

Aus der Klinik für Innere Medizin III, Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin
Zentrum für Innere Medizin Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Mathias Freund

**Evaluation von Aspekten
der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität
bei Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation.**

Eine prospektive, klinische Verlaufsstudie.

Inauguraldissertation

zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Maxi Sabine Kramer (geb. Viehweg) in Zwickau
aus Leipzig

Rostock 2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Freund

Klinik für Innere Medizin III; Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6; 18055 Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Wolff

Abt. für Hämatologie und Internistische Onkologie
Universitätsklinikum Regensburg
F. J. Strauß Allee 11; 93053 Regensburg

3. Gutachter: PD Dr. med. F. Dimeo

Bereich Sportmedizin
Charité Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30; 12200 Berlin

Tag der Einreichung: 05.01.2011

Tag der Verteidigung: 21.06.2011

Thesenblatt

1. Patienten erleiden im Rahmen einer alloHSCT einen Kraft - und Konditionsverlust. Der Verlust an Kraft und Kondition wurde mit dem Citec - Dynamometer, dem Grip - Test, der Fahrradergometrie und dem Zwei - Minuten - Gehtest erfasst. Kraft - und Konditionsdefizite sind bereits vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSCT) nachweisbar. Ein Monat nach alloHSCT wurde ein genereller signifikanter Muskelkraftverlust von 6 - 10 %, bei Patienten mit akuter GVHD (aGVHD) von 12 % nachgewiesen. Drei Monate nach alloHSCT waren die Kraftdefizite regredient, bei vorhandener aGVHD allerdings progredient, wobei eine Reduktion der Kraft um 16 % des Ausgangswertes nachweisbar war. Betroffen waren sowohl die Muskelgruppen der unteren als auch der oberen Extremität, mit Präferenz zur proximalen Muskulatur. Die Kondition wies tendenziell den gleichen Verlauf auf wie die Muskelkraft, allerdings waren die Abweichungen vom Ausgangswert weniger ausgeprägt.
2. Die Fatiguesymptomatik beeinträchtigte die Patienten besonders innerhalb des ersten Monats nach alloHSCT und bei vorhandener aGVHD. Wie mit dem BFI und dem MFIS gezeigt werden konnte, waren alle Fatiguedimensionen (physisch, kognitiv, psychosozial) betroffen. Besonders ausgeprägt war die physische Fatigue. Die stärksten Auswirkungen der Fatiguesymptomatik waren auf das Gehvermögen, die allgemeine Aktivität und die Arbeit nachweisbar. Dabei wurden besonders die konditionellen Leistungen durch Fatigue beeinflusst, wie die Korrelation von Fatiguesymptomatik mit der Ergometrieleistung und der Gehsteckenlänge zeigte.
3. Mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) konnte nachgewiesen werden, dass im Untersuchungszeitraum Angst vorrangig vor Transplantation eine Rolle spielte und dass die durchschnittlichen Depressionswerte konstant waren. Im Verlauf nach Transplantation nahm der Anteil an Patienten mit auffälligen Depressionswerten zu und war bei Patienten mit aGVHD signifikant erhöht.
4. Für die Feststellung des allgemeinen Muskelstatus war die Ermittlung der Griffkraft aussagekräftig, eine Kraftbestimmung von verschiedenen Muskelgruppen (Citec - Messung) war dazu nicht erforderlich. Dies konnte durch konstant mittlere bis hohe Korrelationen zwischen dem Grip - Test und den Citec - Messungen zu allen Untersuchungszeitpunkten gezeigt werden. Mit Hilfe des Grip - Test war es möglich signifikante Griffkraftunterschiede bei Patienten mit und ohne aGVHD zu detektieren.

Die Griffkraftbestimmung ist damit als quantifizierbarer Surrogat - Parameter für den Muskelkraftverlust im Rahmen einer aGVHD geeignet.

5. Der Zwei - Minuten - Gehtest (2 MWT) und die Fahrradergometrie waren in ihren Aussagen gleichwertig. Mit beiden Messinstrumenten war es nicht möglich signifikante Unterschiede bei Patienten mit und ohne aGVHD zu detektieren. Während bei der Fahrradergometrie ein Erreichen der submaximalen bis maximalen Herzfrequenz durch vorzeitigen Abbruch der Patienten oft nicht möglich war, erschien beim 2 MWT eine Gehzeit von zwei Minuten nicht ausreichend, um Leistungsunterschiede bei diesem Patientenkollektiv zu erfassen.
6. Der SF 36 und FACT - BMT erfassten unterschiedliche Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hr - QoL). Beide Fragebögen unterliegen unterschiedlichen Einflüssen und ergänzen sich damit in ihren Aussagen. Während der SF 36 den Funktionalitätsaspekt der Lebensqualität erfasste und signifikante Überlappungen mit den Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigte, ist der FACT - BMT ein subjektives Lebensqualitätstool mit konstanten bzw. paradox ansteigenden Werten im Transplantationsverlauf.
7. Das HAP (Human Activity Profile) ist geeignet, um Änderungen der Aktivität bei Patienten nach alloHSCT sensibel zu erfassen. Das HAP zeigt im untersuchten Patientenkollektiv eine mangelhafte Korrelation des Adjusted Activity Score (AAS) mit den Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit zum Zeitpunkt 1 und 3 Monate nach Transplantation, sowie drei Monate nach Transplantation ein im Verhältnis zur Kraft - und Konditionsverbesserung zu geringen Wideranstieg der Aktivität. Dies ist dadurch zu begründen, dass nach alloHSCT die Hygienevorschriften zu einer Einstellung von Tätigkeiten führt, was einen falsch niedrigen AAS bewirkt. Daher sollte der HAP diesbezüglich an Patienten nach alloHSCT adaptiert werden.

Abkürzungsverzeichnis

alloHSCT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
autoHSCT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
aGVHD	akute Graft versus Host Erkrankung
cGVHD	chronische Graft versus Host Erkrankung
HLA	humanes Leukozyten Antigen
BMT	Bone Marrow Transplantation/ Knochenmarkstransplantation
GIT	Gastrointestinaltrakt
APC	Antigen präsentierende Zelle
IL - 2	Interleukin 2
IF	Interferon
TNF	Tumornekrose Faktor
Hr - QoL	health related quality of life
Tx	Transplantation
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
BFI	Brief Fatigue Inventory
MFIS	Modifizierte Fatigue Impact Scale
HADS - D	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)
SF 36	Short Form 36 Health Survey
PF	physical functioning
RP	role limitation due to physical problems
RE	role limitation due to emotional problems
SF	social functioning
E / V	energy / vitality
P	pain
CH	change in health
HP	health perception
FACT - BMT	functional assessment of cancer therapy – bone marrow transplant
PWBS	physical well being score
SWBS	social well - being score
FWBS	functional well - being score
FACT - G Total	functional assessment cancer therapy general
HAP	human activity profile
MAS	maximum activity score
AAS	adjusted activity score
OA	Oberarm

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	2
2.1 Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	2
2.1.1 Terminologie und Entwicklung der HSCT	2
2.1.2 Prinzip und Phasencharakterisierung der alloHSCT	4
2.2 physische und psychische Auswirkungen einer alloHSCT	8
2.2.1 Graft - versus - Host - Erkrankung	8
2.2.1.1 akute Graft - versus - Host - Erkrankung	9
2.2.1.2 chronische Graft - versus - Host - Erkrankung	12
2.2.1.3 NHI - Erfassungsinstrumente	13
2.2.1.4 Steroidmyopathie nach alloHSCT	14
2.2.2 Weitere Einflüsse auf die physische Leistungsfähigkeit nach alloHSCT	15
2.2.3 Besonderheiten und Datenlage zur Bewegungstherapie nach alloHSCT	16
2.2.4 Fatigue nach alloHSCT	17
2.2.5 Lebensqualität nach alloHSCT	19
2.2.6 Angst und Depression nach alloHSCT	21
3 Problemstellung	22
4 Patienten und Untersuchungsmethoden	23
4.1 Charakterisierung der untersuchten Patienten	23
4.2 Einschluss - , Ausschluss - und Abbruchkriterien	23
4.3 Charakterisierung der Untersuchungszeitpunkte	26
4.4 Allgemeiner Untersuchungsablauf	27
4.5 Messung der körperlichen Fitness	28
4.5.1 Citec - Dynamometer	28
4.5.2 Grip - Test	29
4.5.3 Fahrradergometrie	31
4.5.4 Zwei - Minuten - Gehtest	32

4.6	Fragebögen	34
4.6.1	Brief Fatigue Inventory (BFI).....	34
4.6.2	Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)	35
4.6.3	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS - D).....	36
4.6.4	Short form 36 Health Survey (SF 36).....	37
4.6.5	Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant.....	38
4.6.6	Human Activity Profile (HAP)	39
4.7	Statistik	40
5	Ergebnisse	41
5.1	Messungen der körperlichen Leistungsfähigkeit	41
5.1.1	Citec - Dynamometer.....	41
5.1.1.1	Isometrische Muskelkraftz zu Zeitpunkt t1	41
5.1.1.2	Isometrische Muskelkraftz zu Zeitpunkt t2	42
5.1.1.3	Isometrische Muskelkraftz zu Zeitpunkt t3	48
5.1.2	Grip -Test	54
5.1.3	Fahrradergometrie	56
5.1.4	Zwei - Minuten - Gehtest.....	59
5.1.5	Auswertung der körperlichen Aktivität der Patienten.....	60
5.1.6	Auswertung der Umfangsmessungen	62
5.2.	Fragebögen	62
5.2.1.	Brief Fatigue Inventory (BFI).....	62
5.2.2.	Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)	66
5.2.3.	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D).....	69
5.2.4.	Short form 36 Health Survey (SF 36).....	71
5.2.5.	Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Marrow Transplant.....	74
5.2.6.	Human Activity Profile (HAP)	76
6	Korrelationsanalyse	78
6.1	Korrelationsanalyse für den Grip - Test.....	78
6.2	Korrelationsanalyse für den Zwei - Minuten - Gehtest.....	80
6.3	Korrelationsanalyse zum Human Activity Profile (HAP)	81

7	Diskussion	83
7.1	Ziel und Durchführbarkeit	83
7.2	Körperliche Leistungsfähigkeit	84
7.2.1	Citec - Dynamometer - Messung	84
7.2.2	Grip - Test - Messung	88
7.2.3	Fahrradergometrie	87
7.2.4	Zwei - Minuten - Gehtest	89
7.3	Fragebögen	89
7.3.1	Fatigue (BFI und MFIS)	89
7.3.2	Angst und Depression (HADS)	91
7.3.3	Lebensqualitätssumme	91
7.3.3.1	Short form 36 Health Survey (SF 36)	92
7.3.3.2	Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Marrow Transplant	93
7.3.4	Human Activity Profile (HAP)	94
8.	Zusammenfassung	95
9.	Literaturverzeichnis	98
10.	Lebenslauf	115
11.	Eidesstattliche Erklärung	116
12.	Anhang	117
	Statusblatt für t1	117
	Statusblatt für t2 und t3	120
	Dokumentationsbogen für die stationäre Physiotherapie	123
	Brief Fatigue Inventory (BFI)	127
	MFIS – Modifizierte Fatigue Impact scale	128
	HADS – D	129
	Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36	130
	FACT BMT (Fassung 4)	133
	Human Activity Profile (HAP)	136

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationsspektrum für eine allogene HSCT	3
Tabelle 2: Vor- und Nachteile gewählter Transplantationsverfahren	5
Tabelle 3: Spätfolgen nach alloHSCT mit Prävalenz und Auswirkung.....	8
Tabelle 4: aGVHD- klinische Manifestation, Histologie und Organgrading	9
Tabelle 5: aGVHD- klinische Grading	9
Tabelle 6: Patientencharakteristika	24
Tabelle 7: Patientenzahl und Ursachen für einen Studienabbruch im Verlauf (t2 und t3)....	26
Tabelle 8: Auftreten einer aGVHD zum Zeitpunkt t2 und t3.....	27
Tabelle 9: Durchführung der isometrischen Muskelkraftmessung (Anhang).....	124
Tabelle 10: Referenzwertabweichungen der Männer t1	41
Tabelle 11: Referenzwertabweichungen der Frauen t1	41
Tabelle 12: Referenzwertabweichungen der Männer t2	43
Tabelle 13: Referenzwertabweichungen der Frauen t2.....	43
Tabelle 14: Muskelkraft (in % von t1) zur Zeit t2	44
Tabelle 15: Muskelkraftanteil zurzeit t2 bei Patienten mit und ohne aGVHD	46
Tabelle 16: Referenzwertabweichungen der Männer t3	48
Tabelle 17: Referenzwertabweichungen der Frauen t3.....	48
Tabelle 18: Muskelkraft (in % von t1) zur Zeit t3	49
Tabelle 19: Muskelkraft (in % von t1) bei Patienten mit und ohne aGVHD t3.....	51
Tabelle 20: Subgruppenanalyse für t2 und t3	53
Tabelle 21: Messwerte und Signifikanzen des Grip-Test für alle Patienten für t1-t3.....	54
Tabelle 22: Grip-Test-Ergebnisse für Patienten mit und ohne aGVHD für t2 und t3.....	56
Tabelle 23: Ergometrie-Ergebnisse für t1-3	57
Tabelle 24: Ergometrie-Ergebnisse für Patienten mit und ohne aGVHD zurzeit t2 & t3.....	57
Tabelle 25: Ergometrie-Abbruchkriterien von Seiten der Patienten für t1-t3	58
Tabelle 26: Gehstrecken des Zwei-Minuten-Gehtests für t1-3	60
Tabelle 27: Körperliche Aktivität der Patienten für t1-3	61
Tabelle 28: Ergebnisse des BFI für t1-t3.....	64
Tabelle 29: Auswertung des BFI für Patienten mit und ohne aGVHD	66
Tabelle 30: Auswertung der MFIS für t1-t3	66
Tabelle 31: MFIS bei Patienten mit und ohne aGVHD für t2 und t3	68
Tabelle 32: HADS-D Ergebnisse für t1-3	70
Tabelle 33: HADS-D Ergebnisse für Patienten mit und ohne aGVHD	70
Tabelle 34: Signifikanzen der Unterschiede des SF 36 im Verlauf	72
Tabelle 35: Ergebnisse des SF 36 für Patienten mit und ohne aGVHD	73
Tabelle 36: FACT BMT Ergebnisse für t1-3	75

Tabelle 37: FACT BMT bei Patienten mit und ohne aGVHD	76
Tabelle 38: HAP Ergebnisse für t1-3.....	76
Tabelle 39: HAP Ergebnisse für Patienten mit und ohne aGVHD	77
Tabelle 40: Korrelationsanalyse des Grip Test mit den Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit	78
Tabelle 41: Korrelationsanalyse des SF 36.....	79
Tabelle 42: Korrelationsanalyse des 2 MWT.....	80
Tabelle 43: Korrelationsanalyse des HAP mit Messinstrumenten der physischen Leistungsfähigkeit	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ereignisse und Risiken in Assoziation mit der alloHSCT	7
Abbildung 2: Die Pathophysiologie der aGVHD	11
Abbildung 3: Altersgruppenverteilg. nach Geschlecht der initialen Patientenstichprobe...	25
Abbildung 4: Diagnoseverteilung zum Zeitpunkt t1	25
Abbildung 5: Spendertypen der Patienten zum Zeitpunkt t1	26
Abbildung 6: Jamar - Dynamometer mit verstellbarem Griff in 5 Positionen.....	30
Abbildung 7: Jamar - Dynamometer Messanzeige.....	30
Abbildung 8: Ausgangsstellung zur Durchführung des Grip -Tests	30
Abbildung 9: Muskelgruppen mit signifikantem Kraftverlust zum Zeitpunkt t2	45
Abbildung 10: signifikante Kraftunterschiede bei Patienten mit und ohne aGVHD t3	50
Abbildung 11: Griffkraftunterschiede bei Patienten mit und ohne aGVHD zurzeit t3	55
Abbildung 12: Gehstrecken [m] für t1 - 3 der Männer und Frauen	59
Abbildung 13: Summenscores des BFI im Verlauf.....	64
Abbildung 14: Beeinträchtigung durch Fatigue in unterschiedlichen Bereichen t1-3	65
Abbildung 15: Signifikante Unterschiede der MFIS - Subskalen zwischen t1 und t2	68
Abbildung 16: HADS - Werte für Patienten mit und ohne aGVHD zurzeit t3	71
Abbildung 17: Ergebnisse der Teilbereiche des SF 36 für t1-3	74
Abbildung 18: HAP - Scores t3 bei Patienten mit und ohne aGVHD	77

1. Einleitung

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) ist heute eine etablierte Therapie [1, 2] und wird in immer größerem Maße zur Therapie onkologischer und hämatologischer Erkrankungen eingesetzt. Die unter 2.1.1 aufgeführten Entwicklungen führten dazu, dass die Transplantationsfrequenz in den letzten Jahren signifikant anstieg. Weltweit werden gegenwärtig mehr als 45.000 Transplantationen pro Jahr bei Kindern und Erwachsenen durchgeführt, davon ca. 15.000 allogene und 30.000 autologe Transplantationen. In Europa waren es im Jahr 1998 mehr als 18.000 [3] und im Jahr 2006 ca. 25.000 HSCT [4]. In Deutschland erhalten jährlich ca. 3.500 Patienten ein hämatopoetisches Stammzelltransplantat [5], außerdem sind neue Transplantationszentren entstanden (2006 in Deutschland mehr als 100) [6]. Die Heilungschancen transplantiertener Patienten wurden wesentlich verbessert. So haben Patienten mit einer AML in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium eine 2 - Jahres - Überlebenswahrscheinlichkeit von 56 % [6]. Folglich rücken aktuell Fragestellungen zu medizinischen Problemen in der Posttransplantationsphase und zu Rehabilitationsstrategien (2.2.3) in den Vordergrund. Fragen nach der posttransplantären Lebensqualität (2.2.5), physischen Problemen (wie Fatigue (2.2.4) und Verlust körperlicher Funktionen (2.2.3)), der Fähigkeit den Alltag zu bewältigen und psychischen Folgen (wie Angst und Depression (2.2.6)) gewinnen an Bedeutung. Des Weiteren besteht die Notwendigkeit geeignete Messinstrumente (2.2.1.3) für die Untersuchung dieser Fragen zu evaluieren, um für zukünftige Studien zuverlässige Messinstrumente und damit eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen. Die bis dato existierenden Studien auf diesem Gebiet sind sehr heterogen. In einer Zeit, wo die Zahl der langzeitüberlebenden Patienten nach HSCT steigt, ist es außerdem erforderlich, möglichst frühzeitig (mit dem Beginn der Konditionierung) interventionell tätig zu werden, um das Ausmaß von Langzeitfolgen zu minimieren und damit die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern. Dazu sind vor allem Studien erforderlich, die sich mit interventionsfähigen Problemen (z.B. Kraft - und Konditionsverlust oder Fatigue) der frühen posttransplantären Phase (Intermediärphase) befassen. Solche Untersuchungen sind bisher sehr defizitär und different. Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Studie greift einige dieser aktuellen Problemstellungen auf.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCT)

2.1.1 Terminologie und Entwicklung der HSCT

Der klassische Terminus der Knochenmarktransplantation wurde in den letzten 15 Jahren zugunsten des Überbegriffs hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) verlassen, nachdem das Knochenmark nicht mehr die alleinige Quelle der Stammzellgewinnung darstellt. So lassen sich heute nach der Art der Zellgewinnung Knochenmarktransplantationen (KMT; BMT) von peripheren Blutstammzelltransplantationen (PBSCT) und Nabelschnurbluttransplantationen (CBT) unterscheiden [7]. Die HSCT hat eine mehr als fünfzigjährige Geschichte. Sie wurde durch die Suche nach Behandlungsmöglichkeiten der Auswirkungen einer hohen Strahlenexposition, wie sie im Anschluss an die Atombombenexplosion in Hiroshima und Nagasaki auftraten, stark beeinflusst. Schon bei ersten tierexperimentellen Untersuchungen fiel auf, dass genetisch identische Zellen aus Milz und Knochenmark in der Lage waren, den Strahlentod nach letaler Bestrahlung zu verhindern [8]. Jedoch trat nach der Transplantation von genetisch differentem Knochenmark nach vorübergehender Besserung des Strahlensyndroms durch hämatopoetische Rekonstitution ein weiteres Krankheitssyndrom auf, welches zum Tod des Empfängers führte. Letzteres wurde in der Folge als eine immunologische Reaktion des Transplantats gegen den Patienten (Wirt) identifiziert und als Graft - versus - Host - Reaktion („graft - versus - host reaction / disease“, GVHR / GVHD) bezeichnet. Die GVHD ist bis heute mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert. Hinsichtlich des Spenders wird zwischen der autologen Transplantation (autoHSCT), also der Nutzung eigener, kryokonservierter Zellen und der allogenen Transplantation (alloHSCT), der Gabe von Zellen einer fremden Person, unterschieden. Eine seltener Variante ist die syngene Transplantation, mit der Zellübertragung von einem eineiigen Zwilling [7]. Die oben beschriebenen ersten klinischen Erfahrungen bestätigten, dass gesunde Knochenmarkzellen eine fehlende Knochenmarkfunktion wieder aufbauen können, allerdings fehlte der langfristige Erfolg aufgrund der hohen Inzidenz der GVHD. Somit führte die hohe therapiebedingte Letalität nach BMT dazu, dass bis Ende der sechziger Jahre dieser Therapieoption relativ wenig Beachtung geschenkt wurde. 1968 gelang die erste erfolgreiche BMT von einem HLA - identischen Geschwisterspender. Sie zeigte die Bedeutung von Histokompatibilitätsantigenen. Mit der Einführung der Histokompatibilitätstestung wurde die KMT zunehmend zur Therapie von Erkrankungen des Knochenmarkes eingesetzt (akute Leukämien und aplastische Anämie). Dabei wurden als Spender vorzugsweise Familienangehörige der Patienten gewählt, deren periphere Blutzellen bei Typisierung mit

zytotoxischen Antikörpern gleiche Reaktionsmuster wie die des Patienten aufwiesen [9]. Die Entdeckung des HLA (Humanes Leukozyten Antigen) - Systems ermöglichte in der Folge eine wesentlich bessere Spenderauswahl, wobei immer genauere Typisierungsmethoden auch zur Möglichkeit von KMT bei nicht verwandter Spender - Empfänger - Konstellation führten. Daneben trugen Fortschritte bei der hämosupportiven Therapie, die Entwicklung neuer Antibiotika und Virusstatika sowie die Dekontamination und Isolation in keimarmen Räumen zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse Anfang der achtziger Jahre bei. Einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse leisteten weiterhin die Einführung der fraktionierten Ganzkörperbestrahlung sowie die Einführung neuer potenter Immunsuppressiva, insbesondere des Cyclosporin A (Calcineurin - Antagonist). Weitere Entwicklungen sind die Manipulationen der Transplantatzusammensetzung (T - Zell - Depletion sowie bei autoHSCT die in vitro - Behandlung des Knochenmarks mit Zytostatika = purging) und die zunehmende Nutzung von peripheren Blutstammzell - Transplantationen [10-12]. Damit konnte das Indikationsspektrum der HSCT wesentlich erweitert werden (s. Tabelle 1 für die alloHSCT).

Tabelle 1: Indikationsspektrum für eine allogene HSCT
alloHSCT

Akute myeloische Leukämie, Akute lymphatische Leukämie, Chronische myeloische Leukämie, Chronische lymphatische Leukämie** Myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome** Myelom, Non - Hodgkin - Lymphom**, Hodgkin - Lymphom**	Leukämien
Aplastische Anämie, Ausgewählte schwere Autoimmunkrankheiten*	Lymphome
schwere Immundefekte, schwere Hämoglobinopathien, Ausgewählte Stoffwechseldefekte	nicht maligne Erkrankungen
	kongenitale Erkrankungen

*wird als Indikation diskutiert, ** Indikation sollte bei Subgruppen erwogen werden [4]

Die HSCT wurde für Patienten mit Leukämien zu einem wichtigen Therapiebestandteil. Die Gründe sind vielfältig. Mehr als zehn Millionen unverwandte Spender und mehr als 500.000 typisierte Nabelschnurpräparate stehen heute durch die Spenderregister (www.worldmarrow.org) weltweit zur Verfügung. Durch Entwicklungen wie die toxisitätsreduzierte Konditionierung wurde die Altersgrenze deutlich angehoben (früher 55 Jahre, heute bis 70 Jahre) [13]. Umgekehrt stehen neue zielgerichtete, hochspezifische Therapien wie Imatinib (spezifischer Inhibitor der bcr / abl - Thyrosinkinase) bei der chronisch myeloischen Leukämie zur Verfügung, was als Ursache für den deutlichen Rückgang der Transplantationsindikation bei chronischer myeloischer Leukämie gesehen wird [14]. Der Einsatz von Rituximab (CD20 - Antikörper) bei der Lymphombehandlung führte ebenfalls zu einer deutlich höheren Ansprechraten bei B - Zell - Lymphomen [4].

2.1.2 Prinzip und Phasencharakterisierung der alloHSCT

Das Prinzip der alloHSCT ist der Ersatz eines defekten oder maligne transformierten lymphohämatopoetischen Systems durch ein gesundes Spendersystem. Theoretisch bietet die alloHSCT zwei Hauptvorteile gegenüber der konventionellen Chemotherapie. Erstens kann durch den Einsatz hämatopoetischer Stammzellen (HSC) eine myeloablativen und damit wesentlich wirksamere Chemotherapie und oder Bestrahlung eingesetzt werden. Der zweite Vorteil der alloHSCT liegt in der Transplantation eines neuen Immunsystems, welches mit einem Spender - gegen - Leukämie - Effektes (graft - versus - leukemia - effect, GVL - Effekt) assoziiert ist. Dieser Effekt ist bei der AML und CML besonders ausgeprägt [15] aber auch bei der ALL nachweisbar [16]. Der Ablauf einer HSCT ist komplex. Bei allen in Tabelle 1 aufgelisteten Krankheiten sollte grundsätzlich bei Diagnose die Möglichkeit einer alloHSCT erwogen und die Einleitung einer Spendersuche diskutiert werden. Bei Fehlen eines Familienspenders wird ein HLA - kompatibler Fremdspender gesucht. Die Chancen auf einen akzeptablen Spender liegen je nach gewünschten Grad der HLA - Übereinstimmung bei 50 – 80 %. In dieser prätransplantären Entscheidungs - und Vorbereitungsphase wird der Patient mit der Möglichkeit des eigenen Todes und der Ungewissheit über den Ausgang der Behandlung konfrontiert, was zu Zeichen von Angst, Depression und Niedergeschlagenheit führen kann [17]. Über die Komplexität der Entscheidungsfindung bei der Wahl des geeigneten Transplantationsverfahrens gibt Tabelle 2 einen Überblick. Bei der alloHSCT handelt es sich um eine sehr invasive und aggressive Therapieform, die mit zahlreichen Nebenwirkungen und Risiken assoziiert ist. Für die Beschreibung von somatischen, psychischen und sozialen Problemen bei Patienten nach HSCT werden verschiedene Phasen (mindestens vier) im Transplantationsablauf differenziert: die prätransplantäre Phase, die frühposttransplantäre Phase (bis Tag +30), die posttransplantäre Intermediärphase (bis zirka Tag +100 oder +180) und die spätposttransplantäre Phase (ab Tag +100 oder +180) [18]. Für das Beschreiben von psychosozialen Problemen wird von Andrykowski und McQuellon ein 5 - Phasen - Modell vorgeschlagen, bei dem die prätransplantäre Phase (s.o.) in eine prästationäre Entscheidungs- und Vorbereitungsphase und die stationäre Phase unterteilt wird [17]. Wie bei jedem Modell sind die Übergänge zwischen den Phasen fließend, auch lassen sich bestimmte Symptome nicht auf nur eine Phase begrenzen. Die unmittelbare Transplantationsphase steht im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Damit prävalieren Studien zu Problemen dieser Phase, dagegen erfolgten bisher nur wenige Untersuchungen zur Intermediär - und Spätphase [18].

Tabelle 2: Vor - und Nachteile gewählter Transplantationsverfahren

	Vorteil	Nachteil
Konditionierung		
intensiviert	weniger Rezidiv	mehr Toxizität
reduziert	weniger Toxizität (Alopezie/ Mukositis, keine Aplasie) geringere Zytokinausschüttung (Inzidenz für frühe aGVHD sinkt) [19, 20]	mehr Rezidiv
Stammzelle		
Knochenmark	weniger chronische GVHD	langsames Anwachsen höheres Abstoßungsrisiko <u>Spender:</u> bis 14 d mögliche Befindlichkeitsstörungen (Müdigkeit, Schmerzen), Narkoserisiko, Hospitalisierung
periphere Stammzelle	schnelleres Anwachsen [21] weniger Abstoßung <u>Spender:</u> keine Vollnarkose, keine Hospitalisierung	cGVHD (da mehr T - Zellen) [22-24] <u>Spender:</u> Übelkeit, Kreislaufstörungen, Knochenschmerzen, Leukozytose
Spendertyp		
autolog	keine immunologischen Komplikationen: -> keine Abstoßung, -> keine GVHD niedrigere Mortalität	Rezidivrisiko höher
allogen	gesunde Stammzellen weniger Rezidiv [3] Graft - versus - Malignom - Effekt	immunologische Komplikationen: -> Abstoßung -> GVHD

cGVHD = chronische Graft - versus - Host - Erkrankung

Die Krankenhausphase vor Transplantation beginnt zwischen 7 und 10 Tagen vor der alloHSCT. Während dieser Phase erfolgen Voruntersuchungen, der Ausschluss von Kontraindikationen, die Bestimmung des Erkrankungsstatus und anschließend die Konditionierung (Vorbehandlung in Form von Chemotherapie und / oder Bestrahlung). Sie dient vor der alloHSCT der Myeloablation und der damit verbundenen Zerstörung des erkrankten hämatopoetischen Systems. Des Weiteren bewirkt sie eine Immunsuppression zur Verhinderung einer Abstoßung und vermittelt einen zytostatischen / antileukämischen Effekt. Es wird zwischen der standard - myeloablativen, der toxizitätsreduzierten - myeloablativen und der nicht - myeloablativen Konditionierung unterschieden. Die in Folge der Konditionierung sich entwickelnde Immunsuppression erfordert anschließend eine Isolation der Patienten. Die Transplantation erfolgt am Tag 0 durch eine intravenöse Transfusion. Es folgt die frühposttransplantäre Phase die von Andrykowski und McQuellon

als „watchful waiting“ bezeichnet wird [17]. In dieser Phase ist der Patient hospitalisiert und „wartet“ auf das Engraftment (Anwachsen der Stammzellen). Die Dauer ist abhängig von dem Grad der T - Zell - Depletion, der Immunsuppression nach Transplantation, der Transplantatquelle und - zusammensetzung, dem Auftreten einer GVHD, dem Schleimhautbarrierezusammenbruch im Bereich des Gastrointestinaltraktes und vom Ausmaß von Infektionen in dieser Phase [7]. In Abhängigkeit von Stammzellquelle, Stammzellzahl und Modifikation des Transplantats benötigt die hämatopoetische Rekonstitution 2 - 4 Wochen für die Rekonstitution der Granulopoese und Erythropoese. Letztere ist bei AB0 - Major - Differenz zwischen Spender und Empfänger häufig verzögert. Die Thrombozytopoese braucht in der Regel bis zur Normalisierung deutlich länger, gelegentlich einige Monate. Es erfolgt zunächst ein passiver Transfer spezifischer Immunität (nicht bei T - Zelldepletion), während die aktive T - Zellrekonstitution drei Monate und die B - Zellrekonstitution ca. sechs Monate nach Transplantation beginnt [6]. Es entsteht zuerst ein naives Immunsystem, welches einer mehrmonatigen Prägung bedarf, sowie den Neuaufbau eines Impfschutzes (ca. 6 - 12 Monate nach Transplantation) erfordert. Die Rekonstitution der spezifischen Immunität kann durch zahlreiche Komplikationen und therapeutische Interventionen gestört werden (z.B. Viren, Virusstatika, GVHD, GVHD - Therapie, u.a.). Zur Dokumentation des Engraftments dienen Chimärismusmarker. Ein kompletter Chimärismus (kompletter Ersatz des hämatopoetischen Systems durch das des Spenders) stellt dabei eine wichtige Information bezüglich Stabilität des Transplantates und Eliminierung der Grundkrankheit dar. Aufgrund des signifikanten Immundefektes sind rigide Maßnahmen zur Infektvermeidung erforderlich. Obwohl sich der Immundefekt nach Regeneration der Blutwerte bessert, besteht eine Infektanfälligkeit für 1 - 2 Jahre. Maßnahmen zur Infektprophylaxe sind zum einen spezielle Hygieneanforderungen, zudem erfolgen regelhaft eine *Pneumocystis - carinii* - Prophylaxe und die *Herpesvirus* - Prophylaxe. Alle Fieberphasen besonders innerhalb der ersten 2 - 4 Wochen werden als primär potentielle Sepsis betrachtet, was eine eskalierende Breitspektrum Antibiose oft auch mit antimykotischer Therapie nach sich zieht. Bei den Mykosen spielen besonders die aerogen erworbenen invasiven Aspergillosen eine zentrale Rolle. Nach dem Engraftment kann sich eine GVHD entwickeln, auf die im Kapitel 2.2.1 eingegangen wird. Zur Vermeidung einer Abstoßung werden je nach Erkrankung, Spender und Remissionsstand Immunsuppressiva bis zum Erreichen einer Toleranz (bei 70 % der Patienten über 1 Jahr [25]) verabreicht. Patienten sind in dieser Zeit emotional und physisch verletzbarer, sie kämpfen mit Langeweile und Isolation auf der einen Seite, und mit den Nachwirkungen der Konditionierung, den Nebenwirkungen der Immunsuppression und Infektionsprophylaxe auf der anderen Seite. Der Umgang mit z.T. lebensbedrohlichen Komplikationen und die kurzfristige dramatische Änderung der klinischen Situation ist eine Herausforderung für alle

involvierten Personen. Patienten leiden an Fatigue, Angst, Depression und körperlicher Inaktivität, die oft dazu führt, dass sich die Symptomatik noch verstärkt (s. Abschnitt 2.2). Nach dem Anstieg der peripheren Blutwerte und Abklingen der unmittelbaren Toxizität erfolgt die Entlassung von der Transplantationsstation. Folgend ist während der ersten drei Monate eine enge Überwachung notwendig. Die Phase bis Tag + 100 bzw. + 180, auch als Intermediärphase bezeichnet, ist eine Art „Brückenphase“ zwischen Klinik und Wiederaufnahme von sozialen Rollen und Aufgaben. Betroffene erfahren den Verlust der täglichen medizinischen Betreuung, sind gefordert in der Einhaltung von Pflegeplänen, Verhaltensregeln und Verordnungen, haben die Belastung von häufigen Ambulanzterminen und damit verbunden Angst und Unsicherheit. Sie erleiden unter Umständen Rückschläge mit Klinikwiederaufnahmen, sind bestrebt soziale Rollen wieder aufzunehmen. Häufig werden jetzt die Auswirkungen der aggressiven Therapie offenbar. Abbildung 1 zeigt im Überblick Ereignisse und Risiken, die bis zur Intermediärphase auftreten können.

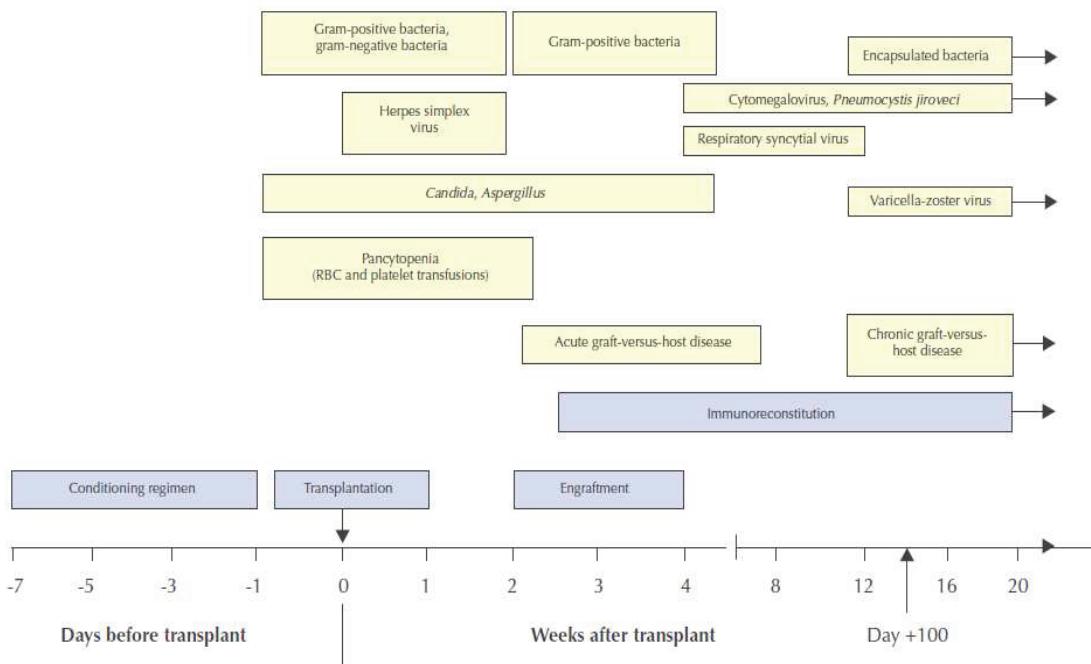


Abbildung 1: Ereignisse und Risiken in Assoziation mit der alloHSCT [26]
graue Boxen = Komponenten im Ablauf einer alloHSCT, gelbe Boxen = mögliche Risiken, RBC = red blood cells

In der spätposttransplantären Phase (ab Tag +100 oder +180) erfolgt eine weitgehende Wiedereinnahme wichtiger sozialer Rollen, die Wiederaufnahme einer Berufstätigkeit sowie das Akzeptieren von Langzeitfolgen (s. Tabelle 3, [27, 28]). Diese incl. der Empfehlungen zur Nachsorge wurden von Socié et al. und Léger et al. gut dokumentiert [26, 29]. Ein Teil der Folgeschäden, insbesondere die chronische GVHD, beeinträchtigen die Lebensqualität signifikant [30].

Tabelle 3: Spätfolgen nach alloHSCT mit Prävalenz und Auswirkung [31]

Medizinische Diagnosen	Prävalenz (%)	Auswirkungen für die Patienten
a) Körperliche Folgeschäden		
Infektionen	63	Infektionsrisiko, veränderter Selbstschutz
Chronische GVHD	33 - 64	Haut - / Schleimhautdefekte, Diarrhoe
Lungenerkrankungen	15 - 20	Beeinträchtigte Atmung, Aktivitätsintoleranz
Endokrine Störungen	80	Gestörte Sexualität / Wärmeregulation
Nieren - / Harnwegserkrankungen	14	Veränderte Urinausscheidung, Ödeme
Myopathien / Osteoporosen	36	Beeinträchtigte Mobilität, Schmerzen
Ophthalmologische Probleme	20 - 80	Visuelle Wahrnehmungsstörung
Sonstige		Ernährungsstörung, Wissensdefizit
b) Psychosoziale Probleme		
Neurologische Störungen	37 - 64	Gedächtnisstörung, veränd. Denkprozesse
Rezidive / sekundäre Malignome	6 - 7	Machtlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Furcht
Fatigue - Syndrom	65	Erschöpfung, Schlafstörung
Sexuelle Funktionsstörungen	25	Verändertes Sexualverhalten
Psychische Störungen	15 - 30	Angst, Depression, unwirksames Coping
Anpassungsstörungen	35	Körperbildstörung, gestörter Selbstwert
Partnerschaftliche Konflikte	10	Unwirksame Rollen, Familienkonflikte
Erschwerte berufl. Integration	90	Soziale Isolation, Beschäftigungsdefizit

2.2 physische und psychische Auswirkungen einer alloHSCT

2.2.1 Graft - versus - Host - Erkrankung (GVHD)

Obwohl in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte auf den Gebieten der begleitenden medizinischen Maßnahmen, wie der molekularen Bestimmung der Histokompatibilitäts-antigene, der Prophylaxe und Behandlungsmöglichkeiten der Graft - versus - Host - Erkrankung (GVHD) erzielt wurden, ist die GvHD die Hauptkomplikation bei Patienten nach alloHSCT und beeinträchtigt die Gesamtprognose und das Überleben signifikant. Generell werden bei der GVHD zwei pathophysiologisch und klinisch unterschiedliche Syndrome unterschieden: die akute GVHD (aGVHD) (Auftreten in der Frühphase nach Transplantation) und die chronische GVHD (cGVHD) (Auftreten > 100 Tage nach Transplantation).

2.2.1.1 akute Graft - versus - Host - Erkrankung

Definition und Diagnosekriterien

Die aGVHD ist eine Reaktion der Spender Immunzellen gegen das Empfängerergewebe. Die drei Hauptgewebe, an denen sich die aGVHD manifestiert, sind die Haut, die Leber und der Gastrointestinal - Trakt (GIT). Die Diagnose wird klinisch gestellt, wenn ein alloHSCT - Empfänger einzelne oder mehrere der folgenden Symptome angibt: Dermatitis (Exanthem),

Hautblasen, Hepatitis (mit Anstieg des Bilirubin und / oder der Leberenzyme), abdominelle Krämpfe mit oder ohne Diarrhoe, persistierende Übelkeit und Erbrechen. Die meisten Symptome der aGVHD sind unspezifisch. Relevante Differentialdiagnosen, die eine aGVHD imitieren oder mit ihr koexistieren können sind z.B. Arzneimittelnebenwirkungen (Antiinfektiva, Immunsuppressiva, Methotrexat etc.) oder Infektionen (CMV, bakterielle oder virale Kolitis). Eine histologische Sicherung, besonders wenn die Symptome den GIT betreffen, ist von Bedeutung. Die Symptome der aGVHD treten meist vor Tag + 100 (nach Beginn des Spenderengraftments) auf, können aber auch verzögert auftreten (z.B. bei toxisitätsreduzierter - / nicht - myeloablativer Konditionierung). Das am frühesten und am häufigsten betroffene Organ der aGVHD ist die Haut. Das Stadium der aGVHD wird nach der Zahl und dem Ausmaß des involvierten Organs festgelegt (Tabelle 4 und 5). Dieses derzeitig verwendete System zur Stadieneinteilung wurde zuletzt 1994 von Przepiorka et al. modifiziert [32]. In diesem System wird die aGVHD einem Grad (I - IV) zugeordnet, abhängig vom Ausmaß oder Stadium der betroffenen Organe.

Tabelle 4: aGVHD - klinische Manifestation, Histologie und Organgrading

Organ	Klinische Manifestation	Histologie	Grad
Haut	makulopapulöses Exanthem oft an den Handflächen und Fußsohlen, schwere Erkrankung: Blasen	Keratinozyten Apoptose, Dyskeratosis, Exozytose der Lymphozyten, Dermale - epidermale Separation	Exanthem: 1: < 25 %, 2: 25 % - 50 %, 3: generalisiert, 4: generalisiert mit Blasen u. Desquamat.
Leber	konjugierte Hyperbilirubinaemie und Anstieg der AP	Lymphozyten Infiltration der Gallengänge, epitheliale Gallengangszerstörung, Cholestase	Bilirubin: * 1: 34 - 50 µmol / l, AP < 550 U / l 2: 51 - 102 µmol / l, AP > 550 U / l 3: 103 - 255 µmol / l 4: > 255 µmol / l
GIT	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominaler Schmerz, Ileus, GIT - Blutung	Zottenverplumpfung, Entzündung der L. propria, Krypten Destruktion, Mukosaatrophie	Diarrhoe: 1: > 500 ml / day, 2: > 1000 ml / day, 3: > 1500 ml / day, 4: Ileus, Blutung

GIT = Gastrointestinal - Trakt, * Umrechnung: mg / dl x 17,104 = µmol / l (SI), AP = alkalische Phosphatase [32]

Tabelle 5: aGVHD - klinisches Grading [32]

Stadium	0	1	2	3	4
Haut	keine	Stadium 1-2	Stadium 3, oder	-----	Stadium 4, oder
Darm	keine	keine	Stadium 1, oder	Stadium 2	Stadium 4
Leber	kein	keine	Stadium 1	Stadium 2	-----

Inzidenzen und Risikofaktoren einer aGVHD

Die Inzidenz der aGVHD Grad II - IV nach alloHSCT liegt bei 35 - 50 %. Die Letalität wird je nach Zentrum mit 10 - 40 % angegeben. Todesursachen sind meist nicht beherrschbare Infektionen, seltener die direkte Folge der aGVHD, da die derzeitige Therapie eine zusätzliche Immunsuppression mit konsekutiv verzögerter immunologischer Rekonstitution bedeutet. Die Risikofaktoren für eine aGVHD sind gut definiert, dazu zählen: unverwandter Spender, HLA - Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger, erhöhtes Spender- und / oder Empfängeralter, Geschlechtsmismatch (besonders multipara Spenderinnen und männlicher Empfänger), die Spenderquelle (Nabelschnurblut < Knochenmark < periphere Blutstammzellen) und aggressive Konditionierung mit entsprechend ausgeprägter Gewebezerstörung [33]. Bei HLA - mismatch - Spendern steigt das Risiko einer aGVHD mit zunehmender Zahl der HLA - Differenzen [34]. Die Inzidenz einer aGVHD (Grad III / IV) liegt bei Verwandten und HLA - identen Spendern bei ca. 20 % [35], bei Unverwandten mit HLA - Übereinstimmung (Übereinstimmung 8 / 8) bei ca. 30 % und bei Unverwandten ohne HLA - Übereinstimmung (Nichtübereinstimmung von 1 oder 2 Allelen) bei ca. 40 % [36].

Genetische Grundlagen

Die Ursache für die hohe aGVHD - Inzidenz bei Patienten nach Transplantation mit histokompatiblem Spender liegt in dem hoch polymorphen, eng gekoppelten Major Histocompatibility Complex (= MHC). Die Major Histocompatibility Antigene (oder human leukocyte antigens = HLA) sind auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 an 21. Position lokalisiert [37, 38] und spielen eine wichtige Rolle bei der zellulären und humoralen Abwehr. Die HLA - I - Antigene (HLA - A, HLA - B, HLA - C) befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen, während die HLA - II - Antigene (HLA - DP, HLA - DQ, HLA - DR) hauptsächlich auf Zellen, die in der Immunantwort involviert sind, lokalisiert sind. Interessanterweise werden Letztere auch auf Epithelien der Haut und des Gastrointestinal - Traktes (GIT) gefunden. Dies wird als eine Ursache für den „Angriff“ der Spenderlymphozyten gerade gegen diese Gewebe bei der aGVHD angenommen. Dennoch wird eine aGVHD auch bei Verwandten und HLA - identen Konstellationen gesehen, ein Grund hierfür liegt in den Minor Histocompatibility Antigenen (miH), Peptide, die sich von zellulären Proteinen ableiten (z.B. Genprodukte des Y - Chromosoms) und mit Hilfe von MHC - Molekülen den Spender T - Zellen präsentiert werden, was wiederum zu einer Induktion der Alloreakтивität führt (s. Pathophysiologie). Es ist heute bekannt, dass weitaus mehr Allele der HLA - Region eines unverwandten Spenders für eine optimale Transplantation übereinstimmen sollten als früher angenommen wurde [37, 38]. Ein weiterer Fokus der Forschung liegt auf der Identifizierung von Nicht - MHC - Antigenen, die ebenfalls eine Alloreakтивität und damit GVHD triggern können.

Pathophysiologie der aGVHD

1966 definierte Billingham drei essentielle Kriterien, die Voraussetzung für die Entwicklung einer aGVHD sind. Spender und Empfänger müssen immunologisch differieren, immunkompetente Zellen müssen im Transplantat vorhanden sein und der Empfänger muss unfähig sein das Transplantat abzustoßen [39]. Die Billingham - Kriterien sind bis heute gültig. Darüber hinaus wurden weitere pathophysiologische Mechanismen beschrieben [40-43]. Das aktuelle Konzept beschreibt drei Phasen (Abbildung 2).

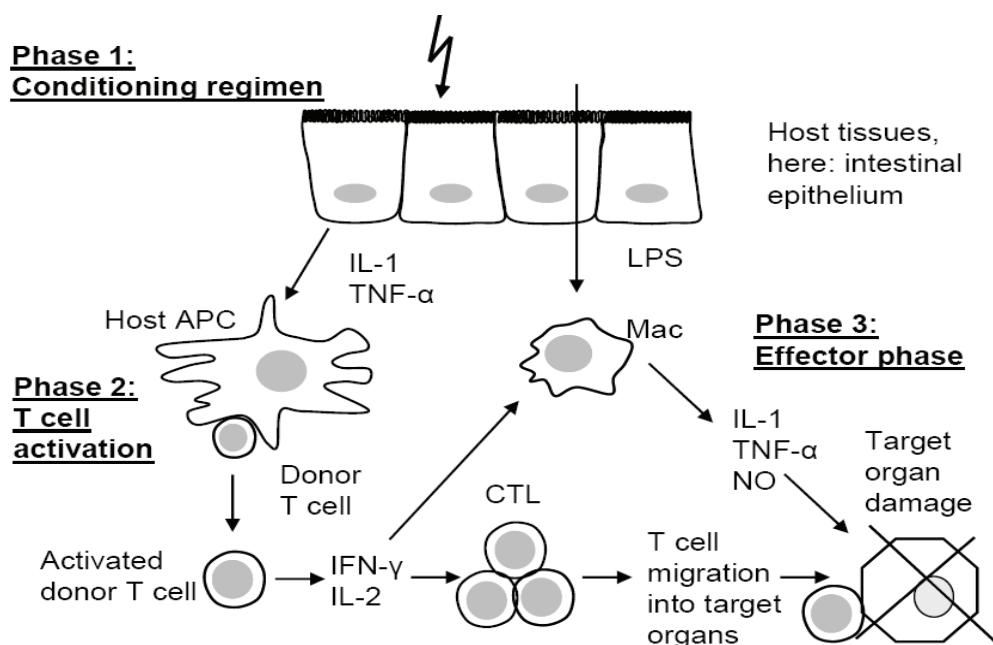


Abbildung 2: Die Pathophysiologie der aGVHD

LPS: Lipopolysaccharide, Mac: Macrophage, APC: Antigen presenting cell, CTL: Cytotoxic T lymphocyte

Phase 1: Zerstörung des Empfängergewebes durch Entzündungsprozesse, initiiert aufgrund der Konditionierung.

Phase 2: APC von Empfänger und Spender und inflammatorische Zytokine aktivieren Spender T - Zellen, dadurch kommt es zur Proliferation und Differenzierung dieser zu Effektorzellen [44]. Die T - Zellaktivierung bewirkt eine gesteigerte Transkription von Zytokingenen wie IL 2 oder IF.

Phase 3: Effektorphase, d. h. aktivierte Spender - T - Zellen richten ihre Zytotoxizität gegen Empfängerzellen durch Fas - Fas - Ligand Interaktion, Perforin - Granzym B und weitere Zytokinproduktion (TNF - alpha). TNF - alpha spielt eine induzierende und triggernde Rolle mit charakteristischer Gewebsschädigung einer aGVHD [44]. Hohe TNF - alpha - Werte sind folglich mit einer steigenden Inzidenz der GVHD bei Patienten nach alloHSCT assoziiert [45].

Prophylaxe und Therapie der aGVHD

Der aktuelle Standard zur Prophylaxe der aGVHD beruht auf einer Kombination aus Cyclosporin A (Calcineurin - Inhibitor) und Methotrexat [46], z. T. ergänzt durch eine geringe Dosis von Steroiden [47]. Calcineurin - Inhibitoren haben ein enges therapeutisches Fenster. Deshalb müssen regelmäßig die Serumkonzentration bestimmt werden und die Dosis in Abhängigkeit vom Zielwert angepasst werden. Nebenwirkungen, wie z. B. Myopathie oder Diabetes mellitus (z.B. im Rahmen der Langzeit - Kortisonmedikation) sind häufig. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass Tacrolimus (FK - 506) ein effektiver Ersatz für Cyclosporin ist und auch besser toleriert wird [48]. Andere Immunsuppressiva, die für die GVHD - Prophylaxe zur Verfügung stehen, sind Antithymozyten Globuline [49] und Mycophenolat Mofetil (MMF) [50]. T - Zell depletierte Transplantate senken zwar die Inzidenz der aGVHD, sind aber mit einer höheren Infekt - und Rezidivrate verbunden [51]. Die meisten Zentren behandeln eine aGVHD II - IV Grades, indem sie mit der Prophylaxe fortfahren und Prednisolon oder Methylprednisolon (gewöhnlich 2 - 2,5 mg / kg / d) hinzugeben [52]. Sobald die aGVHD unter Kontrolle ist, beginnt eine Dosisreduzierung. Bezuglich der Inzidenz einer erneuten Zunahme der Symptome der aGVHD scheint es keinen Unterschied zwischen der langsamen (147 d) und der schnellen (86 d) Dosisreduzierung zu geben [53]. Eine randomisierte Studie untersuchte die Gabe von hohen (10 mg / kg / d) versus niedrigen (2 mg / kg / d) Dosen von Methylprednisolon. Beide Gruppen wiesen das gleiche Ansprechen von 70 % und eine 3 Jahresüberlebensrate von 62 % auf. Der einzige Unterschied in der Gruppe mit der höheren Steroid - Dosis war eine erhöhte Morbidität durch Steroidnebenwirkungen [54]. Das initiale Ansprechen auf die Gabe von Methylprednisolon ist ein Marker für die Schwere der aGVHD und weiterer Transplantationskomplikationen. Allgemein sprechen ca. 40 - 50 % der Patienten auf Kortikosteroide an. Bei steroidrefraktärer aGVHD ist die Prognose schlecht. Alternativ kommen dann Antithymozyten Globuline, extrakorporale Photopherese, Pentostatin, Sirolimus, Etanercept oder Infliximab zum Einsatz. In Studien zur steroidrefraktären aGVHD waren die Nebenwirkungen und das signifikant gestiegerte Infektionsrisiko der limitierende Faktor [52].

2.2.1.2 Chronische GVHD

Die chronische GVHD (cGVHD) ist die häufigste nichtmaligne Spätkomplikation und Hauptursache für eine späte Mortalität nach alloHSCT. Sie wird mit einer Inzidenz von 40 - 70 % angegeben. Insgesamt ist die Inzidenz steigend, da zunehmend ältere Patienten transplantiert werden und als Spenderquelle mehr periphere Stammquellen und unverwandte Spender verwendet werden. Die cGVHD kann sich aus einer akuten GVHD entwickeln, sie kann nach überstandener aGVHD erneut auftreten oder de novo entstehen [55]. Die cGVHD tritt im späteren Verlauf nach alloHSCT auf, wobei der Tag 100 nach den NIH - Kriterien nicht mehr als Diagnosekriterium benutzt wird. In seltenen Fällen kann die

cGVHD aber schon früher auftreten, oder als Mischbild aus akuter und chronischer GVHD (Overlap Syndrom) in Erscheinung treten. Bei der cGVHD handelt es sich um ein Multiorgansyndrom, dessen Risikofaktoren ähnlich denen der aGVHD sind, der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer cGVHD ist eine vorangehende aGVHD. Circa 42 % der Patienten mit einer aGVHD entwickeln eine chronische GVHD (cGVHD) [33]. Daraus ergibt sich das primäre Ziel, die aGVHD zu verhindern bzw. eine Chronifizierung zu vermeiden. Die Pathophysiologie ist noch wenig verstanden, was eingeschränkte Ansätze für die Behandlung nach sich zieht, wobei autoimmune und alloreaktive Prozesse eine Rolle spielen [56]. Die cGVHD bietet das histologische Bild einer chronischen Entzündung mit nachfolgender Fibrose und imponiert klinisch durch Verhärtung des Gewebes, am ehesten sichtbar an der Haut (Sklerodermie), Schleimhaut (Lichenfizierung), Verminderung der Schleimproduktion in den Schleimdrüsen mit Austrocknung und Funktionseinschränkung der Gewebe (Kontrakturen an der Haut, Xerostomie der Mundschleimhaut, chronische Sinusitis / Bronchitis) [25]. Unbehandelt kommt es zu chronischen Funktionseinschränkungen der Organe, was mit einer deutlichen Abnahme der Lebensqualität und des funktionellen Status einhergeht [30, 57-60]. Die cGVHD ist mit einer signifikanten immunologischen Dysfunktion assoziiert, was eine erhöhte Infektanfälligkeit mit erhöhter Mortalität zur Folge hat. Der Verlauf ist sehr langwierig, die Symptome sehr vielfältig und generalisiert.

2.2.1.3 NIH - Erfassungsinstrumente

Das wissenschaftliche Interesse auf dem Gebiet der cGVHD ist signifikant angestiegen. Gründe dafür sind Fortschritte auf dem Gebiet der Biotechnologie, die steigende Inzidenz der cGVHD (s. o.) und der Rückgang der frühen Mortalität durch die Transplantation selbst. Shlomchik et al. [61] geben drei „Hauptgebiete“ als zukünftige Forschungsschwerpunkte an:

1. Verbesserung des Verständnisses für die Pathophysiologie der cGVHD.
2. Daraus folgend die Suche von geeigneten Therapieansätzen (die aktuelle Standardtherapie besteht seit 1980 und Standards zur Zweitlinien - Therapie existieren nicht [62]).
3. Sowie die Erarbeitung von Kriterien, mit denen sich ein Ansprechen auf die Therapie evaluieren lässt.

Die Arbeitsgruppen des NIH (National Institute of Health) - Konsensus - Projekt publizierten von Oktober 2005 bis Mai 2006 eine Reihe von Empfehlungen zu den Themen: Diagnostik, Staging, Biomarker, klinische Tests und supportive Maßnahmen. Auf der Suche nach geeigneten klinischen Tests stand das Ziel, messbare Endpunkte zu definieren an denen sich eine qualitative Änderung (Verschlechterung / Verbesserung) der cGVHD feststellen

lässt. Aus zahlreichen (z. T. oben aufgeführten) Studien ist bekannt, dass die Symptome der cGVHD einen Einfluss auf die Funktionalität und auf die Lebensqualität haben. Somit wurden als Nicht - GVHD - spezifische Hilfsmessinstrumente für die Funktionalitätstestung u. a. der Zwei - Minuten - Gehtest (2 MWT), der Grip - Test und der HAP - Fragebogen und für die Lebensqualität der FACT - BMT und der SF 36 empfohlen [62].

Aufgrund der Empfehlung des NIH wurden diese Messinstrumente für die vorliegende Studie ebenfalls verwendet. Diese werden im Methodenteil näher erläutert. Obwohl sich der Vorschlag der NIH - Konsensuskonferenz auf die cGVHD bezieht, welche in der vorliegenden Studie eher eine untergeordnete Rolle spielt, ist die Anwendung der Messgeräte auch bei der aGVHD sinnvoll. Zum einen, da auch die aGVHD mit einer Minderung der Lebensqualität und Funktionalität einhergeht, Letzteres aber bisher nicht systematisch erfasst wurde, zum anderen, um die von der NIH - Konsensuskonferenz empfohlenen Messinstrumente in der Praxis zu evaluieren und Vergleichsdaten zu liefern.

2.2.1.4 Steroidmyopathie nach alloHSCT

Wie unter 2.2.1.1 beschrieben ist die Standard - Erstlinien - Therapie beim Auftreten einer aGVHD die Gabe von hoch dosierten, immunsuppressiv wenig selektiv wirkenden (z. B. ist auch die humorale Immunität betroffen) Steroiden. Außer dem konsekutiv erhöhten Risiko von opportunistischen Infektionen treten auch andere unerwünschte Wirkungen wie cushingoides Aussehen, Osteoporose, Schlafstörungen, Hyperglykämie, Hypertonie, Hypokaliämie und Steroidmyopathie durch die Steroidtherapie auf. Die Steroidmyopathie ist eine der dominierenden Ursachen für somatische Probleme nach alloHSCT [63]. Es handelt sich um ein bekanntes Phänomen, welches erstmals von Cushing 1932 beschrieben und von Muller et al. 1959 systematisch untersucht wurde [64, 65]. Es werden zwei unterschiedliche Formen der steroidinduzierten Myopathie beschrieben, die akute und die chronische Form. Für diese Studie von Relevanz ist die chronische Form. Die Inzidenz dieser Form variiert je nach Literatur von 7 % [66] bis 60 % [67]. Es gibt keine spezifischen Laborparameter, die Muskelbiopsie zeigt unspezifische histologische Veränderungen, wie Variabilität in der Fasergröße und Kernzentralisation. Zeichen von Nekrose oder Entzündung fehlen. Histochemisch zeigt sich eine Atrophie der Typ II Fasern (weiße oder schnelle Fasern, die viel Energie benötigen und schnell ermüden) [68]. Steroide bewirken einen katabolen Effekt mit Proteinolyse an der Skelettmuskulatur, die genaue Pathogenese ist noch nicht voll verstanden. Glucokortikoide interagieren mit dem oxidativen Metabolismus, erhöhen die Glycogensynthese, hemmen die Proteinsynthese und erhöhen den Proteinabbau der Skelettmuskulatur. Während einige Patienten über Muskelschmerzen berichten, sind Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder beim Lagewechsel vom Sitz in den Stand häufig

beschriebene Initialsymptome. Die Muskelschwäche betrifft die gesamte Muskulatur und wirkt sich besonders auf die Maximalkraft und Kraftausdauer aus. Beschrieben wird ein symmetrischer Befall der proximalen Extremitätenmuskulatur, insbesondere der unteren Extremität (Kennmuskel = vastus medialis des M. quadriceps femoris) den Fußextensoren und der Beckengürtelmuskulatur [63, 69, 70]. Batchelor et al. konnten auch eine Muskelschwäche der Halsflexoren und der Atemmuskulatur nachweisen. Die kortikoidbedingte muskuläre Schwäche verhindert nicht selten die Wiederaufnahme gewohnter sozialer Rollen, was teilweise gravierenden Einfluss auf die Partnerschaft und Familiendynamik hat [18]. Sie kann zur Gehunfähigkeit und Rollstuhlbedürftigkeit des Patienten führen. Bei neuroonkologischen Patienten war sie mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität assoziiert [67]. Die Therapie der Steroidmyopathie ist die Beendigung der Steroid - Einnahme (was in den meisten Fällen nicht möglich ist) und falls möglich der Wechsel auf nicht fluorierte Steroide (Prednisolon, Hydrokortison), da diese besser toleriert werden. Nach Absetzen der Medikation erholt sich die Muskulatur langsam. Durch adäquates Training kann dieser Prozess wirksam unterstützt werden, wobei kontrollierte Daten weitgehend fehlen.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit aGVHD (= Steroidtherapie) und ohne aGVHD verglichen. Bisher existieren keine prospektiven Verlaufsdaten über Ausmaß, Verteilungsmuster und Verlauf einer Steroidmyopathie bei Patienten mit aGVHD. Dazu wurden 13 Muskelgruppen mit dem Citec - Dynamometer wiederholt innerhalb der Intermediärphase getestet. Ziel dieser Testung war die Entwicklung von gezielten interventionellen und supportiven Rehabilitationsansätzen.

2.2.2 Weitere Einflüsse auf die physische Leistungsfähigkeit nach alloHSCT

Neben der Gabe von Kortikoiden (Steroidmyopathie) (2.2.1.4), Medikamenten - Nebenwirkungen, rezidivierenden Infekten, Fatigue [71], Schmerzen oder Komplikationen wie GVHD [30, 59], beeinflusst eine ausgeprägte Hospitalisierungszeit (2.1.2) mit konsekutiver physischer Inaktivität die körperliche Leistungsfähigkeit von alloHSCT - Patienten. Hacker et al. eruierten mit einem Handgelenksaktigraph, der die körperliche Aktivität vor und nach Transplantation an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen aufzeichnete, eine Aktivitätsreduktion von 58 % nach HSCT [72]. Die negativen Effekte von persistierender Inaktivität sind bereits gut dokumentiert. Neben kardiopulmonalen Effekten (orthostatische Dysregulation, Hypotension, thromboembolische Ereignisse, Pneumonien) führt Inaktivität zu Auswirkungen auf das musculoskelettale System (Inaktivitätsatrophie [73, 74] mit Muskelkraftverlust, Muskelverletzungen mit verlängerten Erholungszeiten [75], Gelenkkontrakturen, Osteoporose). Des Weiteren wirkt sich die Inaktivität auch auf den

Gemütszustand des Patienten aus [76]. Hinterbuchner et al. stellten fest, dass mindestens ein Drittel der funktionalen Verluste bei Tumorpatienten durch persistierende Inaktivität verursacht ist [77]. Einige der erwähnten Effekte können bereits nach einer Inaktivitätsphase von sieben Tagen auftreten, die meisten treten nach 14 - 20 Tagen auf [72]. Im Rahmen einer cGVHD kann es zu einer Polymyositis mit Myalgien und Arthralgien mit proximaler Muskelschwäche kommen [78]. Emotionale Symptome wie Depression, Angst und Frustration kommen erschwerend für die Regeneration hinzu [58, 79, 80]. Dies kann zusätzlich zu einer Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten nach alloHSCT führen. Als Folge von Strahlen - und Medikamententoxizität findet man häufig eine Polyneuropathie, mit Auswirkung auf die Bewegungspräzision und Bewegungskonstanz bei komplexen Bewegungsabläufen [70]. Hacker et al. vermuteten, dass eine langanhaltende körperliche Inaktivität mit begleitender Fatigue (2.2.4) zu beachtlichen Muskelmasse - und Kraftverlust führt, insbesondere, wenn die Symptomatik über 7 - 14 Tage persistiert [72]. Fatigue kann zu Schwierigkeiten bei der Wiederaufnahme der körperlichen Aktivitäten und der Rückgewinnung der Kraft führen.

Diese in Studien aufgezeigten physischen Probleme verdeutlichen den Nutzen einer systematischen Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Kraft und Kondition) in der frühen posttransplantären Phase. Da die Effekte von Inaktivität, wie in den o. g. Studien aufgeführt, gut bekannt sind, wurden in der vorliegenden Studie die Patienten zur Aktivität angehalten und erhielten eine physiotherapeutische Betreuung.

2.2.3 Besonderheiten und Datenlage zur Bewegungstherapie nach alloHSCT

Durch die oben beschriebenen Probleme dieser Patientenpopulation besteht bei dem Großteil der Patienten ein erheblicher Rehabilitationsbedarf. Im Vergleich zu anderen onkologischen Patienten wird man in der Rehabilitation von Patienten nach alloHSCT mit spezifischen Problemen konfrontiert [70] (u. a. Thrombozytopenie mit Blutungsneigung, Anämie, kurzfristige und dramatische Änderungen der klinischen Situation, Infektionen oder GVHD). Damit ergeben sich sehr unterschiedliche inter- und intraindividuelle Krankheitsverläufe. Auf Seiten der Physio - und Sporttherapeuten ist große Flexibilität gefordert. Individuelle Therapieziele müssen erarbeitet werden, was einer umfangreichen Untersuchung bedarf. Standards hinsichtlich einer sinnvollen Leistungs - und Problembeurteilung vor und auch während Physio - oder Sporttherapiebeginn existieren nicht [70]. Besonders zu Beginn der Rehabilitation besteht die Gefahr der Überforderung. Patienten nach alloHSCT benötigen häufiger Einzeltherapien, die Therapiefrequenz und der Gesprächsbedarf sind höher als bei anderen onkologischen Patienten. Es müssen besondere hygienische Maßnahmen berücksichtigt werden, was wiederum organisatorische

und strukturelle Anforderungen nach sich zieht. Während Patienten mit einer Neoplasie in der Vergangenheit angehalten wurden, körperliche Anstrengungen zu meiden und die täglichen Aktivitäten zu minimieren, konnten in den letzten 10 - 15 Jahren mehrfach Studien den positiven Effekt von Übungsprogrammen als adjuvante Intervention in der Tumorbehandlung belegen. Die Mehrzahl der Studien auf diesem Gebiet wurde bei Patienten mit Mammakarzinom durchgeführt [81-84]. Auch für das Kolon - und Prostatakarzinom ist die präventive Bedeutung und ein besseres Ergebnis nach Therapie bei regelmäßiger körperlicher Bewegung belegt [85-89]. Bei Patienten nach HSCT wurden in den letzten Jahren ebenfalls Studien zu übungsbasierten Interventionen durchgeführt. Gegenwärtig existieren allerdings wenig Forschungsergebnisse und Konzepte zu gezielten bewegungstherapeutischen Programmen in der Akut - wie auch Rehabilitationsklinik bei alloHSCT - Patienten. Empfehlungen, Kontraindikationen und Trainingsdefinitionen zu bewegungstherapeutischen Maßnahmen bei HSCT findet man in Broschüren der Deutschen Krebshilfe oder selten auch in klinikindividuellen Patienteninformationen. Einheitliche Empfehlungen haben sich bisher noch nicht durchgesetzt. Somit wird besonders im stationären Bereich die Physio - und Sporttherapie sehr unterschiedlich durchgeführt, was sich mit der noch insuffizienten Datenlage erklären lässt. Die bereits oben erwähnten Studien berichten zunehmend über die positiven multidimensionalen Effekte von Sportübungen bei Patienten nach HSCT und über die Notwendigkeit schon vor der HSCT mit regelmäßiger körperlicher Aktivität zu beginnen. Aktuell (Stand November 2008) existieren 16 verschiedene Studien zu diesem Thema, von denen 15 Studien in einem Review von Wiskemann and Huber zusammengefasst wurden [90]. Nur 5 Studien berichten über Patienten während bzw. nach alloHSCT [91-95]. Positive Effekte von physischer Übungstherapie, vorwiegend in Form von Ausdauertraining, die in diesen Studien herausgestellt wurden, waren: eine Senkung der Fatiguesymptomatik [93], eine Verbesserung der Lebensqualität [93], eine Verbesserung der Muskelkraft im Vergleich zur Kontrollgruppe poststationär [94] sowie eine Verbesserung des funktionalen und emotionalen Wohlbefindens [95]. Als Kontraindikationen gelten u. a. eine Thrombozytopenie unter $20 \times 10^9 / l$, Fieber, Blutungen, starke Schmerzen und ein Hämoglobinwert unter 8 g / dl [90].

2.2.4 Fatigue nach alloHSCT

Fatigue bezeichnet ein Gefühl körperlicher, emotionaler und geistiger Müdigkeit, das mit reduzierten Energiereserven und verminderter Muskelkraft einhergeht [96-100]. Als Krankheitssymptom tritt sie ohne vorherige Anstrengung auf, verschwindet auch nach ausreichender Erholungszeit nicht und beeinträchtigt die Fähigkeit, die Aktivitäten des täglichen Lebens zu bewältigen. Vom klinischen Bild her kann man eine akute und eine chronische Fatigue unterscheiden. Die akute Fatigue tritt unter oder unmittelbar nach

Abschluss einer Behandlung auf, v. a. bei Hochdosistherapie, Chemotherapie oder Bestrahlung [101]. Die chronische Fatigue kann über Monate oder Jahre nach Beendigung der Therapie fortbestehen und wird in Zusammenhang mit der Krankheitsverarbeitung oder langfristigen Anpassungsproblemen gebracht. Im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen hat die pathologische Ermüdbarkeit (= Cancer - related Fatigue) in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen [102], da mehrfach in wissenschaftlichen Veröffentlichungen auf die hohe Prävalenz und auf die psychosoziale Relevanz dieses Phänomens hingewiesen wurde [103]. So leiden bis zu 75 % der Tumorpatienten an Fatigue. Die Pathophysiologie und -psychologie der tumorbedingten Fatigue wird erst in Ansätzen verstanden. In einzelnen Studien konnten Korrelationen zwischen biologischen Faktoren wie Anämie [103, 104], der Tumorerkrankung an sich [105, 106] oder der Tumortherapie [107] und der Fatigue aufgezeigt werden. Ebenso wurde körperliche Inaktivität - gemessen mit einem Handgelenksaktigraph [108], als Fatigue verstärkender Faktor eruiert [109]. In der Praxis fällt die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen Depression und Fatigue schwer, auch wenn es dazu bereits sehr gute Beschreibungen gibt [110, 111]. Die Überschneidung zwischen Erschöpfung und Depression wird auf etwa 20 % geschätzt. Bezüglich der Fatigue - Diagnostik existieren Symptomchecklisten [112] sowie standardisierte Fragebögen [113-119]. Dabei ist zwischen Fragebögen, die sich speziell dem Gegenstand Fatigue widmen, und den Fragebögen, die Fatigue als Aspekt einer allgemeinen Lebensqualitätsuntersuchung berücksichtigen, zu unterscheiden [120]. Auch die speziellen Fatiguefragebögen wichten die Dimensionalität der Fatigueerkrankung unterschiedlich. Die Hochdosischemotherapie gefolgt von einer HSCT ist eine aggressive Therapie mit einem signifikanten Risiko für die Ausbildung einer relevanten Fatigue. In Studien, welche die Fatiguesymptomatik nach HSCT untersuchten, wurde diese als ausgeprägtes oft über Jahre persistierendes Symptom beschrieben. Bush et al. stellten fest, dass die Müdigkeit noch bis zu 10 Jahre nach HSCT andauern kann [121]. Andrykowski et al. berichteten, dass 65 % der Patienten (im Durchschnitt 2,5 Jahre nach HSCT) über Fatigue klagten und davon 40 % diese Symptomatik als mäßig bis gravierend einschätzten [122]. In einer anderen Studie, welche die Intermediärphase umfasste, wurde eine Fatigue bei 68 % der Patienten zum Tag 0, bei 90 % der Patienten 30 Tage und bei 81 % der Patienten 100 Tage nach Transplantation festgestellt. Außerdem trat sie oft zusammen mit Schlafstörungen auf [123]. Die Fatigue zählt zu den häufigsten Symptomen nach HSCT [17, 120, 124-126]. In einer Longitudinalstudie bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die sich einer autoHSCT unterzogen, konnten Hann et al. zeigen, dass die Fatigue mit einer signifikanten Verlängerung der Engraftment - und Hospitalisierungszeit sowie erhöhtem psychosozialem Stress assoziiert war [101]. In einer Untersuchung von Dimeo et al. konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die eine Knochenmarktransplantation durchlaufen, von

regelmäßigem körperlichen Training profitieren [100]. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche durch die Fatigue - Symptomatik ihr Aktivitätslevel minimieren, einen weiteren Muskelkraftverlust und kardiopulmonale Einbußen erleiden, was zur Fatigue - Verstärkung führt. Durch körperliches Training konnte nicht nur die Befindlichkeit und die Fatigue - Symptomatik der Patienten gebessert, sondern auch die Behandlungszeit verkürzt und Therapiekomplikationen verringert werden.

Trotz guter Dokumentation und zahlreicher Studien zum Thema Cancer - Related Fatigue ist relativ wenig über die Inzidenz und Schwere der Fatigue incl. deren Folgen für die Patienten in der intermediären Posttransplantationsphase bekannt [127].

2.2.5 Lebensqualität nach alloHSCT

Es gibt viele Studien, welche die Morbidität, Mortalität und somatischen Langzeitfolgen nach HSCT untersuchten [128]. Mit der Verbesserung der Therapieergebnisse bei hämatologischen Erkrankungen kam es in den letzten Jahren zu einem Wandel von Behandlungskonzepten, bei denen nicht allein die bloße Verlängerung der Überlebenszeit im Mittelpunkt steht. Damit ist die Verbesserung der Lebensqualität (QoL) zu einem neuen Zielkriterium geworden. Dies führt dazu, dass seit Beginn der 90iger Jahre auch zunehmend Veröffentlichungen zu Fragen nach der Auswirkung einer HSCT auf die QoL publiziert wurden. Fast immer beschäftigen sich diese Studien mit Themen aus dem Bereich Gesundheit und Einschränkungen durch Krankheit. Deshalb spricht man auch von gesundheitsbezogener Lebensqualität. Bisher ist es nicht gelungen, eine allgemeingültige Definition, die alle Aspekte von Lebensqualität umfasst, zu finden [129], da QoL eine multidimensionale und individuelle Größe ist und die Wertigkeit der einzelnen Faktoren / Dimensionen personen - und zeitabhängig sind. Um diesen Schwierigkeiten Rechnung zu tragen, wurde das Konstrukt der "health - related quality of life" (Hr - QoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität) entwickelt. Die Hr - QoL konzentriert sich auf die körperlichen, besser objektivierbaren Aspekte der Lebensqualität. Es wird versucht, mit dem Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zumindest einen Teil der globalen Lebensqualität zu erfassen. Es besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass die Hr - QoL ein multidimensionales Konstrukt ist, welches aus wenigstens vier Bereichen besteht [120, 130, 131]:

1. Psychological functioning (engl. well - being, emotional status) = psychischer und emotionaler Zustand des Patienten
2. Social role functioning = wie der Patient in seinem sozialen Netzwerk und den damit verbundenen Rollen zurechtkommt
3. Physical status = der körperliche Zustand

4. Disease and Treatment - related symptoms = Symptome, die mit Krankheit oder Therapie zusammenhängen.

Es existieren Studien die bestätigen, dass die HSCT eine schädigende Wirkung auf die physische Gesundheit und die Funktionalität hat [132-136] und, dass Fatigue, [29, 122, 137-139], kognitive Beeinträchtigung [140, 141] und Depression Späteffekte nach HSCT sind, welche die Hr - QoL signifikant beeinflussen. Weis et al. fanden in einer retrospektiven Querschnittsstudie, dass bei Patienten auch nach ca. zwei jährigem Abstand zur HSCT noch deutliche Einschränkungen im Bereich der Lebensqualität, insbesondere in der sozialen Rollenfunktion, vorhanden waren. Auch bestätigten sie die Bedeutung von Fatigue (2.2.4), Schlafstörungen und kognitiven Leistungseinschränkungen in dieser Patientenpopulation für die QoL. Insgesamt war in dieser Studie die Gruppe der allogen transplantierten Patienten stärker betroffen als die der autolog transplantierten [142]. Risikofaktoren, die mit einer eingeschränkten QoL nach HSCT assoziiert wurden, sind hohes Alter der Patienten, fortgeschrittenes Erkrankungsstadium und die Entwicklung einer cGVHD [143-145]. So stellen Fraser et al. in ihrer Studie heraus, dass eine aktive cGVHD die allgemeine, mentale und funktionale Gesundheit, sowie die körperliche Aktivität zwei Jahre nach Transplantation signifikant beeinträchtigt, während Patienten mit erfolgreich behandelter cGVHD sich mit ihren Werten nicht von Patienten, bei denen eine cGVHD im Verlauf nie aufgetreten war, unterschieden [143]. Ebenso wurde in einer Studie von Lee et al. [145] die cGVHD als der am stärksten mit schlechter Lebensqualität korrelierende Faktor identifiziert. Belec et al. fanden, dass viele Patienten, die dem objektiven Anschein nach erheblich unter den Auswirkungen der HSCT zu leiden hatten, trotzdem ihre Lebensqualität als akzeptabel einschätzten. Diese Tatsache führen sie darauf zurück, dass während der lebensbedrohlichen Erkrankung ein Wandel in der Einschätzung von Wichtig und Unwichtig erfolgt, was dazu führt, dass der Patient an sein Leben nach der KMT neue Maßstäbe anlegt und froh ist, überhaupt noch am Leben zu sein [124]. Baker et al. zeigten, dass die subjektive Lebensqualität der Betroffenen in engem Zusammenhang mit der Wiederaufnahme von gesellschaftlichen und sozialen Rollen steht. Sie fanden bei 80 % der Langzeitüberlebenden eine gute bis exzellente Lebensqualität, die durch ihre verminderte Vitalität, sexuelle Schwierigkeiten und das Gefühl der mangelnden Selbstkontrolle getrübt wurde [125]. Bush et al. zeigten, dass sechs bis 18 Jahre nach HSCT 74 % der Patienten behaupteten, ihr Leben sei besser als vor der HSCT und dass 88 % der Meinung waren, dass die Nachteile der HSCT von den Vorteilen übertroffen werden würden [121]. Sutherland et al. zeigten in einer retrospektiv angelegten Studie von 1997, dass die Lebensqualität in den ersten Jahren nach HSCT beeinträchtigt ist, während es mit zunehmendem Abstand zur Transplantation zu einer Verbesserung einzelner Lebensqualitätsbereiche kommt [146]. In

die gleiche Richtung gehen die Ergebnisse einer Untersuchung von Andrykowski et al.. HSCT Patienten sollen aus Freude überlebt zu haben dazu neigen, ihre Probleme, wenn sie nicht akut lebensbedrohlich sind, zu bagatellisieren. Deshalb müsste man ganz gezielt nach den Problemen fragen, die den Patienten tatsächlich belasten, wenn man verlässlich Daten erheben wolle [17].

Viele der bisherigen Studien zu dieser Thematik sind retrospektiv angelegt und erfassen Zeiträume von $\frac{1}{2}$ - max. 18 Jahre nach Transplantation. Somit ist sehr wenig über die Lebensqualität in der frühen Phase nach HSCT bekannt. Darüber hinaus entsprechen nur wenige Studien den heute gültigen empirischen Standards der Lebensqualitätsforschung [142].

2.2.6 Angst und Depression nach HSCT

Wie Neitzert et al. in einem Literaturüberblick zeigten, sind psychische und emotionale Probleme bei HSCT - Patienten weit verbreitet [133]. Diese blieben im Gegensatz zu körperlichen Symptomen oft längere Zeit bestehen und zeigten kaum Rückbildungstendenz. Angst und Depression sind beides bekannte Phänomene nach HSCT [135, 147, 148] mit einer Prävalenz zur Depression. Letztere wird mit einer Inzidenz von mindestens 18 % bei HSCT - Patienten angegeben [149]. Auch nach erfolgreicher Knochenmarktransplantation leiden die Patienten über Jahre noch unter diesen beiden psychischen Beeinträchtigungen. So stellten Syrjala et al. fest, dass ein Jahr nach HSCT noch 37 % der Patienten eine milde Depression aufwiesen [58]. Weis et al. stellten in ihrer retrospektiven Querschnittsstudie heraus, dass ca. 5 Monate nach Rehabilitation bei 25 % der Patienten auffällige Angstwerte und bei 17,1 % der Patienten auffällige Depressionswerte zu finden waren. Frauen zeigten dabei in beiden Skalen der HADS (s. Methodenteil) eine stärkere Ausprägung [142]. Auch Baker et al. schlossen aus ihrer Studie, dass besonders Frauen prädestiniert sind, psychische Symptome zu entwickeln [125]. Dabei wurde ein deutlicher Zusammenhang mit der Fatigue aufgezeigt [101, 142]. Signifikante Unterschiede von allogen vs. autolog transplantierten Patienten wurden nicht gefunden [142]. Loberiza et al. fanden bei 35% der Patienten sechs Monate nach Transplantation Zeichen von Depression. Diese Patienten wiesen eine schlechtere QoL, Einschränkungen in der körperlichen und mentalen Funktionalität und ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Untersuchungszeitraum auf [150]. Fife et al. stellten fest, dass die Konditionierungszeit, in der sich die Patienten bereits in Umkehrisolation befinden, mit der größten psychischen Belastung (signifikanter Anstieg von Angst und depressiver Verstimmung) verbunden ist [151]. Die Unsicherheit über den Krankheitsverlauf und die Isolation von anderen Menschen scheinen hier die entscheidende Rolle zu spielen. Im weiteren Verlauf besserten sich die psychischen Symptome. Die beiden

Parameter, die am stärksten korrelieren, waren Angst bei Aufnahme ins Krankenhaus und das Kontrollgefühl der Patienten, d. h. das Gefühl das Leben noch in den eigenen Händen zu haben, nicht völlig von anderen abhängig zu sein und Einfluss auf Therapie und den Ausgang der Erkrankung nehmen zu können. Aufgrund dieser Erkenntnisse empfehlen Fife et al. schon vor Therapiebeginn besonders gefährdete Patienten (hohe Ausgangswerte für Angst, wenig Kontrollgefühl) zu identifizieren und entsprechend besonders zu unterstützen.

Defizite der zu diesem Thema vorhandenen Studien sind z. T. heterogene Patientengruppen (allogen und autolog Transplantierte) und die Verwendung unterschiedlicher Messinstrumente, was die Vergleichbarkeit einschränkt und zum Teil zu konträren Aussagen führt.

3. Problemstellung

Die Studienlage über die physischen und psychischen Auswirkungen einer alloHSCT in der Intermediärphase ist bisher defizitär, heterogen und unsystematisch. Vom NIH wurden 2006 Empfehlungen bezüglich zu verwendender Messinstrumente erstellt. Dies zusammen mit der defizitären Studienlage (s. Einleitung) sowie dem Wissen, dass Jahre nach alloHSCT noch Defizite in verschiedenen Lebensbereichen nachweisbar sind, macht es erforderlich systematisch standardisierte Daten für die ersten drei Monate nach alloHSCT (Intermediärphase) zu gewinnen. Auf diese Weise können Ansatzpunkte für frühzeitige supportive Interventionen entwickelt werden.

Im Einzelnen wurden folgende Gesichtspunkte bearbeitet:

- I. Mit Hilfe von Kraft - und Konditionstests, sollten die qualitativen und quantitativen Auswirkungen einer alloHSCT auf die physische Leistungsfähigkeit innerhalb der Intermediärphase untersucht werden.
- II. Ein weiteres Ziel war es, mit Hilfe von standardisierten Fragebögen die Auswirkungen einer alloHSCT auf Fatigue, psychische Aspekte, Lebensqualität und körperliche Aktivität der Patienten innerhalb der Intermediärphase zu untersuchen.
- III. Zusätzlich sollte insbesondere der Effekt der aGVHD auf die unter I und II genannten Aspekte untersucht werden.
- IV. Sekundäres Studienziel war, mithilfe einer Korrelationsanalyse die im Methodenteil (s.4.) beschriebenen - z. T. vom NIH empfohlenen (s. 2.2.1.3) - Messinstrumente auf ihre Anwendbarkeit in der Intermediärphase nach alloHSCT zu evaluieren.
- V. Des Weiteren sollten Korrelationen zwischen Transplantationsverlauf, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität untersucht werden.

VI. Aus den gewonnenen Erkenntnissen sollten Ansatzpunkte für eine gezielte frühzeitige physio - und psychotherapeutische Intervention erarbeitet werden.

4. Patientengut und Untersuchungsmethoden

Innerhalb der vorliegenden Studie wurden Patienten mit alloHSCT dreimal im Verlauf untersucht. In Anlehnung an die unter 2.1.2 beschriebenen Transplantationsphasen erfolgte die erste Untersuchung (t1) vor Beginn der Konditionierung, die zweite Untersuchung (t2) einen Monat nach und die dritte (t3) 100 Tage nach der alloHSCT. Die Untersuchung der körperlichen Leistungsfähigkeit umfasste isometrische Muskeltests für 13 klinisch relevante Muskelgruppen durch zwei Messgeräte (Citec - Dynamometer und Jamar - Dynamometer) sowie die konditionelle Testung mithilfe der klassischen Fahrradergometrie und dem vom NIH empfohlenen Zwei - Minuten - Geh - Test (2 MWT). Die Ermittlung von Lebensqualität, Fatigue, Angst und Depression erfolgte durch den Einsatz von standardisierten Fragebögen. Die körperliche Aktivität wurde mithilfe des HAP erfasst, sowie anamnestisch erfragt und unter stationären Bedingungen täglich dokumentiert (s. 4.4). Die Auswahl der in dieser Studie verwendeten Messinstrumente orientierte sich zunächst an den im Rahmen des NIH - Konsensus empfohlenen Messinstrumenten (s. 2.2.1.3). Da ein Teil der Fragebögen nicht in der deutschen Sprache (HAP, FACT - BMT) bzw. nicht an Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation validiert wurde, erfolgte die Konzeption der vorliegenden Studie derart, dass zu den „NIH - Messinstrumenten“ vergleichsweise bereits etablierte und in deutscher Sprache validierte Messinstrumente gleichen Messinhaltes hinzugezogen worden (Details zu den Messinstrumenten s. unter 4.5 und 4.6).

4.1 Charakterisierung der untersuchten Patienten

Insgesamt wurden 41 Patienten (28 Männer und 13 Frauen), die aufgrund einer hämatologischen Neoplasie bzw. aplastischer Anämie eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSCT) erhielten, innerhalb einer klinischen Studie untersucht. Tabelle 6 zeigt die Verteilung der klinischen Charakteristika der untersuchten Patienten.

4.2 Einschluss - , Ausschluss - und Abbruchkriterien

Einschlusskriterien in die der Arbeit zugrunde liegenden Studie waren das Vorliegen des Einverständnisses der Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten, ein Patientenalter zwischen 16 und 69 Jahren (Abbildung 3), eine alloHSCT mit diagnostisch gesicherter hämatologischer Neoplasie oder aplastischer Anämie (Abbildung 4), nach Konditionierung mit standard - myeloablativen (n = 9), toxisitätsreduzierten - myeloablativen (n = 30) oder nicht - myeloablativem Konditionierungsschema (n = 2). Die Patienten sollten die deutsche

Sprache sprechen und von ihren kognitiven Fähigkeiten her in der Lage sein, die Anforderungen der Studie zu verstehen. Eine psychiatrische Diagnose sollte ausgeschlossen sein.

Ausschlusskriterien waren ein fehlendes Einverständnis des Patienten oder des Erziehungsberechtigten, mangelnde Compliance der Patienten und interkurrente Erkrankungen (wie pulmonale und kardiale Insuffizienz oder unkontrollierte Infektionen), die eine Kontraindikation für die Leistungstests darstellten.

Tabelle 6: Patientencharakteristika

Patientenanzahl	41		
Alter (s. Abb. 3)	45 (16 - 69) Jahre		
Geschlecht	28 Patienten männlich, 13 Patienten weiblich		
BMI (in kg / m²)	Median: 25 Minimum: 15 Maximum: 38	3 Patienten < 20 18 Patienten 20-25 20 Patienten > 25	
Schulabschluss	1 Patient ging zur Schule, 1 Patient < 8 Klasse,	13 Patienten 8. Kl. 20 Patienten 10.Kl.	6 Patienten 12./13. Kl.
Zivilstand	21 Patienten verheiratet,	17 Patienten ledig,	3 Patienten verwitwet
Kinder	13 Patienten keine Kinder, 9 Patienten 1 Kind,	12 Pat. 2 Kinder, 4 Pat. 3 Kinder,	1 Patienten 5 Kinder, 2 Patienten 6 Kinder
Spender (s. Abb. 5)	14 Patienten mmVUD, 19 Patienten mVUD,	7 Patienten mVRD,	1 Patient syngen
Diagnosen (s. Abb. 4)	17 Patienten AML, 7 Patienten ALL, 7 Patienten NHL,	6 Patienten CML, 1 Patienten CLL,	2 Patienten MDS, 1 Patient apl. Anämie
Stadium	1 Patient chro. Phase CML, 1 Patient apl. Anämie, 1 Patient therapierefr. CLL, 3 Patienten 1. Rezidiv 2 Patienten MDS RA,	6 Patienten 1. PR, 2 Patienten 2. PR, 1 Patient 3. PR, 1 Patienten 4. PR,	16 Patienten 1. CR, 6 Patienten 2. CR, 1 Patient 3. CR,
Konditionierung	standard myeloablativ:	9 Patienten	5 Pat.TBI, VP16 3 Pat.TBI, VP16, ATG 1 Pat.TBI, VP16,Campath
	nicht myeloablativ:	2 Patienten	1 Pat. Flud, 2 Gy 1 Pat. Flud, TBI, 2 Gy
	toxizitätsreduziert myeloablativ:	30 Patienten	8 Pat. Treo, Flud 17 Pat. Treo,Flud, ATG 2 Pat. Treo, Flud, Campa. 1 Pat. Treo,Flud,Rapa, FK 1 Pat. Treo,Flud,Rapa, FK MTX 1 Pat. TBI, Cy, Flud, ATG
Liegezeit	40 (21 - 125) Tage,	MW: 45 Tage;	SD: 19,3 Tage

BMI - body mass index; mmVUD = mismatched voluntary unrelated donor; mVRD = matched voluntary related donor, mVUD = matched voluntary unrelated donor; AML = akute myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CML = chronisch lymphatische Leukämie, MDS = Myelodysplastisches Syndrom, NHL = non Hodgkin Lymphom; CR = komplette Remission, PR = partielle Remission; TBI = total body irradiation, Cy = Cyclophosphamid, Flud = Fludarabin, Treo = Treosulfan, MTX = Methotrexat, ATG = Anti - Thymozyten - Globulin, Rapa = Rapamycin, FK = FK 506 (Tacrolimus), Campa. = Campath (Alemtuzumab), VP16 (Etoposid); MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Angaben als Median (Minimum - Maximum), Zahl vor dem entsprechenden Merkmal entspricht der Patientenzahl (n)

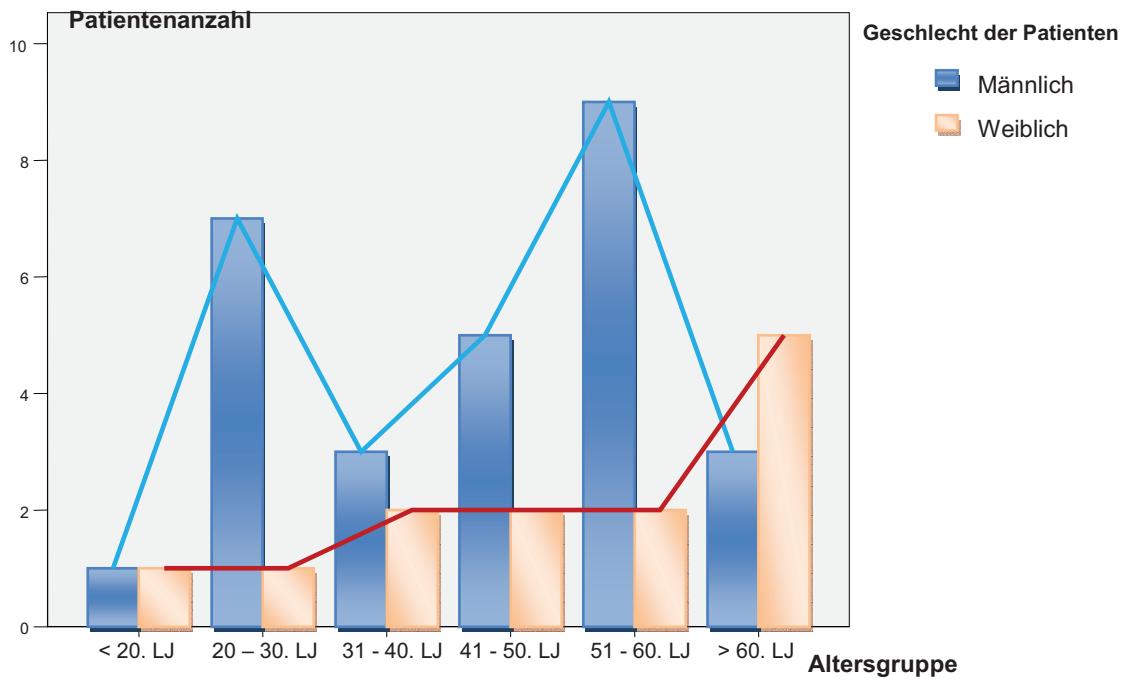


Abbildung 3: Altersgruppenverteilung nach Geschlecht der initialen Patientenstichprobe (n = 41)

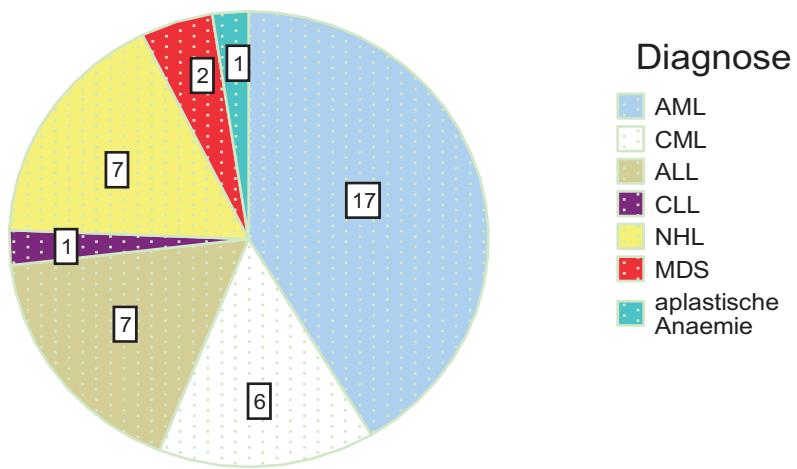
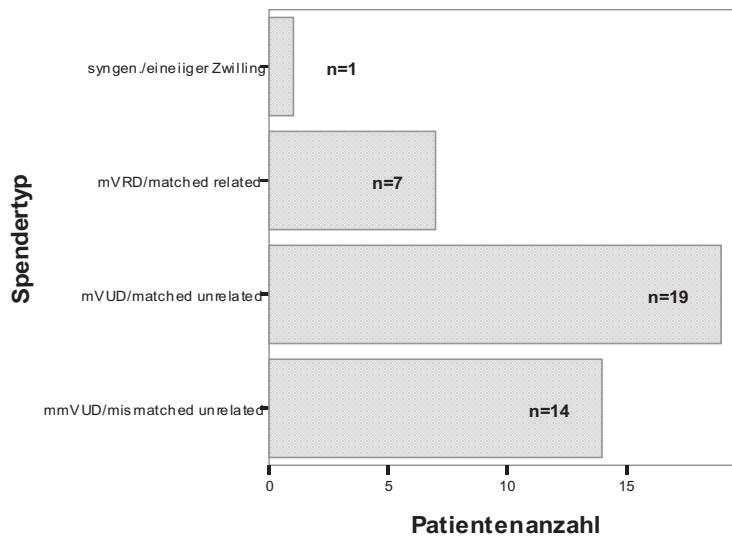


Abbildung 4: Diagnoseverteilung zum Zeitpunkt t1

(Zahlen in den Kreisabschnitten = Patientenanzahl), AML = akute myeloische Leukämie, CML = chronisch myeloische Leukämie, ALL = akute lymphatische Leukämie, CLL = chronisch lymphatische Leukämie, NHL = Non - Hodgkin - Lymphom, MDS = Myelodysplastisches Syndrom

**Abbildung 5:** Spendertypen der Patienten zum Zeitpunkt t1

(n = Anzahl der Patienten), mVRD = matched voluntary related donor, mVUD = matched voluntary unrelated donor, mmVUD = mismatched voluntary unrelated donor

Ein **Studienabbruch** erfolgte im Falle einer Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten, dem Auftreten eines Rezidives der Grunderkrankung oder bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten (Karnofsky - Index < 30 %) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Patientenzahl und Ursachen für einen Studienabbruch im Verlauf (t2 und t3)

	t2	t3
(n) kein Abbruch	(37) Patienten kein Abbruch	(27) Patienten kein Abbruch
(n) Studienabbruch	(4) Patienten Studienabbruch	(14) Patienten Studienabbruch
(n) Abbruchursachen	(1) Frührezidiv (1) GVHD Grad 4 (2) zu früh für Evaluation	(6) verstorben - (2) GVHD Grad 4 - (3) Infektion - (1) Frührezidiv (2) Einwilligungsrücknahme (6) zu früh für Evaluation

(n) = Patientenzahl

4.3 Charakterisierung der Untersuchungszeitpunkte

Untersuchungszeitpunkt - t1 (vor HSCT): Zu diesem Zeitpunkt konnten 41 Patienten untersucht werden, davon wurden 36 Patienten vor Beginn der Konditionierung untersucht (6 - 9 d vor HSCT). Bei fünf Patienten erfolgte die Untersuchung während der Konditionierung (2 - 5 d vor HSCT).

Untersuchungszeitpunkt - t2: Dieser entsprach im Durchschnitt (Mittelwert) 31 Tage nach HSCT (22. - 48. d). Insgesamt wurden zum Zeitpunkt t2 37 Patienten evaluiert (Tabelle 7). Fünf Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt wegen einer aGVHD behandelt (Tabelle 8).

Untersuchungszeitpunkt - t3: Dieser entsprach im Durchschnitt Tag 105 nach HSCT (81. - 143. d), 27 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt untersucht werden (Tabelle 7). Sieben Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt eine aGVHD, wobei bei 3 Patienten die GVHD persistierte und bei 4 Patienten die aGVHD neu auftrat (Tabelle 8).

Tabelle 8: Auftreten einer aGVHD zum Zeitpunkt t2 und t3

	t2	t3
(n) aGVHD	(32) Patienten ohne aGVHD (5) Patienten mit aGVHD	(20) Patienten ohne aGVHD (7) Patienten mit aGVHD
(n) aGVHD - Schwere	(2) GVHD klinischer Grad 2 (3) GVHD klinischer Grad 3	(4) GVHD klinischer Grad 2 (1) GVHD klinischer Grad 1 (2) GVHD klinischer Grad 3 (bei 4 Patienten war die aGVHD zurzeit t3 neu und bei 3 Patienten bereits zurzeit t2 vorhanden)

(n) = Patientenanzahl

4.4 Allgemeiner Untersuchungsablauf

Die komplette Statuserhebung des Patienten wurde ohne Unterbrechung absolviert. Sie dauerte ca. 45 min zum Zeitpunkt t2 und t3, und zurzeit t1 durchschnittlich 75 min aufgrund ausführlicher Erstanamnese und Einführung in die Untersuchungsabläufe. Die Messergebnisse und anamnestischen Daten wurden in einem Statusblatt (s. Anhang) dokumentiert.

Der Ablauf der körperlichen Untersuchung wurde in folgender Reihenfolge durchgeführt:

1. Anamneseerhebung (s. Statusblatt)
2. Muskeltests im Sitzen, d. h. Testung der Halsflexoren, Halsextensoren, Schulterabduktoren, des 3 Punkt Griff, der Griff - Kraft und der Handextensoren.
3. Muskeltests in Rückenlage d. h., Testung der Oberarmflexoren und -extensoren, der Hüftabduktoren und - flexoren sowie der Fußextensoren und - flexoren.
4. Muskeltests in Bauchlage d. h., Testung von Knieextensoren und - flexoren.
5. Umfangsmessungen in entspannter Rückenlage
6. Fahrradergometrie
7. Zwei - Minuten - Gehtest (2 MWT) auf dem Stationsflur
8. Soweit gewünscht, Besprechung der Messergebnisse (zwischen den Tests wurde eine Bewertung gemieden)

Die Fragebögen (gekennzeichnet mit dem gleichen Zahlencode wie der Statusbogen) wurden dem Patienten im Anschluss an die körperlichen Leistungstests ausgehändigt und es wurde ein Termin zum Abholen der ausgefüllten Fragebögen vereinbart.

Die sportliche Aktivität wurde wie folgt erfasst:

- **t1:** Es erfolgte eine anamnestische Erfragung der sportlichen Aktivität.
- **zwischen t1 und t2:** Mithilfe der stationären Physiotherapeuten führten die Patienten eine Dokumentation (s. Anhang) über Anzahl und Art der absolvierten physiotherapeutischen Behandlungen. Den Patienten selbst stand ein Fahrradergometer und Stepper im Zimmer zur Verfügung.
- **t3:** Bei einem Großteil der Patienten (Tabelle 27) erfolgte eine stationäre Rehabilitation in einer Rehabilitationsklinik. Hier wurden nach erfolgter Rehabilitation freundlicher Weise die Behandlungsbögen zur Einsicht zur Verfügung gestellt. Teilweise erfolgte auch eine Fortführung der Physiotherapie in ambulanten Physiotherapiepraxen. Ergänzend wurden das sportliche Engagement und die Leistungsfähigkeit anamnestisch erfragt.

4.5 Messung der körperlichen Fitness

4.5.1 Citec - Dynamometer

Zur objektiven [152-154] Evaluation der maximalen isometrischen Muskelkraft sowie als Vergleichsmessung zum Grip - Test (s. u.) wurde das Citec - Dynamometer (Type CT 3001, CITEC, C.I.T. Technics BV, Groningen, Holland) verwendet. Mit diesem Messinstrument wurden 13 Muskelgruppen (Halsextensoren und -flexoren, Schulterabduktoren, Oberarmflexoren und - extensoren, Hüftflexoren und -abduktoren, Knieextensoren und -flexoren, Extensoren und Flexoren von Hand und Fuß sowie der 3 Punkt Griff (Fingerspitzenkraft)) getestet. Begonnen wurde die Muskeltestung mit einer Erklärung und einem Testversuch am Beispiel der Schulterabduktoren. Verwendet wurde die „break technic“ [155, 156] d. h., der Patient nahm je nach zu testender Muskelgruppe die entsprechende Ausgangsstellung ein, der Untersucher setzte das Citec - Dynamometer an die vorgeschriebene Position (Tabelle 9 im Anhang) und überwand langsam ansteigend, nicht ruckartig die Muskelkraft des Patienten innerhalb von ein bis zwei Sekunden. Der Patient hielt solange, bis das Kommando zum Relaxieren kam. Dieses erfolgte wenn die isometrische Maximalkraft des Muskels erreicht war d. h., beim Auftreten von Muskelzittern bzw. wenn sich der Patient aus seiner Ausgangsposition „drücken“ ließ (bei kleinen Gelenken wie Handextensoren 1 cm und bei größeren Gelenken wie Hüftflexoren 5 cm). Beides galt als Zeichen des Überschreitens der maximalen isometrischen Muskelkraft. Während der Durchführung wurde eine verbale Motivation wie „halten, halten...“ gegeben. Falls eine Korrektur für eine Testung erforderlich war (z. B. zu große Seitendifferenz oder Ausweichbewegungen), erfolgte eine Testwiederholung, anderenfalls wurde jede Muskelgruppe einmal getestet und der Wert in das Statusblatt (Anhang) eingetragen. Die

Angabe der Muskelkraft erfolgte in Newton (1 kg entspricht ca. 10 Newton (9,80665 N)). Das verwendete Messgerät kann bis 500 Newton messen. Die Referenzwerte (im Anhang Tabelle 9) wurden vom Hersteller angegeben und beruhen auf einer Testung von 50 gesunden Männern und Frauen im Alter von 20 - 60 Jahren [155, 157]. Für Kinder (4 - 16 Jahre) existieren bezüglich der Perzentilen gesonderte Studien [158-160], die eine Alters-, Geschlecht-, Größen- und Gewichtsabhängigkeit der Muskelkraftwerte zeigen [158]. Für die Auswertung wurden Medianwerte, Mittelwerte, Minimum und Maximum für jede Muskelgruppe und jeden Zeitpunkt berechnet. Für die Untersuchungszeitpunkte t2 und t3 wurde der prozentuale Muskelkraftanteil von t1 berechnet und auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten geprüft. Für jeden Zeitpunkt wurde ein Referenzwertvergleich mit den Medianwerten der Muskelkraft durchgeführt. Dieser erfolgte geschlechtergetrennt, da die Normwerte geschlechtsspezifisch vorliegen. Des Weiteren wurden die Messwerte der Muskelkraft (in % von t1) für Patienten mit und ohne aGVHD verglichen.

4.5.2 Grip - Test

Ein weiterer Test für die Erfassung der isometrischen Muskelkraft ist der Grip - Test. Bei diesem Test wird die isometrische Handgriffkraft mit dem JAMAR® Hydraulic Hand - Dynamometer der Firma Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook - Irland, erfasst (Abbildung 6 und 7, [161]). Die Untersuchung der Griffkraft wurde 1956 eingeführt. Sie wurde erstmals von Kirkpatrick beschrieben [162]. Sie wird u. a. zur routinemäßigen Screeninguntersuchung der Griffkraft oder zur Verlaufskontrolle bei Patienten nach Handtrauma eingesetzt. Vom NIH wird seit 2006 der Grip - Test als „Nicht - GVHD - spezifisches Hilfsmessinstrument“ zur Funktionalitätstestung bei Patienten mit GVHD empfohlen (s. 2.2.1.3, [62, 163]). In Zusammenhang mit den anderen NIH - Messinstrumenten soll der Grip - Test ergänzend eingesetzt werden, um das Ausmaß bzw. den Therapieerfolg einer GVHD zu bestimmen. Bei dem verwendeten Hand - Dynamometer handelt es sich um ein hydraulisches System. Der Griff des Jamar - Hand - Dynamometer ist je nach Handgröße in fünf Positionen verstellbar (Abbildung 6). Das geeichte Gerät zeigt sowohl Pounds (bis 200 Pounds, Skala innen) als auch Kilogramm (bis 90 kg, Skala außen) an (Abbildung 7). In dieser Studie wurden die Messergebnisse in „kg“ verwendet. Die isometrische Messung der Griffstärke erfolgte im Seitenvergleich. Pro Seite wurden drei Messungen durchgeführt, aus denen der Mittelwert berechnet wurde. Die Ausgangsstellung für die Messung erfolgte standardisiert, um eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten (s. Abbildung 8, [163, 164]).



Abbildung 6: Jamar - Dynamometer mit verstellbarem Griff in 5 Positionen



Abbildung 7: Jamar - Dynamometer Messanzeige



Benötigt wurde:

- ein Stuhl
- und das Hand - Dynamometer (Handgröße war zu beachten).
- Die individuelle Griffposition wurden vorher ausgetestet und im Statusbogen (Anhang) festgehalten.

Abbildung 8: Ausgangsstellung für den Grip - Test [164]

Zur Ausgangsstellung/ Durchführung:

- Der Patient sitzt auf einem Stuhl, die Arme sind nicht abgestützt.
- Das Schultergelenk ist adduziert und in der Neutralposition.
- Das Ellenbogengelenk ist 90° flektiert, der Unterarm in der Neutralposition, das Handgelenk in 0 - 30° Dorsalextension.
- Anweisung an den Patient das Dynamometer so fest wie möglich mit der dominierenden Hand zusammenzudrücken.
- Die Messung wird dreimal wiederholt. Alle drei Messergebnisse (in kg) werden dokumentiert und anschließend der Mittelwert daraus berechnet.
- Nach dem Seitenwechsel erfolgen drei Testwiederholungen mit der dominanten Hand, die Kraftwerte werden notiert und Mittelwert berechnet

Referenzwerte:

Die meisten Referenzwertstudien verwendeten den Jamar - Hand – Dynamometer. Es existieren Normwerte für verschiedene Bevölkerungsgruppen [165-168]. Hier findet sich eine große Variationsbreite bezüglich der Referenzwerte und sie wurden bisher nur inadäquat auf ihre Anwendbarkeit getestet. Einige wenige Normwerte gibt es für Patienten mit bestimmten Einschränkungen, allerdings sind hier die Standartabweichungen recht groß. Es existieren von Mathiowetz et al. erstellte Referenzwerte in Pounds für verschiedene Altersgruppen und getrennt nach Geschlecht, die sich bisher am besten bewährt haben [167, 168]. Aus diesen oben erwähnten Studien können einige allgemeine Schlussfolgerungen bezüglich der Handkraft zusammengefasst werden [164]:

- Die Handkraft der Männer ist zwischen 35 - 70 % größer als die der Frauen.
- Die Griffkraft steigt bis zum 30. - 45. Lebensjahr und fällt danach wieder.
- Körpergewicht (bis 98 kg) und Körpergröße (bis 1,90 m) korrelieren positiv mit der Griffkraft.

Zur Auswertung:

Aus den Einzelmessergebnissen wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung sowie der Median mit Minimum und Maximum berechnet. Für die Auswertung wurden die erreichten Kraftwerte des Untersuchungszeitpunkts t1 als 100 % gesetzt. Davon ausgehend wurde für t2 und t3 berechnet, wie viel Prozent der Ausgangskraft erreicht wurde. Alle Patienten (ausgenommen zwei Patienten) gaben rechts als dominante Hand an. Bei den zwei Ausnahmen wurden zur Vereinfachung die Messergebnisse der führenden Hand (links) im Statistikprogramm unter „rechts“ eingetragen. Damit konnten die Kraftwerte der rechten Hand mit denen der dominierenden Hand gleichgesetzt werden.

4.5.3 Fahrradergometrie

Die Durchführung der Fahrradergometrie in dieser Studie beruhte auf den „Leitlinien für Ergometrie“ der WHO (Weltgesundheitsorganisation), der DGSP (Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention) und der Kommission für klinische Kardiologie [169, 170]. Untersuchungsziel der Ergometrie war - ergänzend zum 2 MWT - die Beurteilung der konditionellen Leistungsfähigkeit der Patienten und die Objektivierung von Belastungsgrenzen. Die Kontraindikationen und Abbruchkriterien entsprachen denen, die in den Lehrbüchern der Inneren Medizin beschrieben sind (insbesondere kardiale und pulmonale Einschränkungen / Reaktionen).

Die Untersuchungsbedingungen waren:

- eine Raumtemperatur zwischen 18 - 24 °C,
- ein kalibriertes drehzahlabhängiges Ergometer, dessen Lenker mit etwa 45° vorgebeugtem Oberkörper bequem erreichbar war,
- eine Sattelhöheneinstellung die ermöglichte, dass die Beine beim Sitz auf dem Rad nicht ganz durchgestreckt waren,
- der Ergometrieablauf unter Monitorkontrolle (RR, Pulsoxymetrie und HF),
- ein funktionstüchtiger Defibrillator mit einem erfahrenden Arzt in Reichweite,
- ein Mindestabstand zur letzten Mahlzeit von einer Stunde
- und ein Abstand zur letzten Muskeltestung von zehn Minuten.

Zur Durchführung:

- Unmittelbar vor Belastung gab es eine absolute Ruhephase von mind. zwei Minuten
- Die gesamte Belastungsdauer war nicht länger als 10 - 12 Minuten.
- Es erfolgte eine stufenweise ansteigende Belastung alle zwei Minuten um 25 Watt. Begonnen wurde mit 25 Watt (= WHO - Schema, für Personen mit normaler bis geringer Leistungsfähigkeit).
- Es wurden die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Sauerstoffsättigung zwei Minuten vor Belastung, unter Belastung alle zwei Minuten und zwei Minuten min nach Belastung bestimmt.
- Die Belastung wurde beim Eintreten von Abbruchkriterien oder dem Erreichen einer annähernd erschöpfenden Belastung (submaximale HF*) oder einer erschöpfenden Belastung (maximale HF**) beendet.

Vorgehen bei der Auswertung:

- Vorab wurde der altersentsprechende Zielpuls des Patienten (*/**) ermittelt.
- Wurde der altersentsprechende Zielpuls nicht erreicht, so wurde die maximal erreichte Wattzahl, die Abbruchursache und die erreichte HF auf dem Statusblatt (Anhang) vermerkt. Beim Erreichen der max. / submax. HF wurde die entsprechende Wattzahl dokumentiert.
- Aus den erreichten Wattzahlen wurden Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum für t1- t3 berechnet.
- Diese Werte wurden bezüglich der 3 Untersuchungszeitpunkte und bei Patienten mit und ohne aGVHD verglichen.

**maximale HF = 220 - Lebensalter, anzustreben bei leistungsstarken Personen bzw. Patienten < 30Jahre

*submaximale HF = $170 - \frac{1}{2} \text{Lebensalter}$

4.5.4 Zwei - Minuten - Gehtest (2 MWT)

Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde historisch der Patient befragt (wie viele Stufen oder welche Gehstrecke überwunden werden). Allerdings führten hier Unterschätzung, Überschätzung, oder „sich nicht erinnern können“ zu sehr subjektiven Aussagen. Somit waren objektivere Methoden erforderlich. Die Entwicklung solcher Methoden begann 1963 durch Balke, hier wurde der zurückgelegte Abstand in einer bestimmten Zeit gemessen [171]. Im Jahr 1968 folgte mit Cooper der sog. „Zwölf - Minuten - Feldtest“ zur Beurteilung von gesunden Personen [172] und 1982 durch Butland et al. der bekannte „Sechs - Minuten - Gehtest“ für Patienten mit Atemwegserkrankungen [173]. Es folgten Studien zur Tolerierbarkeit [174, 175]. Der hier verwendete „Zwei - Minuten - Gehtest“ wurde bisher für geriatrische und leistungsschwache Patienten empfohlen. Er gilt als

gebräuchliche Variante des „Sechs - Minuten - Gehtests“. Die Messergebnisse korrelieren gut ($r = 0,86 - 0,95$) mit dem „Sechs - und Zwölf - Minuten - Gehtest“ [173]. Ebenso wie der Grip - Test wird auch der 2 MWT vom National Institute of Health (NIH) seit 2006 als ein standardisierter Leistungstest zum Staging und zur Verlaufskontrolle der chronischen GVHD nach Knochenmarktransplantation empfohlen [62, 163]. Der 2 MWT bildete in dieser Studie den Abschluss der körperlichen Statuserhebung (4.4) und wurde auf dem Stationsflur der Abteilung für Hämatologie und Onkologie durchgeführt, wo vor Studienbeginn die Strecke von 15 m ausgemessen wurde. Benötigt wurden eine Stoppuhr und ein Maßband (zur Streckenausmessung, Festlegung der Wendepunkte und Teilstreckenausmessung).

Der Gehtest erfolgte wie folgt:

- Zunächst wurde eine 15 m lange Gehstrecke, die mit einem Maßband einmal ausgemessen wurde, festgelegt. Den Anfangspunkt stellte ein reproduzierbarer Punkt am Boden dar und der Endpunkt wurde mit einem wasserfesten nicht abwaschbaren Stift auf dem Boden markiert. Während des Tests stand hier der Untersucher. Es wurde der Stationsflur gewählt, da hier auch Patienten, welche die Station nicht verlassen durften, problemlos den Test absolvieren konnten.
- Die Patienten wurden angehalten adäquates Schuhwerk tragen. Eine kurze Beurteilung zum Befinden des Patienten erfolgte durch die Frage: „Haben Sie Schwindel; Kopfschmerzen; Brustschmerzen; Kurzatmigkeit“?
- Der Patient wurde zur ausgewählten Teststrecke gebracht, die Stoppuhr wurde auf „Null“ gesetzt und die Testdurchführung wurde dem Patienten gefolgt erläutert:
 - „Ziel des Tests ist es in 2 min soviel an Strecke zurückzulegen, wie nur möglich. Dazu wird die Strecke auf und ab gelaufen“.
 - „Es ist gestattet das Tempo zu verringern, anzuhalten und auch Pausen zu machen, wenn dies nötig ist“.
 - „Es wird zwischen Ihrem Startpunkt und dem Punkt, wo ich stehe, auf und ab gelaufen um die Wendepunkte soll zügig gelaufen werden, möglichst ohne Unterbrechung“.
 - „Wenn 1 Minute vorbei ist und wenn 1:45 Minuten vergangen sind wird dies angesagt.“
 - Demonstration der Wendung.
- Es folgte die Beendigung der Einweisung mit: „Sind Sie bereit? Sind noch Fragen? Ich werde zählen, wie oft Sie wenden. Bitte denken Sie noch einmal daran Ziel ist es, so viel wie möglich an Strecke zurückzulegen. Laufen oder joggen ist nicht erwünscht. Können wir beginnen?“
- Sobald der Patient startete, wurde auch die Stoppuhr gestartet.

- Eine Konversation während der Durchführung war nicht erwünscht, u. a. um sich auf das Streckenzählen zu konzentrieren. Immer wenn der Patient um die Markierung lief und die Richtung wechselt, wurde dies registriert.
- Nach einer Minute wurde dem Patienten gesagt: „Sehr gut, noch eine Minute.“
- Wenn nur noch 15 Sekunden zu gehen waren, wurde gesagt: „Wenn ich Ihnen jetzt Stopp sage, bleiben Sie bitte dort stehen wo Sie jetzt sind, ich komme zu Ihnen“.
- Nach dem „Stopp“ wurde zum Patienten gegangen und der Punkt auf dem Boden, an dem der Patient angehalten hatte, wurde gekennzeichnet und die Teilstrecke vermessen.
- Die Gesamtstrecke (m) wurde wie folgt bestimmt: Anzahl der Wendungen x 15 m + Teilstrecke (m)

Abbruchkriterien waren das Auftreten von Thoraxschmerzen, starke Dyspnoe, Beinkrämpfe, stolpern oder eine bleiche bzw. aschgraue Erscheinung [176].

4.6 Fragebögen

4.6.1 Brief Fatigue Inventory (BFI)

Wie in unter 2.2.4 aufgeführten Studien spielt die facettenreiche Fatigue bei Patienten nach alloHSCT eine wichtige Rolle. Mit dem Ziel dieses Phänomen in der frühen posttransplantären Phase zu untersuchen, wurde u. a. der BFI verwendet. Wie die Schmerzsymptomatik ist auch die Fatiguesymptomatik ein multifaktoriell bedingtes subjektives Erleben, welches sich auf verschiedenen Ebenen abspielt (s. 2.2.4), [177]. Für die Erfassung von Fatigue existieren viele Fragebögen. Auf der Grundlage des Brief Pain Inventory (BPI) [178], einem Fragebogen, der erfolgreich für die Erfassung des Ausmaßes und der Beeinträchtigung für Schmerz benutzt wird, entwickelten Mendoza et al. 1999 den Brief Fatigue Inventory (in Englisch) [115]. Die Validierung der deutschen Version erfolgte 2003 durch Radbruch et al. (Fragebogen s. Anhang) [179]. Da der Begriff Fatigue hierzulande nicht so gebräuchlich ist, wird er in der deutschen Fassung als Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) übersetzt. Der BFI ist gekennzeichnet durch seine Kürze (10 Items) und einfache Konzeption und eignet sich deshalb auch für stark geschwächte Patienten nach alloHSCT. Er bestimmt den Schweregrad der Fatigue und deren Auswirkung in bestimmten Bereichen (s. u.). Der BFI erfragt das Zeitfenster innerhalb der letzten 24 Stunden. Höhere Werte bedeuten ein größeres Ausmaß bzw. mehr Beeinträchtigung durch Fatigue. Die multiplen Dimensionen kognitiv, affektiv und somatisch werden nicht erfasst.

Aufbau des Fragebogens:

- Er beginnt mit einer einleitenden Frage nach zunehmender Müdigkeit in der vergangen Woche, die mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten ist.
- Es folgen drei Fragen über das Ausmaß der Müdigkeit (gerade jetzt, übliche und stärkste Ermüdung in den letzten 24 h) Antwort ist auf einer Skala von 0 (keine) bis 10 (stärkste vorstellbare Müdigkeit) einzukreisen.
- Sechs Fragen über die Beeinträchtigung im Alltag (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen, Lebensfreude) bilden den Abschluss des Fragebogens. Die Antwort ist auch hier auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständige Beeinträchtigung) einzukreisen.

Zur Auswertung:

- In der Auswertung wurden die 3 Aspekte Müdigkeitszunahme in der letzten Woche, das Fatigue - Ausmaß und die Beeinträchtigung im Alltag (s. Aufbau) getrennt berechnet. Die Angabe erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung.
- Des Weiteren wurden Scores für das Ausmaß (3 Fragen) = Intensitätsscore, die Beeinträchtigung (6 Fragen) = Beeinträchtigungsscore und den Gesamtscore (9 Fragen) ermittelt. Dazu wurden die vom Patienten eingekreisten Zahlen summiert und durch die Fragenanzahl dividiert. Diese Scores wurden als Mittelwert mit Standardabweichung und als Median mit Minimum und Maximum angegeben.
- Die Frage nach der stärksten Ermüdung gilt als Schlüsselfrage zur Beurteilung von relevanter oder nicht relevanter Fatigue (Werte von ≥ 7 deuten nach Mendoza et al. 1999 auf relevante und u. U. interventionsbedürftige Fatigue hin). In der Auswertung wurde deshalb auch die Anzahl der Patienten mit Werten ≥ 7 für die stärkste Ermüdung bestimmt.

4.6.2 Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)

Die MFIS (modifizierte Fatigue Impact Scale) als weiteres Fatigue - Messinstrument umfasst den Zeitraum von einer Woche und erfasst zusätzliche Dimensionen (sozial, psychosozial, psychisch) der Fatigue. Sie wurde von einer Arbeitsgruppe, des amerikanischen Multiple Sclerosis (MS) Councils, 1998 als Messinstrument für Fatigue mit einfachen Bearbeitungsmodus innerhalb des o. g. Beobachtungszeitraumes, erarbeitet und ursprünglich bei MS - Patienten eingesetzt [180]. Der Fragebogen gilt als valide und reliabel. In diesem Fragebogen (Anhang) gibt es 21 Aussagen, die jeweils Teilbereiche der Fatiguesymptomatik beschreiben und vom Patienten mit fünf Kategorien (nie, selten, manchmal, häufig, fast immer) bewertet werden. Jeder Kategorie wird dabei ein bestimmter Punktwert (0 - 4) zugeordnet. Somit beträgt die niedrigste Gesamtpunktzahl des MFIS 0

Punkte und die höchste 84 Punkte, eine höhere Punktzahl bedeutet dabei eine ausgeprägtere Müdigkeitssymptomatik. Zusätzlich zur Gesamtauswertung lassen sich Punktsummen zu Subskalen bilden.

Es gibt 3 Subskalen:

- (1) die physische Subskala (Addition der Aussagen 4 + 6 + 7 + 10 + 13 + 14 + 17 + 20 + 21; erreichbare Punktzahl 0 - 36 Punkte)
- (2) die kognitive Subskala (Addition der Aussagen 1 + 2 + 3 + 5 + 11 + 12 + 15 + 16 + 18 + 19; erreichbare Punktzahl 0 - 40)
- (3) und die psychosoziale Subskala (Addition der Aussagen 8 + 9; erreichbare Punktzahl 0 - 8).

In Analogie zum FSS (Fatigue Severity Scale) [181] werden Scores für die einzelnen Subskalen gebildet d. h., die Punktsummen werden durch die Anzahl der Fragen dividiert und damit ergibt sich jeweils ein Score zwischen 0,0 – 4,0 für jede Subskala. Die Beurteilung erfolgte anhand von Mittelwerten mit Standardabweichung und den Medianwerten.

4.6.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die HADS ist ein Selbstbeurteilungsbogen, welcher vom NIH zur Erfassung der Symptome Angst und Depression als relevante psychische Komorbiditäten empfohlen wird. Die Originalversion in englischer Sprache wurde von Zigmond und Snaith 1983 vorgelegt [182]. Bereits Williams et al. plädierten für eine Berücksichtigung milderer Störungsformen von Angst und Depression in der somatischen Medizin [183], was in die Konzeption des HADS aufgenommen wurde, denn es ist problematisch, Messinhalte aus der klinischen Psychologie in den medizinischen Bereich zu übertragen, da ihre Konstrukte oft zu breit oder zu stark psychopathologisch angelegt sind [184]. Hermann et al. übersetzten die HADS in die deutsche Sprache [185]. Diese wird als HADS - D (D für Deutsche Version) bezeichnet (s. Anhang). Die Verwendung der HADS - D in dieser Studie erfolgte mit dem Ziel einer Verlaufsdocumentation von reaktiver Angst und Depression bei Patienten nach HSCT und einer Evaluation von Behandlungseffekten auf die Psyche dieser Patienten. Der Beurteilungszeitraum der HADS entspricht der jeweils letzten Woche. Die HADS besteht aus 14 Items aus denen die oben erwähnten zwei Subskalen Angst und Depression gebildet werden. Die Fragen alternieren in ihrer Abfolge bezüglich der zugehörigen Subskalen. Zu jedem Item existieren vier Antwortmöglichkeiten. Die Symptome der Angst - Skala beziehen sich auf Symptome von generalisierten Angststörungen, allgemeinen Sorgen, Nervosität und Entspannungsdefiziten. Die Depressions - Skala erfragt Symptome wie Verlust an Motivation und Lebenslust, Freudlosigkeit und Verminderung des Antriebes. Die beiden Subskalen

Angst und Depression ergeben sich durch Addition der Rohwerte, bei jeweils vier Antwortmöglichkeiten pro Frage und insgesamt 14 Fragen entsteht ein Wertebereich pro Skala zwischen 0 und 21. Werte von 7 und kleiner werden auf beiden Skalen als unauffällig betrachtet, Werte von 8 bis 10 gelten als grenzwertig und Werte über 11 als auffällig. In der englischen Originalversion erfolgt eine Aufteilung des auffälligen Bereiches in schwere (11 - 14) und sehr schwere (15 - 21) Symptomatik. Die Itemwerte weisen nach herkömmlichen Kriterien eine homogene und befriedigende Testkonstruktion aus. Die interne Konsistenz wird als gut bezeichnet. Mit ihrer Sensitivität gegenüber mittelfristigen Änderungen scheint die HADS ein gutes Instrument auch in der Verlaufsdiagnostik zu sein [185].

4.6.4 Short form 36 Health Survey (SF 36)

Zur Erfassung der allgemeinen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit vorgegebenen Items wurde, der weltweit etablierte und in den wichtigsten Sprachen verfügbare Short Form 36 Health Survey (SF 36) der Medical Outcome Study (MOS), benutzt. Der SF 36 wird vom NIH empfohlen, ist aber nicht transplantationsspezifisch. Dieser Fragebogen ist wegen seiner Ökonomie international verbreitet und hat sich mit der Zeit als Standardmessinstrument für die Erfassung der subjektiven Lebensqualität etabliert und ist auch seit 1995 in deutscher Version vorhanden (s. Anhang) [186, 187]. Der Großteil der Fragen bezieht sich auf den Zeitraum der zurückliegenden vier Wochen. Der SF 36 umfasst 36 Fragen mit acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit, die sich konzeptionell in die Bereiche „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ einordnen lassen.

Die 8 Dimensionen sind:

- körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items) [RF],
- emotionale Rollenfunktion (3 Items) [EP],
- körperliche Rollenfunktion (4 Items) [RP],
- soziale Funktionsfähigkeit (2 Items) [SF],
- psychisches Wohlbefinden (5 Items) [MH],
- Vitalität (4 Items) [EV],
- körperliche Schmerzen (2 Items) [P] und
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Items) [HP],
- zusätzlich erfragt ein Item die subjektive Veränderung der Gesundheit [CH] gegenüber dem vergangenen Jahr.

Der SF 36 ist für Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren geeignet. Die Aufgabe des Patienten besteht im Ankreuzen der Antwortalternative, die dem eigenen Erleben am nächsten kommt. Es gibt sowohl einfache ja / nein Antwortalternativen als auch bis zu

sechsstufige Antwortskalen. Höhere Werte der Items bedeuten einen besseren Gesundheitszustand. Die Auswertung erfolgt über Addition der Itemwerte einer Skala, wobei einige Werte zuvor umcodiert und rekalibriert werden müssen. Die meisten Skalenwerte werden anschließend in Prozent vom Maximalwert umgerechnet [188].

4.6.5 Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant

Der FACT - BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant) Version 4 ist ein vom Patienten selbstständig auszufüllender Fragebogen, der die Lebensqualität - speziell bei Patienten nach Knochenmarktransplantation - erfasst. Wie bereits unter 2.2.5 beschrieben, handelt es sich bei der Lebensqualität um ein subjektives und multidimensionales Konstrukt. Deshalb erfragen alle Fragebögen, die sich mit der Messung der Lebensqualität befassen, mehrere Dimensionen. Des Weiteren hat sich auch die Definition der Lebensqualität (besonders unter dem Aspekt von Erkrankung und Therapie) erweitert [189, 190]. Der FACT - BMT wurde von McQuellon et al. in englischer Sprache entwickelt [191]. Grundlage war der FACT - G (G für General Measure). Dieser hat das Ziel, die Therapieauswirkungen auf Tumorpatienten in 4 Bereichen (körperliches, soziales / familiäres, emotionales und funktionelles Wohlbefinden) zu erfassen [192]. Zusätzlich wird die Arzt - Patienten - Beziehung erfasst. Beim FACT - BMT wurde der FACT - G durch eine Subskala (= bone marrow transplantation (BMT)) ergänzt. Diese Subskala wurde in einem mehrstufigen Prozess zusammen mit Fachpersonal und Patienten entwickelt [191]. Der Fragebogen wurde bereits bei verschiedenen klinischen Studien, z.T. ergänzend bzw. vergleichend zu anderen Messinstrumenten eingesetzt [193-195]. Initial erfolgte seine Validierung und Übersetzung ins Spanische, Dänische, Französische, Italienische, Norwegische und Schwedische, später auch ins Japanische, Portugiesische, Russische und 2002 ins Chinesische [112, 196-198]. In die deutsche Sprache wurde der FACT - BMT ebenfalls übersetzt, jedoch noch nicht validiert. Aktuell rekrutiert eine multizentrische Studie in Deutschland (in den Zentren Rostock, Regensburg, München und Berlin) mit dem Ziel der Validierung der deutschen Übersetzung des HAP, FACT - BMT und des NIH - GVHD - Stagingbogens („Multizentrische Studie zur Validierung des FACT - BMT, des HAP - Aktivitätsbogen und des NIH - Stagingbogens zur chronischen GVHD in deutscher Sprache“, Studienleitung: PD Dr. D. Wolff, Universität Regensburg, [199]). Die in der vorliegenden Studie verwendete „Version 4“ wurde 1997 aus der dem Original „Version 3“ im Rahmen der Übersetzungen entwickelt.

Die FACT - BMT (Version 4) besteht aus:

- 27 Items aus dem FACT - G mit den Subskalen
 - Körperliches Wohlbefinden (PWB) - 7 Items
 - Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (SWB) - 7 Items
 - Seelisches Wohlbefinden (EWB) - 6 Items
 - Funktionsfähigkeit (FWB) - 7 Items
- und 23 Items aus der KMT - Subskala.

Der erfragte Zeitraum umfasst die letzten 7 Tage. Antwortkategorien sind eine 5 - Stufen - Skala von 0 - 4 (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr). Zur Auswertung werden „Subskalen - Scores“ gebildet: PWBS, SWBS, EWBS und FWBS. Außerdem wird aus den oben genannten Scores der FACT - G Total Score ermittelt (FACT).

4.6.6 Human Activity Profile (HAP)

Das Human Activity Profile (HAP) ist ein Fragebogen (Anhang), welcher aus 94 Fragen besteht. Es dient der Erfassung der physischen Funktionalität als eine Teilkomponente der physischen Leistungsfähigkeit. Es wurde in dieser Studie ergänzend zur Messung von Muskelkraft und Kondition eingesetzt um, die körperliche Funktionalität erfassen. Der Vorteil des HAP ist, dass es ein breites Spektrum an unterschiedlichen Aktivitäten erfasst und damit sehr variablen Krankheitsverläufen (angefangen von Patienten, die sich intensiv sportlich betätigen bis schwer kranken Patienten, die bettlägerig sind) gerecht wird. Außerdem ist der HAP durch seine einfachen Fragen für Patienten gut praktikabel. Zusammen mit dem FACT - BMT ist das HAP Bestandteil der unter 4.6.5 bereits erwähnten Multizentrischen Validierungsstudie, denn bisher ist das HAP weder in der deutschen Sprache noch für Patienten nach alloHSCT validiert worden. Das HAP wurde von Daughton et al. entwickelt und für die Messung der körperlichen Aktivität bei Patienten mit chronischem Lungenleiden verwendet [200-204]. Weiteren Einsatz fand das HAP auch bei Patienten mit chronischen Schmerzen, Arthritis, Nierenversagen, neurologischen Erkrankungen, kardialen Erkrankungen aber auch bei älteren gesunden Menschen [205-211]. Die 94 Fragen umfassen Tätigkeiten des täglichen Lebens aus verschiedenen Bereichen, wie Selbstversorgung, Haushalt, soziale Aktivitäten / Freizeitbeschäftigung und sie erfassen verschiedene Muskelgruppen u. a. Hand -, Bein -, und Rückenmuskeln. Subskalen lassen sich daraus allerdings nicht bilden, diese sind nicht empirisch genug konstruiert und überschneiden sich zum Teil [212]. Die Aktivitäten sind entsprechend ihres durchschnittlichen Energieverbrauches (nach bekannten MET / Metabolischen Äquivalent - Werten*) aufsteigend geordnet (d. h. zu Beginn werden Tätigkeiten mit wenig Energieverbrauch aufgeführt, zum Ende des Fragebogens steigt der Energiebedarf für die

Aktivität). Pro aufgeführter Tätigkeit gibt es drei Antwortkategorien: „führe ich weiterhin aus“, „führe ich nicht mehr aus“ und „habe ich noch nie getan“.

Es gibt 2 Scores, die sich aus dem HAP ermitteln lassen:

Den MAS (Maximum Activity Score) und den AAS (Adjusted Activity Score). Laut Daughton et al. ist der AAS ein stabilerer Wert zur Einschätzung der individuellen täglichen Aktivität, während der MAS oft unrealistisch hohe Werte aufzeigt [201].

- Der MAS ergibt sich aus der Nummer der Aktivität, die „weiterhin ausgeführt wird“ mit dem höchsten Energieaufwand.
- Der AAS entspricht der Differenz des MAS und der Anzahl der Aktivitäten, die „nicht mehr ausgeführt werden“ und einen niedrigeren Energielevel als die MAS Aktivität besitzen.

[*zur Erläuterung: Das Metabolische Äquivalent dient zur Messung der Belastung über den Sauerstoffverbrauch, 1 MET entspricht dem Sauerstoffverbrauch in vollkommener Ruhe d. h., 1 MET bei Männern ist der Umsatz von 3,5 ml O₂ / kg KG / min, 1 MET bei Frauen ist der Umsatz von 3,15 ml O₂ / kg KG / min, das Metabolische Äquivalent gibt also die Leistung von Aktivitäten als ein Vielfaches des Ruheumsatzes an, bei moderater körperlicher Aktivität werden 3 - 6 MET benötigt, bei intensiver körperlicher Aktivität > 6 MET, die im Fragebogen verwendeten Aktivitäten liegen zwischen 1 - 10 MET].

4.7 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 15.0 für Windows der Firma SPSS Inc., Chicago - USA. Mit dieser Software wurden auch die Grafiken und Diagramme erstellt. Die Tabellen wurden mit Microsoft Office Word 2007 zusammengestellt. Die Berechnung der Sub - / Skalenscores aus den verwendeten Fragebögen erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Dr. P. Herzberg vom Institut für Medizinische Psychologie der Universität Leipzig. Zum Vergleich von zwei unabhängigen (z.B. aGVHD vs. keine aGVHD) quantitativen Merkmalen wurde bei kleiner Stichprobengröße der Mann - Whitney - U - Test und bei abhängigen Merkmalen (z. B. t1 vs. t2 vs. t3) der Wilcoxon - Test angewendet. Bewertet wurden die Vergleiche nach folgenden Signifikanzniveaus: p > / = 0,05 nicht signifikant, p < 0,05 signifikant, p < 0,01 sehr signifikant und p < 0,001 hoch signifikant. Der Zusammenhang zwischen zwei Variablen wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Hierbei wurde wie folgt interpretiert 0 < r < / = 0,2 sehr geringe Korrelation, 0,2 < r < / = 0,5 geringe Korrelation, 0,5 < r < / = 0,7 mittlere Korrelation, 0,7 < r < / = 0,9 hohe Korrelation und 0,9 < r < / = 1 sehr hohe Korrelation [213].

5 Ergebnisse

5.1 Messungen der körperlichen Leistungsfähigkeit

5.1.1 Citec - Dynamometer - Messung

Ziel der Messung mit dem Citec - Dynamometer war, anhand von Muskelkraftmessungen verschiedener Muskelgruppen allgemeine Aussagen hinsichtlich des Verhaltens der isometrischen Muskelkraft im frühen Posttransplantationsprozess zu treffen. Dazu erfolgte die Auswertung der Citec - Dynamometer - Kraftmessungen (s. auch 4.5.1) nach folgendem Schema. Es wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt ein Referenzwertvergleich (geschlechtergetrennt), ein Vergleich mit den initialen Kraftwerten (t1) und ein Vergleich der Patienten mit und ohne aGVHD vorgenommen. Für den Referenzwertvergleich wurden die Rohwerte in Newton verwendet. Für die übrigen Auswertungen wurde der Muskelkraftanteil (% von t1) berechnet. Soweit nicht anders angegeben, wurden im Text die Medianwerte verwendet, da eine kleine Patientenstichprobe und keine Normalverteilung der Messergebnisse vorlag.

5.1.1.1 Isometrische Muskelkraft der zum Zeitpunkt t1

Muskelkraft der Männer zum Zeitpunkt t1 - Referenzwertvergleich

Untersucht wurden 28 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren (16 - 69). Die Dorsalextensoren und der 3 Punkt Griff an der linken Hand konnten bei einem Patienten aufgrund einer angeborenen Amelie des Unterarms nicht getestet werden, bei einem weiteren Patienten wurde aufgrund einer rezidivierenden Daumensattelgelenks - luxation links auf die Testung des 3 Punkt Griffes verzichtet. Der Referenzwertvergleich zeigte für die Hüftmuskulatur (Abduktoren und Flexoren) eine Abweichung (im Median und Mittel) unterhalb des Normbereiches (Tabelle 10). Die übrigen Muskelgruppen lagen mit ihren Kraftwerten innerhalb dieses Bereiches.

Tabelle 10: Referenzwertabweichungen der Männer t1

Muskelgruppe	Referenzwerte [N] für Männer	Median (Min. – Max.); MW (SD) [N]
Hüftabduktoren rechts	223 - > 250	191 (60 - 278); 180 (49,8)
Hüftabduktoren links	223 - >250	184 (62 - 333); 178 (55,9)
Hüftflexoren rechts	190 - > 250	177 (119 - 260); 176 (38,6)
Hüftflexoren links	190 - > 250	177 (114 - 235); 173 (30,9)

Angabe als Median (Minimum - Maximum); Mittelwert (MW) (Standardabweichung (SD)), N = Newton

Muskelkraft der Frauen zum Zeitpunkt t1 - Referenzwertvergleich

Zum Zeitpunkt t1 wurden 13 Frauen (n = 13) mit dem Citec - Dynamometer getestet, mit Ausnahme der Schulterabduktoren links (Schmerzen nach ZVK - Anlage, n = 12), den Handextensoren beidseits (keine feste Unterlage zum Untersuchungszeitpunkt verfügbar, n = 12) und den Knieextensoren und - flexoren beidseits (keine Bauchlage möglich, n = 12). Das Alter der Patientinnen lag im Mittel bei 49 Jahren (19 - 67) und damit etwas über dem Alter der Männer. Beim Referenzwertvergleich zeigten sich leichte Abweichungen für die: Halsextensoren, Oberarmflexoren, Hüftflexoren und Knieextensoren und ausgeprägtere Abweichungen für die Hüftabduktoren und Fußflexoren (Tabelle 11). Bereits zum Zeitpunkt t1 lagen bei den Frauen deutlich mehr Muskelgruppen unterhalb des Referenzbereiches, als dies bei den Männern der Fall war (Tabelle 10).

Tabelle 11: Referenzwertabweichungen der Frauen t1

Muskelgruppe	Referenzwerte [N] für Frauen	Median (Min. – Max.); MW (SD) [N]
Halsextensoren	118 - >125	112 (72 - 168); 111 (38,3)
Oberarmflexoren rechts	146 - 190	137 (72 - 187); 127 (34)
Oberarmflexoren links	146 - 190	127 (74 - 178); 125 (34,4)
Hüftabduktoren rechts	174 - 238	110 (71 - 201); 115 (33,3)
Hüftabduktoren links	174 - 238	114 (75 - 196); 117 (33,9)
Hüftflexoren rechts	124 - 167	112 (80 - 146); 113 (23)
Hüftflexoren links	124 - 167	110 (75 - 172); 116 (26,2)
Knieextensoren rechts	> 160	142 (77 - 222); 144 (41,6)
Knieextensoren links	> 160	151 (75 - 190); 151 (34,9)
Fußflexoren rechts	> 250	200 (56 - 274); 204 (56,3)
Fußflexoren links	> 250	213 (57 - 305); 212 (59,9)

Angabe als Median (Minimum - Maximum); Mittelwert (MW) (Standardabweichung (SD)), N = Newton

5.1.1.2 Isometrische Muskelkraft zum Zeitpunkt t2

Muskelkraft der Männer zum Zeitpunkt t2 - Referenzwertvergleich

24 männliche Patienten konnten zum Zeitpunkt t2 getestet werden. Mit Ausnahme der Dorsalextensoren der linken Hand (n = 23) und des 3 - Punkt - Griffes links (n = 22) (s. 5.1.1.1). In Tabelle 12 wurden zusammenfassend die Muskelgruppen mit Abweichungen von den vorgegebenen Referenzwerten dargestellt. Abweichungen unterhalb des Referenzbereiches zeigten, wie auch zum Zeitpunkt t1 - allerdings wesentlich ausgeprägter, die Hüftabduktoren und - flexoren, zusätzlich die Oberarmflexoren, Knieflexoren sowie die Fußextensoren und Plantarflexoren. Damit lagen zum Zeitpunkt t2 wesentlich mehr Muskelgruppen mit ihren Kraftwerten unterhalb des Referenzbereiches.

Tabelle 12: Referenzwertabweichungen der Männer t2

Muskelgruppe	Referenzwerte [N] für Männer	Median (Min. – Max.); MW (SD) [N]
Oberarmflexoren rechts	216 - > 250	196 (104 - 256); 188 (45,6)
Oberarmflexoren links	216 - > 250	192 (96 - 269); 180 (53,6)
Hüftabduktoren rechts	223 - > 250	155 (76 - 291); 165 (51,4)
Hüftabduktoren links	223 - > 250	155 (82 - 266); 159 (48,2)
Hüftflexoren rechts	190 - > 250	156 (83 - 241); 152 (39,6)
Hüftflexoren links	190 - > 250	149 (71 - 234); 154 (35,3)
Knieflexoren rechts	118 - 162	113 (63 - 250); 134 (47,8)
Knieflexoren links	118 - 162	111 (47 - 243); 121 (53,3)
Fußextensoren rechts	232 - > 250	202 (34 - 288); 191 (58,4)
Fußextensoren links	232 - > 250	196 (41 - 288); 198 (54,6)
Fußflexoren rechts	> 250	245 (117 - 300); 230 (48)
Fußflexoren links	> 250	237 (138 - 300); 228 (42,9)

Angabe als Median (Minimum - Maximum); Mittelwert (MW) (Standardabweichung (SD)), N = Newton

Muskelkraft der Frauen zum Zeitpunkt t2 - Referenzwertvergleich

Zum Zeitpunkt t2 konnte die Muskelkraft von 12 bzw. 13 Patientinnen evaluiert werden. Aufgrund von Schmerzen bzw. Unfähigkeit zum Lagewechsel konnten nicht alle Muskeltests bei jeder Patientin durchgeführt werden. Referenzwertabweichungen zeigten (mit Ausnahme der Knieflexoren, die neu hinzukamen), dieselben Muskelgruppen wie zurzeit t1, allerdings waren die Abweichungen zurzeit t2 ausgeprägter (Tabelle 13).

Tabelle 13: Referenzwertabweichungen der Frauen t2

Muskelgruppe	Referenzwerte [N] für Frauen	Median (Min. – Max.); MW (SD) [N]
Halsextensoren	118 - > 125	100 (70 - 175); 100 (26,9)
Oberarmflexoren rechts	146 - 190	119 (35 - 189); 118 (45,5)
Oberarmflexoren links	146 - 190	112 (35 - 185); 107 (45,5)
Hüftabduktoren rechts	174 - 238	106 (30 - 163); 104 (39,4)
Hüftabduktoren links	174 - 238	102 (48 - 166); 105 (33,5)
Hüftflexoren rechts	124 - 167	98 (41 - 150); 90 (32,6)
Hüftflexoren links	124 - 167	95 (42 - 128); 91 (29,5)
Knieextensoren rechts	> 160	144 (33 - 194); 122 (47)
Knieextensoren links	> 160	138 (29 - 193); 138 (49)
Knieflexoren rechts	78 - 122	75 (37 - 112); 70 (25)
Knieflexoren links	78 - 122	67 (25 - 127); 66 (33,2)
Fußflexoren rechts	> 250	245 (117 - 300); 230 (31,3)
Fußflexoren links	> 250	237 (138 - 300); 228 (44,8)

Angabe als Median (Minimum - Maximum); Mittelwert (MW) (Standardabweichung (SD)), N = Newton

Isometrische Muskelkraft zum Zeitpunkt t2 - Vergleich mit t1

Insgesamt wurden zum Zeitpunkt t2 37 Patienten bezüglich ihrer Muskelkraft untersucht. Wie groß der Muskelkraftverlust im Vergleich zur Ausgangskraft (in %) war, ist in Tabelle 14 dargestellt. Es war ersichtlich, dass der mediane prozentuale Muskelkraftanteil (mit Ausnahme der Halsextensoren (100,6 %) für alle Muskelgruppen unter 100 % lag. Somit fand ein genereller Muskelkraftverlust statt. Dieser lag im Median bei 94,2 % (50,9 - 185,9 %) im Vergleich zur Ausgangskraft und war signifikant ($p = 0,03$). Gegenüber der Initialkraft von t1 erreichte die Muskulatur der unteren Extremität im Median 92,8 % (52,3 – 207,3 %) ($p = 0,05$) und die Muskulatur der oberen Extremität 94,6 % (44,8 - 177,6 %) ($p = 0,01$). Der Kraftverlust der oberen und unteren Extremität unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,9$). Signifikante Kraftunterschiede im Vergleich zu t1 konnten für die Halsflexoren ($p = 0,02$) festgestellt werden. An der oberen Extremität betraf dies die Oberarmextensoren links ($p = 0,04$), die Oberarmflexoren bds. (rechts $p = 0,02$, links $p = 0,008$) und den 3 Punkt Griff bds. (rechts: $p = 0,003$, links: $p = 0,005$). Signifikante Kraftunterschiede für die untere Extremität wurden für die Hüftflexoren bds. (rechts $p = 0,02$, links $p = 0,008$), die Hüftabduktoren links ($p = 0,05$), die Knieextensoren rechts ($p = 0,001$), die Knieflexoren bds. ($p = 0,01$) und die Fußextensoren rechts ($p = 0,03$) eruiert (Tabelle 14 dick hervorgehoben). Seitenunterschiede waren z. T. durch Schmerz bzw. Muskelkrämpfe bedingt. Festzustellen war des Weiteren eine große Differenz zwischen Minimum und Maximum.

Tabelle 14: Muskelkraft (in % von t1) zur Zeit t2

t2 (in % von t1)	MW	Median	Minimum	Maximum	SD	Signifikanz (p)
Halsextensoren	101,6	100,6	55,7	163,3	24,3	0,6
Halsflexoren	89,2	85,4	43,4	176,5	30,8	0,02
Schulterabduktoren r	98,4	89,8	46,5	182,2	29,5	0,6
Schulterabduktoren l	103	96,8	55,6	271,1	41,0	0,5
OA Extensoren r	96,4	95,9	32,3	167,1	27,4	0,3
OA Extensoren l	90,9	90,3	45,3	152,6	26,0	0,04
OA Flexoren r	92,8	90,8	29,7	190,7	30,3	0,02
OA Flexoren l	87,5	83,6	33,6	158,5	28,0	0,008
Handextensoren r	96,6	94,3	44,8	180,0	26,2	0,2
Handextensoren l	99,3	94,2	39,5	212,5	35,8	0,4
3 Punkt Griff r	89,1	86,4	18,9	165,9	26,7	0,003
3 Punkt Griff l	86,8	86,5	22,9	137,7	25,0	0,005
Hüftflexoren r	87,8	88,6	28,9	143,6	28,5	0,02
Hüftflexoren l	87,8	88,8	36,2	125,4	23,9	0,008
Hüftabduktoren r	99,0	90,8	35,3	216,7	40,2	0,2
Hüftabduktoren l	95,2	87,6	54,3	225,7	33,5	0,05

Fortsetzung Tabelle 14: Muskelkraft (in % von t1) zur Zeit t2

Knieextensoren r	87,4	85,9	22,3	123,1	20,8	0,001
Knieextensoren l	96,2	95,3	16,3	142,0	25,5	0,4
Knieflexoren r	85,9	87,2	20,4	179,4	35,8	0,01
Knieflexoren l	81,9	77,5	13,5	190,0	43,1	0,01
Fußextensoren r	93,0	89,2	32,4	242,9	38,4	0,03
Fußextensoren l	104,5	91,4	33,5	585,7	86,2	0,09
Plantarflexoren r	113,0	99,6	71,9	392,9	53,5	0,5
Plantarflexoren l	109,7	98,8	73,6	321,05	45,9	0,9
Obere Extremität *	94,7	94,6	44,8	177,6	23,4	0,05
Untere Extremität *	95,4	92,8	52,3	207,3	24,6	0,01
Insgesamt *	95,3	94,2	50,9	185,9	22,9	0,03

Angabe erfolgte in % von t1, OA = Oberarm, r = rechts, l = links, * wurde aus der Summe der entsprechend zugehörigen Muskelgruppen / Anzahl der Muskelgruppen berechnet, **dick** geschrieben = signifikante Kraftverluste im Vergleich zu t1

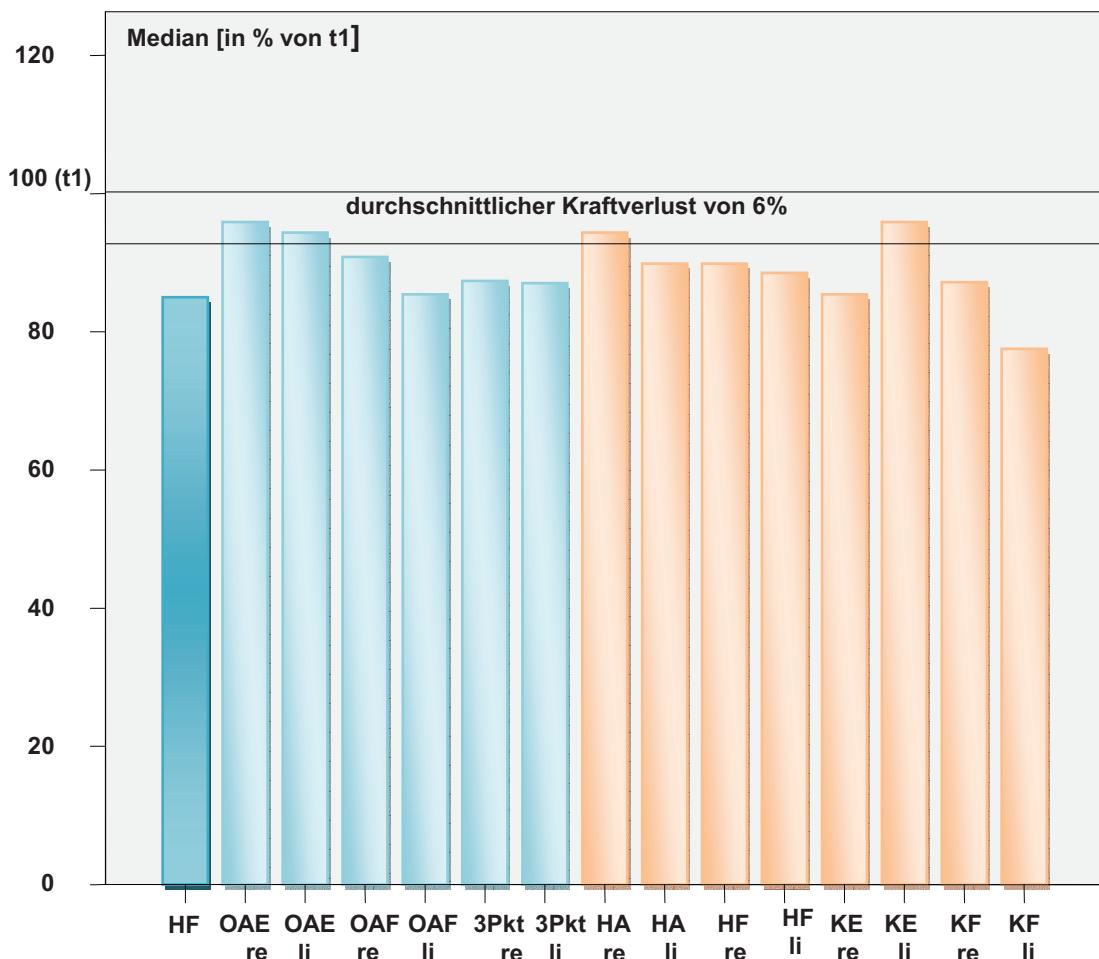


Abbildung 9: Muskelgruppen mit signifikantem Kraftverlust zum Zeitpunkt t2

HF = Halsflexoren, OAE = Oberärnextensoren, OAF = Oberarmflexoren, 3 Pkt = 3 Punkt Griff, HA = Hüftabduktoren, HF = Hüftflexoren, KE = Knieextensoren, KF = Knieflexoren, re = rechts, li = links

Isometrische Muskelkraft bei Patienten mit und ohne aGVHD zum Zeitpunkt t2

Fünf Patienten entwickelten zum Zeitpunkt t2 eine aGVHD, davon zwei Patienten mit klinischem Grad 2 und drei Patienten mit klinischem Grad 3 (2.2.1.1). Alle GVHD - Patienten bekamen als Therapie Methylprednisolon. Tabelle 15 zeigt die prozentuale Muskelkraft von t1 [in % von t1] für Patienten mit und ohne aGVHD. Patienten mit aGVHD zeigten für den Großteil der getesteten Muskelgruppen ausgeprägtere Kraftverluste als Patienten ohne aGVHD. Signifikante Unterschiede konnten bei geringer Patientenzahl für keine Muskelgruppe nachgewiesen werden. Eine besonders deutliche Differenz - mit besonders niedrigen Werten für die aGVHD - Gruppe - zeigte sich bei den Halsflexoren, den Oberarmflexoren und Kniestrecken. Der durchschnittliche Kraftverlust bei Patienten mit aGVHD lag bei ca. 12 %, im Vergleich zu ca. 4 % bei Patienten ohne aGVHD. Während bei Patienten ohne aGVHD kaum Unterschiede zwischen den Muskelgruppen der oberen und unteren Extremität bestanden (beide Kraftverlust von ca. 4 %), fiel bei den aGVHD - Patienten ein tendenzieller Mehrverlust bei der Muskulatur der oberen Extremität auf (14 % Kraftverlust der oberen Extremitätenmuskulatur vs. 10 % Kraftverlust für die untere Extremitätenmuskulatur).

Tabelle 15: Muskelkraftanteil zurzeit t2 bei Patienten mit und ohne aGVHD

t2 (in % von t1)	ohne aGVHD		mit aGVHD		Signifikanz (p) der Gruppen-unterschiede
	MW Median	SD Min - Max	MW Median	SD Min - Max	
Halsextensoren	103,4	24,4	91,0	23,1	0,2
	101,6	55,7 - 163,3	80,1	75,2 - 131,3	
Halsflexoren	91,8	31,1	72,9	26,0	0,2
	86,3	51,0 - 176,5	67,7	43,4 - 110,6	
Schulterabduktoren r	100,3	29,3	87,0	31,7	0,5
	91,8	55,8 - 182	88,0	46,5 - 135,0	
Schulterabduktoren l	106,4	42,1	85,5	30,2	0,2
	98,2	63,3 - 271,1	71,9	55,6 - 132,0	
OA Extensoren r	98,5	26,0	82,9	35,3	0,4
	96,7	32,3 - 167,1	89,5	42,9 - 131	
OA Extensoren l	92,5	23,4	80,8	40,9	0,2
	94,4	45,3 - 152,6	64,2	46,1 - 150,6	
OA Flexoren r	94,8	30,9	80,6	25,9	0,4
	91,6	29,7 - 190,7	85,9	41,6 - 112,1	
OA Flexoren l	89,3	27,9	76,6	29,7	0,3
	87,9	36,1 - 158,5	78,2	33,6 - 117,1	
Handextensoren r	97,6	26,2	90,4	28,4	1
	94,0	55,2 - 180,0	96,2	44,8 - 121,7	
Handextensoren l	100,7	34,2	91,0	47,3	0,5
	95	53,0 - 112,5	84,1	39,5 - 163,6	

Fortsetzung Tabelle 15: Muskelkraftanteil zurzeit t2 bei Patienten mit und ohne aGVHD

3 Punkt Griff r	87,9 86,9	24,0 18,6 - 150,0	96,8 84,3	43,5 50 - 166,9	0,9
3 Punkt Griff l	86,5 85,8	24,5 22,9 - 137,7	88,2 91,4	30,6 47,5 - 130,3	1
Hüftflexoren r	89,3 90,7	25,8 49,0 - 143,6	78,5 76,4	44,8 28,9 - 141,2	0,5
Hüftflexoren l	89,0 89,0	25,5 44,2 - 125	86,0 86,8	33,0 36,2 - 123,3	0,6
Hüftabduktoren r	96,5 87,2	36,6 35,3 - 206,5	115,2 104,7	61,3 51,7 - 217	0,5
Hüftabduktoren l	95,1 87,0	34,7 54,3 - 225,7	95,5 89,9	28,3 61,8 - 132,3	0,5
Knieextensoren r	88,6 89,0	21,2 22,3 - 123	79,9 82,1	17,7 59,6 - 106,3	0,4
Knieextensoren l	97,4 98,7	24,9 16,3 - 140,9	88,8 80,9	30,9 66,2 - 142	0,2
Knieflexoren r	86,9 87,2	35,9 20,4 - 179,4	79,7 68,2	38,6 28,4 - 125,2	0,9
Knieflexoren l	84,1 78,5	43,3 13,5 - 190,0	68,7 56,9	43,6 21,9 - 118,4	0,5
Fußextensoren r	93,7 88,4	37,7 33,3 - 242,9	88,6 90,0	47,5 32,4 - 151,5	0,9
Fußextensoren l	107,4 91,7	91,6 34,7 - 585,7	86,4 89,6	40,0 33,5 - 136,8	0,7
Fußflexoren r	112,6 99,6	56,9 71,9 - 392,9	114,9 115,2	27,8 88,2 - 153,8	0,5
Fußflexoren l	108,9 99,6	46,9 73,6 - 321,1	114,6 97,5	43,3 81,4 - 189,0	0,9
Musk. ob. Extremität*	96,4 96,5	21,6 67,2 - 177,6	86,0 86,3	33,0 44,8-136	0,3
Musk. unt. Extremität*	96,1 92,3	24,9 65,8 - 207,3	90,9 100,1	24,5 52,3 - 117,2	0,8
Insgesamt*	96,8 95,0	22,4 67,7 - 185,9	88,1 91,8	27,0 50,9 - 125,3	0,4

Angabe erfolgte in % von t1, OA = Oberarm, r = rechts, l = links, * wurde aus der Summe der entsprechend zugehörigen Muskelgruppen / Anzahl der Muskelgruppen berechnet

5.1.1.3 Isometrische Muskelkraft zum Zeitpunkt t3

Muskelkraft der Männer zum Zeitpunkt t3 - Referenzwertvergleich

Zum Zeitpunkt t3 wurden 17 Männer bezüglich ihrer Muskelkraft untersucht. Der Referenzwertvergleich zeigte Abweichungen unterhalb der Norm für die Halsflexoren, die Oberarmflexoren, die Hüftabduktoren, die Hüftflexoren, Knieflexoren und Fußextensoren (Tabelle 16). Dies entsprach im Wesentlichen den Muskelgruppen zum Zeitpunkt t2 (Ausnahme: Halsflexoren neu hinzugekommen und Fußflexoren hier im Referenzbereich).

Tabelle 16: Referenzwertabweichungen der Männer t3

Muskelgruppe	Referenzwerte [N] für Männer	Median (Min. – Max.); MW (SD) [N]
Halsflexoren	107 - > 125	100 (66 - 164); 108 (27,2)
Oberarmflexoren rechts	216 - > 250	195 (115 - 307); 209 (30,7)
Oberarmflexoren links	216 - > 250	184 (85 - 319); 188 (33)
Hüftabduktoren rechts	223 - > 250	150 (74 - 200); 175 (31)
Hüftabduktoren links	223 - > 250	162 (71 - 231); 157 (46)
Hüftflexoren rechts	190 - > 250	159 (85 - 214); 149 (32,8)
Hüftflexoren links	190 - > 250	145 (75 - 213); 147 (38,8)
Fußextensoren rechts	232 - > 250	190 (34 - 289); 177 (74)
Fußextensoren links	232 - > 250	200 (15 - 308); 184 (74,4)

Angabe als Median (Minimum - Maximum); Mittelwert (MW) (Standardabweichung (SD)), N = Newton

Muskelkraft der Frauen zum Zeitpunkt t3 - Referenzwertvergleich

Die untersuchte Anzahl der Patientinnen war 10 (Ausnahme: Messung der Fußextensoren war bei einer Patientin aufgrund von Schmerzen nicht möglich, n = 9). Muskelgruppen, welche von den Referenzwerten abwichen (Tabelle 17), waren identisch zu denen zum Zeitpunkt t1.

Tabelle 17: Referenzwertabweichungen der Frauen t3

Muskelgruppe	Referenzwerte [N] für Frauen	Median (Min. – Max.); MW (SD) [N]
Halsextensoren	118 - > 125	109 (72 - 199); 117 (35,2)
Oberarmflexoren rechts	146 - 190	119 (47 - 200); 122 (43,7)
Oberarmflexoren links	146 - 190	122 (42 - 200); 124 (47,6)
Hüftabduktoren rechts	174 - 238	117 (68 - 151); 112 (27,8)
Hüftabduktoren links	174 - 238	113 (75 - 171); 115 (25,8)
Hüftflexoren rechts	124 - 167	104 (49 - 162); 107 (37)
Hüftflexoren links	124 - 167	104 (57 - 170); 109 (38,1)
Knieextensoren rechts	> 160	146 (90 - 173); 139 (29,1)
Knieextensoren links	> 160	152 (90 - 204); 147 (37,6)
Fußflexoren rechts	> 250	226 (162 - 283); 222 (37,5)
Fußflexoren links	> 250	232 (164 - 275); 229 (33,9)

Angabe als Median (Minimum - Maximum); Mittelwert (MW) (Standardabweichung (SD)), N = Newton

Isometrische Muskelkraft zum Zeitpunkt t3 - Vergleich mit t1

Insgesamt wurden 27 Patienten (17 Männer, 10 Frauen) untersucht. Tabelle 18 verdeutlicht einen generellen Wiederanstieg der Muskelkraft zum Zeitpunkt t3.

Tabelle 18: Muskelkraft (in % von t1) zur Zeit t3

t3 (in % von t1)	MW	Median	Minimum	Maximum	SD	Signifikanz (p)
Halsextensoren	112,5	106,6	45,3	175,0	33,7	0,07
Halsflexoren	94,7	95,6	15,9	180,3	35,6	0,3
Schulterabduktoren r	107,0	99,1	36,5	175,6	37,1	0,6
Schulterabduktoren l	111,0	109,9	38,4	217,8	39,5	0,2
OA Extensoren r	92,7	94,7	45,9	152,9	26,4	0,1
OA Extensoren l	89,7	82,4	50,6	175,0	30,9	0,06
OA Flexoren r	98,9	94,9	44,4	174,4	31,5	0,6
OA Flexoren l	93,8	96,6	39,9	195,1	34,8	0,2
Handextensoren r	108,8	103,2	43,4	228,9	39,2	0,5
Handextensoren l	112,8	103,7	48,1	325,0	54,1	0,4
3 Punkt Griff r	92,1	88,0	36,5	172,5	30,5	0,05
3 Punkt Griff l	90,8	98,1	31,0	137,7	25,0	0,1
Hüftflexoren r	92,4	92,0	34,5	151,6	30,4	0,3
Hüftflexoren l	89,9	94,0	44,9	135,2	26,7	0,08
Hüftabduktoren r	96,6	90,4	42,5	212,7	40,3	0,1
Hüftabduktoren l	97,6	95,5	37,8	187,1	36,7	0,6
Knieextensoren r	103,4	100,0	42,6	189,6	32,5	0,9
Knieextensoren l	106,6	105,3	42,1	166,7	27,8	0,2
Knieflexoren r	86,7	72,9	16,0	173,9	45,5	0,1
Knieflexoren l	90,2	76,0	22,2	151,2	54,3	0,08
Fußextensoren r	93,8	88,0	43,3	242,9	41,4	0,1
Fußextensoren l	96,6	101,5	46,2	214,3	35,7	0,4
Plantarflexoren r	121,6	103,1	73,6	298,2	52,4	0,05
Plantarflexoren l	119,4	108,1	80,6	287,7	51,1	0,05
Obere Extremität *	99,3	99,5	44,0	185,6	30,5	0,9
Untere Extremität *	100,3	101,6	63,0	170,9	22,6	0,8
Insgesamt *	101,9	103,8	61,9	171,5	24,4	0,7

Angabe erfolgte in % von t1, OA = Oberarm, r = rechts, l = links, * wurde aus der Summe der entsprechend zugehörigen Muskelgruppen / Anzahl der Muskelgruppen berechnet, **dick** geschrieben = signifikante Kraftunterschiede im Vergleich zu t1

Die mediane Muskelkraft lag bei 103,8 % (61,9 - 171,5). Diese Kraftzunahme war nicht signifikant ($p = 0,07$). Für die Muskulatur der unteren Extremität (101 % (63,6 - 170,9)) und der oberen Extremität (99,5 % (44,0 - 185,6)) wurde im Median der Kraftverlust wieder ausgeglichen. Die detaillierte Muskelgruppenbetrachtung zeigte, dass die Oberarmextensoren, die Hüftmuskulatur (Flexoren und Abduktoren) sowie die Knieflexoren

noch unter 95 % der Initialkraft lagen, während die Halsextensoren, Handextensoren, Knieextensoren und Plantarflexoren einen medianen Muskelkraftanteil von > 100 % erreichten. Für die Plantarflexoren war dieser Kraftanstieg signifikant ($p = 0,05$).

Isometrische Muskelkraft bei Patienten mit und ohne GVHD zurzeit t3

Zum Zeitpunkt t3 wiesen sechs Patienten eine aGVHD auf, davon hatte ein Patient eine sauerstoffpflichtige pulmonale aGVHD (klinischer Grad 3), was die Muskelkrafttestung nur mit Einschränkungen erlaubte, drei Patienten hatten eine aGVHD klinischen Grad 2, ein Patient eine aGVHD Grad 3 und ein Patient eine aGVHD Grad 1. Mit Ausnahme der aGVHD Grad 1 wurden die übrigen fünf Patienten durch zusätzliche Gabe von Steroiden therapiert.

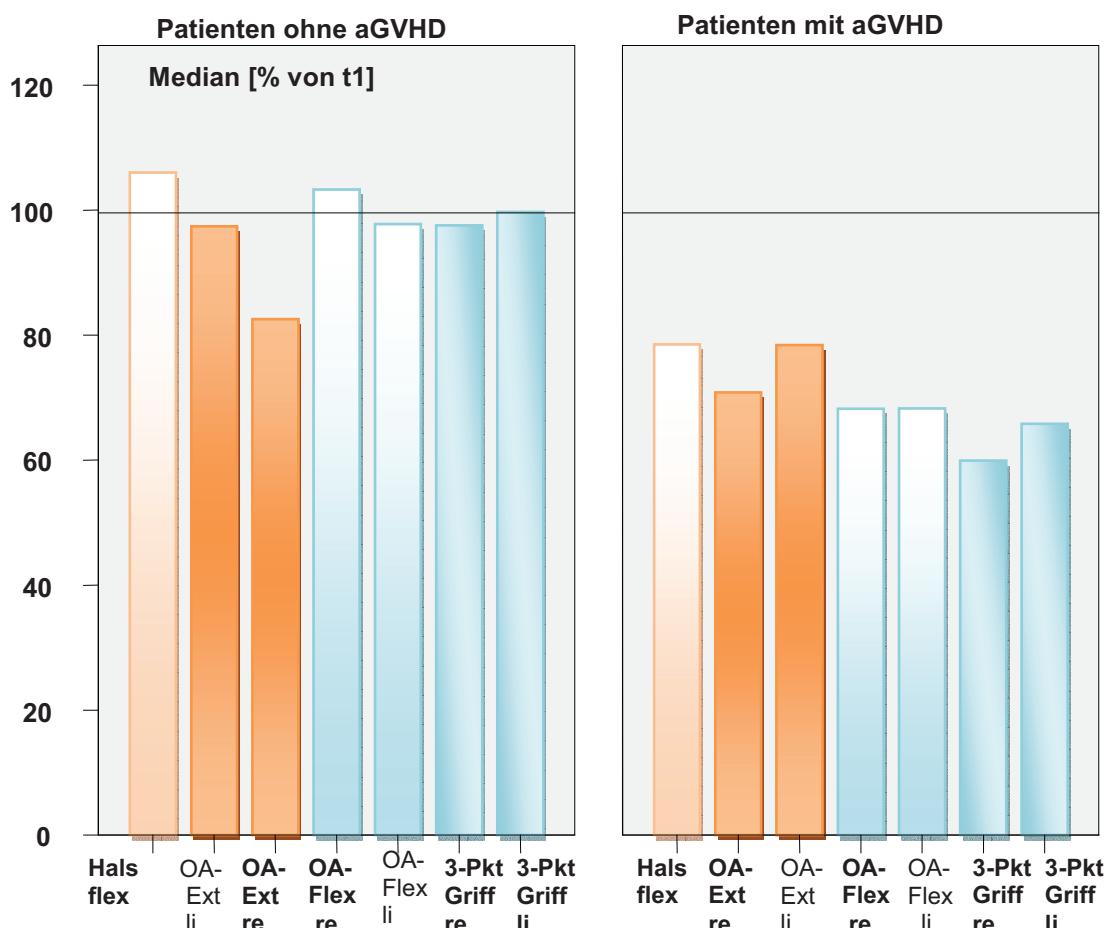


Abbildung 10: signifikante Kraftunterschiede bei Patienten mit und ohne aGVHD t3

Patienten mit aGVHD wiesen signifikant geringere Kraftwerte als Patienten ohne aGVHD auf. In der detaillierten Betrachtung (s. Abbildung 10 und Tabelle 19 doppelt unterlegt) ergaben sich signifikante Unterschiede für die Halsflexoren ($p = 0,02$), die Oberarmflexoren rechts ($p = 0,01$), die Oberarmextensoren rechts ($p = 0,03$) und für die 3 Punkt Testung ($p = 0,004$ rechts und $p = 0,002$ links).

Tabelle 19: Muskelkraftanteil (% von t1) bei Patienten mit und ohne aGVHD t3

t3 (in % von t1)	ohne aGVHD		mit aGVHD		Signifikanz (p) der Gruppen- unterschiede
	MW Median	SD Min - Max	MW Median	SD Min - Max	
Halsextensoren	117,6	33,1	98,0	33,4	0,3
	114,0	57,7 - 175,0	91,7	45,3 - 135,9	
Halsflexoren	102,3	37,8	73,0	15,6	0,02
	101,8	15,9 - 180,3	78,5	53,7 - 95,6	
Schulterabduktoren r	112,8	30,84571	90,4	50,1	0,3
	99,4	61,0 - 168,0	64,1	36,5 - 175,6	
Schulterabduktoren l	116,4	27,8	96,7	62,2	0,1
	113,0	76,5 - 183,3	69,8	38,4 - 217,8	
OA Extensoren r	99,2	22,6	73,9	29,1	0,03
	99,1	60,7 - 152,9	70,8	45,9 - 126,0	
OA Extensoren l	92,9	31,1	80,4	30,6	0,3
	82,8	60,9 - 175,0	78,4	50,6 - 142,1	
OA Flexoren r	105,5	23,9	80,1	44,1	0,01
	97,6	65,3 - 170,0	68,2	44,4 - 174,4	
OA Flexoren l	95,2	26,1	89,5	55,4	0,4
	97,7	39,9 - 136,6	68,2	41,8 - 195,1	
Handextensoren r	11,6	28,0	101,8	62,1	0,2
	108,8	75,5 - 180,8	84,6	43,4 - 228,9	
Handextensoren l	112,5	27,1	113,5	96,3	0,2
	119,2	55,8 - 158,0	95,4	48,1 - 325,0	
3 Punkt Griff r	98,9	24,0	72,5	40,2	0,004
	96,9	74,5 - 172,5	59,9	36,5 - 158,3	
3 Punkt Griff l	101,1	15,6	63,9	25,8	0,002
	99,7	75,0 - 137,7	65,8	31,0 - 112,3	
Hüftflexoren r	97,5	27,6	77,9	35,6	0,2
	97,7	59,3 - 151,6	63,1	34,5 - 125,6	
Hüftflexoren l	93,9	25,1	78,6	29,7	0,3
	97,5	46,3 - 135,2	67,3	44,9 - 121,9	
Hüftabduktoren r	94,6	34,6	102,4	56,5	1
	89,9	42,5 - 212,7	92,2	48,0 - 203,9	
Hüftabduktoren l	99,0	29,5	93,5	55,4	0,4
	103,1	42,3 - 162,7	69,5	37,8 - 187,1	
Knieextensoren r	102,7	36,5	105,7	16,6	0,4
	99,4	42,6 - 189,6	108,3	83,0 - 129	
Knieextensoren l	103,2	29,3	117,3	21,1	0,2
	104,9	42,1 - 166,7	108,6	100,7 - 154,8	
Knieflexoren r	89,9	44,9	76,3	50,5	0,5
	90,3	16,1 - 173,9	70,3	35,0 - 173,0	

Fortsetzung Tabelle 19: Muskelkraftanteil (% von t1) bei Patienten mit und ohne aGVHD t3

Knieflexoren l	91,1 92,6	45,8 22,2 - 208,9	87,3 60,8	81,1 40,4 - 251,2	0,2
Fußextensoren r	95,2 92,4	25,4 55,0 - 139,9	89,5 60,0	76,8 43,3 - 242,9	0,08
Fußextensoren l	96,4 102,3	24,7 56,8 - 138,9	97,4 81,1	62,6 46,2 - 214,3	0,3
Fußflexoren r	125,3 102,3	58,4 83,3 - 298,2	109,4 116,9	22,5 73,6 - 134,7	1
Fußflexoren l	121,1 106,3	57,8 81,3 - 287,7	113,6 123,1	23,7 80,6 - 138,7	0,6
Musk. ob. Extremität*	105,4 105,8	16,9 74,7 - 131,7	86,3 72,2	48,0 44,0 - 185,6	0,05
Musk. unt. Extremität*	101,2 102,9	15,4 76,6 - 129,9	97,7 88,3	39,1 63,0 - 170,9	0,3
Insgesamt*	104,7 103,9	14,3 78,0 - 130,1	95,3 84,0	40,7 61,9 - 171,5	0,2

Angabe erfolgte in % von t1, OA = Oberarm, r = rechts, l = links, * wurde aus der Summe der entsprechend zugehörigen Muskelgruppen / Anzahl der Muskelgruppen berechnet, **dick** geschrieben = signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne aGVHD

Subgruppenanalyse für t2 und t3

Die große Streuung der Messwerte wurde durch Schwankungen der Muskelkraft verursacht und erforderte die Identifizierung von Subgruppen. In der folgenden Tabelle 20 wurden einige zusammenfassend dargestellt. Aus Tabelle 20 wird deutlich, dass der Risikozeitraum für den Muskelkraftverlust der Abschnitt von t1 zu t2 (die Frühphase nach Transplantation) war (signifikante Kraftunterschiede zu t1). Im Falle einer aGVHD kam es zu einem weiteren Muskelkraftverlust bis zum Zeitpunkt t3 (hier z. T. signifikante Kraftunterschiede). Der Kraftverlust bei den Männern war tendenziell ausgeprägter als bei den Frauen (keine Signifikanz). Beim Vergleich untere vs. obere Extremitätenmuskulatur konnte keine Präferenz identifiziert werden. Bei Patienten mit aGVHD lag der Kraftverlust tendenziell im Bereich der oberen Extremität, während in den übrigen Subgruppen eher im Bereich der unteren Extremität ein Kraftverlust registriert wurde.

Zusammenfassung

Zum Zeitpunkt t1 lag die Muskelkraft bei Frauen bei mehr Muskelgruppen außerhalb des Referenzbereiches als bei Männern. Bei beiden Geschlechtern war die Hüftmuskulatur unterhalb der Norm. Zurzeit t2 kam es zu einem allgemeinen, signifikanten Kraftverlust von ca. 6 %. Signifikante Krafteinbusen zeigten sich für die Halsflexoren, die Oberarmmuskulatur, den 3 Punkt Griff, die Hüft - und Oberschenkelmuskulatur sowie die Fußextensoren. Bei Patienten mit aGVHD war dieser Kraftverlust ausgeprägter (ca. 12 %).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Zurzeit t3 wurden die Kraftverluste bei Patienten ohne aGVHD wieder rekompensiert. Patienten mit aGVHD wiesen dagegen eine Progredienz des Leistungsdefizits auf, der mediane Kraftverlust lag hier bei 16 %. Die Muskelgruppen der oberen Extremität waren deutlicher betroffen und wiesen signifikante Kraftverluste im Vergleich zu t1 auf.

Tabelle 20: Subgruppenanalyse für t2 und t3

Patientensubgruppen		t2			t3		
		o.E	u.E	gesamt	o.E	u.E	gesamt
Männlich	Mittelwert	95,2	96,6	96,4	98,8	97,9	100,9
	Median	94,7	91,3	93,7	99,57	93,7	102,4
	SD	24,9	26,6	24,5	33,9	22,5	25,2
	Intervall	110,4	141,5	118,2	141,6	100,9	106,7
	Minimum	67,2	65,8	67,7	43,9	70,1	64,8
	Maximum	177,6	207,3	185,9	185,6	170,9	171,5
Weiblich	Mittelwert	93,8	92,5	92,9	100,2	105,1	103,7
	Median	94,9	94,1	94,9	100,4	109,3	113,7
	SD	21,0	19,7	19,8	25,7	23,5	24,9
	Intervall	77,6	75,2	73,5	74,4	66,9	68,1
	Minimum	44,8	52,3	50,9	57,3	63,0	61,9
	Maximum	122,4	127,5	124,5	131,7	129,9	130,1
ohne aGVHD	Mittelwert	96,4	96,1	96,8	105,4	101,2	104,7
	Median	96,5	92,3	94,9	105,8	102,9	103,9
	SD	21,6	24,9	22,4	16,9	15,4	14,3
	Intervall	110,4	141,5	118,2	57,1	53,3	52,1
	Minimum	67,2	65,8	67,7	74,7	76,6	78,0
	Maximum	177,6	207,3	185,9	185,6	170,9	171,5
mit aGVHD	Mittelwert	85,9	90,9	88,1	86,3	97,7	95,3
	Median	86,3	100,1	91,8	72,3	88,3	83,9
	SD	32,9	24,5	26,9	48,0	39,1	40,7
	Intervall	91,2	64,9	74,4	141,6	107,9	109,6
	Minimum	44,8	52,3	50,9	43,9	63,0	61,9
	Maximum	135,9	117,2	125,3	185,6	170,9	171,5
alle Patienten	Mittelwert	94,7	95,4	95,3	99,3	100,3	101,9
	Median	94,7	92,8	94,2	99,5	101,6	103,8
	SD	23,4	24,6	22,9	30,5	22,6	24,4
	Intervall	132,8	155,0	134,9	141,6	107,9	109,6
	Minimum	44,8	52,3	50,9	43,9	63,0	61,9
	Maximum	177,6	207,3	185,9	185,6	170,9	171,5

alle Angaben erfolgten in % von t1, o. E. = Muskelgruppen der oberen Extremität, u. E. = Muskelgruppen der unteren Extremität

5.1.2 Grip - Test

Griffkraft zum Untersuchungszeitpunkt t1

Da die Griffkrafttestung etwas verspätet in das Studienkonzept mit aufgenommen wurde, konnten zurzeit t1 nur 30 (statt 41 Patienten) untersucht werden. Die Frauen erreichten in dieser Messreihe 55,1 % (rechts) - 51,1 % (links) der Kraftwerte der Männer. Die Messergebnisse [in kg] sind in Tabelle 21 dargestellt. Zum Zeitpunkt t1 wurde im Median eine Griffkraft von ca. 40 kg erreicht. Von diesem Ausgangswert wurde für die folgenden Untersuchungszeitpunkte der prozentuale Anteil der erreichten Griffkraft berechnet.

Tabelle 21: Messwerte und Signifikanzen des Grip - Tests für alle Patienten für t1 - 3

Griffkraft (MW aus 3 Messungen)	t1		t2		t3	
	rechts [kg]	links [kg]	rechts [% von t1]	links [% von t1]	rechts [% von t1]	links [% von t1]
n	30	30	26	26	17	17
MW	40,5	38,2	89,6	91,5	99,5	100,5
SD	14,2	13,5	27,8	29,4	47,7	37,6
Median	39,7	40,2	92,4	89,4	90,6	92,3
Minimum	9,3	9	22,7	17,3	60,5	62,7
Maximum	66,3	61,6	179,1	192,6	268,8	225,6
	t1 vs. t2		t2 vs. t3		t3 vs. t1	
Signifikanz	0,01	0,02	0,3	0,4	0,2	0,4

n = Patientenanzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, **dick** = signifikante Unterschiede

Griffkraft zum Untersuchungszeitpunkt t2

Zu diesem Zeitpunkt konnten 26 Patienten (16 Männer, 10 Frauen) auf ihre Griffkraft getestet werden. Insgesamt konnte eine Griffkraftabnahme von ca. 10 % beidseits festgestellt werden. Diese Kraftreduktion war signifikant (rechts $p = 0,01$; links $p = 0,02$) (Tabelle 21). In der geschlechtergetrennten Auswertung kamen die Männer im Median auf 90,8 % rechts und 89,4 % links und die Frauen (bei niedrigeren Ausgangswerten, d. h. 49 – 53 % der Kraftwerte der Männer) auf 98,6 % rechts und 95,3 % links der Initialkraft. Damit ergaben sich für die Männer sehr signifikante Kraftverluste zwischen t1 und t2 (rechts $p = 0,004$, links $p = 0,006$) und für die Frauen keine signifikanten Kraftverluste ($p = 0,5$ rechts und $p = 0,6$ links). Patienten mit aGVHD (n = 5) hatten zum Zeitpunkt t2 deutlich niedrigere Griffkraftwerte als Patienten ohne aGVHD. Dieser Kraftunterschied war für die linke Seite signifikant ($p = 0,05$) (Tabelle 22).

Griffkraft zum Untersuchungszeitpunkt t3

Es wurden 17 Patienten untersucht (9 Männer und 8 Frauen). Die Frauen erreichten 51 - 52 % der Kraftwerte der Männer. Die Griffkraft zeigte für alle Patienten und bei beiden Geschlechtern einen tendenziellen / nicht signifikanten Wiederanstieg im Vergleich zu t2

(Tabelle 21). Die noch verminderte Griffkraft lag nicht mehr signifikant unterhalb der Initialwerte. Vier der untersuchten Patienten entwickelten eine aGVHD. Patienten ohne aGVHD konnten ihre vorherige (t2) Krafteinbuße verringern, während die Kraftwerte der aGVHD - Patienten stagnierten bzw. sich weiter reduzierten (Tabelle 22). Der Griffkraftunterschied zwischen Patienten mit und ohne aGVHD war zum Zeitpunkt t3 signifikant ($p = 0,05$ rechts und $p = 0,02$ links) (Abbildung 11).

Tabelle 22: Grip - Test - Ergebnisse für Patienten mit und ohne aGVHD für t2 und t3

Griffkraft [% von t1]	t2 (n = 18)		t3 (n = 11)	
	rechts	links	rechts	links
Patienten ohne aGVHD		(n = 21)	(n = 13)	
Median	95,7	92,7	98,3	101,3
(Minimum - Maximum)	(22,7 - 179,1)	(17,3 - 192,6)	(64,7 - 268,8)	(72,5 - 225,6)
Mittelwert (Standardabweichung)	92,4 (29,2)	95,3 (30,7)	107,9 (51,4)	108,4 (39,1)
Patienten mit aGVHD		(n = 5)	(n = 4)	
Median	85,9	78,1	66,7	68,6
(Minimum - Maximum)	(44,9 - 92,6)	(55,1- 93,5)	(60,5 - 95,1)	(17,3 - 192,6)
Mittelwert (Standardabweichung)	78,2 (19,4)	75,2 (15,9)	72,2 (16,1)	74,8 (16,6)
Signifikanzniveau der Unterschiede bei Patienten mit und ohne aGVHD				
p (Signifikanz)	0,12	0,05	0,05	0,02

dick = signifikante Unterschiede

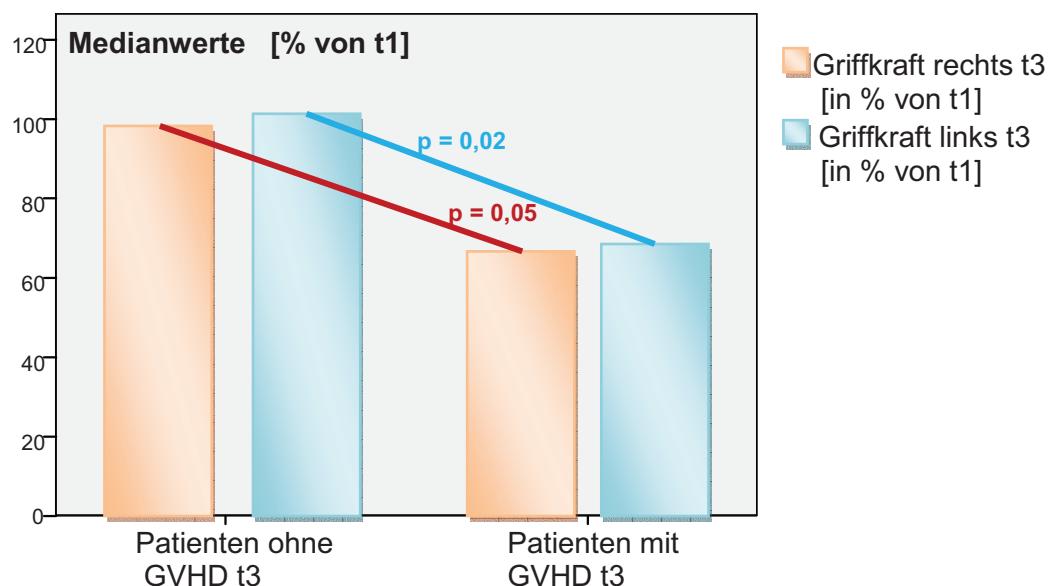


Abbildung 11: Griffkraftunterschiede bei Patienten mit und ohne aGVHD zurzeit t3

Zusammenfassung:

Es kam zu einem signifikanten Griffkraftverlust zum Zeitpunkt t2 für alle Patienten ($p = 0,01$ rechts; $p = 0,02$ links) und sehr signifikant für die Männer ($p = 0,004$ rechts; $p = 0,006$ links), wobei die Frauen isoliert betrachtet bei niedrigeren Ausgangswerten keine signifikanten Kraftunterschiede aufwiesen. Patienten mit aGVHD wiesen deutlich geringere Griffkraftwerte als Patienten ohne aGVHD auf. Diese Unterschiede waren zum Zeitpunkt t3 bds. signifikant ($p = 0,05$ rechts und $p = 0,02$ links). Insgesamt spiegelt das Griffkraftverhalten im Transplantationsverlauf gleiche Tendenzen wie der Muskelkraftverlauf an den anderen Muskelgruppen wieder.

5.1.3 Fahrradergometrie**Ergometrieleistung zum Untersuchungszeitpunkt t1**

Es wurden 37 Patienten getestet (26 Männer, 11 Frauen). Vier Patienten konnten nicht untersucht werden (Ursachen: fehlende Leistungsfähigkeit durch Vortherapie ($n = 2$), Ablehnung durch Patient ($n = 1$) und Z. n. Tonsillektomie mit erhöhtem Nachblutungsrisiko ($n = 1$)). Vier Patienten (2 Männer, 2 Frauen) erreichten ihre maximale Herzfrequenz (max. Hf) und 24 Patienten (19 Männer, 5 Frauen) ihre submaximale Herzfrequenz (submax. Hf). Die maximal erreichte Leistung lag im Median bei 75 Watt (Tabelle 23).

Ergometrieleistung zum Untersuchungszeitpunkt t2

Zweiunddreißig Patienten (21 Männer, 11 Frauen) wurden auf ihre konditionelle Leistungsfähigkeit hin getestet. Bei 5 Patienten war keine Testung möglich (Ursachen: ventrikuläre Extrasystolie ($n = 1$), Analfissur ($n = 1$), Bettlägerigkeit / Schwäche ($n = 2$) und Z. n. intensivmedizinischem Aufenthalt ($n = 1$)). Von den Frauen erreichte keine ihre max. und submax. Herzfrequenz (Hf) (vorheriger Abbruch durch: Muskelschwäche, -krämpfe oder Dyspnoe). Bei den Männern konnten sechs Patienten ihre submax. und zwei ihre max. Hf erreichen. Die mediane maximal erreichte Wattzahl war geschlechtsdifferent. Bei den Frauen war sie signifikant gesunken (Frauen: $p = 0,02$), bei den Männer erfolgte dagegen ein leichter Anstieg (Tabelle 23).

Ergometrieleistung zum Untersuchungszeitpunkt t3

Dreiundzwanzig Patienten (14 Männer, 9 Frauen) absolvierten die Fahrradergometrie, bei 4 Patienten war keine Testung möglich (Ursachen: belastungsabhängige Angina Pectoris ($n = 1$), Spitzfußkontraktur ($n = 1$), sauerstoffpflichtige pulmonale aGVHD ($n = 1$), physische Schwäche ($n = 1$)). Fünf Patienten erreichten ihre sub - / max. Hf. Die erreichten Wattwerte stiegen im Vergleich zu t2 wieder signifikant an (beide Geschlechter ($p = 0,005$), Frauen ($p = 0,03$), Männer ($p = 0,03$)) (Tabelle 23). Mit Ausnahme des Untersuchungszeitpunktes t1

erreichten die Männer höhere Wattzahlen, als die Frauen. Die Zahl der Patienten, die ihre submaximale bis maximale Hf erreichten nahmen prozentual im Verlauf ab (t1 87,5 %, t2 31,3 % und t3 22,2 %).

Tabelle 23: Ergometrie - Ergebnisse für t1 - 3

max. erreichte Wattzahl [W]		alle Patienten	Männer	Frauen
t1 (n = 37)	Median (Min - Max.)	75 (25 - 175)	75 (25 - 175)	75 (25 - 120)
	MW (SD)	83 \pm 29,9	83,5 \pm 31,5	81,8 \pm 27,1
t2 (n = 32)	Median (Min - Max.)	55 (20 - 150)	90 (25 - 150)	50 (20 - 150)
	MW (SD)	73,3 \pm 40,9	83,3 \pm 40,6	54,1 \pm 35,8
t3 (n = 23)	Median (Min - Max.)	100 (50 - 200)	112,5 (75 - 200)	75 (50 - 150)
	MW (SD)	104,5 \pm 39,3	117,9 \pm 39,7	83,7 \pm 29,8

Angaben der maximal erreichten Wattzahl erfolgten als Median (Minimum - Maximum), Mittelwert (MD) \pm Standardabweichung (SD), n = getestete Patientenanzahl, Watt = maximal erreichte Wattzahl [W]

Vergleich der Ergometrie - Ergebnisse bei Patienten mit und ohne aGVHD

t2: Fünf Patienten entwickelten eine steroidpflichtige aGVHD. Die aGVHD - Gruppe erreichte niedrigere Wattwerte als die Nicht - aGVHD - Gruppe (Tabelle 24). Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen war jedoch nicht signifikant (p = 0,4).

t3: Auch zu diesem Untersuchungszeitpunkt entwickelten fünf Patienten eine aGVHD, vier davon waren steroidpflichtig. Bei zwei Patienten trat die aGVHD nach t2 auf, bei den übrigen Patienten bestand sie bereits zum Zeitpunkt t2. Die Patienten mit aGVHD erreichten niedrigere Wattwerte als die Vergleichsgruppe ohne aGVHD (Tabelle 24). Die Leistungsunterschiede waren nicht signifikant (p = 0,3).

Tabelle 24: Ergometrie - Ergebnisse für Patienten mit und ohne GVHD zurzeit t2 und t3

t2	ohne aGVHD			mit aGVHD		
Geschlecht	m	w	m + w	m	w	m + w
Anzahl [n]	17	10	27	4	1	5
Watt	100 (25 - 150) 88,2 \pm 42,5	50 (20 - 150) 57 \pm 36,3	65 (20 - 150) 76,7 \pm 42,5	50 (20 - 125) 62,5 \pm 25	25	50 (25 - 100) 55 \pm 27,4
t3	ohne aGVHD			mit aGVHD		
Geschlecht	m	w	m + w	m	w	m + w
Anzahl [n]	10	8	18	4	1	5
Watt	125 (75 - 200) 128 \pm 41,6	75 (60 - 150) 88 \pm 28,8	100 (60 - 200) 110 \pm 40,8	75 (75 - 100) 94 \pm 23,9	50	75 (50 - 125) 85 \pm 28,5

Watt - Angabe als Median (Minimum - Maximum) und Mittelwert \pm Standardabweichung; w = weiblich, m = männlich, n = getestete Patientenanzahl, Watt = maximal erreichte Wattzahl [W]

In der folgenden Tabelle sind die Abbruchgründe für die Ergometrie vor Erreichen der sub - / maximalen Herzfrequenz für die drei Untersuchungszeitpunkte aufgelistet. Die empfundene Kraftlosigkeit besonders im Bereich der Oberschenkelmuskulatur und die Dyspnoe waren für t1 - 3 die häufigsten Beschwerden der Patienten. Zurzeit t2 war das Beschwerdespektrum am ausgeprägtesten. Schmerzen verschiedener Körperregionen (besonders im Kniebereich) sowie Kreislauf und orthostatische Probleme traten hier vermehrt auf. Die wenigsten Beschwerden wurden zum Zeitpunkt t3 angegeben.

Tabelle 25: Ergometrie - Abbruchkriterien vonseiten der Patienten für t1 - 3

Angaben der Patienten	t1	t2	t3
Kraftlosigkeit im Oberschenkel	n = 12	n = 14	n = 7
Kraftlosigkeit in der Wade	n = 2	n = 2	
Allgemeine Kraftlosigkeit	n = 2	n = 1	
Dyspnoe	n = 18	n = 9	n = 8
Schmerzen im Bein / Knie	n = 1	n = 3	n = 1
Schmerzen im Gesäß	n = 1	n = 3	
Kopfschmerzen	n = 1	n = 1	
Rückenschmerzen		n = 1	
Kreislaufprobleme (Hf, RR)	n = 2	n = 3	
Schwindel/ orthostatische Probleme		n = 6	n = 1
Übelkeit		n = 1	
Reizhusten	n = 1		
Muskelkrämpfe	n = 3	n = 1	n = 1

n = Patientenanzahl

Zusammenfassung:

Es erfolgte ein signifikanter Abfall der Ergometrie - Leistung zum Zeitpunkt t2 bei den Frauen ($p = 0,03$) und ein signifikanter Wiederanstieg zum Zeitpunkt t3 bei beiden Geschlechtern ($p = 0,03$). GVHD - Patienten erreichten sowohl zurzeit t2 als auch zurzeit t3 niedrigere Leistungswerte als Patienten ohne aGVHD, diese Unterschiede waren nicht signifikant. Abbruchgründe der Patienten waren zurzeit t1 und t3 überwiegend Kraftlosigkeit im Oberschenkel und Dyspnoe. Zurzeit t2 kamen zusätzliche Beschwerden wie Schmerzen (besonders im Knie oder Gesäß) und orthostatische Probleme mit Schwindel hinzu.

5.1.4 Zwei - Minuten - Gehtest (2 MWT)

Gehstrecke zum Untersuchungszeitpunkt t1

Insgesamt führten 31 Patienten den 2 MWT durch. Im Median wurde eine Gehstrecke von 165 m (96 - 231), bei den Frauen (n = 9) von 180 m (96 - 231) und bei den Männern (n = 22) von 165 m (129 - 216) zurückgelegt. Damit lag die Gehstrecke der Frauen im Median über der Gehstrecke der Männer.

Gehstrecke zum Untersuchungszeitpunkt t2

Insgesamt wurden 28 Patienten getestet. Die mediane Gehstrecke betrug 152 m (60 -240), bei den Männern (n = 18) 155 m (97 - 240) und bei den Frauen (n = 10) 131 m (60 - 232). Damit nahmen die Gehstrecken im Vergleich zu t1 in allen betrachteten Gruppen ab, diese Gehstreckenabnahme war signifikant für alle Patienten ($p = 0,004$) und für die Frauen ($p = 0,02$). Fünf Patienten (4 Männer, 1 Frau) entwickelten eine aGVHD, die mediane Gehstrecke dieser Patienten lag bei 135 m (97 - 158) und war tendenziell ($p = 0,1$) geringer, als bei Patienten ohne aGVHD.

Gehstrecke zum Untersuchungszeitpunkt t3

Die Zahl der untersuchten Patienten betrug 21 (11 Männer, 10 Frauen). Die mediane Gehstrecke betrug 156 m (109 - 255), für die Frauen 152 m (109 - 169) und für die Männer 184 m (122 - 255). Damit nahmen die Gehstrecken im Median wieder zu, blieben aber noch unter t1. Bei den untersuchten männlichen Patienten lag die mediane Gehstrecke von t3 über t1. Die Betrachtung der Gehstrecke in Abhängigkeit vom GVHD - Status ergab, dass die Gruppe ohne aGVHD (n = 18) mit ihrem Medianwert über dem der aGVHD - Gruppe (n = 3) lag. Dieser Unterschied war auch zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant ($p = 0,5$).

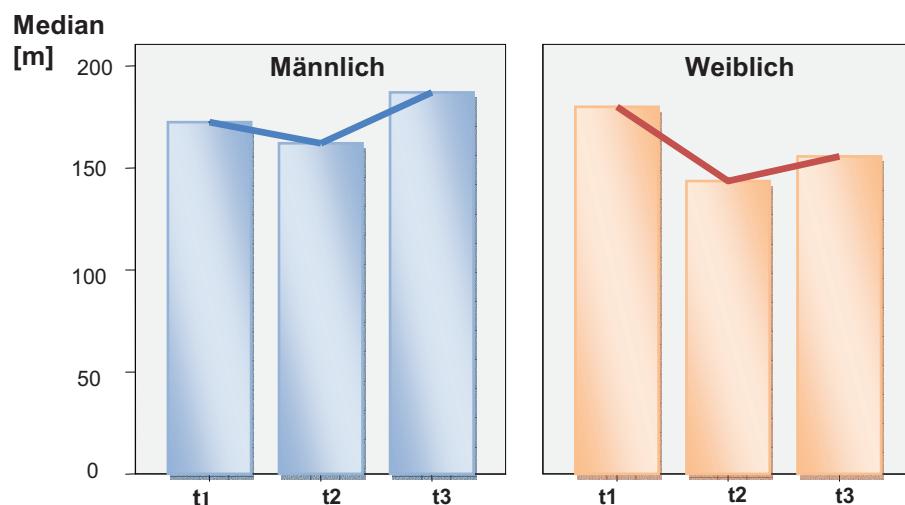


Abbildung 12: Gehstrecken [m] für t1 bis t3 der Männer und Frauen

Tabelle 26: Gehstrecken des 2 MWT für t1 - 3*

Gehstreckenlänge [m]	t1	t2	t3
... alle Patienten	165 (96 - 231) 169,7 ^{+/} 29,4	152 (60 - 240) 151,3 ^{+/} 44,4	156 (109 - 255) 162,9 ^{+/} 31,2
... Männer	165 (129 - 216) 171,1 ^{+/} 24,1	155 (97 - 240) 160,9 ^{+/} 38,2	184 (122 - 255) 176,9 ^{+/} 39,2
... Frauen	180 (96 - 231) 166,3 ^{+/} 41,2	131 (60 - 232) 133,9 ^{+/} 51,4	152 (109 - 169) 147,5 ^{+/} 19,7
Patienten ohne aGVHD			
... alle Patienten		159 (60 - 240) 156 ^{+/} 46,4	160 (108 - 255) 164,9 ^{+/} 34,1
... Männer		162 (120 - 240) 168,1 ^{+/} 38,5	184 (125 - 255) 180 ^{+/} 38,5
... Frauen		143 (60 - 232) 137,4 ^{+/} 53,5	154 (108 - 169) 148,9 ^{+/} 20,4
Patienten mit aGVHD			
... alle Patienten		135 (97 - 158) 129 ^{+/} 27,4	135 (122 - 196) 150,9 ^{+/} 39,7
... Männer		143 (97 - 158) 135,4 ^{+/} 27,4	159 (122-196) 158,8 ^{+/} 52,6
... Frauen		105	135

* Angabe der Gestreckenlänge [m] erfolgte als Median (Minimum - Maximum) und Mittelwert ^{+/} Standardabweichung

Zusammenfassung:

Zum Zeitpunkt t2 wurde die niedrigste Gehstreckenlänge erreicht, signifikante Unterschiede fanden sich zu diesem Zeitpunkt bei der Gesamtheit der Patienten ($p = 0,004$). Zum Zeitpunkt t3 nahmen die Gehstrecken im Median wieder zu. GVHD - Patienten lagen zu beiden Zeitpunkten (t2 und t3) mit ihren Gehstrecken tendenziell unter denen der Patienten ohne aGVHD.

Für alle Leistungstests ließ sich feststellen, dass der Leistungsabfall in der Frühphase nach Transplantation auftritt (t2) und Patienten mit aGVHD die Risikogruppe für den Verlust an physischer Leistungsfähigkeit darstellen.

5.1.5 Auswertung zur körperlichen Aktivität der Patienten

Die folgende Tabelle zeigt in der Übersicht die sportliche Aktivität der Patienten im Transplantationsverlauf. Vor der Transplantation (**t1**) gaben 48,8 % der Patienten an, einen Beruf mit starker körperlicher Bewegung (z. B. handwerkliche Berufe) auszuüben. Eine Korrelation zwischen der beruflichen körperlichen Betätigung und den Leistungstests konnte nicht nachgewiesen werden. Lediglich eine Minderheit (17,1 %) betätigte sich in der Freizeit regelmäßig sportlich. Es zeigte sich eine positive signifikante Korrelation zwischen körperlicher Freizeitaktivität und 2 MWT ($r = 0,4, p = 0,03$), d. h. Patienten die angaben sich in ihrer Freizeit viel körperlich zu betätigen, erreichten längere Gehstrecken. Für die übrigen Leistungstests wurden solche Zusammenhänge vor Transplantation nicht nachgewiesen.

Während des stationären Aufenthaltes (**t2**) wurde bei 41,9 % der Patienten eine regelmäßige sportliche Aktivität (Fahrradergometrie, Stepper, Treppensteigen) dokumentiert und bei 38,7 % zumindest eine gelegentliche sportliche Aktivität. Somit war eine Eigeninitiative bei über der Hälfte der Patienten erkennbar. Bei Patienten mit mittlerer und viel körperlicher Aktivität zurzeit t2 zeigten sich in allen Leistungstests tendenziell bessere Ergebnisse. Eine signifikante Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und Leistung wurde allerdings nur für den 2 MWT ($r = 0,6, p = 0,01$) und für die Fahrradergometrie ($r = 0,5, p = 0,013$) nachgewiesen. Patienten mit aGVHD zurzeit t2 betätigten sich wenig (2 von 5 Patienten) bis mittelmäßig (3 von 5 Patienten) körperlich, während sich die Hälfte der Patienten ohne aGVHD viel (13 von 26 Patienten) körperlich betätigte (Tabelle 27).

Poststationär (**t3**) absolvierte der Großteil der Patienten einen dreiwöchigen Rehabilitationsaufenthalt mit regelmäßiger sportlicher Aktivität (62,2 %) und 85 % der Patienten gaben an, dass sie sich zu diesem Untersuchungszeitpunkt weiterhin regelmäßig oder gelegentlich sportlich betätigten. Ein tendenzieller Trend zur Sensibilisierung bezüglich der Bedeutung von sportlicher Aktivität ist somit anzunehmen. Signifikante Korrelationen zwischen körperlicher Aktivität und Leistungstests konnten zu diesem Zeitpunkt (t3) für den 2 MWT ($r = 0,5, p = 0,04$), die Schulterabduktoren ($r = 0,4, p = 0,034$), die Oberarmextensoren ($r = 0,5, p = 0,01$) und Hüftflexoren ($r = 0,5, p = 0,01$) nachgewiesen werden. Patienten mit aGVHD ($n = 7$) verteilten sich gleichmäßige auf alle drei Gruppen (wenig körperliche Aktivität $n = 2$, mittel $n = 3$, viel $n = 2$).

Tabelle 27: Körperliche Aktivität der Patienten für t1 - 3

(t1)		(t2)	(t3)	
Beruf	Freizeit	dokumentiert	Physiotherapie	dokum. / anamn.
wenig 7 Patienten 17,1 %	wenig 22 Patienten 53,7 %	wenig 6 Patienten, 19,4 % (mit aGVHD 2 Patienten, ohne aGVHD 4 Patienten)	Reha – Klinik 23 Patienten 62,2 %	wenig 3 Patienten, 15,0 % (mit aGVHD 2 Patienten, ohne aGVHD 1 Patient)
mittel 14 Patienten 34,1 %	mittel 12 Patienten 29,3 %	mittel 12 Patienten, 38,7 % (mit aGVHD 3 Patienten, ohne aGVHD 9 Patienten)	ambul. Physioth. 2 Patienten 5,4 %	mittel 8 Patienten, 40,0 % (mit aGVHD 3 Patienten, ohne aGVHD 5 Patient)
viel 20 Patienten 48,8 %	viel 7 Patienten 17,1 %	viel 13 Patienten, 41,9 % (alle Patienten ohne aGVHD)	Alltag 12 Patienten 32,4 %	viel 9 Patienten, 45,0 % (mit aGVHD 2 Patienten, ohne aGVHD 7 Patient)

viel = regelmäßig sportlich Aktivität, mittel = gelegentliche sportliche Aktivität, wenig = nicht an Sport interessiert, Sport wird gemieden

5.1.6 Auswertung der Umfangsmessungen

Die Durchführung der Umfangsmessung erfolgte mit dem Ziel der zusätzlichen Dokumentation von stattgefunder Muskelatrophie. Die Berechnung der Umfangsdifferenzen ergab teilweise konträre Resultate zu den Muskelkraftmessungen. So traten Umfangszunahmen bzw. unveränderte Umfänge bei eindeutigem Muskelkraftverlust auf. Somit erbrachten die durchgeführten Umfangsmessungen in dieser Studie keinen zusätzlichen Informationsgewinn und wurden in die Auswertung nicht weiter mit einbezogen. Vermutlich war die multifaktorielle Beeinflussung des Umfangs einer Extremität (Wassereinlagerung, Metaplasie von Muskelgewebe in Fettgewebe etc.) Ursache für die divergenten Ergebnisse.

5.2 Fragebögen

5.2.1 Brief Fatigue Inventory (BFI)

Der BFI, ein Messinstrument für die Fatiguesymptomatik, besteht aus 9 Fragen (= Gesamtscore). Diese teilen sich in 3 Fragen zum Müdigkeitsausmaß (= Intensitätsscore) und in 6 Fragen zur Beeinträchtigung durch Fatigue (= Beeinträchtigungsscore) auf. Der Fragebogen beginnt mit einer einleitenden Frage nach der Müdigkeitszunahme in der vergangen Woche, diese ist mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten. Die Frage nach der stärksten Ermüdung gilt als Schlüsselfrage zur Beurteilung von relevanter oder nicht relevanter Fatigue (Werte $> / = 7$ deuten auf relevante oder interventionsbedürftige Fatigue hin). In der Auswertung wurde deshalb die Anzahl der Patienten mit Werten $> / = 7$ für die stärkste Ermüdung bestimmt. Die Einzelfragen des BFI sind mit einer Skala von 0 bis 10 zu beantworten, wobei eine höhere Zahl mehr Fatigue bedeutet. Für den BFI ergaben sich folgende Ergebnisse:

Fatigue - Intensität und - Beeinträchtigung zum Untersuchungszeitpunkt t1

Der BFI wurde von 41 Patienten bearbeitet. Eine Müdigkeitszunahme in der letzten Woche gaben 42 % (n = 17) der befragten Patienten an. Die stärkste Müdigkeit lag im Mittel bei 4,8 (SD 2,9). Für 29,2 % der Patienten (n = 12) ergaben sich relevante Fatigewerte (Werte $> / = 7$ bei der stärksten Ermüdung). Die größte Beeinträchtigung durch Fatigue wurde für die allgemeine Aktivität (2,6 (SD 2,4)) angegeben. Der Intensitätsscore lag zum Zeitpunkt t1 bei 3,3 (SD 2,0), der Beeinträchtigungsscore bei 1,9 (SD 1,8) und der Gesamtscore bei 2,4 (SD 1,7) (Tabelle 28).

Fatigue - Intensität und - Beeinträchtigung zum Untersuchungszeitpunkt t2

Es konnten 33 Patienten befragt werden. Signifikant mehr Patienten (73 %, p = 0,001) gaben eine Müdigkeitszunahme in der letzten Woche an. Die stärkste Müdigkeit war in ihrer Intensität im Vergleich zum Zeitpunkt t1 angestiegen (MW 5,3). Dieser Anstieg war nicht signifikant (p = 0,2). Für 26,8 % der Patienten (n = 11) ergaben sich relevante Fatigewerte (Werte $> / = 7$ bei der stärksten Ermüdung), dies war im Vergleich zu t1 leicht rückläufig. Die normale Arbeit (MW = 4,5), das Gehvermögen (MW = 4,0) und die allgemeine Aktivität (MW = 4,0) waren die am stärksten durch Fatigue beeinträchtigten Lebensbereiche (Abbildung 13). Hier kam es zu signifikanten Anstiegen der Mittelwerte für das Gehvermögen (p = 0,001), die normale Arbeit (p = 0,001) und die allgemeine Aktivität (p = 0,01). Ebenfalls signifikant angestiegen waren die Beeinträchtigung der Beziehung zu anderen (p = 0,02) sowie die Beeinträchtigung der Stimmung (p = 0,003). Somit waren im Vergleich zu t1 sowohl die Erschöpfungsintensität als auch die Beeinträchtigung deutlich angestiegen (Tabelle 28). Konsekutiv ergaben sich auch für alle Scores signifikante Anstiege (Intensitätsscore p = 0,004, Beeinträchtigungsscore p = 0,001, Gesamtscore p = 0,001).

Fatigue - Intensität und - Beeinträchtigung zum Untersuchungszeitpunkt t3

Vierundzwanzig Patienten nahmen an der Befragung teil. Zehn Patienten (42 %), damit anteilmäßig soviel wie zurzeit t1 und signifikant weniger als zurzeit t2 (p = 0,02), gaben eine Müdigkeitszunahme in der letzten Woche an. Die stärkste Müdigkeit wurde im Mittel mit 4,6 (SD 2,5) angegeben, und lag unterhalb der Werte von t1 und t2. Sieben Patienten (17 %) wiesen relevante Fatigewerte auf. Das aktuell beschriebene Müdigkeitsausmaß war signifikant rückläufig (p = 0,03). Die normale Arbeit, die allgemeine Aktivität und das Gehvermögen waren, wie auch zurzeit t2, die Bereiche mit der größten Beeinträchtigung. Das Absinken der Intensitätswerte, der Beeinträchtigungswerte und auch der Scores gegenüber t2 (Tabelle 28) war nicht signifikant. Der größte Rückgang der Beeinträchtigung wurde beim Gehvermögen, kein Rückgang dagegen bei der Beziehung zu anderen Menschen angegeben. Im Vergleich zum Initialzustand (t1) blieben sowohl die Beeinträchtigungswerte und die Intensitätswerte noch erhöht (Tabelle 28).

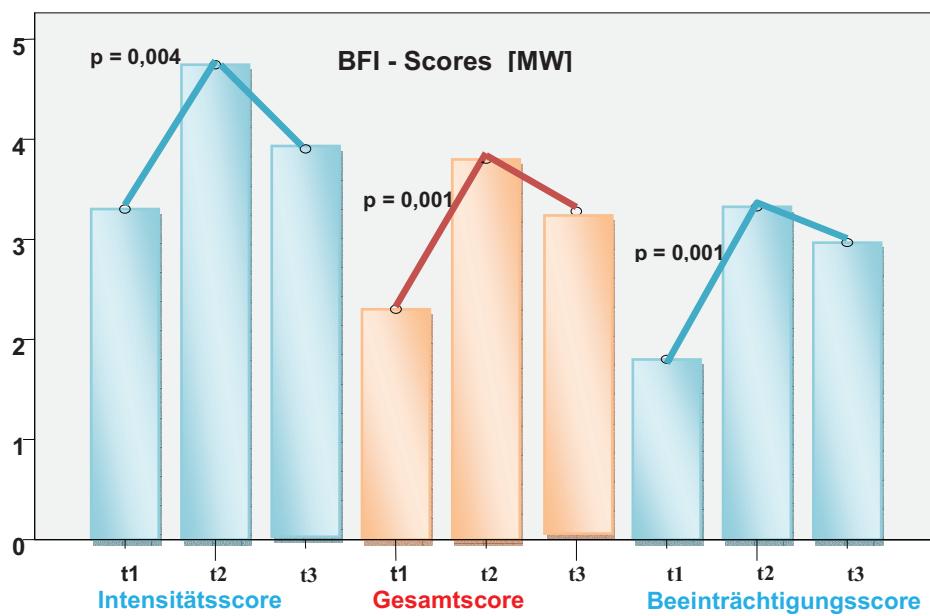


Abbildung 13: Mittelwerte [MW] der Summenscores des BFI im Verlauf

Tabelle 28: Ergebnisse des BFI für t1 - t3*

	t1	t2	t3
Patienten (n)	41	33	24
Müdigkeitszunahme in der letzten Woche	Ja: 17 (42 %) Nein: 24	Ja: 24 (73 %) Nein: 9	Ja: 10 (42 %) Nein: 14
Fragen zur Intensität:			
Aktuelle Müdigkeit	2,6 \pm 2,0	4,2 \pm 2,4	3,1 \pm 2,1
Gewöhnliche Müdigkeit	2,6 \pm 2,0	4,1 \pm 2,2	3,3 \pm 2,6
Stärkste Müdigkeit	4,8 \pm 2,9	5,3 \pm 2,8	4,6 \pm 2,5
Patienten (n) für $> / = 7$	12 (29,2 %)	11 (26,8 %)	7 (17 %)
Fragen zur Beeinträchtigung:			
Aktivität	2,6 \pm 2,4	4,0 \pm 2,5	3,4 \pm 2,5
Stimmung	2,0 \pm 2,3	3,0 \pm 2,7	2,3 \pm 2,4
Gehvermögen	1,5 \pm 2,0	4,0 \pm 2,9	3,0 \pm 2,9
Arbeit	2,1 \pm 2,2	4,5 \pm 2,8	3,9 \pm 3,0
Beziehung zu anderen	1,4 \pm 2,2	1,9 \pm 2,0	2,0 \pm 2,3
Lebensfreude	1,7 \pm 2,4	2,8 \pm 2,7	2,3 \pm 2,4
Scores:			
Gesamtscore	2,4 \pm 1,7; 2,2 (0 - 7,3)	3,8 \pm 2,1; 3,6 (0,1 - 9,1)	3,1 \pm 2,1; 2,9 (0 - 7)
Intensitätsscore	3,3 \pm 2,0; 3,3 (0 - 7,3)	4,7 \pm 2,2; 4,7 (0 - 9)	3,7 \pm 2,1; 3,7 (0 - 7)
Beeinträchtigungsscore	1,9 \pm 1,8; 1,5 (0 - 7,5)	3,4 \pm 2,2; 3,2 (0 - 9,2)	2,8 \pm 2,3; 2,3 (0 - 7,3)

*Angabe als Mittelwert \pm Standardabweichung; Median (Minimum - Maximum) (für die Scores)
höhere Zahlen bedeuten eine ausgeprägtere Fatiguesymptomatik bzw. eine größere Beeinträchtigung, die stärkste Müdigkeit $> / = 7$ gilt als relevantes Fatigue, **dick** = größte mittlere Beeinträchtigung in diesem Bereich

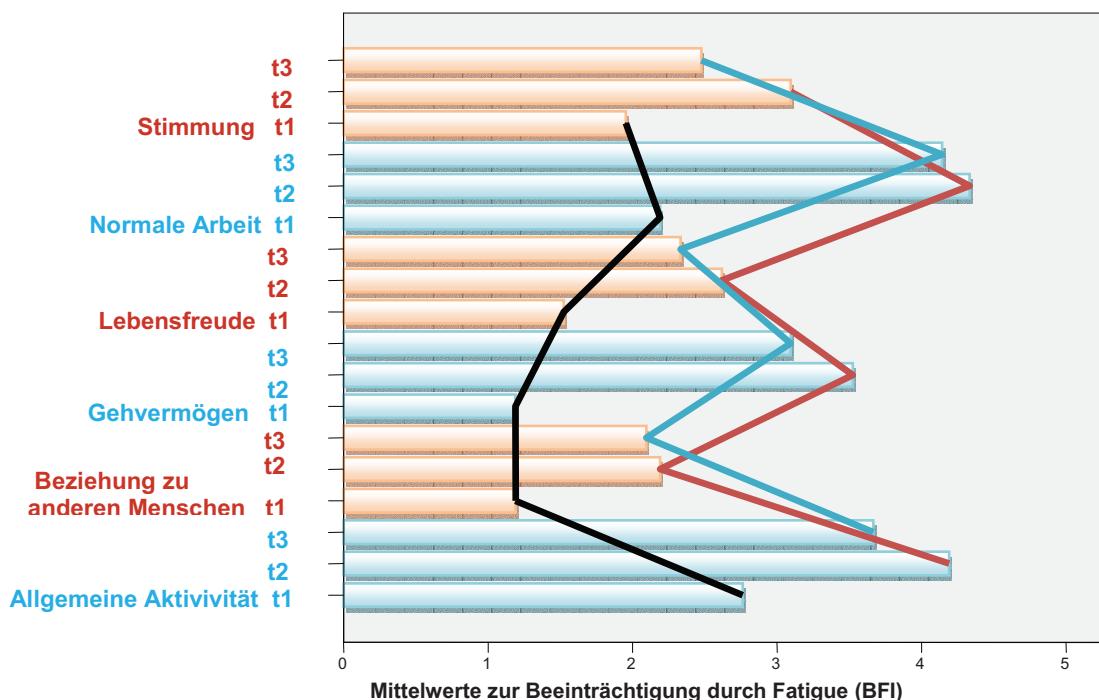


Abbildung 14: Beeinträchtigung durch Fatigue in unterschiedlichen Bereichen t1 - 3
(hohe Werte = größere Beeinträchtigung, schwarze Linie = t1, rote Linie = t2, blaue Linie = t3)

Fatigue bei Patienten mit und ohne aGVHD

Von den Patienten, welche den BFI beantworteten, entwickelten jeweils fünf Patienten zurzeit t2 und t3 eine aGVHD. Alle Patienten mit aGVHD gaben eine Müdigkeitszunahme an. Die Fatigue - Intensitätswerte waren sowohl zurzeit t2 als auch t3 bei Patienten mit aGVHD höher als bei Patienten ohne aGVHD (Tabelle 29). Diese Gruppenunterschiede (Patienten mit vs. ohne aGVHD) waren zum Zeitpunkt t2 nicht signifikant. Dagegen waren zum Zeitpunkt t3 die Fatiguerwerte bei Patienten mit aGVHD für den Beeinträchtigungsscore ($p = 0,006$), den Gesamtscore ($p = 0,009$) sowie der Beeinträchtigung der Lebensfreude ($p = 0,02$), der normalen Aktivität ($p = 0,009$), des Gehvermögens ($p = 0,001$), der Stimmung ($p = 0,01$) und der allgemeinen Aktivität ($p = 0,03$) signifikant höher. Damit waren Patienten mit aGVHD zum Zeitpunkt t3 signifikant mehr durch Fatigue beeinträchtigt als die Patienten ohne aGVHD.

Zusammenfassung:

Der BFI zeigte zurzeit t2 eine signifikante Zunahme der Fatigue in allen Teilbereichen und des Gesamtscores. Zurzeit t3 war ein (nicht signifikanter) Fatiguerückgang zu erkennen. GVHD - Patienten gaben gegenüber den Patienten ohne aGVHD höhere Fatigue - und Beeinträchtigungswerte an, wobei dieser Unterschied nur z. Z. t3 signifikant war.

Tabelle 29: Auswertung des BFI für Patienten mit und ohne aGVHD

	t2 Patienten ohne aGVHD	Patienten mit aGVHD	t3 Patienten ohne aGVHD	Patienten mit aGVHD
Patienten (n)	28	5	17	5
Müdigkeitszunahme in der letzten Woche	Ja: 19 (68 %) Nein: 9	Ja: 5 (100 %)	Ja: 4 (23,5 %) Nein: 13	Ja: 5 (100 %)
Fragen zur Intensität:				
Aktuelle Müdigkeit	4,1 ^{+/} 2,4	5,4 ^{+/} 2,3	2,8 ^{+/} 2,0	4,6 ^{+/} 1,5
Gewöhnliche Müdigkeit	4,1 ^{+/} 2,4	4,0 ^{+/} 1,0	2,9 ^{+/} 2,6	5,0 ^{+/} 1,4
Stärkste Müdigkeit	4,9 ^{+/} 2,8	7,2 ^{+/} 2,2	4,5 ^{+/} 2,6	5,6 ^{+/} 1,5
Patienten (n) für [≥] 7	9 (32,2 %)	3 (60 %)	4 (22,5 %)	3 (60 %)
Fragen zur Beeinträchtigung:				
Aktivität	3,9 ^{+/} 2,5	4,6 ^{+/} 2,9	2,9 ^{+/} 2,4	5,6 ^{+/} 1,3
Stimmung	3,4 ^{+/} 2,8	3,8 ^{+/} 2,5	1,8 ^{+/} 2,2	4,6 ^{+/} 2,1
Gehvermögen	3,6 ^{+/} 2,9	6,0 ^{+/} 2,4	2,1 ^{+/} 2,4	6,8 ^{+/} 1,1
Arbeit	4,0 ^{+/} 2,8	6,6 ^{+/} 2,1	3,1 ^{+/} 2,8	7,2 ^{+/} 4,5
Beziehung zu anderen	1,9 ^{+/} 2,0	2,0 ^{+/} 2,1	1,8 ^{+/} 2,3	3,4 ^{+/} 2,4
Lebensfreude	2,7 ^{+/} 2,7	3,8 ^{+/} 2,3	1,8 ^{+/} 2,2	4,8 ^{+/} 1,9
Scores:				
Gesamtscore	3,6 ^{+/} 2,2; 3,4 (0 - 9)	4,8 ^{+/} 1,2; 5,1 (2,8 - 5,9)	2,6 ^{+/} 1,9; 2 (0 - 7)	5,3 ^{+/} 1,2; 5,4 (4 - 5)
Intensitätsscore	4,4 ^{+/} 2,3; 4,7 (0 - 9)	5,5 ^{+/} 0,8; 5 (5 - 6,7)	3,4 ^{+/} 2,1; 3 (0 - 6,3)	5,1 ^{+/} 1,3; 5 (3,7 - 7)
Beeinträchtigungsscore	3,2 ^{+/} 2,2; 2,8 (0 - 9,2)	4,5 ^{+/} 1,6; 5,2 (1,7 - 5,5)	2,2 ^{+/} 2,0; 1,7 (0 - 7,33)	5,4 ^{+/} 1,1; 5,3 (4,2 - 7)

*Angabe als Mittelwert ^{+/} Standardabweichung; Median (Minimum - Maximum) (bei den Scores mit angegeben); höhere Zahlen bedeuten eine ausgeprägtere Fatiguesymptomatik bzw. eine größere Beeinträchtigung, die stärkste Müdigkeit ≥ 7 gilt als relevantes Fatigue, **dick** = ausgeprägteste Beeinträchtigung

5.2.2 Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)

Die MFIS, ebenfalls ein Messinstrument für die Fatigue, beinhaltet eine physische, kognitive und psychosoziale Subskala sowie eine Gesamtwertung. Die Skalenpunktzahl liegt zwischen 0,0 und 4,0, höhere Werte bedeuten eine ausgeprägtere Fatiguesymptomatik.

Tabelle 30: Auswertung der MFIS für t1 - t3

	t1	t2	t3
n	41	32	21
Gesamtwertung	1,2 ^{+/} 0,7; 1,3 (0,5 - 2,7)	1,5 ^{+/} 0,7; 1,5 (0,2 - 2,9)	1,4 ^{+/} 0,9; 1,2 (0,1 - 3)
Physische Skala	1,6 ^{+/} 0,8; 1,6 (0,1 - 3,1)	2,3 ^{+/} 0,9; 2,3 (0,8 - 5)	1,6 ^{+/} 0,9; 1,5 (0,1 - 3,2)
Kognitive Skala	0,8 ^{+/} 0,7; 0,6 (0 - 2,6)	1,1 ^{+/} 0,6; 1,3 (0 - 3,1)	1,0 ^{+/} 0,9; 0,7 (0 - 2,8)
Psychosoziale Skala	1,5 ^{+/} 1,1; 1,5 (0 - 4)	2,0 ^{+/} 1,1; 1,5 (0,2 - 2,9)	1,6 ^{+/} 1,0; 1,3 (0,5 - 4)

Angaben als Mittelwert ^{+/} Standardabweichung, Median (Minimum - Maximum), **dick** = größtes Fatigue - Ausmaß

Fatigue zum Untersuchungszeitpunkt t1

Die MFIS wurde von 41 Patienten beantwortet. Die Gesamtwertung ergab im Mittel 1,2 (SD 0,7). Die Werte der Subskalen lagen bei 0,8 (SD 0,7) für die kognitive Skala, 1,6 (SD 0,7) für die physische Skala und 1,5 für die psychosoziale Skala.

Fatigue zum Untersuchungszeitpunkt t2

Für die 32 Patienten, die den Fragebogen beantworteten, ergaben sich signifikante Anstiege in allen Skalen (Gesamtwertung $p = 0,02$, physische Skala $p = 0,002$, kognitive Skala $p = 0,02$, psychosoziale Skala $p = 0,05$ (Abbildung 15)). Damit war die Fatiguesymptomatik zu diesem Zeitpunkt signifikant mehr ausgeprägt. Patienten mit aGVHD ($n = 5$) zeigten in der Gesamtwertung und in den Subskalen höhere Mittelwerte als die entsprechende Vergleichsgruppe (Tabelle 31). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Während Patienten ohne aGVHD die höchsten Werte in der physischen Skala aufwiesen (2,3 (SD 1,0)), war es bei den aGVHD - Patienten die psychosoziale Skala mit 2,9 (SD 0,9).

Fatigue zum Untersuchungszeitpunkt t3

Einundzwanzig Patienten beantworteten die MFIS zum Zeitpunkt t3. Alle Skalenwerte und auch die Gesamtwertung waren im Vergleich zu t2 ohne Signifikanz wieder gesunken und im Vergleich zu t1 noch tendenziell erhöht, bzw. gleich groß (s. physische Skala, $p = 0,02$). Die höchsten Mittelwerte wurden für die physische Skala 1,6 (SD 0,9) und die psychosoziale Skala 1,6 (SD 1,0) angegeben. Damit ließ sich Rückgang der Fatiguesymptomatik nachweisen. Patienten mit aGVHD ($n = 4$) zeigten in allen Subskalen und in der Gesamtwertung höhere Werte als Patienten ohne aGVHD (Tabelle 31). Die höchsten Werte lagen im Bereich der physischen Skala mit 2,8 (SD 0,3). Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne aGVHD ergaben sich für die physische Skala ($p = 0,003$), die kognitive Skala ($p = 0,007$) und die Gesamtwertung ($p = 0,009$). Patienten mit aGVHD zurzeit t3 waren signifikant ausgeprägter von der Fatigue betroffen – besonders in den Bereichen physisch und kognitiv.

Zusammenfassung:

Die Ergebnisse der MFIS decken sich ergänzend mit denen des BFI. Zurzeit t2 kam es auch hier zu einem signifikanten Fatigueanstieg in allen Subskalen. Besonders deutlich in der physischen Skala ($p = 0,002$). Zurzeit t3 zeigte sich ein tendenzieller Rückgang der Fatigue, dabei blieben die Werte gegenüber den Initialwerten noch erhöht. GVHD - Patienten zeigten höhere Fatigueskalenwerte als Patienten ohne aGVHD, dieser Unterschied war zurzeit t3 bis auf die psychosoziale Skala, in allen Subskalen signifikant. Für beide Fatigue Messinstrumente ließ sich somit feststellen: Fatigue spielte für Patienten nach alloHSCT

besonders in der Frühphase nach Transplantation (t2) eine Rolle. GVHD - Patienten waren zurzeit t2 und t3 mehr von Fatigue und daraus folgender Beeinträchtigung betroffen als die entsprechende Vergleichsgruppe ohne aGVHD. Die Unterschiede beider Gruppen waren dabei zurzeit t3 am ausgeprägtesten.

Tabelle 31: MFIS bei Patienten mit und ohne aGVHD für t2 und t3*

n	t2 ohne aGVHD	mit aGVHD	t3 ohne aGVHD	mit aGVHD
	27	5	17	4
Gesamtwertung	1,4 \pm 0,7; 1,4 (0,2 - 2,9)	1,9 \pm 0,4; 1,9 (1,5 - 2,4)	1,1 \pm 0,7; 1 (0,1 - 2,7)	2,6 \pm 0,4; 2,5 (2,2 - 3)
Physische Skala	2,3 \pm 1,0; 2,1 (0,8 - 5)	2,6 \pm 0,4; 2,6 (2,1 - 3)	1,2 \pm 0,7; 1,2 (1,1 - 2,9)	2,8 \pm 0,3; 2,7 (2,4 - 3,2)
Kognitive Skala	1,1 \pm 0,8; 1,3 (0 - 3,1)	1,3 \pm 0,8; 1,7 (0,2 - 4)	0,7 \pm 0,7; 0,5 (0 - 2,5)	2,1 \pm 0,8; 2,3 (1,1 - 2,8)
Psychosoziale Skala	1,9 \pm 1,0; 1,5 (0,1 - 2,9)	2,9 \pm 0,9; 3 (1,5 - 4)	1,3 \pm 0,8; 1 (0,5 - 3)	2,4 \pm 1,4; 2,3 (1 - 4)

*Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (Minimum - Maximum), höhere Werte bedeuten eine ausgeprägtere Müdigkeitssymptomatik / Beeinträchtigung, **dick** = größtes Fatigue - Ausmaß

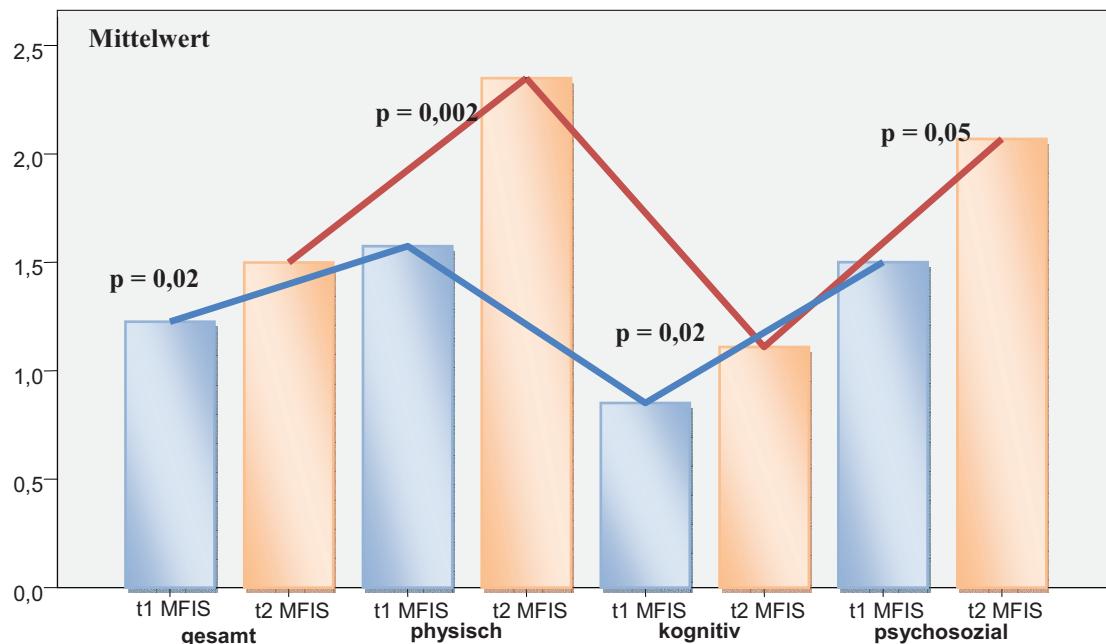


Abbildung 15: Signifikante Unterschiede der MFIS - Subskalen zwischen t1 und t2
(blau = t1, rot = t2, höhere Werte bedeuten eine ausgeprägtere Müdigkeitssymptomatik / Beeinträchtigung, p = Signifikanzniveau des Fatigueanstieg von t1 zu t2)

5.2.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS - D)

Mit der HADS sollten die Symptome Angst und Depression im Transplantationsverlauf erfasst werden. Für beide Skalen gilt, dass höhere Werte mehr Angst bzw. Depression bedeuten. Werte von < 7 werden als unauffällig betrachtet, Werte von 8 - 10 gelten als „grenzwertig“ und Werte > 11 als auffällig.

Angst und Depression zum Untersuchungszeitpunkt t1

Die HADS wurde von 41 Patienten ausgefüllt. In Tabelle 32 finden sich die Werte für beide Skalen (Angst und Depression) zum Zeitpunkt t1. Insgesamt lagen die Angstwerte über denen für Depression. Bei 61 % der Patienten (25 von 41) lag der Angstwert über dem Depressionswert. Grenzwertige Werte (8 - 10 Skalenpunkte) wiesen 14,6 % der Patienten in der Depressionsskala und 17,1 % in der Angstskala auf. Auffällige Werte (Skalenwert > 11) wurden von 4,9 % der Patienten für Depression und von 7,3 % der Patienten für Angst angegeben.

Angst und Depression zum Untersuchungszeitpunkt t2

Es wurden 31 Patienten befragt. Zu diesem Zeitpunkt gab es einen leichten Anstieg in der Depressionsskala und Abfall in der Angstskala. Diese Veränderungen waren nicht signifikant (Angst $p = 0,3$ und Depression $p = 0,5$). Die Anzahl der Patienten mit grenzwertigen Ergebnissen (8 - 10 Skalenpunkte) waren für beiden Skalen angestiegen, wobei dies deutlicher in der Skala für Depression war (von 14,6 % auf 22,5 %). Der Patientenanteil mit signifikanten Ergebnissen (Skalenwert > 11) war hingegen für beide Skalen leicht rückläufig. Der initiale Unterschied beider Skalen war zu diesem Zeitpunkt nicht mehr vorhanden (Tabelle 32), nur noch 48 % der Patienten gaben in der Angstskala höhere Werte als in der Depressionsskala an (Angstwert > Depressionswert).

Angst und Depression zum Untersuchungszeitpunkt t3

Einundzwanzig Patienten konnten befragt werden. Die Mittelwerte beider Skalen sanken (Tabelle 32), signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich zu t1 (Angst $p = 0,2$, Depression $p = 0,7$) als auch zu t2 (Angst $p = 0,9$, Depression $p = 0,4$) gab es nicht. Der Patientenanteil mit grenzwertigen Werten (8 - 10 Skalenpunkte) war für Angst rückläufig (von 19,4 % auf 9,5 %), allerdings wurde ein Anstieg der auffälligen Werte (> 11 Skalenpunkte) registriert (von 6,5 % auf 14,3 %). Für die Subskala Depression wurde ein Anstieg beider Gruppen registriert (Tabelle 32). Nur noch 33 % der Patienten gaben in der Angstskala höhere Werte als in der Depressionsskala an (Angstwert > Depressionswert).

Tabelle 32: HADS - D Ergebnisse für t1 - t3

	t1 Angst	Depression	t2 Angst	Depression	t3 Angst	Depression
Patienten (n)	41	41	31	31	21	21
MW $^{+/-}$ SD	5,7 $^{+/-}$ 3,7	5,0 $^{+/-}$ 3,7	5,4 $^{+/-}$ 3,8	5,4 $^{+/-}$ 3,2	5,2 $^{+/-}$ 4,4	5,0 $^{+/-}$ 4,0
Median	6 (0 - 17)	5 (0 - 13)	5 (0 - 17,5)	5 (1 - 13)	3 (0 - 16)	4 (0 - 14)
8 - 10 Pkt. (n)	7 (17,1 %)	6 (14,6 %)	6 (19,4 %)	7 (22,5 %)	2 (9,5 %)	5 (23,8 %)
> 11 Pkt. (n)	3 (7,3 %)	2 (4,9 %)	2 (6,5 %)	1 (3,2 %)	3 (14,3 %)	2 (9,5 %)
Patienten mit Angst > Depr.	25 von 41 Patienten (61 %)		15 von 31 Patienten (48 %)		7 von 21 Patienten (33 %)	

8 - 10 grenzwertige Symptomatik, > 11 Punkte auffällig, Median (Minimum - Maximum), Depr. = Depression

Damit ergab sich allgemein, dass Angst besonders vor Transplantation eine Rolle spielte und Depression dagegen im Verlauf der stationären Posttransplantationsphase zunimmt. Einige Patienten entwickelten grenzwertig - auffällige Werte für Angst bzw. Depression.

Vergleich der HADS - D Werte für Patienten mit und ohne aGVHD

Sowohl zum Untersuchungszeitpunkt t2 (n = 5) als auch t3 (n = 4) wiesen Patienten mit aGVHD in beiden Skalen höhere Werte auf als Patienten ohne aGVHD. Signifikant waren diese Unterschiede nur zurzeit t3 (Angst (p = 0,02), Depression (p = 0,004) (Abbildung 16). Zurzeit t2 waren die Angstwerte und zurzeit t3 die Depressionswerte bei den aGVHD - Patienten im Vergleich zu Patienten ohne aGVHD höher. Patienten mit aGVHD zum Untersuchungszeitpunkt t3 wiesen grenzwertige (n = 2) bzw. auffällige Werte (n = 2) für Depression auf. Damit konnten aGVHD - Patienten als eine Risikogruppe für die Entwicklung von relevanter bzw. interventionsbedürftiger Angst - bzw. Depression identifiziert werden.

Tabelle 33: HADS - D Ergebnisse für Patienten mit und ohne aGVHD*

t2	ohne aGVHD Angst	Depression	mit aGVHD Angst	Depression
Patientenzahl (n)	26	26	5	5
MW $^{+/-}$ SD	5,0 $^{+/-}$ 4,0	5,1 $^{+/-}$ 3,1	7,2 $^{+/-}$ 1,9	6,8 $^{+/-}$ 3,0
Median (Min.- Max.)	4 (0 - 17,5)	5 (1 - 13)	7 (5 - 10)	7 (2 - 10)
n Patienten mit 8 - 10 Skalenpunkten	4 (15,4 %)	5 (19,2 %)	2 (40 %)	2 (40 %)
n Patienten mit > 11 Skalenpunkten	3 (11,5 %)	1 (3,8 %)	0	0
t3	ohne aGVHD Angst	Depression	mit aGVHD Angst	Depression
Patientenzahl (n)	17	17	4	4
MW $^{+/-}$ SD	4,4 $^{+/-}$ 4,3	3,6 $^{+/-}$ 2,8	9,0 $^{+/-}$ 2,2	10,8 $^{+/-}$ 3,2
Median (Min.- Max.)	3 (0 - 16)	3 (0 - 9)	8,5 (7 - 12)	10,5 (8 - 14)
n Patienten mit 8 - 10 Skalenpunkten	0	3 (17,6 %)	2 (50 %)	2 (50 %)
n Patienten mit > 11 Skalenpunkten	2 (11,8 %)	0	1 (25 %)	2 (50 %)

* Höhere Werte = ausgeprägtere Symptomatik, 8 - 10 Skalenpunkte = grenzwertige Symptomatik, > 11 Skalenpunkte = auffällige / relevante (u. U. interventionsbedürftige) Symptomatik

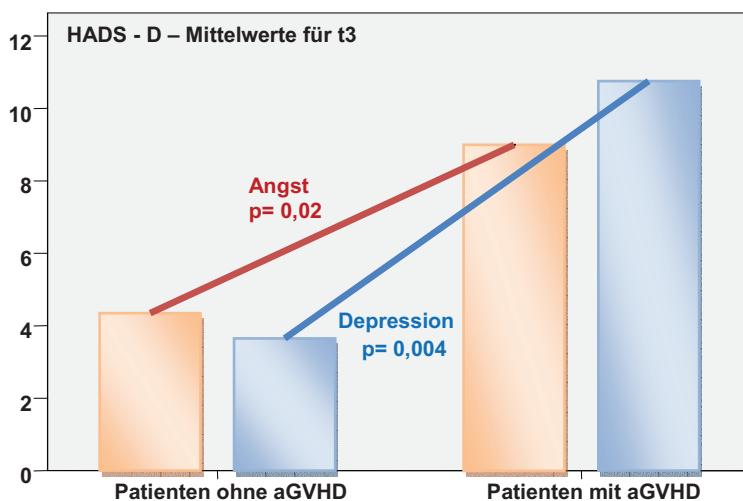


Abbildung 16: HADS - Werte für Patienten mit und ohne aGVHD zurzeit t3
Angst (= rot), Depression (= blau)

Zusammenfassung:

Angst war besonders vor der Transplantation von Bedeutung, während Depression besonders in der Frühphase nach Transplantation (t2) und insbesondere beim Auftreten einer aGVHD eine Rolle spielte. Patienten mit aGVHD konnten als Risikogruppe für die Entwicklung von interventionsbedürftiger Angst / Depression besonders zum Zeitpunkt t3 identifiziert werden.

5.2.4 Short form 36 Health Survey (SF 36)

Der SF 36 mit seinen 8 Dimensionen zur subjektiven Gesundheit dient der Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Skalenwertangabe erfolgt in Prozent des Maximalwertes, somit bedeuten höhere Werte der Items einen besseren Gesundheitszustand.

Lebensqualität zurzeit t1

41 Patienten beantworteten den SF 36. Zu diesem Zeitpunkt lagen folgende drei Teilbereiche im Mittel unter 50 % des Maximalwertes: die körperliche Rollenfunktion (RP), die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (HP) und die Änderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr (CH).

Lebensqualität zurzeit t2

31 Patienten beantworteten die SF 36. Alle erfragten Lebensqualitätsbereiche wurden im Mittel niedriger im Vergleich zum Ausgangsbefund bewertet. Mit Ausnahme der Sozialen Funktionsfähigkeit (SF) und Mentalen Gesundheit (MH) wurden in allen Teilbereichen Mittelwerte von unter 50 % des Maximalwertes erreicht. Die größten Verluste im Vergleich zu t1 ergaben sich für die körperliche Funktionsfähigkeit (PF) (von 70,1 % auf 42,7 %), die

emotionale Rollenfunktion (RE) (von 70,1 % auf 34,4 %) und für die körperlichen Schmerzen (P) (von 73,9 % auf 48,4 %) (Abbildung 17). Der Abfall der Werte von t1 zu t2 war mit Ausnahme des psychischen Wohlbefindens (MH) und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (HP) signifikant (Tabelle 34).

Lebensqualität zurzeit t3

Einundzwanzig Patienten bewerteten zurzeit t3 den SF 36. Die Werte der einzelnen Teilgebiete stiegen wieder an, zum Teil auch über die Initialwerte (Abbildung 17). Die körperliche Funktionsfähigkeit (PF), die eine deutliche Einschränkung zurzeit t2 aufwies, blieb im Mittel noch unter dem t1 Wert (t3 = 65 % und t1 = 70,1 %). Patienten bewerteten ca. 3 Monate nach Transplantation ihre Lebensqualität in allen Teilbereichen signifikant besser als zurzeit t2 (Ausnahme: soziale Funktionalität (SF) und der Energie / Vitalität (E / V)) und für einige Teilbereiche tendenziell besser als zurzeit t1 (Tabelle 34). Dies betraf die Gesundheitswahrnehmung (HP), Schmerzen (P), mentale Gesundheit (MH) und die emotionale Rollenfunktion (RE). Unter 50 % des Maximalwertes lagen weiterhin die körperliche Rollenfunktion (RP) und die Veränderung der Gesundheit (CH).

Tabelle 34: Signifikanzen der Unterschiede des SF 36 im Verlauf

	PF	RP	RE	SF	MH	E / V	P	HP	CH
t1 - t2	0,001	0,003	0,002	0,03	0,1	0,04	0,001	0,7	0,002
t2 - t3	0,03	0,007	0,04	0,8	0,02	0,07	0,003	0,04	0,02
t1 - t3	0,4	0,5	0,5	0,2	0,6	0,3	0,3	0,3	0,7

p < 0,05 = signifikanter Unterschied, p < 0,01 = sehr signifikanter Unterschied, p < 0,001 = hoch signifikanter Unterschied, dick = Unterschiede mit Signifikanz, PF = physical functioning, RP = role limitation due to physical problems, RE = role limitation due to emotional problems, SF = social functioning, E / V = energy / vitality, P = pain, HP = general health perception, CH = change in health

Lebensqualität bei Patienten mit und ohne aGVHD

Von den Patienten, welche den SF 36 beantworteten, entwickelten 5 zurzeit t2 und 4 zurzeit t3 eine aGVHD. Diese Patienten gaben deutlich niedrigere Skalenwerte als Patienten ohne aGVHD an (Ausnahme: körperliche Rollenfunktion zurzeit t2). Die größte Differenz zwischen Patienten mit und ohne aGVHD ergab sich zurzeit t2 für die emotionale Rollenfunktion (RE) und Schmerzen (P), die niedrigsten Werte wurden in der aGVHD - Gruppe für die Veränderung der Gesundheit (CH) und die emotionale Rollenfunktion (RE) nachgewiesen (Tabelle 35). Zurzeit t2 waren die Unterschiede beider Gruppen nicht signifikant. Zurzeit t3 dagegen waren die Gruppenunterschiede ausgeprägter und signifikant für die soziale Funktionalität (SF p = 0,02), die mentale Gesundheit (MH p = 0,004), die Energie und Vitalität (E / V p = 0,001), die Schmerzen (P p = 0,004) und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (HP p = 0,02) (Tabelle 35 dick hervorgehoben).

Tabelle 35: Ergebnisse des SF 36 für Patienten mit und ohne aGVHD

	t2 ohne aGVHD (n = 26)	t2 mit aGVHD (n = 5)	t3 ohne aGVHD (n = 17)	t3 mit aGVHD (n = 4)
PF	44,1 \pm 24,5 45 (0 - 90)	35,0 \pm 14,1 45 (15 - 45)	71,8 \pm 27,8 80 (15 - 100)	36,3 \pm 36,4 37,5 (0 - 70)
	9,6 \pm 22,4 0 (0 - 100)	25,0 \pm 43,3 0 (0 - 100)	44,1 \pm 42,9 50 (0 - 100)	6,3 \pm 12,5 0 (0 - 25)
RE	37,2 \pm 46,5 0 (0 - 100)	20,0 \pm 44,7 0 (0 - 100)	82,4 \pm 39,3 100 (0 - 100)	50,0 \pm 57,7 50 (0 - 100)
	55,1 \pm 25,8 66,7 (11,1 - 88,9)	46,7 \pm 25,3 44,4 (22,2 - 88,9)	66,7 \pm 19,6 66,7 (22,2 - 88,9)	41,7 \pm 5,6 44,4 (33,3 - 44,4)
MH	63,8 \pm 15,6 66 (20 - 88)	60,0 \pm 13,9 64 (40 - 72)	80,0 \pm 15,9 84 (36 - 96)	42,0 \pm 18,0 42 (20 - 64)
	44,4 \pm 21,0 40 (15 - 85)	34,0 \pm 5,5 30 (30 - 40)	61,2 \pm 13,2 60 (45 - 90)	26,3 \pm 7,5 25 (20 - 35)
P	51,3 \pm 25,9 50 (11,1 - 100)	33,3 \pm 15,7 44,4 (11,1 - 44,4)	87,6 \pm 17,5 100 (44,4 - 100)	50,0 \pm 11,1 44,4 (44,4 - 66,7)
	49,3 \pm 12,5 47 (30-77)	37,8 \pm 11,9 42 (20-50)	59,1 \pm 19,1 57 (15-87)	36,5 \pm 9,9 37 (25-47)
CH	26,9 \pm 24,4 25 (0 - 100)	15,0 \pm 22,4 0 (0 - 50)	47,1 \pm 27,8 50 (0 - 100)	18,8 \pm 12,5 25 (0 - 25)

Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (Minimum - Maximum), n = Patientenzahl,

PF = physical functioning, RP = role limitation due to physical problems,

RE = role limitation due to emotional problems, SF = social functioning, MH = mental Health,

E/V = energy/ vitality, P = pain, HP = general health perception, CH = change in health

Zusammenfassung:

Die SF 36 Subskalen sanken in der Frühphase nach Transplantation (t1 zu t2) signifikant ab (Ausnahme MH und HP) und stiegen im weiteren Verlauf (zurzeit t3) wieder signifikant an (Ausnahme SF und E / V). Damit schätzten Patienten zum Zeitpunkt t2 ihre Lebensqualität als signifikant schlechter gegenüber dem Initialzustand ein. Patienten mit aGVHD beurteilten ihre Lebensqualität niedriger als Patienten ohne aGVHD, besonders deutlich war dies zurzeit t3. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede beider Gruppen für die soziale Funktionalität (SF) ($p = 0,02$), die mentale Gesundheit (MH) ($p = 0,004$), die Energie und Vitalität (E/V) ($p = 0,001$), Schmerzen (P) ($0,004$) und die Gesundheitswahrnehmung (HP) ($p = 0,02$)).

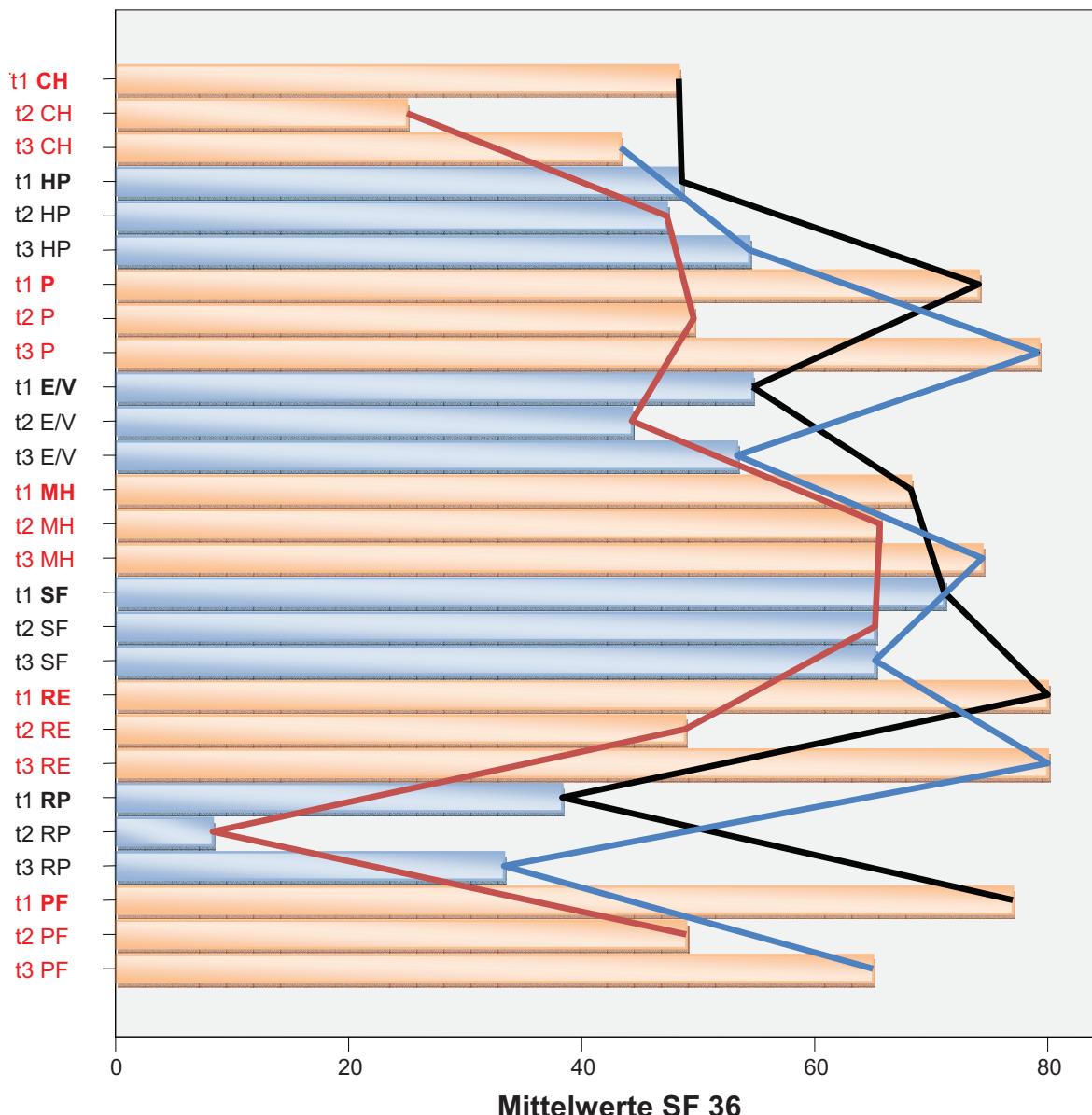


Abbildung 17: Ergebnisse der Teilbereiche des SF 36 für t1 - 3

PF = physical functioning, RP = role limitation due to physical problems, RE = role limitation due to emotional problems, SF = social functioning, E/V = energy/ vitality, P = pain, HP = general health perception, CH = change in health, **schwarze Linie** = t1, **rote Linie** = t2, **blaue Linie** = t3

5.2.5 FACT - BMT

Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant

Die Ergebnisse des FACT - BMT sind für alle drei Untersuchungszeitpunkte in der Tabelle 36 aufgelistet. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.

BMT spezifische Lebensqualität zurzeit t1

Die höchsten Werte wurden in den Subskalen „soziales Wohlbefinden“ (MW 3,7 (SD 0,4)) und „emotionales Wohlbefinden“ (MW 3,1 (SD 0,6)) und die niedrigsten Werte für die Skala „funktionales Wohlbefinden“ (MW 2,4 (SD 0,8)) angegeben.

Tabelle 36: FACT - BMT Ergebnisse für t1 - 3*

	t1 Patienten (n = 41)	t2 Patienten (n = 32)	t3 Patienten (n = 21)
PWBS	3,0 (0,7)	2,61 (0,5)	2,9 (0,8)
SWBS	3,7 (0,4)	3,2 (0,6)	3,2 (0,6)
EWBS	3,1 (0,6)	3,2 (0,6)	3,3 (0,6)
FWBS	2,4 (0,8)	2,1 (0,95)	2,3 (0,8)
FACT - G Total	3,0 (0,5)	2,8 (0,6)	3,0 (0,6)

*Angaben als Mittelwert (Standardabweichung); höhere Werte = bessere Lebensqualität, **dick** = signifikanter Unterschied im Vergleich zu t1, PWBS = Physical Well - being Score / "körperliches Wohlbefinden", SWBS = Social Well - being Score / "soziales Wohlbefinden", EWBS = Emotional Well - being Score / "emotionales Wohlbefinden", FWBS = Functional Well - being Score / funktionales Wohlbefinden, FACT - G Total = Functional Assessment Cancer Therapy- General / Gesamtscore

BMT spezifische Lebensqualität zurzeit t2

Die höchsten Werte wurden auch hier in den Subskalen „soziale Wohlbefinden“ und „emotionale Wohlbefinden“ und die niedrigsten für das „körperliche Wohlbefinden“ und das „funktionale Wohlbefinden“ angegeben. Die Subskala „emotionales Wohlbefinden“ zeigte im Mittel einen leichten Anstieg, während die übrigen Subskalen einen minimalen Abfall (im Vergleich zu t1) zeigten (Tabelle 36). Dieser Abfall war für das „soziale Wohlbefinden“ hoch signifikant ($p = 0,001$). Patienten mit aGVHD zu diesem Zeitpunkt ($n = 5$) zeigten interessanterweise in fast allen Subskalen (Ausnahme „funktionales Wohlbefinden“) höhere Werte als Patienten ohne aGVHD. Signifikant waren diese paradoxen Skalenanstiege für die Subskala „physisches Wohlbefinden“ ($p = 0,005$) und den „FACT G“ ($p = 0,03$) (Tabelle 37).

BMT spezifische Lebensqualität zurzeit t3

Die Werte für das „soziale Wohlbefinden“ und das „emotionale Wohlbefinden“ zeigten auch zu diesem Untersuchungszeitpunkt im Mittel die höchsten Werte. Mit Ausnahme der Subskala „soziales Wohlbefinden“ zeigten die übrigen Scores einen Wiederanstieg der Werte im Vergleich zu t2. Dieser war nicht signifikant (Tabelle 36). Vier Patienten entwickelten eine aGVHD. Patienten mit aGVHD wiesen in den Skalen „physisches Wohlbefinden“, „emotionales Wohlbefinden“ und „FACT G“ höhere Werte auf als Patienten ohne aGVHD. Signifikant war dies für das „emotionale Wohlbefinden“ ($p = 0,001$). In den Subskalen „soziales Wohlbefinden“ und „funktionales Wohlbefinden“ ($p = 0,006$) hingegen zeigten Patienten mit aGVHD niedrigere Skalenwerte (Tabelle 37).

Damit wurde die Lebensqualität von Patienten mit aGVHD sowohl zurzeit t2 als auch t3 „paradoxerweise“ zum Teil besser bewertet als von Patienten ohne aGVHD. Eine Frage der Subskala soziales Wohlbefinden erfasste die Zufriedenheit mit dem Sexualleben. Diese Frage wurde von 58,5 % zurzeit t1, 40,6 % zurzeit t2 und von 47,6 % zurzeit t3 nicht beantwortet.

Tabelle 37: FACT - BMT bei Patienten mit und ohne aGVHD

	t2 ohne aGVHD n = 27	mit aGVHD n = 5	t3 ohne aGVHD n = 17	mit aGVHD n = 4
PWBS	2,9 (1,2)	3,7 (0,3)	2,3 (1,2)	3,1 (1,0)
SWBS	3,7 (0,3)	3,7 (0,2)	3,2 (0,6)	3,0 (0,4)
EWBS	2,4 (0,9)	3,0 (0,5)	2,0 (1,2)	3,5 (0,5)
FWBS	2,1 (0,96)	2,0 (0,99)	2,5 (0,7)	1,4 (0,6)
FACT - G	2,7 (0,4)	3,1 (0,21)	2,6 (0,4)	2,8 (0,3)

*Angaben erfolgten als Mittelwert (Standardabweichung); höhere Werte bedeuteten eine bessere Lebensqualität, **dick** = signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, PWBS = Physical Well - being Score / "körperliches Wohlbefinden", SWBS = Social Well - being Score / "soziales Wohlbefinden", EWBS = Emotional Well - being Score / "emotionales Wohlbefinden", FWBS = Functional Well - being Score / funktionales Wohlbefinden, FACT - G Total = Functional Assessment Cancer Therapy - General / Gesamtscore

5.2.6 Human Activity Profile (HAP)

t1: 35 Patienten beurteilten ihre körperliche Aktivität. Der maximale Aktivitätsscore (MAS) lag im Median bei 82 Punkten und der angepasste Aktivitätsscore (AAS) bei 69 Punkten.

t2: 27 Patienten beantworteten den HAP. Der MAS lag im Median bei 79 und der AAS bei 48 Punkten, damit waren beide Aktivitätswerte signifikant gesunken ($p = 0,001$ für bd. Scores).

t3: 23 Patienten beantworteten den HAP. Im Vergleich zu t2 stiegen beide Scores tendenziell (MAS $p = 0,2$; AAS $p = 0,1$) an. Im Vergleich zu t1 lagen bd. Aktivitätswerte noch signifikant unter den initialen Werten (MAS $p = 0,03$; AAS $p = 0,004$).

Tabelle 38: HAP Ergebnisse für t1 - t3

	t1 MAS*	t2 MAS	t3 MAS
Patienten (n)	35	27	23
Mittelwert (SD)	80,8 (9,6)	69,4 (19,2)	76,6 (14,6)
Median	82	79	71
Min - Max	56 - 92	23 - 91	33 - 94
Unterschiede	t1 zu t2 (Scoreabfall)		t2 zu t3 (Scoreanstieg)
Signifikanz (p)	0,001	0,2	0,1
			t1 zu t3 (Scoreabfall)
	0,001	0,03	0,004

AAS** = adjusted activity score, MAS* = maximum activity score; SD = Standardabweichung

Aktivitätsscores für Patienten mit und ohne aGVHD

Patienten mit aGVHD (n = 5) lagen zum Zeitpunkt t2 mit dem AAS leicht unterhalb ($p = 0,7$) und mit dem MAS leicht oberhalb ($p = 0,9$) der Nicht - aGVHD - Gruppe. Deutliche Unterschiede beider Gruppen fanden sich zurzeit t3. Die GVHD - Gruppe lag hier mit ihren Scores signifikant unter der Gruppe ohne aGVHD (MAS $p = 0,013$; AAS $p = 0,02$) (Tabelle 39 und Abbildung 18).

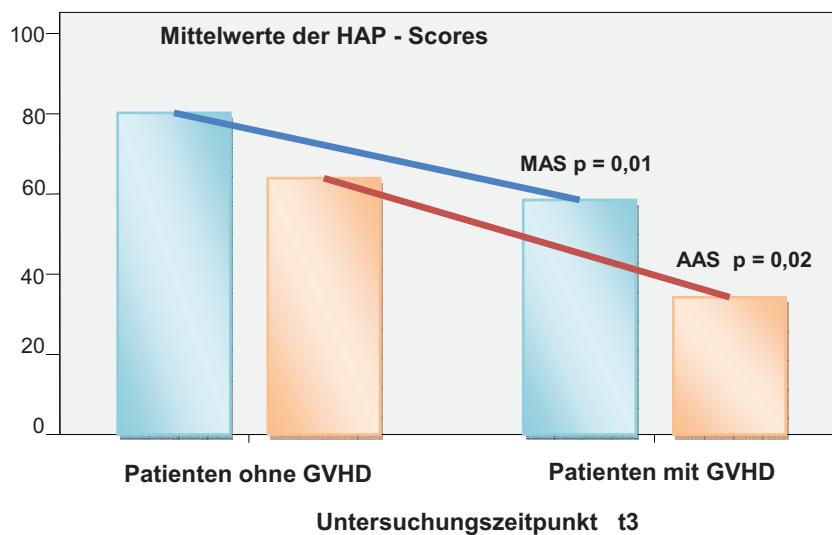


Abbildung 18: HAP - Scores t3 bei Patienten mit und ohne aGVHD
(blau = maximum activity score, rot = adjusted activity score)

Tabelle 39: HAP Ergebnisse für Patienten mit und ohne aGVHD

	t2 ohne aGVHD		mit aGVHD		t3 ohne aGVHD		mit aGVHD	
	MAS	AAS	MAS	AAS	MAS	AAS	MAS	AAS
Patientenzahl (n)	22	22	5	5	19	19	4	4
Mittelwert	68,8	50,2	72	46,4	80,2	63,9	58,5	34,3
SD	20,8	20,8	11,6	23	11	20,2	17,3	15,4
Median	80	51	73	45	82	66	65	36,5
Minimum	3	2	56	23	64	31	33	14
Maximum	88	81	86	84	94	94	71	50

MAS = maximum activity score, AAS = adjusted activity score, aGVHD = acute graft – versus – host - disease

Zusammenfassung:

Beide HAP - Scores sanken in der Frühphase nach Transplantation (t2) sehr signifikant ab ($p = 0,001$) und stiegen anschließend (t3) wieder tendenziell an, blieben aber weiterhin signifikant unter den Initialwerten. Die Leistungsfähigkeit von Patienten mit aGVHD war zum Zeitpunkt t3 gemessen an beiden Scores signifikant niedriger als bei Patienten ohne GVHD.

6. Korrelationsanalyse

Ziel der Korrelationsanalyse war, die vom NIH empfohlenen Messinstrumente mit bereits evaluierten Messinstrumenten - ähnlichen Messinhalten - zu vergleichen, sowie klinisch relevante Zusammenhänge zu erfassen. Die statistische Interpretation der Korrelationswerte ist im Kapitel 4.7 dargestellt. Soweit nicht anders gekennzeichnet und bei bds. gleichen Ergebnissen wurden die Korrelationswerte der Kraftmessungen nur für die rechte Extremität angegeben.

6.1 Korrelationsanalyse für den Grip - Test

Zur Prüfung, ob der Grip - Test - als vom NIH empfohlenes Messinstrument - den allgemeinen Muskelstatus widerspiegelt, wurde eine Korrelationsanalyse mit den Muskelkraftwerten der Citec - Messung durchgeführt. Die in Tabelle 40 aufgeführten Muskelgruppen ließen bezüglich ihrer Kraftwerte eine mittlere bis hohe Korrelation bei hoher bis sehr hoher Signifikanz für t1 - 3 mit dem Grip - Test erkennen. Die Muskelgruppen der oberen Extremität zeigten eine etwas stärkere Korrelation mit dem Grip - Test. Auch Grip - Test und Ergometrieleistung zeigten eine signifikante Korrelation für alle drei Untersuchungszeitpunkte. Damit wurde die Bedeutung der Muskelkraft für die Ergometrieleistung (Tabelle 25, Abbruchgründe) bestätigt. Grip - Test und 2 MWT korrelierten ebenfalls, dabei nahm die Korrelationsstärke von t1 bis t3 zu, was auf einen zunehmenden Einfluss der Muskelkraft / - verlust auf die Gehstreckenlänge im Transplantationsverlauf hinwies.

Tabelle 40: Korrelationsanalyse des Grip - Test mit den Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit

Korrelation des Grip - Tests mit...	t1	t2	t3
Schulterabduktoren	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,8; p = 0,001
OA - Flexoren	r = 0,7; p = 0,001	r = 0,8; p = 0,001	r = 0,7; p = 0,001
OA - Extensoren	r = 0,7; p = 0,001	r = 0,8; p = 0,001	r = 0,7; p = 0,001
Handextensoren	r = 0,7; p = 0,001	r = 0,7; p = 0,001	r = 0,8; p = 0,001
3 Punkt Griff	r = 0,8; p = 0,001	r = 0,7; p = 0,001	r = 0,8; p = 0,001
Hüftflexoren	r = 0,7; p = 0,001	r = 0,5; p = 0,003	r = 0,6; p = 0,001
Hüftabduktoren	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,6; p = 0,001
Knieextensoren	r = 0,6; p = 0,01	r = 0,5; p = 0,002	r = 0,6; p = 0,002
Knieflexoren	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,6; p = 0,002
Fußextensoren	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,5; p = 0,001	r = 0,4; p = 0,05
Ergometrie - Leistung	r = 0,54, p = 0,009	r = 0,5, p = 0,005	r = 0,7, p = 0,001
2 MWT	r = 0,1, p = 0,5	r = 0,5, p = 0,01	r = 0,6, p = 0,006

OA = Oberarm, r = Korrelationskoeffizient, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, die Angaben beziehen sich jeweils auf die rechte Seite

Dagegen waren zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Korrelationen zwischen Grip - Test (und Citec - Messung) mit Fatigue eruierbar. Korrelationen der isometrischen Muskelkraft mit der Hr - QoL (SF 36) waren besonders zurzeit t2 für die physische Funktionalität (PF) nachweisbar. Zum Zeitpunkt t3 bestand zusätzlich eine Korrelation mit der Subskala Energie / Vitalität (E / V) des SF 36. Die Korrelation zwischen der PF und der isometrischen Muskelkraft zeigte sich zum Zeitpunkt t1 präferierend für proximale Muskelgruppen der oberen Extremität (Tabelle 41). Zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten zeigte sich eine negative Korrelation auf hohem Signifikanzniveau zwischen den Fatiguesubskalen (BFI, MFIS) und denen des SF 36 (Tabelle 41, aufgrund der Datenmenge nur selektive Aufführung). Des Weiteren korrelierten auch die HADS und die Fatiguemessungen sehr signifikant miteinander: (t1: MFIS - Angst $r = 0,6$, $p = 0,001$; MFIS - Depression $r = 0,6$, $p = 0,001$; BFI - Angst $r = 0,4$, $p = 0,005$; BFI - Depression $r = 0,5$, $p = 0,001$; t2: MFIS - Angst $r = 0,6$, $p = 0,004$; MFIS - Depression $r = 0,6$, $p = 0,001$; BFI - Angst $r = 0,7$, $p = 0,001$; BFI - Depression $r = 0,7$, $p = 0,001$; t3: MFIS - Angst $r = 0,7$, $p = 0,001$; MFIS - Depression $r = 0,9$, $p = 0,001$; BFI - Angst $r = 0,6$, $p = 0,004$; BFI - Depression $r = 0,7$, $p = 0,001$).

Tabelle 41: Korrelationsanalyse des SF 36 (Hr - QoL)

	t1	t2	t3
KORRELATION DER SF 36 - SUBSKALEN MIT DER ...			
... MUSKELKRAFT			
Schulterabduktoren	PF $r = 0,3$; $p = 0,04$ Pain k. K. E / V k. K.	PF $r = 0,5$; $p = 0,004$ Pain $r = 0,5$; $p = 0,005$ E / V k. K.	PF $r = 0,5$; $p = 0,02$ Pain k. K. E / V $r = 0,5$; $p = 0,04$
OA - Extensoren	PF $r = 0,3$; $p = 0,04$	PF $r = 0,5$; $p = 0,002$	PF $r = 0,5$; $p = 0,04$
OA - Flexoren	PF $r = 0,3$; $p = 0,03$ E / V k. K.	PF $r = 0,5$; $p = 0,002$ E / V k. K.	PF $r = 0,6$; $p = 0,007$ E / V $r = 0,5$; $p = 0,01$
3 Punkt Griff	PF $r = 0,3$; $p = 0,03$ E / V k. K.	PF $r = 0,6$; $p = 0,001$ E / V k. K.	PF k. K. E / V $r = 0,5$; $p = 0,03$
Hüftflexoren	PF $r = 0,3$; $p = 0,04$	PF $r = 0,5$; $p = 0,006$	PF $r = 0,6$; $p = 0,006$
Hüftabduktoren	PF k. K.	PF $r = 0,5$; $p = 0,007$	PF $r = 0,4$; $p = 0,04$
Knieextensoren	PF k. K.	PF $r = 0,6$; $p = 0,001$	PF k. K.
Knieflexoren	PF k. K. Pain k. K.	PF $r = 0,6$; $p = 0,002$ Pain $r = 0,4$; $p = 0,04$	PF $r = 0,6$; $p = 0,005$ Pain k. K.
Grip - Test	PF k. K.	PF $r = 0,5$; $p = 0,02$	PF k. K.
... FATIGUE			
MFIS gesamt	MH $r = -0,8$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,7$; $p = 0,001$ P $r = -0,4$; $p = 0,03$	MH $r = -0,4$; $p = 0,08$ E / V $r = -0,8$; $p = 0,001$ P $r = -0,6$; $p = 0,001$	MH $r = -0,9$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,8$; $p = 0,001$ P $r = -0,8$; $p = 0,001$
BFI Summe	MH $r = -0,7$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,7$; $p = 0,001$ P $r = -0,4$; $p = 0,008$	MH $r = -0,6$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,8$; $p = 0,001$ P $r = -0,5$; $p = 0,002$	MH $r = -0,8$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,7$; $p = 0,001$ P $r = -0,8$; $p = 0,001$
... HADS - D			
Angst	MH $r = -0,8$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,3$; $p = 0,07$	MH $r = -0,8$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,5$; $p = 0,06$	MH $r = -0,8$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,6$; $p = 0,008$
Depression	MH $r = -0,5$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,4$; $p = 0,001$	MH $r = -0,7$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,6$; $p = 0,001$	MH $r = -0,8$; $p = 0,001$ E / V $r = -0,8$; $p = 0,001$

PF = physical functioning, GH = general health, E / V = energy / vitality, SF = social functioning,
OA = Oberarm, k. K. = keine Korrelation

6.2 Korrelationsanalyse für den 2 MWT

Für alle drei Untersuchungszeitpunkte konnten Korrelationen auf hohem Signifikanzniveau zwischen 2 MWT und Fahrradergometrie nachgewiesen werden (Tabelle 42). Selbiges galt für die körperlichen Aktivität (t1 und t3 anamnestisch erhoben; t2 dokumentiert). Wie bereits aufgeführt, zeigte der 2 MWT eine zunehmende ($t1 < t2 < t3$) Korrelation mit den Kraftwerten des Grip - Test (Tabelle 40) und der isometrischen Muskelkraftmessung (Citec - Messung) (Tabelle 42). Negative Korrelationen von Gehstreckenlänge (2 MWT) und Fatiguesymptomatik (BFI; Beeinträchtigungsscore und Summenscore) wurden nur zurzeit t2 nachgewiesen (Tabelle 42). Der 2 MWT und der SF 36 zeigten zurzeit t2 und t3 eine Korrelation in den Subskalen „physical functioning“ (PF) und „energy / vitality“ (E / V) und zurzeit t2 zusätzlich für die Subskala „pain“ (P) (Tabelle 42).

Tabelle 42: Korrelationsanalyse des 2 MWT

	t1	t2	t3	<u>KORRELATION DES 2 MWT MIT DER ...</u>
... <u>ERGOMETRIE</u>	$r = 0,5; p = 0,008$	$r = 0,8; p = 0,001$	$r = 0,7; p = 0,001$	
... <u>KÖRPERLICHEN AKTIVITÄT</u>	...in der Freizeit $r = 0,4; p = 0,02$	dokumentierte Aktivität $r = 0,6; p = 0,001$	anamn. erfasste Aktiv. $r = 0,6; p = 0,005$	
... <u>MUSKELKRAFT</u>				
Schulterabduktoren	k. K.	$r = 0,6; p = 0,002$	$r = 0,8; p = 0,001$	
OA - Flexoren	$r = 0,4; p = 0,03$ (links)	$r = 0,7; p = 0,001$	$r = 0,6; p = 0,009$	
OA - Extensoren	$r = 0,5; p = 0,004$ (links)	$r = 0,6; p = 0,001$	$r = 0,6; p = 0,004$	
Handextensoren	k. K.	$r = 0,5; p = 0,003$	$r = 0,4; p = 0,05$	
3 Punkt Griff	k. K.	$r = 0,6; p = 0,002$	$r = 0,5; p = 0,01$	
Hüftflexoren	k. K.	$r = 0,7; p = 0,001$	$r = 0,7; p = 0,001$	
Hüftabduktoren	$r = 0,4; p = 0,03$	$r = 0,6; p = 0,001$	$r = 0,7; p = 0,001$	
Knieextensoren	k. K.	$r = 0,6; p = 0,001$	$r = 0,4; p = 0,04$	
Knieflexoren	k. K.	$r = 0,6; p = 0,001$	$r = 0,6; p = 0,002$	
Fußextensoren	$r = 0,4; p = 0,03$	k. K.	$r = 0,6; p = 0,02$	
... <u>FATIGUE</u>				
BFI Beeintr.score	k. K.	$r = -0,4; p = 0,03$	k. K.	
BFI Summenscore	k. K.	$r = -0,4; p = 0,05$	k. K.	
... <u>LEBENSQUALITÄT</u>				
SF 36 PF	k. K.	$r = 0,7; p = 0,001$	$r = 0,5; p = 0,03$	
SF 36 E / V	k. K.	$r = 0,5; p = 0,008$	$r = 0,5; p = 0,03$	
SF 36 Pain	k. K.	$r = 0,5; p = 0,008$	k. K.	

k.K. = keine Korrelation, 2 MWT = Zwei - Minuten - Gehtest, OA = Oberarm, BFI = Brief Fatigue Inventory, SF 36 = Short Form 36, PF = physical functioning, E / V = enery / vitality

Die **Fahrradergometrie** als bereits etabliertes Messinstrument der konditionellen Leistungsfähigkeit zeigte ähnliche Zusammenhänge wie der 2 MWT. So korrelierte diese mit der körperlichen Aktivität zu den Zeitpunkten t2 ($r = 0,5, p = 0,01$) und t3 ($r = 0,6, p = 0,001$), mit der physische Skala der MFIS ($r = -0,5; p = 0,02$) zurzeit t3 und mit dem SF 36 zurzeit t2 (physische Funktionalität (PF) $r = 0,6, p = 0,001$; Schmerzen (P) $r = 0,6, p = 0,001$) und t3 (Energie / Vitalität (E / V) $r = 0,6, p = 0,008$; allgemeine Gesundheit (GH) $r = 0,5, p = 0,05$).

Zusammenfassung

Sowohl die beiden Messinstrumente für die isometrische Muskelkraft (Citec - Dynamometer und Grip -Test) und als auch für die Kondition (2 MWT und Fahrradergometrie) korrelierten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten auf hohem Signifikanzniveau miteinander. Konditions - und Kraftmessung zeigten zurzeit t2 einen Einfluss auf die Selbsteinschätzung der physischen Funktionalität (Subskala des SF 36). Fatigue und konditionelle Leistungsfähigkeit beeinflussten sich ebenfalls besonders zum Zeitpunkt t2, wohingegen die Kraft weniger durch Fatigue beeinträchtigt war.

6.3 Korrelationsanalyse zum Human Activity Profile (HAP)

In der Korrelationsanalyse des HAP wurde primär nach Korrelationen mit den Messinstrumenten für Muskelkraft und Kondition gesucht (Tabelle 43). Auffällig war bei dieser Analyse, dass zurzeit t3 kein HAP-Score mit den Citec - Messungen, dem Grip - Test und dem 2 MWT Ergebnissen korrelierte, während die Ergometrieleistung und die körperliche Aktivität zumindest mit dem MAS des HAP korrelierten. Zum Untersuchungszeitpunkt t2 zeigten sich dagegen für alle Leistungsparameter gute Korrelationen mit dem MAS des HAP. Zurzeit t1 korrelierten der 2 MWT und die Muskelgruppen z. T. (Schulterabduktoren, OA - extensoren, Hüftabduktoren, Fußextensoren) mit dem MAS und z. T. (Schulterabduktoren, OA - flexoren, Hüftabduktoren, Fußextensoren) mit dem AAS. Die Ergometrieleistung und die anamnestisch erfragte körperliche Aktivität korrelierten mit keinen der beiden Scores.

Zur Prüfung, welche möglichen Einflüsse auf die Beurteilung der körperlichen Aktivität bestehen, wurden die Korrelationen zwischen HAP und den Fragebögen zur Fatigue, Lebensqualität und Depression berechnet. Die Resultate wurden in Tabelle 43 dargestellt. Zum Untersuchungszeitpunkt t1 fielen negative Korrelationen zwischen AAS und allen Scores des BFI, der physischen und psychosozialen Skala der MFIS und der Depressionsskala der HADS auf. Selbige Skalen korrelierten auch zurzeit t2 und t3 mit dem HAP, allerdings hier mit dem MAS. Ein negativer Einfluss von Fatigue und Depression auf die Selbstbeurteilung der körperlichen Aktivität konnte damit zu allen drei Untersuchungszeitpunkten bestätigt werden. Positive Korrelationen wurden zwischen MAS und verschiedenen Subskalen des SF 36 festgestellt. Deutlich wurde, dass die Subskala physische Funktionalität zu allen drei Zeitpunkten mit dem MAS auf hohem Signifikanzniveau korrelierte. Während die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die mentale Gesundheit zurzeit t1 keine Korrelation mit dem HAP zeigten, war dies zurzeit t2 und t3 der Fall. Aufgrund der widersprüchlichen Korrelationen wurde die Korrelation zwischen MAS und AAS für alle 3 Untersuchungszeitpunkte bestimmt. Dabei fiel auf, dass nur zurzeit t1 beide Scores miteinander korrelierten ($t1: r = 0,7, p = 0,001$; $t2 r = 0,08, p = 0,7$, $t3 r = -0,7, p = 0,001$).

Tabelle 43: Korrelationsanalyse des HAP

	<u>HAP -Score</u>	t1	t2	t3
Grip - Test	MAS	k. K.	r = 0,5; p = 0,009	k. K.
<u>Citec - Messung</u>	MAS	r = 0,3; p = 0,01	r = 0,7; p = 0,001	k. K.
Schulterabduktoren	AAS	r = 0,4; p = 0,03	k. K.	k. K.
<u>OA - Extensoren</u>	MAS	r = 0,4; p = 0,04	r = 0,7; p = 0,001	k. K.
	AAS	r = 0,4; p = 0,02	k. K.	k. K.
<u>OA - Flexoren</u>	MAS	k. K.	r = 0,7; p = 0,001	k. K.
	AAS	r = 0,4; p = 0,02	k. K.	k. K.
<u>Handextensoren</u>	MAS	k. K.	r = 0,7; p = 0,001	k. K.
3 Punkt Griff	MAS	k. K.	r = 0,7; p = 0,001	k. K.
	AAS	r = 0,5; p = 0,001	k. K.	k. K.
<u>Hüftflexoren</u>	MAS	k. K.	r = 0,6; p = 0,001	k. K.
<u>Hüftabduktoren</u>	MAS	r = 0,5; p = 0,001	r = 0,6; p = 0,001	k. K.
	AAS	r = 0,4; p = 0,01	k. K.	k. K.
<u>Knieextensoren</u>	MAS	k. K.	r = 0,8; p = 0,001	k. K.
<u>Knieflexoren</u>	MAS	k. K.	r = 0,5; p = 0,01	k. K.
<u>Fußextensoren</u>	MAS	r = 0,3; p = 0,05	r = 0,6; p = 0,001	k. K.
<u>2 MWT</u>	MAS	r = 0,4; p = 0,04	r = 0,7; p = 0,001	k. K.
	AAS	r = 0,4; p = 0,05	k. K.	k. K.
<u>Ergometrie</u>	MAS	k. K.	r = 0,6; p = 0,003	r = 0,5; p = 0,03
<u>körperliche Aktivität</u>	MAS	k. K.	r = 0,45; p = 0,04	r = 0,6; p = 0,002
<u>BFI</u>				
Intensitätsscore	MAS	k. K.	r = -0,5; p = 0,004	r = -0,5; p = 0,008
	AAS	r = -0,4; p = 0,008	k. K.	k. K.
Beeinträchtigungsscore	MAS	k. K.	r = -0,7; p = 0,001	r = -0,7; p = 0,001
	AAS	r = -0,4; p = 0,04	k. K.	k. K.
Gesamtscore	MAS	k. K.	r = -0,7; p = 0,001	r = -0,7; p = 0,001
	AAS	r = -0,4; p = 0,01	r = 0,4; p = 0,05	r = 0,5; p = 0,01
<u>MFIS</u>				
Physische Skala	MAS	k. K.	k. K.	r = -0,6; p = 0,004
	AAS	r = -0,6; p = 0,001	k. K.	k. K.
Kognitive Skala	MAS	k. K.	r = -0,5; p = 0,01	r = -0,6; p = 0,01
	AAS	k. K.	k. K.	k. K.
Psychosoziale Skala	MAS	r = -0,4; p = 0,03	k. K.	r = -0,6; p = 0,009
	AAS	r = -0,7; p = 0,001	k. K.	k. K.
Gesamtskala	MAS	k. K.	r = -0,5; p = 0,03	r = -0,7; p = 0,001
<u>HADS</u>				
Depression	MAS	k. K.	r = -0,5; p = 0,03	r = -0,6; p = 0,005
	AAS	r = -0,6; p = 0,001	r = 0,4; p = 0,04	r = 0,5; p = 0,01
<u>SF 36</u>				
PF	MAS	r = 0,5; p = 0,005	r = 0,7; p = 0,001	r = 0,7; p = 0,001
	AAS	r = 0,5; p = 0,001	k. K.	r = -0,8; p = 0,001
RP	MAS	r = 0,3; p = 0,05	k. K.	r = 0,6; p = 0,007
	AAS	r = 0,6; p = 0,001	k. K.	r = -0,6; p = 0,005
P	MAS	r = 0,4; p = 0,04	k. K.	r = 0,5; p = 0,02
	AAS	k. K.	r = -0,5; p = 0,02	r = -0,6; p = 0,003
E / V	MAS	k. K.	r = 0,6; p = 0,001	r = 0,6; p = 0,007
	AAS	r = 0,4; p = 0,007	k. K.	r = -0,6; p = 0,008
CH	MAS	r = 0,4; p = 0,02	k. K.	k. K.
	AAS	r = 0,4; p = 0,02	k. K.	k. K.
HP	MAS	k. K.	r = 0,5; p = 0,03	r = 0,5; p = 0,05
	AAS	r = 0,5; p = 0,004	k. K.	r = -0,7; p = 0,002
MH	MAS	k. K.	r = 0,5 p = 0,02	r = 0,5; p = 0,03
	AAS	k. K.	k. K.	r = -0,5; p = 0,05

k.K. = keine Korrelation, MAS = maximum activity score, AAS = adjusted activity score, 2 MWT = Zwei – Minuten - Gehtest, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau, PF = physical functioning, RP = role limitation due to physical problems, P = pain, E / V = energy / vitality, CH = change in health, HP = health perception, MH = mental health

7. Diskussion

7.1 Ziel und Durchführbarkeit

Ziel dieser Studie war es, Patienten mit Indikation zur alloHSCT innerhalb der Intermediärphase bezüglich ihres physischen und psychischen Status zu untersuchen, allgemeine Schlussfolgerungen zu ziehen und damit Ansatzpunkte für supportive Maßnahmen in der frühen Posttransplantationsphase aufzuzeigen. Des Weiteren sollte der Einfluss der aGVHD auf die physische Leistungsfähigkeit nach Transplantation untersucht werden. Darüber hinaus sollten die vom NIH empfohlene Messinstrumente (Grip - Test, 2 MWT, FACT - BMT und HAP) evaluiert werden. Dazu wurden bereits etablierte Messinstrumente vergleichsweise herangezogen sowie eine Analyse zu klinisch relevanten Wechselbeziehungen der untersuchten Aspekte durchgeführt. Es konnte festgestellt werden, dass sowohl die Leistungstests als auch die Förderung von körperlicher Betätigung bei Patienten, die sich z. T. noch unter Isolationsbedingungen befinden, vertretbar und vonseiten der Patienten gut tolerierbar und durchführbar ist. Der Fakt, dass Tumorpatienten sich körperlich betätigen sollen, hat sich bisher noch nicht generell durchgesetzt. Dies liegt u. a. an der noch defizitären Studienlage mit konsekutivem Festhalten an traditionellen Einstellungen wie Angst vor Überanstrengung. So galt in der Vergangenheit, dass sich Patienten mit neoplastischen Erkrankungen erholen müssen, körperliche Anstrengungen vermeiden sollten bzw. körperliche Belastung nicht verkraften oder dadurch geschädigt werden könnten [214]. Studien, die sich mit der körperlichen Leistungsfähigkeit dieser Patientengruppe befassen, sind meist Interventionsstudien [90], die sich überwiegend auf die poststationäre Phase beziehen und nur Teilespekte der in dieser Studie untersuchten Schwerpunkte umfassen. Studien, welche die Lebensqualität und psychischen Auswirkungen nach alloHSCT untersuchen, beziehen sich häufig auf Zeiträume zwischen 1/2 - max. 18 Jahre nach alloHSCT [128]. Wie von Hochuli et al. im Zusammenhang mit dem Rehabilitationsprozess von Patienten nach HSCT beschrieben, erforderte die Durchführung dieser Studie durch die sehr individuellen und rasch wechselnden Krankheitsverläufe ein großes Maß an Flexibilität [70]. Für künftige Studien empfiehlt sich eine längere Studiendauer, um eine größere Patientenzahl zu erfassen. Bezuglich des psychischen Status dieses Patienten ist bekannt, dass Patienten vor, während und nach einer alloHSCT enormen psychischen und psychosozialen Stress erfahren (s. 2.2). Dieser Stress persistiert auch wenn die alloHSCT erfolgreich war und beeinflusst u. U. den Langzeiterfolg der Therapie negativ [90]. Neben der Erfassung der frühen Transplantationsphase und der Anwendung eines breiten Messspektrums ermöglichte diese Studie die Untersuchung eines homogenen Patientenklientel (ausschließlich alloHSCT - Patienten) mit einem systematischen (an den Transplantationsphasen orientierten) prospektiven Studiendesign.

7.2 Körperliche Leistungsfähigkeit

In der Trainingslehre wird die Leistungsfähigkeit allgemein als das Vorhandensein der nötigen Voraussetzungen, um eine Leistung langfristig stabil zu erbringen, definiert. Die menschliche Leistungsfähigkeit wird dabei durch viele Faktoren bestimmt. Hierzu zählen Muskelkraft, Ausdauer, Trainingszustand von Herz-Kreislauf-Atmung aber auch die Psyche, die aktuelle Lebenssituation sowie Stress, Angst, Krankheiten und Medikamente [215]. Diese Definition zeigt neben der multifaktoriellen Beeinflussbarkeit auch den individuellen Charakter der physischen Leistungsfähigkeit. Die machte zusätzlich die breite Messpalette in der vorliegenden Studie erforderlich. Die Kondition als Komponente des Leistungszustandes basiert primär auf dem Zusammenspiel Sauerstoff und energiebereitstellende Prozesse des Organismus und der Muskulatur und zeigt sich u. a. als Kraft -, Schnelligkeit - und Ausdauerfähigkeit. Als Kraft wird die Muskelleistung bei größeren äußereren Widerständen bezeichnet [215]. Da die Skelettmuskelfunktion bei Patienten nach alloHSCT bisher nicht systematisch untersucht und das Ausmaß der Muskelschädigung im Transplantationsprozess nicht gut definiert [216] ist, wurden in dieser Studie zwei Aspekte der körperlichen Leistungsfähigkeit untersucht, die Kondition (Fahrradergometrie und 2 MWT) und die isometrische Muskelkraft (Citec - Dynamometer und Jamar - Dynamometer).

7.2.1 Citec - Dynamometer - Messung

Zur Erfassung der isometrischen Muskelkraft existieren verschiedenste Methoden [152]. Die geläufigste Messmethode ist die Medical research council scale (MRC). Diese bedient sich einer 5er Ordinalskala (von 0 = keine Kontraktion bis 5 = normale Kontraktion). Studien zeigten eine zu geringe Sensitivität der Messung besonders bei sehr schwachen (kein Überwinden der Schwerkraft möglich) und schwachen Muskeln (Schwerkraftüberwindung gerade möglich), des Weiteren erbrachte ein Vergleich der MRC mit dem Citec - Dynamometer, dass die Stufe 4 der MRC in der Muskelkraft zwischen 10-250 Newton variieren kann [153, 154, 156]. Mit dem Ziel mehr Objektivität und Sensitivität, d. h. bereits geringe Kraftunterschiede festzustellen, wurde in dieser Studie das Citec - Dynamometer verwendet. Zum Zeitpunkt t1 lagen die Männer im Median mit der Hüftmuskulatur und die Frauen zusätzlich mit den Knieextensoren, Fußflexoren, Oberarmflexoren und Halsextensoren unterhalb des Referenzbereiches. Dieses Phänomen wird in den Studien von Kovalski et al. und White et al. bestätigt, hier wurde u. a. mit Hilfe des Grip - Tests festgestellt, dass der Muskelkraftverlust, der bei Patienten nach alloHSCT Patienten zu beobachten ist, seinen Ursprung bereits in der prätransplantären Phase hat [216, 217]. In der vorliegenden Studie wurde bei nur 5 Patienten die t1 Untersuchung während der Konditionierung vorgenommen, die übrigen Patienten wurden vor Beginn der Konditionierungsphase untersucht. Damit liegt die Vermutung nahe, dass eine Muskelschädigung bereits vor Therapiebeginn präsent ist, z. B. durch vorherige andere

Therapien bei akuten Leukämien und Lymphomen. Diese prätransplantäre Leistungsminderung kann u. a. aus der Beeinträchtigung der Energiebereitstellung des Muskels, durch die Tumorerkrankung selbst oder durch die Vortherapien resultieren. So zerstört Chemotherapie einerseits die Muskulatur direkt [216] interferiert aber auch mit der Hämatopoese und induziert dadurch eine Anämie. Es resultiert eine Minderversorgung der Muskulatur mit Sauerstoff und eine Abnahme der ATP - Synthese, mit konsekutivem Muskelkraftverlust und Leistungsminderung [71]. Die Ursache für den Fakt, dass bei Frauen zurzeit t1 mehr Muskelgruppen außerhalb des Referenzbereiches lagen, ist unklar. Zum einen könnten statistische Ursachen (Frauen waren durchschnittlich älter und anzahlmäßig weniger (13 Frauen und 28 Männer) (Abb. 3) oder biologische Ursachen (Frauen haben einen geschlechtsspezifischen Muskel- und Bindegewebaufbau, der u. U. anfälliger für die Auswirkungen (s. u.) der Vortherapien ist), eine Erklärung bieten. Zurzeit t2 fand ein genereller signifikanter Muskelkraftverlust statt ($p = 0,03$), der im Median bei ca. 6 % lag und für die Oberarm -, Hüft - und Kniemuskulatur signifikant war (s.Tabelle 14). Für diesen Kraftverlust werden in der Literatur multifaktorielle Ursachen angegeben. So werden diesbezüglich die Isolation mit oftmals verbundener Immobilität, Fatigue, die Muskelzerstörung durch Chemo - und Radiotherapie [218], die Eisenüberladung durch Bluttransfusionen mit konsekutiver Muskeldysfunktion [219, 220] oder die Störung des antioxidativen Systems (Gluthationperoxidase) mit Anstieg des reaktiven Sauerstoffes im Muskel und folgender Muskelschwäche [221] aufgeführt. Auch der veränderte Ernährungsstatus [216] (durch z. B. keimfreie Nahrung, Diarrhoe, Erbrechen oder Mukositis, Appetitlosigkeit, verändertes Geschmackempfinden) und der gestörte Elektrolythaushalt spielen eine Rolle. Patienten, die zum Zeitpunkt t2 eine aGVHD entwickelten, wiesen für den Großteil der getesteten Muskelgruppen mehr Krafteinbußen auf als Patienten ohne GVHD. Signifikante Unterschiede konnten bei geringer Patientenzahl zu diesem Untersuchungszeitpunkt für keine Muskelgruppe nachgewiesen werden (s. Tabelle 15). Eine besonders deutliche Differenz mit besonders niedrigen Werten für Patienten mit aGVHD zeigte sich bei den Halsflexoren, den Oberarmflexoren und Kniestreckern. Der durchschnittliche Kraftverlust bei Patienten mit aGVHD lag bei ca.12 % und ohne aGVHD bei ca. 4 %. Während bei Patienten ohne GVHD kaum ein Unterschied zwischen den Muskelgruppen der oberen und unteren Extremität bestand (beide Kraftverlust von ca. 4 %), fiel bei Patienten mit aGVHD ein tendenzieller Mehrverlust bei der Muskulatur der oberen Extremität auf (14 % Kraftverlust der oberen Extremitätenmuskulatur vs. 10 % Kraftverlust für die untere Extremitätenmuskulatur). Damit differiert das Verteilungsmuster der größten Kraftverluste bei Patienten mit aGVHD vom beschriebenen Steroidmyopathiemuster in der Literatur [63, 70], wo typischerweise die Muskulatur der unteren Extremität betroffen ist. Ursache hierfür könnte, neben der geringen Fallzahl sein, dass Patienten stationär

angehalten waren mit dem Fahrradergometer zu trainieren und deshalb die eindeutige Prävalenz der unteren Extremitätenmuskulatur durch einen Trainingseffekt verdeckt wurde, oder dass die Steroideinwirkzeit zum Tag 28 noch zu kurz war, als dass sich bereits typische Steroideffekte zeigen konnten, denn laut Batchelor et al. treten typische Effekte meist nach 14 - 20 Tagen auf, können aber bereits ab Tag 7 auftreten [67]. Zurzeit t3 kam es bei komplikationsarmen posttransplantären Verlauf zu einem generellen Muskelkraftanstieg. Im Median konnten zum Großteil wieder die Ausgangswerte (t1) erreicht werden. Dabei ist zu bemerken, dass bereits zurzeit t1 ein Muskelkraftverlust vorhanden war (s. Referenzwertvergleich). Durch Regeneration von Blut - und Immunsystem und damit verbundener Aufhebung der Isolation, durch die Teilnahme an Rehabilitationsmaßnahmen (in dieser Studie 62,2 %) sowie die Wiederaufnahme der täglichen Aktivitäten, konnte ein Wiederanstieg der Muskelkraft erreicht werden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit die Immobilisationszeiten von alloHSCT - Patienten möglichst kurz zu halten. Insbesondere kann durch Prävention von Komplikationen sowie durch supportive Physio - und Sporttherapie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit erreicht werden [90]. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt t3 eine aGVHD aufwiesen, war der Muskelkraftverlust progredient und lag im Median bei 16 %. Durch das Auftreten einer aGVHD kommt es zu verlängerten Hospitalisationszeiten mit Isolation und Immobilität und zum vermehrten Auftreten von Infektionen durch höhere Dosen von Immunsuppressiva [69]. Dabei spielen insbesondere höher dosierte Glucokortikoide und Calcineurin - Inhibitoren und die assoziierten Nebenwirkungen eine zentrale Rolle. Dazu zählen Muskelkrämpfe durch z. B. Hypomagnesämie - welche durch die Cyclosporingabe verstärkt werden, Tremor - als Nebenwirkung von Cyclosporin, Fatigue (s. u.), steroidinduzierte Myopathie, Arthralgien oder Knochenschmerzen [222]. Während die Ursachen für den Kraftverlust bei GVHD - Patienten in der Literatur gut dokumentiert sind, findet man über das Ausmaß des Kraftverlusts bisher keine Angaben. In der vorliegenden Studie ließ sich ein allgemeiner Kraftverlust mit Prävalenz zu proximalen Muskelgruppen feststellen. Auch war die Muskulatur von Oberarm und Schulter mehr betroffen (s. Tab. 15 und 19 GVHD - Gruppe) als dies in der Literatur bisher dargestellt wurde [63, 70]. Eine Erklärung könnte der bereits erwähnte Trainingseffekt durch die Fahrradergometrie sowie die klinischen Relevanz sein, denn Probleme beim Treppensteigen und Gehen werden durch den Patienten meist eher als Einschränkung wahrgenommen. Dennoch zeigen die Daten, dass die Muskulatur der oberen Extremität in der Physiotherapie nicht vernachlässigt sollte und eine Ergänzung zur Fahrradergometrie und zum Gehtraining notwendig ist. Des Weiteren wird deutlich, dass die konventionelle stationäre Physiotherapie und die Sensibilisierung der Patienten sich soweit wie möglich körperlich zu betätigen, nicht ausreichend sind um einen signifikanten Kraftverlust zu verhindern.

7.2.2 Grip - Test - Messung

Der Grip - Test misst die Griffkraft und wird durch die Unterarmmuskulokraft vermittelt, welche als Indikator für Muskelkraftrückgang [223] gilt. Er wurde 2006 von der NIH - Arbeitsgruppe für cGVHD als nicht GVHD spezifisches Hilfsmessinstrument für die Testung der Funktionalität bei Patienten mit cGVHD empfohlen ([62], s. 2.2.1.3) und nachträglich mit in das vorliegende Studienkonzept aufgenommen, um den Stellenwert der Griffkraftmessung in der frühen Transplantationsphase zu evaluieren. In dieser Studie zeigte sich zurzeit t2 ein durchschnittlicher Griffkraftverlust von 5 - 10 %, der bei den Männern sehr signifikant ($p = 0,004$) war. Patienten mit aGVHD wiesen mit ca. 20 % deutlich größere Kraftverluste auf ($p = 0,05$ links). Zurzeit t3 konnten Patienten ohne GVHD diese Kraftverluste wieder ausgleichen bzw. minimieren. Dagegen zeigte sich bei Patienten mit aGVHD eine signifikante ($p = 0,05$) Progredienz des Verlustes an Griffkraft von ca. 30 %. Damit bestätigt der Grip - Test die Ergebnisse der Citec - Dynamometermessung hinsichtlich der Muskelkraft und dem Einfluss einer aGVHD (s. 7.2.1). Die Korrelationsanalyse von Grip - Test und Citec - Muskelkraftmessung zeigte für alle Muskelgruppen eine mittlere bis hohe Korrelation auf hohem Signifikanzniveau für alle drei Untersuchungszeitpunkte, wobei die Muskelgruppen der oberen Extremität eine etwas stärkere Korrelation mit dem Grip - Test zeigten, was durch die Messung identischer Muskelgruppen erklärt werden kann. Ein Zusammenhang ($r = 0,46$ / $p = 0,02$) von Grip - Test und der „physical functioning“ Skala des SF 36 konnte zurzeit t2 nachgewiesen werden. Damit konnte belegt werden, dass der Grip - Test ein geeignetes Messinstrument ist, um Aussagen über den allgemeinen muskulären Status zu treffen, da er mit der Muskelkraft und körperlichen Funktionalität assoziiert ist. Dies bestätigt die Studie von Rantanen et al. [223], welche zeigte, dass die Griffkraft mit der Unterarmmuskulomasse assoziiert ist und bei sinkenden Messergebnissen ein Indikator für einen Muskelmasseverlust darstellt. Zusätzlich wurde mit den Ergebnissen bestätigt, dass die Messung der Griffkraft ein geeigneter quantifizierbarer Surrogat - Parameter für den Muskelkraftverlust im Rahmen einer GVHD ist ([62], s. 2.2.1.3).

7.2.3 Fahrradergometrie

Für die Testung der kardiopulmonalen Ausdauerleistung im Transplantationsverlauf und für einen Vergleich mit dem 2 MWT wurde die etablierte Fahrradergometrie verwendet. Initial erreichten beide Geschlechter im Median eine maximale Leistung von 75 Watt. Als Ursachen für diese niedrige Ausgangsleistung sind die Vorschädigung durch vorangegangene Therapien (s. 7.2.1), Trainingsmangel (Tabelle 27), die Erkrankung selbst, und der Abbruch der Ergometrietestung vor Erreichen der (sub -) maximalen Herzfrequenz (Tabelle 25) zu nennen. Zum Zeitpunkt t2 zeigte sich ein signifikanter Leistungsabfall bei den Frauen ($p = 0,02$), während bei den Männern ein leichter Anstieg vorhanden war. Erklärungsansätze für diesen Anstieg sind, dass geschwächte Patienten keine Fahrradergometrie absolvierten (s.

5.1.3) und damit nur Patienten mit guter Leistungsfähigkeit in die Auswertung eingingen. Des Weiteren hatten einige Patienten stationär begonnen mit dem zimmereigenen Rad zu trainieren, somit könnte der Leistungsanstieg auch als Trainingseffekt interpretiert werden. Für diese Hypothese sprach auch die Korrelation der Ergometrieleistung mit der körperlichen Aktivität zum Zeitpunkt t2 ($r = 0,5$, $p = 0,01$) und t3 ($r = 0,6$, $p = 0,001$). Dieser Zusammenhang zeigt die Notwendigkeit und den möglichen Effekt von konsequenter körperlicher Aktivität ab Beginn des Transplantationsprozesses [224, 225]. Beide Geschlechter zeigten zurzeit t3 einen signifikanten Anstieg der Ergometrieleistung. Dieser Anstieg kann durch die bereits unter 7.2.1 aufgeführten Gründe sowie die Wiederzunahme der Muskelkraft erklärt werden. Der Zusammenhang von Muskelkraft und Ergometrieleistung wurde durch die Korrelation mit dem Grip - Test (t1 - 3) sowie den Abbruchgründen (s. u.) bestätigt (6.1, Tabelle 39). Patienten mit aGVHD wiesen zurzeit t2 und t3 niedrigere Werte als Patienten ohne aGVHD auf. Dieser Unterschied war bei geringer Fallzahl nicht signifikant. Der Anteil der Patienten, welcher die submaximale oder maximale Herzfrequenz erreichte, nahm von t1 - 3 kontinuierlich ab. Abbruchgründe (Tabelle 25) der Ergometrietestung vonseiten der Patienten waren zurzeit t2 und t3 Kraftlosigkeit im Bereich der Oberschenkelmuskulatur und Dyspnoe. Zurzeit t2 wurden auch orthostatische Probleme (durch z. B. Inaktivität [72]) und Schmerzen angegeben. Das Schmerzen besonders zurzeit t2 eine Rolle spielen, bestätigte die inverse Korrelation der Ergometrieleistung mit der Subskala „Pain“ des SF 36 (t2: $r = 0,6$, $p = 0,001$). Das Phänomen von Schmerzen bei Patienten nach alloHSCT wird in der Literatur im Zusammenhang mit der Reduktion von Corticosteroiden beschrieben, diese kann zu passageren Arthralgien besonders im Bereich der Kniegelenke führen [222], ebenso kann Hypomagnesaemie durch die Cyclosporinmedikation zu Muskelschmerzen führen. [226]. Ein weiterer Erklärungsansatz für das Nichterreichen der (sub -) maximalen Herzfrequenz ist, dass ein Teil der Patienten aus kardioprotektiven Gründen Betablocker erhielt. Betablocker führen zu einer Senkung der maximalen Herzfrequenz [227] und verursachen eine dosisabhängige Limitierung der Frequenzreaktion auf Belastung [228]. Neben der körperlichen Aktivität (s. o.) beeinflusste auch die Fatiguesymptomatik (t3: MFIS physische Skala $r = -0,5$; $p = 0,02$) die Ergometrieleistung negativ. Damit ist die Ergometrieleistung ein Korrelat aus mehreren Faktoren und spiegelt nicht die reine kardiopulmonale Leistungsfähigkeit wieder. Dennoch hat sie sich in dieser Studie als für viele Patienten geeignetes Trainingsgerät erwiesen. Die Korrelation von hoher Ergometrieleistung und hohen Werten des SF 36 (t2: physical functioning $r = 0,6$, $p = 0,001$; t3: general health $r = 0,5$, $p = 0,05$) zeigte den Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit auf die Lebensqualität. Dies wiederum bestätigt die Studie von Carlson et al. [93], welche den positiven Einfluss von körperlichen Training auf die Lebensqualität nach alloHSCT nachwies.

7.2.4 Zwei - Minuten - Gehtest (2 MWT)

Wie der Grip - Test gehört auch der 2 MWT zu den vom NIH (2.2.1.3) empfohlenen Messinstrumenten für die körperliche Leistungsfähigkeit. Bisher wurden zwei Studien publiziert die bei alloHSCT Patienten den Sechs - Minuten - Gehtest verwendeten [216, 217]. Der 2 MWT wurde bei Patienten nach alloHSCT noch nicht validiert. Dementsprechend ist ein Vergleich mit Literaturdaten nicht möglich. In dieser Studie wiesen die Patienten zurzeit t2 eine signifikante ($p = 0,004$) Gehstreckenabnahme und zurzeit t3 eine nichtsignifikante ($p = 0,3$) Wiederzunahme der Gehstrecke auf. Patienten mit aGVHD erreichten zurzeit t2 und t3 geringere Gehstrecken als Patienten ohne aGVHD. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Da mit anderen Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit (s. o.) signifikante Leistungseinbußen bei GVHD - Patienten eruiert wurden, sind künftig neben Studien mit größerer Patientenanzahl, Studien welche den 6 MWT [173-175] und den 2 MWT vergleichen, empfehlenswert. Prüfenswert scheint, ob der 2 MWT sensibel genug ist, Veränderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit bei diesem Patienten zu erfassen. Es wurden Korrelationen mit dem Grip - Test und der Ergometriemessung nachgewiesen (Tabelle 39 und 41). Die Korrelation von 2 MWT und Fahrradergometrie zu allen drei Untersuchungszeitpunkten auf hohem Signifikanzniveau lässt schlussfolgern, dass der 2 MWT – in gleicher Weise wie die etablierte Fahrradergometrie – ein geeignetes Messinstrument zur Erfassung der konditionellen Leistungsfähigkeit ist. Durch die Korrelation des 2 MWT mit der physischen Funktionalität des SF 36 (t2 und t3) und der körperlichen Aktivität (t1 - 3), scheint der 2 MWT ein Hinweis für die allgemeine Leistungsfähigkeit der Patienten im Alltag zu sein. Für den 6 MWT wurde dies bereits von White et al. [216] nachgewiesen. Schmerzen und Fatiguesymptomatik interferierten in dieser Studie besonders zurzeit t2 mit der Gehstreckenlänge.

7.3 Fragebögen

7.3.1 Fatigue (BFI und MFIS)

Die Fatigue ist ein facettenreiches und sehr häufiges Problem bei Tumorpatienten (2.2.4, [102]). Allgemein wird die Fatigueinzidenz bei Tumorpatienten mit 70 % angegeben [100]. Li et al. berichten, dass 35 % der Patienten nach alloHSCT eine ausgeprägte Müdigkeitssymptomatik erfahren [222]. Über die Fatigue, ist bezüglich Interferenzen und Ausprägungsmuster bei Patienten nach alloHSCT in der Intermediärphase wenig bekannt [72]. In dieser Studie kamen zwei Fragebögen zum Einsatz. Der BFI, welcher den Fatigueschweregrad und die fatiguebedingten Einbußen in den Bereichen Aktivität, Gehfähigkeit, Arbeit, Stimmung, Lebensfreude und zwischenmenschliche Beziehungen misst [115] und die MFIS, welche die Dimensionen physisch, kognitiv und psychosozial erfassst [119]. Die Fatigueintensität, die Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI) und die verschiedenen

Dimensionen der Fatigue (MFIS) nahmen in dieser Studie zurzeit t2 gegenüber den Ausgangswerten signifikant zu (5.2.1 und 5.2.2). Dabei wurden für die allgemeine Aktivität, die Arbeit und das Gehvermögen die höchsten Beeinträchtigungswerte angegeben. Zurzeit t3 sanken die Fatiguewerte wieder ab, blieben aber gegenüber den Ausgangswerten noch erhöht. Dieser tendenzielle Verlauf deckt sich mit den Ergebnissen von Bevans et al. [123], hier zeigte sich bei 68 % der Patienten zum Tag 0, bei 90 % zum Tag +30 und bei 81 % zum Tag +100 eine Fatiguesymptomatik. Die direkte Vergleichbarkeit der Studie von Bevans et al. und der hier vorliegenden Studie ist bei differierender Fragestellung (prävalierende Symptome nach alloHSCT), größerer Patientenzahl ($n = 76$) sowie Verwendung eines anderen Messinstrumentes (Symptom Disstress Scale) nicht möglich. Hacker et al. [72] konnten bereits 10 Tage nach alloHSCT einen signifikanten Fatigueanstieg feststellen. In der einer Studie von Wang et al. konnte gezeigt werden, dass Fatigue in der akuten Phase (den initialen 30 Tagen nach alloHSCT) besonders bedeutsam ist. Wang et al. gelang es einen Zusammenhang zwischen der erhöhten IL - 6 Ausschüttung (durch die Grundkrankheit, Konditionierung etc.) und der Fatiguesymptomatik aufzuzeigen [229]. Dies bietet neben der zusätzlichen Gabe von Kortikosteroiden einen zusätzlichen Erklärungsansatz, warum Patienten mit aGVHD besonders von Fatigue betroffen sind. Die hohe Präsenz von Fatigue bei Patienten mit aGVHD konnte in dieser Studie durch signifikant höhere Fatiguewerte bei GVHD - Patienten mit beiden Messinstrumenten bestätigt werden. Bezuglich der Interferenz von Fatigue und physischer Leistungsfähigkeit und Aktivität zeigten sich in dieser Studie negative Korrelationen mit dem 2 MWT (BFI - Summenscore t2 $r = -0,4$; $p = 0,04$), der Fahrradergometrie (MFIS physische Skala t3 $r = -0,5$; $p = 0,02$) und den HAP-Scores (t1 mit AAS t2 und t3 mit MAS, Tabelle 43). Für die isometrische Muskelkraft wurde keine Korrelation mit den Fatigueskalen nachgewiesen. Somit ließ sich die Hypothese aufstellen, dass Fatigue mehr ein konditionelles als ein Kraftproblem darstellt. Dies spiegelt sich auch in der Definition für physische Fatigue in Lucia et al. wieder, wo physische Fatigue als Abfall der Muskelkraft bei wiederholter Stimulation beschrieben wird [96]. Signifikante Korrelationen konnten für die Angst und Depressionsskalen der HADS - D aufgezeigt werden. Dies spiegelt die starke Überlappung von Fatigue und Depression sowie die psychische Komponente der Fatigue wieder. Die Depression stellt die wichtigste und schwierigste Differenzialdiagnose der Fatigue dar (s. u. 6.1, [103, 110, 111]). Die in der Literatur beschrieben negativen Auswirkungen von Fatigue auf die Lebensqualität [103] wurde durch die Korrelation auf hohem Signifikanzniveau zwischen den Fatigueskalen und SF 36 Subskalen für t1 - 3 bestätigt (Tabelle 40). Damit bedarf es bereits in dieser Phase Interventionen, um die negativen Auswirkungen von Fatigue zu unterbinden. Dimeo et al. zeigten, dass ein Ansatzpunkt hierfür Ausdauertraining und Krafttraining ist, um den sich selbst verstärkenden „Circulus vitiosus“ von schneller Ermüdbarkeit und Schwäche ->

Schonung -> Atrophie und Muskelkatabolie -> mehr Ermüdung und Schwäche -> usw. zu durchbrechen [214]. Li et al. zählten sechs fatiguebegünstigende Faktoren auf (schlechtes Krankheitscoping, starke Angst vor einem Rezidiv, Schlafstörungen, negative soziale Interaktionen, kognitive Dysfunktion und Inaktivität), die ebenfalls Ansatzpunkte für gezielte frühzeitige individuelle Interventionen darstellen [222].

7.3.2 Angst und Depression (HADS - D)

In dieser Studie zeigten sich zwischen den Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Angst - und Depressionsskala. Vor der Transplantation gab es eine Tendenz zu höheren Angstwerten und im Verlauf zu höheren Depressionswerten, dies deckt sich mit den Aussagen von Fife et al. (2.2.6) [151]. Der Anteil an grenzwertigen und auffälligen Werten für Depression nahm im Verlauf von 19,5 % (t1) auf 33,3 % (t3) zu, was wiederholt in anderen Studien beschrieben wurde. In einer Studie von Syrjala et al. [58] gaben 37 % der Patienten 1 Jahr nach alloHSCT, bei Weis et al. [142] 25 % der Patienten 5 Monate nach alloHSCT eine Depression an. Patienten mit aGVHD (t3) wiesen signifikant höhere Werte für Angst und Depression auf. Der Großteil dieser Patienten zeigte grenzwertige bis auffällige Werte (> 8 Punkte) für beide Skalen. Dass Frauen mehr Depression entwickeln als Männer [125, 230, 231], konnte bei geringer Patientenzahl in dieser Studie nicht bestätigt werden. Wie bereits unter 7.3.1 beschrieben, zeigten sich in dieser Studie hohe Korrelationen zwischen Depressionsskala und den Fatigueskalen. Im Gegensatz zur Fatiguesymptomatik zeigte die Depressionssymptomatik keine Wechselbeziehung mit den objektiven Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit (Citec - Messung, Grip -Test, 2 MWT und Fahrradergometrie), während mit den HAP - Scores eine Korrelation nachweisbar war (Tabelle 43). Mit den vorliegenden Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit aGVHD eine Risikogruppe für die Entwicklung einer interventionsbedürigen Depression darstellt. Der nachgewiesene Einfluss von Angst und Depression auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Hr - QoL) [Tabelle 40, [150] sowie der Nachweis, dass das Vorliegen von Symptomen einer Depression mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [150, 232, 233], macht erforderlich, Patienten mit auffälligen Depressionswerten zu identifizieren und adäquat zu therapieren. In einer aktuellen Studie von DeMarinis et al. [231] konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Depression nach alloHSCT und adäquater Psychotherapie ein ähnliches Ergebnis bezüglich der Hr - QoL hatten wie Patienten ohne Depression. Dies unterstreicht die Notwendigkeit von frühzeitiger Identifizierung betroffener Patienten und nachfolgender Intervention.

7.3.3 Lebensqualitätsmessung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Hr - QoL) ist ein dynamisches fassettenreiches Konstrukt. Zu einem Zeitpunkt, in dem Gesundheit, Krankheit und Therapie relevant sind,

umfassen die Hr - QoL die Domänen Gesundheitszustand, Vorliegen bestimmter Symptome, Aspekte des physischen, emotionalen, sozialen und spirituellen Wohlbefindens und Funktionalität [234]. Anhand dieser komplexen Definition wird bereits deutlich, dass sich die Interpretation von Lebensqualität u. U. schwierig gestalten kann. Zudem ist die aktuelle Studienlage geprägt durch Heterogenität im Studiendesign, der Patientenpopulation, den Vergleichsgruppen, den Messinstrumenten oder den Untersuchungszeitpunkten, was die Vergleichbarkeit erschwert [128]. Eine Verbesserung der Datenlage zur Hr - QoL kann beim Treffen von klinischen Entscheidungen sowie bei der Kommunikation von Arzt und Patient hilfreich sein. Die Erfassung der Hr - QoL kann helfen, Information über das Ergebnis von Behandlungen zu erhalten (z. B. im Rahmen einer aGVHD) und damit die Therapie von Behandlungsproblemen zu priorisieren [60]. Für die Erfassung der Lebensqualität existiert eine Vielzahl von Messinstrumenten, wobei kein Goldstandard existiert. Die Messinstrumente beziehen sich zumeist mehr auf Konzepte des Gesundheitsstatus (wie Symptome oder funktioneller Status) oder Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen (wie Stimmung oder physische Funktionalität) und weniger auf die Lebensqualität selbst [60]. Folglich können differierende Aussagen in Abhängigkeit vom eingesetzten Messinstrument bei einer Patientenpopulation resultieren. In der vorliegenden Studie wurden zwei Messinstrumente zur Erfassung der Hr - QoL verwendet. Zum einen der SF 36 als ein weitverbreitetes Messinstrument zur Erfassung der allgemeinen Hr - QoL und als krankheitsspezifisches Messinstrument der FACT - BMT.

7.3.3.1 SF 36

Zum Zeitpunkt t1 wurden in den Bereichen Rollenfunktion, Änderung des Gesundheitszustandes und allgemeine Gesundheitswahrnehmung die niedrigsten Werte (unter 50 %) angegeben. Zum Zeitpunkt t2 lagen alle Subskalen unter 50 %, das Absinken der Skalenwerte war mit Ausnahme der mentalen Gesundheit und Gesundheitswahrnehmung signifikant. Zum Zeitpunkt t3 kam es außer in der Skala soziale Funktionalität und Energie / Vitalität zu einem signifikanten Wiederanstieg der übrigen Hr - QoL Subskalen. Diese negative Auswirkung einer alloHSCT auf die Lebensqualität im frühen Transplantationsprozess und die beginnende Rückkehr zu dem Ausgangszustand bis zum Tag 100 decken sich mit den Daten in der Literatur [195]. Patienten mit aGVHD wiesen generell niedrigere Lebensqualitätswerte (LQ) auf, als Patienten ohne aGVHD. Signifikant war dieser Unterschied für die Subskalen soziale Funktionalität, mentale Gesundheit, Energie / Vitalität und Schmerzen. Damit wurde gezeigt, dass die alloHSCT sowie die aGVHD incl. ihrer Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hatten. Die bereits beschriebenen Korrelationen mit der Fatiguesymptomatik und der Depressionsskala spiegelt das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität wieder. Die bereits s. o.

beschriebenen Korrelationen von HAP und SF 36, sowie von Grip -Test, 2 MWT, Ergometrie, Citec - Messung und SF 36 verdeutlichen, den auf Funktionalität ausgelegten Charakter des SF 36.

7.3.3.2 FACT - BMT

Der FACT - BMT als krankheitsspezifisches Messinstrument für Patienten nach HSCT wurde vom NIH zur Erfassung der Hr - QoL empfohlen ([62], 2.2.1.3). Die Ergebnisse des FACT – BMT zeigten innerhalb dieser Studie im Vergleich zu allen anderen Messinstrumenten für die Subskalen „FACT G“, „körperliches Wohlbefinden“ und „funktionales Wohlbefinden“ einen kongruenten Verlauf. Die übrigen Skalenergebnisse des FACT - BMT zeigten dagegen einen abweichenden zum Teil konträren Verlauf. So zeigten sich im Transplantationsverlauf ein kontinuierlicher Abfall der Subskala „soziales Wohlbefinden“ und ein Anstieg der Subskala „emotionales Wohlbefinden“. Zudem wiesen Patienten mit aGVHD für den Großteil der Subskalen höhere Skalenwerte - und damit eine scheinbar bessere Lebensqualität – auf, als Patienten ohne aGVHD. Sicherlich kann die vorliegende Studie dazu keine endgültige Erklärung bieten, dennoch werden solche Phänomene auch in der Literatur beschrieben [60]. Wie bereits unter 7.3.3 beschrieben, handelt es sich bei der Lebensqualität um ein Konstrukt mit vielen Einflussfaktoren, wie Alter, Therapieregime, soziale und berufliche Funktionalität, Beschwerden, Psyche, eigene Prioritäten und Einstellungen etc. Dieses Konstrukt ist individuell und kann sich im Transplantationsverlauf ändern. Besonders in Langzeitstudien oder Studien, mit wiederholten Messungen zum Thema Lebensqualität kann es dadurch zu paradoxen Anstiegen, Abfällen oder auch unveränderten Zustand der Hr - QoL kommen [60]. Solche Änderungen werden als sog. „Response Shift“ bezeichnet d. h., der Patient passt seine Erwartungen an die Veränderung von Gesundheit und Umwelt über die Zeit hin an [235]. Diese Adaptation wird durch das Setzen neuer Prioritäten (Repriorisierung), durch eine Neudefinierung bestimmter Sachverhalte (Rekonzeptualisierung) oder durch Anlegen neuer Maßstäbe (Rekalibrierung) verursacht [236]. Im Transplantationsverlauf kann dies bedeuten, dass Patienten mit hohem Druck und großer Angst in die Transplantation gehen [151] im Transplantationsverlauf durch wachsende Hoffnung und Dankbarkeit noch am Leben zu sein bestimmte Einschränkungen in Kauf nehmen, diese als weniger relevant bewerten und sich so der „Normalitätsmaßstab“ verschiebt [237]. Dies kann zu scheinbar paradoxen Ergebnissen führen, die schwierig zu interpretieren sind [60]. Der FACT - BMT erfasst eine andere Domäne der Hr - QoL und ist weniger funktionell angelegt als der SF 36. Somit ergänzen sich beide Fragebögen in den erfassten Spektren der Lebensqualität. Im FACT - BMT erscheint die Hr - QoL als ein individuell - subjektives Konstrukt, während sich im SF 36 der physisch - funktionelle Status widerspiegelt.

7.3.4 Human Activity Profile

Aufgrund seines breiten Einsatzes bei anderen Erkrankungen [204-211] dem breiten Aktivitätsspektrum welches erfragt wird und der hohen Test - Retest - Korrelation, wurde der HAP vom NIH zur Feststellung des funktionalen Status auch bei alloHSCT - Patienten vorgeschlagen ([62], 2.2.1.3). Beide HAP - Scores waren in dieser Studie zurzeit t2 signifikant ($p = 0,001$) gesunken und zurzeit t3 nicht signifikant angestiegen, wobei die Ergebnisse hier weiterhin signifikant unterhalb der t1 Werte lagen (MAS $p = 0,03$; AAS $p = 0,004$). Patienten mit einer aGVHD zurzeit t3 lagen mit ihren Scores signifikant unterhalb der Scores von Patienten ohne aGVHD. Damit zeigte der HAP als Messinstrument der körperlichen Aktivität den gleichen tendenziellen Verlauf wie die Messungen der körperlichen Leistungsfähigkeit. Veränderungen der Aktivität wurden damit sensibel erfasst. Allerdings zeigte die Korrelationsanalyse zwischen HAP und den Messungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, dass zurzeit t1 z. T. und zurzeit t2 durchgehend nur der MAS mit diesen Messinstrumenten korrelierte (Tabelle 43). Aufgrund dieser Tatsache wurde die Korrelation beider HAP - Scores getestet, hier zeigte sich nur zurzeit t1 eine Korrelation (6.3) beider Scores. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Resultate ist, dass Patienten, welche sich einer alloHSCT unterziehen, angehalten sind aufgrund der Aplasie und Immunsuppression bestimmte Hygienevorsichtsmaßnahmen zu beachten. Dies führt u. U. zur Einschränkung von Aktivitäten, welche die Patienten aufgrund ihrer Leistungsfähigkeit tun könnten, dies aber im Sinne des Infektionsschutzes nicht mehr tun. Für diesen Erklärungsansatz spricht, zum einen, dass die HAP - Scores zurzeit t3 noch immer signifikant unter den Initialwerten liegen, obwohl die Muskelkraft und Kondition wieder anstieg (s. Messungen der Leistungsfähigkeit) und dass die Leistungsfähigkeit und Aktivität zu diesem Zeitpunkt nicht mehr miteinander korrelieren. Insgesamt scheint der AAS für dieses Phänomen anfälliger zu sein, obwohl dieser in der Literatur als der „realistischere Wert“ bezeichnet wird [Daughton et al. 1982]. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass der HAP aufgrund der einleitend genannten Vorteile ein gutes Messinstrument für alloHSCT Patienten darstellt. Allerdings bedarf es einer Anpassung des Fragebogens an dieses Patientenklientel. Solche Anpassungen könnten sein die „verbotenen“ Tätigkeiten (Essen im Restaurant, Kinobesuch, Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel, Staubwischen, Fenster putzen, Fegen, Staubsaugen, Müll herunterbringen, schwimmen) bei der Berechnung des AAS herauszunehmen. Aktuell wird ein diesbezüglich modifizierter AAS (HSCT- adjusted - AAS) im Rahmen einer prospektiven Studie validiert. Die Leistungsunterschiede von Patienten mit und ohne aGVHD wurden durch beide Scores gut erfasst.

8. Zusammenfassung

Primäres Anliegen dieser Studie war, das Ausmaß der frühen Auswirkungen einer alloHSCT auf den physischen - psychischen Status und die Lebensqualität der Patienten zu untersuchen. Dabei sollten die bisher noch nicht evaluierten und vom NIH empfohlenen Messinstrumente zur Erfassung des funktionellen Status bei GVHD - Patienten geprüft werden. In dieser Studie konnte gezeigt werden dass die Testung der körperlichen Leistungsfähigkeit, sowie die Förderung der körperlichen Betätigung unter Isolationsbedingungen vonseiten der Patienten durchführbar ist. Allerdings ist aufgrund der individuellen und rasch wechselnden Krankheitsverläufe große Flexibilität erforderlich. Defizite dieser Studie sind die geringe Patientenzahl (t1: n = 41) und die Beschränkung auf ein Transplantationszentrum (Rostock). Vorteile der vorliegenden Studie sind das prospektive sich an den Transplantationsphasen (t1 = vor alloHSCT, t2 = Tag +28, t3 = Tag +100) orientierende Studiendesign, das homogene Patientenklientel (nur alloHSCT) und das breite Messspektrum. Hinsichtlich des physischen Status konnte gezeigt werden, dass ein Großteil der Patienten bezüglich der Muskelkraft und Kondition bereits mit Leistungsdefiziten in die Transplantation startet (t1). So wurden Referenzwertabweichungen mit der Citec - Kraftmessung und eine reduzierte Leistung von 75 Watt in der Fahrradergometrie zurzeit t1 nachgewiesen. Der Ursprung dieser Krafteinbußen geht vermutlich auf die Erkrankung selbst bzw. auf Vortherapien bei akuten Leukämien und Lymphomen zurück. Vier Wochen nach Transplantation (t2) wurden signifikante Muskelkraft- und Konditionsverluste festgestellt. Das Ausmaß der Kraftverluste betrug ca. 6 % in der Citec - Kraftmessung ($p = 0,03$), hier waren besonders die Oberarm -, Hüft - und Kniemuskulatur betroffen. Mit dem Grip - Test wurde ein Kraftverlust von 5 – 10 % gezeigt. Die Konditionsverluste wurden mit der Fahrradergometrie ($p = 0,02$ für die Frauen) und mit dem 2 MWT ($p = 0,004$) nachgewiesen. Patienten mit aGVHD zeigten zu diesem Zeitpunkt für Kraft - und Kondition tendenziell ausgeprägtere Verluste. Der Kraftverlust betrug bei diesen Patienten 12 % in der Citec - Messung und ca. 20 % in der Griffkraft - Testung. Isolation, Immobilität, hoch dosierte Glucokortikoide, Immunsuppressiva, wie Cyclosporin, Eisenüberladung durch multiple Transfusionen, Chemotherapie und Bestrahlung sind als mögliche Faktoren anzuführen, die zu einer weiteren Muskelzerstörung und damit zu einer Progredienz der Muskelschwäche führten. Drei Monate nach Transplantation (t3) zeigte sich ein Wiederanstieg von Kraft und Kondition z. T. wurden dabei die Ausgangswerte erreicht. Patienten mit aGVHD wiesen dagegen eine Progredienz der Kraft - (16 % in der Citec - Messung, 30 % in der Grip - Testung) und Konditionsverluste auf. Für die Kraftmessungen war dieser Unterschied zwischen Patienten mit und ohne GVHD signifikant. Dieser progrediente Leistungsabfall ist durch längere Isolationszeiten und Immobilität, längere Gabe von Immunsuppressiva und das vermehrte Auftreten von Infektionen, die aGVHD verursachte Katabolie sowie die Glucokortikoidgabe

mit Entwicklung einer Steroidmyopathie erklärbar. Der in der Literatur betonte Kraftverlust der Oberschenkelmuskulatur konnte in dieser Studie nicht als präferierend detektiert werden. Bezuglich des Verteilungsmusters der Kraftverluste wurde eine Präferenz zu proximalen Muskelgruppen festgestellt. Die Untersuchungen des physischen Status zeigten, dass die Standardphysiotherapie nicht ausreichend ist, um einen signifikanten Leistungsverlust zu verhindern und das die Muskulatur der oberen Extremität in der Physiotherapie ebenso berücksichtigt werden sollte. Bezuglich der für die körperliche Leistungsfähigkeit verwendeten Messinstrumente ließ sich feststellen, dass der Grip -Test (als vom NIH empfohlenes Messinstrument) Korrelationen auf hohem Signifikanzniveau für t1 - 3 für alle isometrischen Muskelkraftmessungen mit dem Citec - Dynamometer aufwies. Kraftverluste konnten mit der Grip - Testung sensibel erfasst werden. Mit den Ergebnissen konnte bestätigt werden, dass die Messung der Griffkraft ein geeigneter quantifizierbarer Surrogat - Parameter für den Muskelkraftverlust im Rahmen einer GVHD ist. Der 2 MWT (ebenfalls ein vom NIH empfohlenes Messinstrument) zeigte für t1 - 3 eine durchgehende Korrelation mit der Fahrradergometrie. Demnach scheint der 2 MWT ein gleichwertiges Messinstrument zu sein. Signifikante Unterschiede bei Patienten mit und ohne GVHD konnten hiermit jedoch nicht detektiert werden, sodass bezüglich der Sensibilität zum Erkennen von Leistungsverlusten weiterer Studienbedarf vorhanden ist. Bezuglich der Fahrradergometrie ist zu bemerken, dass die Ergometrieleistung ein Korrelat aus mehreren Faktoren ist und nicht die reine kardiopulmonale Leistungsfähigkeit widerspiegelt, was durch die nachgewiesenen Korrelationen mit der Muskelkraft, Schmerz und Fatigue gezeigt werden konnte. Dennoch hat sie sich in dieser Studie als für viele Patienten geeignetes Trainingsgerät erwiesen. Das s. o. beschriebene Verhalten des physischen Status im Transplantationsverlauf und der Einfluss der aGVHD spiegelte sich auch in den Fragebögen zur Lebensqualität (SF 36), Psyche (BFI, MFIS) und körperlichen Aktivität (HAP) wider. Einen Monat nach Transplantation (t2) wiesen die Patienten eine signifikant niedrigere Lebensqualität (SF 36) und körperliche Aktivität, sowie signifikant mehr Fatigue (BFI und MFIS) auf. Drei Monate nach Transplantation (t3) stieg bei Patienten ohne aGVHD die Lebensqualität wieder an und die Fatiguesymptomatik war rückläufig. Bei Patienten mit aGVHD zeigte sich hingegen eine Progredienz mit signifikant mehr Fatigue, signifikant weniger körperlicher Aktivität und einer signifikant schlechteren Lebensqualität (SF 36). Zur Beurteilung des HAP konnte festgestellt werden, dass dieser sensibel die Aktivitätsminderung von Patienten mit aGVHD erfasst. Allerdings weißt die fehlende Korrelation mit den Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit drei Monate nach Transplantation (t3) sowie die fehlende Korrelation der Scores untereinander zurzeit t2 und t3 darauf hin, dass die Auswertung des Fragebogens an die Gegebenheiten (Isolation und Hygienevorschriften) der alloHSCT angepasst werden sollte. Hierfür ist weiterer

Studienbedarf mit größeren Patientenzahlen erforderlich. Mit der HADS (einem Fragebogen für Angst und Depression) konnte gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Angst- und Depressionsskala im Transplantationsverlauf gab. Allerdings gab es vor Transplantation eine Tendenz zu höheren Angstwerten. Dagegen nahm der Anteil an grenzwertig - auffälligen Depressions - Werten im Transplantationsverlauf zu. Patienten mit aGVHD wiesen signifikant höhere Werte für Angst und Depression auf und zeigten zum Großteil grenzwertig - auffällige Werte. Damit wurden GVHD - Patienten als Risikogruppe für die Entwicklung von Depression identifiziert. Die starke Überlappung der Depression mit der Fatiguesymptomatik konnte in dieser Studie mit einer hohen Korrelation bestätigt werden. Mit dem FACT - BMT (ein vom NIH empfohlenes Messinstrument für die Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität) wurde im Transplantationsverlauf im Vergleich zu den anderen Messinstrumenten ein eher konträrer Verlauf der Skalen nachgewiesen. So zeigten Patienten mit aGVHD eine scheinbar paradox bessere Lebensqualität als Patienten ohne aGVHD und die Subskala „emotionales Wohlbefinden“ zeigte im Transplantationsverlauf eine kontinuierliche Besserung. In der Literatur werden solche Phänomene wiederholt beschrieben und durch „Response Shift“ sowie Repriorisierung, Rekonzeptualisierung oder Rekalibrierung erklärt. Damit konnte gezeigt werden, dass der SF 36 als Messinstrument eher den funktionellen Aspekt der Lebensqualität erfasst, während der FACT - BMT weniger funktionell angelegt ist und subjektivere Domänen der Lebensqualität erfasst. Im FACT - BMT erscheint die Hr - QoL als individuelles subjektives Konstrukt, während im SF 36 der physisch - funktionelle Status widergespiegelt wird. Dies wird durch die Korrelation mit den Messinstrumenten der körperlichen Leistungsfähigkeit untermauert. Die Studienergebnisse zeigen neue Ansatzpunkte für supportive Maßnahmen. Diese sollten möglichst bereits ab der stationären Aufnahme einsetzen. Die standardmäßig durchgeführte Physiotherapie ist hierbei nicht ausreichend. Zu den supportiven Maßnahmen zählen Sport - und Physiotherapie aber auch die psychologische Betreuung dieser Patienten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die psychischen Parameter (Fatigue oder Depression) mit der physischen Leistungsfähigkeit (Ergometrie, 2 MWT, HAP) korrelieren. Beide Parameter wiederum beeinflussen maßgeblich die Hr - QoL (SF 36). Die Studie belegt die enge Beziehung von physischer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität und unterstreicht die Bedeutung der physiotherapeutischen aber auch psychologischen Betreuung. Insbesondere bei der physiotherapeutischen Betreuung besteht ein hoher Bedarf an wissenschaftlichen Studien zur Entwicklung und Vergrößerung der Effektivität von Interventionsstrategien.

9. Literurnachweis

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006; **354**: p. 1813–26.
2. Ljungman P, Urbano - Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; **37**: p. 439–49.
3. Gratwohl A. Stammzelltransplantation 2000 - Quo vadis?. S. 1-9, In: *Hämatopoetische Stammzelltransplantation Neue Konzepte in der Rehabilitation und Nachsorge transplantiertener Patienten.* Bartsch HH, Finke J, Mumm A (eds). Karger, Basel; 2001. ISBN 3-8055-7234-4; 186 Seiten.
4. Gratwohl A. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a paradigm shift. *Swiss med forum* 2008; **8**: p. 92–97.
5. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. *Leukemia* 2003; **17**: p. 941–959.
6. Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehninger G, Schmitz N, Zander A, Schrezenmeier H. Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation Developments and Quality Assurance in Stem Cell Transplantation – Data from a German National Registry. *Dtsch Arztbl* 2006; **103**(37): p. A-2381- 6.
7. Ebell W. Hämatologische Stammzelltransplantation. S. 66-85. In: *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (eds). Springer Medizin Verlag, Heidelberg; 2006. ISBN: 3540037020; 1228 Seiten.
8. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *Journal of the National Cancer Institute* 1951; **12**: p. 197–201.
9. Schäfer UW, Beelen DW. Knochenmarktransplantationen. S. 4-5 In: *Knochenmarktransplantation.* Schäfer UW, Beelen DW (eds.). Karger, Basel (Schweiz); 1989. ISBN-10: 3805550510; ISBN-13: 978-3805550512; 134 Seiten.
10. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Korbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R. Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; **89**: p. 4531-4536.
11. Russell J, Luider J, Weaver M, Brown C, Selinger S, Railton C, Karlsson L, Klassen J. Collection of progenitor cells for allogeneic transplantation from peripheral blood of normal donors. *Bone Marrow Transplant* 1995; **15**: p. 111-115.
12. Hillyer CD, Wells SJ. Alternative sources of hematopoietic cells for bone marrow transplantation and rescue. *J Hematoher* 1993; **2**: p. 491-499.
13. Slavin S, Nagler A. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; **91**: p. 756–763.

14. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schaefer UW, Grosse-Wilde H. Improved immune reconstitution after allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996; **88**: p. 2775–2779.
15. Neudorf S, Sanders J, Kibrinsky N, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myelocytic leukemia in first remission demonstrates a role for graft versus leukemia in the maintenance of disease-free survival *Blood* 2004; **103**: p. 3655-3661.
16. Nordlander A, Mattsson J, Ringden O, et al. Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; **10**: p. 195-203.
17. Andrykowski MA and McQuellon RP. Psychological issues in hematopoietic cell transplantation. p. 407-413, In: *Hematopoietic Cell Transplantation*. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds). Blackwell, Oxford; 2nd edition (1999).
18. Mumm A, Willenbacher W, Bartsch HH. Rehabilitation nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. S. 10-41, In: *Hämatopoetische Stammzelltransplantation Neue Konzepte in der Rehabilitation und Nachsorge transplantiert Patienten*. Bartsch HH, Finke J, Mumm A (eds). Karger, Basel; 2001. ISBN 3-8055-7234-4; 186 Seiten.
19. Carella AM, Champlin R, Slavin S, McSweeney P, Storb R. Mini-allografts: Ongoing trials in humans. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25**: p. 345-350.
20. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Korbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R. Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; **89**: p. 4531-4536.
21. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001; **344**: p. 175–181.
22. Anderson D, Defor T, Burns L, et al. A comparison of related donor peripheral blood and bone marrow transplants: importance of late-onset chronic graft-versus-host disease and infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; **9**: p. 52–59.
23. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz M, et al. Blood stem cells versus bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; **95**: p. 3702–3709.
24. Ringdén O, Rembarger M, Runde V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. *Blood* 1999; **94**: p. 455–464.
25. Bertz H. Freiburger Standards der ambulanten Nachsorge nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. S. 42-50, In: *Hämatopoetische Stammzelltransplantation Neue Konzepte in der Rehabilitation und Nachsorge transplantiert Patienten*. Bartsch HH, Finke J, Mumm A (eds). Karger, Basel; 2001. ISBN 3-8055-7234-4; 186 Seiten.

26. Léger CS, Nevill TJ. Review. *Hematopoetic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician*. CMAJ 2004; **170**(10): p. 1569-77.
27. Sanders JE. *Late effects in children receiving total body irradiation for bone marrow transplantation*. Radiother Oncol 1990; **1**: p. 82-87.
28. Sanders JE, Hawley J, Levy W, et al. *Pregnancies following highdose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation*. Blood 1996; **87**: p. 3045-3052.
29. Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. *Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation*. Blood 2003; **101**: p. 3373-3385.
30. Duell T, van Lint MT, Ljungman P, et al. *Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation*. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Ann Intern Med 1997; **126**: p. 184-192.
31. Hebestreit NG, Landenberger M, Sayer HG, Knoth AM. *Patientenberatung nach Stammzelltransplantation Konsentierung eines strukturierten Beratungsangebotes für stammzelltransplantierte Patienten in der ambulanten Nachsorge*. Poster. 2008
32. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. *Meeting Report - Consensus Conference (1994 Houston - USA) on Acute GVHD Grading*. printed in: Bone Marrow Transplant 1995; **15** (6): p. 825-828.
33. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. *Review Acute graft versus host disease*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; **2**: p. 35.
34. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA, Casper JT, Flomenberg N, Gajewski JL, Gluckman E, Henslee-Downey PJ, Hows JM, Jacobsen N, Kolb HJ, Lowenberg B, Masaoka T, Rowlings PA, Sondel PM, van Bekkum DW, van Rood JJ, Vowels MR, Zhang MJ, Horowitz MM. *Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings*. J Clin Oncol 1997; **15**: p. 1767-1777.
35. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socie G, Golmard JL, Jouet JP. *Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy*. J Clin Oncol 2006; **24**: p. 5695-5702.
36. Flomenberg N, Baxter - Lowe L, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, Hurley C, Kollman C, Anasetti C, Noreen H, Begovich A, Hildebrand W, Petersdorf E, Schmeckpeper B, Setterholm M, Trachtenberg E, Williams T, Yunis E, Weisdorf D. *Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome*. Blood 2004; **104**: p. 1923-1930.
37. Petersdorf EW. *Immunogenomics of unrelated hematopoietic cell transplantation*. Curr Opin Immunol 2006; **18**: p. 559-564.
38. Petersdorf EW. *Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: histocompatibility*. Best Pract Res Clin Haematol 2007; **20**: p. 155-170.

39. Billingham RE. *The biology of graft-versus-host reactions*. Harvey Lect 1966; **62**: p. 21-78.
40. Ferrara JL, Deeg HJ. *Graft-versus-host disease*. N Engl J Med 1991; **324**: p. 667-674.
41. Ferrara JL, Levy R, Chao NJ. *Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease*. Biol Blood Marrow Transplant 1999; **5**: p. 347-356.
42. Hill GR, Ferrara JL. *The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation*. Blood 2000; **95**: p. 2754-2759.
43. Reddy P, Ferrara JL. *Immunobiology of acute graft-versus-host disease*. Blood Rev 2003; **17**: p. 187-194.
44. Ferrara JL, Cooke KR, Teshima T. *The pathophysiology of acute graft-versus-host disease*. Int J Hematol 2003; **78**: p. 181-187.
45. Holler E, Kolb HJ, Eissner G. *Cytokines in GvH and GvL* Bone Marrow Transplant 1998; **22** (4): p. 3-6.
46. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V, et al. *Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia*. N Engl J Med 1986; **314**: p. 729-735.
47. Chao NJ, Snyder DS, Jain M, Wong RM, Niland JC, Negrin RS, Long GD, Hu WW, Stockerl-Goldstein KE, Johnston LJ, et al. *Equivalence of 2 effective graft-versus-host disease prophylaxis regimens: results of a prospective double-blind randomized trial*. Biol Blood Marrow Transplant 2000; **6**: p. 254-261.
48. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, Avalos BR, Yeager AM, Przepiorka D, Davies S, Petersen FB, Bartels P, et al. *Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors*. Blood 2000; **96**: p. 2062-2068.
49. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, Oneto R, Bruno B, Barbanti M, Sacchi N, et al. *Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO)*. Blood 2001; **98**: p. 2942-2947.
50. Basara N, Gunzelmann S, Willenbacher W, Fauser AA, Kiehl MG. *New immunosuppressants in BMT/GVHD*. Transplant Proc 2001; **33**: p. 2220-2222.
51. Ho VT, Soiffer RJ. *The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Blood 2001; **98**: p. 3192-3204.
52. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. *Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant*. Annu Rev Med 2003; **54**: p. 29-52.
53. Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, Blazar BL, McGlave PB, Ramsay NK, Kersey JH, Weisdorf DJ. *Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial*. Transplantation 1993; **56**: p. 577-580.

54. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scime R, Locatelli F, Giorgiani G, Arcese W, Iori AP, Falda M, Bosi A, Miniero R, Alessandrino P, Dini G, Rotoli B, Bacigalupo A. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1998; **92**: 2288-2293.
55. Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek MJ, Storb RF, von Bergwelt-Bailedon MS. The role of B cells in the pathogenesis of graft versus host disease. *Blood* 2008; (republished online Sep 11, 2009). **10-161638V1**.
56. Vogelsang G. How to treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2001; **97**: p. 1196-1201.
57. Sullivan KM. Graft-vs-host disease.p. 515-536, In: *Hematopoietic Cell Transplantation*. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds). Blackwell, Oxford; 2nd Edition (1999).
58. Syrjala KL, Chapko M, Vitaliano PP, Cummings C, Sullivan KM. Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone Marrow Transplant* 1993; **11**: p. 319-327.
59. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 1999; **341**: p. 14-21.
60. Mitchell SA and Bryce B. Health- Related Quality of Life (HRQOL) in Chronic Graft Versus Host Disease. p. 335-47, In: *Chronic Graft versus Host Disease: Interdisciplinary managemet*. Vogelsang GB, Pavletic SZ (eds). Cambridge University, NY; 1st edition (2009).ISBN: 978-0-521-88423-5; 422 pages.
61. Shlomchik WD, Lee SJ, Couriel D, Pavletic SZ. Transplantation's Greatest Challenges: Advances in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007; **13**: p. 2-10.
62. Pavletic SZ, et al. Measuring therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group Report. *Biologie of Blood and Marrow Transplantation* 2006; **12**: p. 252-266.
63. Willenbacher W, Mumm A, Rüther A, Weis J, Bartsch HH. Somatic Risk Factors for Intermediate and Long-Term Sequelae after Hematological Stem Cell Therapy Predictive for Feasibility of a Rehabilitation Program. *Oncology* 1998; **21**: p. 217-223.
64. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Johns Hopkins Med J* 1932; **50**: p. 137-195.
65. Muller R, Kugelberg E. Myopathy in Cushing's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1959; **22**: p. 314-19.
66. Askari A, Vignos PJ Jr, and Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976; **61**: p. 485-492.
67. Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, Posner JB, DeAngelis LM. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997; **48**: p. 1234-1238.

68. Kanda F, Okuda S, Matsushita T, Takatani K, Kimura K, Chihara K. *Steroid Myopathy: Pathogenesis and Effects of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Administration*. Horm Res 2001; **56** (1): p. 24–28.
69. Lee HJ, Oran B, Sabiba RM, Couriel DM, Shin K, Massey P, Neumann J, de Lima M, Champlin R, Giralt S. *Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy*. Bone Marrow Transplantation 2006; **38**: p. 299-303.
70. Hochuli P, Boltz B, Mumm A, *Physio- und Sporttherapie nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation*. S. 125-134, In: Hämatopoetische Stammzelltransplantation Neue Konzepte in der Rehabilitation und Nachsorge transplantiert Patienten. Bartsch HH, Finke J, Mumm A (eds). Karger, Basel; 2001. ISBN 3-8055-7234-4; 186 Seiten.
71. Dimeo F, Schwartz S, Fietz T, Wanjura T, Boning D, Thiel E. *Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy*. Support Care Cancer 2003; **11**: p. 623–628.
72. Hacker EH, F.C., Verlen E, Ravandi F, van Besien K, Gelms J, Dieterle N. *Fatigue and Physical Activity in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant*. Oncology Nursing Forum 2006; **33**: p. 614-624.
73. Ferrando AA, Stuart CA, Brunder DG, Hillman GR, *Magnetic resonance imaging quantitation of changes in muscle volume during 7 days of strict bed rest*. Aviat Space Environ Medicine 1995. **66**(10): p. 976–98.
74. Ferrando AA, Stuart CA, Sheffield-Moore M, Wolfe RR. *Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol*. J Clin Endocrinol Metab 1999; **84**: p. 3515-3521.
75. Prou E, Marini JF. *Muscle research in space - Increased muscle susceptibility to exercise - induced damage after a prolonged bedrest*. International Journal of Sports Medicine, 1997; **18** (4): p. 317- 320.
76. Ishizaki Y, Fukuoka H, Ishizaki T, Katsura T, Nishimura Y, Haruna M, et al. *Psychological stress induced by 20 days bed rest*. Journal of Gravitational Physiology 1997; **4**(1): p. 95 - 98.
77. Hinterbuchner C. *Rehabilitation of physical disability in cancer*. NY State J Med 1978; **78**: p. 1066-9.
78. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, Davies SM, Ferrara JLM, Socié G. *Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation: Joint Recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation*. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2006; **12** p. 138-151.
79. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. *Fatigue in cancer patients*. Br J Cancer 1993; **68**: p. 220-224.
80. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. *Recovery and long- term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma*. JAMA 2004; **291**: p. 2335-43.

81. Verloop J, Rookos MA, Kooy K van der, van Leeuwen FE. *Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years.* J Natl Cancer Inst 2000; **92**: p. 128-35.
82. Leitzmann MF, Moore SC, Peters TM, Lacey Jr JV, Schatzkin A, Schairer C, Brinton LA, Albanes D. *Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer.* Breast Cancer Research 2008; **10**: p. R92.
83. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. *Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis.* JAMA 2005; **293** (20): p. 2479-2486.
84. Galvao DA, Newton RU. *Review of exercise intervention studies in cancer patients.* J Clin Oncol 2005; **23**: p. 899-909.
85. Haydon AMM, Macinnis RJ, English DR, Giles GG. *Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer.* Gut 2006; **55**: p. 62-67.
86. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, Fuchs CS. *Physical Activity and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis.* J Clin Oncol 2006; **24**: p. 3527-3534.
87. Friedenreich CM. *Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; **10**: p. 287-301.
88. Friedenreich CM, Orenstein MR. *Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms.* J Nutr 2002; **132** (11 Suppl): p. 3456-3464.
89. Willer A. *Reduction of the individual cancer risk by physical exercise.* Onkologie 2003; **26**: p. 283-289.
90. Wiskemann J, Huber G. *Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplantation 2008; **41**: p. 321-329.
91. Cunningham BA, Morris G, Cheney CL, Buergel N, Aker SN, Lenssen P. *Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition.* J Parenter Enteral Nutr 1986; **10**: p. 558-563.
92. Kim SD, Kim H. *A series of bed exercises to improve lymphocyte count in allogeneic bone marrow transplantation patients.* Eur J Cancer Care (Engl) 2006; **15**: p. 453-457.
93. Carlson LE, Smith D, Russell J, Fibich C, Whittaker T. *Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study.* Bone Marrow Transplant 2006; **37**: p. 945-954.
94. Mello M, Tanaka C, Dulley FL. *Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant 2003; **32**: p. 723-728.
95. DeFor TE, Burns LJ, Gold EM, Weisdorf DJ. *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 2007; **13**: p. 948-955.
96. Lucia A, Earnest C, Perez M. *Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists?* Lancet Oncol 2003; **4**: p. 616-625.

97. Dimeo F, Stieglitz R, Novelli-Fischer U, et al. Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol*, 1997; **8**: p. 1251–1255.
98. Dimeo F, Rumberger B, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 1998; **30**: p. 475–478.
99. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, et al. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; **85**: p. 2273-2277.
100. Dimeo F. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer* 2001; **92**(6): p. 1689-1693.
101. Hann DM, Garovoy N, Finkelstein B, Jacobsen PB, Azzarello LM, Fields KK. Fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing autologous stem cell transplantation: A longitudinal comparative study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1999; **17** (5): p. 311-319.
102. Cella DF, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; **19** (14): p. 3385-91.
103. Rüffer U, Deutsche Fatigue Gesellschaft Köln. Fatigue Zwischen Ignoranz und Fixierung. S.44-53, In: *Best Pracice Onkologie*, Springer, Berlin/ Heidelberg; **3** (1) 2008.
104. Dicatto M. Anemia in cancer: some pathophysiological aspects. *Oncologist* 2003; **8** (1): p. 19–21.
105. Glaus A, Crow R, Hammond SA. Qualitative study to explore the concept of fatigue / tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support Care Cancer* 1996; **4**: p. 82–96.
106. Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer Care* 1995; **4**: p. 20 – 32.
107. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy: a comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs* 1994; **17** (5): p. 367–78.
108. Sarna L, Conde F. Physical activity and fatigue during radiation therapy: A pilot study using actigraph monitors. *Oncology Nursing Forum* 2001; **28**: p. 1043- 1046.
109. Dimeo F, Schmittel A, Fietz T, et al. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Ann Oncol* 2004; **15**: p. 1237-1242.
110. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from qualityof-life data. *J Clin Oncol* 2000; **18** (4): p. 893.
111. Visser MR, Smets EM, Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related?.*Support Care Cancer* 1998; **6**: p. 101-8.

112. Cella DF, Hernandez L, Bonomi AE, et al. Spanish language translation and initial validation of the Functional Assessment of Cancer therapy (FACT) Quality of life instrument. *Med Care* 1998; **36**: p. 1407–1418.
113. Cella DF. The Functional Assessment of Cancer Therapy- Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997; **34** (3 Suppl 2): p. 13-19.
114. Hann DM, Jacobson PB, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK, et al. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res* 1998; **7**: p. 301-310.
115. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; **85**: p. 1186-96.
116. Okuyama T, Akechi T., Kugaya A, Okamura H, Shima Y, Maruguchi M, et al. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; **19** (1): p. 5-14.
117. Piper B, Lindsey A, Dodd M, Ferketich S, Paul SM, Weller S. The development of an instrument to measure the subjective dimension of fatigue. p. 199–208, In: *Key Aspects Of Comfort: Management Of Pain, Fatigue And Nausea*. Funk S, Tornquist E, Champagne M, Archer CL, Wiese R (eds). Springer, New York; 1989.
118. Schwartz AL. The Schwartz Cancer Fatigue Scale: testing reliability and validity. *Oncol Nurs Forum* 1998; **25** (4): p. 711-717.
119. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; **39**(5): p. 315–25.
120. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, Filiberti A, Flechtner H, S. Fleishman S, de Haes J. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; **85** (5): p. 365-76.
121. Bush NE, Haberman M, Donaldson G, Sullivan KM. Quality of life of 125 adults surviving 6-18 years after bone marrow transplantation. *Social Sciences and Medicine* 1995; **40**: p. 479-490.
122. Andrykowski MA, Carpenter JS, Greiner CB, et al. Energy level and sleep quality following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; **20**: p. 669-679.
123. Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Support Care Cancer* 2008; **16**: p. 1243–1254.
124. Belec RH. Quality of life: Perceptions of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Oncology Nursing Forum* 1992; **19**: p. 31-37.

125. Baker F, Wingard JR, Curbow B, Zabora J, Jodrey D, Fogarty L, Legro M. *Quality of life of bone marrow transplant long-term survivors*. *Bone Marrow Transplantation* 1994; **13**: p. 589- 596.
126. Andrykowski MA, Brady M, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH, Gingrich R, McGarigle C, Henslee Downey PJ. *Returning to normal following bone marrow transplantation: outcomes, expectations and informed consent*. *Bone Marrow Transplant* 1995; **15**(4): p. 573-81.
127. Danaher EH, Ferrans C, Verlen E, Ravandi F, van Besien K, Gelms J, Dieterle N. *Fatigue and physical activity in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant*. *Oncol Nurs Forum* May 3 2006; **33**(3): p. 614-24.
128. Pidala J, Anasetti C, Jim H. *Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Blood* 2009; **114**: p. 7-19.
129. Gunnars B, Nygren P, Glimelius B. *Assessment of quality of life during chemotherapy*. *Acta Oncologica* 2001; **40** (2/3): p. 175-184.
130. Haberman M, Bush N, Young K, Sullivan KM. *Quality of life of adult long-term survivors of bone marrow transplantation: A qualitative analysis of narrative data*. *Oncology Nursing Forum* 1993; **20**: p. 1545-1553.
131. Morris J, Perez D, McNoe B. *The use of quality of life data in clinical practice*. *Quality of life research* 1998; **7**(1): p. 85-91.
132. Hjermstad MJ, Kaasa S. *Quality of life in adult cancer patients treated with bone marrow transplantation - A review of the literature*. *Eur J Cancer Care*, 1995; **31A**: p. 163-173.
133. Neitzert CS, Ritva P, Dancey J, Weiser K, Murray C, Avery J. *The psychosocial impact of bone marrow transplantation: A review of the literature*. *Bone Marrow Transplant* 1998; **22**: p. 409-422.
134. Wingard JR. *Quality of life following bone marrow transplantation*. *Curr Opin Oncol* 1998; **10**: p. 108- 111.
135. Andrykowski MA, Bruehl S, Brady MJ, et al. *Physical and psychosocial status of adults one-year after bone marrow transplantation: A prospective study*. *Bone Marrow Transplant* 1995; **15**: p. 837-844.
136. Worel N, Biener D, Kalhs P, et al. *Long term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 2002; **30**: p. 619-626.
137. Gruber U, Fegg M, Buchmann M, et al. *The long-term psychosocial effects of haematopoietic stem cell transplantation*. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2003; **12**: p. 249-256.
138. Hjermstad MJ, Knobel H, Brinch L, et al. *A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety, and depression 3-5 years after stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 2004; **34**: p. 257-266.
139. Hann DM, Jacobsen PB, Martin SC, et al. *Fatigue in women treated with bone marrow transplantation: A comparison with women with no history of cancer*. *Support Care Cancer* 1997; **5**: p. 44- 52.

140. Harder H, Cornelissen JJ, Van Gool AR, et al. *Cognitive functioning and quality of life in long-term adult survivors of bone marrow transplantation*. *Cancer* 2002; **95**: p. 183-192.
141. Ahles TA, Tope DM, Furstenberg C, et al. *Psychologic and neuropsychologic impact of autologous bone marrow transplantation*. *J Clin Oncol* 1996; **14**: p. 1457-1462.
142. Weis J, Mumm A, Willenbacher W, Ehlers K, Bartsch HH. *Lebensqualität und psychosoziale Integration bei stammzell- oder knochenmarktransplantierten Patienten nach stationärer Rehabilitation*. S. 135-145, In: *Hämatopoetische Stammzelltransplantation Neue Konzepte in der Rehabilitation und Nachsorge transplantierter Patienten*. Bartsch HH, Finke J, Mumm A (eds). Karger, Basel; 2001. ISBN 3-8055-7234-4; 186 Seiten.
143. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, Parker P, Forman S, Weisdorf D, Gurney JG, Baker KS. *Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of Marrow Transplant Survivor Study hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone*. *Blood* 2006; **108**: p. 2867-2873.
144. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. *Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study*. *Blood* 2004; **104**: p. 1898-1906.
145. Lee SJ, Kim HT, Cutler C, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. *Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease*. *Bone Marrow Transplantation* 2006; **38**: p. 305-310.
146. Sutherland HJ, Fyles GM, Adams G, Hao Y, Lipton JH, Minden MD, Meharchand JM, Atkins H, Tejpar I, Messner HA. *Quality of life following bone marrow transplantation: A comparison of patient reports with population norms*. *Bone Marrow Transplantation* 1997; **19**: p. 1129-1136.
147. Somerfield MR, Curbow B, Wingard JR, et al. *Coping with the physical and psychosocial sequelae of bone marrow transplantation among long-term survivors*. *J Behav Med* 1996; **19**: p. 163-184.
148. Sasaki T, Akaho R., Sakamaki H, et al. *Mental disturbances during isolation in bone marrow transplant patients with leukemia*. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25**: p. 315-318.
149. Vose JM, Kennedy BC, Bierman PJ, et al. *Long-term sequelae of autologous bone marrow or peripheral stem cell transplantation for lymphoid malignancies*. *Cancer* 1992; **69**: p. 784-789.
150. Loberiza FR, JR, Rizzo JD, Bredeson CN, Antin JH, Horowitz MM, Weeks JC, Lee SJ. *Association of Depressive Syndrome and Early Deaths Among Patients After Stem-Cell Transplantation for Malignant Diseases*. *Journal of Clinical Oncology* 2002; **20**(8): p. 2118-2126.
151. Fife BL, Huster GA, Cornetta KG, Kennedy VN, Akard LP, Broun ER. *Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation*. *Journal of Clinical Oncology*, 2000; **18** (7): p. 1539-1549.
152. Merlini L, Mazzone ES, Solari A, Morandi L. *Reliability of hand-held dynamometry in spinal muscular atrophy*. *Muscle Nerve* 2002; **26** p. 64-70.

153. Beck M, Giess R, Würffel W, Magnus T, Ochs G, Toyka KV. Comparison of maximal voluntary isometric contractions and Drachman's hand-held dynamometry in evaluating patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1999; **22**: p. 1265-1270.
154. Van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ, Reuvekamp J. Measuring muscle strength. *J Neurol* 1984; **231**: p. 200-203.
155. www.citec.nu.
156. Van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ. The "make/ break test" as a diagnostic tool in functional weakness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: p. 248-251.
157. Van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: p. 244-251.
158. Beenakker EAC, van der Hoeven JH, Fock JM, Maurits NM. Reference value of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4-16 years by hand-held dynamometry. *Neuromuscular Disorders* 2001; **11**: p. 441-446.
159. Bäckman E, Odenrick P, Henriksson KG, Ledin T, Isometric muscle force and anthropometric values in normal children aged between 3,5 and 15 years *Scand J Rehabil Med* 1989. **21**: p. 105-114.
160. Hosking JP, Bhat U, Dubowitz V, Edwards RH. Measurements of muscle strength and performance in Children with normal and diseased muscle. *Arch Dis Child* 1976; **51**: p. 957-963.
161. www.proaktivo.de/products_id/1774.html
162. Kirkpatrick JE. Evaluation of grip loss. *Calif Med* 1956; **85** (5): p. 314-20.
163. www.gvhd.eu
164. Ashton LA and Myers S. Serial Grip Strength Testing – It's role in assessment of wrist and hand disability. *The Internet Journal of Surgery* 2004; **5** (2).
165. Bao S and Silverstein B. Estimation of hand force in ergonomic job evaluation *Ergonomics* 2005; **48**(3): p. 288-301.
166. Ho RW, Chang SY, Wang CW, Hang MH. Grip and key pinch strength: norms for 15 to 22 year old Chinese students. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. (= Chinese medical journal, Free China ed) 2000; **63** (1): p. 21-7.
167. Mathiowetz V, Kashman N., Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; **66**(2): p. 69-74.
168. Mathiowetz V, Wiemer DM, Federman SM. Grip and pinch strength: norms for 6 to 19 year olds. *AM J Occup Ther* 1986; **40**(10): p. 705-11.
169. [www.dgsp.de \(downloads/ leitlinien\)](http://www.dgsp.de (downloads/ leitlinien))
170. Trappe HJ, Löllgen H, i.A.d.Komission für klinische Kardiologie. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000; **89**: p. 821-837.

171. Balke B. A Simple Field Test for the Assessment of Physical Fitness. *Rep Civ Aeromed Res Inst US* 1963; **53**: p. 1-8.
172. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake Correlation between field and treadmill testing *Jama* 1968; **203** (3): p. 201-4.
173. Butland RJ, Pang J, Gross ER, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; **284** (6329): p. 1607-8.
174. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain *Chest* 2001; **119**(1): p. 256-70.
175. Curb JD, Ceria-Ulep C, Rodriguez BL, et al. Performance-based measures of physical function for highfunction populations. *J Am Geriatr Soc* 2006; **54** (5): p. 737-42.
176. Oesch P, Hilfiker R, Keller S, Koch J, Schädler S, et al. Körperliche Leistungsfähigkeit: Six-Minute-Walk Test (6MWT). S. 213-216, In: *Assessment in der muskuloskelettalen Rehabilitation*. Oesch P, Schädler S (eds). Hans Huber, Bern; 2nd Edition (2007).
177. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993; **37** (7): p. 753-62.
178. Cleeland CS. Measurement of pain by subjective report. p. 391-403, In: *Issues in pain measurement of advances in pain research and therapy*. Chapman CR, Loeser JD, (eds). Raven Press, New York; **12** (1989).
179. Radbruch L, Sabatowski R, Elsner F, Everts J, Mendoza T, Cleeland C. Validation of the German version of the Brief Fatigue Inventory. *J Pain Symptom Manage* 2003; **25**(5): p. 449 – 458.
180. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practce Guidelines. *Fatigue and multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America. 1998.
181. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematoses *Arch Neurol* 1989; **46**: p. 1121-1123.
182. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; **67**: p. 361-370.
183. Williams P, Tarnopolsky A., Hand D. Case definition and case identification in psychiatric epidemiology, review and assessment. *Psychol Med* 1980; **10**: p. 101-114.
184. Schmidt LR. *Psychodiagnostik in der medizinischen Psychologie*. Z Different Diagn Psychol 1988; **9** p. 223-232.
185. Herrmann C, Buss U. Vorstellung und Validierung einer deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale, ein Fragebogen zur Erfassung des psychischen Befindens bei Patienten mit körperlichen Beschwerden *Diagnostika* 1994; **40**: p. 143-154.

186. Bullinger M. *German Translation and Psychometric Testing of the SF-36 Health Survey: Preliminary Results from the IQOLA Project*. Social Science and Medicine 1995; **41**: p. 1359-1366.
187. Bullinger M, Kirchberger I, and Ware J. *Der deutsche SF-36 Health Survey, Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität* Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 1995; **1**: p. 21-36.
188. Bullinger M and Kirchberger I. *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handbuch für die deutschsprachige Fagebogen-Version*. Hogrefe, Göttingen. 1998;
189. Cella DF and Cherin EA. *Quality of life during and after cancer treatment*. Compr Ther 1988; **4**: p. 69-75.
190. Cella DF. *Measuring quality of life in palliative care*. Semin Oncol 1995; **22** (3): p. 73-81.
191. McQuellon R, Russell GB, Cella DF, et al. *Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale*. Bone Marrow Transplant 1997; **19**: p. 357- 368.
192. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. *The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scale: development and validation of the general measure* J Clin Oncol 1993; **11**: p. 570-579.
193. Kopp M, Schweikofler H., Holzner B, et al. *Time after bone marrow transplantation as an important variable for quality of life: results of a cross-sectional investigation using two different instruments for quality of life assessment*. Ann Hematol 1998; **77**: p. 27-32.
194. Kopp M, Schweikofler H, Holzner B, et al. *EORTC QLOC30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison*. Eur J Haematol 2000; **65** p. 97-103.
195. McQuellon RP, Russell G, Rambo TD, et al. *Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year*. Bone Marrow Transplant, 1998; **21**: p. 477- 486
196. Cella D. *Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System*. Center on Outcomes, Research and Education (CORE), Evanston Northwestern Healthcare and Northwestern University, Evanston IL, 1997; (Version 4).
197. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, et al. *Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system*. Qual Life Res 1996; **5**: p. 1-12.
198. Lau AKL, Chang CH, Tai JWM, Eremenco S, Liang R, Lie AKW, Fong DYT, Lau CM. *Translation and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy –Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) Version 4 quality of life instrument into traditional Chinese* Bone Marrow Transplantation 2002; **29**: p. 41 – 49.

199. Wolff D, et al. Multizentrische Studie zur Validierung des FACT-BMT, des HAP Aktivitätsbogen und NIH-Stagingbogens zur chronischen GVHD in deutscher Sprache. (Studie läuft)
200. Daughton D, Fix AJ, Kass I, et al. Relationship between a pulmonary function test (FEV1) and the ADAPT quality-of-life scale Percept Mot Skills 1983; **57**: p. 359-62.
201. Daughton DM, Fix AJ, Kass I, et al. Maximum oxygen consumption and the ADAPT quality-of life scale. Arch Phys Med Rehabil 1982; **63**: p. 620-22.
202. Fix AJ, Daughton DM. Human Activity Profile professional manual. Psychological Assessment Resources, Inc. 1988.
203. Maa S, Gauthier D, and Turner M. Acupressure as an adjunct to a pulmonary rehabilitation program J Cardiopulm Rehabil 1997; **17**: p. 268-76.
204. Nield M, Hoo GS, Roper J, et al. Usefulness of the human activity profile, a functional performance measure, in people with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiopulm Rehabil 2005; **25**: p. 115-21.
205. Farrell MJ, Gibson SJ, and Helme RD. Measuring the activity of older people with chronic pain. Clin J Pain 1996; **12**: p. 6-12.
206. Bennell KL, Hinman R., Crossley KM, et al. Is the Human Activity Profile a useful measure in people with knee osteoarthritis?. J Rehabil Res Dev 2004; **41**: p. 621-29.
207. Wellard S. Validation of physical activity measurement for people on dialysis treatment. EDTNA-ERCA J 2003; **29**: p. 140-42.
208. Hill KD, Stinson AT. A pilot study of falls, fear of falling, activity levels an fall prevention actions in older people with polia. Aging Clin Exp Res 2004; **16**: p. 126-31.
209. Teixeira-Salmela LF, Olney S, Nadeau S, et al. Muscle strengthening and physical conditioning to reduce impairment and disability in chronic stroke survivors. Arch Phys Med Rehabil 1999; **80**: p. 1211-18.
210. Baas LS. Self - care resources and activity as predictors of quality of life in persons after myocardial infarction Dimens Crit Care Nurs 2004; **23**: p. 131-38.
211. Brouwer B, Musselman K, and Cullham E. Physical function and health status among seniors with and without a fear of falling. Gerontology 2004; **50**: p. 135-41.
212. Davidson M and Morton N. A systematic review of the Human Activity Profile Clin Rehabil 2007; **21**: p. 151-162.
213. Krentz H (ed.). Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin Bd. 2: Schließende Statistische Analysen: Shaker Verlag 2005.
214. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, Voigt A, Thiel E. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer - related fatigue after treatment. Annals of Oncology 2008; **19**: p. 1495–1499.
215. Martin D, Carl K, and Lehnertz K. (eds). Handbuch Trainingslehre. Verlag Hofmann: Schorndorf 1993.

216. White AC, Terrin N, Miller KB, Ryan HF. Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation *Chest* 2005; **128**: p. 145-152.
217. Kovalszki A, Schumaker GL, Klein A, Terrin N, White AC. Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41**: p. 965-969.
218. Bhalla KS, Folz RJ. Idiopathic pneumonia syndrome after syngeneic bone marrow transplant in mice. *AM J Respir Crit Care Med* 2002; **166** (12): p. 1579-1589.
219. Evens AM, Mehta J, and Gordon LI. Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplant* 2004; **34**: p. 561-571.
220. Smith MA, Reid M. Redox modulation of contractile function in respiratory and limb skeletal muscle. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; **151**: p. 229-241.
221. White AC, Sousa A, Blumberg J, Ryan HF, Fanburg BL, Kayyali US. Plasma antioxidants in subjects prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; **38**: p. 513-520.
222. Li L, Chan L, and Gerber LH. Rehabilitation Evaluation and treatment of patients with chronic graft versus host disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ (eds) *Chronic Graft Versus Host Disease Interdisciplinary Management* 2009; p. 252-267.
223. Rantanen T, Harris T., Leveveille SG, et al. Muscle strength and body mass index as long - term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol* 2000; **55**: p. 168-73.
224. Jarden M, Hovgaard DJ, Boesen E, Quist M, Adamsen L. Pilot study of a multimodal intervention: mixed - type exercise and psychoeducation in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; **40** (8): p. 793-800.
225. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adams L. 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* 2009. **43**(9): p. 725-37.
226. Ebeling PR, Thomas DM, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hemopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res* 1999; **14**(3): p. 342-350.
227. Brown JE, Mc Leod AA, Shad DG. In Support of Cardiac chronotropic β 2 adrenoreceptors. *Am J Cardiol*, 1986; **57**: p. 11-16.
228. Sklar J, Johnston G, Overlie P, Gerber JG, Brammel HL, Gal J, Nies AS. The effects of a cardioselective (metoprolol) and a nonselective (propranolol) betaadrenergic blocker on the response to dynamic exercise in normal men. *Circulation* 1982; **65**: p. 894-899.
229. Wang XS, Shi Q, Williams LA, Cleeland CS, Mobley GM, Reuben JM, Lee BN, Giralt SA. Serum Interleukin-6 Predicts the Development of Multiple Symptoms at Nadir of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer* 2008. **113** (8): p. 2102-9.

230. Langer S, Abrams J, and Syrjala K. Caregiver and patient marital satisfaction and affect following hematopoietic stem cell transplantation: A prospective, longitudinal investigation. *Psycho - Oncology* 2003; **12**: p. 239-253.
231. DeMarinis V, Barsky A., Antin JH, Chang G. Health psychology and distress after haematopoietic stem cell transplantation *European Journal of Cancer Care* 2009; **18**: p. 57-63.
232. Chang G, Orav E, McNamara T, Tong MY, Antin JH. Depression, cigarette smoking and hematopoietic stem cell transplantation outcome. *Cancer* 2004; **101**: p. 782-789.
233. Hoodin F, Kalbfleisch K, Thornton J, Ratananthalathom V. Psychosocial influences on 305 adults survival after bone marrow transplantation, depression, smoking, and behavioral self-regulation. *Journal of Psychosomatic Research* 2004; **57**: p. 145-154.
234. Ferrans CE. Definitions and conceptual models of quality of life. p. 14-30, In: *Outcomes assessment in cancer: measures, methods, and applications*. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder C (eds). Cambridge University Press, Cambridge; 2005.
235. Schwartz C, Andresen E, Nosek M, Krahn G. Response shift theory: Important implications for measuring quality of life in people with disability. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007; **88** (4): p. 529-536.
236. Visser MRM, Oort FJ, and Sprangers MAG. Methods to detect response shift in quality of life data: A convergent validity study. *Quality of Life Research.*, 2005; **14** (3): p. 629-639.
237. Westerman MJ, Hak T, Sprangers MA, Groen HJ, van der Wal G. The AM, Listen to their answers! Response behavior in the measurement of physical and role functioning. *Qual Life Res* 2008; **17** (4): p. 549- 558.

10. Curriculum Vitae

Daten wurden aus datenrechtlichen Gründen herausgenommen

11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht.

Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

12. ANHANG

Statusblatt für t1

Persönliche Daten

Patient-Nr:

Datum der Befundaufnahme:

Alter:

Geschlecht:

Schulabschluss:

Körp. Akt. im Beruf:

Körp. Akt. i. d. Freizeit:

Fam. stand:

Kinder:

Alkohol / Drogen / Rauchen:

Bekannte Allergien:

Akt. Hyg. stufe:

Akt. Gewicht:

Größe:

Eigenanamnese

Infektionskrankheiten:

Operationen:

Tumorerkrankungen:

HKL - KH:

neurolog. Erkrankungen:

Lebererkrankungen:

Urogenitalerkrankungen:

Traumen:

orthopädische Erkrankungen:

Sonstiges:

Jetztanamnese

Tag der stationären Aufnahme:

Diagnose / seit wann:

Therapien im Vorfeld:

Bisherige chemotherapiebedingte Beschwerden:

Übelk. / Erbr. // Hautverä. // Ödeme // Kopfschmerzen // Fieber // Blutungen // Infektionen

Sonstiges:

Bestrahlung/Beschwerden:

Remissionsstatus:

Gewichtsverlust:

Parenterale Ernährung:

Steroideinnahme:

Spender:

Datum der Transplantation:

Aktuelle Medikation:

Labor:

HK	Hb	Leukos	Thromb
CRP	ALAT	Bilir	Albumin
Crea	Harnstoff		

Fragebögen

SF 36, HADS - D, MFIS, Brief Fatigue Inventory, Fact - BMT, HAP - Aktivitätsbogen

Herz - / Kreislauffunktion

Ergometrie:

	2 min vor Belastung	nach 25Watt	nach 50Watt	nach 75Watt	nach 100Watt	nach 125 Watt	2 min nach Belastung
RR							
HF							
O2							

Abbruchursache:

Zwei - Minuten - Gehtest:

Lungenfunktion:

FVC:

FEV1:

TLC:

Muskelfunktion

Umfangsmessungen:

		rechts	links
Oberschenkel	20 cm		
Unterschenkel	15 cm		
Knöchel	Malleoli		
Oberarm	15 cm		
Unterarm	10 cm		

Hand - Dynamometer:

getestete Griffposition:

rechts	links
1.	1.
2.	2.
3.	3.

Citec - Messung:

Kopfext.	
Kopfflex.	

	rechts	links
Schulterabd		
Handext.		
3 Punkt.Griff		
Ellenbogenext.		
Ellenbogenflex.		
Hüftabd.		
Hüftflex.		
Fußext.		
Fußflex.		
Knieext.		
Knieflex.		

Statusblatt für t2 und t3

Allgemeines

Patientennr.:

Datum der Befundaufnahme:

Akt. Hyg. stufe:

Akt. Gewicht:

Steroideinnahme:

Parenterale Ernährung:

zum Verlauf

bis dahin aufgetretene Beschwerden:

Übelk. / Erbrechen // Diarrhoe // Mucositis // Ulcera

neurolog. Beschwerden // Pneumonie // Pilzinfektionen

Ödeme // Hautveränderungen

Sonstiges:

GvHD – klinischer Grad

Aktuelle Medikation:

Labor:

HK	Hb	Leukos	Thromb
CRP	ALAT	Bilir	Albumin
Crea		Harnstoff	

Fragebögen

SF 36, HADS - D, MFIS, Fatigue Inventory, Fact - BMT, HAP - Aktivitätsbogen

Herz- / Kreislauffunktion

Ergometrie:

	2 min vor Belastung	nach 25Watt	nach 50Watt	nach 75Watt	nach 100Watt	nach 125 Watt	2 min nach Belastung
RR							
HF							
O2							

Abbruchursache:

Zwei - Minuten - Gehetest:**Muskelfunktion****Umfangsmessungen:**

		rechts	links
Oberschenkel	20 cm		
Unterschenkel	15 cm		
Knöchel	Malleoli		
Oberarm	15 cm		
Unterarm	10 cm		

Hand - Dynamometer:

getestete Griffposition:

rechts	links
1.	1.
2.	2.
3.	3.

Citec - Messung:

Kopfext.	rechts	links
Kopfflex.		
Schulterabd		
Handext.		
3 Punkt.Griff		
Ellenbogenext.		
Ellenbogenflex.		
Hüftabd.		
Hüftflex.		
Fußext.		
Fußflex.		
Knieext.		
Knieflex.		

Sonstiges

Entlassungstag:

Liegezeit:

Physiotherapie/ sportliche Aktivität

Rehaklinik?:

Ambulante Physiotherapie?:

Haus Programm?:

Dokumentationsbogen für die stationäre Physiotherapie:

Tabelle 9: Durchführung der isometrischen Muskelkraftmessung

Muskelgruppe	Abbildungen zur Testdurchführung	Erklärung der Testdurchführung	Referenzwerte in N	
			Frauen	Männer
Hals-extensoren		T: Aufrechter Sitz, Kopf 90° in Horizontalebene U: steht vor Testperson D: Applikator auf Protuberantia occipitalis externa	118- >125	>125
Hals-flexoren		T: Aufrechter Sitz, Kopf 90° in Horizontalebene U: steht hinter der Testperson D: unterer Applikatorrand über den Augenbrauen	49- 75	107->125
Schulter-abduktoren		T: Aufrechter Sitz, bd. Schultern 90° in Abd., Ellenbogen 135° in Flex., Unterarm in Pron. U: steht lateral vom Patienten D: am Epicondylus lateralis des humerus	75-105	111-160
Oberarm-flexoren		T: Rückenlage, Schulter in Adduktion, Ellenbogen 90° in Flexion, Unterarm suppiert, Hand zur Faust geballt U: steht lateral des Patienten D: proximal vom Handgelenk an der Beugeseite des Unterarms	146-190	216->250
Oberarm-extensoren		T: s. Oberarmflexoren U: s. Oberarmflexoren D: proximal des Handgelenkes an Streckseite des Unterarms	80-105	115-156

Hand-extensoren		T: aufrechter Sitz, Unterarm ist abgelegt auf einer Tischunterlage und proniert, Handgelenk in Neutralstellung und frei über Tischkante ragend, Faustschluss U: steht lateral des Patienten D: proximal der Metacarpalköpfe	81-111	126-170
Dreipunkt-griff		T: aufrechter Sitz, Unterarm proniert, Handgelenk in leichter Extensionsstellung D: Dreipunktgriff s. Abb.7	65-86	94-125
Hüft-abduktoren		T: in Rückenlage, Hüftgelenke 45° flektiert, Kniegelenke 90° flektiert, kontralaterales Knie wird durch die Thorax des Untersuchers gestützt U: steht lateral und Thorax dem kontralateralem Knie zugewandt D: am Epicondylus lateralis des Knie	174-228	223->250
Hüft-flexoren		T: Rückenlage, 90° flektiertes Hüftgelenk, 90° flektiertes Kniegelenk U: steht auf ipsilateraler Seite, Unterarme unterstützen Unterschenkel von T D: Proximal des Kniegelenkes am ventralem Oberschenkels	124-167	190->250
Knie-extensoren		T: in Bauchlage, Knie 90° flektiert U: an ipsilateraler Seite, Blickrichtung fußwärts D: distaler Unterschenkel auf anteriorer Fläche	>160	>160
Knie-flexoren		T: in Bauchlage, Knie 45° flektiert U: am Fussende stehend D: auf calcaneus	78-122	118-162

Fuss-extensoren		T: Rückenlage, Fuß in Neutralstellung (90°) U: steht am Fussende D: liegt proximal des Metatarsophalangealgelenkes auf der Dorsalseite des Fusses	164-235	232- >250
Plantar-flexoren		T: s. Fussextensoren U: auf der ipsilateralen Seite, Blick Richtung Fussende D: proximal des Metatarsophalangealgelenkes auf der Plantarseite des Fusses	>250	>250

T = Testperson, U = Untersucher, D = Dynamometer; Abbildungen [modifiziert nach CIT Technics, Userguide, van Ploeg et al. 1991]

Brief Fatigue Inventory (BFI)

Im Laufe unseres Lebens haben die meisten von uns Zeiten, an denen sie sich sehr müde oder matt fühlen.
Haben Sie sich in der letzten Woche ungewöhnlich müde oder matt gefühlt?

ja nein

- 1 Kreisen Sie die eine Zahl ein, die aussagt, welche Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie **gerade jetzt** fühlen:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine										stärkste vorstellbare Müdigkeit
Müdigkeit										

- 2 Kreisen Sie die eine Zahl ein, die Ihre **übliche** Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine										stärkste vorstellbare Müdigkeit
Müdigkeit										

- 3 Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die Ihre **stärkste** Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine										stärkste vorstellbare Müdigkeit
Müdigkeit										

- 4 Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie in den vergangenen 24 Stunden **beeinträchtigt** habt:

Allgemeine Aktivität

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung										vollständige Beeinträchtigung

Stimmung

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung										vollständige Beeinträchtigung

Gehvermögen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung										vollständige Beeinträchtigung

Normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung										vollständige Beeinträchtigung

Beziehung zu anderen Menschen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung										vollständige Beeinträchtigung

Lebensfreude

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung										vollständige Beeinträchtigung

MFIS - Modifizierte Fatigue Impact Scale

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

HADS-D

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Wir bitten Sie, die Fragen so zu beantworten, 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.

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein angstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine angstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, so wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich restlos, muß immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> jeden Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit / aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich / nie</p>	<p>Ich blicke mit Freuden in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann behaglich dasitzen und entspannen</p> <p><input type="checkbox"/> ja natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten</p>

Monika Bullinger und Inge Kirchberger

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

Selbstbeurteilungsbogen

Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuwollen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
3.b mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c Einkaufstaschen heben und tragen	1	2	3
3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Oberhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	1	2	3	4	5	6

	Oberhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zelle die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.)	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen						
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheben konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichnete Gesundheit	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

FACT-BMT (Fassung 4)

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Aussagen, die von anderen Personen mit Ihrer Krankheit für wichtig befunden wurden. Bitte geben Sie jeweils an, wie sehr jede der Aussagen im Laufe der letzten 7 Tage auf Sie zugetroffen hat, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

KÖRPERLICHES WOHLBEFINDEN

		Über-haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem-lich	Sehr
or 1	Mir fehlt es an Energie	0	1	2	3	4
or 2	Mir ist übel	0	1	2	3	4
or 3	Wegen meiner körperlichen Verfassung habe ich Schwierigkeiten, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden	0	1	2	3	4
or 4	Ich habe Schmerzen	0	1	2	3	4
or 5	Die Nebenwirkungen der Behandlung machen mir zu schaffen	0	1	2	3	4
or 6	Ich fühle mich krank	0	1	2	3	4
or 7	Ich muss zeitweilig im Bett bleiben	0	1	2	3	4

**VERHÄLTNIS ZU FREUNDEN,
BEKANNTEN UND IHRER FAMILIE**

		Über-haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem-lich	Sehr
on 1	Ich stehe meinen Freunden nahe	0	1	2	3	4
on 2	Ich bekomme seelische Unterstützung von meiner Familie ..	0	1	2	3	4
on 3	Ich bekomme Unterstützung von meinen Freunden	0	1	2	3	4
on 4	Meine Familie hat meine Krankheit akzeptiert	0	1	2	3	4
on 5	Ich bin damit zufrieden, wie wir innerhalb meiner Familie über meine Krankheit reden	0	1	2	3	4
on 6	Ich fühle mich meinem Partner oder der Person, die mir am nächsten steht, eng verbunden	0	1	2	3	4
on 7	<i>Beantworten Sie bitte die folgende Frage unabhängig davon, inwieweit Sie zur Zeit sexuell aktiv sind. Wenn Sie die Frage leider nicht beantworten möchten, kreuzen Sie das nebenstehende Kästchen an und fahren Sie mit dem nächsten Abschnitt fort.</i> <input type="checkbox"/>					
on 8	Ich bin mit meinem Sexuelleben zufrieden	0	1	2	3	4

FACT-BMT (Fassung 4)

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

SEELISCHES WOHLBEFINDEN		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
or 1	Ich bin traurig.....	0	1	2	3	4
or 2	Ich bin damit zufrieden, wie ich meine Krankheit bewältigte	0	1	2	3	4
or 3	Ich verliere die Hoffnung im Kampf gegen meine Krankheit.....	0	1	2	3	4
or 4	Ich bin nervös.....	0	1	2	3	4
or 5	Ich mache mir Sorgen über den Tod	0	1	2	3	4
or 6	Ich mache mir Sorgen, dass sich mein Zustand verschlechtern wird.....	0	1	2	3	4

FUNKTIONSFÄHIGKEIT		Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
or 1	Ich bin in der Lage zu arbeiten (einschließlich Arbeit zu Hause)	0	1	2	3	4
or 2	Meine Arbeit (einschließlich Arbeit zu Hause) füllt mich aus	0	1	2	3	4
or 3	Ich kann mein Leben genießen	0	1	2	3	4
or 4	Ich habe mich mit meiner Krankheit abgefunden	0	1	2	3	4
or 5	Ich schlafe gut	0	1	2	3	4
or 6	Ich kann meine Freizeit genießen	0	1	2	3	4
or 7	Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden	0	1	2	3	4

FACT-BMT (Fassung 4)

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

	ZUSÄTZLICHE FAKTOREN	Über- haupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziem- lich	Sehr
1	Ich habe Angst, meine Arbeit zu verlieren bzw. meine Hausarbeit nicht mehr verrichten zu können	0	1	2	3	4
2	Ich fühlte mich von anderen Menschen innerlich fern	0	1	2	3	4
3	Ich mache mir Sorgen, dass die Transplantation nicht erfolgreich sein könnte	0	1	2	3	4
4	Die Folgen der Behandlung sind schlimmer, als ich sie mir vorgestellt habe	0	1	2	3	4
5	Ich habe einen guten Appetit	0	1	2	3	4
6	Ich mag wie mein Körper aussieht	0	1	2	3	4
7	Ich bin in der Lage, mich alleine fortzubewegen	0	1	2	3	4
8	Ich werde leicht müde	0	1	2	3	4
9	Ich habe Interesse am Sex	0	1	2	3	4
10	Ich mache mir Sorgen über meine Fähigkeit, Kinder zu bekommen	0	1	2	3	4
11	Ich habe Vertrauen zum Pflegepersonal	0	1	2	3	4
12	Ich bereue die Knochenmark-Transplantation	0	1	2	3	4
13	Ich kann mir Dinge merken	0	1	2	3	4
14	Ich kann mich konzentrieren (z.B. beim Lesen)	0	1	2	3	4
15	Ich habe oft Erkältungen/Infektionen	0	1	2	3	4
16	Ich sehe verschwommen	0	1	2	3	4
17	Der veränderte Geschmack von Speisen macht mir zu schaffen	0	1	2	3	4
18	Ich leide unter Zittern	0	1	2	3	4
19	Ich leide unter Atemnot	0	1	2	3	4
20	Ich habe Hautprobleme (z.B. Ausschlag, Juckreiz) die mir zu schaffen machen	0	1	2	3	4
21	Ich habe Probleme mit dem Stuhlgang	0	1	2	3	4
22	Meine Krankheit ist eine besondere Härte für meine nächsten Angehörigen	0	1	2	3	4
23	Die Behandlungskosten sind eine Belastung für mich oder meine Familie	0	1	2	3	4

Identifikation: _____

Einführung

Die folgenden Fragebögen beschreiben allgemein verbreitete Tätigkeiten des täglichen Lebens. Lesen Sie bitte die Fragen sorgfältig und kreuzen Sie die zutreffende Spalte an, ob Sie aktuell die Tätigkeit ausführen, ob Sie die beschriebene Tätigkeit nicht mehr ausführen aber in der Vergangenheit ausgeführt haben oder ob Sie noch nie die Tätigkeit ausgeführt haben.

Kreuzen Sie die Spalte an „führe weiterhin aus“ falls Sie die Tätigkeit ohne Hilfe bei dem letzten Mal, bei dem Sie diese ausführen mußten bzw. die Gelegenheit dazu hatten, auch tatsächlich ausgeführt haben.

Kreuzen Sie die Spalte an „führe nicht mehr aus“ falls: Sie die Tätigkeit ohne Hilfe in der Vergangenheit ausgeführt haben und aktuell nicht mehr in der Lage sind diese auszuführen, obwohl Sie die Gelegenheit dazu hatten.

Kreuzen Sie die Spalte an „habe es noch nie getan“ falls: Sie die Tätigkeit noch nie ausgeführt haben.

Haben Sie bitte Verständnis für den Umfang der Fragen und den Fakt, daß ein Teil der Fragen für Sie nicht zu trifft. Wir bitten Sie trotzdem alle Fragen zu beantworten. Der Test wurde entwickelt, einen möglichst breiten Aktivitätsbereich (von überwiegend pflegebedürftig bis tägliches „Joggen“ zu erfassen.

Identifikation: _____

Frägen zu Aktivitäten des täglichen Lebens:

	führe weiterhin aus	führe nicht mehr aus	habe es noch nie getan
1. Können Sie ohne Hilfe in das Bett und aus dem Bett aufstehen bzw. können Sie sich ohne Hilfe auf einen Stuhl setzen und wieder aufstehen?			
2. Hören Sie Radio?			
3. Lesen Sie Bücher, Zeitschriften oder die Zeitung?			
4. Schreiben Sie (Briefe, Notizen)?			
5. Können Sie am Schreibtisch bzw. am Tisch arbeiten?			
6. Können Sie länger als 1 Minute frei stehen?			
7. Können Sie länger als 5 Minuten frei stehen?			
8. Ziehen Sie sich selbstständig an bzw. aus (ohne Hilfe)?			
9. Holen Sie sich Ihre Bekleidung aus der Kommode bzw. Wandschrank?			
10. Kommen Sie alleine in das bzw. aus dem Auto (ohne Hilfe)?			
11. Können Sie in ein Restaurant zum Essen gehen?			
12. Spielen Sie Karten- / Brettspiele?			
13. Nehmen Sie selbstständig ein Bad (ohne Hilfe)?			
14. Können Sie sich Ihre Schuhe und Strümpfe selbstständig anziehen (ohne Ruhepausen)?			
15. Kinobesuche, Kirchgänge, oder sportliche Aktivitäten?			
16. Können Sie 30 Meter laufen?			
17. Können Sie 30 Meter ohne Pause laufen?			
18. Können Sie sich selbstständig ohne Pause anziehen oder Ausziehen?			
19. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel benutzen oder weniger als 150km Auto fahren?			
20. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel benutzen oder mehr als 150km Auto fahren?			
21. Können Sie allein Ihr Essen zubereiten?			
22. Können Sie Ihr Geschirr abwaschen und abtrocknen?			
23. Können Sie allein Ihren Einkauf in ein Regal stellen?			
24. Können Sie Wäsche bügeln und legen?			

Identifikation: _____

	führe weiterhin aus	führe nicht mehr aus	habe es noch nie getan
25. Können Sie Staubwischen oder Ihr Auto polieren?			
26. Können Sie Duschen?			
27. Können Sie 6 Stufen steigen?			
28. Können Sie 6 Stufen ohne Pause steigen?			
29. Können Sie 9 Stufen steigen?			
30. Können Sie 12 Stufen steigen?			
31. Können Sie 50 Meter auf ebener Strecke gehen?			
32. Können Sie 50 Meter auf ebener Strecke ohne Pause gehen?			
33. Können Sie Ihr Bett machen? (kein Bettwäschechsel)			
34. Können Sie Fenster putzen?			
35. Können Sie Kisten oder Hocken um leichte Arbeit zu erledigen?			
36. Können Sie Ihre Einkäufe (leichte) selber tragen? (z.B. Einkaufsbeutel)			
37. Steigen Sie 9 Stufen ohne Pause?			
38. Steigen Sie 12 Stufen ohne Pause?			
39. Können Sie 50m bergauf gehen?			
40. Können Sie 50m bergauf ohne Pause gehen?			
41. Gehen Sie selbst einkaufen?			
42. Waschen Sie Ihre Kleidung selbst?			
43. Können Sie 100m auf ebener Strecke gehen?			
44. Können Sie 200m auf ebener Strecke gehen?			
45. Können Sie 100m auf ebener Strecke ohne Pause gehen?			
46. Können Sie 200m auf ebener Strecke ohne Pause gehen?			
47. Können Sie den Hausputz selbstständig erledigen?			
48. Machen Sie Ihr Bett allein (incl. Wechseln der Bettwäsche)?			
49. Fegen / Kehren Sie?			
50. Fegen / Kehren Sie 5 Minuten ohne Pause?			
51. Können Sie einen großen Koffer tragen oder Bowling spielen?			
52. Saugen Sie Ihre Teppiche?			
53. Saugen Sie Ihre Teppiche (5 Minuten ohne Pause)?			
54. Können Sie Malerarbeiten (Innenraum) erledigen?			
55. Können Sie 600m auf ebener Strecke gehen?			

Identifikation: _____

	führe weiterhin aus	führe nicht mehr aus	habe es noch nie getan
56. Können Sie 600m auf ebener Strecke ohne Pause gehen?			
57. Können Sie den Müll zur Mülltonne bringen?			
58. Können Sie einen schweren Einkauf tragen?			
59. Können Sie 24 Treppenstufen steigen?			
60. Können Sie 36 Treppenstufen steigen?			
61. Können Sie 24 Treppenstufen ohne Pause steigen?			
62. Können Sie 36 Treppenstufen ohne Pause steigen?			
63. Können Sie 1500m gehen?			
64. Können Sie 1500m ohne Pause gehen?			
65. Können Sie 100m rennen oder Volleyball/Basketball spielen?			
66. Können Sie tanzen?			
67. Können Sie 5 Minuten ohne Pause Fitnessstraining oder Aerobic Dancing?			
68. Können Sie Rasen mähen (Elektromäher oder Benzinmäher, kein Rasentraktor)			
69. Können Sie 3km gehen?			
70. Können Sie 3km ohne Pause gehen?			
71. Können Sie 2/1 Stockwerke Treppe steigen?			
72. Können Sie im Garten umgraben, hacken oder Schnee schaufeln?			
73. Können Sie im Garten 5min ohne Pause umgraben, hacken oder Schnee schaufeln?			
74. Steigen Sie 50 Stufen ohne Pause?			
75. Können Sie 5 Kilometer gehen?			
76. Können Sie 5 Kilometer ohne Pause gehen?			
77. Können Sie 25m schwimmen?			
78. Können Sie 25m ohne Pause schwimmen?			
79. Können Sie 1,5km Rad fahren?			
80. Können Sie 3 km Rad fahren?			
81. Können Sie 1,5km Rad ohne Pause fahren?			
82. Können Sie 3km Rad ohne Pause fahren?			
83. Laufen oder joggen Sie 400m?			
84. Laufen oder joggen Sie 800m?			
85. Können Sie Tennis oder Squash spielen?			
86. Können Sie Fußball oder Basketball (oder andere Ballspiele) spielen?			
87. Laufen oder joggen Sie ohne Pause 400m?			
88. Laufen oder joggen Sie ohne Pause 750m?			
89. Laufen oder joggen Sie 1,5km?			
90. Laufen oder joggen Sie 3 km?			
91. Laufen oder joggen Sie 5 km?			
92. Laufen oder joggen Sie 1,5km in 12 Minuten oder weniger?			
93. Laufen oder joggen Sie 3km in 20 Minuten oder weniger?			
94. Laufen oder joggen Sie 5km in 30 Minuten oder weniger?			