwiesen. Alle Fragebögen finden sich zudem im Anhang ab S. 319.

EORTC-QOL-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life)

Der EORTC-QOL-C30 Fragebogen (Aaronson et al., 1993) ist ein spezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Krebspatienten. Der Fragebogen besteht aus 30 Items und ist das Standardinstrument zur Lebensqualitätsmessung bei Tumorpatienten (auch im Rahmen der HSCT) im europäischen Raum. Es werden mehrere Subskalen zu bereichsspezifischen Lebensqualitätsaspekten gebildet. Fünf dieser Skalen sind Funktionsskalen („Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktionsfähigkeit“, „Kognitive Funktionsfähigkeit“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“). Darüber hinaus werden zudem drei Symptomskalen („Fatigue“, „Übelkeit & Erbrechen“ und „Schmerzen“) gebildet und von sechs Symptomausprägungen durch Einzelitems („Dyspnoe“, „Schlafprobleme“, „Appetitlosigkeit“, „Verstopfung“, „Diarrhoe“ und „Finanzielle Probleme“) berichtet. Zwei weitere Items werden in Form eines globalen Lebensqualitätsscores („QoL“) zusammengefasst.

Fragebogen zur Erfassung der sportlichen Vorerfahrung

Hierbei handelt es sich um einen selbstentwickelten Fragebogen, welcher die sportliche Historie (vor, aber auch nach Diagnosestellung) der Studienteilnehmer über 5 [6] Items erfasst. Folgende Dinge werden erfragt: (1) Häufigkeit des Sporttreibens vor und (2) nach Diagnosestellung; (3) Momentane körperliche Leistungsfähigkeit; (4) Betriebene Sportarten der vergangenen 2 Jahre; (5) Mitgliedschaft im Sportverein/Fitnessstudio; (6) Interesse an einem speziellen Sportangebot nach Transplantation.

Fragebogen zum Abschluss der Studie / zur Katamnese

Auch dieser Fragebogen ist selbstentwickelt und dient zur explorativen Datenerfassung. Die Patienten werden dabei je nach Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit über folgende Dinge befragt: (1) Stellenwert von Bewegung/körperlicher Aktivität im Rahmen des Rehabilitationsprozesses nach Transplantation; (2) Aktuelles Befinden im Vergleich zur Situation vor Transplantation; (3) Grad der körperlichen Aktivität im Alltag seit der letzten Untersuchung; (4) Durchschnittliche Zeit in Bewegung pro Tag; (5) Werden die Übungen noch regelmäßig durchgeführt (nur Experimentalgruppe).

HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (D= deutsche Version) ist ein Instrument zur Erfassung von Angst und Depressivität bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden und Erkrankungen (Zigmond, 1983; Herrmann et al., 1995). Die 14 Items werden anhand von vier vorgegebenen Antwortalternativen beantwortet. Für beide Skalen wird ein Summenwert zwischen 0 und 21 berechnet. Das Instrument zählt in der Krebsforschung zu den Standardinstrumenten bezüglich der Erfassung von Angst und Depressivität. Auch im

Rahmen der Stammzelltransplantation fand die Skala bereits Anwendung (bspw. Grulke et al., 2008)

MFI (Multidimensional Fatigue Inventory)

Das MFI (Smets et al., 1995) ist ein Fragebogen mit 20 Items, welcher die Ausprägung von Fatigue erfasst. Die Items lassen sich fünf verschiedenen Skalen zuordnen, welche zwischen „allgemeiner/genereller Fatigue“, „körperlicher Fatigue“, „reduzierter Aktivität“, „reduzierter Motivation“ und „mentaler Fatigue“ differenzieren. Der MFI ist in der onkologischen Forschung weit verbreitet. Es existieren zudem ausreichend große Vergleichsstichproben aus dem deutschen Sprachraum (Bartsch et al., 2003).

NCCN Stress- (Distress-) Thermometer

Das Distress-Thermometer ist ein vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in den USA entwickeltes Screeninginstrument zur Erfassung von Art und Ausmaß bestehender Belastungen bei onkologischen Patienten (Holland et al., 2007; NCCN, 2003). Dabei wird zunächst die allgemeine Belastung der Patienten auf einer VAS von 0-10 abgefragt. Anschließend folgen 34 dichotome (Ja/Nein) Fragen zu 5 Themengebieten (praktische Probleme [5], familiäre Probleme [2]; emotionale Probleme [5], spirituelle/religiöse Belange [2] und körperliche Probleme [20]). Eine Validierung für HSCT-Patienten liegt bereits vor (Ransom et al., 2006). Die deutschsprachige Version des interdisziplinär entwickelten Instrumentes wurde durch eine Forschergruppe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf validiert (Mehnert et al., 2006).

POMS (Profile of Mood States)

Das Profile of Mood States (McNair et al., 1971) ist ein international häufig eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des situativen Gefühlszustandes anhand einer Eigenschaftswörterliste. Von Biehl et al. (1986) wurde das POMS in die deutsche Sprache übertragen und empirisch validiert. Bei der Auswertung werden die 35 Items in 4 Skalen (Missmut, Müdigkeit, Niedergeschlagenheit, Tatendrang) zusammengefasst.

Täglicher Fragebogen

Zur Gewinnung von Verlaufsdaten vor, während und nach der Transplantation, als auch zur Steuerung des körperlichen Trainings (siehe Kapitel 4.2 & 4.3), waren die Studienteilnehmer gebeten einen selbst entworfenen täglichen Fragenbogen auszufüllen. Selbiger erhob auf 4 (stationär: 5) visuellen Analogskalen (optisch aussehend wie das NCCN Thermometer) die Ausprägung von Schmerz, Müdigkeit (Vitalität), seelischer und allgemeiner Belastung (stationär: zusätzlich Übelkeit). Abschließend sollte aus diesen 4 (5) Parametern die allgemeine subjektive Befindlichkeit, kodiert in ein Ampelschema, abgeleitet werden. Zudem waren die Patienten gebeten auf dem Fragebogen die täglich absolvierte Schrittzahl (nur in den ambulanten Phasen) aus ihrem Pedometer zu übertragen. In die Auswertung der vorliegenden Arbeit fließen dabei nur die Daten der Pedometermessung ein.

6.2.2 Diagnostik der körperlichen Leistungsfähigkeit/Aktivität

Neben den psychopathologischen Messinstrumenten wurden auch Verfahren zur Feststellung der körperlichen Leistungsfähigkeit/Aktivität eingesetzt. Dabei fanden folgende Testmethoden Anwendung:

6.2.2.1 6-Minuten Walktest

Der 6MWT ist ein international anerkannter, sehr praktikabler, sicherer und gut tolerierter Test zur Feststellung der Ausdauerleistungsfähigkeit bei verschiedensten Entitäten (Enright, 2003) und wurde auch im Umfeld des HSCT bereits erfolgreich eingesetzt (bspw.: Coleman et al., 2008; Shelton et al., 2008; White et al., 2005). Es existieren hoch standardisierte Leitfäden zur Durchführung des 6MWT an denen sich die vorliegende Untersuchung orientierte (ATS, 2002).

Die Testdauer beträgt 6 Minuten. Innerhalb dieser Zeit wird die zu testende Person angewiesen, so viele Meter wie möglich im Gehen zurückzulegen. Das Ziel sollte es dabei sein die 6 Minuten möglichst ohne Unterbrechung zurückzulegen. Der submaximale Test spiegelt insbesondere die Leistungsfähigkeit im Alltag wieder und sollte idealer Weise auf einem Flur oder in einer Turnhalle, kann aber auch in der freien Natur durchgeführt werden. Zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit wird die zurückgelegte Strecke in Metern herangezogen (6-Minuten-Walkdistanz; 6MWD). Zusätzlich können vor dem Start und direkt nach Beendigung des Tests noch subjektive Parameter wie Müdigkeit und Atemnot via Borg oder VAS gemessen werden. Ebenfalls besteht die Möglichkeit, die Sauerstoffsättigung mit Hilfe eines mobilen Pulsoximeters zu messen. Im Rahmen der Studie wurden vor und nach der Testung die Pulsfrequenz und der subjektiv empfundene Anstrengungsgrad via Borgskala abgefragt. Zur objektiven Kontrolle der Belastung des Patienten, trugen die Testpersonen während der Durchführung des 6MWT ein Pulsmessgerät (Pulsfrequenzabnahme via Brustgurt), welches regelmäßig kontrolliert wurde.

Aufgrund vereinzelter Anwendungen im Rahmen der HSCT (siehe oben) existieren bereits Referenz-/Orientierungswerte für dieses spezielle Patientenkollektiv. Bei Gesunden liegt die zurückgelegte Strecke zwischen 400 und 700 Metern und wird insbesondere durch die Körpergröße, Alter, Geschlecht und Gewicht der Probanden beeinflusst (Enright, 2003). Zur Berechnung der erwarteten Gehstrecke liegen zwei geschlechtsspezifische Formeln vor, die oben genannte Einflussparameter berücksichtigen (Enright, et al., 1998).

6.2.2.2 Handheld Dynamometrie

Zur Testung der Kraftleistungsfähigkeit kam ein Handheld Dynamometer (Firma CITEC, Niederlande) zum Einsatz. Bei der Kraftdiagnostik via Handheld Dynamometrie handelt es sich um ein einfaches und praktikables Testverfahren, welches in der Lage ist, die maximale isometrische Kraftentwicklung (gemessen in Newtonmeter [N]) von größeren Muskelgruppen in bestimmten Testpositionen zu messen. Um den Testgütekriterien zu genügen, müssen die einzelnen Testpositionen exakt definiert sein, damit eine möglichst hohe Standardisierung erreicht wird.

Im Rahmen der Studie wurden Kraftwerte für die Muskelgruppen der Knieflexoren/-extensoren, Hüftflexoren/-abduktoren, Ellbogenflexoren/-extensoren und Schulterabduktoren gemessen. Dabei wurden sowohl Daten für die dominante, wie auch für die nichtdominante Seite erhoben. Pro Muskelgruppe und Seite wurden je drei Messungen durchgeführt, wobei der Mittelwert aus allen in die Auswertung einfluss. Zur besseren Übersichtlichkeit bei der Auswertung wurden drei gruppierte Kraftindizes (Kraftindex [Gesamt]= Mittelwertbildung aus allen Messungen; Kraftindex [Arme]= Mittelwertbildung aus den Mittelwerten Ellbogenflexoren/-extensoren und Schulterabduktoren; Kraftindex [Beine]= Mittelwertbildung aus Mittelwerten Knieflexoren/-extensoren und Hüftflexoren/-abduktoren) gebildet.

Handheld Dynamometer werden in der Praxis häufig für Kraftmessungen eingesetzt. Dabei ist das krankheitsspezifische Indikationsspektrum relativ breit. Die Reliabilität und Validität des Messverfahrens wurde in mehreren Studien an Patienten mit verschiedenen Krank-

heitsbildern untersucht und bei standardisierten Messvorgehensweisen als gut bewertet (siehe u.a. Bohannon et al., 1997; Martin et al., 2006; Piao et al., 2004; Roy et al., 2004). Auch im onkologischen Bereich wurde das Kraftmessverfahren via Handheld Dynamometer bereits erfolgreich angewandt (Knols et al., 2002). Im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation fand das Verfahren ebenfalls einmal Anwendung (Mello et al., 2003).

6.2.2.3 Gleichgewichts- und Koordinationstestung

Die Gleichgewichtsfähigkeit stellt einen der wichtigsten Faktoren der koordinativen Fähigkeiten aus Sicht der „activities of daily living“ (ADL), und damit auch aus gesundheitsbezogener Warte dar. Aus diesem Grund wurde ein Testmodul zusammengestellt, welches auf dem zentralen Element des Einbeinstandes beruht. Die Übungsauswahl orientierte sich dabei an dem bereits vielfach angewandten und validierten Gleichgewichtstest (GGT) von Wydra (1993), welcher sich aus 14 statischen und dynamischen Testitems zusammensetzt. Für die verkürzte Form wurden 5 Testitems ausgewählt.

Folgende fünf Items wurden ausgewählt:

1. Einbeinstand (15 sek.)
2. Einbeinstand schwingen (15 sek.)
3. Einbeinstand mit geschlossenen Augen (15 sek.)
4. Einbeinschwingen mit geschlossenen Augen: der Proband sollte mindestens 15 Sekunden lang mit geschlossenen Augen auf einem Bein stehen und dabei das andere Bein vor und zurück schwingen
5. Balancieren vorwärts: der Proband geht vorwärts über einen Balancierbalken von 4 m Länge und 10 cm Breite

Die Beurteilung der einzelnen Testitems erfolgte dichotom (Aufgabe erfüllt/Aufgabe nicht erfüllt). Zur gemeinsamen Auswertung aller Testitems wurde ein sogenannter Koordinationsindex erstellt, welcher sich aus der Summe der Anzahl aller erfolgreich absolvierten Subtests (Items) zusammensetzt.

6.2.2.4 Pedometrie

Ergänzend zur querschnittlichen körperlichen Leistungsdiagnostik erhielten die Studienteilnehmer ein Pedometer zur Erfassung der täglichen Schrittzahl. Das Pedometer wurde dabei in der Hosentasche oder -bund getragen und die Daten regelmäßig durch den Patienten dokumentiert. Die Pedometrie stellt ein validiertes und reliables Verfahren zur Quantifizierung der körperlichen Aktivität im Alltag dar und wurde bereits in zahlreichen Studien eingesetzt (Bohannon et al., 2007; Saris et al., 1977a & 1977b). Auch bei Krebspatienten (Patientinnen nach Brustkrebsbehandlung) wurde der Einsatz von Pedometern bereits erprobt (Rogers et al., 2005; Vallance et al., 2007 & 2008). In Bezug zu Patienten vor, während oder nach HSCT sind bislang keine Pedometriedaten veröffentlicht worden. Durch eine Studie liegen allerdings Aktivitätsmessungen (über Beschleunigungssensoren) im Zeitraum unmittelbar vor der stationären Aufnahme zur HSCT und zwischen Tag +4 und +8 nach Transplantation vor (Hacker et al., 2006). Die Untersuchungen wurden dabei vor dem Hintergrund der Fatiguesymptomatik durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurde das Pedometer nur in den ambulanten Phasen vor und nach der Transplantation eingesetzt.

6.2.3 Klinische Parameter

6.2.3.1 Stressphysiologie

Die stressphysiologischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz, wurden während des stationären Aufenthaltes täglich und zu den jeweiligen Messzeitpunkten erhoben. Dies geschah durch entsprechendes Studienpersonal selbst und ergänzend durch die Routine-/Pflegedokumentation der jeweiligen Kliniken. Während des stationären Aufenthaltes wurden pro Tag 3 Messungen durchgeführt (morgens [zwischen 8 und 9 Uhr], mittags [zwischen 12 und 13 Uhr] und abends [zwischen 17 und 18 Uhr]).

6.2.3.2 Blutwerte/Laborparameter

Zu den jeweiligen Messzeitpunkten wurden die Laborparameter Hämoglobingehalt des Blutes (g/dl), Anzahl der Leukozyten (/nl) und die Anzahl der Thrombozyten (/nl) erhoben. Die Dokumentation der Daten erfolgte mit Hilfe der Laborberichte zum Blutbild der Patienten, welche routinemäßig durchgeführt wurden.

6.2.3.3 Weitere klinische Parameter

Andere klinische Parameter, wie Angaben zu Gewicht, Körpergröße, Karnofsky-Index (siehe Exkurs, nächste Seite), etc. wurden mit Hilfe der verfassten Arztbriefe zu den jeweiligen Messzeitpunkten dokumentiert.

Exkurs: Karnofsky-Index (KPS)

Der Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status, KPS) ist ein Fremdratinginstrument zur Beurteilung des physischen Zustands von Patienten durch den behandelnden Arzt. In der klinischen Onkologie gilt er als Goldstandard (Verger et al., 1992) und wird häufig als Prädiktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit genutzt (Schaafsma et al., 1994; Sorrow et al., 2008; Guilfoyle et al., 2009). Insgesamt besteht der Index aus 11 Differenzierungsstufen:

<u>Leistung</u>	<u>Definition</u>
100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90%	normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80%	normale Leistungsf. mit Anstrengung, geringe Krankheitssymp.
70%	eingeschränkte Leistungsf., arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60%	eingeschränkte Leistungsf., braucht gelegentlich Hilfe
50%	einge. Leistungsf., pfleg. und ärztl. Hilfe nötig, teilweise bettlägerig
40%	bettlägerig, braucht spezielle Hilfe
30%	schwer krank, Krankenhauspflege nötig
20%	schwer krank, Krankenhauspflege und supp. Maßnahmen erforderlich
10%	moribund, Krankheit rasch fortschreitend
0%	Tod

6.2.4 Trainingsprotokolle

Die Patienten der Experimentalgruppe waren in allen Studienphasen gebeten, ein standardisiertes Trainingsprotokoll zu führen. Dabei wurden Art, Dauer und ggf. Häufigkeit des körperlichen Trainings abgefragt (siehe Anhang, S. 331-332). Sollte eine geplante Trainings-/Übungseinheit ersatzlos ausfallen, wurden die Patienten dazu aufgefordert den Grund schriftlich zu fixieren.

6.2.5 Diagnostik in Abhängigkeit von Studiendesign

Tab. 19 gibt zusammenfassend einen Überblick zu den eingesetzten Messverfahren vor dem Hintergrund des Studiendesigns.

Tab. 19 Übersicht zu den diagnostischen Methoden in Abhängigkeit von Studiendesign

	t ₀ (Ein- schluss)	t ₁ (stat. Auf- nahme)	t ₂ (stat. Ent- lassung)	t ₃ (6-8 Wo. nach t ₂)	t ₄ (6 Monate nach t ₂)
Fragebogen „sportl. Vorerfahrung“	X				
Körperl. Leistungsfähigkeit	X	X	X	X	X
Psychometrie	X	X	X	X	X
Klinische Parameter	Xtäglich		X	X
Pedometrie	...täglich...			...täglich...	
Trainingsprotokolle	täglich.....			

6.3 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit den Programmen SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 15.0, inklusive dem AMOS-Modul (Analysis of Moment Structures) Version 16.0, und Microsoft Excel 2003.

Allgemeines Vorgehen

Die Darstellung der Ergebnisse fand mit Hilfe deskriptiver und inferenzstatistischer Methoden statt. Als kritischer Wert für die schließende Statistik wurde eine Signifikanzschwelle für das α -Fehlerniveau von 5% ($p < .05$) festgelegt. Alle Resultate werden in der Regel zusammen mit der Stichprobengröße (N) oder den entsprechenden Freiheitsgraden sowie statistischen Kenn- und p-Werten angegeben.

Hinsichtlich der Gruppenvergleiche (im Falle der vorliegenden Studie zwischen Interventions- und Kontrollgruppe) und der damit verbundenen Entscheidung, ob ein parametrisches oder ein nicht-parametrisches Rechenverfahren anzuwenden war, wurde zunächst die Verteilungsform der Daten grafisch (anhand eines Histogrammes) untersucht und anschließend mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Diese Daten werden jedoch grundsätzlich nicht dargestellt. Sollte eine Verletzung der Normalverteilung vorliegen, wird dies explizit berichtet. Ebenso nicht dargestellt, sind die Skalenerrechnungsverfahren einzelner Messinstrumente. Sie lassen sich jedoch bei den Entwicklern der Instrumente nachvollziehen. Entsprechende Literaturangaben finden sich in Kapitel 6.2 (ab S. 165).

Gruppenunterscheide zu definierten Messzeitpunkten

In Abhängigkeit vom jeweiligen Skalenniveau der inkludierten Daten sowie der Fragestellung, kamen verschiedene Auswertungsstrategien zur Anwendung. Gruppenvergleiche zu einem definierten Messzeitpunkt, als auch Vergleiche von Mittelwertsdifferenzen (gruppenspezifisch zwischen zwei Messzeitpunkten), wurden mit Hilfe des Student's t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Bei Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzung kam der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test zum Einsatz.

Zur Beurteilung der Wirk- und Bedeutsamkeit gefundener signifikanter Ergebnisse, werden zusätzlich Effektstärken (nur Intergruppeneffekte) nach Cohen mit gepoolter Stichprobenstreuung (siehe Faller, 2004) berechnet.

$$\text{Effektstärke (d)} = \frac{M_1 - M_2}{SD_{POOL}}$$

$$SD_{POOL} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot SD_1^2 + (n_2 - 1) \cdot SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Im Bezug auf die Fragestellung zum Vergleich der Interventionseffekte in Abhängig des jeweiligen Setting (Fragestellung F-4; siehe Kapitel 5.3, ab S. 159), wurden die Effektstärkenberechnungen (Intergruppeneffekte) unter Korrektur von Vortestunterschieden (d_{korrr})

$d_{\text{Nachtest}} - d_{\text{Vortest}}$) durchgeführt (siehe dazu auch Klauer et al., 1993), da im Sinne der Forschungshypothesen (H-3.1 ff.) von einer Wirksamkeit der Intervention ausgegangen werden musste. Somit sollten ab dem 2. Messzeitpunkt Gruppenunterschiede vorliegen, was eine entsprechende Korrektur der d -Werte nötig machte. Nur auf diese Weise konnte eine Vergleichbarkeit der Interventionseffekte zwischen den Studienphasen möglich werden. Die Bewertung der Effektstärken erfolgt wie von Bortz (2005) vorgeschlagen (kleiner Effekt ≥ 0.2 ; mittlerer Effekt ≥ 0.5 ; großer Effekt ≥ 0.8).

Gruppenunterschiede im Verlauf des Studienzeitraumes

Die mehrfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde zur Beurteilung der Gesamteffektivität der Intervention über mehrere Messzeitpunkte (Studienphasen) hinweg angewandt. Im konkreten Fall der vorliegenden Untersuchung wurden zweifaktorielle (Faktor A: Gruppenfaktor; Faktor B: Messwiederholungsfaktor) Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Bei Verletzungen der Sphärizität (= Varianzhomogenität unter den Faktorstufen; eine zentrale Voraussetzung für die Durchführung der Analyse), angezeigt durch einen signifikanten Mauchly-Test, wurden Korrekturen der Freiheitsgrade nach der konservativen Greenhouse-Geisser Methode vorgenommen.

Modellannahmen

Zur Beantwortung der Modellannahmen in Bezug auf körperliches Training und Fatigue bei der vorliegenden Stichprobe (siehe Kapitel 5.3.3, S. 160; Fragestellung 7), wurden regressionsanalytische und pfadanalytische Verfahren unter anderem im Rahmen der Strukturgleichungsmodelle (SEM) eingesetzt. Bezüglich der zu untersuchenden Fragestellung stellte der Artikel von Al Majid et al. (2008) die Grundlage des untersuchten Modells dar (siehe dazu auch Kapitel 5.1, ab S. 156), wobei bestimmte Parameter innerhalb der Studie nicht erhoben wurden.

Ziel eines multiplen regressionsanalytischen Vorgehens ist es die Beziehung zwischen der abhängigen Variablen (in diesem Fall „Fatigue“) und den unabhängigen Variablen zu bestimmen. Dabei werden im Sinne des hier angenommenen Modells zunächst die direkten Einfluss- und anschließend die vermuteten Mediatorvariablen hinsichtlich Ihrer Varianzaufklärung getestet. Die anschließenden pfadanalytischen Berechnungen fassten die beiden getrennten Schritte im Sinne der therapeutisch relevanten Fragestellung zusammen.

Grundsätzlich handelt es sich bei den SEM's um a priori-Verfahren, welche ein vorgegebenes und theoretisch fundiertes Modell mit dem vorliegenden empirischen Datensatz vergleichen (Nachtigall et al., 2003). SEM's beinhalten Pfad-, Regressions- und Faktorenanalyse und bieten den Vorteil, dass mehrere Beziehungen gleichzeitig analysiert werden und innerhalb eines Modells abhängige Variablen auch unabhängig sein können. Zudem werden durch die SEM explizit Messfehler der beobachteten Variablen als Bestandteil der Kausalmodelle aufgenommen (Bortz, 2005). Im vorliegenden Fall handelt es sich jedoch nicht um ein klassisches Strukturgleichungsmodell, da keine latenten Variablen gebildet, sondern nur die beobachteten (empirischen) Parameter in das Modell integriert werden (= Pfadanalyse).

Die Güte der Passung des Modells wird anhand verschiedener Fit-Indizes beurteilt. Der χ^2 -Test ist ein approximativer Anpassungstest, welcher die exakte Übereinstimmung der beobachteten und reproduzierten Datenpunkte überprüft. Liegt eine exakte Übereinstimmung vor ist $\chi^2 = 0$. In diesem Falle entspricht die „Wunschhypothese“ also der Nullhypothese, sodass der p -Wert deutlich über .05 liegen muss (und χ^2 möglichst nahe an 0), damit von einer Passung des Modells ausgegangen werden kann (Bortz, 2005). Da der χ^2 -Test stark von der Stichprobengröße abhängig ist, wird auch der Root Mean Square Error of

Approximation (RMSEA) angegeben, der im Gegensatz zum Chi²-Test p-Werte kleiner .05 erzielen sollte.

6.3.1 Fehlenden Daten

Allgemein stellen fehlende Werte im Rahmen der Auswertung von Studiendaten ein nicht zu unterschätzendes methodisches Problem dar. Faktisch reduziert sich dadurch zum einen die Stichprobengröße, zum anderen können fehlende Daten statistische Ergebnisse verfälschen. Sollte die Problematik zudem noch systematischer Natur sein, heißt durch einen bestimmten Sachverhalt bedingt, dann kann dies zu massiven Komplikationen bei der Datenauswertung führen.

Nach Rubin (1976) lassen sich drei Typen von fehlenden Daten unterscheiden. Fehlende Werte können zunächst als MCAR (= Missing Completely At Random) bezeichnet werden. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Daten vollkommen zufällig fehlen und unabhängig von anderen Variablen sind. Als MAR (= Missing At Random) werden sie dann bezeichnet, wenn „[...] das Fehlen von Werten vollständig durch die übrigen Informationen im Datensatz vorhergesagt werden kann“ (Wirtz, 2004). Die letzte Möglichkeit der Klassifikation stellt MNAR (= Missing Not At Random) dar und meint, dass die Daten fehlen und keine Vorhersage aus anderen Daten möglich ist. Ursächlich ist dabei die Ausprägung der Variable selbst. So würde man beispielsweise davon ausgehen, dass Drogenabhängige eher keine Angaben zu Drogenkonsum machen, wenn sie diesbezüglich befragt würden.

Liegen fehlende Daten vor, stellt sich die Frage nach dem Umgang. Falls es sich tatsächlich um rein zufällig fehlende Werte handelt (MCAR), kann der Datensatz entweder komplett entfernt oder partiell von den Analysen ausgeschlossen werden. Von einem solchen Fehlen (MCAR) kann man jedoch im seltensten Falle ausgehen (Wirtz, 2004). Da also im Regelfall MAR oder MNAR vorliegen, müssen die fehlenden Daten ersetzt werden. Allgemein liegt jedoch kein Goldstandard für das Ersetzen/Schätzen von fehlenden Werten vor. Häufig wird allerdings die Anwendung des Schätzalgorithmus Expectation Maximum (EM-Algorithmus) empfohlen (Schafer et al., 2002; Wirtz, 2004). Hierbei handelt es sich um ein multiples Imputationsverfahren, welches anhand der Kovarianzmatrix der Datenstruktur den fehlenden Wert logisch ersetzt (Näheres siehe Schafer et al., 2002).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auf die Anwendung des EM-Algorithmus verzichtet. Dies hatte vor allem folgende Gründe. Zunächst war die Art des Fehlens von Daten entscheidend. Lag bspw. der Fragebogen vor und es fehlten einige Werte innerhalb des standardisierten Instruments, so waren meist konkrete Anweisungen für den fragebogenspezifischen Umgang durch die Entwickler definiert. Auf diese Weise konnten alle instrumentenspezifisch fehlenden Daten ersetzt oder erfolgreich behandelt werden. Eine andere Problematik war gegeben, wenn der komplette Datensatz (alle Fragebögen) zu einem Messzeitpunkt fehlte. Damit wurde dann wie folgt umgegangen:

1. Entstanden fehlende Datensätze aufgrund während des Interventionszeitraumes (t_0 - t_3) verstorbener Patienten, so wurde der Fall komplett aus der Datenanalyse ausgeschlossen.
2. Bei nicht verstorbenen Patienten wurden fehlende Daten zu den Messzeitpunkten mit dem LOCF-Verfahren (**L**ast **O**bservation **C**arried **F**orward) ersetzt. Die Anzahl der betroffenen Fälle ist nach Messzeitpunkten in **Tab. 20** (siehe nächste Seite) dargestellt.

Tab. 20 Anzahl der Parameterschätzungen pro Messzeitpunkt mit LOCF-Methode

	t_0	t_1	t_2	t_3	t_4
KG	0	0	0	2	0
EG	0	0	0	3	2 ⁹

Wie in obiger Tabelle (**Tab. 20**) erkennbar, fehlte bei insgesamt fünf Patienten der komplette Fragebogendatensatz zu t_3 und bei zwei Patienten zu t_4 . Von einer Ersetzung der Werte nach EM-Algorithmus wurde aufgrund einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Begehung eines α -Fehlers abgesehen und stattdessen das LOCF-Verfahren angewandt. Selbiges lieferte aufgrund der allgemeinen Datenverlaufsstruktur (prinzipiell positive Entwicklungen nach Zeitpunkt t_2 ; siehe Kapitel 7, S. 175 ff.) deutlich konservativere Werte. Das LOCF-Verfahren ist ein häufig verwendetes und allgemein akzeptiertes Verfahren in der medizinischen Forschung. Dabei werden die Daten des zuletzt erhobenen Messzeitpunktes fortgeschrieben. Eine Anwendung erfolgt insbesondere dann, wenn die Wirksamkeit einer Therapie anhand des Verlauf bestimmter Patientenparameter über einen längeren Zeitraum mit mehr als zwei Messzeitpunkten beurteilt werden soll (Bandelow et al., 2002).

⁹ Hierbei handelt es sich nicht um die selben Fälle wie zu t_3

7 Ergebnisdarstellung

7.1 Patient-Flow

Die untere Abbildung stellt den Patient-Flow der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie dar. Von insgesamt 141 informierten Patienten konnten 112 (Rekrutierungsquote: 79,4%) in die Studie aufgenommen werden. Dabei entschieden sich 15 Patienten direkt gegen die Unterzeichnung des Informed consent (10,6%), wohingegen die restlichen 14 potentiellen Studienteilnehmer aufgrund von anderen Gründen (siehe **Abb. 52**) nicht eingeschlossen werden konnten. Letztendlich wurden zum Messzeitpunkt t_1 106 Patienten stationär zur allogenen Stammzelltransplantation aufgenommen. Die verbleibenden 6 Patienten wurden aus unterschiedlichsten Gründen (siehe unten) keiner Transplantation zugeführt.

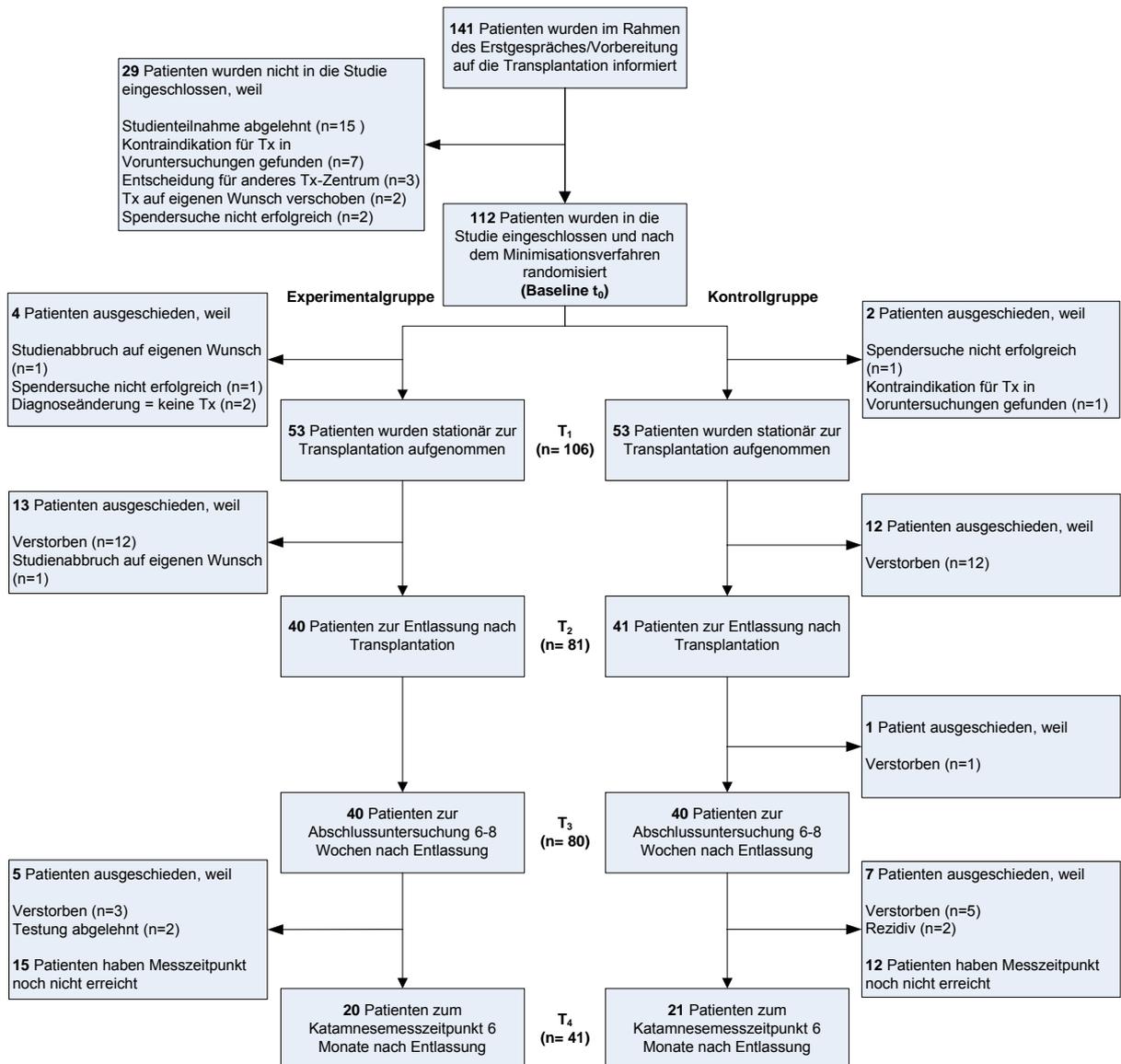


Abb. 52 Patient-Flow

7.2 Stichprobenbeschreibung

7.2.1 Medizinische Parameter

Tab. 21 zeigt die transplantationsrelevanten Daten der Stichprobe. Hinsichtlich der dargestellten Parameter lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Experimental- (KAT) und Kontrollgruppe (KG) feststellen. Nichtsdestotrotz ist die EG im Vergleich zur KG ein wenig jünger und hat einen größeren Frauenanteil. Zusätzlich gibt es ein leichtes Übergewicht auf Seiten der KAT bzgl. der CMV-Mismatche.

Tab. 21 Gesamtstichprobe ohne Non-Starter

	Ges.	KAT	KG	<i>p</i>
Studienteilnehmer (N)	106	53	53	
Heidelberg	25	13	12	
Wiesbaden	81	40	41	
Alter (MW) [Range]	48,8 [18-71]	47,6 [18-70]	50 [20-71]	0.38
Geschlecht (Männer/Frauen) [%]	72/34 [68/32]	32/21 [60/40]	40/13 [75/25]	0.15*
Karnofsky Score bei Einschluss (Median)	90	90	90	0.40**
90-100 [%]	83 [78,2]	44 [83]	39 [73,5]	
80-90 [%]	20 [18,9]	7 [13,2]	13 [24,6]	
< 80 [%]	3 [2,8]	2 [3,8]	1 [1,9]	
BMI (MW ± SD)	24,9 ± 4,1	25,1 ± 4,3	24,7 ± 3,9	0.66
>25 (Anzahl) [%]	56 [52,8]	28 [52,8]	28 [52,8]	
25-30 (Anzahl) [%]	39 [38,8]	20 [37,6]	19 [38,8]	
<30 (Anzahl) [%]	11 [9,4]	5 [9,6]	6 [9,4]	
Diagnosen [%]				0.52*
AML	22 [20,8]	12 [22,6]	10 [18,9]	
ALL	14 [13,2]	6 [11,3]	8 [15,1]	
CML	4 [3,8]	2 [3,8]	2 [3,8]	
CLL	4 [3,8]	2 [3,8]	2 [3,8]	
MDS	12 [11,3]	7 [13,2]	5 [9,4]	
Sek. AML	12 [11,3]	7 [13,2]	5 [9,4]	
MPS	13 [12,3]	7 [13,2]	6 [11,3]	
Multiples Myelom	3 [2,8]	2 [3,8]	1 [1,9]	
Andere Lymphome	20 [18,9]	7 [13,3]	13 [24,5]	
Aplastische Anämie (AA)	2 [1,9]	1 [1,9]	1 [1,9]	
Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe				0.92*
Hochrisiko	55 [52,4]	28 [52,8]	27 [51,9]	
Intermediäres Risiko	30 [28,6]	16 [30,2]	14 [26,9]	
Standardrisiko	12 [11,4]	6 [11,3]	6 [11,5]	
Keine Angabe	9 [7,6]	4 [5,7]	5 [9,6]	
Stammzellquelle				1.0*
Knochenmark	15 [14,4]	7 [13,2]	8 [15,1]	
Periphere Blutstammzellen	91 [85,6]	46 [86,8]	45 [84,9]	
Spender				0.83*
Familiär	29 [27,4]	14 [26,4]	15 [28,3]	
Fremd	77 [72,6]	39 [73,6]	38 [71,7]	

	Ges.	KAT	KG	<i>p</i>
Spender-Empfänger Charakteristik				0.49*
HLA-identisch	29 [26,7]	14 [26,4]	15 [28,3]	
HLA-matched/fremd	56 [53,3]	26 [49,1]	30 [56,6]	
HLA-mismatched/fremd	21 [20]	13 [24,5]	8 [15,1]	
CMV mismatch	28 [26,4]	17 [32,1]	11 [20,8]	0.19*
Konditionierungsregime				
FLAMSA	28	14	14	
TBI/Etoposid	12	5	7	
Flu/Bu	11	7	4	
TBI/Flu/Cyclo	10	5	5	
BCNU/Flu/Mel	7	1	6	
Flu/Bu/Cyclo	7	2	5	
TBI/Cyclo	6	4	2	
Bu/Cyclo	5	4	1	
TBI/Flu	4	3	1	
Treo/Flu	4	2	2	
Flu/Mel	4	2	2	
Flu/Cyclo	3	1	2	
TBI/Thi/Flu	2	1	1	
Cyclo	1	0	1	
Mel	1	1	0	
TBI	36	18	18	1.0*
Zweittransplantation [%]	11 [10,9]	4 [8]	7 [13,8]	0.49*
allogen	1 [1]	0	1 [2]	
autolog	10 [9,9]	4 [8]	6 [11,8]	

* Exakter Test nach Fisher.

** Wilcoxon Test.

7.2.2 Dauer der Studienteilnahme

Die Studienteilnehmer haben über die Messzeitpunkte t_0 bis t_3 hinweg im Median 113 Tage an der Studie teilgenommen. Dabei variiert die Teilnahmedauer zum Teil beträchtlich. So befand sich der Proband mit der kürzesten Teilnahmedauer nur 78 Tage in der Studie, wohingegen 229 Tage das andere Extremmaß darstellen. Die Teilnehmer zwischen dem 25. und 75. Perzentil sind dabei zwischen 100 und 145 Tage in der Studie verweilt. Aufgeschlüsselt nach Kontroll- (KG) und Experimentalgruppe (KAT) stellt **Tab. 22** die einzelnen Studienabschnitte getrennt voneinander dar.

Tab. 22 Mediane Aufenthaltsdauer (Tage) in den Studienphasen getrennt nach Gruppen

	Ambulant vor Tx			Stationär während Tx			Ambulant nach Tx		
	Median	Max.	Min.	Median	Max.	Min.	Median	Max.	Min.
KG	15	90	5	43	120	22	52	83	40
KAT	21	112	5	45	92	24	49	63	39

Auch wenn die mediane Aufenthaltsdauer zwischen den Gruppen, insbesondere in der Phase vor Tx, leicht differiert, werden diese Unterschiede weder über den gesamten Studienzeitraum, noch auf die einzelnen Phasen bezogen, signifikant.

7.2.3 Sportbezogene Vorerfahrung

Die Studienteilnehmer wurden mit der Aufnahme in die Studie gebeten, Angaben über ihre individuellen sportlichen Vorerfahrungen zu machen. Dabei wurden retrospektiv die Häufigkeit der sportlichen Aktivität [differenziert in die Zeiträume vor Erstdiagnose (ED) und nach ED (bis zum heutigen Tag)], die Art der sportlichen/körperlichen Betätigung, die aktive Mitgliedschaft in einem Sportverein oder Fitnessclub und die subjektiv eingeschätzte aktuelle körperliche Leistungsfähigkeit abgefragt.

Abb. 53 zeigt sehr eindrücklich das Verschieben von körperlicher Aktivität hin zur körperlichen Inaktivität. So steigt beispielsweise die Zahl derjenigen, die überhaupt keinen Sport betreiben im Zeitraum nach ED um mehr als das 2,5-fache an. Richtet man den Focus auf die vor ED aktiveren Gruppen, so ist beispielweise in der Gruppe derjenigen, die angaben vor ED 2-3x pro Woche Sport getrieben zu haben, eine Reduktion um 75% in der Phase nach ED festzustellen. Die Verschiebung von Aktivität zu Inaktivität ist dabei hochsignifikant [$Z = -5,938$ ($p = .000$)].

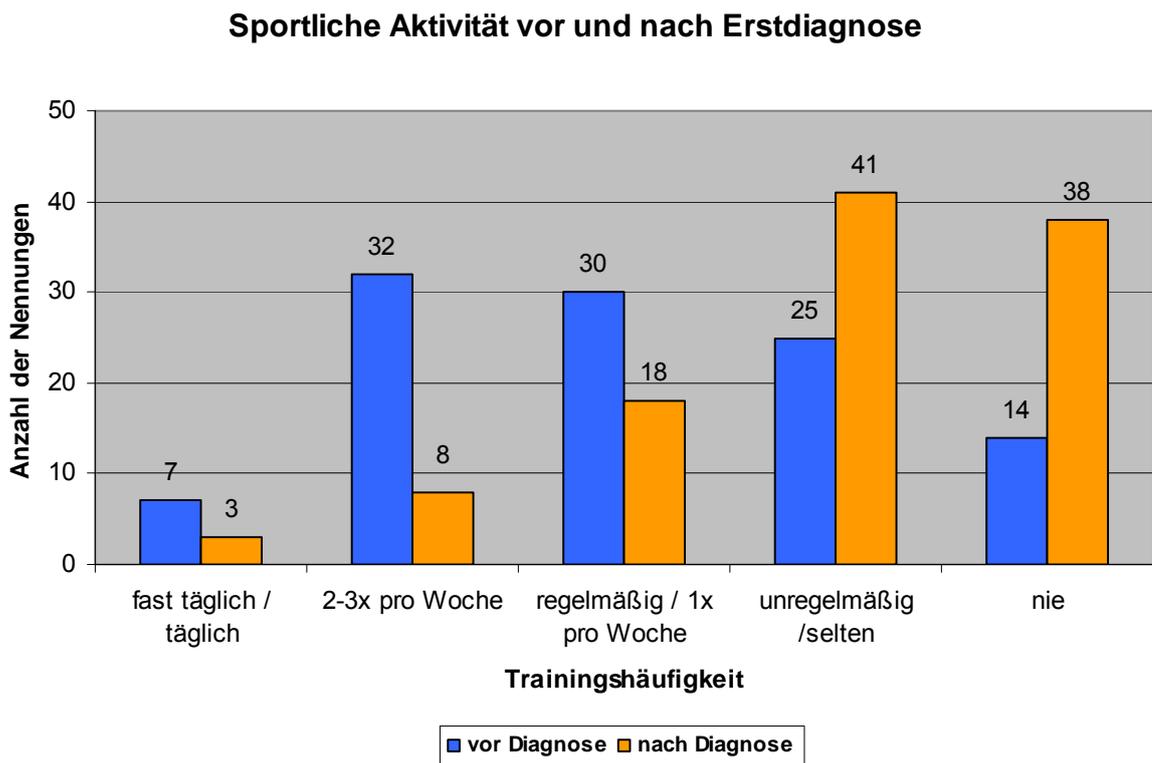


Abb. 53 Vergleich der körperlichen Aktivität vor und nach Erstdiagnose

In Bezug auf die Gleichheit der randomisierten Studiengruppen scheint zudem eine dementsprechend differenzierte Betrachtung angebracht. **Abb. 54** vergleicht dabei auf der linken Seite Kontroll- und Experimentalgruppe bezüglich ihrer sportlichen Betätigung vor und auf der rechten Seite nach ED.

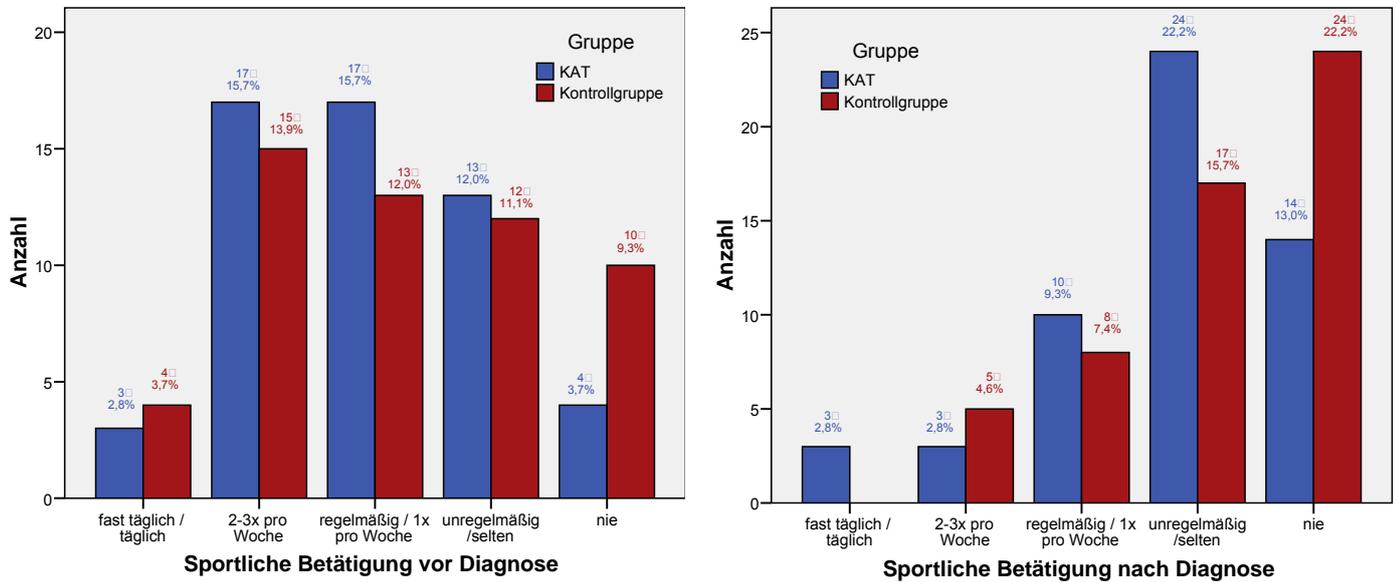


Abb. 54 Vergleich zwischen Vergleich der sportlichen Betätigung vor (links) und nach (rechts) ED getrennt nach Studiengruppen

Beim Blick auf die Schaubilder in **Abb. 54** gewinnt man den Eindruck, dass die Patienten der Kontrollgruppe im Vergleich zur Experimentalgruppe (KAT) einen etwas inaktiveren Lebensstil vor der ED pflegten. So sind 9,3% in der KG und nur 3,7% aller Patienten der EG sportlich inaktiv, während sich die Gruppen bezüglich der andern Häufigkeitsangaben kaum unterscheiden. Nach ED sind dann die beiden inaktivsten Häufigkeitsangaben (unregelmäßig/selten bzw. nie aktiv) unterschiedlich durch die beiden Studiengruppen besetzt. Der statistische Gruppenvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergibt jedoch für beide Angaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [vor ED: $Z = -0,844$ ($p = .403$); nach ED: $Z = -1,664$ ($p = .097$)].

Die Art der bevorzugten sportlichen und körperlichen Aktivitäten gibt das folgende Schaubild wieder (**Abb. 55**, siehe nächste Seite). Es ist hierbei deutlich zu erkennen, dass die eher ausdauerorientierten Sportarten im Vordergrund stehen¹⁰.

¹⁰ Hinweis: Mehrfachnennungen waren erlaubt

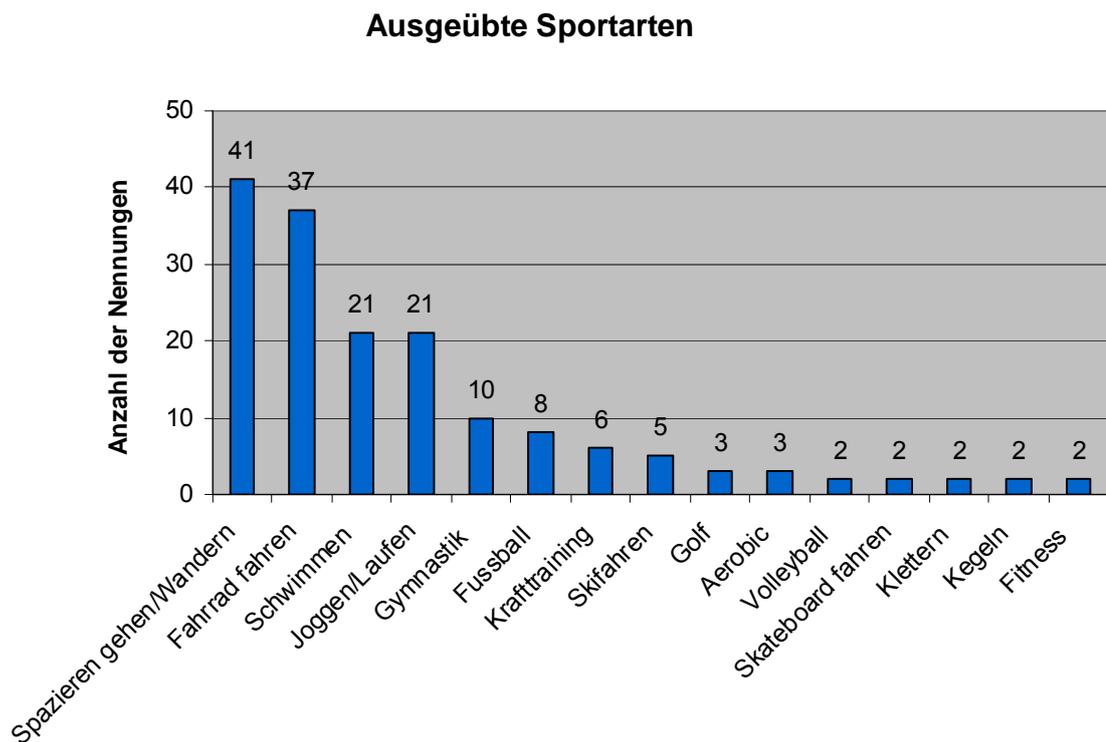


Abb. 55 Bevorzugte sportliche Betätigungen der Studienteilnehmer (Mehrfachnennungen erlaubt)

Bezüglich der aktiven Mitgliedschaft in einem Sportverein oder einem Fitnessklub gibt es keine Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe **Tab. 23**).

Tab. 23 Mitgliedschaft im Sportverein

		Mitglied im Sportverein		p*
		ja	nein	
Gruppe	KG	15	39	.833
	KAT	17	37	

* Exakter Test nach Fisher.

Im Rahmen der Einschätzung zur momentanen körperlichen Leistungsfähigkeit lässt sich erneut eine leichte Verschiebung zu ungunsten der Kontrollgruppe feststellen (siehe **Abb. 56**, siehe nächste Seite), die jedoch, ebenso wie alle anderen Parameter, nicht das geforderte Signifikanzniveau erreicht [$Z = -1,067$ ($p = .291$)].

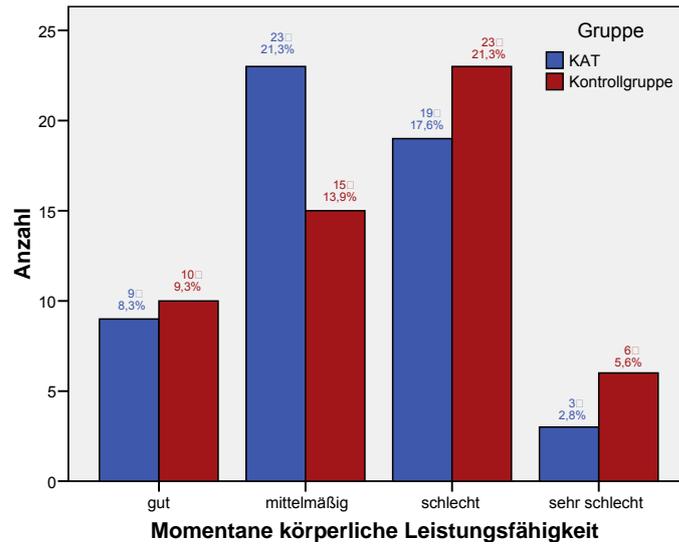


Abb. 56 Subjektive Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Studiengruppen

7.3 Feasibility und Adherence

Das zunächst zentrale Interesse der Studie galt der Frage nach der Durchführ- und Machbarkeit der Intervention im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation (siehe Kapitel 5.2, S. 158).

Tab. 24 stellt diesbezüglich die Adherence („according to protocol“) der Patienten nach den unterschiedlichen Studienzeiträumen dar. Dabei liegt die unbereinigte Adherence-Quote deutlich über 80%. Die angelegte Referenz war dabei die Trainingsvorgabe in allen Studienphasen 5x/Woche ein körperliches Training in Sinne der Interventionsmaterialien durchzuführen (siehe Kapitel 4.3, S. 153). Allerdings muss jedoch beachtet werden, dass die Zahl der nichtdokumentierten Studientage mit durchschnittlich 21% unberücksichtigt und recht hoch ist. Ebenso ist zu bedenken, dass ca. 16% der Studienteilnehmer keine Dokumentation bzgl. ihres körperlichen Trainings durchgeführt haben. Betrachtet man die Studienphasen in diesen beiden Fällen unabhängig voneinander, ist der Anteil der nicht dokumentierenden Studienteilnehmer im ambulanten Interventionszeitraum nach Transplantation am größten (25%), während der Anteil in den ersten beiden Abschnitten doch eher moderat ausfällt. In diesen Studienphasen ist jedoch die Quote der fehlenden Dokumentation mit ca. je 23 % am höchsten.

Tab. 24 Adherence-Statistik (Übersicht)

	Studienphase			MW
	<i>vor</i>	<i>während</i>	<i>nach</i>	
Adherence (to protocol)	87,5%	83%	91,3%	87,27%
Problemtage	12,5%	17%	8,7%	12,73%
Fehlende Dokumentation	23%	23,9%	16,7%	21,20%
%-Anteil Ausdauertraining	76,6%	87,5%	89,5%	84,53%
%-Anteil Krafttraining	42,1%	59,5%	44,6%	48,73%
%-Anteil der Patienten die nicht dokumentiert haben	12%	11,8%	25%	16,27%

Im Durchschnitt an 13% aller Trainingstage führen die Patienten kein Training aufgrund verschiedenster Problematiken/Hinderungsgründe durch. **Abb. 57**, **Abb. 58** und **Abb. 59** (siehe jeweils nächste Seite) stellen die angegebenen Gründe der Studienteilnehmer für den Ausfall des Trainings in den unterschiedlichen Studienphasen dar.

Die bedeutendsten Faktoren für einen Ausfall des körperlichen Trainings vor Transplantation sind demnach medizinische Probleme oder Kontraindikationen (Fieber/Infekt, Schmerzen, etc.) (kumuliert ca. 37%), gefolgt von anderweitigen Freizeitaktivitäten (meist mit der Familie/Freunden; ca. 34%). Einen ebenfalls nicht unerheblichen Anteil an Trainingsausfällen haben Termine für medizinische Voruntersuchungen und -behandlungen („med. Orga“) mit knapp 20%. Subjektives Unwohlsein oder motivationale Probleme spielen in dieser Phase selten eine Rolle.

Während des stationären Aufenthaltes zur Transplantation waren in mehr als 80% der Fälle medizinische Kontraindikationen („Chemotherapie, etc.“ bis „Durchfall“) für den Ausfall einer Trainingseinheit verantwortlich. Das restliche Fünftel der Trainingsausfälle kam primär durch Unwohlsein und extreme Müdigkeit/körperliche Abgeschlagenheit zustande.

In der ambulanten Phase nach Transplantation erhöht sich der durch Müdigkeit und schlechtes Befinden verursachte Trainingsausfall auf 27%. Kontraindikationen oder medizinische Komplikationen zeigen sich nur noch für einen Ausfall von 45% der Trainingseinheiten verantwortlich. Mit 15% und 13% spielen zudem organisatorische Probleme aufgrund von medizinischen Nachuntersuchungen und andere Freizeitbeschäftigungen als Hinderungsgrund für die Durchführung des Trainings eine zu beachtende Rolle.

In **Tab. 24** (oben) ist ebenfalls der Anteil der unterschiedlichen Interventionsformen (Ausdauer- vs. Krafttraining) in Bezug zu den Gesamttrainingstagen aufgeführt. Das Ausdauertraining liegt dabei mit einem Schnitt von knapp 85% vor dem Krafttraining mit ca. 49%. Vor dem Hintergrund der ausgegebenen Trainingsempfehlungen für die Patienten (ambulante Phasen: 3x Ausdauer- und 2x Krafttraining; stationäre Phase: 5x Ausdauer- und 2x Krafttraining; siehe Kapitel 4.3, S. 153) musste der prozentuale Anteil des Ausdauertrainings in den ambulanten Phasen somit bei theoretisch 60% und der Krafttrainingsanteil bei 40% liegen. In der stationären Interventionsphase musste zur Erfüllung der Trainingsvorgaben ein Ausdaueranteil von

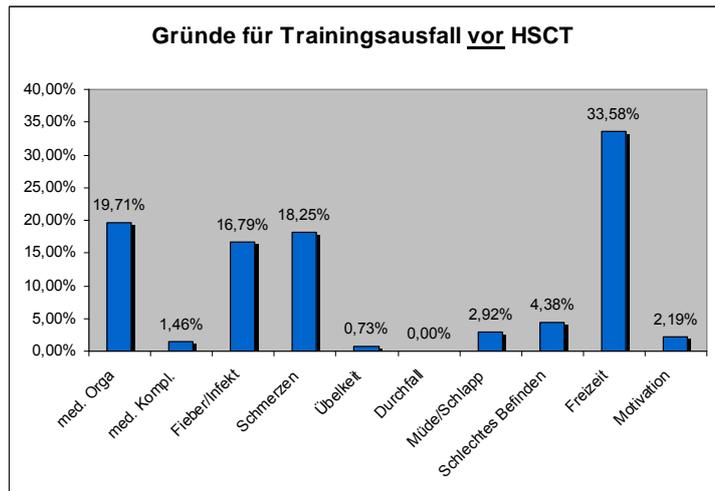


Abb. 57 Selbstgenannte Gründe der Patienten für einen Trainingsausfall in der ambulanten Studienphase vor HSCT

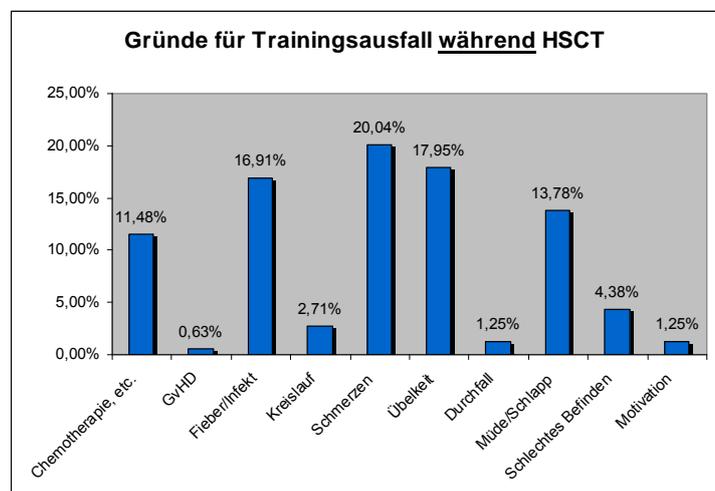


Abb. 58 Selbstgenannte Gründe der Patienten für einen Trainingsausfall in der stationären Studienphase während HSCT

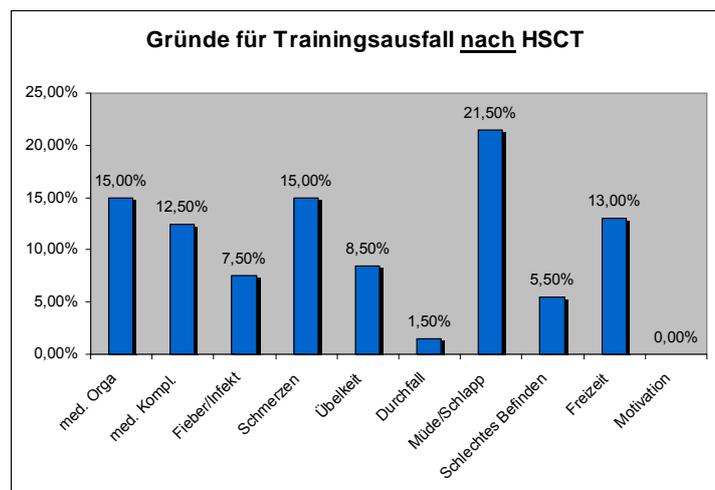


Abb. 59 Selbstgenannte Gründe der Patienten für einen Trainingsausfall in der ambulanten Studienphase nach HSCT

100% vorliegen und der im Vergleich zur ambulanten Phase Krafttrainingsanteil (40%) unverändert bleiben. In Bezug zu den erhobenen Daten erreicht somit nur das Ausdauertraining in der stationären Phase nicht die vorgegebene Empfehlung, dagegen wurde in den ambulanten Phasen vor und nach Transplantation häufiger die Ausdauer trainiert als empfohlen (vor: 76,6% vs. 60%; nach: 89,5% vs. 60%). Dies gilt auch für das Krafttraining während des stationären Aufenthaltes (59,5% vs. 40%). Es muss jedoch beachtet werden, dass die berichteten Daten nur auf der Dokumentationsgrundlage der Patienten beruhen und fehlende Eintragungen nicht berücksichtigt werden konnten.

Inhaltliche Aspekte zur Gestaltung des Ausdauertrainings werden in **Tab. 25** zusammengefasst. Diesbezüglich lässt sich festhalten, dass Walking während der ambulanten Phasen die dominante Form des Ausdauertrainings darstellt. Während des stationären Aufenthaltes spielt das Training am Fahrradergometer eine zentrale Rolle, wohingegen das Liegendergometer eher weniger frequentiert wurde. Betrachtet man die durchschnittlich berichtete Trainingszeit vor dem Hintergrund der Empfehlungen der einzelnen Studienphasen, so liegen die Patienten in den ambulanten Phasen knapp über den Vorgaben für die grüne Ampelphase (30-40 Min.) und während des stationären Aufenthaltes genau innerhalb der Empfehlungen der grünen Ampelphase (20-30 Min.).

Tab. 25 Inhaltliche Aspekte des Ausdauertrainings in den verschiedenen Studienphasen

	Trainingsform	Trainingsdauer (MW)
Ambulant vor HSCT	In 91,6 % der Ausdauertrainingseinheiten praktizierten die Patienten „Walking“ als Trainingsform. 8,4% der Einheiten wurden inhaltlich durch Nordic Walking gefüllt. Insgesamt führten 4 Patienten Nordic Walking durch.	47 Min.
Stationär während HSCT	58,5% der Trainingseinheiten wurden auf dem Fahrradergometer absolviert; 38,1% auf dem Laufband oder durch Spaziergänge (nach Isolation) und 3,4% am Liegendergometer. Insgesamt beanspruchten 10 Patienten (ca. 1/5) das Training am Liegendergometer.	27 Min.
Ambulant nach HSCT	95,7% der Ausdauertrainingseinheiten fanden in Form von Walking statt, 2,6% durch Nordic Walking und 1,7% durch Jogging. Insgesamt betrieben 3 Patienten Nordic Walking und 2 Patienten Jogging.	42 Min.

In **Tab. 26** (siehe nächste Seite) finden sich die wesentlichen inhaltlichen Aspekte zum Krafttraining zusammengefasst. Auffällig ist dabei, dass die Patienten mit zunehmender Teilnahmedauer einen stärkeren Grad der Individualisierung bei ihrem Krafttrainingsprogramm zeigen. Führten in der ersten Phase noch gut 52% der Teilnehmer ein Programm nach Vorgabe durch, waren es in der stationären Phase nur noch knapp 20% und in der letzten Studienphase nur noch 16% der Teilnehmer. Das individuell gestaltete Krafttraining bestand dabei in den ersten 2 Studienphasen aus durchschnittlich vier unterschiedlichen Übungen und in der ambulanten Phase nach Tx stieg die Zahl auf fünf Übungen an. Ebenso ins Auge sticht die Entwicklung der erfolgreich absolvierten Trainingseinheiten. Wurden in der ambulanten Studienphase vor Transplantation nach Angaben der Patienten noch 83,5% der Übungen mit den vorgegebenen Wiederholungszahlen absolviert, so sinkt die Quote während des stationären Aufenthaltes auf knapp unter 60% ab, um in der ambulanten Phase nach Tx wieder auf fast 70% anzusteigen.

Tab. 26 Inhaltliche Aspekte des Krafttrainings in den verschiedenen Studienphasen

	Trainingsform	Anzahl der Patienten die kein Krafttraining durchführten	Ø Anzahl der Übungen*	Erreichen der vorgegebenen Wiederholungszahlen
Ambulant vor HSCT	52,2% der Krafttrainingseinheiten wurden nach den vorgegebenen Programmen durchgeführt. Dabei wurde das Training „Arme & Beine“ sowie „Rumpfkraft“ zu gleichen Teilen absolviert. 47,8% der Trainingseinheiten waren durch die Auswahl der Patienten selbst zusammengestellt.	7	4	83,5 %
Stationär während HSCT	19,8% der Krafttrainingseinheiten wurden nach den vorgegebenen Programmen durchgeführt. Das Training „Rumpfkraft“ sowie das bettadaptierte Training wurden zu gleichen Teilen absolviert (ca. 30%). Leicht häufiger wurde das Training „Arme & Beine“ angewandt (ca. 40%). 80,2% der Trainingseinheiten waren durch die Übungsauswahl der Patienten selbst zusammengestellt.	3	4	58,7%
Ambulant nach HSCT	15,9% der Krafttrainingseinheiten wurden nach den vorgegebenen Programmen durchgeführt. Die Trainingsprogramme „Arme & Beine“ sowie „Rumpfkraft“ wurden zu gleichen Teilen absolviert. 84,1% der Trainingseinheiten waren durch die Auswahl der Patienten selbst zusammengestellt.	1	5	68,1%

* wenn Übungen durch den Patienten selbst zusammengestellt wurden.

Bezug zu den Fragestellungen (siehe S. 158):

F-1

Auch wenn die Dokumentation des Trainings teilweise unvollständig war, kann aus den vorliegenden Daten geschlossen werden, dass das Interventionsprogramm in allen Studienphasen für die Patienten durchführbar war.

F-2

Die Hauptbarriere für ein körperliches Training stellten medizinische Kontraindikationen dar. Darüber hinaus waren medizinische Vor- und Nachuntersuchungen sowie die Freizeitgestaltung der Patienten organisatorische Hürden für die Durchführung eines Trainings. Unwohlsein und extreme Müdigkeit/Schläppheit wurden als weitere zentrale Gründe für die Hinderung am Training genannt.

(Fortsetzung nächste Seite...)

Bezug zu den Fragestellungen (siehe S. 158):

F-2.1

Medizinische Kontraindikationen stellen in allen, aber insbesondere in der stationären Phase während Transplantation eine bedeutende Barriere dar.

Freizeitaktivitäten (Treffen von Freunden, etc.) der Patienten behindern die Aufnahme des körperlichen Trainings nur in den ambulanten Studienphasen, wobei die Beeinträchtigung in der Studienphase vor Transplantation am stärksten ist.

Barrieren in Form von organisatorischen (terminlichen) Schwierigkeiten existieren ebenfalls nur in den ambulanten Phasen. Nach der Dokumentation der Studienpatienten ist der Einfluss in beiden ambulanten Studienphasen ähnlich.

7.4 Körperliche Konstitution im Vorfeld der Transplantation

Hypothesenbezug:

H-3.1 (siehe S. 159)

Die Beurteilung der körperlichen Konstitution vor Transplantation soll anhand der durchgeführten motorischen Tests zur Ausdauer- und Kraftleistungsfähigkeit, als auch durch die Skala körperliche Funktionsfähigkeit (physical functioning, PF) des EORTC-QLQ-C30 erfolgen.

7.4.1 Ausdauerleistungsfähigkeit

Für den 6-Minutenwalktest können individuelle Normvorgaben bezüglich der Strecke mit Hilfe von geschlechterspezifischen Formeln nach Enright et al. (1998) berechnet werden. In den Formeln sind Alter, Größe und Gewicht als Einflussvariablen berücksichtigt [Männer: Strecke(6MWT)= (7,57 x Größe (cm)) - (5,02 x Alter (Jahre)) - (1,76 x Gewicht (kg)) - 309; Frauen: Strecke(6MWT)= (2,11 x Größe (cm)) - (5,78 x Alter (Jahre)) - (2,29 x Gewicht (kg)) + 667m]. Die Entwicklung der Berechnungsformel geht dabei auf eine Normstichprobe von 290 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 40 und 80 Jahren zurück.

Wie in **Abb. 60** (rechts) zu erkennen, differieren die berechneten/erwarteten Werte deutlich von den gemessenen Werten in der Studienpopulation zum Zeitpunkt vor Transplantation [MW-Differenz: -99,32; $t(103) = -8,056$ ($p = .000$)]. Signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Experimentalgruppe existieren dabei jedoch nicht [$t(103) = -0,782$ ($p = .436$)].

Insgesamt liegen 9 Patienten (8,6%) unterhalb der 60%-Schwelle bezogen auf die erwartete Strecke. 40 Studienteilnehmer (38,1%) erreichen die 80%-Schwelle nicht. 16 Patienten (15,2%) weisen zum Zeitpunkt vor Transplantation eine überdurchschnittliche Ausdauerleistung auf (= mehr als 105% der kalkulierten Gehstrecke zurückgelegt). Die restlichen 46,7% (49 Patienten) erreichen die zu erwartende Leistungsfähigkeit. In den einzelnen Blöcken existieren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

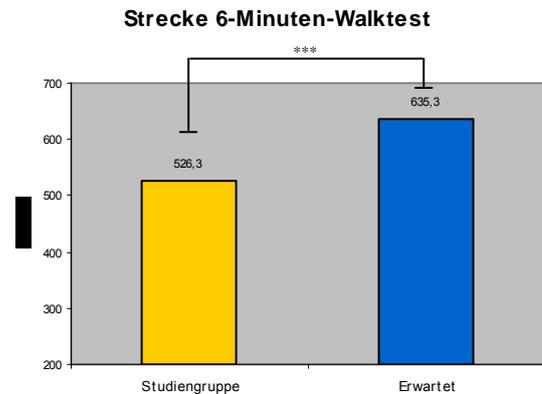


Abb. 60 6MWT: Vergleich der Strecke (Meter) zwischen Studiengruppe (t_0) und erwartetem Wert nach Enright et al. (1998)

7.4.2 Kraftleistungsfähigkeit

Die Einschätzung der Kraftleistungsfähigkeit (gemessen in Newton) erfolgt anhand von Normdaten, welche durch die Forschergruppe um Bohannon et al. (1997) an 231 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren erhoben wurden. Da teilweise unterschiedliche Gelenkwinkelstellungen in den Messpositionen zwischen der Normdatenerhebung und den Untersuchungen im Rahmen der Studie vorliegen, werden nur die

Kraftwerte miteinander in Bezug gesetzt, die absolut identisch bzgl. der räumlichen Stellung der Extremitäten erfasst wurden. Referenzvergleiche werden somit nur für die Knie- und Ellbogenextensoren, sowie für die Hüft- und Ellbogenflexoren (jeweils alters- und geschlechtsgematcht) vorgenommen.

In den **Abb. 62 & Abb. 61** finden sich, getrennt nach oberer und unterer Extremität, die gemessenen Kraftwerte der Studiengruppen gegenüber den jeweiligen alters- und geschlechtsgematchten Referenzwerten.

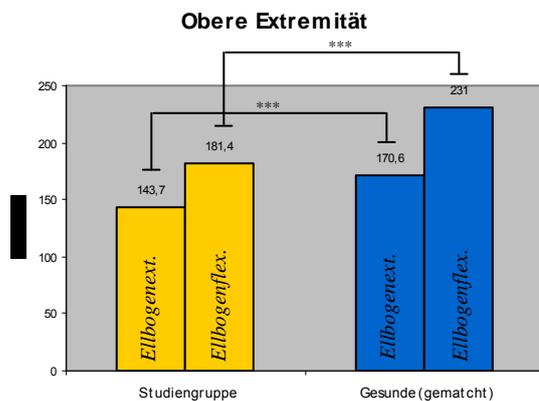


Abb. 62 Kraftmessung obere Extremität: Vergleich zwischen Studiengruppen und alters-/geschlechtsgematchten Referenzwerten nach Bohannon et al. (1997)

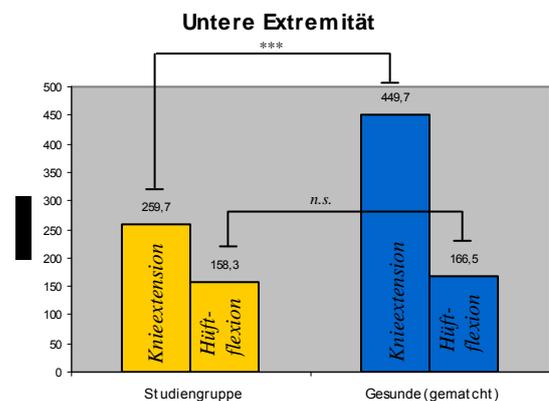


Abb. 61 Kraftmessung untere Extremität: Vergleich zwischen Studiengruppen und alters-/geschlechtsgematchten Referenzwerten nach Bohannon et al. (1997)

Dabei ist zu erkennen, dass die größte Abweichung zwischen Studien- und Referenzgruppe im Bereich der unteren Extremitäten, genauer, bei den Kniestreckern liegen [MW-Differenz: -190 Newton; $t(102) = -18,296$ ($p = .000$)]. Mit Ausnahme der Hüftflexoren [$t(102) = -1,628$ ($p = .107$)] sind auch alle anderen dargestellten Unterschiede zwischen Studien- und gesunder Referenzgruppe hoch signifikant [Ellbogenflexion: $t(102) = -6,023$ ($p = .000$); Ellbogenextension: $t(102) = -8,902$ ($p = .000$)].

Einen Überblick zur differenzierteren Betrachtung anhand von Leistungsschwellen (<60%, <80% und >105%) gibt **Tab. 27**.

Tab. 27 Kraftwerte der Studiengruppe im Verhältnis zu den Referenzwerten nach Bohannon et al. (1997)

	Ellbogenextensoren				Ellbogenflexoren				Knieextensoren				Hüftflexoren			
	<60%	<80%	N	>105%	<60%	<80%	N	>105%	<60%	<80%	N	>105%	<60%	<80%	N	>105%
Anzahl	18	41	66	20	19	55	35	13	53	85	17	1	12	30	34	37
%	17,5	39,8	40,8	19,4	18,4	53,4	34	12,6	51,5	82,5	16,5	1	11,9	29,7	33,7	36,6

Abkürzungen: N= Normalbereich (80-105%)

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist die Studiengruppe je nach Muskelgruppe unterschiedlich stark im Verhältnis zu Gesunden beeinträchtigt. So weisen mind. 40% der Studienteilnehmer Kraftwerte unterhalb der 80%-Schwelle (Ausnahme: Hüftflexoren) auf, wobei die stärkste Ausprägung bei der Muskelgruppe der Knieextensoren zu finden ist. Bei allen dargestellten Ergebnissen bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (Experimental- vs. Kontrollgruppe).

7.4.3 Körperliche Funktionsfähigkeit

Als Normvorgaben für die körperliche Funktionsfähigkeit wurden aktuelle Referenzwerte aus einem 2008 erschienenen Manual der EORTC verwendet (Scott et al, 2008). Neben dem Referenzwert für die gesunde Normalbevölkerung (n= 7.802; davon aus Deutschland: n= 4.165) wird auch ein Vergleich mit altersgematchten Krebspatienten (alle Diagnosen, n= 23.553; davon aus Deutschland. n= 3.201) durchgeführt.

Abb. 63 stellt die Mittelwerte der Studien- und der beiden Vergleichsgruppen grafisch dar. Dabei ist zu erkennen, dass die in der Studienpopulation vorliegenden Werte sowohl unterhalb der Referenzgruppe „Krebspatienten“ (p= .001) als auch der Gruppe „Gesunde“ (p= .000) liegen.

Legt man die aus den beiden oberen Kapiteln bereits bekannten Differenzierungsschwellen zur detaillierteren Betrachtung der Studienpopulation an (Referenzgruppe: „Krebspatienten“), zeigt sich, dass 18 Patienten (17,1%) unterhalb der 60%-Schwelle liegen. 31 Patienten (29,5%) erreichen nicht die 80%-Grenze. Demgegenüber stehen 32 Patienten (30,5%), welche von einer überdurchschnittlichen (mehr als 105% des Referenzmittelwertes) körperlichen Funktionsfähigkeit berichten. Die bei der gewählten Einteilung größte Zahl der Studienteilnehmer (42 Patienten; 40%) befindet sich im Bereich des Normalniveaus für die körperliche Funktionsfähigkeit vor Transplantation.

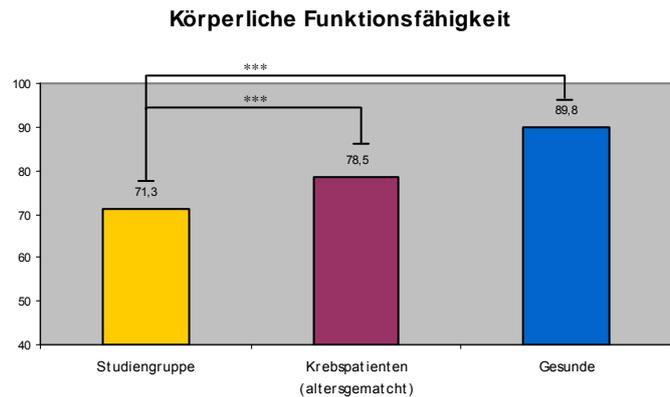


Abb. 63 Vergleich der Mittelwerte der Skala „körperliche Funktionsfähigkeit“ (PF; EORTC-QLQ-C30) zwischen Studienpopulation, Krebspatienten (allgemein) und Normdaten für Gesunde

Hypothesenprüfung (körperliche Konstitution vor Transplantation):

H-3.1

Die Alternativhypothese kann angenommen und die Nullhypothese verworfen werden.

7.5 Wirksamkeit der Intervention

In diesem Kapitel werden Untersuchungsergebnisse rund um die Frage nach der Wirksamkeit der Intervention dargestellt. Dabei handelt es sich um die Bearbeitung des Fragen- und Hypothesenkomplexes F-4 bzw. H-4.x bis F-6 bzw. H-6.1 (siehe Kapitel 5.3.2, S. 159). Zu Beginn eines jeden Kapitels, als auch an dessen Ende, wird auf die entsprechende Hypothese verwiesen bzw. die präsentierten Resultate in Bezug zur Hypothese gestellt.

Der erste Abschnitt (Kapitel 7.5.1, unten) beschäftigt sich auf detaillierter Ebene mit den Effekten des Interventionsprogramms im Hinblick auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Anschließend werden biopsychosoziale Effekte näher beleuchtet (Kapitel 7.5.2, S. 196). Kapitel 7.5.3 (S. 209) wendet sich dann inhaltlich den medizinisch relevanten Parametern (bspw. Blutdruck, etc.) zu, während im vorletzten Abschnitt der Frage im Bezug auf die effektivste Therapiephase nachgegangen wird (Kapitel 7.5.4, S. 218). Final wird der Interventionseinfluss auf die körperliche Aktivität im Alltag betrachtet (Kapitel 7.5.5, S. 220).

Abschließender Hinweis: In der Regel wird in diesem Kapitel auf die Darstellung nicht relevanter Ergebnisse (keine Therapieeffekte erkenn- oder nachweisbar), zu Gunsten der Übersichtlichkeit, verzichtet.

7.5.1 Körperliche Leistungsfähigkeit

7.5.1.1 Ausdauerleistungsfähigkeit (6-Minuten-Walk-Test)

Hypothesenbezug:

H-4.1 (siehe S. 159)

In **Abb. 64** wird die Entwicklung der Gehstrecke (in Metern) über den Verlauf der fünf Messzeitpunkte dargestellt. Am Baselinemesszeitpunkt sowie zum MZP t_1 unterscheiden sich beide Gruppen optisch kaum voneinander, wobei die Experimentalgruppe, ursprünglich leicht unter den Ausgangswerten der KG gestartet, zum MZP t_1 ein minimal höheres Ausgangsniveau zur stationären Aufnahme vor Transplantation erreicht. Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (t_2) liegt die zurückgelegte Strecke der KAT-Gruppe im Mittel um knapp 30m über der KG. Ein signifikanter Gruppenunterschied liegt zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht vor. Auch die Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen (Vergleich von t_0

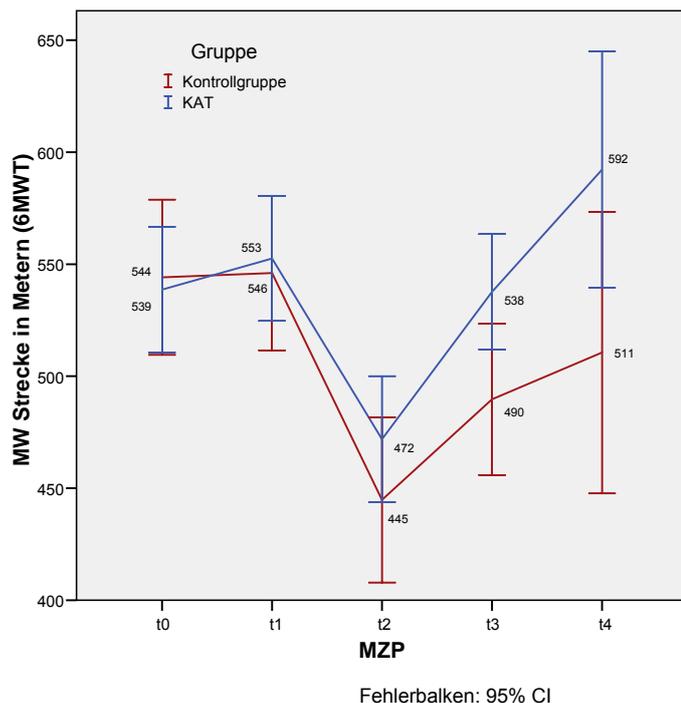


Abb. 64 Entwicklung der 6-Minuten Gehstrecke im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte

nach t_2) verfehlen mit $t(76) = -1,788$ ($p = .078$) das geforderte Signifikanzniveau nur knapp ($d = 0.4$). Zu den folgenden Messzeitpunkten steigert sich die im 6MWT zurückgelegte Distanz in der KAT-Gruppe kontinuierlich, wohingegen die Entwicklung der KG zwischen dem MZP t_3 und t_4 leicht stagniert. Zum MZP t_3 besteht dabei ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wohingegen zum Messzeitpunkt t_4 das Signifikanzniveau minimal verfehlt wird [t_3 : $t(76) = -2,267$ ($p = .024$), $d = 0.52$; t_4 : $t(38) = -1,978$ ($p = .055$), ($d = 0.63$)]. Darüber hinaus ist der Entwicklungsunterschied (im Vergleich zum Baselineniveau) für beide Zeitpunkte (Ende der Intervention 6-8 Wochen nach stationärer Entlassung [t_3] und 6 Monate nach stationärer Entlassung [t_4]) zu Gunsten der Experimentalgruppe signifikant [t_{0_3} : $t(76) = -2,812$ ($p = .006$), $d = 0.64$; t_{0_4} : $t(38) = -2,326$ ($p = .020$), $d = 0.74$]. Sprich, die Leistungsentwicklung in der KAT-Gruppe ist signifikant besser.

Die Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung (über die ersten vier MZP) ergaben zunächst ein signifikantes Resultat des Mauchly-Tests ($W = 0,660$; $p = .000$), sodass in der Folge eine konservative Korrektur der Freiheitsgrade mit Hilfe der Greenhouse-Geisser Methode ($\epsilon = .781$) durchgeführt wurde. Nichtsdestotrotz ergaben sich ein signifikanter Haupteffekt der Zeit [$F(2,434) = 50,811$ ($p = .000$)] sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe [$F(2,434) = 3,846$ ($p = .018$)]. Ein Haupteffekt für die Gruppe konnte nicht festgestellt werden.

Bei Einbezug aller fünf MZP zeigt die ANOVA mit Messwiederholung weiterhin einen Haupteffekt für die Zeit [$F(3,068) = 14,764$ ($p = .000$)]. Der Interaktionseffekt [$F(3,068) = 2,179$ ($p = .093$)] und Haupteffekt der Gruppe [$F(1) = 2,003$ ($p = .165$)] verfehlen das geforderte Signifikanzniveau.

Die zur subjektiven Belastungskontrolle erhobenen Parameter (Pulsfrequenz und Borgskalawert) deuten zu keinem der fünf Messzeitpunkte Unterschiede zwischen den Studiengruppen an (siehe **Tab. 28**).

Tab. 28 Pulsfrequenz und subjektiver Anstrengungsgrad (Borg) nach 6MWT

	t_0		t_1		t_2		t_3		t_4	
	Puls	Borg								
	MW	MW								
KG	132	12	129	12	128	14	126	13	125	13
KAT	131	13	130	13	123	14	128	13	126	12

Teilhypothesenprüfung (Ausdauerleistungsfähigkeit, 6MWT):

H-4.1

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden. Nichtsdestotrotz kann im Verlauf des Studienzeitraumes eine signifikant bessere Entwicklung für die Ausdauerleistungsfähigkeit in der Experimentalgruppe festgestellt werden.

7.5.1.2 Kraftleistungsfähigkeit (Handheldynamometrie)

Hypothesenbezug:

H-4.1 (siehe S. 159)

Abb. 65 stellt den Verlauf des Kraftindex (KI) über den gesamten Studienzeitraum inklusive des Katamnesemesszeitpunktes dar. Die Entwicklung des Kraftindexes ähnelt dabei optisch dem Verlauf der erreichten Strecke im 6MWT.

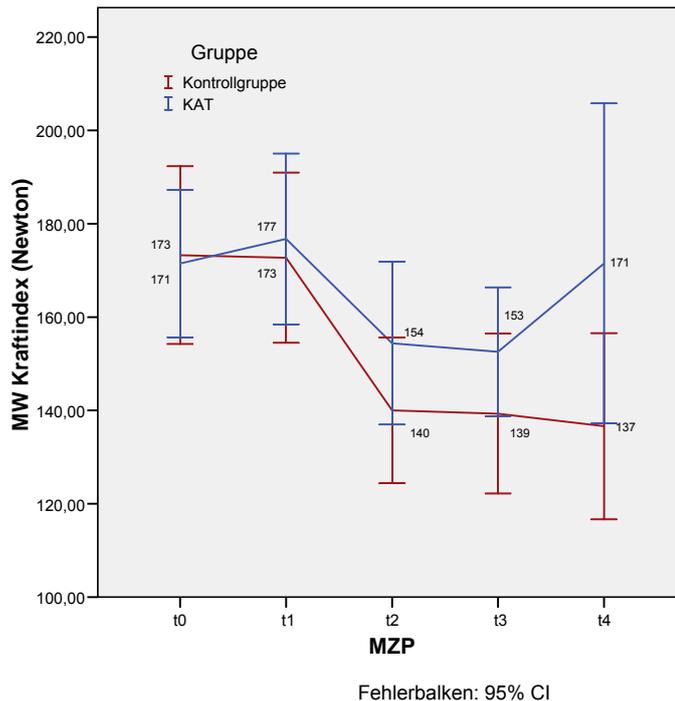


Abb. 65 Entwicklung des Kraftindexes (Gesamt) im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte

Ebenso wie dort, startet die KAT-Gruppe leicht unterhalb des MW der Kontrollgruppe und verbessert sich zum MZP t_1 auf ein Niveau leicht oberhalb. Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung (t_2) liegt die EG im Mittel 14 Newton höher als die Kontrollgruppe. Der Gruppenunterschied ist jedoch nicht signifikant [$t(76) = -1,239$ ($p = .219$), $d = 0.28$]. Nichtsdestotrotz erreicht der Mittelwertsunterschied, verglichen mit dem Ausgangsniveau (Baseline), zwischen beiden Gruppen statistische Signifikanz [$t(76) = -2,065$ ($p = .042$); $d = 0.47$]. Im folgenden Zeitraum (zwischen den MZP t_2 und t_3) findet innerhalb der Gruppen eine Seitwärtsbewegung statt. Zum

Katamnesemesszeitpunkt t_4 (6 Monate nach stationärer Entlassung) verfehlt der Unterschied zwischen Kontroll- und Experimentalgruppe dann nur sehr knapp die geforderte Signifikanzgrenze [$t(39) = -1,963$ ($p = .057$); $d = 0.62$]. Dabei entwickelt sich die KAT-Gruppe wieder auf ihr Ausgangsniveau (zu t_0) zurück, während die Kontrollgruppe im Vergleich zum MZP t_3 weiter Kraft abbaut. Dieser Unterschied (Mittelwertdifferenzen der Gruppen zwischen t_0 und t_4) ist ebenfalls signifikant [$t(39) = -2,547$ ($p = .015$); $d = 0.81$].

Bei varianzanalytischer Betrachtung, unter Einbeziehung der Faktoren Zeit und Gruppe (zunächst vier MZP - ohne Katamnese), zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit [$F(3) = 29,726$ ($p = .000$)] jedoch nicht für die Gruppe. Ein Interaktionseffekt konnte ebenfalls nicht gefunden werden. Ein wenig anders sieht dies bei Einbeziehung aller MZP aus. Dabei bleibt der Haupteffekt für die Zeit erhalten [$F(3,036) = 10,930$ ($p = .000$)], jedoch lässt sich gleichzeitig auch ein Interaktionseffekt [$F(3,036) = 3,789$ ($p = .012$)] zwischen beiden Faktoren feststellen. Ein Haupteffekt für die Gruppe konnte jedoch auch hier nicht gefunden werden [$F(1) = 1,745$ ($p = .194$)]. Aufgrund verletzter Sphärizität [Mauchly-Test: $W = 0,558$ ($p = .012$)], fand eine konservative Korrektur der Freiheitsgrade mit Hilfe der Greenhouse-Geisser Methode ($\epsilon = .759$) statt.

Zur differenzierteren Betrachtung und zur Feststellung möglicher lokaler Unterschiede hinsichtlich des Trainingseffektes, werden nun die Kraftverläufe getrennt nach oberer und unterer Extremität dargestellt.

Diesbezüglich zeigen beide Kraftkurven (siehe **Abb. 66** „Kraftindex Arme“ und **Abb. 67** „Kraftindex Beine“) vergleichbare Verläufe hinsichtlich der Entwicklung im Studienzeitraum.

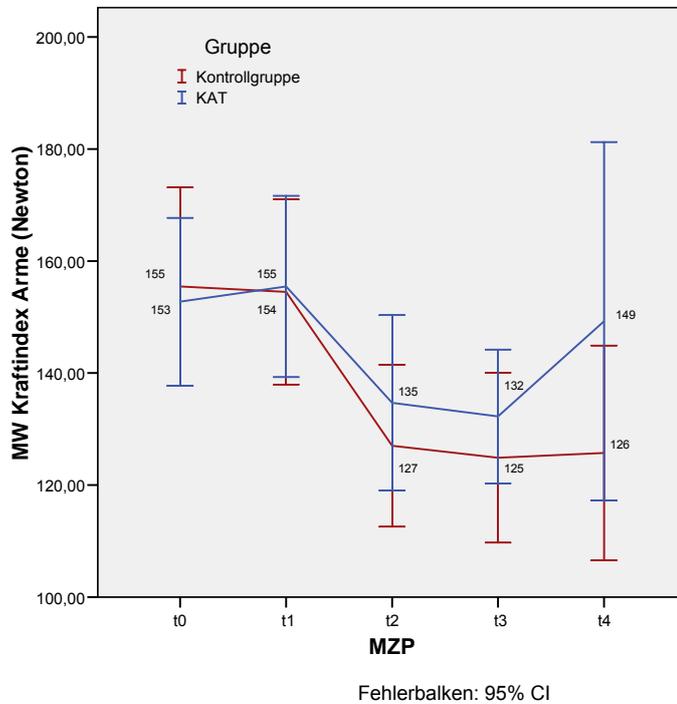


Abb. 66 Entwicklung des Kraftindexes (Arme) im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte

optischen Vorteilen, nicht das geforderte Signifikanzniveau [$t(76) = -1,514$ ($p = .134$); $d = 0.34$ bzw. $t(76) = -1,492$ ($p = .140$; $d = 0.34$)]. Dahingegen unterscheiden sich die Mittelwertdifferenzen der beiden Studiengruppe zwischen den MZP t_0 und t_4 , sowohl für die Arm- [$t(39) = -2,085$ ($p = .044$); $d = 0.66$] als auch für die Beinkraft [$t(39) = -2,707$ ($p = .010$); $d = 0.85$], was wiederum eine bessere Kraftentwicklung auf Seiten der KAT-Gruppe aufzeigt. Zusätzlich erreicht die Entwicklung der Mittelwertdifferenz zwischen t_0 und t_2 einen signifikanten gruppenspezifischen Unterschied im Bereich des Indexes für die Maximalkraft der Beinmuskulatur [$t(76) = -2,184$ ($p = .032$); $d = 0.49$].

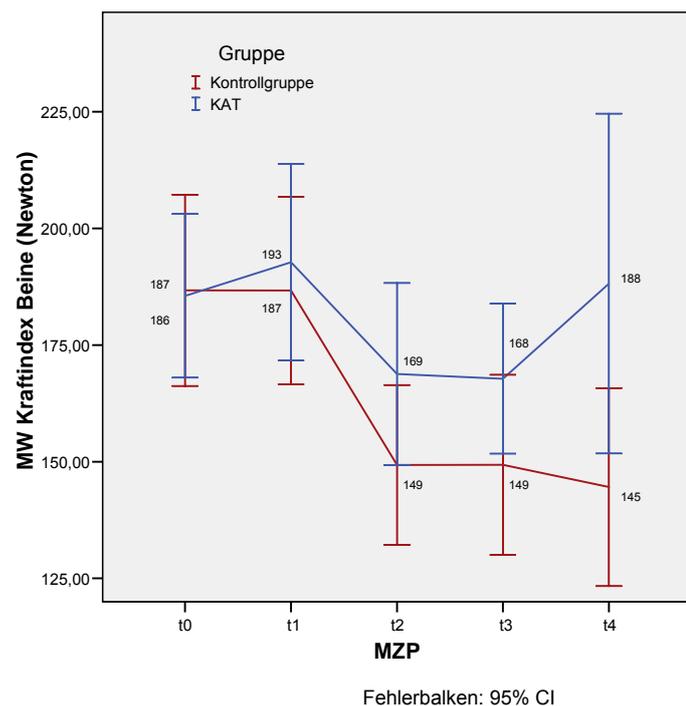


Abb. 67 Entwicklung des Kraftindexes (Beine) im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte

Dabei ist jedoch schon rein optisch zu erkennen, dass zu den späteren Messzeitpunkten seitens der Beinmuskulatur größere Gruppenunterschiede existieren, als dies im Bereich der Armmuskulatur der Fall wäre. Inferenzstatistisch können dies die folgenden Ergebnisse aus Varianzanalyse und T-Test für unabhängige Stichproben belegen.

Ein signifikanter Gruppenunterschied zu MZP t_4 kann dabei nur für die Bein- [$t(39) = -2,310$ ($p = .026$); $d = 0.73$] und nicht für die Armkraft [$t(39) = -1,400$ ($p = .170$); $d = 0.44$] festgestellt werden. Zu den Zeitpunkten t_2 und t_3 erreicht der Mittelwertunterschied der Beinkraft, trotz deutlichen

Die varianzanalytische Betrachtung erzielt in beiden Extremitätenbereichen ähnliche Resultate. Werden die ersten vier MZP in die Analyse eingeschlossen, zeigt sich jeweils alleinig ein Haupteffekt für die Zeit [KI(Arme): $F(2,702) = 34,199$ ($p = .000$); KI(Beine): $F(3) = 23,437$ ($p = .000$)] nach Greenhouse-Geisser Korrekturen, wohingegen durch den Einschluss aller MZP ein signifikanter und ein fast signifikanter Interaktionseffekt hinzukommt [KI(Arme): $F(2,903) = 2,481$ ($p = .067$); KI(Beine): $F(3,126) = 4,215$ ($p = .006$)]. Auch hier waren aufgrund von signifikanten Mauchly-Tests entsprechende Korrekturverfahren nach Greenhouse-Geisser notwendig.

Teilhypothesenprüfung (Kraftleistungsfähigkeit, Handheldynamometrie):

H-4.1

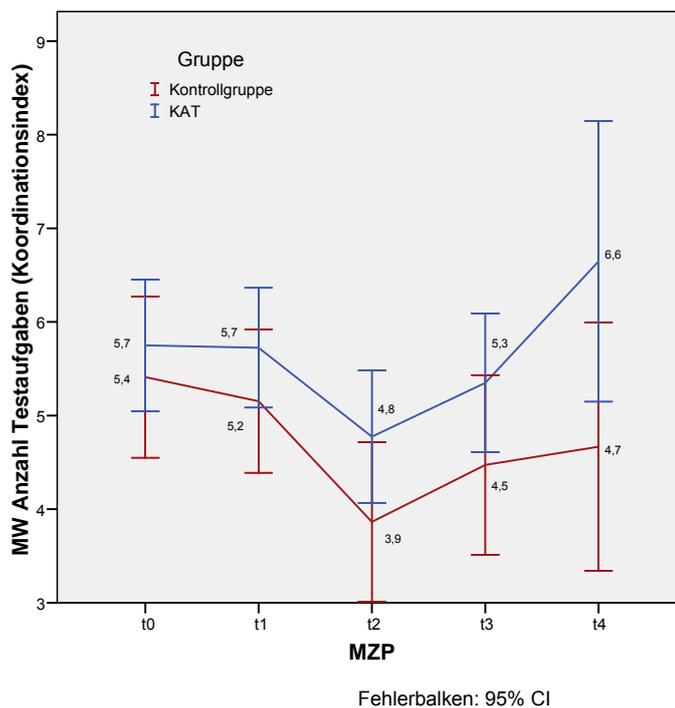
Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden. Nichtsdestotrotz deuten die teilweise gefundenen signifikanten Mittelwertdifferenzen, als auch die deskriptiven Daten darauf hin, dass sich die Experimentalgruppe besser als die Kontrollgruppe im Studienzeitraum entwickelt.

7.5.1.3 Koordinative Leistungsfähigkeit (Gleichgewichtstests)

Hypothesenbezug:

H-4.1 (siehe S. 159)

Auf den ersten Blick scheint sich die Entwicklung der Leistungen im koordinativen Bereich ähnlich denen der anderen physischen Leistungsparameter zu verhalten (siehe oben). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass zur Baselinemessung ein etwas anderes Bild als bei der Kraft- und Ausdauerleistungsfähigkeit vorliegt (siehe **Abb. 68**). So zeigt sich die



KAT-Gruppe initial leicht über der Kontrollgruppe liegend, wobei dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreicht. Im Laufe der Studienzeit ist dann ein sich kontinuierlich fortsetzender Vorteil für die KAT-Gruppe sichtbar, welcher jedoch erst mit der Messung zur Katamnese (6 Monate nach stationärer Entlassung) die geforderte Signifikanzgrenze überschreitet [$t(39) = -2,047$ ($p = .047$); $d = 0.65$].

Beide ANOVAs mit Messwiederholung (mit und ohne Katamnese-MZP) zeigen einen signifikanten Haupteffekt für die Zeit [ohne t_4 : $F(2,799) = 2,766$ ($p = .050$); mit t_4 : $F(4) = 3,230$ ($p = .014$)], jedoch keinen signifikanten

Abb. 68 Entwicklung des Koordinationsindex im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte

Effekt für die Gruppe oder eine Interaktion. Auch die Mittelwertdifferenzen zwischen den Messzeitpunkten ergeben keine statistisch relevanten Intergruppenunterschiede. Abschließend soll deskriptiv noch angemerkt werden, dass sich die KAT-Gruppe am Ende des Studienzeitraumes oberhalb des eigenen Ausgangswertes befindet, wohingegen die Kontrollgruppe deutlich darunter rangiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht diesbezüglich jedoch nicht.

Teilhypothesenprüfung (Koordinative Leistungsfähigkeit; Gleichgewichtstest):

H-4.1

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

7.5.2 Biopsychosoziale Effekte

Hypothesenbezug:

H-4.2 (siehe S. 159)

7.5.2.1 Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse bezüglich der subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität der Patienten dargestellt werden. Daher bezieht sich dieser Ergebnisteil auf die Analyse der Subskalen (Funktions- und Symptomskalen/-items) des EORTC-QLQ-C30. Skalen die in der folgenden Darstellung nicht erwähnt werden, zeigen entweder keine potentiellen oder signifikanten Entwicklungsunterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Die Sub-/Symptomskala „Fatigue“ wird in Kapitel 7.5.2.2 (ab S. 201) gemeinsam mit anderen Fatigue-Skalen vorgestellt.

Abb. 69 visualisiert den Verlauf der Subskala „globaler Gesundheitsstatus/QoL“, welche sich aus den zwei letzten Items (29: „aktueller Gesundheitszustand“ und 30: „Lebensqualität“) des EORTC-QLQ-C30 zusammensetzt.

Die Baselinemessung zeigt dabei ein leicht höheres Niveau der Experimentalgruppe (Vergleich mit KG), wobei sich beide Gruppen zum MZP t₁ (stat. Aufnahme zur Transplantation) soweit angenähert haben, dass sie mit nahezu gleichem Ausgangsniveau in die Transplantation gehen. Zum Zeitpunkt der stationären Entlassung differieren beide Gruppen

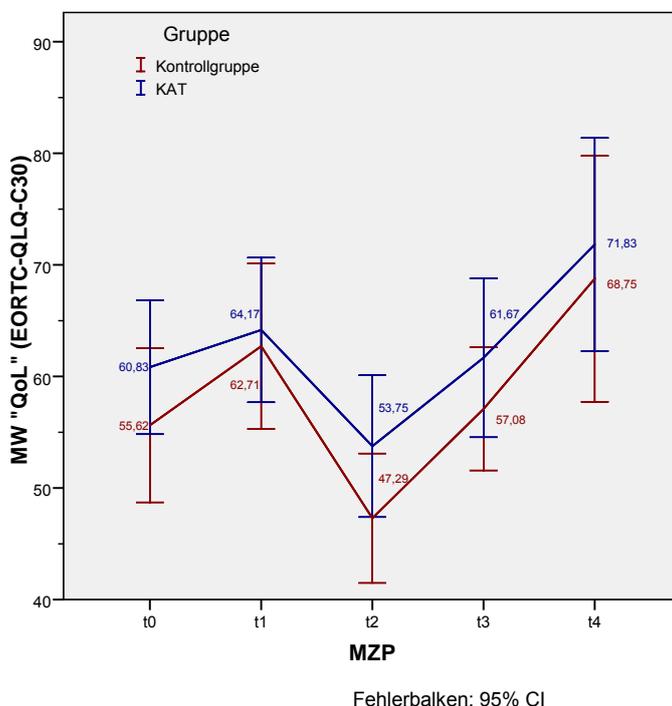


Abb. 69 Entwicklung der Subskala „QoL“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

jedoch keine weiteren Effekte. Eine Korrektur der Freiheitsgrade wurde dabei aufgrund verletzter Sphärizität (signifikanter Mauchly-Test mit $W = 0,698$; $p = .000$) mit Hilfe der konservativen Greenhouse-Geisser Methode vorgenommen ($\epsilon = .815$).

relativ deutlich voneinander. Der Unterschied zu Gunsten der KAT-Gruppe erreicht jedoch keine statistische Signifikanz zu diesem MZP [$t(78) = -1,518$ ($p = .133$); $d = 0.34$]. Im Verlauf der weiteren Studienzeit nähern sich die Gruppenmittelwerte wieder leicht an, wobei die EG immer oberhalb der KG liegt. Weitere signifikante punktuelle Gruppenunterschiede oder Entwicklungsunterschiede können nicht berichtet werden.

Die varianzanalytische Betrachtung der ersten vier MZP ohne Inkludierung des Katamnesemesszeitpunktes (ANOVA mit Messwiederholung; Faktoren: Zeit und Gruppe) zeigt einen signifikanten Haupteffekt für die Zeit [$F(2,446) = 9,833$ ($p = .000$)],

Deutlichere Entwicklungs- und Gruppenunterschiede lassen sich in den Kurvenverläufen der körperlichen Funktionsfähigkeit (PF; physical functioning) erkennen (siehe **Abb. 70**). Vergleichbar mit der oben vorgestellten Skala (QoL) befinden sich Experimental- und

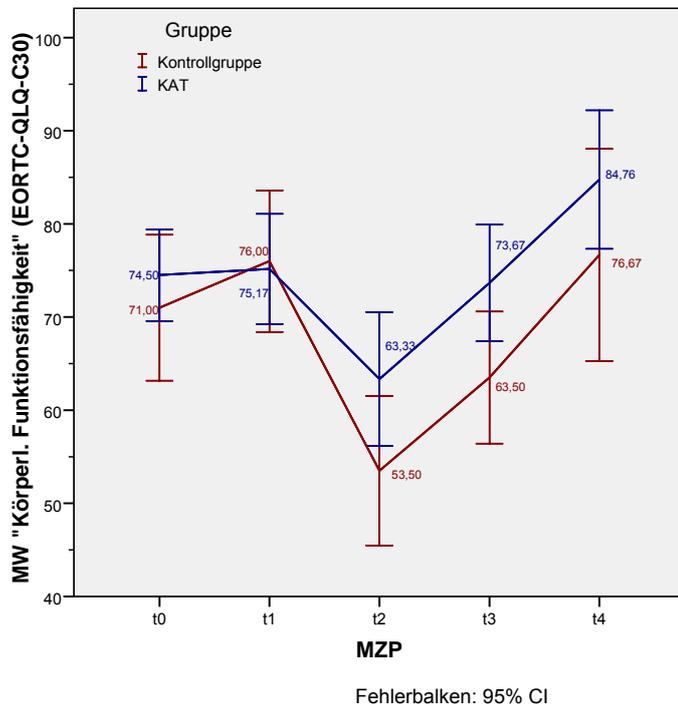


Abb. 70 Entwicklung der Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit [PF]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

dann auch zum MZIP t_3 (Ende der Intervention; 6-8 Wochen nach stationärer Entlassung). Hier erreicht der Gruppenunterschied einen Wert von $t(78) = -2,171$ ($p = .033$) mit $d = 0.49$. Zum MZIP t_4 ist die Signifikanz jedoch nicht mehr vorhanden.

Die Varianzanalyse über den Zeitraum der Intervention (ersten vier MZIP) verfehlt, neben einem signifikanten Haupteffekt für die Zeit [$F(2,464) = 21,077$ ($p = .000$)], nur knapp die Signifikanzgrenze für einen Interaktionseffekt beider Faktoren [$F(2,464) = 2,629$ ($p = .063$)]. Ein Haupteffekt für die Gruppe konnte nicht gezeigt werden. Aufgrund eines positiven Mauchly-Tests ($W = 0,707$; $p = .000$) wurden die Freiheitsgrade mit dem Greenhouse-Geisser Verfahren korrigiert ($\epsilon = .821$). Bei Einschluss aller MZIP (inkl. Katamnese) wird ein Interaktionseffekt ebenfalls knapp verpasst [$F(3,186) = 2,327$ ($p = .074$)]. Nichtsdestotrotz fallen die Vergleiche der Mittelwertdifferenzen zwischen den Gruppen für die Zeitpunkte stationäre Aufnahme bis Interventionsende [t_{1_3} : $t(78) = -2,362$ ($p = .021$); $d = 0.53$] und stationäre Aufnahme bis Katamnese [t_{1_4} : $t(39) = -2,983$ ($p = .005$); $d = 0.93$] signifikant unterschiedlich zu Gunsten der KAT-Gruppe aus.

Der Verlauf der Subskala „Rollenfunktion“ (RF) lässt rein optisch betrachtet während der ersten drei MZIP auf keinen Effekt des Interventionsprogramms während des Studienzeitraumes schließen (siehe **Abb. 71**, nächste Seite). Interessant ist dabei die Entwicklung der Studiengruppen nach Beendigung der Intervention. Zur Katamnese (t_4) ist der Gruppenunterschied allerdings nicht signifikant [$t(39) = -1,392$ ($p = .172$); $d = 0.43$]. Nichtsdestotrotz zeigen sich signifikante MW-Differenzen zwischen t_3 und t_4 bzgl. der Gruppen [$t(39) = 2,548$ ($p = .015$); $d = 0.8$]. Varianzanalytisch zeigt sich unter Einschluss aller MZIP neben einem Haupteffekt für den Faktor Zeit [$F(4) = 7,988$ ($p = .000$)] auch ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Gruppe und Zeit [$F(4) = 2,482$ ($p = .046$)].

Kontrollgruppe zu den ersten beiden MZIP auf ungefähr ähnlichem Niveau, wobei die Baselinemessung zunächst einen Vorteil der EG aufzeigt, welcher zu t_1 jedoch verschwunden ist. Am Ende des stationären Aufenthaltes sind dann deutlich bessere Werte in der Gruppe der körperlich Trainierenden erkennbar, wobei der Unterschied noch knapp das geforderte Signifikanzniveau im unabhängigen T-Test verpasst [$t(78) = -1,847$ ($p = .069$); $d = 0.41$]. Der Vergleich der MW-Differenzen zwischen den Gruppen zeigt jedoch für die stationäre Phase mit $t(78) = -2,085$ ($p = .040$) signifikante Ergebnisse ($d = 0.47$) zu Gunsten der KAT. Punktuelle Signifikanzen ergeben sich

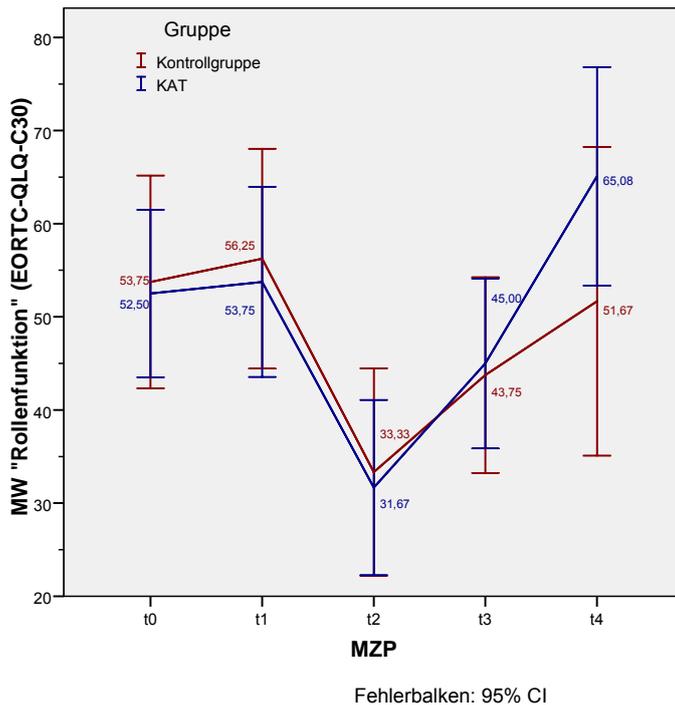


Abb. 71 Entwicklung der Subskala „Rollenfunktion [RF]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

einander entfernen, zum Katamnesemesszeitpunkt jedoch wieder leicht annähern. Trotz dieses optisch sichtbaren Vorteils für die KAT-Gruppe, lässt sich auf inferenzstatistischer Ebene der gewonnene Eindruck nicht mit signifikanten Resultaten belegen [größter Gruppenunterschied zum MZP t_3 mit $t(78) = -1,725$ ($p = .089$); $d = 0.39$]. Die Analyse von gruppenspezifischen MW-Veränderungen erzielt ebenso kein signifikantes Ergebnis, auch wenn der Vergleich zwischen t_0 und t_3 nur denkbar knapp die Signifikanzgrenze verfehlt [$t(78) = -1,920$ ($p = .059$); $d = 0.43$]. Eine Einbeziehung von t_4 in die varianzanalytische Betrachtung erbrachte keine neuen Resultate.

Im Folgenden (siehe nächste Seite) werden nun die Symptomskalen betrachtet. Verglichen mit den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 sind hier niedrige Skalenausprägungen günstiger (je geringer der Wert desto weniger ist der Patient davon betroffen).

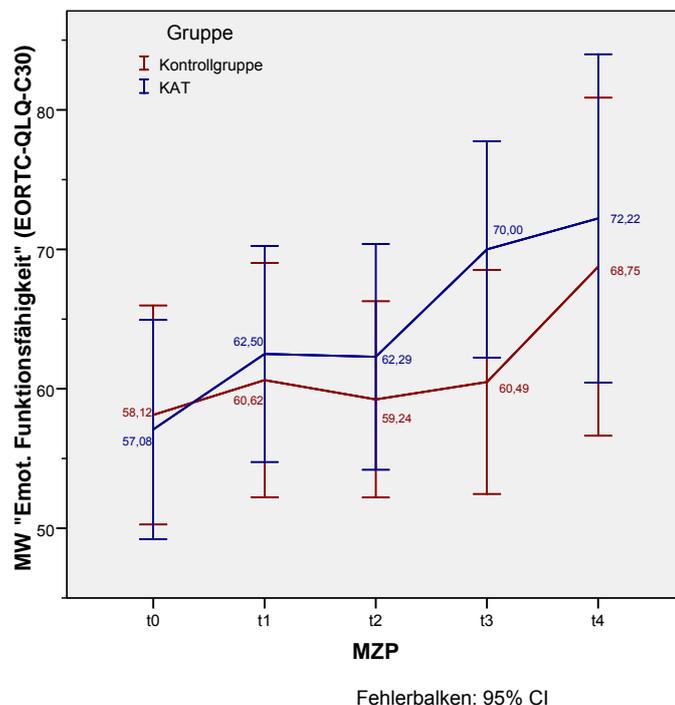


Abb. 72 Entwicklung der Subskala „emotionale Funktionsfähigkeit [EF]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Die in **Abb. 72** (siehe unten) dargestellte Skala der emotionalen Funktionsfähigkeit (EF), zeigt im Vergleich zu den bis dato vorgestellten Lebensqualitätskalen einen deutlich anderen Verlauf über die Studienphase hinweg. So ist die Skala wesentlich robuster gegenüber dem Impact des stationären Aufenthaltes, der in den oberen Skalen deutlich zu erkennen war. Nichtsdestotrotz verändert sich auch die EF über den Zeitraum der Studie (ohne Einbezug der Katamnese) signifikant [$F(3) = 2,933$ ($p = .034$)]. Betrachtet man die unterschiedlichen Gruppenverläufe, so ist deutlich zu erkennen, dass sich mit wachsender Studiendauer KG und EG immer weiter von-

Abb. 73 zeigt den Verlauf der Skala „Schlafprobleme“ (Insomnie). Dabei zeigt sich während den ersten drei MZP kein Unterschied zwischen KG und EG. Beginnend mit dem MZP t_3 sinkt jedoch der Wert der KAT-Gruppe ein wenig stärker ab und setzt diesen Trend auch bis zum letzten MZP (Katamnese) fort. Zwar können zu diesen beiden MZP keine signifikanten Intergruppenunterschiede durch den T-Test festgestellt werden, allerdings deutet der Vergleich der Mittelwertdifferenzen beider Gruppen zwischen den Zeitpunkten t_2 und t_4 mit $t(39)=1,715$ ($p=.094$) [$d=0.54$] einen Vorteil für die Experimentalgruppe an. Varianzanalytisch lassen sich nur Haupteffekte der Zeit [$F(2,536)=10,624$ ($p=.000$); $F(4)=3,043$ ($p=.019$)] für die Skala feststellen.

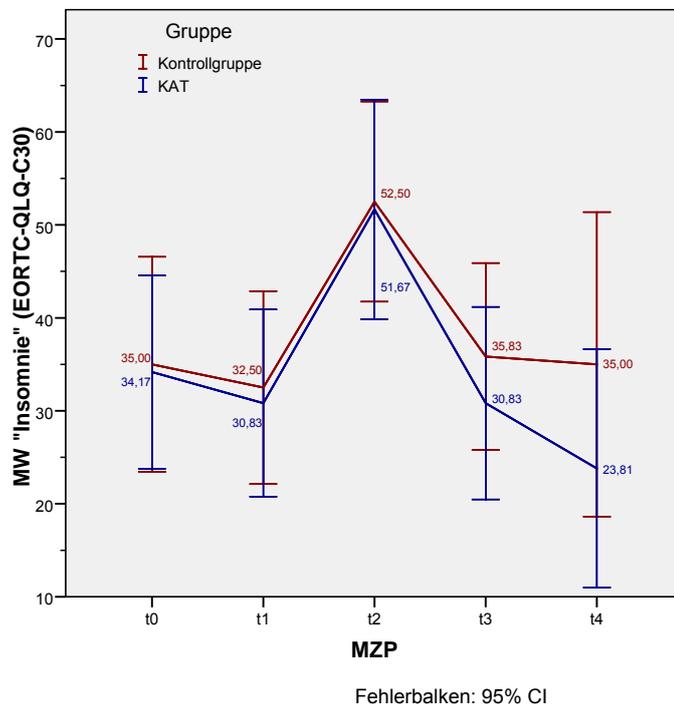


Abb. 73 Entwicklung der Symptomskala „Schlafprobleme [INSOM]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Auch wenn von den Ausgangswerten nicht unbedingt vergleichbar (die KAT liegt zum Baselinemesszeitpunkt deutlich oberhalb der KG), zeigt die Gruppe der körperlich Trainierenden über den Studienverlauf hinweg eine geringere Symptomatik im Bereich Verstopfung (siehe **Abb. 74**). Dabei scheint insbesondere während des stationären Aufenthaltes ein Vorteil auf Seiten der KAT-Gruppe zu bestehen. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreicht jedoch zu keinem MZP statistische Relevanz. Varianzanalytisch können ebenfalls keine signifikanten Resultate gezeigt werden. Einzig die Veränderung (MW-Differenz der Gruppen) zwischen t_0 und t_2 mit $t(78)=1,434$ ($p=.156$) kommt einem Gruppenunterschied nahe ($d=0.32$).

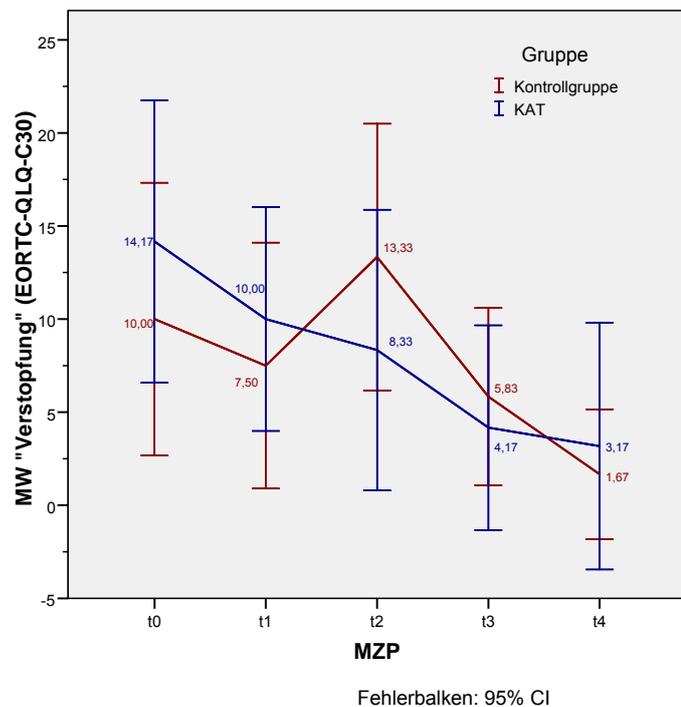


Abb. 74 Entwicklung der Symptomskala „Verstopfung [CON]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Die Entwicklung der subjektiven Schmerzwahrnehmung wird in **Abb. 75** über den Verlauf der Studienzeit dargestellt. Dabei ist auffällig, dass die Patientengruppen zunächst auf einem vergleichbaren Ausgangsniveau starten und auch zum Katamnesemesszeitpunkt auf ähnlichem Niveau enden.

Zwischen diesen Studieneckpunkten gestalten sich die Verläufe der Gruppen jedoch höchst unterschiedlich. In der KAT-Gruppe liegt das Schmerzlevel vor Transplantation (t_1) oberhalb der Kontrollgruppe, während es zu den Messzeitpunkten nach Transplantation (t_2 und t_3) deutlich bis sehr deutlich unterhalb der KG rangiert. Selbige Veränderungen zeigen signifikante Resultate bzgl. der gruppenspezifischen

Mittelwertsdifferenzen [t_{1-3} : $t(78) = 2,776$ ($p = .007$); $d = 0.62$]. Die punktuellen Gruppenunterschiede zu den Messzeitpunkten werden jedoch nicht signifikant [t_3 : $t(78) = 1,595$ ($p = .115$); $d = 0.36$].

Varianzanalytisch ergibt sich für den Interventionszeitraum neben einem signifikanten Haupteffekt für die Zeit [$F(2,456) = 3,329$ ($p = .029$)] auch ein signifikanter Interaktionseffekt für die Faktoren Gruppe und Zeit [$F(2,456) = 3,027$ ($p = .040$)]. Aufgrund eines positiven Mauchly-Tests ($W = .732$; $p = .000$) wurden die Freiheitsgrade bei der Berechnung von F mit Hilfe des Greenhouse-Geisser Verfahrens ($\epsilon = .819$) korrigiert. Wird die Katamnese mit in die varianzanalytische Betrachtung eingeschlossen können keine signifikanten Ergebnisse berichtet werden.

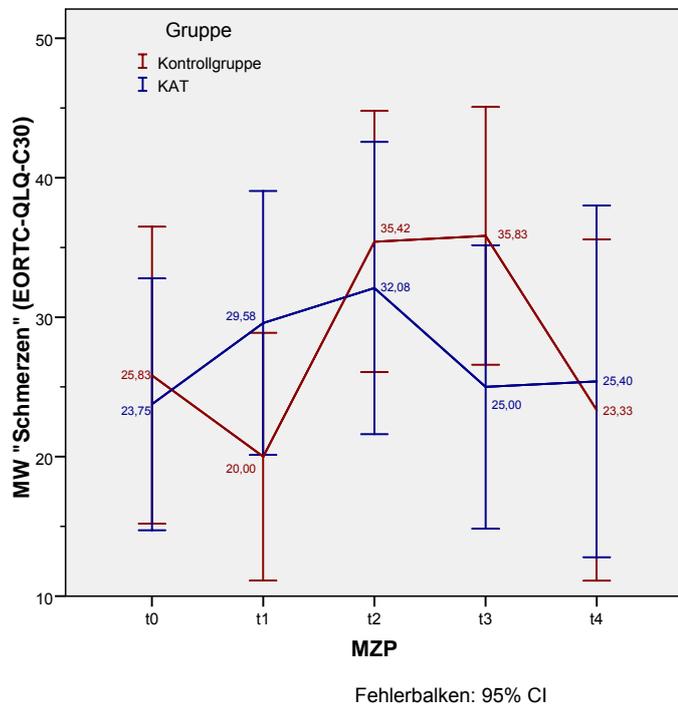


Abb. 75 Entwicklung der Symptomskala „Schmerzen“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Teilhypothesenprüfung (Lebensqualität, EORTC-QLQ-C30):

H-4.2

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

Nichtsdestotrotz zeigen sich für einige Funktionskalen (körperliche und emotionale Funktionsfähigkeit) signifikante Vorteile zu Gunsten der Experimentalgruppe über den Interventionszeitraum. Auch einige Symptomskalen (bspw. Verstopfung) suggerieren potentiell positive Effekte durch die Intervention. Signifikante Ergebnisse fehlen jedoch größtenteils.

7.5.2.2 Fatigue (MFI, EORTC-QLQ-C30, POMS)

Hypothesenbezug:

H-4.2 (siehe S. 159)

Zentrales Messinstrument zur Erfassung der Fatigue war das Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) mit seinen fünf Subskalen (siehe Kapitel 6.2.1, S. 165). Darüber hinaus werden in der folgenden Ergebnisdarstellung auch Resultate weiterer Fatigue-Subskalen aus anderen Messinstrumenten vorgestellt. Hierbei handelt es sich um die Fatigue-Skala des EORTC-QLQ-C30 und die Müdigkeitsskala der POMS. Für alle Skalen gilt, dass geringere Werte eine weniger ausgeprägte Symptomatik bedeuten und somit aus therapeutischer Sicht als positiv zu bewerten sind. Zunächst sollen die Subskalen des MFI vorgestellt werden.

Die zentralste Subskala ist dabei die der „General Fatigue“ (GF). Im Rahmen des Studienverlaufes lassen sich für selbige Skala optisch eindeutig unterschiedliche Entwicklungen der jeweiligen Studiengruppen feststellen (siehe **Abb. 76**). Liegt die KAT-Gruppe zur Baselinemessung noch minimal oberhalb der KG, so ändert sich dies schon zum Zeitpunkt t_1 . Jedoch existiert noch kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die weitere Entwicklung über die anschließenden Messzeitpunkte hinweg, zeigt dann einen deutlichen Vorteil zu

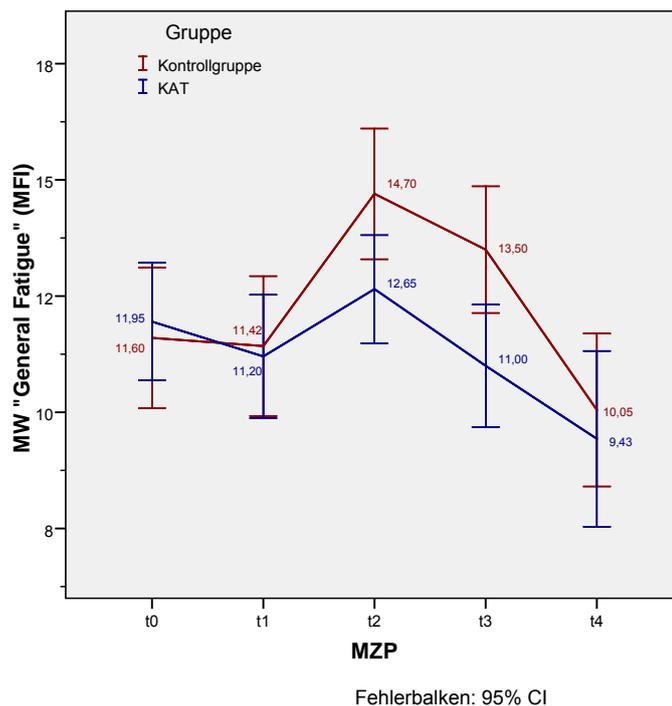


Abb. 76 Entwicklung der Subskala „General Fatigue [GF]“ (MFI) über den Verlauf des Studienzeitraumes

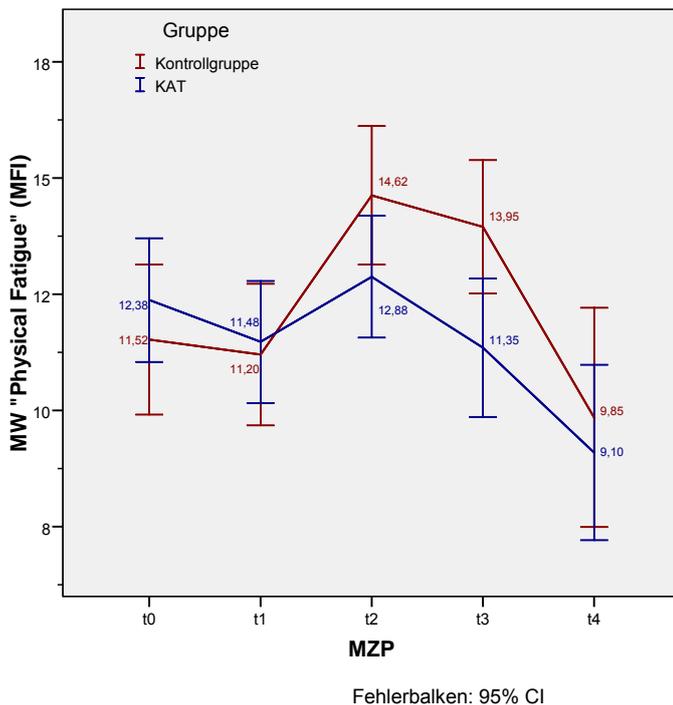
Gunsten der Experimentalgruppe. So können zu den Zeitpunkten stationäre Entlassung (t_2) und 6-8 Wochen später (t_3) mit $t(78)= 2,274$ ($p= .026$) [$d= 0.51$] und $t(78)= 2,670$ ($p= .009$) [$d= 0.60$] jeweils signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Zum Katamnesemesszeitpunkt nähern sich beide Gruppen wieder einander an und der signifikante Unterschied verschwindet. Vergleicht man die gruppenspezifische Mittelwertentwicklung zwischen unterschiedlichen Messzeitpunkten, so zeigen sich zwischen t_0 und t_2 [$t(78)= 2,516$ ($p= .014$); $d= 0.56$], t_0 und t_3 [$t(78)= 3,231$ ($p= .002$); $d= 0.72$] sowie t_1 und t_3 [$t(78)= 2,287$ ($p= .025$); $d= 0.51$] sig-

nifikante Unterschiede. Varianzanalytisch (MZP t_0 bis t_3) zeigen die Berechnungen zunächst einen signifikanten Mauchly-Test ($W= 0,654$; $p= .000$), was bezüglich der Ergebnisdarstellung eine Korrektur der Resultate (Freiheitsgrade) nach der Greenhouse-Geisser Methode ($\epsilon= .786$) nötig machte. Trotz Korrektur zeigt die ANOVA mit Messwiederho-

lung signifikante Ergebnisse für den Faktor Zeit [$F(2,359)= 10,281$ ($p= .000$); Haupteffekt] und einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Gruppe und Zeit [$F(2,359)= 4,698$ ($p= .007$)]. Der Haupteffekt bleibt auch unter Einbezug des Katamnesezeitpunktes bei nicht signifikantem Sphärizitätstest erhalten, wohingegen der Interaktionseffekt nur minimal die geforderte Signifikanzgrenze verpasst [$F(4)= 2,417$ ($p= .051$)].

Vergleichbare Gruppenunterschiede ergeben sich bei der Betrachtung der Skala „körperliche Fatigue“ (Physical Fatigue; PF) in **Abb. 77**. Zu Beginn der Studie liegt die KAT-Gruppe hier ebenfalls leicht über den Werten der KG. Am Termin der stationären Aufnahme zur Transplantation (t_1) haben sich beide Gruppen bis auf eine kleine Restdifferenz angenähert. Ebenso wie bei der Skala „General Fatigue“ gesehen, beginnen die beiden



Gruppen nun sich deutlich von einander zu entfernen. Statistisch wird der Gruppenunterschied zum MZP t_2 für diese Skala jedoch nicht signifikant [$t(78)= 1,784$ ($p= .078$); $d= 0.40$], dafür aber zum MZP t_3 [$t(78)= 2,544$ ($p= .013$); $d= 0.57$]. Die individuellen gruppen-spezifischen Entwicklungen zwischen den MZP t_0 und t_2 , t_0 und t_3 sowie t_1 und t_3 zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede zu Gunsten der KAT-Gruppe. Weitere Vergleiche verfehlen nur knapp das Signifikanzniveau (siehe **Tab. 29**, unten).

Unter varianzanalytischer Betrachtung lässt sich ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit [$F(2,180)= 8,389$ ($p= .000$)] und ein signifikanter

Abb. 77 Entwicklung der Subskala „Physical Fatigue [PF]“ (MFI) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppe [$F(2,180)= 5,233$ ($p= .005$)] nach vorheriger Greenhouse-Geisser Korrektur [Mauchly-W= .506 ($p= .000$); $\epsilon= .727$] finden. Der Haupteffekt für die Zeit bleibt auch nach Einschluss des Katamnesezeitpunktes erhalten [$F(2,916)= 6,987$ ($p= .000$)], während der Interaktionseffekt denkbar knapp an der Signifikanzgrenze [$F(2,916)= 2,694$ ($p= .051$)], nach entsprechender Korrektur [Mauchly-W= .393 ($p= .000$); $\epsilon= .729$], scheitert.

Tab. 29 Ausgewählte Mittelwertsdifferenzen der Subskala „Physical Fatigue“ (MFI)

	$t_0 \rightarrow t_2$		$t_0 \rightarrow t_3$		$t_0 \rightarrow t_4$		$t_1 \rightarrow t_2$		$t_1 \rightarrow t_3$		$t_1 \rightarrow t_4$	
	MW	SD										
KAT	0,5	(4,90)	-1,03	(4,56)	-3,52	(4,14)	1,40	(4,88)	-0,13	(5,30)	-2,57	(3,91)
KG	3,1	(5,24)	2,43	(4,72)	-0,75	(5,66)	3,43	(5,05)	2,75	(4,93)	-0,15	(4,13)
p^*	.025		.001		.080		.072		.014		.061	
d	0.51		0.74		0.56		0.41		0.56		0.60	

* T-Test für Mittelwertsdifferenzen bei unabhängigen Stichproben.

Die in den ersten beiden MFI Skalen gefundenen Entwicklungen zeigen sich im Wesentlichen auch für die Subskalen „Müdigkeit“ (Abb. 78) und „Fatigue“ (Abb. 79) der POMS bzw. des EORTC-QLQ-C30. Unterschiedlich sind jedoch die berichteten Entwicklungen hinsichtlich des Katamnesemesszeitpunktes sechs Monate nach stationärer Entlassung (t_4). So zeigen die beiden Subskalen keine bzw. nur eine minimale Annäherung beider Gruppen zu diesem Zeitpunkt. Skalenspezifisch können folgende Ergebnisse berichtet werden:

Müdigkeit (POMS)

Nach gleichem Ausgangsniveau zur Baselinemessung entwickelt sich die KAT-Gruppe deutlich besser als die KG. Zum MZP t_2 und t_3 unterscheiden sich beiden Gruppen signifikant voneinander [$t(77)= 2,520$ ($p= .014$); $d= 0.57$ bzw. $t(77)= 3,004$ ($p= .004$); $d= 0.68$]. Auch zur Katamneseuntersuchung (MZP t_4) kann ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden [$t(39)= 2,338$ ($p= .025$); $d= 0.73$]. Varianzanalytisch (es liegt mit $W= 0,726$ ($p= .000$) ein signifikanter Mauchly-Test vor) zeigen sich bei Einschluss der ersten 4 MZP sehr knapp keine signifikanten Haupteffekte [Zeit: $F(2,479)= 2,810$ ($p= .051$); Gruppe: $F(1)= 3,733$ ($p= .057$)] nach Greenhouse-Geisser Korrektur ($\epsilon= .826$), dafür aber ein Interaktionseffekt [$F(2,479)= 3,485$ ($p= .024$)] zwischen beiden Faktoren.

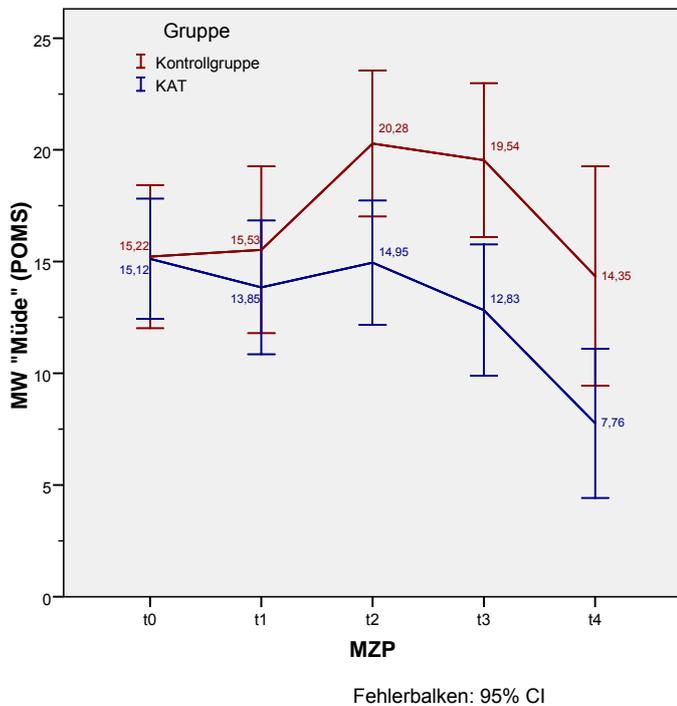


Abb. 78 Entwicklung der Subskala „Müdigkeit“ (POMS) über den Verlauf des Studienzeitraumes

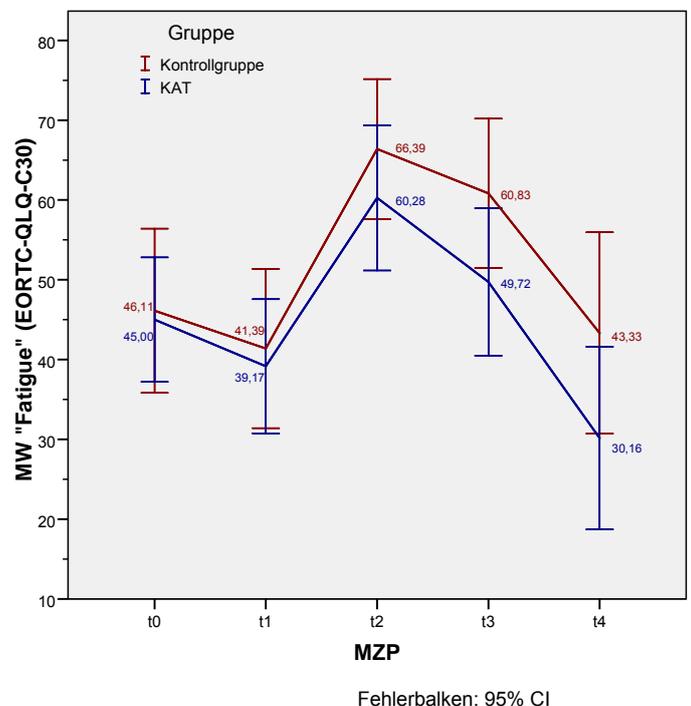


Abb. 79 Entwicklung der Symptomskala „Fatigue“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Fatigue (EORTC-QLQ-C30)

Auch wenn der Verlauf der Skala optisch Vorteile zu Gunsten der KAT-Gruppe zeigt, konnten, außer einem Haupteffekt für die Zeit [$F(2,124)= 21,944$ ($p= .000$); $F(3,308)= 8,073$ ($p= .000$)], keine signifikanten Resultate innerhalb des varianzanalytischen Verfahrens gefunden werden. Vergleiche der gruppenspezifischen Mittelwertveränderungen zeigen von den Ausgangspunkten t_0 , t_1 und t_2 signifikant bessere Entwicklungen für die Experimentalgruppe im Hinblick auf den Katamnesezeitpunkt [t_{0_4} : $t(39)= 2,109$ ($p= .041$); $d=$

0.66], [t_{1_4} : $t(39)= 2,030$ ($p= .049$); $d= 0.63$] [t_{2_4} : $t(39)= 2,485$ ($p= .017$); $d= 0.78$]. Zum Messzeitpunkt t_3 verfehlt der punktuelle Unterschied zwischen den Gruppen nur knapp die Signifikanzhürde [$t(78)= 1,709$ ($p= .091$); $d= 0.38$]. Am Katamnesemesszeitpunkt ist das Ergebnis ähnlich [$t(39)= 1,620$ ($p= .113$); $d= 0.51$].

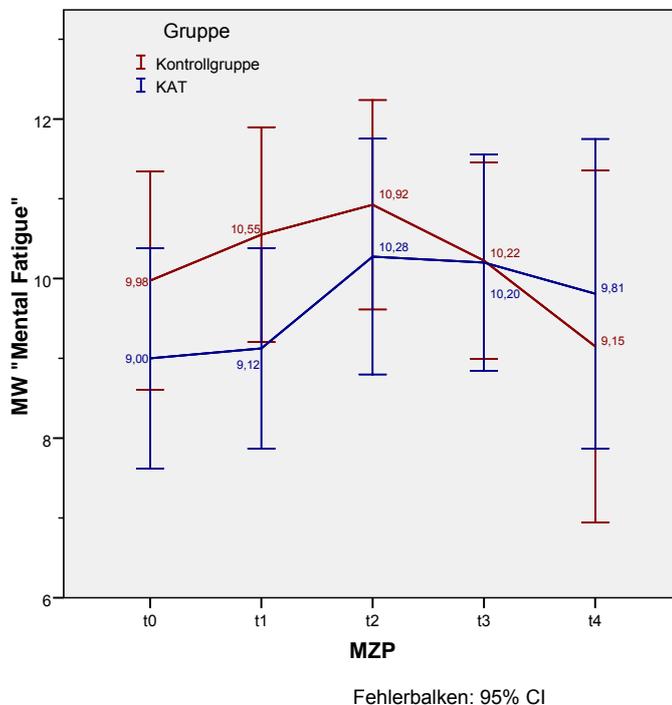


Abb. 80 Entwicklung der Subskala „Mental Fatigue [MF]“ (MFI) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle auch noch der Verlauf der Subskala „Mental Fatigue“ des MFI gezeigt werden, welcher den bislang gezeigten Entwicklungen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe nicht entspricht (**Abb. 80**). Dabei stechen zum einen die unterschiedlichen, jedoch nicht signifikant differierenden Gruppenmittelwerte zum Studieneinstieg, zum anderen, der ebenfalls nicht signifikante MW-Unterschied zum Katamnesemesszeitpunkt ins Auge. Varianzanalytisch ergeben sich neben einem Haupteffekt für die Zeit keine weiteren signifikanten Resultate.

Teilhypothesenprüfung (Fatigue):

H-4.2

Bezogen auf die globale und körperliche Fatiguesymptomatik kann die Alternativhypothese angenommen und die Nullhypothese verworfen werden.

Einschränkend sei jedoch angemerkt, dass für die mentale Komponente der Fatigueproblematik die Alternativhypothese zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden muss.

7.5.2.3 *Depressivität und Ängstlichkeit (HADS, POMS)*

Hypothesenbezug:

H-4.2 (siehe S. 159)

Die Depressionsskala der HADS (nicht dargestellt) konnte keine Unterschiede im Verlauf und/oder zwischen den beiden Studiengruppen aufzeigen. Im Rahmen der depressiven

Verstimmungen deutet dennoch die Subskala „Niedergeschlagenheit“ des POMS einen möglichen Einfluss der Intervention an (siehe **Abb. 81**), der jedoch zu keinem Zeitpunkt der Studie signifikantes Niveau erlangt (Gruppenunterschied zu t3 erreicht mit $t(78)= 1,957$ ($p= .054$; $d= 0.44$) nicht das geforderte Signifikanzniveau) und aufgrund des unterschiedlichen Einstiegsniveaus zur Baselinemessung schwer zu beurteilen ist. Rein optisch lässt sich feststellen, dass in der KAT-Gruppe keine vergleichbar extremen Schwankungen wie in der KG vorkommen. So verbessert sich die Experimentalgruppe (beginnend mit dem MZP t₁) kontinuierlich über den Studienzeitraum, wohingegen die Kontrollgruppe, insbesondere im Zeitraum nach Tx, stark hin und her pendelt.

Die ANNOVA mit Messwiederholung konnte nur unter Einbeziehung des Katamnesemesszeitpunktes von (fast) signifikanten Effekten berichten [Zeit: $F(4)= 2,518$ ($p= .044$); Gruppe x Zeit: $F(4)= 2,337$ ($p= .058$)].

Die Ängstlichkeit der Studientpatienten wurde über die Angstskala der HADS erfasst (siehe **Abb. 82**). Im Verlauf

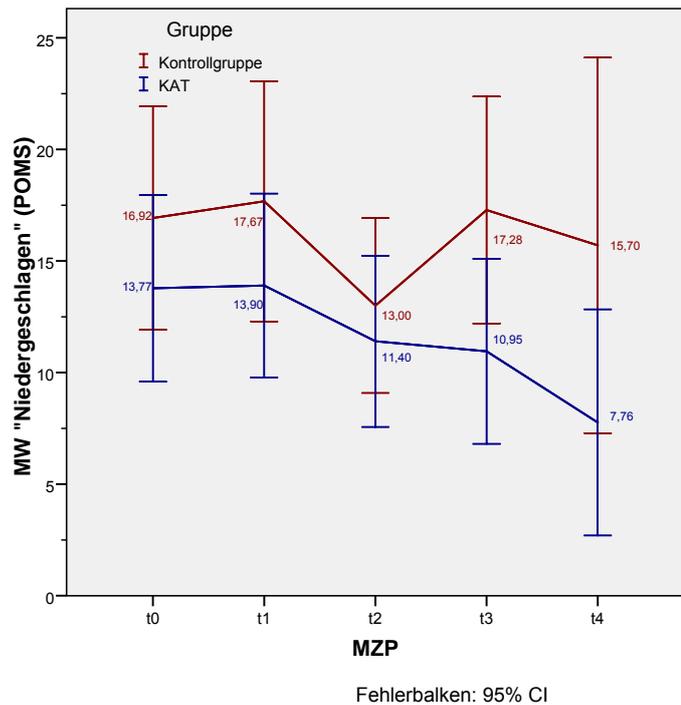


Abb. 81 Entwicklung der Subskala „Niedergeschlagenheit“ (POMS) über den Verlauf des Studienzeitraumes

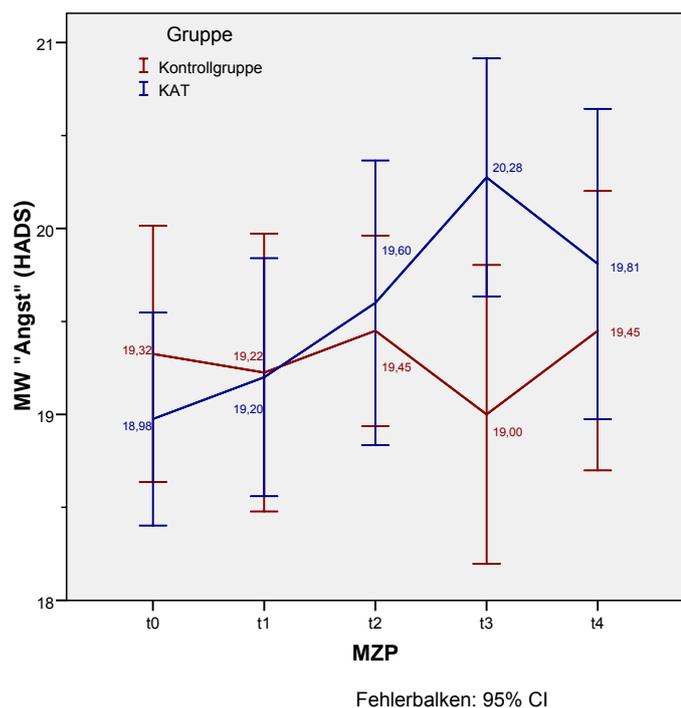


Abb. 82 Entwicklung der Angstskala des HADS nach Gruppen über den Verlauf des Studienzeitraumes

der Studie zeigt die Skala dabei zunächst keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, was sich jedoch zum MZP t_3 ändert. Hier findet sich mit $t(78) = -2,512$ ($p = .014$; $d = 0.56$) ein signifikanter Gruppenunterschied zu Ungunsten der KAT-Gruppe, welcher zum Katamnesemesszeitpunkt jedoch wieder verschwunden ist [$t(39) = -0,667$ ($p = .509$); $d = 0.21$]. Die Entwicklung der gruppenspezifischen Mittelwertsunterschiede zwischen t_2 und t_3 ist dabei ebenfalls signifikant [$t(78) = -2,373$ ($p = .020$); $d = 0.53$].

Teilhypothesenprüfung (Depressivität und Ängstlichkeit):

H-4.2

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

7.5.2.4 Stresserleben (NCCN Distressthermometer)

Hypothesenbezug:

H-4.2 (siehe S. 159)

Der Ausprägungsgrad des NCCN Distressthermometer wird in **Abb. 83** über den Verlauf des Studienzeitraumes wiedergegeben. Dabei ist auf Seiten der Experimentalgruppe der

stetig sinkende Ausprägungsgrad des Erlebens von Distress auffällig, wohingegen die Kontrollgruppe, ab dem Zeitpunkt der stationären Entlassung nach Tx (t_2), ein deutlich ausgeprägteres Stresserleben im Vergleich zeigt. Zu Messzeitpunkt t_2 ist der Gruppenunterschied zudem mit $t(78) = 1,998$ ($p = .050$) signifikant ($d = 0.44$). Weitere statistisch relevante Unterschiede zu den Folgezeitpunkten werden knapp verfehlt (bspw. zu t_4 : $t(39) = 1,799$ ($p = .080$); $d = 0.56$). Vergleicht man die gruppenspezifische Entwicklung der Mittelwerte, so zeigt sich beim Vergleich der MZP t_1 und t_4 [$t(39) = 2,241$ ($p = .031$); $d = 0.70$] ein signifikanter Unterschied zwischen den

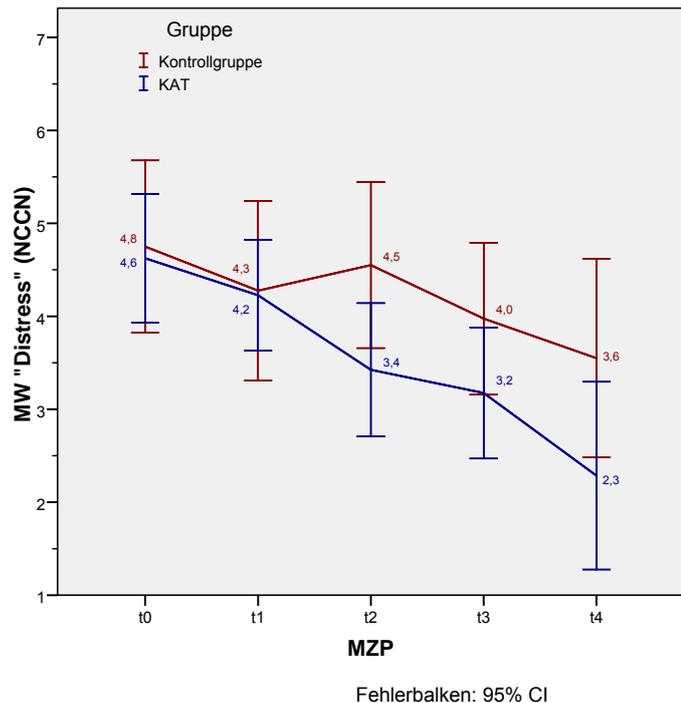


Abb. 83 Entwicklung der NCCN Distressthermometers getrennt nach Gruppen über den Verlauf des Studienzeitraumes

beiden Studiengruppen. Varianzanalytisch kann bei Einschluss der ersten vier MZP nur ein Haupteffekt für die Zeit nachgewiesen werden [$F(3) = 4,776$ ($p = .003$)]. Das Bild ändert sich bei Einschluss des Katamnesezeitpunktes nicht.

Analysiert man die Häufigkeit der genannten Probleme in den Distresssubgruppen (praktische Probleme, familiäre Probleme, emotionale Probleme, religiöse Belange und körperliche Probleme) des Fragebogens, so zeigt sich, dass die KAT-Gruppe während des Studienverlaufes mit weniger emotionalen (**Abb. 84**) und körperlichen Problemen (**Abb. 85**) zu kämpfen hat (Abbildungen siehe jeweils nächste Seite).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen kann dabei jedoch nur für die körperlichen Probleme und dort zu MZP t_3 [$t(78) = 2,194$ ($p = .031$); $d = 0.49$] gefunden werden. Da sich die Gruppen zu Beginn (wenn auch nicht signifikant) unterscheiden, ist diese signifikante Differenz jedoch mit Vorsicht zu betrachten.

Beide Distresssubgruppen zeigen zudem bei Berücksichtigung der ersten vier MZP einen signifikanten Haupteffekt für die Zeit [EP: $F(2,408) = 7,901$ ($p = .000$); KP: $F(2,359) = 18,545$ ($p = .000$)] nach Greenhouse-Geisser Korrektur [EP: $\epsilon = .803$; KP: $\epsilon = .786$]. Sonst können jedoch keine weiteren Effekte berichtet werden, wobei der Haupteffekt für die Gruppe bei den körperlichen Problemen mit $F(1) = 3,535$ ($p = .064$) nur knapp nicht signifi-

kant wird. Der Einbezug des Katammesemesszeitpunktes in die ANOVA liefert keine Erweiterung des Ergebnisspektrums.

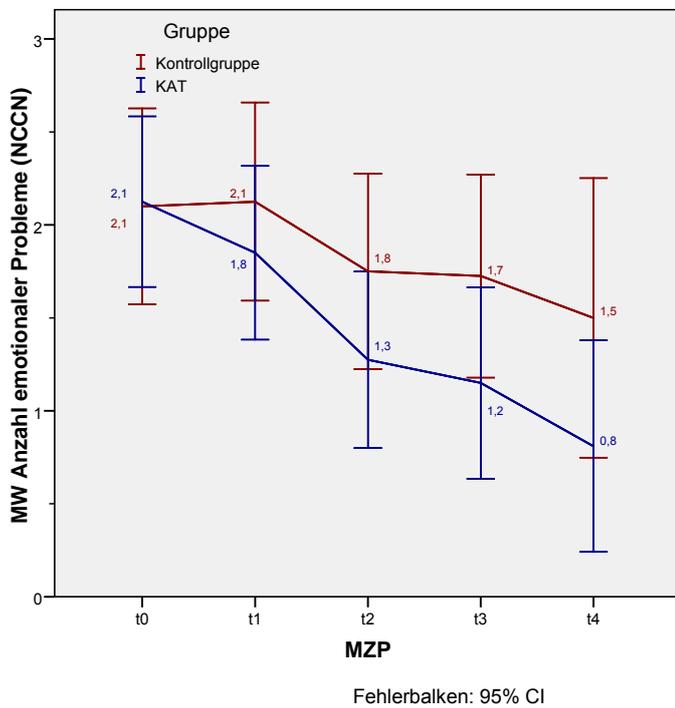


Abb. 84 Entwicklung Häufigkeit der emotionalen Probleme (NCCN Distressthermometers) über den Verlauf des Studienzeitraumes

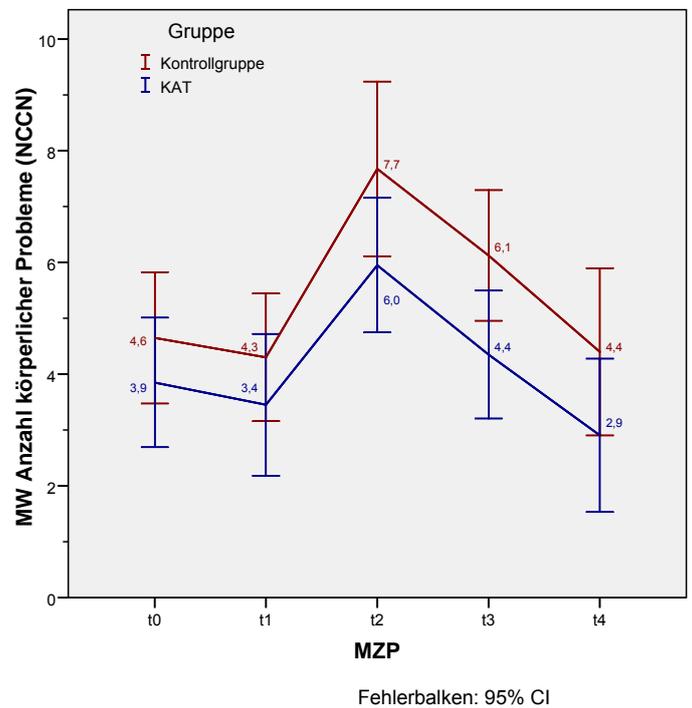


Abb. 85 Entwicklung Häufigkeit der körperlichen Probleme (NCCN Distressthermometers) über den Verlauf des Studienzeitraumes

Teilhypothesenprüfung (Stresserleben):

H-4.2

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden. Nichtsdestotrotz zeigen sich für die Gesamtbelastung als auch für die Subgruppen der emotionalen und körperlichen Probleme alternativhypothesenkonforme Entwicklungen zu Gunsten der Experimentalgruppe.

7.5.3 Effekte auf medizinisch relevante Parameter

7.5.3.1 Hämatologische und immunologische Rekonstitution nach HSCT

Hypothesenbezug:

H-4.3 (siehe S. 159)

Zur Beurteilung des Engraftments haben sich in zahlreichen Studien die Schwellen des Neutrophilen-Engraftments mit $>5 \times 10^9/l$ und des Thrombozyten-Engraftments mit $>20 \times 10^9/l$ als valides Beurteilungskriterium herausgestellt (Kröger et al., 2008). Eine Schwelle gilt dann als genommen, wenn die Werte an zwei konsekutiven Tagen oberhalb der Schwellengrenze liegen.

In **Tab. 30** werden neben den oben genannten Schwellen auch noch die Richtwerte $>10 \times 10^9/l$ (Neutrophile) und $>50 \times 10^9/l$ (Thrombozyten) dargestellt. Die Angabe erfolgt dabei immer in der Anzahl von Tagen (nach Tx), die benötigt wurden, bis die entsprechenden Schwellen überschritten waren. Es lässt sich dabei an den Daten erkennen, dass zwischen Kontroll- und KAT-Gruppe keine Unterschiede bestehen.

Tab. 30 Dauer (Tage) bis Engraftment nach Tx getrennt nach Gruppen

	Neutro_5		Neutro_10		Thrombo_20		Thrombo_50	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
KG	18,8	6,8	22,2	9,1	21,5	13,4	25,6	15,9
KAT	18,6	7,2	22,1	9,0	20,1	12,4	23,6	12,1
<i>p</i> *	.932		.972		.651		.558	

* T-Test für unabhängige Stichproben.

Hypothesenprüfung (Engraftment):

H-4.3

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

7.5.3.2 Substitutionspräparate während des stationären Aufenthaltes

Hypothesenbezug:

H-4.4 (siehe S. 159)

In **Tab. 31** findet sich eine Aufstellung des Erythrozyten- und Thromozytenkonzentrat-Verbrauches während der stationären Studienphase. Zusätzlich wurden aufgrund der individuell unterschiedlich langen Dauer der stationären Phase, die Relation zwischen stationärer Aufenthaltsdauer und benötigten Konzentraten berechnet (Variablen EK_rel und TK_rel).

Tab. 31 Anzahl benötigter EKs und TKs während stationärer Phase

	EK		TK		EK_rel		TK_rel	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
KG	15,4	12,9	8,2	7,2	0,38	0,23	0,20	0,15
KAT	12,9	8,2	6,3	5,7	0,35	0,19	0,17	0,13
<i>p</i> *	.300		.205		.541		.313	

* T-Test für unabhängige Stichproben.

Bei Betrachtung der Mittelwerte ist auffällig, dass ein leichter Vorteil zu Gunsten der KAT-Gruppe vorzuliegen scheint. Dieser erreicht jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau.

Hypothesenprüfung (Substitutionspräparate):

H-4.4

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

7.5.3.3 Entwicklung spezifischer Blutparameter nach Transplantation

Unten dargestellte Abbildungen zeigen den Verlauf der Hämoglobinkonzentration (**Abb. 86**) sowie Leukozyten- (**Abb. 87**) und Thrombozytenzahl (**Abb. 88**) beginnend mit dem Messzeitpunkt der stationären Entlassung.

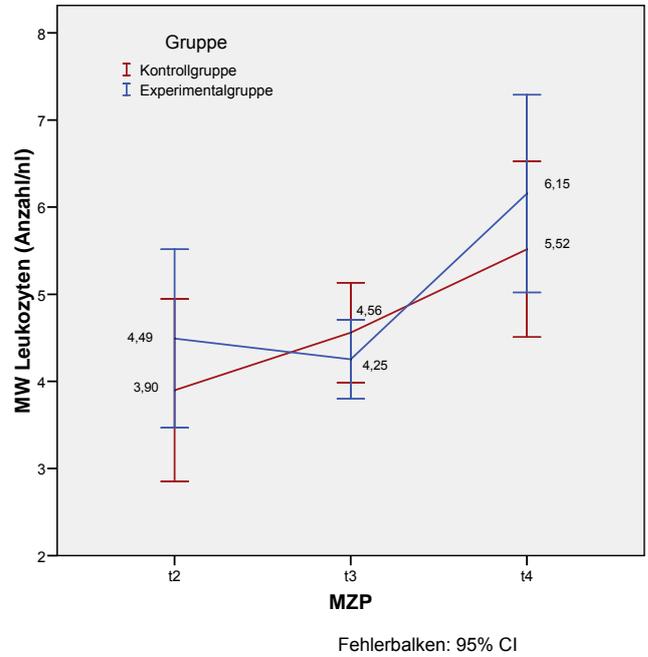
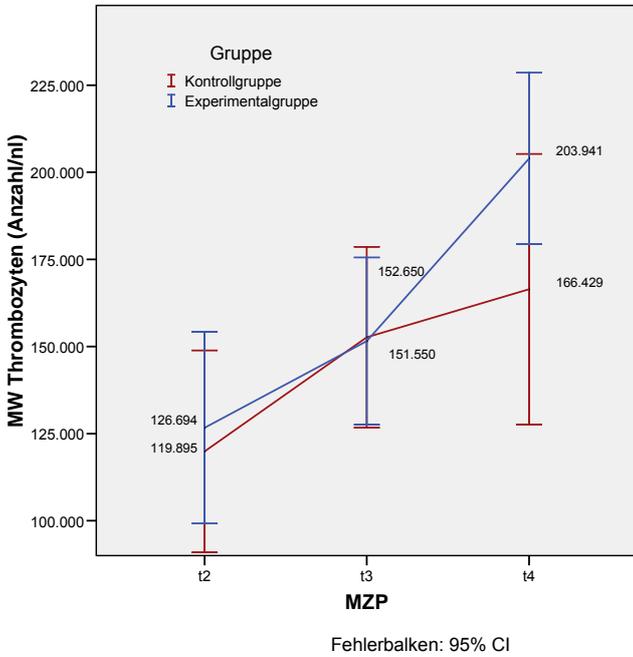


Abb. 88 Entwicklung der Thrombozyten im Studienzeitraum nach Transplantation

Abb. 87 Entwicklung der Leukozyten im Studienzeitraum nach Transplantation

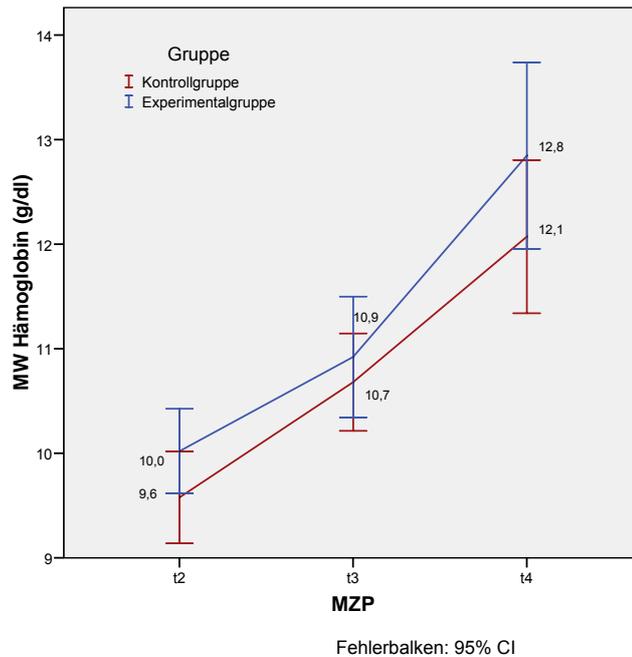


Abb. 86 Entwicklung des Hämoglobinwertes im Studienzeitraum nach Transplantation

Alle drei Skalen zeigen zum Zeitpunkt der stationären Entlassung bessere Werte für die KAT-Gruppe im Vergleich mit der KG. Die Unterschiede erreichen jedoch in keiner Skala statistische Signifikanz. Am knappsten verfehlt der Hb-Wert zum MZP t_2 mit $t(78) = -1,500$ ($p = .138$; $d = 0.34$) das Signifikanzniveau. Im weiteren Verlauf zeigen alle Skalen eine Annäherung (teilweise auch Überschneidung) der beiden Gruppen zu t_3 . Zum Katamnesemesszeitpunkt (t_4) hin entfernen sich die Gruppen dagegen wieder voneinander. Dabei liegt die Experimentalgruppe in allen Werten oberhalb der Kontrollgruppe. Hb- und Thrombozytenwerte verfehlen zu diesem Zeitpunkt wiederum nur knapp die Signifikanzschwelle zur statistischen Relevanz [$t(36) = -1,426$ ($p = .162$); $d = 0.47$ bzw. $t(36) = -1,616$ ($p = .115$); $d = 0.53$]. Varianzanalytisch zeigt sich kein Haupteffekt für die Gruppe.

Legt man zur Clusterung von Gruppen die Kriterien für ein pathologisches Blutbild an (Leukozytopenie $< 4,0/nl$; Thrombozytopenie $< 150/nl$; Hb-Wert (♀) < 12 , (♂) < 13), so zeigen sich keine weiteren signifikanten Ergebnisse. Am knappsten verfehlt wird das Signifikanzniveau zum MZP t_4 für die Thrombozytopenie (siehe **Tab. 32**).

Tab. 32 Patienten die zu t_4 unter einer Thrombozytopenie leiden

		Thrombop_4		Gesamt
		nein	ja	
Gruppe	Kontrollgruppe	12	9	21
	Experimentalgruppe	14	3	17
Gesamt		26	12	38

Exakter Test nach Fisher ($p = .161$).

Hypothesenprüfung (Substitutionspräparate):

H-4.6

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

7.5.3.4 Stressphysiologie (Blutdruck und Pulsfrequenz)

Hypothesenbezug:

H-4.5 (siehe S. 159)

Die folgende Übersicht in **Tab. 33** zeigt die Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie der Herzfrequenz aller Studienpatienten während des stationären Aufenthaltes in der jeweiligen Transplantationsklinik. Hier zeigt sich beim Blutdruck ein leichter Vorteil für die KAT-Gruppe, wobei dieser statistisch nicht signifikant ist. Hinsichtlich der Herzfrequenz lassen sich keine Gruppenunterschiede feststellen.

Tab. 33 Blutdruck und Herzfrequenz während des stationären Aufenthaltes

	Systolischer BD			Diastolischer BD			Herzfrequenz		
	MW	SD	p*	MW	SD	p*	MW	SD	p*
KG	126,53	6,49	.260	75,86	3,35	.193	83,12	6,69	.833
KAT	124,54	8,74		74,68	4,59		83,46	7,48	

* T-Test für unabhängige Stichproben.

Zur genaueren Betrachtung des stationären Studienzeitraums wurden alle Tage an denen eine Tachykardie oder Hypertonie vorlag ausgezählt. Ein Tag wurde dann als „tachykard“ bzw. „hyperton“ gewertet, wenn an 2 von 3 Tagesmessungen (morgens, mittags, abends) die jeweiligen Kriterien (Blutdruck: systolisch ≥ 140 und/oder diastolisch ≥ 90 ; Tachykardie: Hf ≥ 100) erfüllt wurden. Dabei ergab sich bei den Tachykardie-Tagen (EG: MW= $5,47 \pm 9,1$; KG: MW= $4,44 \pm 7,8$) mit $t(75) = -0,538$ ($p = .592$) [$d = 0.12$] und bei den Hypertonie-Tagen (EG: MW= $8,03 \pm 9,3$; KG: MW= $11,15 \pm 9,3$) mit $t(75) = 1,478$ ($p = .143$) [$d = 0.33$] kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings lassen die Mittelwerte für die Hypertonie-Tage einen nicht unerheblichen Vorteil für die Experimentalgruppe erkennen.

Da die oben genannte Mittelwertsdifferenz einen möglichen Vorteil zu Gunsten der KAT-Gruppe suggeriert, wurde ein weiterer Differenzierungsschritt vorgenommen. Und zwar wurde ein Patient nur dann als „tachykard“ bzw. „hyperton“ während des stationären Aufenthaltes eingestuft, wenn er an mehr als 3 konsekutiven Tagen die entsprechende Symptomatik aufwies. **Tab. 34** zeigt die entsprechenden Resultate nach Gruppen aufgeteilt.

Tab. 34 Anzahl „tachykarder“ und „hypotoner“ Patienten

	„tachykard“		„hyperton“	
	nein	ja	nein	ja
KG	27	12	11	28
KAT	26	12	21	17

Wie es schon die Gesamtzahl aller Tachykardie-Tage suggerierte, zeigt sich auch bei dieser Differenzierung kein Unterschied zwischen Kontroll- und Experimentalgruppe. Der exakte Test nach Fisher erreicht diesbezüglich einen p-Wert von 1.

Ein deutlich anderes Bild ergibt sich jedoch nun bei der Betrachtung der hypertonen Patienten. So zeigt sich in dieser Differenzierungsstufe ein deutlicher Unterschied zwischen

den beiden Studiengruppen. Das exakte zweiseitige Signifikanzniveau nach Fisher bestätigt mit $p = .021$ einen Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen.

Ergänzender Hinweis: Bezogen auf die jeweiligen Gruppen hatten 5 Patienten der EG und 6 Patienten der KG prä-HSCT die Diagnose arterielle Hypertonie.

Selbiges Verfahren wurde auch bei der Betrachtung der folgenden Messzeitpunkte zu t_3 und t_4 angewandt. Die Mittelwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten werden in der **Abb. 89** und **Abb. 90** dargestellt. Ohne weitere Differenzierung ergibt sich mit $t(78) = 2,458$ ($p = .016$) für den systolischen Blutdruck zu t_3 ein signifikanter Vorteil für die KAT-Gruppe ($d = 0.56$). Andere signifikante Gruppenunterschiede liegen nicht vor.

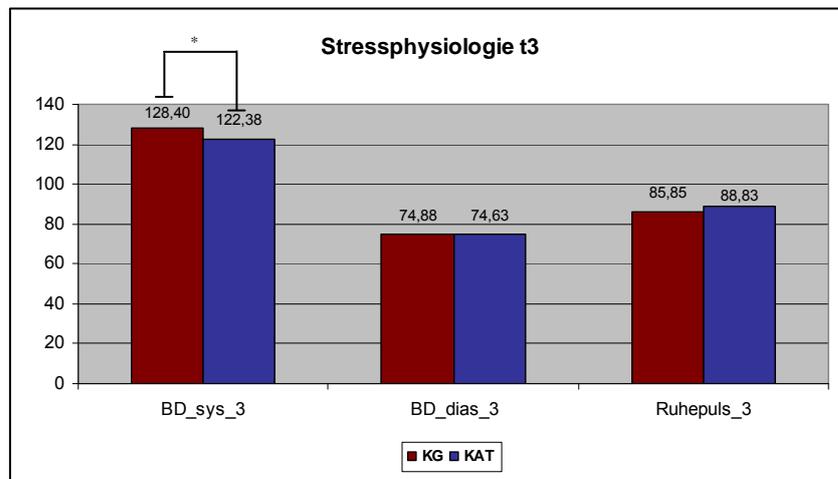


Abb. 89 Stressphysiologie zu t_3

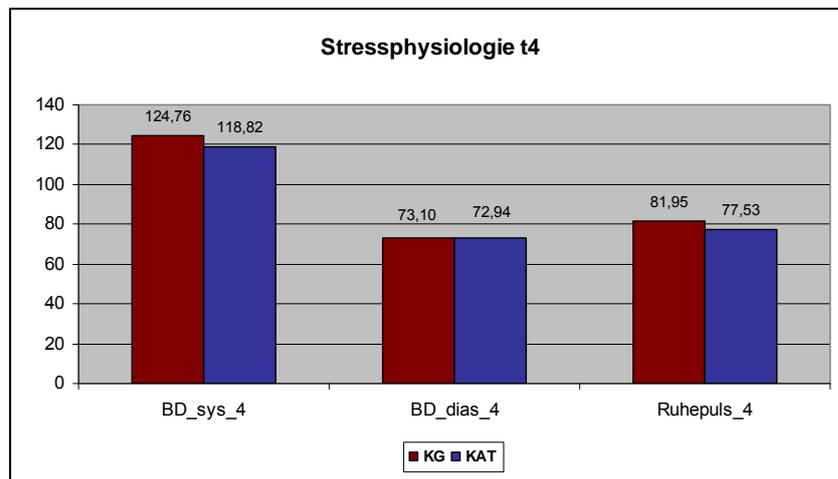


Abb. 90 Stressphysiologie zu t_4

Legt man die bereits weiter oben erwähnten Kriterien der Hypertonie bzw. der Tachykardie an, ergeben sich zum Zeitpunkt t_3 keine Unterschiede zwischen den jeweiligen Studiengruppen. Zu t_4 erreicht der exakte Test nach Fisher mit $p = .053$ nur ganz knapp nicht das geforderte Signifikanzniveau für einen statistisch gesicherten Gruppenunterschied (siehe **Tab. 35**, siehe nächste Seite).

Tab. 35 Studienpatienten mit Tachykardie/Hypertonie zu t₃ & t₄

	Tachykardie t ₃		Tachykardie t ₄		Hypertonie t ₃		Hypertonie t ₄	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
KG	34	6	18	3	32	8	16	5
KAT	31	9	17	0	36	4	17	0
<i>p</i> *	.568		.238		.348		.053	

* Exakter Test nach Fisher.

Hypothesenprüfung (Stressphysiologie):

H-4.6

Bezüglich der Hypertonie kann die Alternativhypothese angenommen werden. Bei der Tachykardie muss die Alternativhypothese zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

Über den stationären Aufenthalt hinaus scheinen die positiven Effekte bzgl. der Hypertonie fortzubestehen.

7.5.3.5 Körperliche Konstitution im Studienverlauf

Hypothesenbezug:

H-4.7 (siehe S. 159)

Die Verlaufsdarstellungen **Abb. 91** und **Abb. 92** zeigen die Mittelwertsveränderungen des Bodymaß-Indexes (BMI) und des Karnofsky-Indexes nach Gruppen über den Studienzeitraum. Das Rating des Karnofsky-Indexes wurde dabei routinemäßig durch Klinikärzte der Studienzentren vorgenommen, welche über die Gruppenzuordnung nicht informiert waren.

Beide Grafiken zeigen über die ersten drei MZP einen vergleichbaren Verlauf bezogen auf die beiden Studiengruppen, wobei die Experimentalgruppe jeweils mit einem etwas höheren Baseliniveau in die Studie geht. Zum Studienabschluss (t_3) sowie am Katamnesezeitpunkt (t_4) zeigen sich dann deutlichere Gruppenunterschiede. Dabei erweist sich der Unterschied im Karnofsky-Index zu t_3 mit $t(76) = -4,847$ ($p = .000$) als hoch signifikant ($d = 1.1$). Zu t_4 kann dieses Ergebnis allerdings nicht reproduziert werden [$t(36) = -1,474$ ($p = .149$); $d = 0.48$]. Der Vergleich der Karnofsky-Index Mittelwertdifferenzen von Interventionsbeginn (t_0) zu Interventionsende (t_3) weist mit $t(76) = -2,642$ ($p = .010$) einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aus ($d = 0.6$). Varianzanalytisch zeigen sich beim Einschluss der Interventionsmesszeitpunkte (t_0 bis t_3) Haupteffekte für beide Faktoren [Zeit: $F(3) = 5,661$ ($p = .001$); Gruppe: $F(1) = 6,161$ ($p = .015$)] und ein signifikanter Interaktionseffekt [$F(3) = 3,808$ ($p = .011$)]. Mit Einbeziehung des Katamnesezeitpunktes verschwindet der Gruppen- und Interaktionseffekt wieder. Der BMI zeigt zu keinem der Messzeitpunkte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, verfehlt aber zu t_4 mit $t(78) = -1,694$ ($p = .099$) nicht allzu weit das angestrebte Signifikanzniveau ($d = 0.38$). Varianzanalytisch zeigt sich nur ein Haupteffekt für die Zeit.

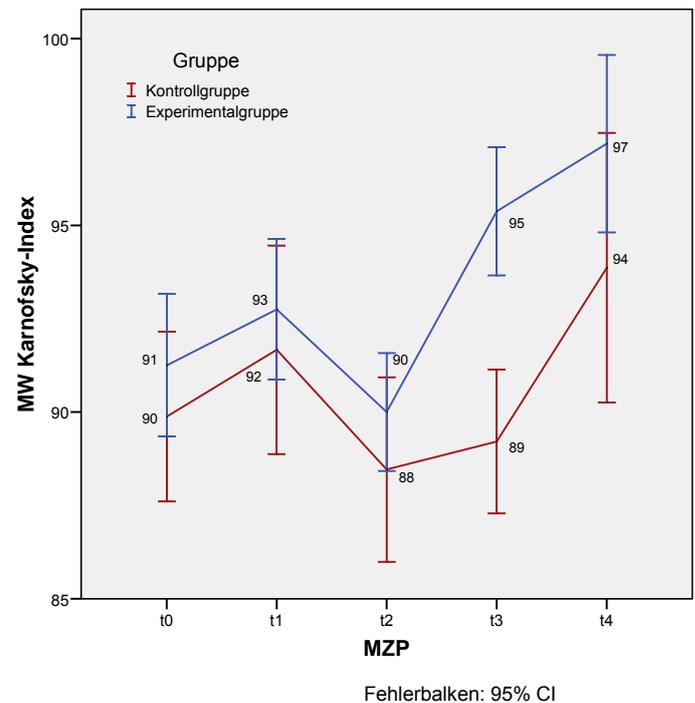
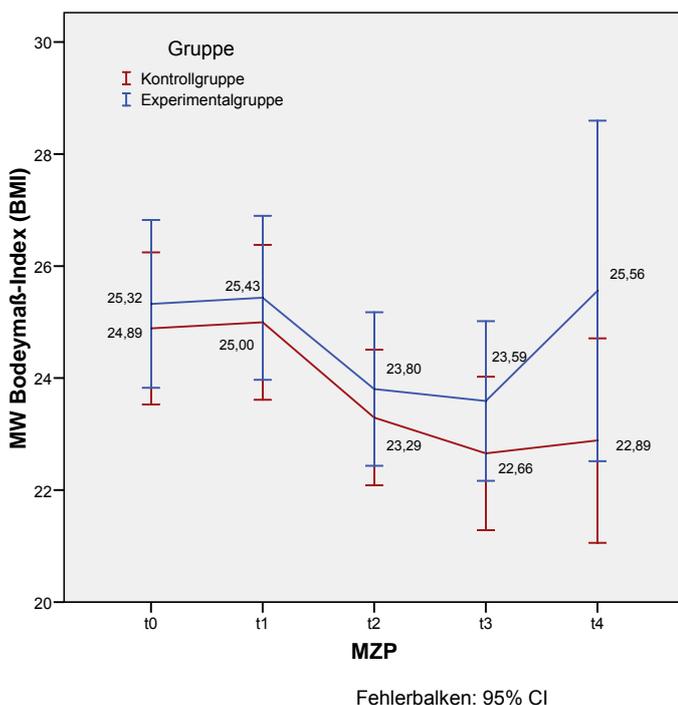


Abb. 91 Entwicklung des Bodymaß-Indexes im Studienverlauf

Abb. 92 Entwicklung des Karnofsky-Indexes im Studienverlauf

Hypothesenprüfung (Körperliche Konstitution im Studienverlauf):

H-4.7

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

Nichtsdestotrotz suggerieren die erhobenen Daten einen leichten Vorteil für die Experimentalgruppe.

7.5.4 Phasenspezifische Interventionseffektivität

Hypothesenbezug:

H-5.1 (siehe S. 159)

Aufgrund der verschiedenen Interventionssettings (ambulant vs. stationär) sowie der unterschiedlichen Applikation des Trainings (eigenständiges/telefonisch betreutes vs. teilweise angeleitetes/“face-to-face“ Training), stellt sich die Frage nach der phasenspezifischen Effektivität der Intervention.

Diesbezüglich wurde für alle in den Kapiteln 7.5.1 bis 7.5.3 dargestellten Parameter, die phasenspezifischen Interventionseffektstärken unter Berücksichtigung der von gruppenspezifischen Eingangs- bzw. Vortestunterschieden berechnet (siehe **Tab. 36**, unten und nächste Seite). Dabei ist zu beachten, dass je nach Parameter positive oder negative Effektstärken im Hinblick auf einen positiven Therapieeffekt wünschenswert sind. Zur besseren Orientierung findet sich daher hinter jedem Skalen- oder Parameternamen ein Plus- oder Minuszeichen für die gewünschte Ausprägung des Wertes. Fettgedruckte Effektstärken markieren den größten Interventionseffekt innerhalb der Trainingsphase für den dargestellten Parameter. Eine Ausnahme stellt diesbezüglich der Bereich Koordination dar. Hier wurden bis auf die zweite Kommastelle gleich große Effekte zwischen der ersten und der zweiten Phase gefunden, so dass beide Phasen in die Auswertung mit einfließen.

Die Skalen „Rollenfunktion (RF)“ des EORTC-QLQ-C30 und „Mental Fatigue (MF)“ des MFI, als auch die beiden Skalen („Angst“ und „Depressivität“) der HADS wurden nicht mit in die Beurteilung der phasenspezifischen Interventionsaktivität eingeschlossen, da Sie keine Beeinflussung (im Sinne eines positiven Therapieeffektes) durch die Intervention zeigten.

Eine phasenspezifische Auszählung der größten Effekte ergibt für die ambulante Phase vor Transplantation einen Wert von 2 (1,5). Für die stationäre Phase kann ein Wert von 13 (12,5) summiert werden. In der ambulanten Phase nach Transplantation lassen sich 7x größte Effektstärken zählen.

Inferenzstatistisch zeigt sich bei Berücksichtigung der gefundenen Effektstärken (nach Umkodierung hinsichtlich positiver und negativer Entwicklung aus therapeutischer Sicht) ein signifikanter unspezifischer Unterschied zwischen den einzelnen Studienphasen [$F(2)=6,114$ ($p=.004$)]. Das signifikante Ergebnis bleibt bei entsprechender Kontrastierung (Phase „während HSCT“ gegen „vor“ und „nach HSCT“ [kombiniert]) erhalten [$t(54)=-2,899$ ($p=.005$)]. Um eine Verzerrung des Effekts hinsichtlich der Therapiephase während HSCT zu vermeiden, floss in die varianzanalytische Betrachtung nur der Kraftindex gesamt (KI) in die Analyse mit ein und nicht die einzelnen Parameter „KI Arme“ und „KI Beine“.

Tab. 36 Übersicht zur phasenspezifischen Interventionseffektivität unter Berücksichtigung von gruppenspezifischen Eingangs-/Vortestunterschieden

	korrigierte Effektstärke (Cohens d)		
	Vor ($t_0 \rightarrow t_1$)	Während ($t_1 \rightarrow t_2$)	Nach ($t_2 \rightarrow t_3$)
EORTC			
QoL (+)	-0,19	0,27	-0,11
PF (+)	-0,21	0,45	0,07

	korrigierte Effektstärke (Cohens d)		
	Vor (t ₀ → t ₁)	Während (t ₁ → t ₂)	Nach (t ₂ → t ₃)
EF (+)	0,12	0,05	0,26
Fatigue (-)	-0,04	-0,14	-0,16
INSOM (-)	-0,03	0,03	-0,13
CON (-)	-0,05	-0,34	0,11
PAIN (-)	0,40	-0,44	-0,25
MFI			
GF (-)	-0,13	-0,46	-0,09
PF_MFI (-)	-0,12	-0,46	-0,17
POMS			
Müdigkeit (-)	-0,15	-0,41	-0,11
Niedergeschlagen. (-)	-0,03	0,12	-0,31
Stressthermometer			
Distress (-)	0,03	-0,42	0,11
Emotionale Probl. (-)	-0,19	-0,13	-0,04
körperliche Probl. (-)	-0,01	-0,17	-0,10
körperliche Leistungsfähigkeit			
Strecke (+)	0,12	0,20	0,25
Kraftindex (KI) (+)	0,10	0,21	0,00
KI Arme (+)	0,07	0,15	0,01
KI Beine (+)	0,11	0,25	0,00
Koordination (+)	0,12	0,12	-0,05
körperliche Konstitution			
Karnofsky (+)	-0,09	0,12	0,87
BMI (+)	0,00	0,03	0,09

(+) positive Effektstärken bedeuten eine Entwicklung im Sinne eines Therapievorteils
 (-) negative Effektstärken bedeuten eine Entwicklung im Sinne eines Therapievorteils

Hypothesenprüfung (Phasenspezifische Interventionseffektivität):

H-5.1

Die Alternativhypothese kann angenommen und die Nullhypothese verworfen werden.

7.5.5 Körperliches Aktivitätsniveau im Alltag

Hypothesenbezug:

H-6.1 (siehe S. 159)

In **Tab. 37** wird die durchschnittliche Schrittzahl der Patienten in den ambulanten Phasen vor und nach Transplantation gruppiert nach Studiengruppen wiedergegeben. Dabei ist zu beachten, dass in der Studienphase vor Tx Daten für insgesamt 90 Probanden, und für die ambulante Phase nach Transplantation nur 54 Datensätze vorliegen. Verbundene Datensätze liegen für 50 Fälle vor. Diese sind in **Tab. 38** dargestellt. Fehlende Daten wurden dabei primär durch falsche Handhabung seitens der Patienten und durch Fehlfunktionen des Schrittzählers verursacht.

Bezüglich der einzelnen Phasen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen KAT- und Kontrollgruppe. Betrachtet man jedoch die Entwicklung der beiden Gruppen, so ist auffällig, dass die KAT- im Vergleich zur Kontrollgruppe eine stärkere Reduktion in der gemessenen Schrittzahl aufweist. Lag die Kontrollgruppe vor Tx im Mittel ca. 230 Schritte oberhalb der KAT, so weißt die Differenz in der Phase nach Transplantation schon einen Unterschied von ca. 600 Schritten auf (verbundene Stichproben). Die Entwicklung ist jedoch nicht signifikant [T-Test für Differenzen: $t(48) = -0,445$ ($p = .659$); $d = 0.13$]. Das allgemeine Aktivitätsniveau ist nach Tx geringer als vor der Transplantation. Dies zeigt die gruppenunspezifische Entwicklung beider Gruppen [$F(1) = 15,772$ ($p = .000$)]. Auch innerhalb der Gruppen sind die Veränderungen signifikant [EG: $t(25) = 3,051$ ($p = .005$); KG $t(23) = 2,576$ ($p = .017$)].

Zwei voneinander unabhängige Clusterungen der Patienten unter den Aspekten „Verschlechterung der Schrittzahl um mehr als 500 Schritte im Vergleich zur Phase vor Tx“ und „mehr als 50% weniger Schritte im Vergleich zur Phase vor Tx“ bringen keine neuen Resultate, auch wenn unter dem ersten Clusteraspekt ein leichter Vorteil zu Gunsten der Experimentalgruppe erkennbar ist (siehe **Abb. 93**, nächste Seite).

Tab. 37 Schrittzahl vor und nach Tx

	Ambulant vor Tx (n= 90)			Ambulant nach Tx (n= 54)		
	MW	SD	p*	MW	SD	p*
KG	4759	2412	.634	3783	1895	.622
KAT	5013	2639		3557	1436	

* T-Test für unabhängige Stichproben.

Tab. 38 Schrittzahl vor und nach Tx (verbundene Stichproben; n= 50)

	Ambulant vor Tx			Ambulant nach Tx		
	MW	SD	p*	MW	SD	p*
KG	5363	2615	.764	3934	1894	.195
KAT	5131	2813		3342	1247	

* T-Test für unabhängige Stichproben.

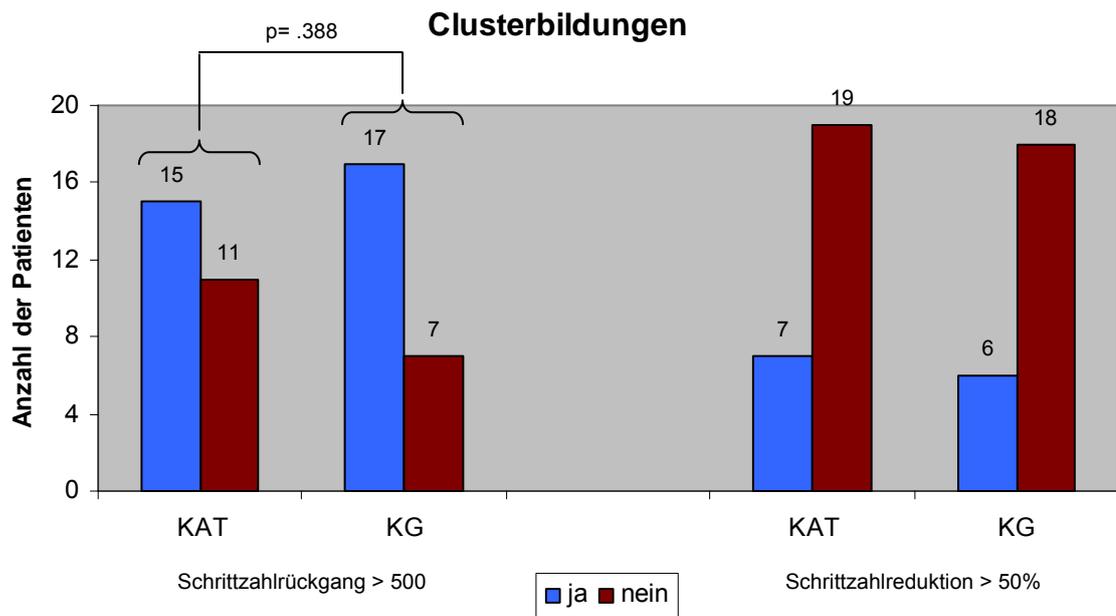


Abb. 93 Clusterbildungen für die Kategorien „Schrittzahlrückgang > 500 Schritte im Vergleich zur Phase vor Tx“ und „> 50% Reduktion der Schrittzahl im Vergleich vor Tx“

Hypothesenprüfung (Steigerung des körperlichen Aktivitätsniveaus im Alltag):

H-6.1

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden.

7.6 Modellannahmen

7.6.1 Körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue

Hypothesenbezug:

H-7.1 (siehe S. 160)

Gegenstand der Hypothese H-7.1 ist die Untersuchung des Einflusses der körperlichen Leistungsfähigkeit auf Fatigue. Diesbezüglich wurden die Faktoren „Distanz 6MWT“ (6MWD) für die Ausdauerleistungsfähigkeit und „Kraftindex - gesamt“ (KI) für die Kraftleistungsfähigkeit regressionsanalytisch bzgl. ihrer Vorhersagekraft gegenüber „General Fatigue“ (GF) untersucht. Die Berechnungen wurden dabei für jeden Messzeitpunkt vorgenommen, um etwaige Entwicklungen im Rahmen des Studienverlaufes aufzeigen zu können. In **Tab. 39** sind zunächst die Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfungen des gemeinsamen Modells (Ausdauer- und Kraftleistungsfähigkeit) zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten abgetragen.

Tab. 39 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UVs= 6MWD, KI)

	R ²	Korr. R ²	df	F	p
Modell (t ₀)	,141	,110	2	4,595	.014
Modell (t ₁)	,131	,107	2	5,295	.007
Modell (t ₂)	,136	,111	2	5,453	.006
Modell (t ₃)	,243	,222	2	11,688	.000

Dabei wird erkennbar, dass die körperlichen Leistungsparameter zu den Messzeitpunkten t₀ bis t₂ nur ca. 11% der Varianz (korrigiertes R²) der Fatigue erklären. Zum Zeitpunkt t₃ verdoppelt sich die Varianzaufklärung auf ca. 22%. Wichtig ist dabei die Betrachtung der individuellen Koeffizienten in **Tab. 40**.

Tab. 40 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (6MWD, KI) nach Messzeitpunkten

	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
Modell (t ₀)	6MWD	-,012	,007	-1,752	.085
	KI	-,018	,013	-1,390	.170
Modell (t ₁)	6MWD	-,015	,006	-2,440	.017
	KI	-,006	,010	-,557	.579
Modell (t ₂)	6MWD	-,015	,006	-2,476	.016
	KI	-,003	,012	-,241	.810
Modell (t ₃)	6MWD	-,019	,006	-3,206	.002
	KI	-,010	,012	-,869	.388

Hier zeigt sich, dass mit Ausnahme des ersten Messzeitpunktes (t_0), ausschließlich die Ausdauerleistungsfähigkeit im Modell signifikante Vorhersagekraft für die Fatiguesymptomatik besitzt.

Anders sieht dieses Bild jedoch bei einzelner regressionsanalytischer Betrachtung der Kraft- und Ausdauerleistungsfähigkeit aus. In diesem Fall zeigen beide Parameter ein signifikantes Vorhersagepotential für die Fatiguesymptomatik (siehe **Tab. 41**). Wie sich in dem gemeinsamen Modell bereits andeutete, ist auch hier der bedeutendere Faktor die Ausdauerleistungsfähigkeit (6MWD).

Tab. 41 Bestimmtheitsmaße und Kennwerte der Koeffizienten der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UV_[einzel]= 6MWD, KI)

MZP	Modell/ UV	R ²	Korr. R ²	df	F	B	Standard- fehler	T	p
t ₀	6MWD	,129	,117	1	11,357	-,016	,005	-3,370	.001
	KI	,091	,079	1	7,672	-,024	,009	-2,770	.007
t ₁	6MWD	,106	,094	1	9,115	-,015	,005	-3,019	.003
	KI	,052	,040	1	4,210	-,018	,009	-2,052	.044
t ₂	6MWD	,144	,133	1	12,828	-,016	,004	-3,582	.001
	KI	,065	,052	1	5,261	-,021	,009	-2,294	.025
t ₃	6MWD	,227	,217	1	22,053	-,022	,005	-4,696	.000
	KI	,129	,117	1	11,117	-,033	,010	-3,334	.001

Hypothesenprüfung (Einfluss körperliche Leistungsfähigkeit auf Fatigue):

H-7.1

Die Alternativhypothese kann angenommen und die Nullhypothese verworfen werden.

Einschränkung: Im gemeinsamen Modell zeigt sich nur die Ausdauerleistungsfähigkeit signifikant bedeutend für die Vorhersage von Fatigue.

7.6.2 Weitere Einflussfaktoren für Fatigue

Hypothesenbezug:

H-7.2 (siehe S. 160)

Neben der körperlichen Leistungsfähigkeit werden in der Literatur (siehe Kapitel 5.1, ab S. 156) weitere Faktoren mit potentielltem Einfluss auf die Fatiguesymptomatik angeführt. Von diesen wurden fünf (Stressempfinden [Distress], Schlafprobleme [INSOM], körperliche Funktionsfähigkeit [PF], Depressivität [Niederg], Anämiestatus/Hämoglobinwert [Hb]) auch im Rahmen der vorliegenden Studie erhoben.

Zur regressionsanalytischen Betrachtung der Vorhersagekraft der einzelnen Variablen (in Hinblick auf Fatigue), wurden die Faktoren, wie im vorherigen Kapitel, allesamt gleichzeitig in das Modell eingeschlossen. Die Modell- und Koeffizientenparameter werden diesbezüglich in unten befindlichen Tabellen (**Tab. 42 & Tab. 43**) dargestellt.

Tab. 42 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UVs= Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb)

	Signifikante UVs	R ²	Korr. R ²	df	F	p
Modell (t ₀)	PF, Distress	,621	,586	5	17,718	.000
Modell (t ₁)	PF, INSOM, Hb	,555	,523	5	16,993	.000
Modell (t ₂)	PF, Distress	,597	,568	5	20,185	.000
Modell (t ₃)	PF, Distress	,728	,710	5	39,163	.000

Tab. 43 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb) nach Messzeitpunkten

	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
Modell (t ₀)	PF	-,126	,024	-5,251	.000
	INSOM	,007	,013	,508	.614
	Niederg	,004	,031	,119	.906
	Distress	,433	,180	2,402	.020
	Hb	-,018	,215	-,083	.934
Modell (t ₁)	PF	-,085	,021	-4,037	.000
	INSOM	,031	,013	2,334	.023
	Niederg	,032	,029	1,089	.280
	Distress	,261	,171	1,524	.132
	Hb	-,409	,193	-2,116	.038
Modell (t ₂)	PF	-,094	,016	-5,775	.000
	INSOM	,019	,011	1,820	.073
	Niederg	-,033	,036	-,927	.357
	Distress	,481	,156	3,075	.003
	Hb	-,101	,271	-,373	.710

	Koeffizient	B	Standard- fehler	T	p
Modell (t ₃)	PF	-,107	,017	-6,454	.000
	INSOM	,007	,010	,657	.513
	Niederg	,044	,022	1,958	.054
	Distress	,512	,152	3,365	.001
	Hb	-,026	,181	-,145	.885

Alle Modelle haben jeweils ein Varianzaufklärungspotential von über 50% (korr. R²) und erreichen im F-Test hochsignifikante Resultate. Auffällig ist, dass die Koeffizienten „körperliche Funktionsfähigkeit“ [PF] und „Stressempfinden“ [Distress] zu nahezu allen Messzeitpunkten in das Erklärungsmodell integriert sind und nur in einem Modell (t₁) zwei andere Variablen (Hb und INSOM) statt des „Stressempfindens“ [Distress] signifikant zur Varianzaufklärung beitragen. Schließt man die dargestellten Variablen für das Modell (t₁) jedoch schrittweise ein, trägt auch der Distress signifikant zur Varianzaufklärung bei. Selbiges gilt für den knapp nicht signifikanten Koeffizienten „Depressivität“ [Niederg] im Modell (t₃), der bei schrittweisem Einschluss der Variablen signifikant zur Aufklärung beiträgt (Erläuternder Hinweis zum Verfahren des schrittweisen Einschlusses: Als Grenze für den Einschluss bzw. Ausschluss wurde ein p-Wert von < .05 bzw. > .10 für den entsprechenden F-Test definiert).

Betrachtet man alle berichteten Modelle im Vergleich, stellt das Erklärungsmodell zum Messzeitpunkt t₃ mit 71% Varianzaufklärung das effektivste dar.

Wird jeder der potentiellen Einflussparameter bezüglich seiner Vorhersagekraft für Fatigue regressionsanalytisch einzeln geprüft, zeigen sich (mit Ausnahme des Hämoglobinwertes zum Messzeitpunkt t₂) durchweg signifikante Resultate (siehe **Tab. 44**). Die Parameter körperliche Funktionsfähigkeit [PF] und Stressempfinden [Distress] sind, wie bereits im Gesamtmodell gezeigt, dabei am bedeutendsten.

Tab. 44 Bestimmtheitsmaße und Kennwerte der Koeffizienten der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UV_[einzel]= PF, INSOM, Niederg, Distress, Hb)

MZP	Modell/ UV	R ²	Korr. R ²	Df	F	B	Standard- fehler	T	p
t ₀	PF	,559	,553	1	97,524	-,164	,017	-9,875	.000
	INSOM	,150	,139	1	13,639	,050	,014	3,693	.000
	Niederg	,173	,162	1	16,103	,124	,031	4,013	.000
	Distress	,279	,270	1	29,864	,916	,168	5,465	.000
	Hb	,076	,060	1	4,676	-,636	,294	-2,162	.035
t ₁	PF	,395	,388	1	50,372	-,133	,019	-7,079	.000
	INSOM	,236	,227	1	23,848	,069	,014	4,883	.000
	Niederg	,180	,169	1	16,869	,125	,031	4,107	.000
	Distress	,246	,236	1	25,056	,870	,174	5,006	.000
	Hb	,208	,197	1	18,690	-,974	,225	-4,323	.000

MZP	Modell/ UV	R ²	Korr. R ²	Df	F	B	Standard- fehler	T	p
t ₂	PF	,514	,508	1	80,487	-,124	,014	-8,971	.000
	INSOM	,179	,168	1	16,593	,050	,012	4,073	.000
	Niederg	,122	,110	1	10,389	,120	,037	3,223	.002
	Distress	,330	,321	1	37,377	,930	,152	6,114	.000
	Hb	,024	,010	1	1,737	-,510	,387	-1,318	.192
t ₃	PF	,613	,607	1	118,550	-,160	,015	-10,888	.000
	INSOM	,205	,194	1	19,283	,062	,014	4,391	.000
	Niederg	,300	,291	1	31,737	,170	,030	5,634	.000
	Distress	,483	,476	1	70,153	1,244	,149	8,376	.000
	Hb	,149	,138	1	13,133	-1,004	,277	-3,624	.001

Hypothesenprüfung (Einfluss weiterer Faktoren auf Fatigue):

H-7.2

Die Alternativhypothese kann angenommen und die Nullhypothese verworfen werden.

Einschränkung 1: Dies gilt nicht für den Hämoglobinwert zum Messzeitpunkt t₂.

Einschränkung 2: Betrachtet man alle potentiell erklärenden Faktoren in einem Gesamtmodell gemeinsam, so weist jedes Modell einen signifikanten F-Wert auf. Dabei ist jedoch zu beachten, dass nur der Koeffizient „körperliche Funktionsfähigkeit“ [PF] in allen Modellen zur signifikanten Varianzaufklärung beiträgt. Daneben spielt das „Stressempfinden“ [Distress] in drei von vier Modellen eine signifikant wichtige Rolle. Alle anderen Koeffizienten können jedoch nur maximal einmal signifikantes Erklärungspotential im Rahmen der Modelle entfalten.

7.6.3 Indirekter Einfluss körperlicher Leistungsfähigkeit auf Fatigue

Hypothesenbezug:

H-7.3 (siehe S. 160)

In den Kapiteln 7.6.1 und 7.6.2 wurde das direkte Erklärungspotential der körperlichen Leistungsfähigkeit, als auch der Einfluss anderer diskutierter Variablen auf den Ausprägungsgrad von Fatigue analysiert. An dieser Stelle soll nun zunächst die Kombination aus beiden Modellen in einem Gesamtmodell geprüft werden und anschließend, gemäß Hypothese H-7.3, ein möglicherweise indirekter Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit über Mediatorvariablen (Variablen aus Kapitel 7.6.2) anhand von Pfadanalysen berechnet werden.

Die **Tab. 45 & Tab. 46** stellen zunächst die regressionsanalytischen Kennzahlen des Gesamtmodells in gewohnter Form dar.

Tab. 45 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UVs= Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb, 6MWD, KI)

	Signifikante UVs	R ²	Korr. R ²	df	F	p
Modell (t ₀)	PF, Distress	,636	,586	7	12,718	.000
Modell (t ₁)	PF, INSOM, Hb	,547	,498	7	11,215	.000
Modell (t ₂)	PF, Distress	,595	,551	7	13,435	.000
Modell (t ₃)	PF, Distress, Niederg	,736	,708	7	27,025	.000

Tab. 46 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb, 6MWD, KI) nach Messzeitpunkten

	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
Modell (t ₀)	6MWD	-5,33E-005	,005	-,011	.991
	KI	,006	,009	,662	.511
	PF	-,143	,028	-5,161	.000
	INSOM	,008	,013	,575	.568
	Niederg	-,003	,032	-,081	.936
	Distress	,485	,183	2,649	.011
	Hb	,058	,221	,261	.795
Modell (t ₁)	6MWD	-,004	,005	-,706	.482
	KI	-,001	,008	-,154	.878
	PF	-,074	,024	-3,025	.004
	INSOM	,031	,014	2,260	.027
	Niederg	,030	,030	,989	.326
	Distress	,278	,181	1,535	.130
	Hb	-,420	,200	-2,094	.040

	Koeffizient	B	Standard- fehler	T	p
Modell (t ₂)	6MWD	,000	,005	,098	.922
	KI	,004	,009	,481	.632
	PF	-,100	,019	-5,280	.000
	INSOM	,020	,011	1,778	.080
	Niederg	-,026	,038	-,680	.499
	Distress	,440	,171	2,576	.012
	Hb	-,115	,295	-,390	.698
Modell (t ₃)	6MWD	,006	,004	1,329	.188
	KI	,008	,008	1,000	.321
	PF	-,136	,021	-6,407	.000
	INSOM	,008	,011	,774	.442
	Niederg	,051	,024	2,155	.035
	Distress	,471	,156	3,018	.004
	Hb	-,032	,183	-,175	.862

Die Bestimmtheitsmaße (korr. R²) der Gesamtmodelle zur Erklärung des Anteils an der Gesamtvarianz liegen bei knapp 50% oder darüber. Im Vergleich zu den Modellen in Kapitel 7.6.2 schneiden die vorliegenden messzeitpunktspezifischen Gesamtmodelle sowohl in der Varianzaufklärung als auch im F-Test tendenziell schlechter ab.

Bei der Betrachtung der einzelnen Koeffizienten ist auffällig, dass, mit Ausnahme des hinzukommenden signifikanten Parameters „Depressivität“ [Niederg] im Modell (t₃), keine Unterschiede hinsichtlich der Modelle in Kapitel 7.6.2 bestehen. Die körperlichen Leistungsparameter spielen im Gesamtmodell keine Rolle bei der Aufklärung der Gesamtvarianz, obwohl im Modell (t₃) sich eine gewisse Bedeutung für beide Parameter andeutet. Eine Veränderung des Analyseverfahrens in schrittweisen Einschluss ändert nichts an diesem Resultat.

Wie zuvor beschrieben, kann das Gesamtmodell (inkl. körperlicher Leistungsparameter) die Vorhersage von Fatigue gegenüber dem Modell aus Kapitel 7.6.2 (ohne körperliche Leistungsparameter) nicht verbessern. Jedoch zeigen die Analysen in Kapitel 7.6.1, dass auch die körperlichen Leistungsparameter Erklärungskraft für die Fatiguesymptomatik besitzen. Aus diesem Grund und wegen der grundsätzlichen Annahme von einem indirekten (über Mediatoren) als auch direkten Einfluss der körperlichen Fitness, wurde zunächst ein pfadanalytisches Gesamtmodell aufgestellt (siehe **Abb. 50**, S. 158) und berechnet.

Die Abbildungen (**Abb. 94** bis **Abb. 97**) auf den folgenden zwei Seiten zeigen diesbezüglich die Resultate für die einzelnen messzeitpunktspezifischen Modelle.

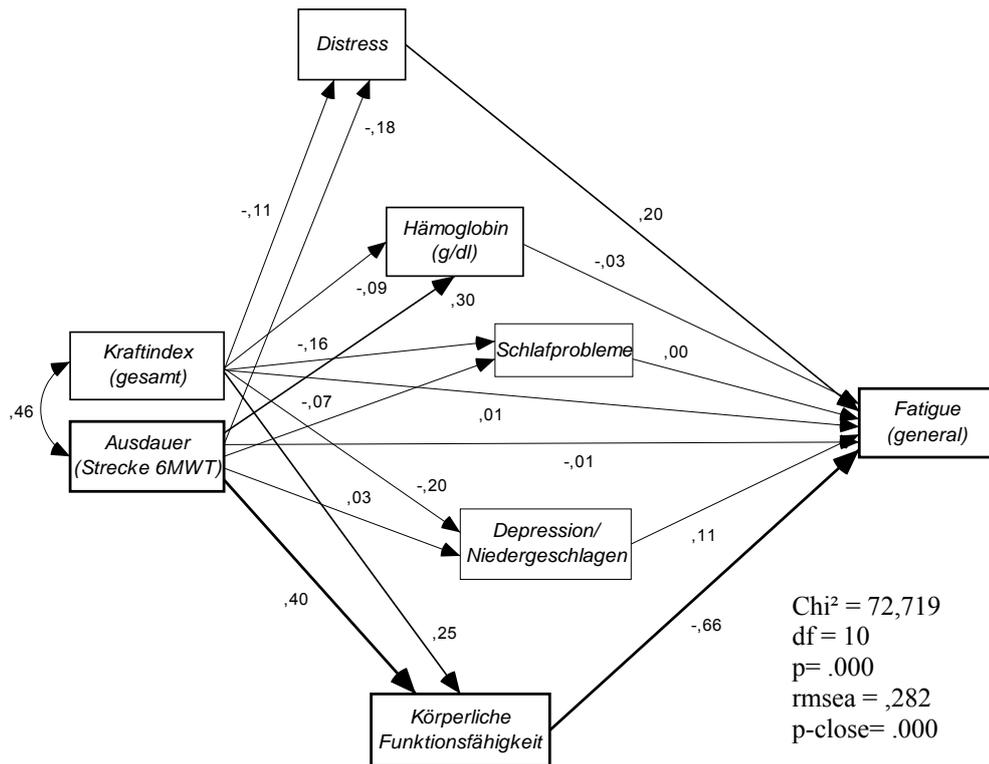


Abb. 94 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t_0

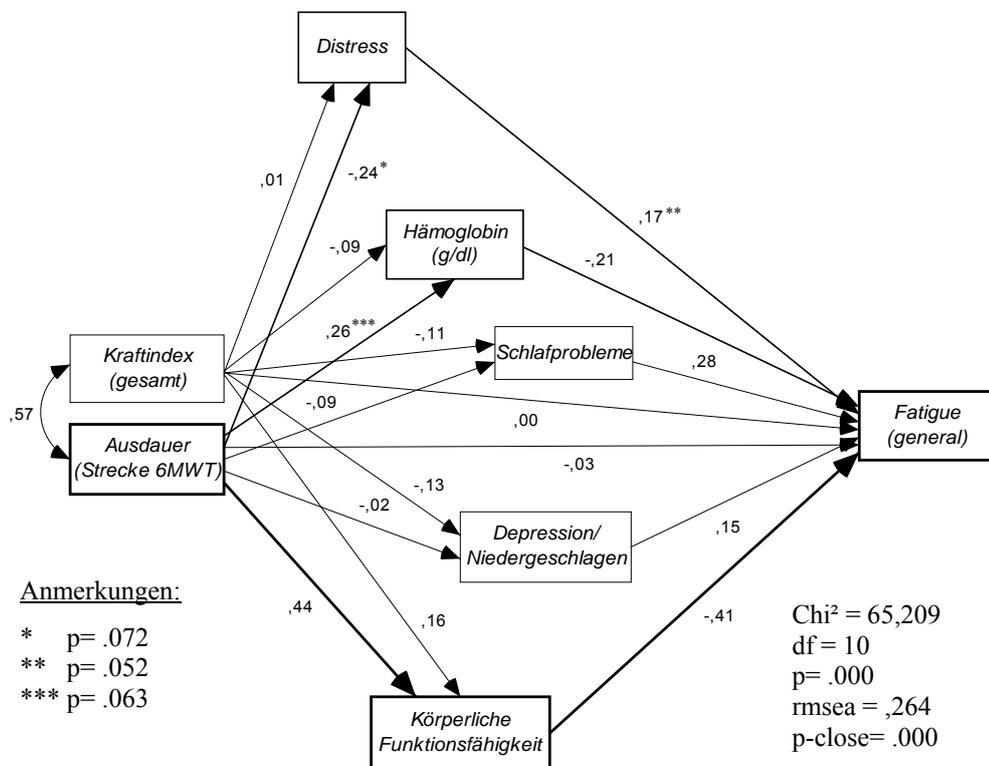


Abb. 95 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t_1

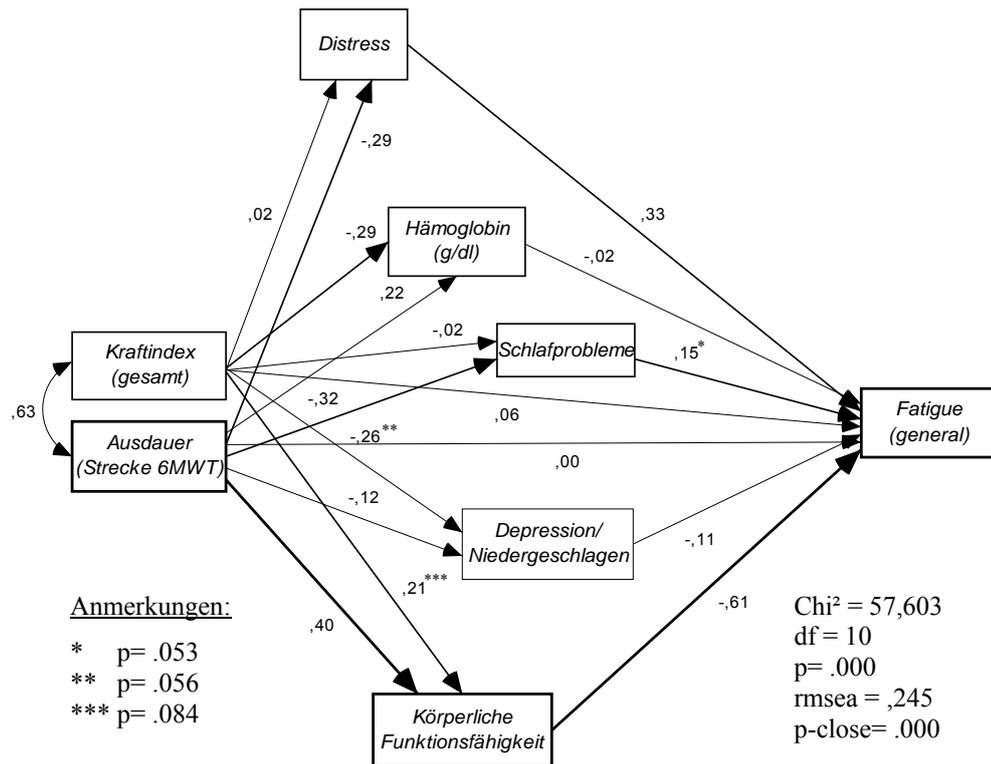


Abb. 96 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t₂

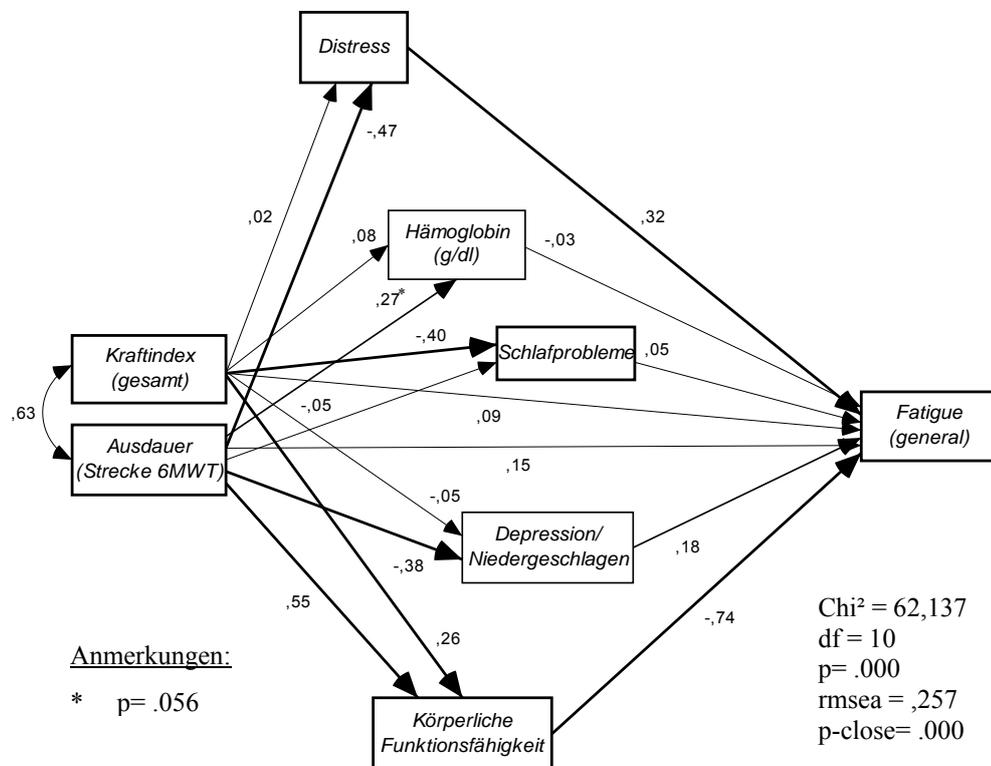


Abb. 97 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t₃

Hinweis zur Darstellung der **Abb. 94** bis **Abb. 97**:

In den oben abgebildeten Modellen sind die hochsignifikanten ($p \leq .01$) Regressionspfade am stärksten und die nicht signifikanten ($p \geq .05$) am wenigsten akzentuiert. Regressionspfade mit signifikanten Ergebnissen sind leicht hervorgehoben ($p \leq .05$). Verfehlt ein Pfad nur knapp das Signifikanzniveau, so wurde er markiert (*) und in der Anmerkung mit p-Werten beziffert.

Bei Betrachtung der berechneten Fit-Indizes ist zunächst eindeutig erkennbar, dass das aufgestellte Modell zu keinem der vier Messzeitpunkte passend ist ($p < .05$; $rmsea > .08$; $p\text{-close} < .05$). Zwar nimmt die Passung des Modells mit zunehmender Studienzeit zu, allerdings sind auch die Modelle t_2 und t_3 noch weit von statistisch relevanten Fit-Indizes entfernt. Durch eine Reduktion der Modelle um nicht signifikante Pfade und irrelevante (Mediator-) Variablen, lassen sich zwar deutliche Verbesserungen der Fit-Indizes erzielen, jedoch erreichen auch diese nicht das geforderte Signifikanzniveau.

Auch wenn damit das Modell vom direkten und indirekten Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit auf die Fatiguesymptomatik im Gesamten abgelehnt werden muss, lassen sich aus den vorhandenen Berechnungen einige Eindrücke (statistisch nicht gesichert) beschreiben. So ist bei Betrachtung der Modelle folgendes auffällig:

1. In keinem Modell existiert ein signifikanter Regressionspfad, der einen direkten Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit auf Fatigue nahelegen würde (zu t_3 kommt die Ausdauerleistungsfähigkeit dem jedoch nahe).
2. Der wichtigste Beeinflussungspfad verläuft vermutlich über die Mediatorvariable „körperliche Funktionsfähigkeit“.
3. Ein weiterer bedeutender Pfad verläuft dem Anschein nach über das subjektive Stress-/Belastungsempfinden der Patienten. Hämoglobinwert, Schlafprobleme und Depressivität/Niedergeschlagenheit spielen eine weniger dominante Rolle.
4. Bezüglich der körperlichen Fitness scheint die Ausdauerleistungsfähigkeit prognostisch bedeutender als die Kraftleistungsfähigkeit zu sein.

Basierend auf diesen Beobachtungen wurden alle im Modell eingeschlossenen Mediatorvariablen nach einem von Baron & Kenny (1986) vorgeschlagenem Verfahren einzeln überprüft, um oben genannte Beobachtungen statistisch absichern zu können. Dabei wird seitens der Autoren von einer Mediation ausgegangen, wenn folgende drei Bedingungen zutreffen sind (Bezug nehmend auf **Abb. 98**, siehe unten):

1. Signifikante Vorhersagekraft der UV auf den Mediator (a)
2. Signifikante Vorhersagekraft des Mediators auf die AV (b)
3. Direkte Vorhersagekraft zwischen UV und AV ist bei Kontrolle des Mediators verschwunden oder reduziert (c)

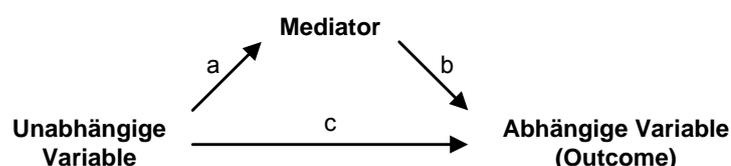


Abb. 98 Bezug zwischen UV, Mediator und AV (nach Baron et al., 1986; S. 1176)

In der dargestellten Abbildung (siehe oben) entspricht die unabhängige Variable der 6MWD bzw. dem KI und die abhängige Variable der Fatigue (General Fatigue [GF] - MFI). Die Mediatoren sind gemäß des auf Seite 158 gezeigten Modells die körperliche Funktionsfähigkeit [PF], Stressempfinden [Distress], Schlafprobleme [INSOM], Depressivität [Niederg] und Anämiestatus/Hämoglobinwert [Hb].

Durch die beiden vorangehenden Kapitel wurde die Bedingung zu Punkt 2 (siehe **Tab. 44**, S. 225), als auch die implizite erste Teilbedingung zu Punkt 3 (UV sagt signifikant die AV voraus; siehe **Tab. 41**, S. 223) überprüft. Somit muss an dieser Stelle noch Bedingung 1, als auch abschließend die zweite Teilvoraussetzung zu Bedingung 3 überprüft werden.

Zur besseren Übersicht werden die Daten im Folgenden getrennt nach Bedingungen präsentiert. Zunächst gibt **Tab. 47** die regressionsanalytischen Berechnungen zur ersten Bedingung nach Baron & Kenny (1986) wieder. Sollten die Ergebnisse ohne signifikantes Ergebnis geblieben sein, werden sie in der Tabelle nicht aufgeführt.

Tab. 47 Signifikante Regressionsanalysergebnisse zur Vorhersage der Mediatorvariablen durch die AVs 6MWD bzw. KI (messzeitpunktspezifisch)

MZP	UV → Mediator	R ²	Korr. R ²	Df	F	B	Standardfehler	T	p
t ₀	6MWD → PF	,239	,229	1	24,139	,099	,020	4,913	.000
	KI → PF	,162	,151	1	14,907	,147	,038	3,861	.000
t ₁	6MWD → PF	,275	,265	1	29,178	,113	,021	5,402	.000
	KI → PF	,155	,144	1	14,136	,145	,038	3,760	.000
t ₂	6MWD → Distress	,062	,050	1	5,090	-,006	,003	-2,256	.027
	6MWD → PF	,282	,273	1	29,909	,127	,023	5,469	.000
	KI → PF	,212	,202	1	20,463	,216	,048	4,524	.000
	6MWD → Distress	,084	,072	1	7,005	-,007	,003	-2,647	.010
	6MWD → INSOM	,103	,091	1	8,733	-,112	,038	-2,955	.004
	6MWD → Niederg	,087	,075	1	7,139	-,035	,013	-2,672	.009
	KI → Niederg	,120	,108	1	10,222	-,081	,025	-3,197	.002
t ₃	6MWD → PF	,488	,481	1	71,462	,156	,018	8,454	.000
	KI → PF	,350	,341	1	40,389	,262	,041	6,355	.000
	6MWD → Distress	,187	,176	1	17,272	-,011	,003	-4,156	.000
	KI → Distress	,062	,049	1	4,924	-,013	,006	-2,219	.030
	6MWD → INSOM	,065	,053	1	5,223	-,085	,037	-2,285	.025
	KI → INSOM	,158	,147	1	14,058	-,263	,070	-3,749	.000
	6MWD → Niederg	,142	,130	1	12,241	-,055	,016	-3,499	.001
KI → Niederg	,066	,053	1	5,196	-,074	,033	-2,279	.026	
	6MWD → Hb	,102	,090	1	8,527	,006	,002	2,920	.005
	KI → Hb	,060	,048	1	4,792	,009	,004	2,189	.032

Bei näherer Betrachtung der Ergebnisse ist auffällig, dass mit zunehmender Studiendauer auch zunehmend mehr Mediatorvariablen durch die UVs vorhergesagt werden können. Zeigt die Regressionsanalyse zu t₀ nur für die körperliche Funktionsfähigkeit signifikante Resultate, so erreichen zum Zeitpunkt t₃ die UVs signifikante Ergebnisse für alle im Mo-

dell befindlichen Mediatoren. Hinsichtlich der UVs trägt die Ausdauerleistungsfähigkeit bei nahezu allen Mediatoren stärker zur Varianzaufklärung bei.

Die **Tab. 48** bis **Tab. 51** zeigen, geordnet nach Messzeitpunkten, die Überprüfung der Bedingung 3 („Direkte Vorhersagekraft zwischen UV und AV ist bei Kontrolle des Mediators verschwunden oder reduziert“) für diejenigen Fälle, in denen die Bedingungen 1 und 2 nach Baron & Kenny (1986) erfüllt sind.

Tab. 48 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t_0

Modell	R ²	Korr. R ²	df	F	p	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
6MWD → GF	,129	,117	1	11,357	.001	-	-0,16	,005	-3,370	.001
mit Mediator PF	,559	,547	2	48,140	.000	PF	-,165	,019	-8,610	.000
						6MWD	,000	,004	,100	.920
KI → GF	,091	,079	1	7,672	.007	-	-,024	,009	-2,770	.007
mit Mediator PF	,559	,547	2	48,129	.000	PF	-,164	,018	-8,981	.000
						KI	5,21E-006	,007	,001	.999

Tab. 49 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t_1

Modell	R ²	Korr. R ²	df	F	p	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
6MWD → GF	,106	,094	1	9,115	.003	-	-,015	,005	-3,019	.003
mit Mediator PF	,395	,380	2	24,862	.000	PF	-,133	,022	-6,035	.000
						6MWD	,000	,005	,057	.955
mit Mediator Distress	,289	,270	2	15,445	.000	Distress	,776	,175	4,425	.000
						6MWD	-,010	,005	-2,156	.034
KI → GF	,052	,040	1	4,210	.044	-	-,018	,009	-2,052	.044
mit Mediator PF	,396	,380	2	24,908	.000	PF	-,135	,020	-6,580	.000
						KI	,002	,008	,244	.808

Tab. 50 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t_2

Modell	R ²	Korr. R ²	Df	F	p	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
6MWD → GF	,144	,133	1	12,828	.001	-	-,016	,004	-3,582	.001
mit Mediator PF	,514	,501	2	39,714	.000	PF	-,124	,016	-7,558	.000
						6MWD	6,33E-005	,004	,016	.987
mit Mediator Distress	,379	,363	2	22,918	.000	Distress	,821	,154	5,328	.000
						6MWD	-,010	,004	-2,449	.017
mit Mediator INSOM	,246	,226	2	12,211	.000	INSOM	,040	,013	3,172	.002
						6MWD	-,011	,004	-2,570	.012
mit Mediator Niederg	,206	,184	2	9,580	.000	Niederg	,089	,037	2,392	.019
						6MWD	-,012	,004	-2,797	.007

Modell	R ²	Korr. R ²	Df	F	p	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
KI → GF	,065	,052	1	5,261	.025	-	-,021	,009	-2,294	0.25
mit Mediator PF	,522	,509	2	40,893	.000	PF	-,131	,016	-8,464	.000
						KI	,008	,007	1,070	.288
mit Mediator Niederg	,143	,120	2	6,191	.003	Niederg	,101	,039	2,568	.012
						KI	-,013	,009	-1,368	.175

Tab. 51 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t₃

Modell	R ²	Korr. R ²	df	F	p	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
6MWD → GF	,227	,217	1	22,053	.000	-	-,022	,005	-4,696	.000
mit Mediator PF	,622	,612	2	60,901	.000	PF	-,180	,020	-8,793	.000
						6MWD	,006	,005	1,369	.175
mit Mediator Distress	,521	,508	2	40,304	.000	Distress	1,077	,160	6,744	.000
						6MWD	-,010	,004	-2,426	.018
mit Mediator INSOM	,344	,326	2	19,415	.000	INSOM	,048	,013	3,632	.001
						6MWD	-,018	,004	-3,969	.000
mit Mediator Niederg	,390	,374	2	23,361	.000	Niederg	,132	,031	4,315	.000
						6MWD	-,015	,004	-3,284	.002
mit Mediator Hb	,288	,269	2	14,971	.000	Hb	-,677	,269	-2,515	.014
						6MWD	-,018	,005	-3,802	.000
KI → GF	,129	,117	1	11,117	.001	-	-,033	,010	-3,334	.001
mit Mediator PF	,629	,619	2	62,745	.000	PF	-,179	,018	-9,987	.000
						KI	,014	,008	1,817	.073
mit Mediator Distress	,520	,508	2	40,158	.000	Distress	1,156	,149	7,771	.000
						KI	-,018	,008	-2,395	.019
mit Mediator INSOM	,243	,222	2	11,866	.000	INSOM	,050	,015	3,334	.001
						KI	-,019	,010	-1,935	.057
mit Mediator Niederg	,356	,338	2	20,173	.000	Niederg	,150	,030	4,994	.000
						KI	-,022	,009	-2,515	.014
mit Mediator Hb	,224	,203	2	10,653	.000	Hb	-,825	,275	-3,001	.004
						KI	-,025	,010	-2,665	.009

Die regressionsanalytischen Berechnungen bzgl. der einzelnen Mediatoren, welche sämtliche Voraussetzungen nach Baron & Kenny (1986) erfüllen, zeigen, dass, wie in den Pfadmodellen bereits vermutet, die „körperliche Funktionsfähigkeit“ [PF] eine bedeutende Mediatorvariable im Bezug zur Fatiguesymptomatik darstellt. Wie von oben genannten Autoren gefordert, verschwindet zu allen MZP die direkte signifikante Beeinflussung der Fatigue durch die Variablen der körperlichen Leistungsfähigkeit wenn der Mediator kontrolliert wird. Für die Variable „Stressempfinden“ [Distress] kann zu den Zeitpunkten t₁ bis t₃ ebenfalls von einer mediierenden Funktion ausgegangen werden, auch wenn weiterhin eine

direkte, jedoch deutlich reduzierte, Beeinflussung der Fatigue durch die Variablen der körperlichen Leistungsfähigkeit gegeben ist. Alle anderen potentiellen Mediatorvariablen zeigen punktuell Mediatorfunktionen, jedoch keine durchgängig konsistenten Befunde.

Hypothesenprüfung (Indirekter Einfluss von körperlicher Leistungsfähigkeit auf Fatigue):

H-7.3

Bezüglich des Gesamtmodells (S. 158) ist die Alternativhypothese zu Gunsten der Nullhypothese abzulehnen, da kein Pfadmodell statistisch bedeutsame Fit-Indizes erreicht.

Anmerkung: In der einzelnen regressionsanalytischen Betrachtung kann jedoch für die Mediatorvariablen „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Stressempfinden“ (bedingt, da nicht zu allen MZP die Voraussetzungen erfüllt werden) die Alternativhypothese angenommen werden.

7.6.4 Fatigue und Lebensqualität

Hypothesenbezug:

H-8.1 (siehe S. 160)

Eine ausgeprägte Fatiguesymptomatik ist eine der langwierigsten und häufigsten Problematiken nach allo-HSCT (siehe Kapitel 2.4.3.1, ab S. 109). Inwieweit und welche Aspekte des multidimensionalen Fatiguekonstruktes Einfluss auf die globale Lebensqualität der Patienten haben, soll in diesem Abschnitt mit Hilfe eines regressionsanalytischen Vorgehens beantwortet werden. Die abhängige Variable der globalen Lebensqualität [QoL] stammt dabei aus dem EORTC-QLQ-C30. Die fünf unabhängigen Variablen bestehen aus den Subskalen „General Fatigue“ [GF], „Physical Fatigue“ [PF_MFI], „Reduced Activation“ [RA], „Reduced Motivation“ [RM] und „Mental Fatigue“ [MF] des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI).

In den **Tab. 52 & Tab. 53** finden sich die regressionsanalytischen Kennzahlen, wie aus den vorherigen Kapiteln bereits bekannt, in gewohnter Form dargestellt.

Tab. 52 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= QoL; UVs= GF, PF_MFI, RA, RM, MF)

	Signifikante UVs	R ²	Korr. R ²	df	F	p
Modell (t ₀)	PF_MFI	,656	,633	5	28,251	.000
Modell (t ₁)	PF_MFI	,602	,575	5	22,406	.000
Modell (t ₂)	-	,406	,366	5	10,113	.000
Modell (t ₃)	GF	,616	,590	5	23,747	.000

Tab. 53 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (GF, MFI_PF, RA, RM, MF) nach Messzeitpunkten

	Koeffizient	B	Standardfehler	T	p
Modell (t ₀)	GF	-,609	,699	-,872	.386
	PF_MFI	-2,039	,711	-2,869	.005
	RA	-,783	,569	-1,377	.173
	RM	-,828	,560	-1,479	.143
	MF	,009	,399	,023	.981
Modell (t ₁)	GF	-1,281	,704	-1,819	.073
	PF_MFI	-1,623	,703	-2,308	.024
	RA	-,833	,671	-1,241	.219
	RM	-,330	,640	-,514	.608
	MF	-,443	,461	-,961	.340
Modell (t ₂)	GF	-1,912	1,038	-1,842	.069
	PF_MFI	,290	1,055	,275	.784
	RA	-,989	,764	-1,294	.200
	RM	-,196	,684	-,286	.776
	MF	-,587	,504	-1,165	.248

	Koeffizient	B	Standard- fehler	T	p
Modell (t ₃)	GF	-1,446	,670	-2,158	.034
	PF_MFI	-1,085	,728	-1,491	.140
	RA	-,832	,648	-1,283	.203
	RM	-,171	,533	-,320	.750
	MF	-,430	,470	-,916	.363

Mit Ausnahme des Modells (t₂) tragen alle anderen Modelle (hochsignifikant) zu einer Varianzaufklärung der Lebensqualität von über 50% bei. Bei Betrachtung der einzelnen Koeffizienten scheinen im Wesentlichen die „Physical Fatigue“ und die „General Fatigue“ gute prädiktive Faktoren zu sein. Dies bestätigen ebenso Analyseergebnisse nach schrittweisem Einschlussverfahren. Nichtsdestotrotz sind aber auch andere Parameter nicht unwesentlich an der Varianzaufklärung, wenn auch nicht signifikant, beteiligt [siehe T-Werte in **Tab. 53**]

Hypothesenprüfung (Einfluss von Fatigue auf globale Lebensqualität):

H-8.1

Die Alternativhypothese muss zu Gunsten der Nullhypothese verworfen werden, da das Modell zum Messzeitpunkt t₂ nur eine Varianzaufklärung von 36,6% besitzt.

8 Diskussion

8.1 Methodendiskussion

Die bis dato vorliegenden Interventionsstudien zum körperlichen Training im Umfeld der hämatopoetischen Stammzelltransplantation weisen in überwiegender Zahl methodische Mängel auf (siehe dazu Kapitel 3.2.1, ab S. 122 oder Wiskemann et al., 2008). Einer der wohl zentralsten Mängel besteht dabei in dem Fehlen einer Kontrollgruppe bzw., bei Vorhandensein einer Kontrollgruppe, in der inadäquaten Gestaltung der Kontrollintervention. So wurden die körperlichen Trainingsinterventionen meist nur gegen die medizinische Standardbehandlung, ohne weitere Betreuung der Kontrollgruppe, getestet. Dies ist jedoch aufgrund des erhöhten Sozialkontaktes durch ein therapeutengeleitetes Training als kritisch zu betrachten, zudem gerade die erhöhte soziale Kontaktrate für allogene und autologe Patienten während der Isolationsphase von enormer Bedeutung sein kann (Frick et al., 2005).

Vor dem Hintergrund dieser methodischen Problematik, wurde die Studie ganz bewusst so gestaltet, dass die Patienten der Experimental- und Kontrollgruppe in gleichem Umfang und Häufigkeit Sozialkontakt mit dem Studienpersonal hatten (siehe Kapitel 4.3.4, S. 155). Ein solcher Studiendesignansatz liegt für die Population der allo-HSCT Patienten bislang nicht vor. Andere, eher körperlich orientierte Kontrollgruppenkonzepte, finden sich in den Untersuchungsansätzen von Baumann et al. (2005) und Hayes et al. (2003a&b; 2004a&b), welche autolog/allogen gemischt bzw. ausschließlich autolog transplantierte Patienten in ihre Studien einschlossen. Diesbezüglich verordneten erstgenannte Autoren ihrer Kontrollgruppe fünf Physiotherapieeinheiten pro Woche, letztgenannte Forschergruppe eine dreimal pro Woche stattfindende Übungseinheit, innerhalb derer Dehnungsübungen praktiziert wurden.

Um auch diesen körperlich/aktivitätsorientierten Ansatz zu einem Teil der eigenen Kontrollintervention zu machen, erhielten die Patienten der nicht-interventionellen Gruppe, neben dem gleichen Umfang und der gleichen Häufigkeit an Sozialkontakt, während der ambulanten Studienphasen zudem Pedometer, sowie detaillierte Informationen darüber, dass körperliche Aktivität im Umfeld der anstehenden Transplantation förderlich ist (siehe Kapitel 4.3.4, S. 155). Vor dem Hintergrund, dass das alleinige Benutzen von Schrittzählern schon zu einer signifikanten Steigerung des alltäglichen Bewegungsumfanges führt (siehe Übersichtsarbeit von Bravata et al., 2007), konnte davon ausgegangen werden, dass auch die Patienten der Kontrollgruppe eine größtmögliche körperliche Aktivität in den ambulanten Studienphasen an den Tag legten. Dass die im Rahmen der eigenen Untersuchung eingesetzte Methode (das Tragen von Pedometern und die aktive Auseinandersetzung mit dem eigenen täglichen Bewegungsumfang durch das regelmäßige Eintragen der Schrittzahl in den täglichen Fragebogen) hinsichtlich einer Aktivitätserhöhung hochwirksam ist, hat eine aktuelle Studie von Clemens et al. (2009) vor kurzem nochmals unterstrichen. Die Autoren konnten zeigen, dass die beschriebene Kombination (Schrittzähler und täglicher Eintrag in ein „Tagebuch“) signifikant effektiver gegenüber dem alleinigen Tragen eines Pedometers (mit und ohne Sichtbarkeit der Schrittzahl) ist. Kombiniert man diese motivationalen Verhaltensänderungserkenntnisse mit den objektiv erhobenen Daten der Pedometrie (siehe Kapitel 7.5.5, ab S. 220), so kann gezeigt werden, dass die gefundenen Interventionseffekte der vorliegenden Studie nicht durch die erhöhte Quantität an körperlicher Aktivität, sondern viel eher durch die trainingspezifische Qualität der zusätzlichen körperlichen Übungseinheiten erzielt wurden (siehe dazu auch Kapitel 8.2 „Ergebnisdiskussion“, ab S. 239).

Damit aus bewegungstherapeutischer Perspektive auch während des stationären Aufenthaltes die gleichen Voraussetzungen zwischen den Versuchsgruppen herrschten, standen den Patienten der Kontrollgruppe materiell (Fahrradergometer und elastische Krafttrainingsbänder im Isolationszimmer) die gleiche Ausstattung wie der Experimentalgruppe zur Verfügung, sodass ein eigenverantwortliches Training, welches von den Kliniken schriftlich und durch die Physiotherapieabteilung unter Anleitung angeraten wurde, jederzeit möglich war.

Fasst man oben genannte Aspekte zusammen, so kann aus bewegungstherapeutischer Sicht eine adäquate Kontrollintervention konstatiert werden, welche sich ausschließlich durch das fehlende angeleitete Training während des stationären Aufenthaltes und entsprechende Trainingsunterlagen (konkrete Übungsvorgaben in Papierform und auf DVD) von der Experimentalintervention unterschied.

Hinsichtlich der Testmethodik muss berücksichtigt werden, dass mit dem 6MWT zur Diagnostik der Ausdauerleistungsfähigkeit nicht das „state-of-the-art“ Verfahren (Spiroergometrie inkl. Bestimmung der VO_{2max}) gewählt wurde. Aus wissenschaftlicher Perspektive ist dies jedoch vor dem Hintergrund eines Messwiederholungsdesigns mit entsprechender Fragestellung, wie in diesem Fall, unproblematisch. Zudem stellt der 6MWT ein einfaches und praktikables (ökonomisches) Instrument dar, welches reliable und durchaus mit dem Standardverfahren vergleichbare Ergebnisse liefert, als auch in Bezug zu den ADL's als realitätsnäher gilt (Doutreleau et al., 2009; Rostagno et al., 2008). Darüber hinaus gestaltet sich die Durchführung des 6MWT (im Vergleich zur Spiroergometrie) bei stark dekompensierten Probanden als deutlich weniger barriere-reich.

Die Messung der isometrischen Maximalkraft erfolgte mit Hilfe eines Handhelddynamometers. Das Testverfahren wurde aufgrund seiner hohen Praktikabilität und Mobilität ausgewählt und bereits erfolgreich in verschiedenen Studien im klinischen Setting, auch bei Krebspatienten, eingesetzt (siehe Kapitel 6.2.2.2, S. 167). Aufgrund der Flexibilität des Verfahrens ergeben sich jedoch gewisse Probleme in der Standardisierung, welche bei der Durchführung der Testungen beachtet und kontrolliert werden mussten. Neben dem exakten Einhalten von Gelenkwinkelstellungen spielt hierbei auch die Intertesterreliabilität eine wichtige Rolle, die für das Messverfahren bei Krebspatienten nur bedingt angenommen werden kann (Knols et al., 2002). Um diesen Bias möglichst klein zu halten, führte daher an jedem Studienzentrum nur ein Studienmitarbeiter (Ausnahme: Urlaubs- oder Krankheitsvertretung) die motorischen Testungen an den Probanden durch. Zusätzlich wurden drei aufeinanderfolgende Messungen in jeder Position durchgeführt und Ausreißer (> 10%) nicht in die Auswertung miteinbezogen. Da der Kraftstatus der Studienpatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung größtenteils deutlich reduziert war (siehe Kapitel 7.4.2, S. 187), stellte die darüber hinaus bekannte Problematik der nicht ausreichenden Kräftigkeit des Testleiters (Wikholm et al., 1991), nur in wenigen Ausnahmefällen (und hierbei auch nur für die Testung der Kraftleistungsfähigkeit der Knieextensoren) eine Schwierigkeit dar. Trat ein solcher Fall auf, wurde der Testleiter durch Klinikpersonal entsprechend unterstützt.

8.2 Ergebnisdiskussion

Mit initial 112 eingeschlossenen Patienten, ist die vorliegende Studie zur Wirkung von körperlichem Training im Rahmen der HSCT, die derzeit weltweit größte randomisierte und kontrollierte Untersuchung in diesem Themengebiet. Die Rekrutierungsrate von knapp 80% spricht für eine hohe Akzeptanz und ein hohes Interesse seitens der Patienten. Im Verhältnis liegt die Einschlussquote zum einen leicht unter (Jarden et al. (2009a), 91%;

Dimeo et al. (1997a), 90%), zum anderen leicht (Wilson et al. (2005), 74%) und deutlich über (Shelton et al. (2008), 24%) den berichteten Raten vergleichbarer Studien. Erstaunlich gering ist im Besonderen die Dropout-Rate (Studienabbruch auf Wunsch des Patienten) mit nur einem Studienabbrecher während des Interventionszeitraumes und mit zwei Patienten (bis zum Zeitpunkt der Verfassung vorliegender Arbeit), die sich nicht der Katamneseuntersuchung unterziehen wollten (siehe Kapitel 7.1, S. 175). Allerdings scheinen die geringen Dropout-Raten bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht allzu ungewöhnlich zu sein (Wiskemann et al., 2008). In diesem Zusammenhang muss jedoch berücksichtigt werden, dass bislang keine Interventionsstudie über einen solch langen Zeitraum durchgeführt wurde und dementsprechend höhere Dropout-Raten hätten erwartet werden können.

Mögliche Erklärungsansätze für die geringen Dropout-Raten können aus unterschiedlichsten, jedoch nicht empirisch erhobenen/belegbaren, Perspektiven herangezogen werden. Zum einen, und dies gilt auch für die oben bereits erwähnten Rekrutierungsquoten, ist das Klientel der allo-HSCT Patienten sehr stark an additiven Therapieangeboten interessiert, welche eine Aussicht auf Unterstützung im Rahmen Behandlungsprozesses geben. Darüber hinaus stellt nach Hillsdon et al. (2005) eine Intervention, welche aus einem Wechsel von angeleitetem und betreutem Training aufgebaut ist, die effektivste Maßnahme zur Entwicklung einer stabilen Verhaltensweise dar. Zum anderen, kann aus der praktischen therapeutischen Arbeit berichtet werden, dass die Patienten das körperliche Training, im Rahmen des nahezu ausschließlich fremd gesteuerten und damit stark unkontrollierbaren Prozesses der allo-HSCT, als eine Möglichkeit ansahen, Kontrolle über ihre eigene Situation und Befinden zu erlangen. Die somit vermutlich gesteigerte Kontrollüberzeugung und das Erfahren von Selbstwirksamkeit könnten starke Mechanismen im Bezug zu Dropout- und Adherence-Quoten (siehe unten) darstellen, welche bereits teilweise in der Literatur belegt werden konnten (siehe dazu Schüle & Huber, 2004).

Ähnlich überzeugend wie die Rekrutierungsraten, zeigen sich die erhobenen Daten zur Adherence (Trainingshäufigkeit nach Vorgabe des Studienprotokolls). Mit Werten von über 80% in allen Studienphasen, sprechen sie für eine hohe Praktikabilität und Akzeptanz des Interventionsprogramms im ambulanten wie stationären Setting der allogenen HSCT. Zusätzlich verstärkt wird dieser Eindruck, wenn man sich die genannten Gründe für den Therapieausfall näher ansieht. Hier kristallisieren sich in ca. 2/3 aller Fälle medizinische Gründe (bspw. Fieber, Übelkeit) als Barriere heraus und nur 1/3 aller Therapieausfälle sind durch das individuelle Verhalten/Befinden der Patienten (bspw. andere Freizeitgestaltung, extreme Müdigkeit) verursacht (siehe dazu Kapitel 7.3, ab S. 182). Bezüglich der Adherence-Statistik muss jedoch beachtet werden, dass die Patienten, aufgrund des primär eigenverantwortlichen Charakters der Intervention, die Dokumentation des Trainings ebenfalls selbstständig durchführten. Somit muss ein gewisser Bias durch Fehleintragungen angenommen werden, welcher für nicht-elektronische Tagebücher in der Literatur bereits nachgewiesen wurde (Stone et al., 2002).

Setzt man nichtsdestotrotz die berichteten Quoten der Studienteilnehmer ins Verhältnis mit gesunden Probanden (Robinson et al., 1994), liegen alle Werte deutlich über den dort ermittelten durchschnittlichen 50%. Verglichen mit Studiendaten von HSCT-Patienten entsprechen die Werte dagegen „nur“ einem guten Durchschnittswert. So berichten beispielsweise Jarden et al. (2009a) und Dimeo et al. (1999) über eine durchschnittliche Adherence-Quote von 90% bzw. 82% während ihrer stationären Interventionen (eigener Wert: 83%). Da es sich bei den erwähnten Untersuchungen jedoch um ausschließlich therapeutengeleitete Trainingsprogramme handelte, ist eine Vergleichbarkeit nur bedingt gegeben. Studien, welche im ambulanten Kontext mit eigenverantwortlichen Interventionen durchgeführt

wurden, wie die von Wilson et al. (2005) und Colemann et al. (2003), finden Quoten von 84% bzw. 75%. Die eigenen Daten zeigen mit 87,5% vor und 91,3% nach Transplantation diesbezüglich leicht bessere Werte. Von anderen Untersuchungen in diesem Forschungsbereich fehlen die Daten zur Adherence.

Eine mögliche Erklärung für die besseren Adherence-Werte in den ambulanten Phasen könnte dabei die potentiell hohe Adaptivität des Trainingsprogramms sein. Ein Indikator hierfür, ist die mit fortschreitender Studienzeit zunehmende Individualisierung bei der Übungsauswahl im Bereich des Krafttrainings, was für eine Nutzung der Flexibilität der Intervention spricht. Führten in der ambulanten Phase vor Transplantation noch mehr als die Hälfte aller Patienten eines der vorgegebenen gymnastischen Programme durch, so sind es in den folgenden Studienphasen weniger als ein Fünftel, wobei die Anzahl der durchgeführten Übungen dabei nicht abnimmt (siehe Kapitel 7.3, ab S. 182). Weitere Erklärungsansätze sind bereits im Rahmen der Dropout-Raten diskutiert worden (siehe oben).

Fasst man die Ergebnisse zur Adherence-Statistik zusammen, so kann das hier entwickelte körperliche Trainingsprogramm, welches erstmalig eine phasenübergreifende bewegungstherapeutischen Betreuung von allo-HSCT Patienten gewährleistet, als sicher und auf die Bedürfnisse der Studienteilnehmer zugeschnitten betrachtet werden.

Dass eine phasenübergreifende bewegungstherapeutische Vorsorgung der allo-HSCT Patienten, möglichst frühzeitig beginnend, indiziert ist, zeigen zudem die analysierten Daten zur körperlichen Konstitution der Studienteilnehmer zu Beginn der Untersuchung. So ist der physische Zustand, bezogen auf Leistungs- und Funktionsfähigkeit der HSCT-Patienten, bereits zu diesem Zeitpunkt hypothesenkonform, im Vergleich zu gesunden Kontrollen (bei der körperlichen Funktionsfähigkeit auch gegenüber anderen Krebspatienten) oder dem erwarteten Wert, signifikant reduziert (siehe Kapitel 7.4, ab S. 187). Von vergleichbaren Ergebnissen berichten auch White et al. (2005), die ebenfalls eine Stichprobe von allo-HSCT Patienten (n= 56) vor Transplantation untersuchten. Die Autoren erhoben dabei ihre peripheren Kraftwerte jedoch ausschließlich über die Handgrip-Diagnostik. Zur Bestimmung der Ausdauerleistungsfähigkeit wurde, mit der vorliegenden Untersuchung identisch, der 6MWT durchführt. Der direkte Vergleich bezüglich der 6MWD zeigt, dass in etwa ähnlich viele Patienten weniger als 60% der erwarteten Leistung erbringen (White et al.: 9,6%; eigene Studie: 8,6%). Bei der 80%-Schwelle schneidet die White-Stichprobe jedoch deutlich schlechter ab (58% vs. 38,1% [eigene Stichprobe]). Trotz der unterschiedlichen Messverfahren lassen sich auch bezüglich der Kraftleistungsfähigkeit zwischen den beiden Studien Vergleiche anstellen. Und zwar wird dies möglich, wenn man die zuvor gewählten Schwellenwerte des erwarteten Kraftwertes miteinander vergleicht. So berichten White et al. davon, dass 39% ihrer Patienten nicht 80% und 15% der Patienten nicht 60% des erwarteten Kraftniveaus erreichen. Diese Verteilung deckt sich in etwa mit den eigenen Werten für die Ellbogenflex- und -extensoren sowie für die Hüftflexoren in Bezug zu berichteten alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten von Bohannon et al. (1997). Die Knieextensoren schneiden dagegen deutlich schlechter ab (siehe S. 188).

Auch wenn die eigene Stichprobe hinsichtlich der körperlichen Konstitution leicht bessere Werte gegenüber den von White et al. (2005) untersuchten Patienten aufweist, bestätigen die erhobenen motorischen Daten, ebenso wie die zur körperlichen Funktionsfähigkeit, dass ein entsprechendes Screening verbunden mit einer adäquaten bewegungstherapeutische Versorgung/Beratung möglichst schon vor Beginn der Transplantation als Standardmaßnahmen implementiert werden sollten.

Bislang diskutierte Resultate zeigen, dass das entwickelte bewegungstherapeutische Interventionskonzept für allo-HSCT Patienten sowohl praktikabel als auch sicher ist und zudem initial eine hohe Akzeptanz besitzt. Somit stimmen letztendlich die Rahmenbedingungen. Eine der wesentlichen Fragen - auch dieser Arbeit - ist jedoch die nach der spezifischen Wirksamkeit der Intervention. Diesbezüglich bestätigen die gefundenen Ergebnisse zur trainingsinduzierten Beeinflussung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Ausdauer und Kraft) unter den Bedingungen der HSCT die kürzlich publizierten Ergebnisse von Jarden et al. (2009a) und anderer Studien in diesem Forschungsbereich im Wesentlichen (zur Übersicht: siehe Wiskemann et al., 2008). In Erweiterung zu den Resultaten von Jarden et al. (2009a), die eine Gruppe von 42 allogenen transplantierten Patienten während des stationären Aufenthaltes untersuchten, kann ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zum Messzeitpunkt 6-8 Wochen nach Transplantation für die Ausdauerleistungsfähigkeit (6MWD) berichtet werden. Die signifikant vorteilhafte Entwicklung der Trainingsgruppe über den Studienzeitraum hinweg wird zusätzlich varianzanalytisch durch einen Interaktionseffekt (Zeit x Gruppe) belegt. Vergleichbare Ergebnisse werden auch von der Gruppe um Baumann et al. (2005), allerdings nur für den stationären Kontext und für ein ausschließlich therapeutengeleitetes Training bei allogenen und autolog transplantierten Patienten, berichtet.

Vom Verlauf her ähnlich wie die Resultate zur Ausdauerleistungsfähigkeit entwickeln sich die im Untersuchungszeitraum gemessenen Kraftparameter. Allerdings kann zu keinem der definierten Messzeitpunkte ein signifikanter Gruppenunterschied berichtet werden. Bei dieser messzeitpunktspezifischen Betrachtung der Daten entsprechen die gefundenen Ergebnisse beispielsweise denen von Mello et al. (2003), welche in ihrer Interventionsstudie mit 32 allo-HSCT Patienten ebenfalls keine signifikanten, jedoch tendenziell vorteilhaftere Kraftwerte auf Seiten der trainierenden Studienteilnehmer messen konnten. Von ähnlichen Ergebnissen berichten zudem Baumann et al. (2005) und Hayes et al. (2004b). Vergleicht man dagegen die beiden eigenen Studiengruppen nicht punktuell, sondern analysiert die Entwicklungen im Verlauf des Interventionszeitraumes (Baseline → stationäre Entlassung), kann von einer signifikant besseren Kraftentwicklung zu Gunsten der Experimentalgruppe berichtet werden. Auf diese Weise decken sich die eigenen Daten wiederum mit den von Jarden et al. (2009a) publizierten Ergebnissen. Die gemessenen Kraftwerte weisen bei deskriptiv vergleichender Betrachtung dabei die Besonderheit auf, dass das Interventionsprogramm augenscheinlich eher die Bein- als die Armkraft stärkt. Selbiges könnte dabei auf Effekten des Ausdauertrainings beruhen, welches vermutlich aufgrund des körperlich stark dekompenzierten Zustandes der Patienten auch Trainingseffekte im Bereich der Kraftleistungsfähigkeit erzielt.

In der Literatur bislang nur von Shelton et al. (2008) berichtet, sind zudem die Effekte eines körperlichen Trainings auf die Koordinationsfähigkeit von HSCT Patienten. Da die Autoren jedoch zwei bewegungstherapeutische Interventionen hinsichtlich ihrer Form der Applizierung (siehe Kapitel 3.2.1, ab S. 122) miteinander verglichen, konnten keine Therapieeffekte gegen Kontrolle, sondern nur Einzelgruppen Prä-post-Vergleiche ausgewiesen werden. Die vorliegenden Daten der eigenen Untersuchung deuten im Intergruppenvergleich diesbezüglich einen verzögerten, aber langfristigen Vorteil für körperlich trainierende Patienten hinsichtlich ihrer Gleichgewichtsfähigkeit nach HSCT an. Es muss jedoch einschränkend angemerkt werden, dass die Gleichgewichtsfähigkeit nahezu ausschließlich über den Einbeinstand operationalisiert war (siehe Kapitel 6.2.2.3, S. 168).

Über den tatsächlichen Interventionszeitraum hinaus, wurden in der vorliegenden Studie erstmalig auch körperliche Leistungsparameter in einer Follow-Up-Untersuchung (6 Monate nach stationärer Entlassung) erhoben. Zu diesem Zeitpunkt verfehlen die derzeit vorliegenden Daten zwar knapp signifikante Gruppenunterschiede für die Kraft- als auch

für die Ausdauerleistungsfähigkeit, jedoch kann ein deutlicher Trend zu Gunsten der trainierenden Gruppe gezeigt werden, was wiederum eine adäquate Nachhaltigkeit der durchgeführten Intervention nahelegt. Diesen Trend untermauern die Daten zur koordinativen Leistungsfähigkeit, welche zum Zeitpunkt der Katamnese einen signifikanten Gruppenunterschied zu Gunsten der Experimentalgruppe erreichen. Alle berichteten Effektstärken lassen dabei auf mittlere bis große und damit auf therapeutisch relevante Effekte (wenn auch nicht signifikant) nach der Klassifizierung von Cohen schließen (siehe Kapitel 7.5.1, ab S. 190). Vergleichbare Follow-Up-Untersuchungen im randomisierten und kontrollierten Design fehlen bislang in der Literatur.

Ein möglicher Erklärungsansatz zur Nachhaltigkeit der Intervention, im Bezug zu den körperlichen Leistungs- als auch zu den später diskutierten psychosozialen Parametern (bspw. Fatiguesymptomatik), kann in gesundheitspsychologischen Modellen gefunden werden. So scheint insbesondere die Gestaltung der Intervention aus eigenverantwortlichen und betreuten Trainingseinheiten im Sinne des Aufbaus einer stabilen Verhaltensweise (nach dem TTM) effektiv zu sein (bereits weiter oben diskutiert, siehe Hillsdon et al., 2005). Die zusätzlich eingesetzten Instrumente, wie Schrittzähler (Feedbackmechanismus) und Informationen zur Handlungsplanung/Barrieremanagement (Implementierungsintentionen), könnten darüber hinaus unterstützend zur Transformation des körperlichen Trainings in eine Routinehandlung beigetragen haben, sodass die Patienten der Experimentalgruppe auch nach Beendigung der Intervention weiterhin Trainingseinheiten durchführten. Da die vorliegende Arbeit jedoch keine Fragestellungen zu bestimmten gesundheitspsychologischen Modellen und nur bedingt zu Verhaltensänderungen beinhaltet, wurden entsprechende Messinstrumentarien nicht eingesetzt, was dazu führt, dass eine Bestätigung oben genannter Mutmaßungen nicht mit empirischem Datenmaterial unterlegt werden kann und somit rein hypothetisch bleibt.

Potentiell könnten jedoch die erhobenen „pedometrischen“ Daten in der ambulanten Interventionsphase nach Transplantation, vor dem Hintergrund der Hypothesenprüfung zur körperlichen Aktivität im Alltag, als Orientierungspunkte hinsichtlich des Aufbaus einer oben diskutierten stabilen Verhaltensweise herangezogen werden. Hypothesenkonform wurde davon ausgegangen, dass das Interventionsprogramm einen positiven Einfluss auf das tägliche Aktivitätsniveau der Patienten hat. Diese Annahme wurde jedoch nicht bestätigt, da sich Experimental- und Kontrollgruppe weder vor noch nach Transplantation hinsichtlich der gemessenen Schrittzahl voneinander unterschieden (siehe Kapitel 7.5.5, ab S. 220). Vor dem Hintergrund, dass jüngst publizierte Ergebnisse zeigen, dass das alleinige Tragen eines Schrittzählers (inkl. Auseinandersetzung mit der täglichen Schrittzahl) zu einer erhöhten körperlichen Aktivität führt (siehe Methodendiskussion, oben) und beide Studiengruppen damit ausgerüstet waren, muss davon ausgegangen werden, dass durch das Interventionsprogramm die körperliche Aktivität quantitativ nicht gesteigert wurde. Nichtsdestotrotz legen die gefundenen positiven Studienergebnisse auf Seiten der Experimentalgruppe Unterschiede in der Qualität des alltäglichen Aktivitätsniveaus nahe. Diesbezüglich kann vermutet werden, dass der qualitative Aspekt von Seiten des strukturierten Trainingsprogramms herrührt. Da innerhalb der Follow-up-Phase keine Pedometriedaten mehr erhoben wurden, können bezüglich des körperlichen Aktivitätsniveaus und hinsichtlich eines stabilen Aktivitätsverhaltes (im Sinne oben angestellter Vermutungen) keine Aussagen gemacht werden.

Fasst man die Resultate der motorischen Leistungsentwicklung zusammen, und nimmt wiederum die aktuelle Studie von Jarden et al. (2009a) mit einer ausschließlich therapeutengeführten Intervention als Referenz, ist es beachtlich, dass ein größtenteils selbstverantwortlich durchgeführtes Interventionsprogramm, wie das vorliegende, vergleichbare

Effekte auf körperlicher Ebene erzielt. Vor dem Hintergrund, dass in der Referenzstudie auch psychoedukative Komponenten integriert waren, erscheint dieses Resultat, und vor allem die weiter unten diskutierten Ergebnisse zu psychosozialen Parametern, noch beeindruckender. Bezüglich der motorischen Entwicklungen sei jedoch auf die Untersuchung von Shelton et al. (2008) hingewiesen, die keine Unterschiede zwischen einem ambulanten therapeutengeleiteten und einem ambulanten selbstverantwortlichem körperlichen Trainingsprogramm nach allogener HSCT feststellen konnten. Zusätzlich muss ebenso angemerkt werden, dass das Interventionsprogramm in der aktuellen Studie schon vor Transplantation begann und somit potentiell positive Effekte mit in die stationäre Behandlungsphase genommen werden konnten.

Selbiger Ansatz (körperliches Training in Vorbereitung auf die allo-HSCT) war bislang nicht untersucht und nur aus dem Setting der autologen Transplantation (Colemann et al, 2003 & 2008) bekannt. Aus diesem Grund standen primär Fragen zur Mach- und Durchführbarkeit (Feasibility) als zur Wirksamkeit im Fokus der Analysen. Die Feasibility kann diesbezüglich anhand der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden (siehe auch Diskussion der Adherence-Daten, oben). Einen ersten Hinweis auf die mögliche Trainierbarkeit von allo-HSCT Patienten in diesem Zeitraum, geben die leicht positiven Entwicklungen für den Kraft- und Ausdauerbereich zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten dieser Studie (siehe Kapitel 7.5.1, ab S. 190). Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass sich dieser Zeitraum für allo-HSCT Patienten, in Abhängigkeit vom klinischen Status, höchst unterschiedlich und individuell gestalten kann. So müssen sich beispielsweise manche Patienten in eine chemotherapeutische Vorbehandlung oder auch in eine ambulante/stationäre präventive (bspw. Sanierung von Entzündungsherden im Zahnbereich) beziehungsweise akute (bspw. bei Infekten) Behandlung begeben. Andere Patienten sind wiederum komplikationsfrei und verbringen die Tage bis zur Transplantation im häuslichen Umfeld ohne weitere medizinische Behandlung. Darüber hinaus kann die Verfügbarkeit des Spendermaterials zu einer zeitlichen Variabilität im Vorfeld der Transplantation führen. Im Falle der eigenen Untersuchung führte dies dazu, dass sich die Teilnehmer der Experimentalgruppe im Median 6 Tage länger in dieser Studienphase befanden (siehe Kapitel 7.2.2, S. 177). Nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse der Studie, dass ein körperliches Training vor allogener Transplantation möglich und durchführbar ist, sowie Anpassungseffekte, auch unter den Bedingungen der jeweiligen Grunderkrankung und Behandlungsgeschichte, vermutlich erreicht werden können.

Neben den trainingsinduzierten physiologischen Anpassungsreaktionen auf Parameter wie Kraft- und Ausdauerleistungsfähigkeit, sind bewegungstherapeutische Interventionsprogramme darüber hinaus in der Lage, auch auf der psychosozialen Ebene wirksam zu werden (Multidimensionalität, siehe Schüle & Huber, 2004). Hinsichtlich dieser Parameter, wie bspw. der subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität, konnte die vorliegende Studie signifikante Effekte insbesondere über den Zeitraum des stationären Aufenthaltes aber auch im Anschluss daran zeigen. Im konkreten Falle der Lebensqualität wurden sowohl interventionsinduzierte positive Einflüsse auf globaler als auch auf bereichsspezifischer Ebene nachgewiesen. Entsprechend den oben berichteten Effekten auf motorische Parameter, weisen die stark körperlich attribuierten Aspekte der Lebensqualität (bspw. körperliche Funktionsfähigkeit) auch langfristig stabile Vorteile zu Gunsten der Experimentalgruppe auf (siehe Kapitel 7.5.2.1, ab S. 196). Von ähnlichen Resultaten berichten bereits Baumann et al. (2005, allogene und autologe), De For et al. (2007, nur allogene) und Hayes et al. (2004a, nur autologe).

Darüber hinaus lassen manche Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 eine positive Beeinflussung durch das körperliche Training vermuten. So zeigten sich beispielsweise für den

Bereich der Schlafprobleme signifikant bessere Entwicklungen seitens der Experimentalgruppenpatienten nach stationärer Entlassung. Diese Beobachtung lässt sich mit den derzeit diskutierten Thesen in diesem Forschungsgebiet in Einklang bringen (Montgomery et al., 2002).

Ebenfalls weist die Subskala „Verstopfung“ während des stationären Aufenthaltes einen Vorteil zu Gunsten der Interventionsgruppe aus, was sich möglicherweise durch eine bewegungsinduziert gesteigerte Darmperistaltik erklären lässt. So wäre auch die Annäherung der beiden Studiengruppen nach Entlassung aus der Klinik verstehbar, da dort die Patienten durch die Bewältigung von Alltagsaufgaben allgemein mehr in Bewegung sind. Die Vergleichbarkeit der körperlichen Aktivität im Alltag zwischen den beiden Gruppen belegen dabei die erhobenen Pedometerdaten (Diskussion weiter unten bzw. Kapitel 7.5.5, S. 220).

Deutlich uneinheitlicher sind dagegen die Befunde zum Schmerzempfinden im Rahmen der eigenen Untersuchung. So lassen sich die von Dimeo et al. (1997a) oder Adamsen et al. (2006) publizierten Ergebnisse, welche von einer Schmerzreduktion bei Krebspatienten durch körperliches Training berichten, letztendlich nicht bestätigen. Trotz alledem suggerieren die eigenen Daten einen positiven Einfluss auf die Schmerzsymptomatik für die stationäre und nicht-hospitale Phase nach Transplantation. Letztendlich ist der Verlauf der Studiendaten jedoch so uneinheitlich, dass keine zuverlässige Aussage getroffen werden kann (siehe Kapitel 7.5.2.1, ab S. 196).

Im Kontext der Frage zur Beeinflussung der Lebensqualität sind ebenfalls die Resultate im Hinblick auf die Entwicklung des ärztlich beurteilten Karnofsky-Indexes interessant. Hier liegen die Patienten der EG am Ende der Interventionsphase signifikant oberhalb der Kontrollgruppe (siehe Kapitel 7.5.3.5, S. 216), was wiederum für eine erhöhte Lebensqualität sprechen sollte. Tendenziell ähnliche Ergebnisse berichteten De For et al. (2007) für die Subgruppenanalyse ihrer nicht-myeloablative konditionierten Patienten.

Eines der zentralsten Probleme vor, während und nach HSCT stellt die ausgeprägte Fatiguesymptomatik der Patienten dar. Sie zählt dabei zu den häufigsten Komplikationen nach einer Krebsbehandlung (Mock et al., 2001), hat nach neueren Erkenntnissen auch prognostische Bedeutung bezüglich des Gesamtüberlebens (Groenvold et al., 2007; Studie bei Brustkrebspatientinnen), und ist somit von therapeutisch höchster Relevanz. Diesbezüglich zeigen die Studiendaten außerordentlich erfreuliche Resultate.

So ist die Fatiguesymptomatik bei den körperlich trainierenden Patienten, mit Beginn der stationären Entlassung nach Tx, signifikant geringer als bei den Kontrollpatienten. Dies bestätigen Fatigue-Skalen des MFI, EORTC-QLQ-C30 und POMS. Damit können die für den Bereich Brustkrebs bereits bestätigten Vermutungen zur Bedeutung von körperlichem Training in der Behandlung der Fatiguesymptomatik (Cramp et al., 2008), in einem randomisierten kontrollierten Design für allo-HSCT Patienten verifiziert werden. Die in der Studie erzielten Effektstärken liegen dabei fast alle im mittleren Bereich über einem Wert von 0.5 für Cohens d .

Uneinheitlich zeigen sich dagegen die Ergebnisse zur Nachhaltigkeit der Intervention, welche je nach Instrument einen anhaltenden Vorteil für die EG (POMS, EORTC-QLQ-C30) oder ein Wiederannahern (MFI) der beiden Studiengruppen zeigen. Ebenso muss einschränkend hinzugefügt werden, dass sich auf der mental/kognitiven Dimension der Fatigue kein Einfluss der Intervention feststellen lässt (siehe Kapitel 7.5.2.2, ab S. 201). Von ähnlichen Befunden berichteten schon Dimeo et al. (2008) in ihrer unkontrollierten Studie mit 32 Krebspatienten (solide und hämatologische Entitäten), welche nach abgeschlossener medizinischer Behandlung eine persistente Fatiguesymptomatik aufwiesen.

Bezogen auf die derzeitige Forschungslage bei HSCT-Patienten konnten vergleichbare Effekte bislang noch nicht gezeigt werden. Zwar berichten beispielsweise Jarden et al. (2009a) von Vorteilen zu Gunsten ihrer körperlich trainierenden Patienten, jedoch können die Forscher keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Ähnlich sind die Ergebnisse von Dimeo et al. (1999), die bei ihren autologen Patienten nur ein signifikantes Verschlechtern der KG, aber keinen Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen zeigen konnten. Weitere Studien (Wilson et al., 2005; Carlson et al., 2006), die Fatigue als Outcomeparameter erhoben, waren unkontrolliert und können somit nicht zum Vergleich herangezogen werden.

Ebenso wichtig wie die Erkenntnis, dass die Intervention einen positiven Effekt auf den Fatiguestatus der Patienten hat, ist die Frage nach dem Beeinflussungsmechanismus durch körperliches Training. In der Literatur werden diesbezüglich zahlreiche Faktoren als Ursache für das Erschöpfungssyndrom ausgemacht, welche potentiell durch körperliches Training positiv beeinflusst werden können (siehe Kapitel 2.4.3.1, S. 109; oder Al Majid et al., 2008). Aufgrund der umfangreich durchgeführten Diagnostik im Rahmen der vorliegenden Studie, konnte für sieben Variablen, die direkte (2 Variablen) und indirekte (5 Variablen) Einflussmöglichkeit der körperlichen Leistungsfähigkeit auf den Fatiguestatus untersucht werden. Die Analysen zeigten dabei sowohl für die Ausdauer- als auch die Kraftleistungsfähigkeit ein signifikantes direktes Erklärungspotential, wobei jedoch maximal 22% (korrigiertes R^2) der Gesamtvarianz an Fatigue aufgeklärt werden kann. Selbige größte Varianzaufklärung findet sich dabei zum Messzeitpunkt t_3 (6-8 Wochen nach stationärer Entlassung). Vergleichend ist die Ausdauerleistungsfähigkeit zu allen Messzeitpunkten der bedeutendere Prädiktor von beiden.

Andere Studien bei Krebspatienten berichten von ähnlichen Ergebnissen, wobei für den Bereich der HSCT bislang keine Daten vorliegen. So weisen beispielsweise Luctkar-Flude et al. (2009) bei älteren Krebspatienten eine signifikante Vorhersage der Fatiguesymptomatik durch das körperliche Aktivitätslevel nach, wobei die Autoren eine Varianzaufklärung von maximal 18% erreichen. Einschränkend muss allerdings hinzugefügt werden, dass die Autoren explorativ vorgehen und neben dem körperlichen Aktivitätslevel teilweise auch noch die Faktoren „Komorbiditäten“, „chemotherapeutische Behandlung“ und „familiäres Umfeld“ (alleinlebend, etc.) zur Varianzaufklärung beitrugen. Umgekehrt, aber in diesem Zusammenhang ebenfalls interessant, zeigen Courneya et al. (2009), dass der Fatiguestatus, neben anderen multidimensionalen Faktoren, nach abgeschlossenem Chemotherapiezyklus ein Prädiktor für das körperliche Aktivitätsverhalten 6 Monate nach Abschluss der Behandlung darstellt. Darüber hinaus liegen in der Literatur weitere Befunde vor, die eine Korrelation zwischen der Fatiguesymptomatik und der körperlichen Leistungsfähigkeit (Dimeo et al., 1997c; van Weert et al., 2006) bzw. dem Aktivitätsniveau (Mock et al., 2001) zeigen und somit die eigenen Daten stützen.

Neben dem direkten Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit auf Fatigue, stellte sich im Rahmen der durchgeführten Analysen die „körperliche Funktionsfähigkeit“ als zentral wichtiger Vorhersagefaktor des Müdigkeits- und Erschöpfungssyndroms heraus. Dies traf auf alle Messzeitpunkte während der Interventionsphase zu. Ein weiterer wichtiger Prädiktor zeigte sich zudem in der subjektiv empfundenen „(Stress-) Belastung“ der Patienten. Von vergleichbaren Resultaten bezüglich beider Faktoren berichten van Weert et al. (2006) bei 72 Patienten (primär Brustkrebs) im Kontext der klinischen Rehabilitation nach erfolgreicher Krebstherapie.

Die darüber hinaus betrachteten Faktoren „Depressivität“, „Schlafprobleme“ und „Hämoglobinwert“, stellten sich - wenn überhaupt - nur partiell als relevante Prädiktoren heraus. Bezogen auf den Hämoglobinwert konnte die Gruppe um Booker et al. (2009) bei

56 Patienten mit Multiplem Myelom ähnliche Ergebnisse zeigen, wobei nur zwei unabhängige Variablen (C-reaktives Protein und Hämoglobin) als Prädiktoren betrachtet wurden. Gegenläufige Resultate kommen hinsichtlich der depressiven Symptomatik aus der Gruppe von Ah et al. (2008), die in ihrer Untersuchung an 44 Brustkrebspatientinnen während adjuvanter Chemotherapie zeigten, dass die Stimmungslage („mood“) der Patientinnen ein bedeutender Prädiktor für die Fatiguesymptomatik während der Behandlung darstellt.

Auch wenn nur die „körperliche Funktionsfähigkeit“ und die subjektiv wahrgenommene „(Stress-) Belastung“ eine konsistente Rolle in der Vorhersage von Fatigue spielen, kann das Gesamtmodell aus allen sieben Variablen im besten Fall (zum Zeitpunkt t_3) über 70% der Varianz (korrigiertes R^2) erklären. Zwar verschwindet dabei das direkte signifikante Erklärungspotential der motorischen Leistungsparameter auf Fatigue, jedoch konnten Einzelmediatoranalysen indirekte Beeinflussungswege der Parameter über die „körperliche Funktionsfähigkeit“ und die „subjektiv wahrgenommene (Stress-) Belastung“ der Patienten nachweisen. Damit liegen erstmals Daten vor, die zwei relevante Wirkungspfade eines körperlichen Trainingsprogramms auf die Fatiguesymptomatik von HSCT-Patienten zeigen.

Wie in der Diskussion zur Beeinflussung der Fatiguesymptomatik schon implizit angedeutet, zeigen die weiteren Studienergebnisse auch einen interventionsspezifischen Einfluss auf das subjektive Stress-/Belastungsempfinden der Patienten im Umfeld der HSCT. Die Daten des diesbezüglich eingesetzten Fragebogens (NCCN Distressthermometer) legen signifikante Vorteile für die Interventionsgruppe, dabei im Besonderen für den stationären Aufenthalt während Transplantation, dar (siehe Kapitel 7.5.2.4, ab S. 207). In diesem Zusammenhang scheint das Training positiven Einfluss auf emotionale wie körperliche Probleme zu haben, was wiederum in einer allgemein reduzierten Stressbelastung mündet. Damit bestätigen die Ergebnisse erst kürzlich publizierte Daten von Jarden et al. (2009b), die ebenfalls von einem signifikanten Vorteil ihrer trainierenden Patienten hinsichtlich somatischer Beschwerden (gastrointestinale und funktionale Problematiken) berichten. Auf emotional/affektiver Ebene finden sich dagegen Parallelen zu den Resultaten der Gruppe um De For et al. (2007), die in ihrer 100-tägigen Ausdauerinterventionsstudie in vergleichbarer Patientenpopulation eine Verbesserung des emotionalen Befindens am Ende des Studienzeitraumes zeigen konnten. Eine weitere Bestätigung in dieser Hinsicht stellt die Subskala der emotionalen Funktionsfähigkeit des EORTC-QLQ-C30 dar (siehe Kapitel 7.5.2.1, S. 198), auch wenn hier die geforderten Signifikanzgrenzen knapp verfehlt werden.

In Erweiterung zu den bislang subjektiv gewonnenen Stress-/Belastungsparametern, kann die eigene Untersuchung, mit Hilfe von entsprechenden stressphysiologischen Korrelaten (Blutdruck und Herzfrequenz), einen objektiv positiven und signifikanten Einfluss zumindest für das Auftreten hypertoner Phasen während des stationären Aufenthaltes nachweisen (siehe Kapitel 7.5.3.4, ab S. 213). Die Tachykardie scheint in diesem Zusammenhang nicht beeinflussbar. Aus derzeitiger Forschungsperspektive, stellt die Beeinflussung des Blutdruckes durch körperliches Training zwar keine neue Erkenntnis dar (siehe beispielsweise Thiele et al., 2004), jedoch wurde von vergleichbaren Ergebnissen für HSCT Patienten bislang noch nicht berichtet.

Betrachtet man die bereits erwähnten affektiv/emotionalen Probleme mit Hilfe spezieller Fragebogendiagnostik genauer, können Dimeo et al. (1999), in ihrer klinischen Studie mit autolog transplantierten Patienten, eine signifikante Angstreduktion im Verlauf des Behandlungszeitraumes durch regelmäßiges Training im Intragruppenvergleich zeigen. Diese Ergebnisse lassen sich durch die vorliegenden eigenen Daten jedoch nicht bestätigen. Es

zeigt sich diesbezüglich viel eher ein nahezu kontinuierlicher Anstieg des Angstempfindens für beide Gruppen im Studienverlauf. Gruppenspezifisch ist das Angstniveau der Experimentalgruppe zum Ende der Intervention sogar signifikant höher, sodass von einer positiven Beeinflussung der Angst durch das körperliche Training nicht ausgegangen werden kann (siehe Kapitel 7.5.2.3, ab S. 205). Inwieweit das Ende des Interventionsprogramms möglicherweise für den Anstieg des Angstempfindens mit verantwortlich gemacht werden kann, lässt sich an dieser Stelle nicht beantworten.

Ebenfalls kaum durch die Intervention beeinflusst scheint zudem die Depressivität zu sein. So zeigt sich in der entsprechenden Skala des HADS Fragebogens kein Gruppenunterschied während des gesamten Studienzeitraumes, sondern ein parallel konstanter Verlauf. Die eng mit einer depressiven Stimmlage verknüpfte Skala „Niedergeschlagenheit“ der POMS, lässt hingegen schon eher einen Einfluss des körperlichen Trainings vermuten, wobei die Effekte dem stationären Aufenthalt nachgelagert zu sein scheinen (siehe Kapitel 7.5.2.3, ab S. 205).

Inwieweit und in welchem Umfang Depressivität oder auch Ängstlichkeit Einfluss auf das generelle Therapieoutcome von HSCT- oder Krebspatienten im Allgemeinen haben, wird zunehmend in der psychoonkologischen Forschung untersucht (siehe dazu beispielsweise Grulke et al. (2008) oder Cousson-Gelie et al. (2007)). Darauf Bezug nehmend, muss für die vorliegende Untersuchung jedoch festgehalten werden, dass keiner der beiden Faktoren durch die Intervention beeinflusst werden konnte und somit eine potentielle Einflussnahme auf das Therapieoutcome, im Sinne der zitierten psychoonkologischen Forschung, durch körperliches Training nicht angenommen werden kann.

Ein immer wieder im Rahmen von Krebserkrankungen diskutierter physiologischer Wirkmechanismus von körperlichem Training/Aktivität, betrifft die (Re-)Konstitution des Immunsystems (siehe Kapitel 3.4.4, S. 134 oder Fairey et al., 2002). Vor dem Hintergrund, dass die Rekonstitution des hämatologischen Systems nach allogener HSCT potentiell ein ideales Modell für die Untersuchung der Interaktion zwischen Immunsystem und körperlicher Aktivität darstellt (dabei müssen jedoch kritische Einflussfaktoren berücksichtigt werden, siehe weiter unten in der Diskussion), haben sich bereits manche Studien mit dieser Thematik beschäftigt. So konnten Kim et al. (2006) und Dimeo et al. (1997a) im Rahmen ihrer bewegungstherapeutischen Studien einen positiven Einfluss in Bezug auf die Immunrekonstitution nach HSCT belegen, andere wiederum nicht (Hayes et al., 2003b). Im Hinblick auf die von Dimeo et al. (1997a) berichtete verkürzte Neutropenie- (Engraftment-) dauer, können die vorliegenden Daten jedoch keine Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen zeigen (siehe Kapitel 7.5.3.1, S. 209). Diesbezüglich muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die genannten Autoren nur Patienten während einer autologen Transplantation untersuchten und somit der Vergleich mit dem allogenen Engraftment (aufgrund des zeitlichen und physiologischen Verlaufes) eigentlich nicht möglich ist. Betrachtet man die Entwicklung einzelner immuno- und hämatologischer Parameter im Verlauf des Studienzeitraumes nach Transplantation (inkl. Katamnesemesszeitpunkt), können zwar durchaus positive Tendenzen zu Gunsten der körperlich Trainierenden festgestellt werden, selbige erreichen jedoch kein signifikantes Unterschiedsniveau zwischen den Gruppen (siehe Kapitel 7.5.3.3, S. 211). Dazu muss jedoch angemerkt werden, dass innerhalb der eigenen Untersuchung nur eine recht grobe Betrachtung hämatologischer und immunologischer Parameter stattgefunden hat. Insbesondere detailliertere Immunzellsubgruppenanalysen (bspw. differenzierte Lymphozytenpopulation) könnten möglicherweise weitere Erkenntnisse im Sinne von Kim et al. (2006) erbringen.

In Bezug zu den hämato-/immunologischen Fragestellungen muss zudem allgemein kritisch angemerkt werden, dass sich eine wissenschaftliche Untersuchung im Kontext der

allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation höchst schwierig und komplex darstellt, da zahlreiche Faktoren wie z.B. Konditionierung, Grunderkrankung, transplantationsbedingte Komplikationen und deren medikamentöse Behandlung (bspw. lang andauernde immunsuppressive Behandlung zur GvHD Prophylaxe nach Transplantation) auf die hämatologisch-/immunologische Rekonstitution Einfluss ausüben. Selbige Faktoren sind wiederum im höchsten Maße individuell variabel und differenziert, sodass die genaue Interaktion mit dem Rekonstitutionsprozess wissenschaftlich nur bedingt ausreichend geklärt ist (Kröger et al., 2008). Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass im Rahmen der vorliegenden Auswertung keine immunologischen Zellsubpopulationen analysiert wurden, hätten nur sehr eindeutige Beeinflussungsmechanismen zu signifikanten Resultaten führen können.

Ebenso kann die von Coleman et al. (2008) geäußerte Hypothese bezüglich eines verringerten Substitutionsbedarfs durch körperliches Training, mit Hilfe der vorliegenden Studiendaten nur bedingt gestützt werden. So zeigen sich zwar positive Tendenzen zu Gunsten der Experimentalgruppe bei EK- und TK-Verbrauch im Rahmen des stationären Aufenthaltes, doch sind selbige weit von einem signifikanten Gruppenunterschied entfernt (siehe Kapitel 7.5.3.2, S. 210). Auch für diese Forschungsfrage gilt wiederum die Einschränkung, dass die vorliegenden Vergleichdaten bislang ausschließlich von einem autologen Patientenklientel stammen.

Neben der gefundenen grundsätzlichen therapeutischen Wirksamkeit des hier untersuchten Interventionsansatzes, stellt sich, aufgrund des gewählten phasenübergreifenden Designs und der damit verbundenen setting-spezifischen Gestaltung des Trainings, aus versorgungsperspektivischer Sicht die Frage, welcher Interventionsabschnitt am effektivsten war. Die Analyse aller durch das Trainingsprogramm beeinflusster Outcomeparameter ergab diesbezüglich einen signifikanten Vorteil zu Gunsten der stationären Phase während Transplantation (siehe Kapitel 7.5.4, S. 218). Es kann jedoch nur gemutmaßt werden, ob dies nun an dem Abschnitt selbst (Phase mit dem stärksten medizinisch/therapeutischen Impact und damit größtmöglichen Wirksamkeitspotential der Intervention) oder an der zweimal in der Woche stattfindenden persönlichen Betreuung der Teilnehmer durch Studientherapeuten lag, und auf diese Weise das Training effektiver gestaltet werden konnte. Der Zeitfaktor kann dagegen eher als Erklärungsansatz ausgeschlossen werden, da die ambulante Phase nach Transplantation im Median länger dauerte. Die zeitliche Verweildauer stellt sich allerdings für die erste Studienphase als objektiv limitierend dar (siehe Kapitel 7.2.2, S. 177).

Unter Berücksichtigung der gegebenen Umstände während des stationären Aufenthaltes, ist das gefundene Ergebnis aus therapeutischer Versorgungssicht hoch interessant, da auch die Kontrollgruppe während dieser Studienphase ein physiotherapeutisches Angebot der jeweiligen Klinik erhielt. Diesbezüglich lassen sich nun verschiedene Vermutungen anstellen: (1) Die Trainierbarkeit der Patienten wird durch das zuständige Klinikpersonal falsch eingeschätzt; (2) die durchgeführten physiotherapeutischen Therapieeinheiten sind aus Sicht der gemessenen Outcomeparameter inadäquat; (3) die Physiotherapeuten sind zeitlich zu sehr eingeschränkt, sodass ein effektives Training (aufgrund zu geringem Umfang, Häufigkeit und oder Intensität) nicht möglich ist. Unabhängig davon, ob eine oder mehrere der geäußerten Vermutungen zutreffend sind, lässt sich aus dem gefunden Ergebnis ableiten, dass aus bewegungstherapeutischer Perspektive ein großes Behandlungspotential für HSCT-Patienten während des stationären Aufenthaltes besteht. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass Häufigkeit, Frequenz sowie inhaltliche Aspekte der einzelnen physiotherapeutischen Einheiten nicht erfasst wurden und so kein adäquates Bild bezüglich der tatsächlich stattgefundenen Therapien gegeben werden kann. Hinsichtlich der

potentiell möglichen Effekte eines bewegungstherapeutischen Trainings, im Sinne der hier vorgestellten Intervention, spielt diese Einschränkung allerdings keine Rolle.

Trotz der größtenteils sehr erfreulichen Resultate der vorliegenden Studie, müssen jedoch auch Einschränkungen und limitierende Faktoren, soweit noch nicht erwähnt, berücksichtigt werden. Diesbezüglich sind die folgenden Aspekte zu nennen:

Auch wenn keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe hinsichtlich der erhobenen medizinischen und soziodemographischen Parameter vorliegen, ist nichtsdestotrotz zu beachten, dass die Experimentalgruppe einen höheren Anteil an Frauen aufweist und im Mittel ca. 2,5 Jahre jünger als die Kontrollgruppe ist.

Bezüglich der medizinischen und transplantationsrelevanten Daten, weist die Gruppe der Trainierenden in der Diagnosenauflösung „andere Lymphome“ weniger Fälle auf. Die Kategorien „Spender-Empfänger Charakteristik“ und „CMV mismatch“ zeigen hingegen mehr Fälle mit ungünstiger Prognose für die Experimental- als die Kontrollgruppe (siehe Kapitel 7.2.1, S. 176).

Zusätzlich sei noch die Sporthistorie der Studienteilnehmer erwähnt, die insbesondere nach Stellung der Erstdiagnose einen, wenn auch nicht signifikanten, Vorteil zu Gunsten der Experimentalgruppe vermuten lässt (siehe Kapitel 7.2.3, S. 178). Da es sich dabei allerdings nur um die zwei inaktivsten Kategorien (unregelmäßig aktiv/nie aktiv) handelt, sollte kein allzu starker Einfluss davon ausgegangen sein. Darüber hinaus zeigen die körperlichen Leistungstests zur Baseline-Untersuchung keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Ebenfalls zu beachten sind Faktoren rund um die Intervention selbst. Da ein nicht unerheblicher Teil des körperlichen Trainings eigenverantwortlich und im häuslichen Kontext durch die Patienten selbst bestritten wurde, können gewisse Aspekte wie familiäre Unterstützung und häusliches Umfeld (Lage der Wohnung/Haus, persönliche Ausstattung mit Trainingsgeräten [bspw.: Fahrradergometer in der Wohnung]) einen nicht unerheblichen Einfluss auf Qualität und Umfang des Trainings gehabt haben. Zudem war die KG nicht dazu aufgefordert ein Bewegungstagebuch zu führen, so dass ein Vergleich mit der EG hätte vorgenommen werden können. Allerdings zeigen die durch die Studienteilnehmer eigenständig protokollierten Daten der Pedometrie, dass die Gruppen in allen ambulanten Studienphasen eine vergleichbare Alltagsaktivität aufwies. In der ambulanten Phase nach Transplantation ist die Schrittzahl in der Experimentalgruppe sogar, wenn auch nicht signifikant, geringer (siehe Kapitel 7.5.5, ab S. 220).

9 Zusammenfassung und Ausblick

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSCT) stellt eines der komplexesten und risikoreichsten medizinischen Behandlungsverfahren der heutigen Zeit dar. Gleichzeitig bietet sie jedoch Patienten mit austherapierten oder hämatologischen Krebserkrankungen mit ungünstigen Risikokonstellationen die letzte Chance auf vollständige Genesung und somit Heilung.

Vor, während und nach allo-HSCT unterliegen die betroffenen Patienten mitunter starken biopsychosozialen Beeinträchtigungen, welche durch die Grunderkrankung an sich als auch durch die medizinische Therapie verursacht werden. Sport-/Bewegungstherapeutische Maßnahmen haben das Potential im Rahmen der Transplantation einen wichtigen Beitrag zur Behandlung zahlreicher therapie- und krankheitsbedingten Nebenwirkungen (bspw. Fatiguesymptomatik) zu leisten, jedoch war die Studienlage aus versorgungs- als auch methodischer Perspektive bislang unbefriedigend.

Aus diesem Grund untersuchte die vorliegende randomisierte und kontrollierte Studie die Durchführbarkeit und differenzielle Wirksamkeit eines bewegungstherapeutischen Interventionsprogramms (körperliches Kraft- und Ausdauertraining), welches als behandlungsphasenübergreifendes Konzept entwickelt wurde und die Patienten im Sinne der integrativen Versorgung vor, während und nach allogener Stammzelltransplantation betreute. Während der ambulanten Phasen vor und nach Transplantation führten die teilnehmenden Patienten ein körperliches Trainingsprogramm im häuslichen Kontext, mit medialer und telefonischer Unterstützung durch das Studienpersonal, eigenverantwortlich durch. Im Rahmen der stationären Interventionsphase erhielten die Teilnehmer 2x/Woche ein therapeutengeleitetes Training und absolvierten an den restlichen Tagen die erlernten körperlichen Übungen ohne direkte Betreuung. Patienten der Kontrollgruppe wurden in allen Studienphasen gleichhäufig/-lang kontaktiert und bekamen zudem physiotherapeutische Maßnahmen in der stationären, als auch ein aktivitätsorientiertes Feedback durch Pedometrie während der ambulanten Phase/n. Diagnostische Messzeitpunkte stellten der Einschlusszeitpunkt, die setting-spezifischen Übergänge der Behandlungsabschnitte (bspw. Übergang ambulante Phase vor Tx in stationäre Phase = stationäre Aufnahme), das Ende der Intervention (6-8 Wochen nach stationärer Entlassung) und eine Katamneseuntersuchung 6 Monate nach der stationären Entlassung dar. Die Fragestellungen der Untersuchung fokussierten Feasibility- und Akzeptanzaspekte als auch die differenzielle (psychophysische) Wirksamkeit der Intervention.

Initial konnten 112 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, von denen 106 Patienten der allogenen Stammzelltransplantation zugeführt wurden. Damit handelt es sich um die derzeit weltweit größte Stichprobe. Mit knapp 80% liegt die Rekrutierungsquote relativ hoch und spricht für die große Akzeptanz und Bedeutung einer solchen Intervention im allo-HSCT Setting. Das theoriegeleitet konzipierte Trainingsprogramm war zudem in jeder Studienphase praktikabel und erzielte zum Teil Adherence-Werte über 90%. Nur ein Studienteilnehmer (aus der Experimentalgruppe) dropte während der Interventionsphase aus. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das hier durchgeführte Trainingskonzept, welches erstmalig eine phasenübergreifende bewegungstherapeutische Betreuung von allo-HSCT Patienten gewährleistete, sicher und auf die Bedürfnisse der Studienteilnehmer zugeschnitten war bzw. ist.

Die interventionsinduzierten Effekte waren dabei multidimensional. So konnte eine hohe Wirksamkeit im Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit der trainierenden Patienten

während und nach der Transplantation gezeigt werden. Die im Gruppenvergleich gefundenen mittleren bis großen Effektstärken sprechen eindeutig für den Bedarf eines gezielten körperlichen Trainings im Kontext der allogenen HSCT, als auch für die Wirksamkeit der durchgeführten Intervention. Im gleichen Zeitraum ließen sich zudem eine signifikant positive Beeinflussung der Lebensqualität und erstmalig eine relevante Einflussnahme auf die Fatiguesymptomatik (häufigste nicht-letale, jedoch stark einschränkende Komplikation nach allo-HSCT) darlegen. Auch hier unterstreichen die berichteten Effektstärken die hohe therapeutische Bedeutung der Trainingsintervention.

Weitere Befunde zur positiven Beeinflussung des subjektiven Stressempfindens sowie zu emotionalen/kognitiven Komponenten erweitern das erfreuliche Therapieoutcome. Auf körperlicher Ebene zeigte sich zudem während des stationären Studienabschnittes eine signifikant geringere Häufigkeit an hypertonen Phasen für die Experimentalgruppe und ein besserer Karnofsky-Index zum Ende der Intervention. Keine statistisch signifikante Beeinflussung konnte hingegen für immuno- oder hämatologische Parameter festgestellt werden, wobei positive Tendenzen zu Gunsten der körperlich Trainierenden mit Blick auf die stationäre Substitutionsbedürftigkeit, die Hämoglobin- und Thrombozytenwerte sowie die BMI-Entwicklung nach stationärer Entlassung deskriptiv sichtbar waren. Zahlreiche Effekte wiesen darüber hinaus eine adäquate Nachhaltigkeit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes 6 Monate nach stationärer Entlassung auf.

Zusammenfassend beurteilt ist der Nutzen des untersuchten bewegungstherapeutischen Interventionskonzeptes im Rahmen der allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation als hoch einzuschätzen, da zahlreiche Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlung abgemildert oder verhindert werden konnten. Somit ist, unter Beachtung spezieller Kontraindikationen, ein entsprechendes körperliches Training für jeden betroffenen allo-HSCT Patienten zu empfehlen.

Für zukünftige Forschungsvorhaben, sowohl mit versorgungs- als auch mit grundlagenwissenschaftlicher Ausrichtung, können bzw. müssen aufgrund der vorliegenden Untersuchung Fragenstellungen und Implikationen abgeleitet werden.

Dabei besteht im Hinblick auf die Versorgungssituation zunächst der dringende Bedarf einer veränderten stationären bewegungstherapeutischen Betreuung. So sollten die Patienten zukünftig dazu angeleitet werden täglich ein strukturiertes körperliches Training durchzuführen, welches (durch regelmäßigen Therapeutenkontakt) bei Bedarf adjustiert werden kann. Dies scheint vor allem aufgrund der Tatsache indiziert, dass, trotz physiotherapeutischer Betreuung der Kontrollgruppe, der größte Interventionseffekt dieser Studie während der stationären Trainingsphase erzielt wurde.

Im Sinne eines integrativen Versorgungsansatzes sollten zukünftige Forschungsvorhaben zudem vermehrt die Machbarkeit und Effektivität längerfristiger Nachhaltigkeitsprogramme, sprich körperliches Training im ambulanten Setting nach allo-HSCT, untersuchen, da viele Patienten eine stationärorientierte Rehabilitationsmaßnahme aufgrund der vorausgegangenen krankheitsbedingten langen Hospitalisierungsdauer ablehnen. Ein methodischer Anfang wurde diesbezüglich in der vorliegenden Arbeit gemacht, jedoch existieren insbesondere in der Interventionsgestaltung und „-applizierung“ noch Veränderungsoptionen. In diesem Zusammenhang ist die systematische Untersuchung und Erfassung von Faktoren zentral, welche einen kontinuierlichen aktiven körperlichen Lebensstil unterstützen. Auf diesem Wege können dann Interventionsstrategien in dieser Richtung optimiert werden. Angelehnt an das eigene Studiendesign wäre es diesbezüglich mit Sicherheit erstrebenswert, den Patienten nicht nur telefonisch zu betreuen, sondern auch regelmäßig während der engmaschigen Nachkontrollen im Transplantationszentrum zu beraten und ggf. inner-

halb dieses Termins auch ein therapeutengeleitetes Training oder eine Diagnostik anzubieten. Langfristig wäre es aus Versorgungssicht darüber hinaus erstrebenswert eine dezentrale Struktur aus qualifizierten wohnortnahen Trainingszentren aufzubauen, welche in Form eines Netzwerkes agieren und das spezielle Patientenkontinuum engmaschig betreuen könnten. Untersuchungen die im Rahmen eines solchen Netzwerkes durchgeführt werden könnten, sollten zudem einen wesentlichen Beitrag in der Kommunikation mit den Kostenträgern (Krankenkassen & DRV) hinsichtlich einer bewegungstherapeutischen Regelversorgung leisten.

Bei langfristig angelegten Interventionsstrategien und/oder auch langen Follow-up Zeiträumen, wie in oben skizzierten Setting gefordert, sind letztendlich insbesondere Fragestellungen zum Gesamtüberleben nach allo-HSCT von großem Interesse. Hier könnte an Beobachtungen aus Studien in den Entitätsbereichen Brust- und Darmkrebs (siehe Kapitel 3.1.2, S. 120), als auch an Resultate aus Prognoseuntersuchungen bei allo-HSCT Patienten (Guilfoyle et al., 2009) angeknüpft werden, die bereits einen Einfluss von körperlicher Aktivität bzw. des Funktionszustandes belegen respektive postulieren. Zur Realisierung solcher Untersuchungen sind jedoch aufgrund der relativ geringen jährlichen Anzahl an allo-HSCT pro Transplantationsklinik größere Multicenterstudien von Nöten.

Erkenntnisse aktueller Studien, die zeigen, dass allo-HSCT Patienten nach Transplantation ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Events als Spätkomplikation haben (Tichelli et al., 2008) und zudem eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit (im Vergleich zu Gesunden) für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms (inkl. Symptomaten wie Hypertonie oder Hypertriglyceridämie) vorliegt (Majhail et al., 2009), sprechen ebenso für die vorgeschlagenen „Long-term“-Untersuchungsdesigns, zumal aufgezählte Spätkomplikationen durch einen aktiv orientierten Lebensstil bzw. regelmäßiges körperliches Training nachweislich positiv beeinflusst werden können.

Aufgrund oben zitierter Prognosestudie wäre es darüber hinaus hoch interessant Forschungsdesigns anzulegen, die den potentiellen Effekt eines engmaschigen und möglichst frühzeitig vor Transplantation beginnenden körperlichen Trainings untersuchen. In diesem Zusammenhang könnten dann Fragen bearbeitet werden, welche langfristig den Einfluss auf die Prognose (Überlebenswahrscheinlichkeit) näher betrachten oder sich kurzfristig auf differenzielle Effekte in der anschließenden Transplantationsphase richten.

Neben der berechtigten Fokussierung auf Outcomeparameter, sollten sich zukünftige Studien jedoch auch vermehrt mit der Untersuchung potentieller Wirkmechanismen von körperlichem Training beschäftigen. Im Zentrum des Interesses stehen hier vor allem potentiell immunmodulatorische als auch weitere Komplikationen beeinflussende Effekte.

Im Hinblick auf das Thema Fatigue macht die vorliegende Arbeit einen ersten Schritt in diese Richtung. Die durchgeführten regressionsanalytischen Berechnungen konnten dabei zeigen, dass der körperliche Leistungszustand (Ausdauer- und Kraftleistungsfähigkeit) der Patienten im Modell bis zu 22% Varianz der Fatigue aufklärt. Dabei erfolgt die Einflussnahme jedoch nicht auf direktem Wege, sondern viel eher über die Mediatoren der körperlichen Funktionsfähigkeit und der subjektiven Stresswahrnehmung. Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht alle wissenschaftlich diskutierten Einflussparameter der Fatigue berücksichtigt werden konnten, stellen die Analysen nur den Anfang für spezifischere Untersuchungen dar.

Eine weitere zu untersuchende Frage wäre die nach der subgruppenspezifischen Wirksamkeit eines körperlichen Trainings in Abhängigkeit von Faktoren wie beispielsweise Alter, Entität, initiale psychophysische Konstitution und Konditionierungs- bzw. Behandlungsprotokoll. Auch diese Frage ließe sich adäquat wiederum nur mit Hilfe von größeren Stichproben beantworten.

Zukünftige Forschungsvorhaben im Bereich körperliches Training und allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation sollten somit grundlagen- und versorgungswissenschaftliche Ziele verfolgen. Dabei scheint es aufgrund der aktuellen Studienlage angebracht mit größeren Stichproben und längeren Nachbeobachtungszeiträumen zu arbeiten, was wiederum Multicenterstudien unabdingbar macht. Angelehnt an die in der Onkologie weit verbreitete interdisziplinäre Zusammenarbeit wäre es zudem wünschenswert, dass künftige Studien von einem Team bestehend aus Onkologen, Psychologen, Sport- und bei entsprechender Fragestellung auch Ernährungswissenschaftlern geplant und durchgeführt würden. Aus sport- und bewegungswissenschaftlicher Sicht fördert eine solche multidisziplinäre Verankerung die Akzeptanz des eigenen Fachgebietes im Gesundheitswesen und trägt gleichzeitig zur Professionalisierung der Sportwissenschaft im Rahmen von klinischen Studienvorhaben bei.

10 Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J. et al. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J.Natl.Cancer Inst.*, 85, 365-376.
- Adams, J. & White, M. (2003). Are activity promotion interventions based on the trans-theoretical model effective? A critical review. *Br.J.Sports Med.*, 37, 106-114.
- Adams, J. & White, M. (2005). Why don't stage-based activity promotion interventions work? *Health Educ.Res.*, 20, 237-243.
- Adamsen, L., Quist, M., Midtgaard, J., Andersen, C., Moller, T., Knutsen, L. et al. (2006). The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support.Care Cancer*, 14, 116-127.
- Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F., & Mock, V. (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet*, 362, 640-650.
- Ajzen, I. & Fishbein, M. (1980). *Understanding Attitudes and Predicting Social Behavior*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall.
- Ajzen, I. (1985). From intentions to actions: a theory of planned behavior. In J.Kuhl & J. Beckmann (Eds.), *Action control: from cognition to behavior* (pp. 11-39). Heidelberg: Springer.
- Ajzen, I. (1991). The theory of planned behavior. *Organizational behavior and human decision processes*, 50, 179-211.
- Ajzen, I. (2002). Perceived behavioral control, self-efficacy, locus of control and the theory of planned behavior. *Journal of Applied Social Psychology*, 32, 665-683.
- Al Majid, S. & Gray, D. (2008). A Biobehavioral Model for the Study of Exercise Interventions in Cancer-related Fatigue. *Biol.Res.Nurs.*
- Anderson-Hanley, C., Sherman, M. L., Riggs, R., Agocha, V. B., & Compas, B. E. (2003). Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, 9, 967-982.
- Andrykowski, M. A., Bishop, M. M., Hahn, E. A., Cella, D. F., Beaumont, J. L., Brady, M. J. et al. (2005). Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J.Clin.Oncol.*, 23, 599-608.
- Apperley, J. F. (2006). Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 226-232.
- ATS (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 166, 111-117.
- Aversa, F. (2008). Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in adults: experience in Europe and the United States. *Bone Marrow Transplant.*, 41, 473-481.
- Bachanova, V. & Weisdorf, D. (2008). Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a review. *Bone Marrow Transplant.*, 41, 455-464.
- Baker, F., Zabora, J., Polland, A., & Wingard, J. (1999). Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract.*, 7, 190-197.
- Ball, L. M. & Egeler, R. M. (2008). Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant.*, 41 Suppl 2, S58-S64.
- Bandelow, B. & Broocks, A. (2002). Wirksamkeitsuntersuchungen in der Psychotherapieforschung. *Verhaltenstherapie*, 12, 205-215.

- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol.Rev.*, *84*, 191-215.
- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy: The exercise of control*. New York: Freeman.
- Bandura, A. (2004). Health promotion by social cognitive means. *Health Educ.Behav.*, *31*, 143-164.
- Bao, Y. & Michaud, D. S. (2008). Physical activity and pancreatic cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *17*, 2671-2682.
- Basler, H. D., Jäkke, C., Keller, S., & Baum, E. (1999). Selbstwirksamkeit, Entscheidungsbalance und die Motivation zu sportlicher Aktivität - Eine Untersuchung zu Trans-theoretischen Modell der Verhaltensänderung. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, *20*, 203-216.
- Baranowski, T., Anderson, C., & Carmack, C. (1998). Mediating variable framework in physical activity interventions. How are we doing? How might we do better? *Am.J.Prev.Med.*, *15*, 266-297.
- Baron, R. M. & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J.Pers.Soc.Psychol.*, *51*, 1173-1182.
- Bartsch, H. H., Weis, J., & Moser, M. T. (2003). Cancer-related fatigue in patients attending oncological rehabilitation programs: prevalence, patterns and predictors. *Onkologie.*, *26*, 51-57.
- Bartsch, H., Mumm, A., Dellbrück, H., & Orth, H. (2000). Rehabilitation von Patienten nach allogener hämatologischer Stammzelltransplantation - Standards und Qualitätskriterien. *Der Onkologe*, *6*, 44-51.
- Basen-Engquist, K., Taylor, C. L., Rosenblum, C., Smith, M. A., Shinn, E. H., Greisinger, A. et al. (2006). Randomized pilot test of a lifestyle physical activity intervention for breast cancer survivors. *Patient.Educ.Couns.*, *64*, 225-234.
- Batzler, W. U., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A. et al. (2008). *Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeiten und Trends*. (6 ed.) Berlin: Robert Koch-Institut.
- Baumann, F. T., Schüle, K., Fauser, A. A., & Kraut, L. (2005). Auswirkungen von Bewegungstherapie bei und nach Knochenmark-/Stammzelltransplantation. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, *37*, 152-158.
- Baumann, F. T. & Schüle, K. (2008). *Bewegungstherapie und Sport bei Krebs*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Beller, E. M., Gebiski, V., & Keech, A. C. (2002). Randomisation in clinical trials. *Med.J.Aust.*, *177*, 565-567.
- Bennett, C. L., Silver, S. M., Djulbegovic, B., Samaras, A. T., Blau, C. A., Gleason, K. J. et al. (2008). Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*, *299*, 914-924.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R. et al. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br.J.Haematol.*, *33*, 451-458.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R. et al. (1982). Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br.J.Haematol.*, *51*, 189-199.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R. et al. (1985). Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann.Intern.Med.*, *103*, 620-625.

- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. et al. (1994). The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br.J.Haematol.*, 87, 746-754.
- Bensinger, W. I. (2009). Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma. *Leukemia*, 23, 442-448.
- Bernstein, L. (2002). Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J.Mammary.Gland.Biol.Neoplasia.*, 7, 3-15.
- Bessler, W. & Suhr, B. (1986). Die Aktivierung von B-Lymphozyten bei der Immunantwort. *Biologie in unserer Zeit*, 16, 33-38.
- Biehl, B., Dangel, S., & Reiser, A. (1986). Profile of Mood States. In CIPS (Ed.), *Internationale Skalen für Psychiatrie* (2 ed., Weinheim: Beltz Test.
- Binet, J. L., Auquier, A., Dighiero, G., Chastang, C., Piguët, H., Goasguen, J. et al. (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 48, 198-206.
- Bohannon, R. W. (1997). Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 78, 26-32.
- Bohannon, R. W. (2007). Number of pedometer-assessed steps taken per day by adults: a descriptive meta-analysis. *2. Phys.Ther.*, 87, 1642-1650.
- Bohlius, J., Schmidlin, K., Brillant, C., Schwarzer, G., Trelle, S., Seidenfeld, J. et al. (2009). Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 373, 1532-1542.
- Booker, R., Olson, K., Pilarski, L. M., Noon, J. P., & Bahlis, N. J. (2009). The relationships among physiologic variables, quality of life, and fatigue in patients with multiple myeloma. *Oncol.Nurs.Forum*, 36, 209-216.
- Bornhauser, M., Kroger, N., Schwerdtfeger, R., Schafer-Eckart, K., Sayer, H. G., Scheid, C. et al. (2006). Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur.J.Haematol.*, 76, 9-17.
- Bortin, M. M. (1970). A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*, 9, 571-587.
- Bortz, J. (2005). *Statistik*. (6 ed.) Heidelberg: Springer.
- Boule, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, 286, 1218-1227.
- Bravata, D. M., Smith-Spangler, C., Sundaram, V., Gienger, A. L., Lin, N., Lewis, R. et al. (2007). Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA*, 298, 2296-2304.
- Brug, J., Oenema, A., & Ferreira, I. (2005). Theory, evidence and Intervention Mapping to improve behavior nutrition and physical activity interventions. *Int.J.Behav.Nutr.Phys.Act.*, 2, 2.
- Bruggemann, M., Raff, T., Flohr, T., Gokbuget, N., Nakao, M., Droese, J. et al. (2006). Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 107, 1116-1123.
- Campbell, N. A. & Reece, J. B. (2003). *Biologie*. (6. ed.) Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.

- Campling, F. & Sharpe, M. (2000). *Chronic Fatigue Syndrom*. New York: Oxford University Press.
- Carella, A. M. & Bregni, M. (2007). Current role of allogeneic stem cell transplantation in breast cancer. *Ann.Oncol.*, *18*, 1591-1593.
- Carlson, L. E., Smith, D., Russell, J., Fibich, C., & Whittaker, T. (2006). Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant.*, *37*, 945-954.
- Carmack Taylor, C. L., Demoor, C., Smith, M. A., Dunn, A. L., Basen-Engquist, K., Nielsen, I. et al. (2006). Active for Life After Cancer: a randomized trial examining a lifestyle physical activity program for prostate cancer patients. *Psychooncology*, *15*, 847-862.
- Carnevale-Schianca, F., Ricchiardi, A., Capaldi, A., Bucci, A. R., Grignani, G., Rota-Scalabrini, D. et al. (2005). Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in solid tumors. *Transplant.Proc.*, *37*, 2664-2666.
- Chang, G., Orav, E. J., McNamara, T., Tong, M. Y., & Antin, J. H. (2004). Depression, cigarette smoking, and hematopoietic stem cell transplantation outcome. *Cancer*, *101*, 782-789.
- Chao, A., Connell, C. J., Jacobs, E. J., McCullough, M. L., Patel, A. V., Calle, E. E. et al. (2004). Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *13*, 2187-2195.
- Cheson, B. D. (1998). Therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: a reevaluation. *Semin.Hematol.*, *35*, 14-21.
- Clemes, S. A. & Parker, R. A. (2009). Increasing our understanding of reactivity to pedometers in adults. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *41*, 674-680.
- Coleman, E. A., Coon, S., Hall-Barrow, J., Richards, K., Gaylor, D., & Stewart, B. (2003). Feasibility of exercise during treatment for multiple myeloma. *Cancer Nurs.*, *26*, 410-419.
- Coleman, E. A., Coon, S. K., Kennedy, R. L., Lockhart, K. D., Stewart, C. B., Anaissie, E. J. et al. (2008). Effects of exercise in combination with epoetin alfa during high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Oncol.Nurs.Forum*, *35*, E53-E61.
- Corradini, P., Doderio, A., Zallio, F., Caracciolo, D., Casini, M., Bregni, M. et al. (2004). Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J.Clin.Oncol.*, *22*, 2172-2176.
- Couriel, D., Carpenter, P. A., Cutler, C., Bolanos-Meade, J., Treister, N. S., Gea-Banacloche, J. et al. (2006). Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, *12*, 375-396.
- Courneya, K. S. (2009). Physical activity in cancer survivors: a field in motion. *Psychooncology*, *18*, 337-342.
- Courneya, K. S., Friedenreich, C. M., Reid, R. D., Gelmon, K., Mackey, J. R., Ladha, A. B. et al. (2009). Predictors of follow-up exercise behavior 6 months after a randomized trial of exercise training during breast cancer chemotherapy. *Breast Cancer Res.Treat.*, *114*, 179-187.

- Cousson-Gelie, F., Bruchon-Schweitzer, M., Dilhuydy, J. M., & Jutand, M. A. (2007). Do anxiety, body image, social support and coping strategies predict survival in breast cancer? A ten-year follow-up study. *Psychosomatics*, *48*, 211-216.
- Craddock, C. F. (2008). Full-intensity and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in AML. *Bone Marrow Transplant.*, *41*, 415-423.
- Cramp, F. & Daniel, J. (2008). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD006145.
- Cunningham, B. A., Morris, G., Cheney, C. L., Buerger, N., Aker, S. N., & Lenssen, P. (1986). Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, *10*, 558-563.
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M. et al. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.*, *5*, 353-360.
- Cutler, C., Giri, S., Jeyapalan, S., Paniagua, D., Viswanathan, A., & Antin, J. H. (2001). Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J.Clin.Oncol.*, *19*, 3685-3691.
- Decker, W. A., Turner-McGlade, J., & Fehir, K. M. (1989). Psychosocial aspects and the physiological effects of a cardiopulmonary exercise program in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT) for acute leukemia (AL). *Transplant.Proc.*, *21*, 3068-3069.
- DeFor, T. E., Burns, L. J., Gold, E. M., & Weisdorf, D. J. (2007). A randomized trial of the effect of a walking regimen on the functional status of 100 adult allogeneic donor hematopoietic cell transplant patients. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, *13*, 948-955.
- Demark-Wahnefried, W., Morey, M. C., Clipp, E. C., Pieper, C. F., Snyder, D. C., Sloane, R. et al. (2003). Leading the Way in Exercise and Diet (Project LEAD): intervening to improve function among older breast and prostate cancer survivors. *Control Clin.Trials*, *24*, 206-223.
- Demark-Wahnefried, W., Rock, C. L., Patrick, K., & Byers, T. (2008). Lifestyle interventions to reduce cancer risk and improve outcomes. *Am.Fam.Physician*, *77*, 1573-1578.
- Demarzo, M. M., Martins, L. V., Fernandes, C. R., Herrero, F. A., Perez, S. E., Turatti, A. et al. (2008). Exercise reduces inflammation and cell proliferation in rat colon carcinogenesis. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *40*, 618-621.
- Dempke, W. (2006). *Lehrbuch Hämato-Onkologie*. Bern: Hans Huber, Hogrefe AG.
- Denzel, A., Maus, U. A., Rodriguez, G. M., Moll, C., Niedermeier, M., Winter, C. et al. (2008). Basophils enhance immunological memory responses. *Nat.Immunol.*, *9*, 733-742.
- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (2006). *Jahresbericht 2005*. Essen, Ulm: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen.
- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (2007). *Jahresbericht 2006*. Essen, Ulm: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen.
- de Witte, T., Oosterveld, M., & Muus, P. (2007). Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Blood Rev.*, *21*, 49-59.
- Diaconescu, R., Flowers, C. R., Storer, B., Sorrow, M. L., Maris, M. B., Maloney, D. G. et al. (2004). Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood*, *104*, 1550-1558.

- DiClemente, C. C. & Prochaska, J. O. (1982). Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. *Addict.Behav.*, 7, 133-142.
- Dimeo, F., Bertz, H., Finke, J., Fetscher, S., Mertelsmann, R., & Keul, J. (1996). An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 18, 1157-1160.
- Dimeo, F., Fetscher, S., Lange, W., Mertelsmann, R., & Keul, J. (1997a). Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood*, 90, 3390-3394.
- Dimeo, F. C., Tilmann, M. H., Bertz, H., Kanz, L., Mertelsmann, R., & Keul, J. (1997b). Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer*, 79, 1717-1722.
- Dimeo, F., Stieglitz, R. D., Novelli-Fischer, U., Fetscher, S., Mertelsmann, R., & Keul, J. (1997c). Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann.Oncol.*, 8, 1251-1255.
- Dimeo, F. C., Stieglitz, R. D., Novelli-Fischer, U., Fetscher, S., & Keul, J. (1999). Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer*, 85, 2273-2277.
- Dimeo, F. C. (2001). Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer*, 92, 1689-1693.
- Dimeo, F. (2002). Radiotherapy-related fatigue and exercise for cancer patients: a review of the literature and suggestions for future research. *Front Radiat.Ther.Oncol.*, 37, 49-56.
- Dimeo, F., Schwartz, S., Fietz, T., Wanjura, T., Boning, D., & Thiel, E. (2003). Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support.Care Cancer*, 11, 623-628.
- Dimeo, F., Schwartz, S., Wesel, N., Voigt, A., & Thiel, E. (2008). Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Ann.Oncol.*, 19, 1495-1499.
- Doutreleau, S., Di Marco, P., Talha, S., Charloux, A., Piquard, F., & Geny, B. (2009). Can the six-minute walk test predict peak oxygen uptake in men with heart transplant? *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 90, 51-57.
- Dreger, P., Corradini, P., Kimby, E., Michallet, M., Milligan, D., Schetelig, J. et al. (2007). Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*, 21, 12-17.
- Dubois, D. & Dubois, E. F. (1916). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine*, 17, 863-871.
- Dunn, A. L., Andersen, R. E., & Jakicic, J. M. (1998). Lifestyle physical activity interventions. History, short- and long-term effects, and recommendations. *Am.J.Prev.Med.*, 15, 398-412.
- Einsele, H. & Kanz, L. (1999). [Allogeneic transplantation of stem cells]. *Internist (Berl)*, 40, 1249-1256.
- Einsele, H., Bertz, H., Beyer, J., Kiehl, M. G., Runde, V., Kolb, H. J. et al. (2001). [Epidemiology and interventional treatment strategies of infectious complications after allogeneic stem-cell transplantation]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 126, 1278-1284.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Williford, C. L., Pagan, J. L., & Dismukes, R. K. (2003). Forgetting of intentions in demanding situations is rapid. *J.Exp.Psychol.Appl.*, 9, 147-162.
- Enright, P. L. & Sherrill, D. L. (1998). Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am.J.Respir.Crit Care Med.*, 158, 1384-1387.
- Enright, P. L. (2003). The six-minute walk test. *Respir.Care*, 48, 783-785.

- Epstein, R. B., Storb, R., Ragde, H., & Thomas, E. D. (1968). Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation*, 6, 45-58.
- Erbar, P. (2002). *Onkologie*. Stuttgart: Schattauer.
- Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., & Mackey, J. R. (2002). Physical exercise and immune system function in cancer survivors: a comprehensive review and future directions. *Cancer*, 94, 539-551.
- Faller, H. (2004). [Significance, effect size, and confidence interval]. *Rehabilitation (Stuttg)*, 43, 174-178.
- Fausel, C. (2007). Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. *J.Manag.Care Pharm.*, 13, 8-12.
- Fenton, C. & Perry, C. M. (2005). Gemtuzumab ozogamicin: a review of its use in acute myeloid leukaemia. *Drugs*, 65, 2405-2427.
- Ferencik, M., Rovensky, J., Mat'ha, V., & Herold, M. (2006). *Kompendium der Immunologie*. Wien: Springer.
- Ferrans, C. E., Zerwic, J. J., Wilbur, J. E., & Larson, J. L. (2005). Conceptual model of health-related quality of life. *J.Nurs.Scholarsh.*, 37, 336-342.
- Fielding, A. K. & Goldstone, A. H. (2008). Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.*, 41, 447-453.
- Flechtner, H. & Bottomley, A. (2003). Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist.*, 8 Suppl 1, 5-9.
- Fletcher, H. & Bottomley, A. (2002). Fatigue assessment in cancer clinical trials. *Experts reviews in pharmacoeconomics outcomes research*, 67-76.
- Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Levenstein, S., & Klapp, B. F. (2001). Validierung des "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*, 47, 142-152.
- Ford, C. E., Hamerton, J. L., Barnes, D. W., & Loutit, J. F. (1956). Cytological identification of radiation-chimaeras. *Nature*, 177, 452-454.
- Frick, E., Motzke, C., Fischer, N., Busch, R., & Bumeder, I. (2005). Is perceived social support a predictor of survival for patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation? *Psychooncology*, 14, 759-770.
- Fridrik, M. A. (2008). [Malignant lymphoma in adults]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 133, 2109-2114.
- Friedenreich, C. M. & Thune, I. (2001). A review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control*, 12, 461-475.
- Friedenreich, C. M. & Cust, A. E. (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br.J.Sports Med.*, 42, 636-647.
- Friedenreich, C. M., Gregory, J., Kopciuk, K. A., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2009). Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int.J.Cancer*, 124, 1954-1962.
- Frisch, R. E., Gotz-Welbergen, A. V., McArthur, J. W., Albright, T., Witschi, J., Bullen, B. et al. (1981). Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA*, 246, 1559-1563.
- Gafter-Gvili, A., Ram, R., Gurion, R., Paul, M., Yeshurun, M., Raanani, P. et al. (2008). ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia--systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol.*, 120, 237-243.
- Galvao, D. A. & Newton, R. U. (2005). Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J.Clin.Oncol.*, 23, 899-909.

- Gemsa, D., Kalden, J., & Resch, K. (1997). *Immunologie*. (4 ed.) Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C. D., Neiman, P. E., Clift, R. A. et al. (1974). Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, *18*, 295-304.
- Gokbuget, N. & Hoelzer, D. (1999). Akute lymphatische Leukämie. In *Thiemes Innere Medizin - TIM* (pp. 871-880). Stuttgart: Goerg Thieme Verlag.
- Gollwitzer, P. M. & Sheeran, P. (2006). Implementation intentions and effective goal pursuit. *Advances in Experimental Psychology*, *28*, 69-119.
- Goodwin, P. J. (2008). Insulin in the adjuvant breast cancer setting: a novel therapeutic target for lifestyle and pharmacologic interventions? *J.Clin.Oncol.*, *26*, 833-834.
- Gotay, C. C., Korn, E. L., McCabe, M. S., Moore, T. D., & Cheson, B. D. (1992). Quality-of-life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. *J.Natl.Cancer Inst.*, *84*, 575-579.
- Gratwohl, A., Hermans, J., Goldman, J. M., Arcese, W., Carreras, E., Devergie, A. et al. (1998). Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, *352*, 1087-1092.
- Gratwohl, A., Schmid, O., Baldomero, H., Horisberger, B., & Urbano-Ispizua, A. (2004). Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. Changes in indication and impact of team density. A report of the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.*, *34*, 855-875.
- Gratwohl, A., Baldomero, H., Frauendorfer, K., Rocha, V., Apperley, J., & Niederwieser, D. (2007). The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant.*
- Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M. M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G. et al. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, *89*, 2079-2088.
- Grigg, A. & Hughes, T. (2006). Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, *12*, 795-807.
- Groenvold, M., Petersen, M. A., Idler, E., Bjorner, J. B., Fayers, P. M., & Mouridsen, H. T. (2007). Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res.Treat.*, *105*, 209-219.
- Grulke, N., Larbig, W., Kachele, H., & Bailer, H. (2008). Pre-transplant depression as risk factor for survival of patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology.*, *17*, 480-487.
- Guilfoyle, R., Demers, A., Bredeson, C., Richardson, E., Rubinger, M., Szwajcer, D. et al. (2009). Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplant.*, *43*, 133-139.
- Gulbins, E. & Lang, K. S. (2007). Immunsystem. In R.F.Schmidt & F. Lang (Eds.), *Physiologie des Menschen* (30 ed., pp. 550-562). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Hacker, E., Ferrans, C., Verlen, E., Ravandi, F., van Besien, K., Gelms, J. et al. (2006). Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Oncol.Nurs.Forum*, *33*, 614-624.
- Hacker, E. (2009). Exercise and quality of life: strengthening the connections. *Clin.J.Oncol.Nurs.*, *13*, 31-39.
- Hacker, E. D. & Ferrans, C. E. (2003). Quality of life immediately after peripheral blood stem cell transplantation. *Cancer Nurs.*, *26*, 312-322.

- Hagelin, C. L., Wengstrom, Y., Runesdotter, S., & Furst, C. J. (2007). The psychometric properties of the Swedish Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20 in four different populations. *Acta Oncol.*, *46*, 97-104.
- Halama, N., Zoernig, I., & Jager, D. (2008). [Immunotherapy for cancer--modern immunologic strategies in oncology]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, *133*, 2105-2108.
- Hallek, M., Bergmann, M., Brittinger, G., Dohner, H., Dreger, P., Herold, M. et al. (2002). [Chronic lymphatic leukemia. Current therapy concepts]. *Internist (Berl)*, *43*, 1245-1254.
- Hannöver, W., Michael, A., Meyer, C., Rumpf, H. J., Hapke, U., & John, U. (2004). Die Sense of Coherence Scale von Antonovsky und das Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose. *Psychotherapie Psychosomatik und medizinische Psychologie*, *54*, 179-186.
- Hardeman, W., Johnston, M., Johnston, D. W., Bonetti, D., Wareham, N. J., & Kinmonth, A. L. (2002). Application of the theory of planned behavior change interventions: A systematic review. *Psychology and Health*, *17*, 123-158.
- Harriss, D. J., Cable, N. T., George, K., Reilly, T., Renehan, A. G., & Haboubi, N. (2007). Physical activity before and after diagnosis of colorectal cancer: disease risk, clinical outcomes, response pathways and biomarkers. *Sports Med.*, *37*, 947-960.
- Hasford, J., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., Allan, N. C., Baccarani, M., Kluin-Nelemans, J. C. et al. (1998). A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J.Natl.Cancer Inst.*, *90*, 850-858.
- Hawkins, V. N., Foster-Schubert, K., Chubak, J., Sorensen, B., Ulrich, C. M., Stanczyk, F. Z. et al. (2008). Effect of exercise on serum sex hormones in men: a 12-month randomized clinical trial. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *40*, 223-233.
- Hawley, J. A. & Lessard, S. J. (2008). Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*, *192*, 127-135.
- Haydon, A. M., MacInnis, R. J., English, D. R., & Giles, G. G. (2006). Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut*, *55*, 62-67.
- Hayes, S., Davies, P. S., Parker, T., & Bashford, J. (2003a). Total energy expenditure and body composition changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in an exercise programme. *Bone Marrow Transplant.*, *31*, 331-338.
- Hayes, S. C., Rowbottom, D., Davies, P. S., Parker, T. W., & Bashford, J. (2003b). Immunological changes after cancer treatment and participation in an exercise program. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *35*, 2-9.
- Hayes, S., Davies, P. S., Parker, T., Bashford, J., & Newman, B. (2004a). Quality of life changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in a mixed-type, moderate-intensity, exercise program. *Bone Marrow Transplant.*, *33*, 553-558.
- Hayes, S. C., Davies, P. S., Parker, T. W., Bashford, J., & Green, A. (2004b). Role of a mixed type, moderate intensity exercise programme after peripheral blood stem cell transplantation. *Br.J.Sports Med.*, *38*, 304-309.
- Herrmann, C., Buss, U., & Snaith, R. P. (1995). *Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D)*. Manual. Bern: Hans Huber.
- Hiddemann, W., Kneba, M., Dreyling, M., Schmitz, N., Lengfelder, E., Schmits, R. et al. (2005). Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with

- therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 106, 3725-3732.
- Hillsdon, M., Foster, C., & Thorogood, M. (2005). Interventions for promoting physical activity. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD003180.
- Hjermstad, M. J., Knobel, H., Brinch, L., Fayers, P. M., Loge, J. H., Holte, H. et al. (2004). A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 34, 257-266.
- Hoelzer, D. & Gokbuget, N. (2000). New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go? *Semin.Oncol.*, 27, 540-559.
- Hoelzer, D. & Seipelt, G. (2004). *Leukämitherapie*. (2. Auflage ed.) Bremen: UNI-MED Verlag.
- Hoffbrand, A. V., Pettit, J. E., Moss, P. A. H., & Hoelzer, D. (2003). *Grundkurs Hämatologie*. (2. Auflage ed.) Berlin, Wien: Blackwell.
- Hoffmann, P. & Edinger, M. (2006). CD4+CD25+ regulatory T cells and graft-versus-host disease. *Semin.Hematol.*, 43, 62-69.
- Hoffman-Goetz, L., Apter, D., Demark-Wahnefried, W., Goran, M. I., McTiernan, A., & Reichman, M. E. (1998). Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer*, 83, 621-628.
- Hofmann, W. K. & Koeffler, H. P. (2005). Myelodysplastic syndrome. *Annu.Rev.Med*, 56, 1-16.
- Holick, C. N., Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff, L., Bersch, A. J., Stampfer, M. J. et al. (2008). Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 17, 379-386.
- Holland, J. C. & Bultz, B. D. (2007). The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign 2. *J.Natl.Compr.Canc.Netw.*, 5, 3-7.
- Holländer, G. A. (2006). *Immunologie - Grundlagen für Klinik und Praxis*. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer.
- Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, 293, 2479-2486.
- Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sondel, P. M., Goldman, J. M., Kersey, J., Kolb, H. J. et al. (1990). Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75, 555-562.
- Horsley, P., Bauer, J., & Gallagher, B. (2005). Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant.*, 35, 1113-1116.
- Höner, O. (2007). Interventionen zur Förderung körperlicher Aktivität. In R.Fuchs, W. Göhner, & H. Seelig (Eds.), *Aufbau eines körperlich-aktiven Lebensstils* (pp. 45-67). Göttingen: Hogrefe.
- Irwin, M. L., Smith, A. W., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., Cronin, K., Gilliland, F. D. et al. (2008). Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J.Clin.Oncol.*, 26, 3958-3964.
- Irwin, M. L., Varma, K., Alvarez-Reeves, M., Cadmus, L., Wiley, A., Chung, G. G. et al. (2009). Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 18, 306-313.
- Irwin, M. L. (2009). Physical activity interventions for cancer survivors. *Br.J.Sports Med.*, 43, 32-38.

- Ivy, J. L. (1997). Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med.*, *24*, 321-336.
- Jacobs, S. R., Small, B. J., Booth-Jones, M., Jacobsen, P. B., & Fields, K. K. (2007). Changes in cognitive functioning in the year after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, *110*, 1560-1567.
- Jacobson, L. O., Simmons, E. L., Marks, E. K., & Eldredge, J. H. (1951). Recovery from radiation injury. *Science*, *113*, 510-511.
- Jakobisiak, M., Lasek, W., & Golab, J. (2003). Natural mechanisms protecting against cancer. *Immunol.Lett.*, *90*, 103-122.
- Janeway, C. A., Traver, P., Walport, M., & Sholmchik, M. J. (2002). *Immunologie*. (5 ed.) Heidelberg, Berlin: Spektrum.
- Janiszewski, P. M. & Ross, R. (2007). Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction. *Appl.Physiol Nutr.Metab*, *32*, 512-522.
- Jarden, M., Hovgaard, D., Boesen, E., Quist, M., & Adamsen, L. (2007). Pilot study of a multimodal intervention: mixed-type exercise and psychoeducation in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*
- Jarden, M., Baadsgaard, M. T., Hovgaard, D. J., Boesen, E., & Adamsen, L. (2009a). A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant.*
- Jarden, M., Nelausen, K., Hovgaard, D., Boesen, E., & Adamsen, L. (2009b). The Effect of a Multimodal Intervention on Treatment-Related Symptoms in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *J.Pain Symptom.Manage.*
- Ji, L. L. (1999). Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, *222*, 283-292.
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Fairey, A. S., & Mackey, J. R. (2004). Effects of an oncologist's recommendation to exercise on self-reported exercise behavior in newly diagnosed breast cancer survivors: a single-blind, randomized controlled trial. *Ann.Behav.Med.*, *28*, 105-113.
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Fairey, A. S., & Mackey, J. R. (2005). Does the theory of planned behavior mediate the effects of an oncologist's recommendation to exercise in newly diagnosed breast cancer survivors? Results from a randomized controlled trial. *Health Psychol.*, *24*, 189-197.
- Jones, L. W., Eves, N. D., Peddle, C. J., Courneya, K. S., Haykowsky, M., Kumar, V. et al. (2009). Effects of presurgical exercise training on systemic inflammatory markers among patients with malignant lung lesions. *Appl.Physiol Nutr.Metab*, *34*, 197-202.
- Jones, R. J., Lee, K. S., Beschoner, W. E., Vogel, V. G., Grochow, L. B., Braine, H. G. et al. (1987). Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*, *44*, 778-783.
- Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *11*, 1531-1543.
- Kangas, M., Bovbjerg, D. H., & Montgomery, G. H. (2008). Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol.Bull.*, *134*, 700-741.
- Kantarjian, H. M., Giles, F. J., O'Brien, S. M., & Talpaz, M. (1998). Clinical course and therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and chemotherapy. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.*, *12*, 31-80.

- Karvinen, K. H., Courneya, K. S., Plotnikoff, R. C., Spence, J. C., Venner, P. M., & North, S. (2009). A prospective study of the determinants of exercise in bladder cancer survivors using the Theory of Planned Behavior. *Support.Care Cancer*, *17*, 171-179.
- Kasner, M. T. & Luger, S. M. (2009). Update on the therapy for myelodysplastic syndrome. *Am.J.Hematol.*, *84*, 177-186.
- Keating, M. J., O'Brien, S., Albitar, M., Lerner, S., Plunkett, W., Giles, F. et al. (2005). Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J.Clin.Oncol.*, *23*, 4079-4088.
- Kern, W., Behre, G., vSchilling, C., Haferlach, T., Adorf, D., Jehn, U. et al. (2003). Akute myeloische Leukämie (AML) beim Erwachsenen. In W.Hiddemann & T. Haferlach (Eds.), *MANUAL Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome* (pp. 17-48). München: W. Zuckerschwerdt Verlag.
- Kern, W. & Estey, E. H. (2006). High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer*, *107*, 116-124.
- Key, T., Appleby, P., Barnes, I., & Reeves, G. (2002). Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J.Natl.Cancer Inst.*, *94*, 606-616.
- Kharfan-Dabaja, M. A., Kumar, A., Behera, M., & Djulbegovic, B. (2007). Systematic review of high dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: what is the published evidence? *Br.J.Haematol.*, *139*, 234-242.
- Khoury, I. F., Lee, M. S., Romaguera, J., Mirza, N., Kantarjian, H., Korbling, M. et al. (1999). Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann.Oncol.*, *10*, 1293-1299.
- Khoury, I. F., Keating, M. J., Saliba, R. M., & Champlin, R. E. (2002). Long-term follow-up of patients with CLL treated with allogeneic hematopoietic transplantation. *Cytotherapy.*, *4*, 217-221.
- Kim, S. D. & Kim, H. S. (2006). A series of bed exercises to improve lymphocyte count in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Eur.J.Cancer Care (Engl.)*, *15*, 453-457.
- Kirshbaum, M. N. (2007). A review of the benefits of whole body exercise during and after treatment for breast cancer. *J.Clin.Nurs.*, *16*, 104-121.
- Klauer, K. (1993). *Denktraining für Jugendliche. Ein Programm zur intellektuellen Förderung. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Knobf, M. T., Musanti, R., & Dorward, J. (2007). Exercise and quality of life outcomes in patients with cancer. *Semin.Oncol.Nurs.*, *23*, 285-296.
- Knols, R., Aaronson, N. K., Uebelhart, D., Fransen, J., & Aufdemkampe, G. (2005). Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J.Clin.Oncol.*, *23*, 3830-3842.
- Knols, R. H., Stappaerts, K. H., Fransen, J., Uebelhart, D., & Aufdemkampe, G. (2002). Isometric strength measurement for muscle weakness in cancer patients: reproducibility of isometric muscle strength measurements with a hand-held pull-gauge dynamometer in cancer patients. *Support.Care Cancer*, *10*, 430-438.
- Kolb, H. J., Schattenberg, A., Goldman, J. M., Hertenstein, B., Jacobsen, N., Arcese, W. et al. (1995). Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood*, *86*, 2041-2050.

- Kovalszki, A., Schumaker, G. L., Klein, A., Terrin, N., & White, A. C. (2008). Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, *41*, 965-969.
- Kröger, N., Zabelina, T., Krueger, W., Renges, H., Stute, N., Schrum, J. et al. (2001). Patient cytomegalovirus seropositivity with or without reactivation is the most important prognostic factor for survival and treatment-related mortality in stem cell transplantation from unrelated donors using pretransplant in vivo T-cell depletion with anti-thymocyte globulin. *British Journal of Haematology*, *113*, 1060-1071.
- Kröger, N. & Zander, A. R. (2008). *Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. (2 ed.) Bremen: UNI-MED Verlag.
- Kurzrock, R. (2001). The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*, *92*, 1684-1688.
- Lang, F. & Verry, F. (2007). Hormone. In R.F.Schmidt & F. Lang (Eds.), *Physiologie des Menschen* (30 ed., pp. 474-502). Heidelberg: Springer.
- Larsen, J., Nordstrom, G., Bjorkstrand, B., Ljungman, P., & Gardulf, A. (2003). Symptom distress, functional status and health-related quality of life before high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation. *Eur.J.Cancer Care (Engl.)*, *12*, 71-80.
- Larsen, J., Nordstrom, G., Ljungman, P., & Gardulf, A. (2004). Symptom occurrence, symptom intensity, and symptom distress in patients undergoing high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation. *Cancer Nurs.*, *27*, 55-64.
- Larsson, S. C. & Wolk, A. (2007). Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am.J.Clin.Nutr.*, *86*, 556-565.
- Latimer, A. E., Rench, T. A., Rivers, S. E., Katulak, N. A., Materese, S. A., Cadmus, L. et al. (2008). Promoting participation in physical activity using framed messages: an application of prospect theory. *Br.J.Health Psychol.*, *13*, 659-681.
- Lazarus, H. M. & Luger, S. (2007). Which patients with adult acute lymphoblastic leukemia should undergo a hematopoietic stem cell transplantation? Case-based discussion. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, *2007*, 444-452.
- Lee, I. M. (2003). Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *35*, 1823-1827.
- Lee, S. J., Vogelsang, G., & Flowers, M. E. (2003). Chronic graft-versus-host disease. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, *9*, 215-233.
- Leischner, H. (2007). *Basics Onkologie*. (1 ed.) München, Jena: Urban & Fischer Verlag.
- Levenstein, S., Prantera, C., Varvo, V., Scribano, M. L., Berto, E., Luzzi, C. et al. (1993). Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research
3. *J.Psychosom.Res.*, *37*, 19-32.
- Ligibel, J. A., Campbell, N., Partridge, A., Chen, W. Y., Salinardi, T., Chen, H. et al. (2008). Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J.Clin.Oncol.*, *26*, 907-912.
- Lipp, T., Schneller, F., Adorf, D., Haferlach, T., Schoch, C., & Schleuning, M. (2003). Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) bei Erwachsenen. In W.Hiddemann & T. Haferlach (Eds.), *MANUAL Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome* (München: Tumorzentrum München & W.Zuckschwerdt Verlag.
- Lippke, S. & Wiedemann, A. (2007). Sozial-kognitive Theorien und Modelle zur Beschreibung und Veränderung von Sport und körperlicher Bewegung - ein Überblick. *Zeitschrift für Sportpsychologie*, *14*, 139-148.
- Lira, F. S., Tavares, F. L., Yamashita, A. S., Koyama, C. H., Alves, M. J., Caperuto, E. C. et al. (2008). Effect of endurance training upon lipid metabolism in the liver of cachectic tumour-bearing rats. *Cell Biochem.Funct.*, *26*, 701-708.

- Loren, A. W. & Porter, D. L. (2008). Donor leukocyte infusions for the treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 41, 483-493.
- Lorenz, E., Uphoff, D., Reid, T. R., & Shelton, E. (1951). Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J.Natl.Cancer Inst.*, 12, 197-201.
- Lowe, S. S., Watanabe, S. M., & Courneya, K. S. (2009). Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J.Support.Oncol.*, 7, 27-34.
- Löllgen, H. (2004). Das Anstrengungsempfinden (RPE, Borg-Skala). *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 55, 299-300.
- Lucia, A., Earnest, C., & Perez, M. (2003). Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol.*, 4, 616-625.
- Luctkar-Flude, M., Groll, D., Woodend, K., & Tranmer, J. (2009). Fatigue and physical activity in older patients with cancer: a six-month follow-up study. *Oncol.Nurs.Forum*, 36, 194-202.
- Luznik, L. & Fuchs, E. J. (2002). Donor lymphocyte infusions to treat hematologic malignancies in relapse after allogeneic blood or marrow transplantation. *Cancer Control*, 9, 123-137.
- Majhail, N. S., Flowers, M. E., Ness, K. K., Jagasia, M., Carpenter, P. A., Arora, M. et al. (2009). High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 43, 49-54.
- Marmont, A. M. (1993). The graft versus leukemia (GVL) effect after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia (CML). *Leuk.Lymphoma*, 11 Suppl 1, 221-226.
- Marrack, P. & Kappler, J. W. (2001). Mechanismen der Selbst-Toleranz. *Spektrum der Wissenschaft*, 34-41.
- Martin, H. J., Yule, V., Syddall, H. E., Dennison, E. M., Cooper, C., & Aihie, S. A. (2006). Is hand-held dynamometry useful for the measurement of quadriceps strength in older people? A comparison with the gold standard Bodex dynamometry. *Gerontology*, 52, 154-159.
- Mathur, N. & Pedersen, B. K. (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators.Inflamm.*, 2008, 109502.
- Matthews, C. E., Wilcox, S., Hanby, C. L., Der, A. C., Heiney, S. P., Gebretsadik, T. et al. (2007). Evaluation of a 12-week home-based walking intervention for breast cancer survivors. *Support.Care Cancer*, 15, 203-211.
- McCann, S. (2003). The history of bone marrow transplantation. In N.S.Hakim & V. E. Papalois (Eds.), *History of Organ and Cell Transplantation* (pp. 293-308). London: Imperial College Press.
- McCrone, P., Darbishire, L., Ridsdale, L., & Seed, P. (2003). The economic cost of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in UK primary care. *Psychol.Med.*, 33, 253-261.
- McGlave, P. (2005). Allogeneic transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Hematology.*, 10 Suppl 1, 15-18.
- McNair, D., Lorr, M., & Dropplemann, L. F. (1971). *Profile of Mood States Manual*. San Diego: Educational and Industrial Testing Service.
- McQuellon, R. P., Russell, G. B., Rambo, T. D., Craven, B. L., Radford, J., Perry, J. J. et al. (1998). Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplant.*, 21, 477-486.

- McTiernan, A., Wu, L., Chen, C., Chlebowski, R., Mossavar-Rahmani, Y., Modugno, F. et al. (2006). Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity.(Silver.Spring)*, *14*, 1662-1677.
- McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat.Rev.Cancer*, *8*, 205-211.
- Mehnert, A., Müller, D., Lehmann, C., & Koch, U. (2006). Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, *54*, 213-223.
- Mello, M., Tanaka, C., & Dullely, F. L. (2003). Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, *32*, 723-728.
- Merzenich, H., Boeing, H., & Wahrendorf, J. (1993). Dietary fat and sports activity as determinants for age at menarche. *Am.J.Epidemiol.*, *138*, 217-224.
- Messerer, D., Engel, J., Hasford, J., Schaich, M., Ehninger, G., Sauerland, C. et al. (2008). Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, *93*, 826-833.
- Meyerhardt, J. A., Giovannucci, E. L., Holmes, M. D., Chan, A. T., Chan, J. A., Colditz, G. A. et al. (2006a). Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J.Clin.Oncol.*, *24*, 3527-3534.
- Meyerhardt, J. A., Heseltine, D., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Saltz, L. B., Mayer, R. J. et al. (2006b). Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J.Clin.Oncol.*, *24*, 3535-3541.
- Milne, H. M., Wallman, K. E., Guilfoyle, A., Gordon, S., & Corneya, K. S. (2008). Self-determination theory and physical activity among breast cancer survivors. *J.Sport Exerc.Psychol.*, *30*, 23-38.
- Milne, S., Orbell, S., & Sheeran, P. (2002). Combining motivational and volitional interventions to promote exercise participation: protection motivation theory and implementation intentions. *Br.J.Health Psychol.*, *7*, 163-184.
- Minton, O., Richardson, A., Sharpe, M., Hotopf, M., & Stone, P. (2008a). A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J.Natl.Cancer Inst.*, *100*, 1155-1166.
- Minton, O., Stone, P., Richardson, A., Sharpe, M., & Hotopf, M. (2008b). Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD006704.
- Mock, V., Burke, M. B., Sheehan, P., Creaton, E. M., Winningham, M. L., McKenney-Tedder, S. et al. (1994). A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol.Nurs.Forum*, *21*, 899-907.
- Mock, V., Dow, K. H., Meares, C. J., Grimm, P. M., Dienemann, J. A., Haisfield-Wolfe, M. E. et al. (1997). Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol.Nurs.Forum*, *24*, 991-1000.
- Mock, V. (2001). Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer*, *92*, 1699-1707.
- Mock, V., Pickett, M., Ropka, M. E., Muscari, L. E., Stewart, K. J., Rhodes, V. A. et al. (2001). Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract.*, *9*, 119-127.
- Mock, V., Frangakis, C., Davidson, N. E., Ropka, M. E., Pickett, M., Poniowski, B. et al. (2005). Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology.*, *14*, 464-477.

- Molassiotis, A., van den Akker, O. B. A., Milligan, D. W., Goldman, J. M., & Boughton, B. J. (1996). Psychological adaptation and symptom distress in bone marrow transplant recipients. *Psychooncology*, *5*, 9-22.
- Montgomery, P. & Dennis, J. (2002). Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD003404.
- Morecki, S., Moshel, Y., Gelfend, Y., Pugatsch, T., & Slavin, S. (1997). Induction of graft vs. tumor effect in a murine model of mammary adenocarcinoma. *Int.J.Cancer*, *71*, 59-63.
- Morrow, G. R., Andrews, P. L., Hickok, J. T., Roscoe, J. A., & Matteson, S. (2002). Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support.Care Cancer*, *10*, 389-398.
- Mustian, K. M., Morrow, G. R., Carroll, J. K., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Williams, G. C. (2007). Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist*, *12 Suppl 1*, 52-67.
- Muthny, F. A. (1989). *Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV)*. Göttingen: Hogrefe.
- Müller, W. & Frings, S. (2007). *Tier- und Humanphysiologie - Eine Einführung*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Na, Y. M., Kim, M. Y., Kim, Y. K., Ha, Y. R., & Yoon, D. S. (2000). Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in stomach cancer patients after curative surgery. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, *81*, 777-779.
- Nabhan, C., Coutre, S., & Hillmen, P. (2007). Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia: is it ready for primetime? *Br.J.Haematol.*, *136*, 379-392.
- Nachtigall, C., Kröhne, U., Funke, F., & Steyer, R. (2003). (Why) should we use SEM? Pros and Cons of Structural Equation Modeling. *Methods of Psychological Research Online*, *8*, 1-22.
- NCCN (2003). Distress management clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *1*, 334-374.
- NCCN (2005). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related fatigue. version 2.2005. www.nccn.org.
- NCCN (2008). National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related fatigue. version 1.2008. www.nccn.org.
- Neilson, H. K., Friedenreich, C. M., Brockton, N. T., & Millikan, R. C. (2009). Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *18*, 11-27.
- Neitzert, C. S., Ritvo, P., Dancy, J., Weiser, K., Murray, C., & Avery, J. (1998). The psychosocial impact of bone marrow transplantation: a review of the literature. *Bone Marrow Transplant.*, *22*, 409-422.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Gusewitch, G., Warren, B. J., Dotson, R. C., Butterworth, D. E. et al. (1993). Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci.Sports Exerc.*, *25*, 823-831.
- Nieman, D. C. (1994). Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci.Sports Exerc.*, *26*, 128-139.
- Nieman, D. C., Cook, V. D., Henson, D. A., Suttles, J., Rejeski, W. J., Ribisl, P. M. et al. (1995). Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int.J.Sports Med.*, *16*, 334-337.
- Nicola, P., Romani, C., Scaramucci, L., Dentamaro, T., Cupelli, L., Tendas, A. et al. (2008). Pain syndromes in the setting of haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.*
- Noesslinger, T. & Pfeilstoecker, M. (2008). [Myelodysplastic syndromes: new insights in diagnosis, prognosis and prediction]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, *133*, 2086-2090.

- O'Brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A., Gathmann, I., Baccarani, M., Cervantes, F. et al. (2003). Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.*, 348, 994-1004.
- Olsen, C. M., Bain, C. J., Jordan, S. J., Nagle, C. M., Green, A. C., Whiteman, D. C. et al. (2007). Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 16, 2321-2330.
- Ottinger, H. D., Beelen, D. W., Scheulen, B., Schaefer, U. W., & Grosse-Wilde, H. (1996). Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood*, 88, 2775-2779.
- Ottinger, H. D., Ferencik, S., Beelen, D. W., Lindemann, M., Peceny, R., Elmaagacli, A. H. et al. (2003). Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood*, 102, 1131-1137.
- Ottinger, H. (2006). Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*, 103, A2381-A2386.
- Pabst, T. & Mueller, B. U. (2007). Transcriptional dysregulation during myeloid transformation in AML. *Oncogene*, 26, 6829-6837.
- Paneesha, S. & Milligan, D. W. (2005). Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia. *Br.J.Haematol.*, 128, 145-152.
- Paul, W. E. (2001). Abwehr von Krankheitserregern. *Spektrum der Wissenschaft*, 42-49.
- Pedersen, A. M. & Pedersen, B. K. (2006). The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J.Physiol Pharmacol.*, 57 Suppl 10, 43-51.
- Pedersen, B. K. & Hoffman-Goetz, L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.*, 80, 1055-1081.
- Pedersen, B. K. & Fischer, C. P. (2007). Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care*, 10, 265-271.
- Peggs, K. S., Anderlini, P., & Sureda, A. (2008). Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br.J.Haematol.*, 143, 468-480.
- Perera, F. P. (1996). Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J.Natl.Cancer Inst.*, 88, 496-509.
- Perez-Martin, A., Raynaud, E., & Mercier, J. (2001). Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obes.Rev.*, 2, 47-59.
- Peschel, C., Duyster, J., Günther, C., Kolb, H. J., Muth, A., & Schneller, F. (2003). Chronische myeloische Leukämie (CML). In W.Hiddemann & T. Haferlach (Eds.), *MANUAL Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome* (2. Auflage ed., München: Tumorzentrum München & W.Zuckschwerdt Verlag.
- Peters, C., Lotzerich, H., Niemeier, B., Schule, K., & Uhlenbruck, G. (1994). Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res.*, 14, 1033-1036.
- Peters, C., Lotzerich, H., Niemeier, B., Schule, K., & Uhlenbruck, G. (1995). Exercise, cancer and the immune response of monocytes. *Anticancer Res.*, 15, 175-179.
- Piao, C., Yoshimoto, N., Shitama, H., Makino, K., Wada, F., & Hachisuka, K. (2004). Validity and reliability of the measurement of the quadriceps femoris muscle strength with a hand-held dynamometer on the affected side in hemiplegic patients. *J.UOEH.*, 26, 1-11.
- Pichard, C., Plu-Bureau, Neves-E Castro, & Gompel, A. (2008). Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas*, 60, 19-30.

- Pickett, M., Mock, V., Ropka, M. E., Cameron, L., Coleman, M., & Podewils, L. (2002). Adherence to moderate-intensity exercise during breast cancer therapy. *Cancer Pract., 10*, 284-292.
- Pierotti, B., Altieri, A., Talamini, R., Montella, M., Tavani, A., Negri, E. et al. (2005). Lifetime physical activity and prostate cancer risk. *Int.J.Cancer, 114*, 639-642.
- Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., & Marcus, B. H. (2005). Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J.Clin.Oncol., 23*, 3577-3587.
- Pinto, B. M. & Floyd, A. (2008). Theories underlying health promotion interventions among cancer survivors. *Semin.Oncol.Nurs., 24*, 153-163.
- Pinto, B. M., Rabin, C., & Dunsiger, S. (2009). Home-based exercise among cancer survivors: adherence and its predictors. *Psychooncology.*
- Piper, W. (2007). *Innere Medizin*. Heidelberg: Springer.
- Porock, D., Kristjanson, L. J., Tinnelly, K., Duke, T., & Blight, J. (2000). An exercise intervention for advanced cancer patients experiencing fatigue: a pilot study. *J.Palliat.Care, 16*, 30-36.
- Possinger, K. (2005). Mammakarzinom. In K.Alexander, W. G. Daniel, H.-C. Diener, M. Freudn, H. Köhler, S. Matern, H. H. Maurer, B. A. Michel, D. Nowak, T. Risler, A. Schaffner, W. A. Scherbaum, G. W. Sybrecht, G. Wolfram, M. Zeitz, & M. Flasnoecker (Eds.), *Thiemes's Innere Medizin - TIM* (pp. 990-999). Stuttgart: Thieme.
- Prieto, J. M., Atala, J., Blanch, J., Carreras, E., Rovira, M., Cirera, E. et al. (2005). Patient-rated emotional and physical functioning among hematologic cancer patients during hospitalization for stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant., 35*, 307-314.
- Prochaska, J. O. & DiClemente, C. C. (1992). Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog.Behav.Modif., 28*, 183-218.
- Prochaska, J. O., Norcross, J. C., & DiClemente, C. C. (1994). *Changing for good*. New York: William Morrow & Company.
- Radak, Z., Naito, H., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Takahashi, R. et al. (2002). Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflugers Arch., 445*, 273-278.
- Rai, K. R., Sawitsky, A., Cronkite, E. P., Chanana, A. D., Levy, R. N., & Pasternack, B. S. (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood, 46*, 219-234.
- Rai, K. R. & Montserrat, E. (1987). Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Semin.Hematol., 24*, 252-256.
- Ransom, S., Jacobsen, P. B., & Booth-Jones, M. (2006). Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. *Psychooncology., 15*, 604-612.
- Rau, J., Teichmann, J., & Petermann, F. (2008). [Motivation for exercise of cancer patients--a longitudinal study of the Transtheoretical Model (TTM)]. *Psychother.Psychosom.Med.Psychol., 58*, 58-62.
- Rezvani, K., Mielke, S., Ahmadzadeh, M., Kilical, Y., Savani, B. N., Zeilah, J. et al. (2006). High donor FOXP3-positive regulatory T-cell (Treg) content is associated with a low risk of GVHD following HLA-matched allogeneic SCT. *Blood, 108*, 1291-1297.
- Rheinberg, F. (2004). *Motivation*. (5 ed.) Stuttgart: Kohlhammer.
- Richardson, P. G. (2004). A review of the proteasome inhibitor bortezomib in multiple myeloma. *Expert.Opin.Pharmacother., 5*, 1321-1331.

- Robak, T. (2005). Therapy of chronic lymphocytic leukemia with purine analogs and monoclonal antibodies. *Transfus.Apher.Sci.*, 32, 33-44.
- Rogers, L. Q., Shah, P., Dunnington, G., Greive, A., Shanmugham, A., Dawson, B. et al. (2005). Social cognitive theory and physical activity during breast cancer treatment. *Oncol.Nurs.Forum*, 32, 807-815.
- Rogers, C. J., Colbert, L. H., Greiner, J. W., Perkins, S. N., & Hursting, S. D. (2008). Physical activity and cancer prevention : pathways and targets for intervention. *Sports Med.*, 38, 271-296.
- Rostagno, C. & Gensini, G. F. (2008). Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure. *Intern.Emerg.Med.*, 3, 205-212.
- Rowe, J. M., Buck, G., Burnett, A. K., Chopra, R., Wiernik, P. H., Richards, S. M. et al. (2005). Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*, 106, 3760-3767.
- Roy, M. A. & Doherty, T. J. (2004). Reliability of hand-held dynamometry in assessment of knee extensor strength after hip fracture. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.*, 83, 813-818.
- Rubin, D. B. (1976). Inference and Missing Data. *Biometrika*, 63, 581-592.
- Ryan, J. L., Carroll, J. K., Ryan, E. P., Mustian, K. M., Fiscella, K., & Morrow, G. R. (2007). Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 22-34.
- Sakaguchi, S., Wing, K., & Miyara, M. (2007). Regulatory T cells - a brief history and perspective. *Eur.J.Immunol.*, 37 Suppl 1, S116-S123.
- Salmon, S. E. & Durie, B. G. (1975). Cellular kinetics in multiple myeloma. A new approach to staging and treatment. *Arch.Intern.Med.*, 135, 131-138.
- Samad, A. K., Taylor, R. S., Marshall, T., & Chapman, M. A. (2005). A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.*, 7, 204-213.
- Saris, W. H. & Binkhorst, R. A. (1977a). The use of pedometer and actometer in studying daily physical activity in man. Part I: reliability of pedometer and actometer. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 37, 219-228.
- Saris, W. H. & Binkhorst, R. A. (1977b). The use of pedometer and actometer in studying daily physical activity in man. Part II: validity of pedometer and actometer measuring the daily physical activity. *Eur.J.Appl.Physiol Occup.Physiol*, 37, 229-235.
- Schaafsma, J. & Osoba, D. (1994). The Karnofsky Performance Status Scale re-examined: a cross-validation with the EORTC-C30. *Qual.Life Res.*, 3, 413-424.
- Schafer, J. L. & Graham, J. W. (2002). Missing data: our view of the state of the art. *Psychol.Methods*, 7, 147-177.
- Schetelig, J., Thiede, C., Bornhauser, M., Schwerdtfeger, R., Kiehl, M., Beyer, J. et al. (2003). Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J.Clin.Oncol.*, 21, 2747-2753.
- Schetelig, J. & Dreger, P. (2006). Chronische lymphatische Leukämie: Neue Perspektiven durch allogene Stammzelltransplantation für Hochrisikopatienten? *Deutsches Ärzteblatt*, 103, A1372-A1377.
- Schleuning, M., Kolb, H., Waterhouse, C., & Holler, E. (2003). Hämatopoetische Stammzelltransplantation. *MANUAL Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*, 169-184.
- Schmezer, P. (2006). Krebsentstehung - eine Einführung. In G.Layer, G. van Kaick, & S. Delorme (Eds.), *Radiologische Diagnostik in der Onkologie (Band 1)* (pp. 1-7). Berlin, Heidelberg: Springer.

- Schmid, C. & Kolb, H. J. (2007). [Allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukemia]. *Med Klin.(Munich)*, 102, 317-323.
- Schmitz, N., Dreger, P., Glass, B., & Sureda, A. (2007). Allogeneic transplantation in lymphoma: current status. *Haematologica*, 92, 1533-1548.
- Scholz, U., Schütz, B., & Ziegelmann, J. (2007). Motivation zur körperlichen Aktivität. In R.Fuchs, W. Göhner, & H. Seelig (Eds.), *Aufbau eines körperlich-aktiven Lebensstils* (pp. 131-149). Göttingen: Hogrefe.
- Schulz-Kindermann, F., Mehnert, A., Scherwath, A., Schirmer, L., Schleimer, B., Zander, A. R. et al. (2007). Cognitive function in the acute course of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.*, 39, 789-799.
- Schumacher, J., Wilz, G., Gunzelmann, T., & Brähler, E. (2000). Die Sense of Coherence Scale von Antonovsky. *Psychotherapie Psychosomatik und medizinische Psychologie*, 50, 472-482.
- Schüle, K. & Huber, G. (2004). *Grundlagen der Sporttherapie*. (2. ed.) München, Jena: Urban & Fischer.
- Schwarz, R. & Hinz, A. (2001). Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur.J.Cancer*, 37, 1345-1351.
- Schwarz, R., Krauss, O., & Hinz, A. (2003). Fatigue in the general population. *Onkologie.*, 26, 140-144.
- Scott, N., Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bottomley, A., de Graeff, A., Groenvold, M. et al. (2008). *Reference Values Manual - EORTC-QLQ-C30*. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment in Cancer.
- Seruga, B., Zhang, H., Bernstein, L. J., & Tannock, I. F. (2008). Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat.Rev.Cancer*, 8, 887-899.
- Shaw, B. E. & Russell, N. H. (2008). Treatment options for the management of acute leukaemia relapsing following an allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant.*, 41, 495-503.
- Shelton, M. L., Lee, J. Q., Morris, G. S., Massey, P. R., Kendall, D. G., Munsell, M. F. et al. (2008). A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psychooncology.*
- Shephard, R. J. & Shek, P. N. (1999). Effects of exercise and training on natural killer cell counts and cytolytic activity: a meta-analysis. *Sports Med.*, 28, 177-195.
- Sierra, J., Martino, R., Sanchez, B., Pinana, J. L., Valcarcel, D., & Brunet, S. (2008). Hematopoietic transplantation from adult unrelated donors as treatment for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.*, 41, 425-437.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & de Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J.Psychosom.Res.*, 39, 315-325.
- Smith, J. K., Dykes, R., Douglas, J. E., Krishnaswamy, G., & Berk, S. (1999). Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA*, 281, 1722-1727.
- Sniehotta, F., Winter, J., Dombrowski, S., & Johnston, M. (2007). Volitionale Verhaltenskontrolle. In R.Fuchs, W. Göhner, & H. Seelig (Eds.), *Aufbau eines körperlich-aktiven Lebensstils* (pp. 150-169). Göttingen: Hogrefe.
- Sniehotta, F. F., Scholz, U., & Schwarzer, R. (2005). Bridging the intention-behavior gap: Planning, self-efficacy, and action control in the adoption and maintenance of physical activity. *Psychology & Health*, 20, 143-160.

- Sniehotta, F. F., Nagy, G., Scholz, U., & Schwarzer, R. (2006). The role of action control in implementing intentions during the first weeks of behaviour change. *Br.J.Soc.Psychol.*, *45*, 87-106.
- Snyder, D. S. (2000). Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, *6*, 597-603.
- Sorrer, M., Storer, B., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., Chauncey, T. R., Langston, A. et al. (2008). Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*, *112*, 1992-2001.
- Sostak, P., Padovan, C. S., Yousry, T. A., Ledderose, G., Kolb, H. J., & Straube, A. (2003). Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*, *60*, 842-848.
- Spits, H., Lanier, L. L., & Phillips, J. H. (1995). Development of human T and natural killer cells. *Blood*, *85*, 2654-2670.
- Sprague, B. L., Trentham-Dietz, A., Klein, B. E., Klein, R., Cruickshanks, K. J., Lee, K. E. et al. (2008). Physical activity, white blood cell count, and lung cancer risk in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *17*, 2714-2722.
- Sprangers, B., Van Wijmeersch, B., Luyckx, A., Sagaert, X., De Somer, L., Rutgeerts, O. et al. (2009). Allogeneic bone marrow transplantation and donor lymphocyte infusion in a mouse model of irradiation-induced myelodysplastic/myeloproliferation syndrome (MD/MPS): evidence for a graft-versus-MD/MPS effect. *Leukemia*, *23*, 340-349.
- Steensberg, A., Fischer, C. P., Sacchetti, M., Keller, C., Osada, T., Schjerling, P. et al. (2003). Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans. *J.Physiol*, *548*, 631-638.
- Stein, A. & Forman, S. J. (2008). Allogeneic transplantation for ALL in adults. *Bone Marrow Transplant.*, *41*, 439-446.
- Stewart, L. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., McFarlin, B. K. et al. (2005). Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. *Brain Behav.Immun.*, *19*, 389-397.
- Stone, A. A., Shiffman, S., Schwartz, J. E., Broderick, J. E., & Hufford, M. R. (2002). Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ*, *324*, 1193-1194.
- Storch, E. K. & Kruszynski, D. M. (2008). From rehabilitation to optimal function: role of clinical exercise therapy. *Curr.Opin.Crit Care*, *14*, 451-455.
- Stricker, C. T., Drake, D., Hoyer, K. A., & Mock, V. (2004). Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. *Oncol.Nurs.Forum*, *31*, 963-976.
- Sutton, S. & Sheeran, P. (2003). Meta-analysis of the theory of planned behavior an past behavior.
Ref Type: Unpublished Work
- Svnilson, J. (2005). Novel approaches in GVHD therapy. *Bone Marrow Transplant.*, *35 Suppl 1*, S65-S67.
- Syrjala, K. L., Langer, S. L., Abrams, J. R., Storer, B., Sanders, J. E., Flowers, M. E. et al. (2004). Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA*, *291*, 2335-2343.
- Syrjala, K. L., Dikmen, S., Langer, S. L., Roth-Roemer, S., & Abrams, J. R. (2004). Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Blood*, *104*, 3386-3392.

- Syrjala, K. L., Langer, S. L., Abrams, J. R., Storer, B. E., & Martin, P. J. (2005). Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J.Clin.Oncol.*, *23*, 6596-6606.
- Tardon, A., Lee, W. J., Delgado-Rodriguez, M., Dosemeci, M., Albanes, D., Hoover, R. et al. (2005). Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*, *16*, 389-397.
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L. et al. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J.Natl.Cancer Inst.*, *92*, 205-216.
- Thews, G., Mutschler, E., & Vaupel, P. (1999). *Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Thiede, C. (2004). Diagnostic chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation: new methods and markers. *Am.J.Pharmacogenomics.*, *4*, 177-187.
- Thiele, H., Pohlink, C., & Schuler, G. (2004). [Hypertension and exercise. Sports methods for the hypertensive patient]. *Herz*, *29*, 401-405.
- Thomas, E. D., Lochte, H. L., Jr., LU, W. C., & Ferrebee, J. W. (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N.Engl.J.Med.*, *257*, 491-496.
- Thomas, E. D., Lochte, H. L., Jr., Cannon, J. H., Sahler, O. D., & Ferrebee, J. W. (1959). Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J.Clin.Invest*, *38*, 1709-1716.
- Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R. A., Fefer, A., Johnson, F. L., Neiman, P. E. et al. (1975a). Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N.Engl.J.Med.*, *292*, 832-843.
- Thomas, E. D., Storb, R., Clift, R. A., Fefer, A., Johnson, L., Neiman, P. E. et al. (1975b). Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N.Engl.J.Med.*, *292*, 895-902.
- Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., Ford, L. G. et al. (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N.Engl.J.Med.*, *349*, 215-224.
- Thomson, K. J., Morris, E. C., Bloor, A., Cook, G., Milligan, D., Parker, A. et al. (2009). Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J.Clin.Oncol.*, *27*, 426-432.
- Thorsen, L., Courneya, K. S., Stevinson, C., & Fossa, S. D. (2008). A systematic review of physical activity in prostate cancer survivors: outcomes, prevalence, and determinants. *Support.Care Cancer*, *16*, 987-997.
- Tichelli, A., Bhatia, S., & Socie, G. (2008). Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br.J.Haematol.*, *142*, 11-26.
- Tse, W. W., Zang, S. L., Bunting, K. D., & Laughlin, M. J. (2008). Umbilical cord blood transplantation in adult myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.*, *41*, 465-472.
- Valcarcel, D. & Martino, R. (2007). Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia. *Curr.Opin.Oncol.*, *19*, 660-666.
- Valcarcel, D., Martino, R., Caballero, D., Martin, J., Ferra, C., Nieto, J. B. et al. (2008). Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J.Clin.Oncol.*, *26*, 577-584.

- Vallance, J. K., Courneya, K. S., Plotnikoff, R. C., Yasui, Y., & Mackey, J. R. (2007). Randomized controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors. *J.Clin.Oncol.*, *25*, 2352-2359.
- Vallance, J. K., Courneya, K. S., Plotnikoff, R. C., & Mackey, J. R. (2008). Analyzing theoretical mechanisms of physical activity behavior change in breast cancer survivors: results from the activity promotion (ACTION) trial. *Ann.Behav.Med.*, *35*, 150-158.
- van Gils, C. H., Peeters, P. H., Schoenmakers, M. C., Nijmeijer, R. M., Onland-Moret, N. C., van der Schouw, Y. T. et al. (2009). Physical activity and endogenous sex hormone levels in postmenopausal women: a cross-sectional study in the Prospect-EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *18*, 377-383.
- van Weert, E., Hoekstra-Weebers, J., Otter, R., Postema, K., Sanderman, R., & van der, S. C. (2006). Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation 2. *Oncologist.*, *11*, 184-196.
- Verger, E., Salameró, M., & Conill, C. (1992). Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur.J.Cancer*, *28A*, 1328-1330.
- Von Ah, D. M., Kang, D. H., & Carpenter, J. S. (2008). Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs.*, *31*, 134-144.
- von Schilling, C., Günther, C., Haferlach, T., Ruelfs, C., & Lipp, T. (2003). Myelodysplastische Syndrome (MDS). *MANUAL Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*, 97-114.
- Voskuil, D. W., Monninkhof, E. M., Elias, S. G., Vlems, F. A., & van Leeuwen, F. E. (2007). Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *16*, 639-648.
- Wagner, L. I. & Cella, D. (2004). Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br.J.Cancer*, *91*, 822-828.
- Weiden, P. L., Sullivan, K. M., Flournoy, N., Storb, R., & Thomas, E. D. (1981). Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N.Engl.J.Med.*, *304*, 1529-1533.
- Weis, J. (2008). Tumorbedingte Fatigue. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport*, *24*, 94-97.
- Weissman, I. L. & Cooper, M. D. (2001). Reifung des Immunsystems. *Spektrum der Wissenschaft*, 26-33.
- Weißinger, F. (1999). *Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation*. Bremen: UNI-MED.
- Wendtner, C. M., Eichhorst, B. F., & Hallek, M. J. (2004). Advances in chemotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *Semin.Hematol.*, *41*, 224-233.
- Wettergren, L., Sprangers, M., Bjorkholm, M., & Langius-Eklöf, A. (2008). Quality of life before and one year following stem cell transplantation using an individualized and a standardized instrument. *Psychooncology.*, *17*, 338-346.
- White, A. C., Terrin, N., Miller, K. B., & Ryan, H. F. (2005). Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation. *Chest*, *128*, 145-152.
- Wikholm, J. B. & Bohannon, R. W. (1991). Hand-held Dynamometer Measurements: Tester Strength Makes a Difference. *J.Orthop.Sports Phys.Ther.*, *13*, 191-198.
- Wilson, I. B. & Cleary, P. D. (1995). Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*, *273*, 59-65.

- Wilson, R. W., Jacobsen, P. B., & Fields, K. K. (2005). Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, *35*, 721-727.
- Wirtz, M. (2004). [On the problem of missing data: How to identify and reduce the impact of missing data on findings of data analysis]. *Rehabilitation (Stuttg)*, *43*, 109-115.
- Wiskemann, J. & Huber, G. (2008). Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, *41*, 321-329.
- Woods, J. A., Davis, J. M., Smith, J. A., & Nieman, D. C. (1999). Exercise and cellular innate immune function. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *31*, 57-66.
- World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a global perspective* Washington DC: AICR.
- Wydra, G. (1993). Bedeutung, Diagnose und Therapie von Gleichgewichtsstörungen. *Motorik*, *16*, 100-107.
- Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., Wan, H. W., Jia, G. Q., Bai, H. L. et al. (2009). Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur.J.Cancer*.
- You, T., Berman, D. M., Ryan, A. S., & Nicklas, B. J. (2004). Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, *89*, 1739-1746.
- Young-McCaughan, S. & Arzola, S. M. (2007). Exercise intervention research for patients with cancer on treatment. *Semin.Oncol.Nurs.*, *23*, 264-274.
- Young, N. S., Scheinberg, P., & Calado, R. T. (2008). Aplastic anemia. *Curr.Opin.Hematol.*, *15*, 162-168.
- Yuille, M. R., Matutes, E., Marossy, A., Hilditch, B., Catovsky, D., & Houlston, R. S. (2000). Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies. *Br.J.Haematol.*, *109*, 794-799.
- Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr.Scand.*, *67*, 361-370.
- Zittoun, R., Achard, S., & Ruzniewski, M. (1999). Assessment of quality of life during intensive chemotherapy or bone marrow transplantation. *Psychooncology.*, *8*, 64-73.

11 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Hämatopoese (aus Müller et al., 2007; S. 162).....	16
Abb. 2 Rezeptoren der Makrophagen (aus Janeway et al., 2002; S. 42)	19
Abb. 3 Aktivierung von naiven T-Zellen durch Interaktion mit einer APC (aus Holländer, 2006; S. 26).....	22
Abb. 4 Klonale Selektion (aus Campbell et al., 2003; S. 1087)	23
Abb. 5 Entwicklung von B-Zellen (aus Weissman et al., 2001; S. 19)	23
Abb. 6 B-Zell-Aktivierung (aus Janeway et al., 2002; S. 369).....	25
Abb. 7 Entwicklung von T-Zellen (aus Weissman et al., 2001; S. 21)	26
Abb. 8 Funktionsweise der zytotoxischen T-Zellen (aus Campbell et al., 2003; S. 1093) .	28
Abb. 9 Die Rolle der T-Helferzellen (CD4+) für andere Effektorzellen des Immunsystems (aus Holländer, 2006; S. 113)	29
Abb. 10 Chromosomale Lage und Anzahl der Gene im HLA-System (aus Ferencik et al., 2006; S. 40).....	31
Abb. 11 Differenzierung menschlicher Gewebeformen	34
Quelle: www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/genetics_cell.html ; Zugriff am 16.04.09)	
Abb. 12 Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nichtmelanotischen Hautkrebs in Deutschland 2004 (aus Batzler et al., 2008; S. 12)	35
Abb. 13 Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2004 (aus Batzler et al., 2008, S. 13).....	36
Abb. 14 Schematische Darstellung wichtiger Schritte in der Tumorenstehung (nach Schmezer, 2006; S. 2)	38
Abb. 15 Funktion von p53 (aus Leischner, 2007; S. 15).....	40
Abb. 16 Prozesse der Angiogeneese bei Tumorerkrankungen (aus Dempke, 2006; S. 21)	42
Abb. 17 Schematische Darstellung des Metastasierungsprozesses (aus Dempke, 2006; S. 21)	43
Abb. 18 Therapieschemata zur Behandlung der AML (aus Dempke, 2006; S. 529)	48
Abb. 19 Gesamtüberleben AML nach allo-1.Tx bei CR	49
Abb. 20 Gesamtüberleben AML nach allo-1.Tx bei non-CR (aus: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2007; S. 51)	50
Abb. 21 Philadelphia-Chromosom (aus Dempke, 2006; S.504).....	51
Abb. 22 Stadien der CML (aus Dempke, 2006; S. 502).....	52
Abb. 23 Wirkmechanismus von Imatinib (aus Fausel, 2007; S. S9).....	54

Abb. 24 Schema des Behandlungsverfahrens bei CML (aus Dempke, 2006; S. 511)	54
Abb. 25 ALL Therapie nach GMALL-Protokoll (aus Gökbuget und Hoelzer, 1999; S. 877)	59
Abb. 26 Gesamtüberleben ALL nach allo-1.Tx bei CR (aus: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2007; S.50)	61
Abb. 27 Gesamtüberleben ALL nach allo-1.Tx bei non-CR (aus: Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2007; S. 50)	61
Abb. 28 Studiendesign der DCLLSG zur Therapieoptimierung bei CLL (aus Hallek et al., 2002; S. A1298).....	66
Abb. 29 Pathogenesemodell der MDS (aus von Schilling et al. 2003, S. 100)	69
Abb. 30 Überlebenswahrscheinlichkeit nach allo-HSCT mit MDS in Abhängigkeit der FAB-Klassifikation (aus Kröger et al., 2008; S.48)	71
Abb. 31 Vermutete Pathogenese des multiplen Myeloms (aus Dempke, 2006; S. 558).....	77
Abb. 32 Therapieablauf bei Multiplem Myelom (aus Dempke, 2006; S. 565)	78
Abb. 33 Möglicher Mechanismus der Pathogenese einer aplastischen Anämie (aus Dempke, 2006; S. 491)	81
Abb. 34 Stammzellquellen für in Deutschland durchgeführte allogene Ersttransplantation (aus: Deutschem Register für Stammzelltransplantationen , 2006; S. 29)	92
Abb. 35 Zeitlich idealtypischer Ablauf der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....	93
Abb. 36 Fallzahlen der vier häufigsten Entitäten mit Indikation zur allo-HSCT seit 1998 (nach Ottinger et al., 2006; S. A2383).....	94
Abb. 37 Ziele der vorgeschalteten Konditionierung.....	96
Abb. 38 Fallzahlen der häufigsten Entitäten mit Indikation zur auto-HSCT (nach Ottinger et al., 2006; S. A2385)	100
Abb. 39 Übersicht potentieller Infektionen nach allo-HSCT (nach Kröger et al., 2008; S. 105)	107
Abb. 40 Vermutete multidimensionale Einflussfaktoren der Cancer-related Fatigue Symptomatik.....	110
Abb. 41 Modifiziertes Modell der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Wilson und Cleary (nach Ferrans et al., 2005, S. 338).....	115
Abb. 42 Mortalitätsrisiko im Abhängigkeit vom körperlichen Aktivitätsgrad.....	121
Abb. 43 Vermutete Wirkmechanismen: körperliche Aktivität und Krebs (aus Mc Tiernan et al., 2008; S. 208).....	130
Abb. 44 Zusammenhang von Östron- und Östradiolspiegel mit körperlicher Aktivität und BMI (aus Mc Tiernan et al., 2008, S. 209)	131
Abb. 45 Inverted-J-Hypothese (aus Fairey et al., 2002, S. 540).....	134
Abb. 46 Theory of Planned Behavior	138

Abb. 47 Sozial-kognitive Theorie.....	139
Abb. 48 Meta-Modell der volitionalen Handlungskontrolle (nach Sniehotta et al., 2007; S. 158).....	141
Abb. 49 Die fünf/sechs Stadien des Transtheoretischen Modells (aus Prochaska et al., 1994; S. 49).....	143
Abb. 50 Studienadaptiertes Modell zur Beeinflussung von Fatigue durch körperliches Training.....	158
Abb. 51 Studiendesign.....	164
Abb. 52 Patient-Flow.....	175
Abb. 53 Vergleich der körperlichen Aktivität vor und nach Erstdiagnose.....	178
Abb. 54 Vergleich zwischen Vergleich der sportlichen Betätigung vor (links) und nach (rechts) ED getrennt nach Studiengruppen.....	179
Abb. 55 Bevorzugte sportliche Betätigungen der Studienteilnehmer (Mehrfachnennungen erlaubt).....	180
Abb. 56 Subjektive Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Studiengruppen.....	181
Abb. 57 Selbstgenannte Gründe der Patienten für einen Trainingsausfall in der ambulanten Studienphase vor HSCT.....	183
Abb. 58 Selbstgenannte Gründe der Patienten für einen Trainingsausfall in der stationären Studienphase während HSCT.....	183
Abb. 59 Selbstgenannte Gründe der Patienten für einen Trainingsausfall in der ambulanten Studienphase nach HSCT.....	183
Abb. 60 6MWT: Vergleich der Strecke (Meter) zwischen Studiengruppe (t0) und erwartetem Wert nach Enright et al. (1998).....	187
Abb. 61 Kraftmessung untere Extremität: Vergleich zwischen Studiengruppen und alters-/geschlechtsgemachten Referenzwerten nach Bohannon et al. (1997).....	188
Abb. 62 Kraftmessung obere Extremität: Vergleich zwischen Studiengruppen und alters-/geschlechtsgemachten Referenzwerten nach Bohannon et al. (1997).....	188
Abb. 63 Vergleich der Mittelwerte der Skala „körperliche Funktionsfähigkeit“ (PF; EORTC-QLQ-C30) zwischen Studienpopulation, Krebspatienten (allgemein) und Normdaten für Gesunde.....	189
Abb. 64 Entwicklung der 6-Minuten Gehstrecke im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte.....	190
Abb. 65 Entwicklung des Kraftindex (Gesamt) im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte.....	192
Abb. 66 Entwicklung des Kraftindex (Arme) im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte.....	193
Abb. 67 Entwicklung des Kraftindex (Beine) im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte.....	193

Abb. 68 Entwicklung des Koordinationsindexes im Gruppenvergleich über alle Messzeitpunkte	195
Abb. 69 Entwicklung der Subskala „QoL“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes	196
Abb. 70 Entwicklung der Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit [PF]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes	197
Abb. 71 Entwicklung der Subskala „Rollenfunktion [RF]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes	198
Abb. 72 Entwicklung der Subskala „emotionale Funktionsfähigkeit [EF]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes	198
Abb. 73 Entwicklung der Symptomskala „Schlafprobleme [INSOM]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes	199
Abb. 74 Entwicklung der Symptomskala „Verstopfung [CON]“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	199
Abb. 75 Entwicklung der Symptomskala „Schmerzen“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes	200
Abb. 76 Entwicklung der Subskala „General Fatigue [GF]“ (MFI) über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	201
Abb. 77 Entwicklung der Subskala „Physical Fatigue [PF]“ (MFI) über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	202
Abb. 78 Entwicklung der Subskala „Müdigkeit“ (POMS) über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	203
Abb. 79 Entwicklung der Symptomskala „Fatigue“ (EORTC-QLQ-C30) über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	203
Abb. 80 Entwicklung der Subskala „Mental Fatigue [MF]“ (MFI) über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	204
Abb. 81 Entwicklung der Subskala „Niedergeschlagenheit“ (POMS) über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	205
Abb. 82 Entwicklung der Angstskala des HADS nach Gruppen über den Verlauf des Studienzeitraumes.....	205
Abb. 83 Entwicklung der NCCN Distressthermometers getrennt nach Gruppen über den Verlauf des Studienzeitraumes	207
Abb. 84 Entwicklung Häufigkeit der emotionalen Probleme (NCCN Distressthermometers) über den Verlauf des Studienzeitraumes	208
Abb. 85 Entwicklung Häufigkeit der körperlichen Probleme (NCCN Distressthermometers) über den Verlauf des Studienzeitraumes	208
Abb. 86 Entwicklung des Hämoglobinwertes im Studienzeitraum nach Transplantation	211
Abb. 87 Entwicklung der Leukozyten im Studienzeitraum nach Transplantation	211
Abb. 88 Entwicklung der Thrombozyten im Studienzeitraum nach Transplantation	211

Abb. 89 Stressphysiologie zu t3	214
Abb. 90 Stressphysiologie zu t4	214
Abb. 91 Entwicklung des Bodymaß-Indexes im Studienverlauf.....	216
Abb. 92 Entwicklung des Karnofsky-Indexes im Studienverlauf	216
Abb. 93 Clusterbildungen für die Kategorien „Schrittzahlrückgang > 500 Schritte im Vergleich zur Phase vor Tx“ und „> 50% Reduktion der Schrittzahl im Vergleich vor Tx“	221
Abb. 94 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t0	229
Abb. 95 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t1	229
Abb. 96 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t2	230
Abb. 97 Pfadmodell „körperliche Leistungsfähigkeit und Fatigue“ zum Messzeitpunkt t3	230
Abb. 98 Bezug zwischen UV, Mediator und AV (nach Baron et al., 1986; S. 1176)	231

12 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Unterscheidungsmerkmale von Tumoren (aus Leischner, 2007; S. 2).....	33
Tab. 2 TNM-Klassifikation von Tumoren.....	44
Tab. 3 French-American-British Classification der AML (FAB)	47
Tab. 4 Schema der AML Klassifikation nach WHO	48
Tab. 5 Molekulargenetische Veränderungen bei der ALL (modifiziert nach Hoelzer & Seipelt, 2004).....	57
Tab. 6 Immunphänotypisierung der ALL Subgruppen (Dempke, 2006; S. 537).....	58
Tab. 7 Hochrisikomerkmale der adulten ALL (Dempke, 2006, S. 537)	59
Tab. 8 Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei adulten ALL Patienten (1. CR) in Abhängig vom Behandlungsverfahren (mod. nach Lazarus & Luger, 2007; S. 447)	61
Tab. 9 Beurteilungsgrundlage für eine allo-Tx bei ALL Patienten (nach Lazarus & Luger, 2007; S. 450).....	62
Tab. 10 Chromosomenaberrationen bei CLL (modifiziert nach Dempke, 2006; S. 542) ...	64
Tab. 11 FAB-Klassifikation der MDS (nach Dempke, 2006; S. 521).....	70
Tab. 12 IPSS-Risiko-Score (nach von Schilling et al., 2003; S. 102)	70
Tab. 13 WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin Lymphome (modifiziert nach Dempke, 2006; S. 580 & 586).....	75
Tab. 14 Schweregradeinteilung der aplastischen Anämie (nach Dempke, 2006; S. 490)...	80
Tab. 15 Beurteilungskriterien für Therapieergebnis nach Antikrebstherapie (Therasse et al., 2000; S. 214).....	84
Tab. 16 Organspezifische Stadieneinteilung der GvHD (nach Glucksberg et al., 1974) ..	104
Tab. 17 Bewegungstherapeutische Interventionsstudien im Kontext der HSCT	124
Tab. 18 Prozesse und deren pot. Wirksamkeit in den einzelnen Stadien (nach Prochaska et al, 1992)	144
Tab. 19 Übersicht zu den diagnostischen Methoden in Abhängigkeit von Studiendesign	170
Tab. 20 Anzahl der Parameterschätzungen pro Messzeitpunkt mit LOCF-Methode.....	174
Tab. 21 Gesamtstichprobe ohne Non-Starter.....	176
Tab. 22 Mediane Aufenthaltsdauer (Tage) in den Studienphasen getrennt nach Gruppen	177
Tab. 23 Mitgliedschaft im Sportverein	180
Tab. 24 Adherence-Statistik (Übersicht)	182
Tab. 25 Inhaltliche Aspekte des Ausdauertrainings in den verschiedenen Studienphasen	184
Tab. 26 Inhaltliche Aspekte des Krafttrainings in den verschiedenen Studienphasen	185

Tab. 27 Kraftwerte der Studiengruppe im Verhältnis zu den Referenzwerten nach Bohannon et al. (1997).....	188
Tab. 28 Pulsfrequenz und subjektiver Anstrengungsgrad (Borg) nach 6MWT	191
Tab. 29 Ausgewählte Mittelwertsdifferenzen der Subskala „Physical Fatigue“ (MFI)	202
Tab. 30 Dauer (Tage) bis Engraftment nach Tx getrennt nach Gruppen	209
Tab. 31 Anzahl benötigter EKs und TKs während stationärer Phase.....	210
Tab. 32 Patienten die zu t4 unter einer Thrombozytopenie leiden	212
Tab. 33 Blutdruck und Herzfrequenz während des stationären Aufenthaltes	213
Tab. 34 Anzahl „tachykarder“ und „hypotoner“ Patienten.....	213
Tab. 35 Studienpatienten mit Tachykardie/Hypertonie zu t3 & t4.....	215
Tab. 36 Übersicht zur phasenspezifischen Interventionseffektivität unter Berücksichtigung von gruppenspezifischen Eingangs-/Vortestunterschieden	218
Tab. 37 Schrittzahl vor und nach Tx.....	220
Tab. 38 Schrittzahl vor und nach Tx (verbundene Stichproben; n= 50).....	220
Tab. 39 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse	222
Tab. 40 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (6MWD, KI) nach Messzeitpunkten..	222
Tab. 41 Bestimmtheitsmaße und Kennwerte der Koeffizienten der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UV[einzel]= 6MWD, KI)	223
Tab. 42 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UVs= Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb).....	224
Tab. 43 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb) .	224
Tab. 44 Bestimmtheitsmaße und Kennwerte der Koeffizienten der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UV[einzel]= PF, INSOM, Niederg, Distress, Hb).....	225
Tab. 45 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= GF; UVs= Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb, 6MWD, KI)	227
Tab. 46 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (Distress, INSOM, PF, Niederg, Hb, 6MWD, KI).....	227
Tab. 47 Signifikante Regressionsanalysenergebnisse zur Vorhersage der Mediatorvariablen durch die AVs 6MWD bzw. KI (messzeitpunktspezifisch)	232
Tab. 48 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t0.....	233
Tab. 49 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t1	233
Tab. 50 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t2.....	233
Tab. 51 Regressionsanalytische Mediatorenprüfung (3. Bedingung) nach Baron & Kenny (1986) zu t3	234

Tab. 52 Bestimmtheitsmaße und Signifikanzprüfung der Regressionsanalyse nach Messzeitpunkten (AV= QoL; UVs= GF, PF_MFI, RA, RM, MF)	236
Tab. 53 Statistische Kennmaße der Koeffizienten (GF, MFI_PF, RA, RM, MF).....	236

13 Anhang

Der Anhang enthält alle relevanten Studienunterlagen vom Informed consent über die Interventions- bis hin zu den Diagnostik- und Dokumentationsmaterialien.

Informed consent.....	S. 288
Interventionsmaterialien.....	S. 294
Diagnostik- und Dokumentationsmaterialien.....	S. 319

Informed consent

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit



Landesanstalt
des öffentlichen Rechts

Prof. Dr. Martin Bohus, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin (Direktor)
J5, 68159 Mannheim; Tel.: 0621 – 1703 4001; Fax: 0621 – 1703 4005

Patienteninformation

zur Studie:

„Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) und kombiniertes Kraft-Ausdauer-
Training bei Patienten unter hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)“

Patient: _____, _____
(Name) (Vorname)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Zweck der Studie

Sie leiden an einer Krebserkrankung, die eine Transplantation von eigenen oder fremden Blutstammzellen/Knochenmarkszellen verlangt und sind nach Meinung Ihres behandelnden Arztes geeignet, an dieser Studie teilzunehmen. Der Zweck dieser Studie ist es zu untersuchen, ob ein zusätzlich zur normalen Behandlung durchgeführtes körperliches Trainingsprogramm (moderates Kraft- und Ausdauertraining) zu einer Stressreduktion und einem verbesserten Behandlungsergebnis nach der Transplantation führt.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Informationen zur Intervention

Während der Dauer Ihrer Studienteilnahme werden Sie gebeten, die vorgeschlagenen Übungen zur Kräftigung und zur Ausdauer regelmäßig durchzuführen. Anleitung zur Durchführung des Trainings erhalten Sie durch speziell geschulte Sport- und Bewegungstherapeuten, durch eine Bewegungstherapie DVD und durch ausgehändigte Trainingsbroschüren.

Die einzelnen Trainingseinheiten haben eine Länge zwischen ca. 20 und 30 Minuten und sind *individuell an Ihren momentanen Leistungsstand anpassbar*.

Zum Trainieren der Ausdauer in den Phasen vor und nach Transplantation werden Ihnen verschiedene einfache Techniken bspw. das Walking oder Nordic Walking erklärt. Während des Klinikaufenthaltes findet das Ausdauertraining hauptsächlich mit einem Fahrradergometer (ggf. auch im Liegen) in Ihrem Krankenzimmer statt. Die

Gymnastikübungen zum Trainieren der Kraft sind insbesondere nach einfacher und sicherer Durchführbarkeit ausgewählt worden. Die einzelnen Übungen werden sowohl im Liegen, Sitzen und Stehen durchgeführt und Trainieren besonders die größeren Muskelpartien Ihres Körpers wie Bauch-, Rücken-, Arm- und Beinmuskulatur. Für den Klinikaufenthalt wurden die Übungen so angepasst, dass Sie fast allesamt im Bett durchführbar sind. Insbesondere während es Klinikaufenthaltes gehören auch kurze (therapeutisch angeleitete) Entspannungsübungen zum Programm.

Vor und nach dem Klinikaufenthalt führen Sie das Training bei Ihnen zu Hause durch, wobei Sie im Falle von Fragen/Problemen täglich die Möglichkeit haben einen Therapeuten telefonisch zu erreichen. Während Ihres Klinikaufenthaltes werden Sie mind. 2x pro Woche von einem speziell geschulten Therapeuten besucht, der mit Ihnen ein Training durchführt oder Probleme bei der Trainingsdurchführung bespricht.

Ablauf der Studie

An dieser Studie werden in 1 ½ Jahren ungefähr 100 Personen an insgesamt 3 Kliniken (Heidelberg, Mannheim und Wiesbaden) teilnehmen.

Ihre aktive Teilnahme an dieser Studie wird voraussichtlich ca. 3-4 Monate dauern. (aktive Teilnahme = Durchführen des körperlichen Trainings)

Vor Ihrer Transplantation:

Sie können ca. 2-8 Wochen vor Ihrem Transplantationstermin in die Studie aufgenommen werden. Mit dem Einstieg in die Studie werden Sie von uns (zusätzlich zu den normalen Routineuntersuchungen) ca. 1 ½ Std. untersucht (Inhalte der zusätzlichen Untersuchung siehe „Auswirkung auf Ihre Lebensführung“) und bekommen ebenfalls von uns Unterlagen und Materialien zur Verfügung gestellt, die Sie für die Durchführung der Übungen benötigen. In der Zeit bis zur Transplantation führen Sie dann die vorgegebenen Trainingsprogramme selbstständig zu Hause durch (5x pro Woche, benötigte Zeit liegt zwischen 20 und 30 Minuten).

Während Ihrer Transplantation:

Mit der stationären Aufnahme in die Transplantationsklinik werden Sie ein zweites Mal im Rahmen der Studie untersucht. Während des stationären Aufenthaltes führen Sie selbstständig die vorgegebenen Trainingsprogramme - in Rücksprache mit dem ärztlichen Personal und Ihrem Therapeuten - durch (5x pro Woche, benötigte Zeit liegt zwischen 20 und 30 Minuten). Während des Klinikaufenthaltes werden Sie mind. 2x pro Woche von Ihrem Therapeuten persönlich besucht, der dann eventuelle Probleme bespricht oder eine Übungseinheit durchführt. Mit der Entlassung aus der Transplantationsklinik werden Sie ein drittes Mal von uns untersucht.

Nach Ihrer Transplantation:

In dem Zeitraum nach der Entlassung aus der Klinik führen Sie, wie zu Beginn der Studie, die vorgegebenen Trainingsprogramme selbstständig zu Hause durch. Die Betreuung durch den Therapeuten wird nun weniger (er ist aber weiterhin für Sie immer erreichbar). Nach ca. 6 Wochen erfolgt dann im Rahmen eines Ambulanzbesuches die vierte Untersuchung und Ihre aktive Teilnahme an der Studie endet.

Sechs Monate später werden Sie in einer Nachuntersuchung, im Rahmen eines regulären Ambulanztermins, dann ein letztes und abschließendes Mal getestet.

Während der Studienzeit (zwischen 1. und 4. Untersuchung) bitten wir Sie täglich einen kurzen Fragebogen (6 Fragen) auszufüllen und das durchgeführte Training auf einem vorgefertigten Blatt zu dokumentieren.

Bitte beachten Sie:

Aus wissenschaftlichen Gründen werden die Studienteilnehmer nach einem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Nur eine dieser beiden Gruppen erhält zusätzlich zur normalen therapeutischen Betreuung das hier skizzierte Therapieprogramm der Studie. Somit könnte der Fall eintreten, dass Sie in jene Gruppe gelost werden, die das zusätzliche Therapieprogramm nicht erhält.

Auswirkungen auf Ihre Lebensführung

Durch die Teilnahme an der Studie und der damit verbundenen regelmäßige Durchführung der Trainingsprogramme, werden Sie an 5 Tagen in der Woche zwischen 20 und 30 Minuten an Zeit investieren müssen. Das Trainingsprogramm sollen Sie bis ca. 6 Wochen (Gesamtdauer: ca. 3-4 Monate) nach Transplantation durchführen.

Des Weiteren müssen Sie zu 5 Zeitpunkten (1. mit Eintritt in die Studie; 2. zu Beginn des Klinikaufenthaltes, 3. am Ende des Klinikaufenthaltes, 4. ca. 6 Wochen nach Ende des Klinikaufenthaltes, 5. ca. 6 Monate nach Ende des Klinikaufenthaltes) mit zusätzlichen Untersuchungen von ca. 1 ½ Stunden rechnen. Die Untersuchungen 1., 4. & 5. finden immer im Rahmen eines Ambulanzbesuches im Klinikum statt, daher sind **keine** zusätzlichen Anreisen Ihrerseits nötig.

Inhalte der zusätzlichen Untersuchungen:

- Ausfüllen von Fragebögen (ca. 45 Min.)
- Einfache Tests zur Ausdauer, Kraft und Koordination (ca. 30 Min.)
- Gespräch (ca. 15 Min.)

Hinweis: Diese zusätzlichen Untersuchungen sind notwendig, um die Wirkung des untersuchten Trainingsprogramms zu dokumentieren.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Es existieren bereits einige wenige Studien, die sich mit sport- und bewegungstherapeutischen Interventionen/Übungen im Rahmen einer Stammzelltransplantation bzw. Knochenmarkstransplantation auseinandergesetzt haben. Dabei wurden bislang keine negativen Auswirkungen festgestellt.

Durch das körperliche Training können jedoch Anpassungsreaktionen des Körpers auftreten, die ggf. zu leichten Schmerzen (bspw. Muskelkater) führen können.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung

Mit der Durchführung des körperlichen Trainings können möglicherweise Ihre Beschwerden vor, während und nach der Transplantation gebessert werden. Es ist jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit haben.

Die Ergebnisse dieser Studie können jedoch dazu beitragen, dass für andere Patienten eine wirksame Behandlung gefunden wird.

Vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung

Sie waren eingangs darauf hingewiesen worden, dass Ihre Teilnahme freiwillig ist und dass Sie jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Bereitschaft zur Teilnahme widerrufen können, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile im Rahmen der ärztlichen/medizinischen Versorgung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es auch möglich, dass Ihr Arzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür werden Ihnen bekannt gegeben.

Versicherung

Für die Studienteilnehmer besteht keine Wege- und Unfallversicherung, Haftpflichtschäden sind jedoch durch das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit bei der Badischen Gemeindeversicherung Karlsruhe versichert (Vertragsnummer V20217237001).

Adresse der Versicherung:

Postanschrift:

BGV Badische Versicherungen
76116 Karlsruhe

Hausanschrift:

BGV Badische Versicherungen
Durlacher Allee 56

Ansprechpartner: Herr Altmann

76131 Karlsruhe

Telefon: (0721) - 6 60-2322

Fax: (0721) - 6 60-19-2322

Datenschutz

Die im Rahmen der Studie erhobenen Angaben über Ihre Person, sowie Ihre Gesundheit bzw. Krankheit werden von den in der Studie tätigen Mitarbeitern getrennt von Ihren persönlichen Angaben handschriftlich und elektronisch aufgezeichnet und sofort nach Erhebung durch eine Kennziffer versehen, die nur den betreffenden Mitarbeitern eine Zuordnung der Krankheits- bzw. Gesundheitsdaten zu Ihrer Person ermöglicht. Dieses Verfahren verläuft wie folgt: Ihr Name wird auf dieser Patienten-Information und Ihrer Patienten-Einwilligung, dann zusätzlich Geschlecht, Geburtsdatum und Ihre Anschrift auf einer Patienten-Identifikationsliste schriftlich sowie auch elektronisch erfasst. Getrennt davon werden Ihre mit einer Kennziffer versehenen Krankheits- bzw. Gesundheitsdaten erfasst und verarbeitet. All diese Angaben verbleiben getrennt voneinander und separat verschlossen beim Zentralinstitut für Seelische Gesundheit. Durch diese Anonymisierung können Ihre Daten verarbeitet werden, ohne dass Sie persönlich dabei mit Ihrem Namen erkennbar würden.

Die Ergebnisse der Studie werden daher ohne jede Bezugsmöglichkeit auf Ihre Person voraussichtlich in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfange sichergestellt.

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden aufgezeichneten Angaben und die Ergebnisse Ihrer Untersuchung bzw. Behandlung zu verlangen, soweit dies nicht aus technischen Gründen niemandem mehr möglich ist.

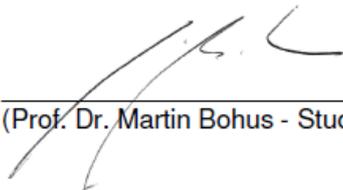
Sie können bei unrichtiger Aufzeichnung von Angaben, die Ihre Person betreffen, auch eine Berichtigung dieser Angaben verlangen.

Sollten Sie einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen, werden keine weiteren Daten über Ihre Person zum Zweck der o. g. Studie erhoben und aufgezeichnet. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Daten müssen aber möglicherweise aus Gründen der Sicherheit anderer Studienteilnehmer/- innen und der Wahrung gesetzlicher Dokumentationspflichten weiter verarbeitet werden. Gleiches gilt für eine von Ihnen verlangte Löschung der Sie betreffenden Angaben.

Ihr **Ansprechpartner** für Fragen und Informationen im Rahmen der Studie ist:

Herr Joachim Wiskemann
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J5, 68159 Mannheim

Telefon: 0621 – 1703 4418
E-Mail: joachim.wiskemann@zi-mannheim.de



(Prof. Dr. Martin Bohus - Studienleiter)

Diese Studie wird gefördert durch die



Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.



Einverständniserklärung

Studie:

„Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) und kombiniertes Kraft-Ausdauer-Training bei Patienten unter hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT)“

Studienteilnehmer/in: _____, _____
(Name) (Vorname)

Patienten Nr.: _____ (wird von Studienzentrale ausgefüllt)

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

- Ich bin von Herrn Wiskemann/Frau Schumann-Schmid ausführlich und verständlich über den Inhalt, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Aufklärenden verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für statistische Auswertungen oder Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim verantwortlichen Projektleiter der Studie.

(Datum und Unterschrift des Patienten)

(Datum und Unterschrift des Aufklärenden)

Interventionsmaterialien

Sport- und Bewegungstherapie

Ambulante Interventionsphasen

Ausdauertraining.....	S. 295
Gymnastische Übungsreihe (Arme & Beine).....	S. 296
Gymnastische Übungsreihe (Rumpf).....	S. 299
Empfohlener Trainingsplan.....	S. 311
Menustruktur DVD.....	S. 317

Stationäre Interventionsphase

Ausdauertraining.....	S. 302
Bettadaptiertes Gymnastikprogramm.....	S. 303
Gymnastische Übungsreihe (Arme & Beine).....	S. 305
Gymnastische Übungsreihe (Rumpf).....	S. 308
Empfohlener Trainingsplan.....	S. 312
Menustruktur DVD.....	S. 318

Borg Skala.....	S. 313
-----------------	--------

Informationsblatt „körperlich aktiv werden und bleiben“.....	S. 314
--	--------

Kurzbeschreibung:

Walking = (sportliches) Spazierengehen

Arme aktiv einsetzen

Abrollen über ganzen Fuß
(Ferse – Fußsohle – Fußballen)



- Dauer: 15-20 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 20-30 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 30-40 Minuten (Borg: 12-14)

Kurzbeschreibung:

Nordic Walking = sportliches
Spazierengehen mit Stöcken

Arme/Stöcke aktiv einsetzen

Abrollen über ganzen Fuß
(Ferse – Fußsohle – Fußballen)



- Dauer: 15-20 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 20-30 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 30-40 Minuten (Borg: 12-14)

Kurzbeschreibung:

Jogging = schneller als Walking und
Nordic Walking

Arme aktiv einsetzen

Abrollen über ganzen Fuß
(Ferse – Fußsohle – Fußballen)



- Dauer: 15-20 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 20-30 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 30-40 Minuten (Borg: 12-14)



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
Minutenspezifischer Stammzelltransplantation

Entscheiden Sie sich bitte zunächst für eine der 3 Techniken
(Walking ist am besten für den Einstieg geeignet)

Achten Sie bei der Geländewahl darauf, dass vielen Steigungen
ein Training anstrengender machen, als eine ebene Strecke.

Sollte Sie die vorgegebene Trainingsdauer zu stark
beanspruchen, dann legen Sie zusätzliche Pausen ein oder
reduzieren die Trainingszeit.

Sollten Probleme auftreten oder Sie Beratung bzw. Information
wünschen, dann können Sie jederzeit mit uns über die
Studienzentrale in Kontakt treten.

**Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen eintragen**

1) Aufwärmen



Räkeln:

Abwechselnd die Hände so hoch wie möglich strecken, dabei zur Unterstützung auf die Zehenspitzen gehen

Dauer:
Je Übung ca. 20-30 Sekunden

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Arme und Beine



Auf der Stelle Gehen:

Abwechselnd linkes und rechtes Bein heben (Knie hoch heben), dabei gegengleich die Arme mitbewegen

2) Koordination (Einbeinstand)



Rote Ampel: stabiler Untergrund



Gelbe Ampel: instabiler Untergrund



Grüne Ampel: instabiler Untergrund & Bein schwingen

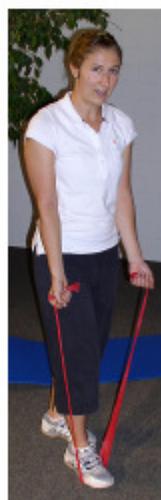
Übungsposition: Standbein leicht gebeugt im Knie. Spielbein leicht vom Boden abheben. Arme locker an den Körper anlegen, oder stabilisierend zur Seite ausstrecken

- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf stabilem Untergrund (fester Fußboden) Gleichgewicht halten; Serien: 2
- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf instabilem Untergrund (Gymnastmatte) Gleichgewicht halten; Serien: 2-3
- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf instabilem Untergrund (Gymnastmatte) Gleichgewicht halten; zusätzliche Übung: freies Bein vor und zurück schwingen; Serien: 3

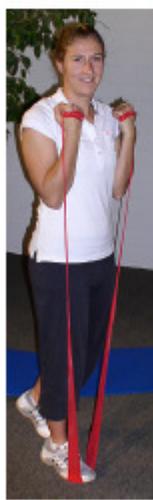
3) Armmuskulatur (Armbeuger - Biceps)



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter hämatopoetischer Stammzelltransplantation



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Gestreckte Arme gegen Widerstand des Gymnastikbandes beugen

Hinweis: Übung kann auch sitzend auf einem Stuhl durchgeführt werden!!

- Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

4) Beinmuskulatur (Kniebeuge)



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Kniebeuge gegen Widerstand des Gymnastikbandes durchführen

Hinweis: Die Übung kann auch ohne Gymnastikband durchgeführt werden

- Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

5) Schultermuskulatur
(Rudern)



Ausgangsposition

Durchführung:

Gestreckte Arme gegen Widerstand des Gymnastikbandes seitlich neben Oberkörper ziehen

Hinweis: Achten Sie darauf, dass ihr Rücken während der Übung gerade bleibt

- Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)



Endposition

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Arme und Beine



Ausgangsposition



Endposition

6) Armmuskulatur
(Armstrecker - Triceps)

Durchführung:
Streckung des gebeugten Ellenbogens gegen den Widerstand des Gymnastikbandes nach schräg oben

- Wiederholungen: 5-8 (pro Arm); Serien: 2 (Pausen: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 8-10 (pro Arm); Serien: 2-3 (Pausen: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15 (pro Arm); Serien: 3 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

7) Entspannung



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation



Entspannungsphase unabhängig von Ampelphase (Dauer: ca. 2-3 Minuten)

8) Dehnung
(Wadenmuskulatur)



Durchführung:

In leichte Schrittstellung begeben, dabei Gewicht auf das vordere Bein verlagern; vordere Bein leicht beugen (hintere Bein bleibt gestreckt!) bis Dehnungsreiz in Wade zu spüren ist (ca. 20 Sek. halten). Darauf achten, dass beide Fußspitzen nach vorne zeigen. Dann Wechsel auf das andere Bein



Durchführung:

In Seitenlage begeben, dabei das auf der Matte liegende Bein in Knie und Hüfte 90° anwinkeln und den Kopf bequem auf dem Arm ablegen. Oberes Bein mit dem freien Arm greifen und Richtung Gesäß ziehen bis leichter Dehnungsreiz auf der Oberschenkelvorderseite entsteht (ca. 20 Sek. halten). Dann Wechsel auf das andere Bein

Suchen Sie sich zur Durchführung der Übungen einen Platz in Ihrer Wohnung aus an dem Sie sich wohl fühlen.

Führen Sie die Übungen am besten in der vorgeschlagenen Reihenfolge durch.

Sollten die vorgegebenen Wiederholungs- oder Serienangaben zu anstrengend für Sie sein, dann führen Sie weniger Wiederholungen/Serien durch.

Wenn Sie sich zu stark beansprucht fühlen, können Sie durchaus längere Pausen einlegen, oder gegebenenfalls auch eine Übung aus-/weglassen.

Sollten Probleme auftreten oder Sie Beratung bzw. Information wünschen, dann können Sie jederzeit mit uns über die Studienzentrale in Kontakt treten.



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
Allopathischer Stammzelltransplantation

Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen
eintragen

Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen
eintragen

1) Aufwärmen

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Rumpf

2) Koordination (Einbeinstand)



Dauer:
Je Übung ca. 20-30
Sekunden

Räkeln:
Abwechselnd die Hände so hoch wie möglich strecken, dabei zur Unterstützung auf die Zehenspitzen gehen



Auf der Stelle Gehen:
Abwechselnd linkes und rechtes Bein heben (Knie hoch heben), dabei gegengleich die Arme mitbewegen



Rote Ampel: stabiler Untergrund



Gelbe Ampel: instabiler Untergrund



Grüne Ampel: instabiler Untergrund & Bein schwingen

Übungsposition: Standbein leicht gebeugt im Knie. Spielbein vom Boden abheben. Arme locker an den Körper anlegen, oder stabilisierend zur Seite ausstrecken.

- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf stabilem Untergrund (fester Fußboden) Gleichgewicht halten; Serien: 2
- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf instabilem Untergrund (Gymnastmatte) Gleichgewicht halten; Serien: 2-3
- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf instabilem Untergrund (Gymnastmatte) Gleichgewicht halten; zusätzliche Übung: freies Bein vor und zurück schwingen; Serien: 3

3) Rückenmuskulatur (Schwimmen)



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation



Übungsposition: Bauchlage; Kopf, Arme und Oberkörper werden leicht abgehoben

Durchführung:

gestreckte Arme abwechselnd leicht auf und ab bewegen, ohne Sie auf den Boden abzulegen

- Wiederholungen: 10 (linker und rechter Arm); Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15 (linker und rechter Arm); Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 20 (linker und rechter Arm); Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

3) Rückenmuskulatur (Brücke)



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Im Vierfüßlerstand werden ein Bein und der diagonal gegenüberliegende Arm (bspw. linker Arm und rechtes Bein) unter dem Bauch zusammengeführt und wieder gestreckt

- Wiederholungen: 5-8 (pro Arm-/Beinkombination); Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 8-10 (pro Arm-/Beinkombination); Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15 (pro Arm-/Beinkombination); Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

4) Bauchmuskulatur
(Sit-Up's)



Ausgangsposition



Endposition

- Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15; Serie n: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Rumpf

Durchführung:

Arme seitlich neben den Oberschenkeln nach vorne führen; Oberkörper dabei leicht vom Boden abheben

Hinweis: Oberkörper zwischen den einzelnen Wiederholungen nicht ganz ablegen

4) Bauchmuskulatur
(Käfer)



Ansicht: rechte Hand berührt linken Knöchel



Ansicht: linke Hand berührt rechten Knöchel

Durchführung:

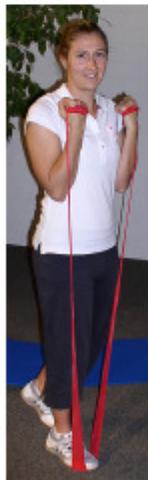
Abwechselnd linken und rechten Knöchel mit der jeweils gegenüberliegenden Hand berühren; Oberkörper dabei leicht anheben

- Wiederholungen: 5-8 (pro Hand-/Knöchelkombination); Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 8-10 (pro Hand-/Knöchelkombination); Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15 (pro Hand-/Knöchelkombination); Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

5) Ganzkörperkräftigung



Ausgangsposition



Endposition



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Durchführung:

Aus gebeugter Körperposition aufrichten (Bein strecken, Oberkörper aufrichten und dabei Arme beugen)

- Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

6) Hüft-/Beckenmuskulatur
(Beckenlift)



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Becken vom Boden abheben, so dass Oberschenkel, Becken und Oberkörper eine gerade Linie bilden.

Hinweis: Becken zwischen den Wiederholungen nicht auf die Matte ablegen

- Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

7) Entspannung

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Rumpf

8) Mobilisation / Dehnung (Mobilisation Wirbelsäule)



Entspannungsphase unabhängig von Ampelphase (Dauer: ca. 2-3 Minuten)



Ausgangsposition



Endposition (Bsp.: Beine auf der linken Seite)

Durchführung:

Beine langsam aus der Mitte auf die linke oder rechte Seite (abwechselnd) bewegen.
Dauer: ca. 60 Sek. (wenn es für Sie angenehm ist, können die Beine auch länger in einer Position verharren)

8) Mobilisation / Dehnung (Dehnung Rückenmuskulatur)



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation



Durchführung:

Beine jeweils ca. 5 Sek. dicht zum Körper ziehen, dann 10 Sek. locker lassen und in oben dargestellter Position entspannen (5 Wiederholungen durchführen)

Hinweise zum Training

Suchen Sie sich zur Durchführung der Übungen einen Platz in Ihrer Wohnung aus an dem Sie sich wohl fühlen.

Führen Sie die Übungen am besten in der vorgeschlagenen Reihenfolge durch. Beachten Sie, dass für das Training der Rückenmuskulatur (3.) und der Bauchmuskulatur (4.) jeweils zwei Übungen zur Auswahl stehen, von denen Sie bitte immer nur eine Übung durchführen sollen.

Sollten die vorgegebenen Wiederholungs- oder Serienangaben zu anstrengend für Sie sein, dann führen Sie weniger Wiederholungen/Serien durch.

Wenn Sie sich zu stark beansprucht fühlen, können Sie durchaus längere Pausen einlegen, oder gegebenenfalls auch eine Übung aus-/weglassen.

Sollten Probleme auftreten oder Sie Beratung bzw. Information wünschen, dann können Sie jederzeit mit uns über die Studienzentrale in Kontakt treten.

**Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen eintragen**

Richtige Sitzposition:

Stellen Sie die Sitzhöhe des Fahrradergometers so ein, dass Sie Ihre Beine während des Fahrens nicht ganz durchstrecken müssen, sondern die Beine im Kniegelenk im leicht gebeugt bleiben.



- Dauer: 10-15 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 15-20 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 20-30 Minuten (Borg: 12-14)

Richtige Liegeposition:

Legen Sie sich so in Ihr Bett, dass Sie bequem liegen und die Beine während des Fahrens nicht durchstrecken müssen. Wenn Sie möchten können Sie das Kopfteil Ihres Bettes leicht aufrichten, damit ihr Oberkörper bequemer liegt.

- Dauer: 10-15 Minuten (Borg: 12-14)
- Dauer: 15-20 Minuten (Borg: 12-14)

Hinweise zum Training

Entscheiden Sie sich bitte, je nachdem wie Sie sich fühlen, für ein Training am Fahrrad- oder Bettergometer.
(Bevorzugt Fahrradergometer)

Führen Sie bitte am Anfang und am Ende des Trainings eine ca. 2 Minuten dauernde Auf- bzw. Abwärmphase durch (Borg: 9-10).

Während des Trainings können Sie den Widerstand des Ergometers selbst regeln.

Sollte Sie die vorgegebene Trainingsdauer zu stark beanspruchen, dann legen Sie zusätzliche Pausen ein oder reduzieren die Trainingszeit.

Sollten Probleme auftreten oder Sie Beratung bzw. Information wünschen, dann können Sie jederzeit mit uns über die Studienzentrale oder das Klinikpersonal in Kontakt treten.



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen
eintragen

1) Aufwärmen

Bettadaptiertes Gymnastikprogramm

2) Bauchmuskulatur (Sit-Up's)

Allgemeine Hinweise:

Zum Aufwärmen können Sie die Arme und Beine im Bett liegend leicht beugen und strecken.

Auch ein leichtes „Ausschütteln“ von Armen und Beinen kann als Vorbereitung auf die Gymnastikübungen sinnvoll sein.



Ausgangsposition

Durchführung:

Arme seitlich neben den Oberschenkeln nach vorne führen; Oberkörper dabei leicht von Matratze abheben

Hinweis: Oberkörper zwischen den einzelnen Wiederholungen nicht ganz ablegen



Endposition

● Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

3) Arm-/Rückenmuskulatur (Rudern)



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
Minimalethischer Stammzelltransplantation



Ausgangsposition

Durchführung:

Gestreckte Arme gegen Widerstand des Gymnastikbandes seitlich neben Oberkörper ziehen

Hinweis: Achten Sie darauf, dass Ihr Rücken während der Übung gerade bleibt



Endposition

● Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

4) Hüft-/Beckenmuskulatur (Beckenlift)



Ausgangsposition

Durchführung:

Becken von Matratze abheben, so dass Oberschenkel, Becken und Oberkörper eine gerade Linie bilden.

Hinweis: Becken zwischen den Wiederholungen nicht auf die Matratze ablegen



Endposition

● Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

5) Schulter-/Armmuskulatur
(Außenrotation)



Ausgangsposition

Durchführung:

Außenrotation mit den Unterarmen gegen den Zug des Gymnastikbandes

1. Hinweis: Achten Sie darauf, dass das Gymnastikband bereits in der Ausgangsposition eine leichte Vorspannung besitzt.
2. Hinweis: Achten Sie darauf, dass die Ellenbogen am Oberkörper anliegen



Endposition

● Wiederholungen: 8-10; Serien: 2 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

Bettadaptiertes Gymnastikprogramm

6) Beinmuskulatur
(Schere)



Ausgangsposition

Durchführung:

Oberes Bein leicht abspreizen (nicht zu weit) und wieder absenken. Bein zwischen den Wiederholungen nicht ablegen



Endposition

● Wiederholungen: 8-10 (pro Bein); Serien: 2 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

7) Entspannung



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation



Entspannungsphase unabhängig von Ampelphase (Dauer: ca. 2-3 Minuten)

Hinweise zum Training

Führen Sie die Übungen am besten in der vorgeschlagenen Reihenfolge durch.

Sollten die vorgegebenen Wiederholungs- oder Serienangaben zu anstrengend für Sie sein, dann führen Sie weniger Wiederholungen/Serien durch.

Wenn Sie sich zu stark beansprucht fühlen, können Sie durchaus längere Pausen einlegen, oder gegebenenfalls auch eine Übung aus-/weglassen.

Sollten Probleme auftreten oder Sie Beratung bzw. Information wünschen, dann können Sie jederzeit mit uns über die Studienzentrale oder das Klinikpersonal in Kontakt treten.

**Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen eintragen**

1) Aufwärmen

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Arme und Beine

2) Koordination (Einbeinstand)



Dauer:
Je Übung ca. 20-30
Sekunden

Räkeln:

Abwechselnd die Hände so hoch wie möglich strecken, dabei zur Unterstützung auf die Zehenspitzen gehen



Auf der Stelle Gehen:

Abwechselnd linkes und rechtes Bein heben (Knie hoch heben), dabei gegengleich die Arme mitbewegen



Gelbe Ampel: stabiler Untergrund



Grüne Ampel: stabiler Untergrund & Bein schwingen



Übungsposition: Standbein leicht gebeugt im Knie. Spielbein vom Boden abheben. Arme locker an den Körper anlegen, oder stabilisierend zur Seite ausstrecken.

- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf stabilem Untergrund (Fußboden) Gleichgewicht halten; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sek.)
- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf stabilem Untergrund (Fußboden) Gleichgewicht halten; zusätzliche Übung: freies Bein vor und zurück schwingen; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sek.)

3) Armmuskulatur (Armbeuger - Biceps)



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Gestreckte Arme gegen Widerstand des Gymnastikbandes beugen.

1. Hinweis: Übung kann auch sitzend auf einem Stuhl durchgeführt werden!!
2. Hinweis: Bitte stellen Sie sich aufgrund der Hygienevorschriften auf ein Handtuch

- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

4) Armmuskulatur (Armstrecker - Triceps)



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Streckung des gebeugten Ellenbogens gegen den Widerstand des Gymnastikbandes nach schräg oben.

- Wiederholungen: 8-10 (pro Arm); Serien: 2-3 (Pausen: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 10-15 (pro Arm); Serien: 3 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

5) Beinmuskulatur (Kniebeuge)

Durchführung:

Kniebeuge bis zu einem Kniewinkel von ca. 90° durchführen



Ausgangsposition



Endposition

● Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

● Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Arme und Beine



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Gestreckte Arme gegen Widerstand des Gymnastikbandes seitlich neben Oberkörper ziehen

Hinweis: Achten Sie darauf, dass Ihr Rücken während der Übung gerade bleibt

● Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

● Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

7) Entspannung



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation



Entspannungsphase unabhängig von Ampelphase (Dauer: ca. 2-3 Minuten)

8) Dehnung (Wadenmuskulatur)



Durchführung:

In leichte Schrittstellung begeben, dabei Gewicht auf das vordere Bein verlagern; vordere Bein leicht beugen (hintere Bein bleibt gestreckt!) bis Dehnungsreiz in Wade zu spüren ist (ca. 20 Sek. halten). Darauf achten, dass beide Fußspitzen nach vorne zeigen. Dann Wechsel auf das andere Bein



Durchführung:

In Seitenlage begeben, dabei das auf der Matte liegende Bein in Knie und Hüfte 90° anwinkeln und den Kopf bequem auf dem Arm ablegen. Oberes Bein mit dem freien Arm greifen und Richtung Gesäß ziehen bis leichter Dehnungsreiz auf der Oberschenkelvorderseite entsteht (ca. 20 Sek. halten). Dann Wechsel auf das andere Bein

Führen Sie die Übungen am besten in der vorgeschlagenen Reihenfolge durch.

Achten Sie darauf, dass Sie sich bei der Durchführung von Übung 3 (Armbeuge-Training – Biceps) mit dem Gymnastikband auf ein Handtuch stellen.

Sollten die vorgegebenen Wiederholungs- oder Serienangaben zu anstrengend für Sie sein, dann führen Sie weniger Wiederholungen/Serien durch.

Wenn Sie sich zu stark beansprucht fühlen, können Sie durchaus längere Pausen einlegen, oder gegebenenfalls auch eine Übung aus-/weglassen.

Sollten Probleme auftreten oder Sie Beratung bzw. Information wünschen, dann können Sie jederzeit mit uns über die Studienzentrale oder das Klinikpersonal in Kontakt treten.



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen
eintragen

Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen
eintragen

1) Aufwärmen

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Rumpf

2) Koordination (Einbeinstand)



Dauer:
Je Übung ca. 20-30
Sekunden

Räkeln:

Abwechselnd die Hände so hoch wie möglich strecken, dabei zur Unterstützung auf die Zehenspitzen gehen



Auf der Stelle Gehen:

Abwechselnd linkes und rechtes Bein heben (Knie hoch heben), dabei gegengleich die Arme mitbewegen



Gelbe Ampel: stabiler Untergrund



Grüne Ampel: stabiler Untergrund & Bein schwingen



Übungsposition: Standbein leicht gebeugt im Knie. Spielbein vom Boden abheben. Arme locker an den Körper anlegen, oder stabilisierend zur Seite ausstrecken.

- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf stabilem Untergrund (Fußboden) Gleichgewicht halten; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sek.)
- Dauer: 15 Sek. (pro Bein); auf stabilem Untergrund (Fußboden) Gleichgewicht halten; zusätzliche Übung: freies Bein vor und zurück schwingen; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sek.)

3) Rückenmuskulatur (Aufrichten)



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
Hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Durchführung:

Oberkörper gegen den Widerstand des Gymnastikbandes langsam aufrichten.

1. Hinweis: Achten Sie darauf, dass das Gymnastikband in der Ausgangsposition bereits eine leichte Vorspannung aufweist.

2. Hinweis: Bitte stellen Sie aufgrund der Hygienevorschriften ihre Füße mit dem Gymnastikband auf ein Handtuch



Ausgangsposition



Endposition

- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

3) Rückenmuskulatur (Rudern)



Ausgangsposition

Durchführung:

Gestreckte Arme gegen Widerstand des Gymnastikbandes seitlich neben Oberkörper ziehen

Hinweis: Achten Sie darauf, dass Ihr Rücken während der Übung gerade bleibt



Endposition

- Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)
- Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pausen: ca. 30 Sekunden)

4) Bauchmuskulatur
(Sit-Up's)



Ausgangsposition

Durchführung:

Arme seitlich neben den Oberschenkeln nach vorne führen; Oberkörper dabei leicht von Matratze abheben

Hinweis: Oberkörper zwischen den einzelnen Wiederholungen nicht ganz ablegen

● Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

● Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)



Endposition

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Rumpf

4) Bauchmuskulatur
(Käfer)



Durchführung:

Abwechselnd linken und rechten Knöchel mit der gegenüberliegenden Hand berühren; Oberkörper dabei leicht anheben

● Wiederholungen: 9-10 (pro Hand-/Knöchelkombination); Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

● Wiederholungen: 10-15 (pro Hand-/Knöchelkombination); Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

5) Ganzkörperkräftigung



Ausgangsposition



Endposition



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter
hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Durchführung:

Aus gebeugter Körperposition aufrichten (Bein strecken, Oberkörper aufrichten und dabei Arme beugen)

Hinweis: Bitte stellen Sie sich aufgrund der Hygienevorschriften auf ein Handtuch

● Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

● Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

6) Hüftmuskulatur
(Beckenlift)



Ausgangsposition



Endposition

Durchführung:

Becken von Matratze abheben, so dass Oberschenkel, Becken und Oberkörper eine gerade Linie bilden.

Hinweis: Becken zwischen den Wiederholungen nicht auf die Matratze ablegen

● Wiederholungen: 10-15; Serien: 2-3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

● Wiederholungen: 15-20; Serien: 3 (Pause: ca. 30 Sekunden)

7) Entspannung

Gymnastische Übungsreihe – Schwerpunkt: Rumpf

8) Mobilisation / Dehnung (Mobilisation Wirbelsäule)



Entspannungsphase unabhängig von Ampelphase (Dauer: ca. 2-3 Minuten)



Ausgangsposition



Endposition (Bsp.: B eine auf der linken Seite)

Durchführung:

Beine langsam aus der Mitte auf die linke oder rechte Seite (abwechselnd) bewegen.
Dauer: ca. 60 Sek. (wenn es für Sie angenehm ist, können die Beine auch länger in einer Position verharren)

8) Mobilisation / Dehnung (Dehnung Rückenmuskulatur)



Studie:
Stressreduktion für Patienten nach
künstlicher Stammzelltransplantation



Durchführung:

Beine jeweils ca. 5 Sek. dicht zum Körper ziehen, dann 10 Sek. locker lassen und in oben dargestellter Position entspannen (5 Wiederholungen durchführen)

Hinweise zum Training

Führen Sie die Übungen am besten in der vorgeschlagenen Reihenfolge durch. Beachten Sie, dass für das Training der Rückenmuskulatur (3.) und der Bauchmuskulatur (4.) jeweils zwei Übungen zur Auswahl stehen, von denen Sie bitte immer nur eine durchführen sollen.

Achten Sie darauf, dass Sie sich bei der Durchführung von Übung 2 (Aufrichten) und Übung 5 (Ganzkörperkräftigung) mit dem Gymnastikband auf ein Handtuch stellen.

Sollten die vorgegebenen Wiederholungs- oder Serienangaben zu anstrengend für Sie sein, dann führen Sie weniger Wiederholungen/Serien durch.

Wenn Sie sich zu stark beansprucht fühlen, können Sie durchaus längere Pausen einlegen, oder gegebenenfalls auch eine Übung aus-/weglassen.

Sollten Probleme auftreten oder Sie Beratung bzw. Information wünschen, dann können Sie jederzeit mit uns über die Studienzentrale oder das Klinikpersonal in Kontakt treten.

**Bitte nicht vergessen:
Training auf dem Dokumentationsbogen eintragen**

Empfohlener sport- /bewegungstherapeutischer Trainingsplan - Ambulante Studienphasen

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
AUSDAUERTRAINING	GYMNASTIK (RUMPF)	AUSDAUERTRAINING	REGENERATION	AUSDAUERTRAINING	GYMNASTIK (ARME UND BEINE)	REGENERATION



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter hämato-
poetischer Stammzelltransplantation



Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Empfohlener sport- /bewegungstherapeutischer Trainingsplan - Stationäre Studienphase

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
AUSDAUERTRAINING	GYMNASTIK (RUMPF)	AUSDAUERTRAINING	REGENERATION	AUSDAUERTRAINING	GYMNASTIK (ARME UND BEINE)	REGENERATION
	*AUSDAUER- TRAINING				*AUSDAUER- TRAINING	

* zusätzliches Ausdauertraining nur dann durchführen, wenn Sie sich auf der Ampelskala in die Phasen „grün“ oder „gelb“ einstuft haben.



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter häma-
topoetischer Stammzelltransplantation



Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.



Borg Skala

(subjektive Einschätzung der individuellen körperlichen Belastung)

6

7 **Sehr, sehr leicht**

8

9 **Sehr leicht**

10

11 **Recht leicht**

12

13 **Etwas anstrengend**

14

15 **Anstrengend**

16

17 **Sehr anstrengend**

18

19 **Sehr, sehr anstrengend**

20

Ausdauer-
trainingszone

Kraft-
trainingszone



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter hämato-
topoetischer Stammzelltransplantation


Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

- Informationsblatt -

„Körperlich aktiv werden und bleiben“

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie haben sich entschieden an unserer Studie „Stressreduktion für Patienten unter hämatologischer Stammzelltransplantation“ teilzunehmen. Kernstück unserer Studie ist ein regelmäßiges körperliches Training welches Sie größtenteils selbstständig durchführen sollten. Aus Erfahrung wissen wir, dass viele Dinge Sie daran hindern können regelmäßig körperlich aktiv zu sein bzw. zu werden. Daher möchten wir in dieser kurzen Information über Strategien sprechen, die Ihnen helfen können längerfristig aktiv zu bleiben.

Zunächst möchten wir Ihnen häufig genannte Gründe aufzeigen, die Personen daran hindern können regelmäßig körperlich aktiv zu sein:

- Körperliches Training ist zu anstrengend
- Ich bin zu müde, um körperlich aktiv zu sein
- Ich habe niemanden, mit dem ich gemeinsam trainieren kann
- Das Wetter ist einfach zu schlecht
- Ich habe keinen geeigneten Ort dafür gefunden
- Ich bin zu übergewichtig
- Ich habe keinen Spaß an körperlichem Training
- Bewegung kann gefährlich für meine Gesundheit sein
- Körperliches Training ist zu langweilig
- Ich habe keine Zeit dafür
- Ich bin schon zu alt

Wenn keiner der oben genannten Gründe für Sie von Bedeutung ist, haben Sie ideale Voraussetzungen um längerfristig körperlich aktiv zu bleiben. Sollten einige Punkte jedoch Ihrer Meinung nach auch bei Ihnen zutreffen, dann möchten wir Ihnen nun einige Hilfestellungen geben, um diese Hindernisse zu bewältigen.

Zunächst ist es wichtig, sich die möglichen **Vorteile** eines regelmäßigen körperlichen Trainings in Ihrer Situation zu vergegenwärtigen:

- Verbesserung bzw. Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit
- Müdigkeit (Fatigue) vorbeugen bzw. bekämpfen
- Verbesserung Ihrer Stimmung -> Sich besser fühlen

Hinweis: Dies sind die wichtigsten Vorteile eines regelmäßigen körperlichen Trainings, jedoch erwarten wir noch weitere Effekte, die wir wissenschaftlich untersuchen möchten (bspw. pos. Einfluss auf Immunsystem, Übelkeit, Schmerzen, etc.)

Wie Sie Hindernisse überwinden können:

Manchmal ist es schwierig es sich einzugestehen, aber die Gründe (Hindernisse), warum man nicht regelmäßig körperlich aktiv ist und bleibt, sind zumeist in unserem Kopf (negative Gedanken) bzw. in unserer Organisation des Alltags zu suchen. So existieren die meisten Probleme weniger in unserer Umwelt als bei uns selbst. Dass dem meist so ist, stellt jedoch auch einen entscheidenden Vorteil und die gute Nachricht dar, denn: Wir können lernen damit umzugehen! Sprich, Sie können Hindernisse überwinden oder gar nicht erst entstehen lassen!

Bezogen auf die oben erwähnten Hindernisse möchten wir Ihnen nun Denkanstöße zur Überwindung selbiger geben:



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter hämato-
poetischer Stammzelltransplantation



Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Hindernis	Wie kann ich es überwinden?
Körperliches Training ist zu anstrengend	Nehmen Sie sich zunächst Übungen vor, die Sie als angenehm empfinden. <u>Wichtig:</u> Setzen Sie sich (kleine) Ziele, die Sie auch erreichen können. Bspw.: 5 Minuten am Stück ohne Pause zügig gehen.
Ich habe keine Zeit	Versetzen Sie sich in Ihren Tagesablauf hinein und überlegen Sie wo ggf. 20-30 Minuten entnehmen können. <u>Hinweis:</u> Die gymnastischen Übungen lassen sich ideal auch während des Fernsehens durchführen.
Ich habe keinen Spaß an körperlichem Training	Suchen Sie sich die Übungen in den Trainingsprogrammen aus, welche Ihnen am meisten zusagen. Schaffen Sie sich schöne Rahmenbedingungen (bspw. Musik hören während des Übens).
Meistens bin ich zu müde, um körperlich aktiv zu sein	Körperliche Aktivität wirkt an sich aktivierend. Versuchen Sie Ihren „inneren Schweinehund“ zu überwinden um diese Erfahrung machen zu können.
Ich habe niemanden mit dem ich gemeinsam trainieren kann	Haben Sie auch schon gefragt (Familie, Freunde, Nachbarn, Bekannte)? Sie sind jedoch nicht auf einen Trainingspartner angewiesen und können auch ohne weiteres alleine trainieren.
Das Wetter ist einfach zu schlecht	Sollte dem so sein, dann führen Sie doch einfach zu Hause ein gymnastisches Training durch.
Bewegung kann gefährlich für mich sein	(Nordic) Walking ist sehr sicher und ausgezeichnet für Personen geeignet die bislang wenig Erfahrungen mit körperlichem Training haben. Die vorgeschlagenen gymnastischen Übungen sind ebenfalls anhand von Sicherheitskriterien ausgewählt worden.
Ich bin zu übergewichtig	Nahezu alle Übungen lassen sich auch mit deutlichem Übergewicht durchführen. <u>Hinweis:</u> Durch das regelmäßige Trainieren profitieren Sie auch in Bezug auf Ihr Übergewicht (Reduktion von Körperfett, Verbesserung der Blutfettwerte, etc.).
Ich bin zu alt	Es ist nie zu spät mit regelmäßiger Bewegung zu beginnen. Selbst im hohen Alter kann man von körperlichen Übungen profitieren.
Körperliches Training ist langweilig	Schaffen Sie sich angenehme Rahmenbedingungen. Sie können während des Übens bspw. Musik hören, fernsehen, die Landschaft betrachten, etc.
Ich habe keinen geeigneten Ort dafür gefunden	Die gymnastischen Übungen können zu Hause durchgeführt werden. Die Walkingübungen lassen sich im Prinzip überall durchführen. Vielleicht gibt es jedoch in Ihrer Umgebung ein besonders schönes Fleckchen wo Sie gerne hingehen...Trainieren Sie dort.



Studie:
Stressreduktion für Patienten unter häma-
topoetischer Stammzelltransplantation


Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Zusammenfassung

Zum Abschluss möchten wir nochmals die wichtigsten Dinge zusammenstellen, die Ihnen helfen können Ihre körperlichen Übungen regelmäßig durchzuführen:

1. Planen Sie Ihr körperliches Training (20-30 Min.) möglichst **konkret** in den dafür vorgesehenen Tag ein.

Dies kann beispielsweise bedeuten: „Ich führe meine Gymnastikübungen heute während meiner Lieblingsserie zwischen 17:15 Uhr und 18:00 Uhr vor dem Fernseher durch.“

Bitte beachten Sie:

Vermeiden Sie Planungen wie: „Ich führe meine heutigen Gymnastikübungen durch, wenn ich Zeit dafür finde.“

Tipps:

- Es kann sehr hilfreich sein einen Wochenplan (siehe Vorlage) zu erstellen, indem Sie vorausplanen **wann**, **wo** und **wie** Sie gedenken Ihre Übungen durchzuführen.
- Ebenfalls kann es günstig sein sich Alternativmöglichkeiten im Vorhinein zu überlegen, besonders dann wenn Hindernisse auftauchen können.

1. Beispiel: „Ich gehe heute um 18 Uhr walken. Sollte zu diesem Zeitpunkt jedoch sehr schlechtes Wetter sein, dann führe ich stattdessen Gymnastikübungen zu Hause durch.“

2. Beispiel: „Wenn ich keine Lust habe Sport zu treiben, dann denke ich an meine schwere Krankheit und motiviere mich dadurch“

2. Setzen Sie sich kleine Ziele, die Sie auch erreichen können.

1. Beispiel: „Ich versuche diese Woche 5x meine Trainingsübungen durchzuführen, egal wie lange oder mit wie viel Wiederholungen ich die einzelnen Übungen schaffe.“

2. Beispiel: „Ich versuche heute 5 Minuten am Stück zu walken ohne eine Pause einzulegen.“

3. Das Wichtigste überhaupt ist körperlich aktiv zu werden und zu bleiben. D.h.: Auch ein kurzes Training von nur 10 Minuten ist schon besser als nicht aktiv zu sein.

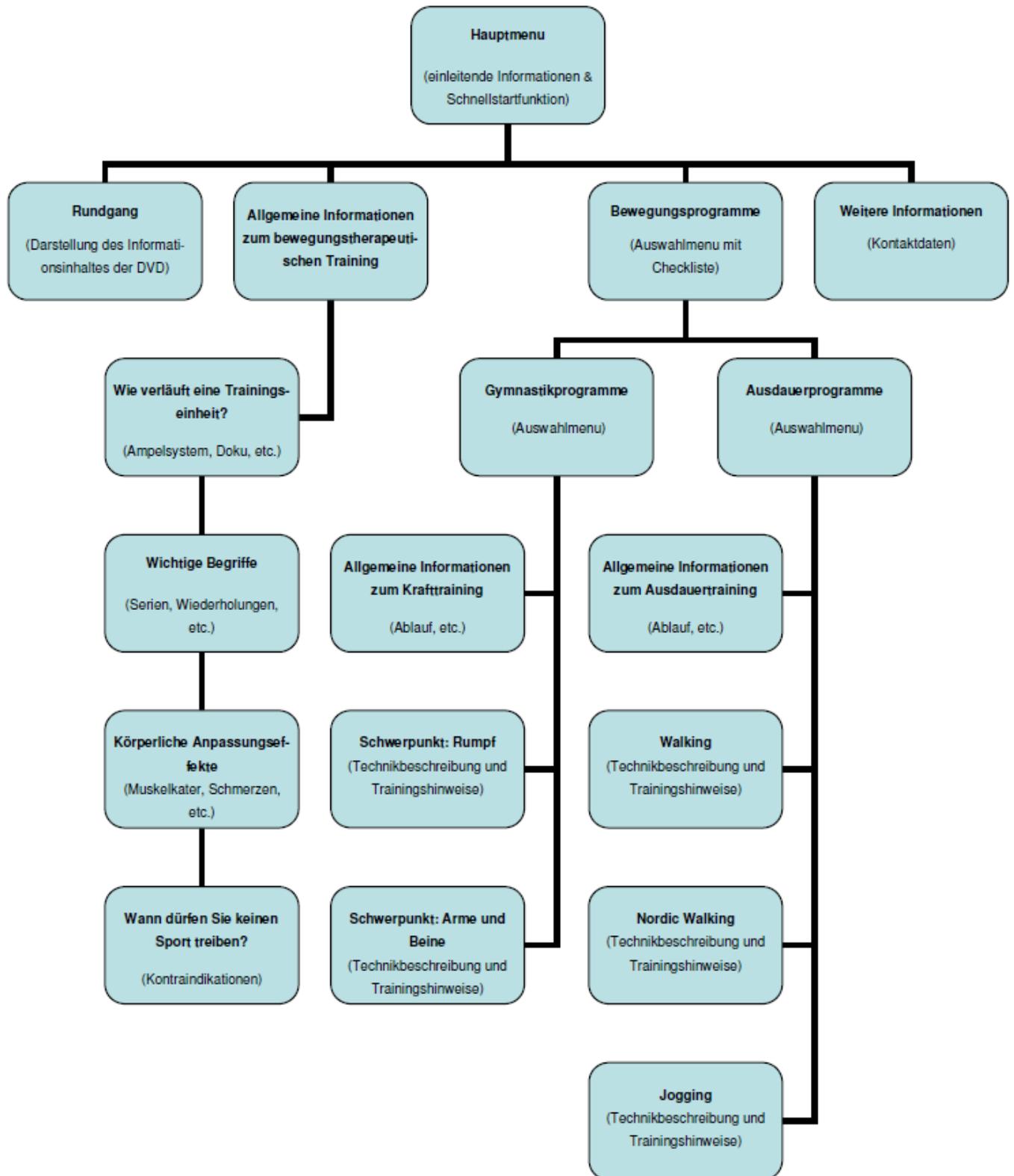
Hinweis: Sollten Sie aus bestimmten Gründen an einem oder mehreren Tag(en) nicht üben können, ist dies nicht weiter schlimm und spricht nicht dagegen mit dem Training fortzufahren, sobald es wieder möglich ist. Sie profitieren auch dann noch immer von den körperlichen Übungen.

FAZIT: Sehen Sie das körperliche Training in Ihrer schwierigen Lebenslage als Chance, sich selbst und Ihrem Körper etwas Gutes zu tun und somit auch als Möglichkeit aktiv und eigenhändig zum Gesamterfolg der Transplantation beitragen zu können.

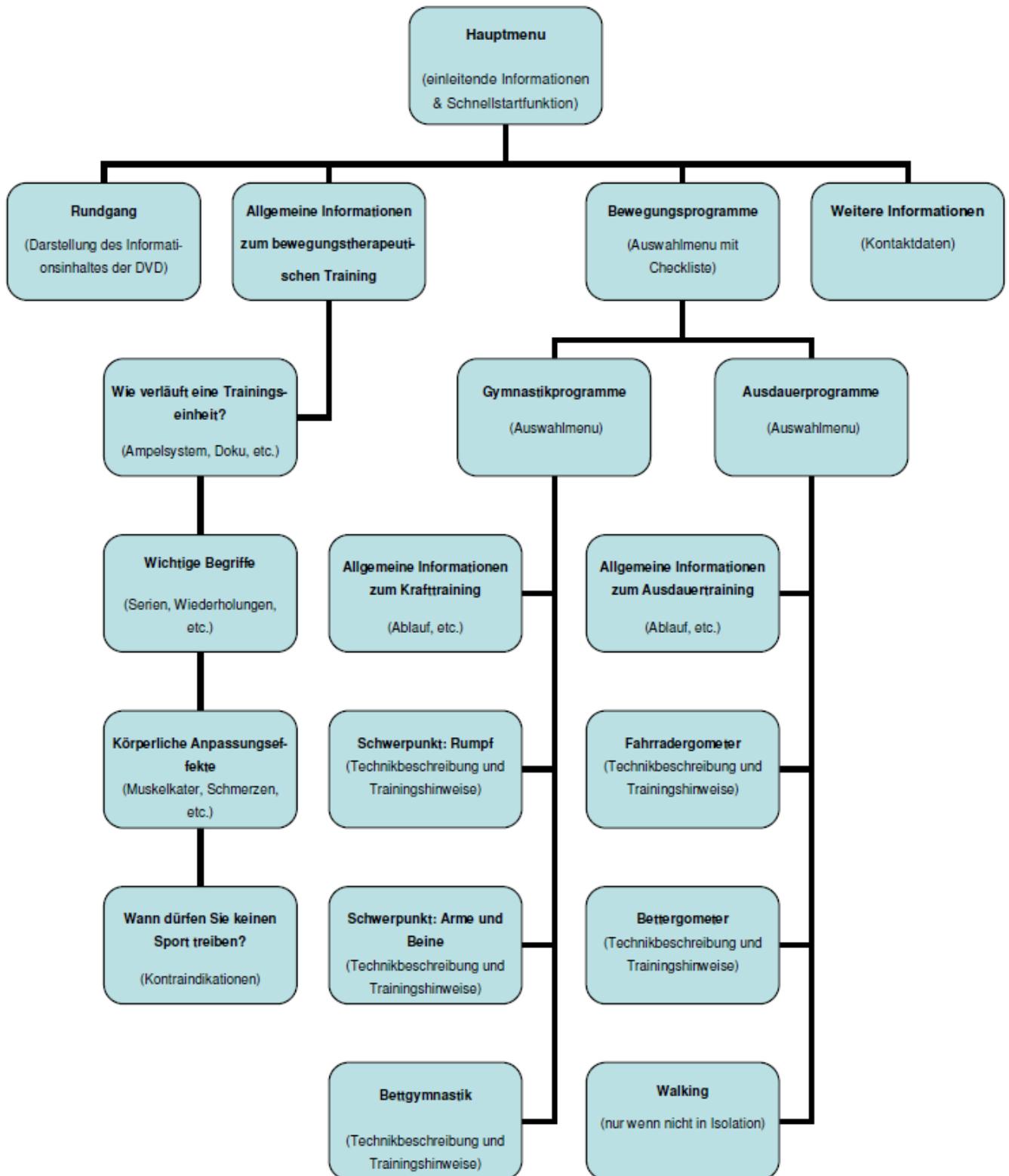
Wir hoffen, dass Ihnen diese Anregungen dabei behilflich sind regelmäßig körperlich aktiv zu werden und zu bleiben. Sollten Sie weitere Unterstützung benötigen oder Fragen zur Planung und Durchführung ihrer Übungseinheiten haben, dann zögern Sie bitte nicht in unserer Studienzentrale (0621-1703 4418) anzurufen.

Ihr Studienteam

Menu- und Inhaltsstruktur: Patienten DVD „ambulante Therapiephase“



Menu- und Inhaltsstruktur: Patienten DVD „stationäre Therapiephase“



Diagnostik- und Dokumentationsmaterialien



EORTC QLQ-C30

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

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

. .

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

. .

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Während der letzten Woche				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. Waren Sie bei Ihrem Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. War Ihnen übel?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
15. Haben Sie erbrochen?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4





42796

HADS-D

Datum . .

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutraf. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- ein Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

6. Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- ja, natürlich

7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht





42796

9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten



0 0 0 0



21543

MFI



0 0 0 0

Durch die folgenden Angaben möchten wir erfahren, wie Sie sich in der letzten Zeit fühlten. Nehmen wir als Beispiel die Aussage an:

"Ich fühle mich entspannt"

Wenn Sie glauben, daß dies wirklich zutrifft, daß Sie sich in der letzten Zeit wirklich entspannt fühlten, dann sollten Sie das Kästchen ganz links ankreuzen, wie es im folgenden Beispiel gezeigt ist:

ja, das trifft zu					nein, das trifft nicht zu
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Je weniger Sie mit der vorgegebenen Aussage übereinstimmen, umso weiter rücken Sie Ihr Kreuz in Richtung "nein, das trifft nicht zu". Übergehen Sie bitte keine der Aussagen und machen Sie für jede der Aussagen ein Kreuz.

		ja, das trifft zu			nein, das trifft nicht zu
1. Ich fühle mich leistungsfähig	<input type="checkbox"/>				
2. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun	<input type="checkbox"/>				
3. Ich fühle mich sehr aktiv	<input type="checkbox"/>				
4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen	<input type="checkbox"/>				
5. Ich fühle mich müde	<input type="checkbox"/>				
6. Ich denke, daß ich an einem Tag viel erledige	<input type="checkbox"/>				
7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren	<input type="checkbox"/>				
8. Körperlich traue ich mir viel zu	<input type="checkbox"/>				
9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen	<input type="checkbox"/>				
10. Ich denke, daß ich an einem Tag sehr wenig tue	<input type="checkbox"/>				
11. Ich kann mich gut konzentrieren	<input type="checkbox"/>				
12. Ich fühle mich ausgeruht	<input type="checkbox"/>				
13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>				
14. Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung	<input type="checkbox"/>				
15. Ich habe eine Menge Pläne	<input type="checkbox"/>				
16. Ich ermüde sehr schnell	<input type="checkbox"/>				
17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen	<input type="checkbox"/>				
18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun	<input type="checkbox"/>				
19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab	<input type="checkbox"/>				
20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung	<input type="checkbox"/>				



POMS

Ausfülldatum . .

Anleitung: (bitte genau durchlesen)

Sie finden nachstehend eine Liste mit Wörtern, die verschiedenartige Gefühle oder Gefühlszustände beschreiben. Bitte lesen Sie sorgfältig jedes einzelne Wort und setzen Sie dann in der Spalte ein Kreuz ein, die am besten Ihre Gefühlszustände während der letzten 24 Stunden beschreibt.

Bitte lassen Sie keine Zeile aus!

	überhaupt nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark		überhaupt nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
1. zornig	<input type="radio"/>	19. neidig	<input type="radio"/>												
2. abgeschlafft	<input type="radio"/>	20. fröhlich	<input type="radio"/>												
3. unglücklich	<input type="radio"/>	21. verbittert	<input type="radio"/>												
4. lebhaft	<input type="radio"/>	22. erschöpft	<input type="radio"/>												
5. unsicher	<input type="radio"/>	23. schwermütig	<input type="radio"/>												
6. lustlos	<input type="radio"/>	24. verzweifelt	<input type="radio"/>												
7. traurig	<input type="radio"/>	25. träge	<input type="radio"/>												
8. aktiv	<input type="radio"/>	26. hilflos	<input type="radio"/>												
9. gereizt	<input type="radio"/>	27. ermattet	<input type="radio"/>												
10. verdrießlich	<input type="radio"/>	28. munter	<input type="radio"/>												
11. betrübt	<input type="radio"/>	29. wütend	<input type="radio"/>												
12. energisch	<input type="radio"/>	30. schwungvoll	<input type="radio"/>												
13. ängstlich	<input type="radio"/>	31. schlecht gelaunt	<input type="radio"/>												
14. hoffnungslos	<input type="radio"/>	32. minderwertig	<input type="radio"/>												
15. überreizt	<input type="radio"/>	33. erschreckt	<input type="radio"/>												
16. müde	<input type="radio"/>	34. tatkräftig	<input type="radio"/>												
17. verärgert	<input type="radio"/>	35. entkräftet	<input type="radio"/>												
18. entmutigt	<input type="radio"/>														



NCCN Stressthermometer

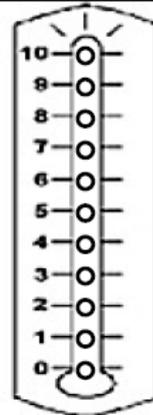


49720

Anleitung:

ERSTENS: Bitte kreuzen Sie die Zahl an (0-10), die am besten beschreibt, wie belastet Sie sich in der letzten Woche einschließlich heute gefühlt haben.

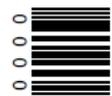
Extrem belastet



Gar nicht belastet

ZWEITENS: Bitte geben Sie an, ob Sie in einem der nachfolgenden Bereiche in der letzten Woche einschließlich heute Probleme hatten. Kreuzen Sie für jeden Bereich JA oder NEIN an.

JA	NEIN		JA	NEIN	
		Praktische Probleme			Körperliche Probleme
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Wohnsituation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schmerzen
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Versicherung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Übelkeit
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Arbeit/Schule	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Erschöpfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Beförderung (Transport)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Schlaf
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kinderbetreuung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Bewegung/Mobilität
		Familiäre Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Waschen, Ankleiden
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit dem Partner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Äußeres Erscheinungsbild
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Im Umgang mit den Kindern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Atmung
		Emotionale Probleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Entzündungen im Mundbereich
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sorgen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Essen/Ernährung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Ängste	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verdauungsstörung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Traurigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verstopfung
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Durchfall
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Nervosität	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Veränderungen beim Wasser lassen
		Spirituelle/religiöse Belange	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Fieber
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	In Bezug auf Gott	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/juckende Haut
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Verlust des Glaubens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Trockene/verstopfte Nase
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Kribbeln in Händen und Füßen
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Angeschwollen/aufgedunsen fühlen
			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sexuelle Problem



Sonstige Probleme:

Fragebogen zur Erfassung der sportlichen Vorerfahrung

Name: _____ Vorname: _____

Geschlecht:

- weiblich
- männlich

1. Haben Sie vor der Diagnose Ihrer Erkrankung regelmäßig Sport getrieben?

- Fast täglich / täglich
- zwei- bis dreimal in der Woche
- regelmäßig , ca. einmal in der Woche
- unregelmäßig / selten
- nie

2. Haben Sie im Zeitraum nach der Diagnose Ihrer Erkrankung noch regelmäßig Sport getrieben?

- Fast täglich / täglich
- zwei- bis dreimal in der Woche
- regelmäßig , ca. einmal in der Woche
- unregelmäßig / selten
- nie

3. Wie würden Sie Ihre momentane körperliche Leistungsfähigkeit beurteilen?

- Sehr gut
- gut
- mittelmäßig
- schlecht
- sehr schlecht

4. Welche Sportart(en) haben Sie in den vergangenen 2 Jahren betrieben?

5 . Sind Sie aktives Mitglied in einem Sportverein/ Fitnessstudio?

- Ja
- Nein

6 . Könnten Sie sich vorstellen an einem speziellen Sportangebot für transplantierte Patienten nach Transplantation (in der Gruppe) langfristig und regelmäßig teilzunehmen?

- Ja
- Nein

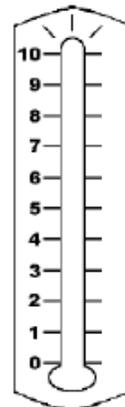


TÄGLICHER FRAGEBOGEN

Anleitung: Bitte schätzen Sie mit Hilfe der 4 unten stehenden Fragen Ihren heutigen körperlichen/seelischen Zustand ein.

- 1) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie stark Ihre **Schmerzen** am heutigen Tag waren.

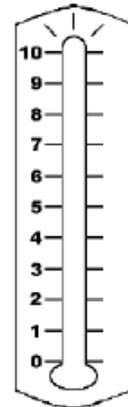
Extremer Schmerz



kein Schmerz

- 2) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie Ihre **Vitalität** am heutigen Tag war.

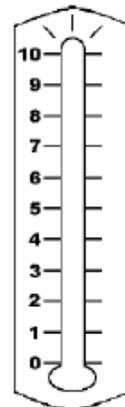
Extrem müde/schlapp



Nicht müde/aktiv

- 3) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie Ihr **seelischer Zustand** am heutigen Tag war.

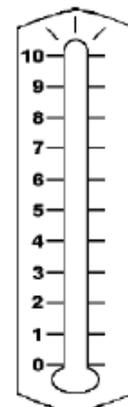
niedergeschlagen



optimistisch

- 4) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie **belastet** Sie sich am heutigen Tag gefühlt haben.

Extrem belastet



Gar nicht belastet



- 5) Nachdem Sie nun Ihre aktuelle Befindlichkeit anhand von 4 Fragen eingeschätzt haben, möchten wir Sie bitten sich nun „allgemein“ anhand der untenstehenden Ampel einzuschätzen.
(Bitte nur eine Ampelphase ankreuzen!)

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

- 6) Welche der Fragen 1-4 hat Sie am meisten beeinflusst, die von Ihnen gewählte Ampelphase anzukreuzen?
(Mehrfachnennungen möglich!)
- Frage 1: „Schmerzen“
 - Frage 2: „Vitalität“
 - Frage 3: „seelischer Zustand“
 - Frage 4: „Belastung“

7) Heutige Schrittzahl: _____

Bitte tragen Sie zum Schluss hier noch Ihren Namen und das heutige Datum ein:

Name: _____

Datum: ____.

Vielen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens.

Ihr Studienteam.

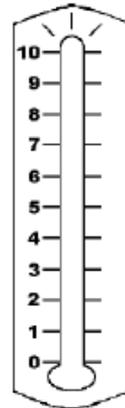


TÄGLICHER FRAGEBOGEN

Anleitung: Bitte schätzen Sie mit Hilfe der 5 unten stehenden Fragen Ihren heutigen körperlichen/seelischen Zustand ein.

- 1) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie stark Ihre **Schmerzen** am heutigen Tag waren.

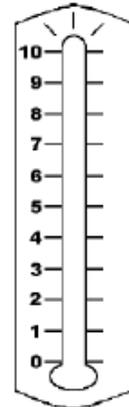
Extremer Schmerz



kein Schmerz

- 2) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie Ihre **Vitalität** am heutigen Tag war.

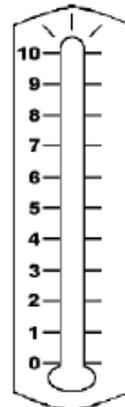
Extrem müde/schlapp



Nicht müde/aktiv

- 3) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie Ihr **seelischer Zustand** am heutigen Tag war.

niedergeschlagen



optimistisch

- 4) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie **belastet** Sie sich am heutigen Tag gefühlt haben.

Extrem belastet

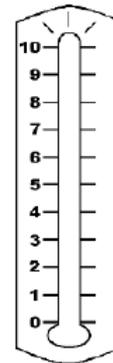


Gar nicht belastet



- 5) Bitte kreisen Sie die Zahl ein (0-10), die am besten beschreibt, wie stark Ihre **Übelkeit** am heutigen Tag war.

Extreme Übelkeit



Keine Übelkeit

- 6) Nachdem Sie nun Ihre aktuelle Befindlichkeit anhand von 5 Fragen eingeschätzt haben, möchten wir Sie bitten sich nun „allgemein“ anhand der untenstehenden Ampel einzuschätzen.

(Bitte nur eine Ampelphase ankreuzen!)

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

- 7) Welche der Fragen 1-5 hat Sie am meisten beeinflusst, die von Ihnen gewählte Ampelphase anzukreuzen?

(Mehrfachnennungen möglich!)

- Frage 1: „Schmerzen“
- Frage 2: „Vitalität“
- Frage 3: „seelischer Zustand“
- Frage 4: „Belastung“
- Frage 5: „Übelkeit“

Bitte tragen Sie zum Schluss hier noch Ihren Namen und das heutige Datum ein:

Name: _____

Datum: ____ . ____ . ____

Vielen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens.
Ihr Studententeam.



Dokumentationsbogen

Name: _____ Vorname: _____

Datum (Tag/Monat):
____ / ____

und/oder

Walking/Spaziergang / Nordic Walking / Jogging Ausdauer

Trainingsdauer: ____ Minuten (gesamter Tag)

Einzelne Übungen *oder* vorgegebenes Programm Gymnastik/Kraft

↓ ↓

Wie viele Übungen? ____ Welches Prog.? _____

↓ ↓

Wiederholungs-/Serienzahl erreicht? Ja Nein

Kein Training. Grund: _____

Datum (Tag/Monat):
____ / ____

und/oder

Walking/Spaziergang / Nordic Walking / Jogging Ausdauer

Trainingsdauer: ____ Minuten (gesamter Tag)

Einzelne Übungen *oder* vorgegebenes Programm Gymnastik/Kraft

↓ ↓

Wie viele Übungen? ____ Welches Prog.? _____

↓ ↓

Wiederholungs-/Serienzahl erreicht? Ja Nein

Kein Training. Grund: _____

Datum (Tag/Monat):
____ / ____

und/oder

Walking/Spaziergang / Nordic Walking / Jogging Ausdauer

Trainingsdauer: ____ Minuten (gesamter Tag)

Einzelne Übungen *oder* vorgegebenes Programm Gymnastik/Kraft

↓ ↓

Wie viele Übungen? ____ Welches Prog.? _____

↓ ↓

Wiederholungs-/Serienzahl erreicht? Ja Nein

Kein Training. Grund: _____



Dokumentationsbogen

- Klinik -

Name: _____ Vorname: _____

Datum (Tag/Monat):
____ / ____

und/oder

Fahrradergo. / Liegendergo. / Spazierg. o. Laufband

Trainingsdauer: ____ Minuten (gesamter Tag)

Einzelne Übungen oder vorgegebenes Programm

↓ ↓

Wie viele Übungen? ____ Welches Prog.? _____

↓ ↓

Wiederholungs-/Serienzahl erreicht? Ja Nein

Kein Training. Grund: _____

Ausdauer

Gymnastik/Kraft

Datum (Tag/Monat):
____ / ____

und/oder

Fahrradergo. / Liegendergo. / Spazierg. o. Laufband

Trainingsdauer: ____ Minuten (gesamter Tag)

Einzelne Übungen oder vorgegebenes Programm

↓ ↓

Wie viele Übungen? ____ Welches Prog.? _____

↓ ↓

Wiederholungs-/Serienzahl erreicht? Ja Nein

Kein Training. Grund: _____

Ausdauer

Gymnastik/Kraft

Datum (Tag/Monat):
____ / ____

und/oder

Fahrradergo. / Liegendergo. / Spazierg. o. Laufband

Trainingsdauer: ____ Minuten (gesamter Tag)

Einzelne Übungen oder vorgegebenes Programm

↓ ↓

Wie viele Übungen? ____ Welches Prog.? _____

↓ ↓

Wiederholungs-/Serienzahl erreicht? Ja Nein

Kein Training. Grund: _____

Ausdauer

Gymnastik/Kraft