

**Einfluss der initialen Leistungsfähigkeit
auf die Effekte einer supportiven
Sporttherapie in der pädiatrischen
Stammzelltransplantation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Philosophie
im Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaften
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von:

Susanne Wallek
aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main, 2016

Erstgutachter: Professor Dr. med. Dr. phil. Winfried Banzer, Frankfurt am Main
Zweitgutachter: Professor Dr. med. Peter Bader, Frankfurt am Main

Datum der Disputation: 26. Oktober 2016

*Wem es gelingt, Menschen durch Körperübungen leuchtende Augen
zu schenken, der tut Großes auf dem Gebiet der Erziehung!*

(Johann Heinrich Pestalozzi)

Hinweis für den Leser/die Leserin:

Die vorliegende Dissertation verwendet aus Gründen eines besseren Leseflusses im Regelfall Ausdrucksformen des männlichen Geschlechts (z.B. Patient). Es sei explizit darauf hingewiesen, dass dabei immer auch Personen weiblichen Geschlechts gemeint sind.

Hinweis zu den Rahmenbedingungen der Dissertation:

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen der randomisiert kontrollierten Interventionsstudie BISON (**B**ewegungstherapie **i**n der Pädiatrischen **S**tammzelltransplantation) verfasst. Es handelte sich dabei um ein Kooperationsprojekt zwischen der Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, des Universitätsklinikums Frankfurt und der Abteilung Sportmedizin der Goethe Universität. Das Studienprojekt wurde von der Deutschen Josè Carreras Leukämie-Stiftung e.V. (Projektnr.10/29), dem Verein Hilfe für krebskranke Kinder e.V. Frankfurt, Hand in Hand für krebskranke Kinder Altstadt e.V., Verein für krebskranke und chronisch kranke Kinder e.V. Darmstadt sowie der Adolf Messer Stiftung gefördert. Die Verfasserin war federführend an der Planung, Durchführung und Evaluation des Projektes beteiligt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung.....	1
2 Problemstellung und Forschungsstand.....	4
2.1 Medizinische Grundlagen der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....	4
2.1.1 Epidemiologie, Begriffsbestimmung und Ablauf einer Hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....	4
2.1.2 Transplantationsbedingte Nebenwirkungen und Komplikationen	9
2.2 Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit transplantierter Kinder und Jugendlicher	13
2.2.1 Auswirkungen pädiatrisch-onkologischer Vorbehandlungen.....	13
2.2.2 Stuserhebung vor Transplantationsbeginn.....	16
2.2.3 Transplantationsfolgen.....	18
2.3 Stellenwert der Bewegungs- und Sporttherapie im onkologischen Setting	20
2.3.1 Evidenz sowie Relevanz körperlicher Aktivität in der Pädiatrischen Onkologie.....	20
2.3.2 Interventionsstudien in der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation.....	25
2.4 Einfluss des initialen Fitnesslevels auf Trainingseffekte	32
3 Forschungsdefizit und Zielsetzungen.....	35
3.1 Zusammenfassende Problemstellung	35
3.2 Zielsetzungen und Darstellung der Forschungsfragen.....	37
4 Methodik.....	39
4.1 Personenstichprobe	39
4.2 Merkmalsstichprobe	40

4.3	Untersuchungsablauf.....	41
4.4	Interventionen	42
4.4.1	Interventionsgruppe	43
4.4.2	Kontrollgruppe.....	46
4.5	Assessment zur Ermittlung der Zielparameter	47
4.5.1	Demographische und medizinische Parameter	47
4.5.2	6-Minuten Gehstest	47
4.5.3	Erfassung der Trainingsinterventionen (Trainingsprotokolle)	48
4.6	Statistische Datenverarbeitung	49
4.6.1	Auswertung der initialen Leistung im 6-Minuten Gehstest	49
4.6.2	Analyse der sporttherapeutischen Interventionen.....	50
4.6.3	Beurteilung der Trainingseffekte in Abhängigkeit vom initialen Leistungsniveau	51
5	Ergebnisse.....	53
5.1	Übersicht der Rekrutierung und Flussdiagramm	53
5.2	Studienkollektiv	55
5.2.1	Charakteristika der Patientenstichprobe	55
5.2.2	Resultate des 6-Minuten Gehstests vor Transplantationsbeginn.....	59
5.2.3	Analyse des sporttherapeutischen Trainings der Interventionsgruppe	62
5.3	Trainingseffekte in Abhängigkeit vom initialen Leistungsniveau	70
6	Diskussion	74
6.1	Studiendesign und Rekrutierung	74
6.2	Patientenkollektiv	76
6.3	Bewertung der initialen Leistungsfähigkeit des Probandenkollektivs	79
6.4	Anwendbarkeit des 6-Minuten Gehstests in der pädiatrischen Stammzelltransplantation	83
6.5	Sporttherapeutische Interventionen in der pädiatrischen Stammzelltransplantation ..	86
6.5.1	Beurteilung der Machbarkeit des sporttherapeutischen Bewegungsprogrammes.....	87

6.5.2 Einschätzungen zur Belastungsgestaltung und -steuerung der supportiven Sporttherapie.....	94
6.6 Trainingseffekte in Abhängigkeit vom initialen Leistungsniveau	101
6.7 Methodenkritik und Studienlimitationen	107
7 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	111
7.1 Empfehlungen zur Gestaltung einer stationären Sporttherapie für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche	111
7.2 Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse.....	119
7.3 Zukünftige Forschungsperspektiven	119
8 Zusammenfassung	122
9 Literaturverzeichnis	126
10 Anhang.....	155

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Auswahl von Indikationen zur Stammzelltransplantation [modifiziert nach Bader 2014]	5
Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der stationären Phase der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation	7
Abbildung 3: Teufelskreis aus Bewegungsmangel, Immobilisierungsfolgen und physischen bzw. psychosozialen Begleiterscheinungen einer onkologischen Diagnose und deren Krankheitsfolgen [modifiziert nach Eyermann 2005]	14
Abbildung 4: Studiendesign BISON – Phase I (Akutphase).....	42
Abbildung 5: Trainingsstätten für die Sporttherapie (links: Station 32-9 Patientenzimmer, Mitte: Stationsflur, Rechts: Ambulanter Sportraum)	43
Abbildung 6: Trainingsinhalte der Sporttherapie der Interventionsgruppe.....	45
Abbildung 7: Darstellung der vier auswertungsrelevanten Subgruppen nach retrospektiver Dichotomisierung der Studiengruppen.....	52
Abbildung 8: Flussdiagramm zum Rekrutierungsverlauf	54
Abbildung 9: Vergleich der 6-Minuten Gehstrecke ($6MWD^{T1}$) und der referenzwertbezogenen erwarteten Gehstrecke ($6MWD_{REF}^{T1}$); Nicht parametrische Testung (Wilcoxon-Test)	60
Abbildung 10: Medizinische Kontraindikationen, die zu einem Sportverbot führten (n = 125)	62
Abbildung 11: Wöchentliche Trainingszeit [min] im Transplantationsverlauf (n = 25).....	64
Abbildung 12: Trainingsinhalte des Ausdauertrainings in Abhängigkeit der beiden ausdauerorientierten Subgruppen (li: IG_F ; re: IG_A) (n = 346)	66
Abbildung 13: Relative (mittlere, maximale) Leistung im Transplantationsverlauf auf dem Fahrradergometer (IG_{UNFIT} n = 11, IG_{FIT} n = 6)	68
Abbildung 14: Übersicht der Krafttrainingsübungen anhand der Zielregionen (n = 1124)	69
Abbildung 15: 6-Minuten Gehstrecke in Relation zu Referenzwerten bei Aufnahme und Entlassung ($6MWD_{REF}^{T1}$; $6MWD_{REF}^{T2}$) [%] (n = 53).....	71

Abbildung 16: Entwurf einer optimalen sporttherapeutischen Versorgung für Kinder und Jugendliche mit Indikation zur Stammzelltransplantation	112
Abbildung 17: Strukturelle und inhaltliche Merkmale einer individualisierten Sporttherapie für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche [modifiziert nach Beulertz et al. 2013a, Götte et al. 2015]	118

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Auswahl transplantationsassoziiertes Organtoxizitäten [Biersack und Brabant 2015, Carreras 2012, Lanzkowsky 2011, Ritter und Ernst 2015, Wollmer und Neubauer 2014].....	11
Tabelle 2: Zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit systematischer Trainingsinterventionen während und nach HSZT anhand vorliegender Übersichtsarbeiten [modifiziert nach Wiskemann und Huber 2008]	26
Tabelle 3: Übersicht über ausgewählte Interventionsstudien in der pädiatrischen Stammzelltransplantation	31
Tabelle 4: Relative Veränderung von Kraft- und Ausdauerparameter in Abhängigkeit der stratifizierten Subgruppen (IG FIT, IG UNFIT) [modifiziert nach Wiskemann et al. 2013]...	34
Tabelle 5: Relative und absolute Kontraindikationen für körperliche Aktivitäten unter HSZT [modifiziert nach Baumann et al. 2012, Dimeo 2004]	44
Tabelle 6: Gründe für das Ausscheiden aus der Studie in Abhängigkeit von der Studiengruppe (n = 13).....	55
Tabelle 7: Anamnestische, anthropometrische und transplantationsassoziierte Daten der Gesamtstichprobe (n = 53) und einzelner Subgruppen	56
Tabelle 8: Ermittelte Parameter des 6-Minuten Gehtests der Gesamtstichprobe (n = 53).....	61
Tabelle 9: Übersicht allgemeiner Trainingsparameter der Interventionsgruppe (n = 25).....	63
Tabelle 10: Übersicht der wöchentlichen Trainingszeit im Transplantationsverlauf (n = 25) sowie Überblick über Patienten, die Aktivitätsrichtlinien [nach Schmitz et al. 2010] unter Behandlung erreichten.....	64
Tabelle 11: Belastungsintensität via RPE Score der individuellen Trainingseinheiten (n = 298) [in Anlehnung an Garber et al. 2011]	65
Tabelle 12: Übersicht der Trainingsparameter des Ausdauertrainings gesamt bzw. der kategorisierten Subgruppen (n = 25)	66
Tabelle 13: Herzfrequenzparameter während des Ausdauertrainings der kategorisierten Subgruppen (n = 24).....	67

Tabelle 14: Trainingsparameter des Kraft- und Beweglichkeitstrainings (n = 25)	69
Tabelle 15: Ergebnisse des 6-Minuten Gehstests der vier Studiengruppen bei Aufnahme, Entlassung sowie die relative Veränderung im Pre-Post Vergleich (n = 53)	70
Tabelle 16: Anzahl (Absolute Häufigkeiten) der Patienten, die eine Verbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung der Gehstrecke im Pre-Post Vergleich erzielten	71
Tabelle 17: Subjektive und objektive Beanspruchungsindikatoren (Borg Skala und Herzfrequenz) des 6-Minuten Gehstests pro Subgruppe [n = 53]	73
Tabelle 18: Auszug von Studien mit Anwendung des 6MWTs in der Pädiatrischen Onkologie	85
Tabelle 19: Allgemeine Kontraindikationen für anstrengende körperliche Aktivitäten	115
Tabelle 20: Empfehlungen für eine Sporttherapie während pädiatrischer Stammzelltransplantation	116

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten Walkdistanz
6MWT	6-Minuten Gehstest
95 % KI	95 % Konfidenzintervall
ACSM	American College of Sports Medicine
ALG	Antilymphozytenglobulin
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AST	Allgemeiner sportmotorischer Test für Kinder
ATG	Antithymozytenglobulin
ATS	American Thoracic Society
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body Mass Index
BMTSS	Bone Marrow Transplant Survivor Study
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CRF	Cancer Related Fatigue
DGPK	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
GCSF	Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia Effekt
HIT	High Intensity Training
HLA	Humane Leukozyten-Antigen
HRQL	Health Related Quality of Life

HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IG	Interventionsgruppe
ISH	Internationale Gesellschaft für Zelltherapie
JACIE	Joint Accrediation Commitee ISH-EBMT
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KG	Kontrollgruppe
M	Arithmetisches Mittel
M-ABC	Movement Assessment Battery for Children
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Min	Minute
MoMo-MPT	Motorik Modul- Motor Performance Test
MSD	Matched sibling donor
MTX	Methotrexat
MUD	matched unrelated donor
N	Anzahl / Stichprobenumfang
POEM	Pediatric Oncology Exercise Manual
PRO	Patient-Reported Outcome
PRST	Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen
RCT	Randomized Controlled Trial
Ref	Referenzwerte Gesunder
RIC	Reduced Intensity Conditioning
RM	Repetition Maximum
ROM	Range of Motion
RPE	Ratings of perceived exertion
SD	Standardabweichung

SJLIFE	St. Jude`s Lifetime Cohort Study
T1	Messzeitpunkt T1 (Erstevaluation, Aufnahme)
T2	Messzeitpunkt T2 (Retest, Entlassung)
TBI	Total body irradiation
TE	Trainingseinheit
TLI	Total lymphoid irradiation
TRM	Transplant-related mortality
VO _{2peak}	Peak Sauerstoffaufnahmekapazität
W	Watt
Wk	Woche
Δ	Differenz

1 Einleitung

Obgleich eine Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen eher selten auftritt, zählt diese zu den häufigsten Todesursachen im Kindes- bzw. Jugendalter [Klingebiel et al. 2014]. Bundesweit erkranken jährlich circa 1.800 Kinder und Jugendliche bis zum 15. Lebensjahr an Krebs. Bei den unter 18-Jährigen wurden insgesamt 2.051 Neuerkrankungen im Jahr 2013 registriert [Deutsches Kinderkrebsregister 2013/14]. Die Inzidenz ist vor dem 5. Geburtstag etwa doppelt so hoch wie in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen [RKI 2013]. Die Dauer der onkologischen Intensivtherapie beläuft sich im Mittel auf ca. neun Monate. In dieser Zeit werden die Patienten durchschnittlich neun- bis zehnmal vollstationär behandelt. Jeder Aufenthalt dauert in der Regel zwischen zwei bis sieben Tage [Herold et al. 2006].

Diese intensive und langwierige Therapiephase bedarf insbesondere im Kindes- und Jugendalter einer besonderen Beachtung. Regelmäßige körperliche Aktivität gilt unumstritten sowohl als elementarer Bestandteil der Entwicklungs- als auch der Gesundheitsförderung [Boreham und Riddoch 2001, Janssen und Le Blanc 2010, Landry und Driscoll 2012, Sun et al. 2013, Strong et al. 2005, Twisk 2007]. Insbesondere für die kindliche Gesamtentwicklung ist die individuelle Auseinandersetzung mit der sozialen und materiellen Umwelt unverzichtbar. Der kindliche Organismus entdeckt und erfasst seine Umwelt durch Bewegung. Im Kontext einer onkologischen Erkrankung bzw. Therapie kommt es zu Einschränkungen der Lebens- und Erfahrungswelt, die sowohl körperlich-motorische als auch psychosoziale Folgen für die Entwicklung hervorruft [Beulertz et al. 2016a, Götte et al. 2014b, Ness et al. 2011].

Die Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zählt zu den intensivsten onkologischen Behandlungsverfahren. Die Behandlung umfasst eine Wochen bis Monate andauernde stationäre Betreuung in isolierten Einzelzimmern. Durch beständige Therapiefortschritte stiegen die Transplantationsfrequenz und das Indikationsspektrum in den letzten Jahrzehnten signifikant an. Seit dem Jahr 2000 wurden in Deutschland pro Jahr bis zu 499 Kinder und Jugendliche transplantiert [PRST 2009]. Neben den beschriebenen Einschränkungen besteht für die Betroffenen ein beträchtliches Risiko an Nebenwirkungen (z.B. Mukositis, Neutropenie, Übelkeit), Gegenanzeigen (z.B. akute und chronische GvHD, Infektionen, Rezidive) und Langzeitfolgen (z.B. Adipositas, endokrinologische Störungen, Zweitmalignome) [Anderson et al. 2007, Bader und Reinhardt 2010, Baker et al. 2010, Henze et al. 2013, Ruble et al. 2012]. Die krankheits- und therapiebedingten Folgeschäden werden durch die körperliche In-

aktivität während der akuten Transplantationsphase noch zusätzlich verstärkt. Ein Teufelskreis aus Bewegungsmangel, Immobilitätsfolgen und therapieassoziierten Begleiterscheinungen führt zum Teil langfristig zu einer defizitären aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit, muskuloskeletalen Einschränkungen, reduzierten Aktivitätslevels, einer verminderten Lebensqualität und beeinträchtigten Reintegration [Clarke et al. 2008, Felder-Puig et al. 2006, Ness et al. 2005].

In diesem Kontext gewannen gezielte Bewegungsprogramme in den letzten Jahren zunehmend im Bereich der Prävention, Therapie und Rehabilitation kindlicher Krebserkrankungen an Evidenz [Baumann et al. 2013, Götte et al. 2014c, Winter und Rosenbaum 2014]. Aufgrund relativ geringer Inzidenzen sowie methodologischer Limitationen wird der Forschungsstand im klinischen Sektor der pädiatrischen HSZT jedoch als unzureichend eingestuft [Chamorro-Viña et al. 2010, Rosenhagen et al. 2011, San Juan et al. 2008a]. Die begrenzte Anzahl von Interventionsstudien bestätigen eine sichere Durchführbarkeit von Bewegung, Sport und Spiel bei stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen. Im Hinblick auf die Wirksamkeit wurden jedoch lediglich Tendenzen positiver Effekte auf physischer und psychosozialer Ebene veröffentlicht. Wie in Bezug auf andere onkologische Patientengruppen besteht außerdem der dringende Bedarf an wissenschaftlichen Beiträgen zur Identifikation geeigneter Trainingsinhalte, -mittel und -methoden [Banzer 2014, Winter und Rosenbaum 2014, Wiskemann 2013].

Bei Erwachsenen wiesen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen bereits auf positive multidimensionale Effekte einer Bewegungstherapie vor [Wiskemann et al. 2011], während [Dimeo et al. 1997] und nach der Transplantation [Knols et al. 2011] hin [van Haren et al. 2013]. Trotz vielversprechender Ergebnisse erzielten speziell Interventionsprogramme im stationären Setting der HSZT ausschließlich reduzierte (erhaltende) Effekte. Neben vielfältigen Prädiktoren für den medizinischen Erfolg werden entsprechende Einflussfaktoren auf die sporttherapeutischen Behandlungsergebnisse erwartet. Vor dem Hintergrund individueller Erkrankungs- und Behandlungshistorie zeigen onkologische Zielgruppen eine ausgeprägte Heterogenität in Bezug auf ihr körperliches Leistungsvermögen [Morishita et al. 2012a, 2013b]. Bouchard und Rankinen [2001] registrierten einen relevanten Einfluss der initialen Leistungsfähigkeit auf die Wirksamkeit eines körperlichen Trainings bei gesunden Probanden. Hingegen existieren bis heute nur wenige Untersuchungen, die diesen Einfluss bei chronischen Erkrankungen evaluierten [Gruber et al. 2011a, 2011b]. In Bezug auf die Stammzelltransplantation bestätigten

Wiskemann et al. [2013] die klinische Relevanz einer supportiven Trainingsintervention für initial leistungslimitierte Transplantationskandidaten. Wie bei Gesunden trainierte auch diese Patientengruppe ohne negative Gegenanzeigen und profitierte am meisten von einem ambulanten und stationären Bewegungsprogramm.

In Anbetracht des skizzierten Forschungsdefizits zielt die vorliegende Arbeit darauf ab diesen Aspekt als ergänzenden Beitrag in der pädiatrischen Stammzelltransplantation zu evaluieren. Als zentrale Fragestellung wird untersucht, ob der Trainingserfolg von der initialen körperlichen Leistungsfähigkeit (Transplantationsbeginn) der jungen Patienten abhängig ist. Darüber hinaus sollen praxisrelevante Erkenntnisse zur Anwendbarkeit und Trainingsgestaltung der Sporttherapie als supportive Maßnahme während der stationären Phase der pädiatrischen Stammzelltransplantation geliefert werden. Hierzu werden zunächst im theoretischen Teil dieser Arbeit zentrale medizinische Grundlagen der HSZT sowie assoziierte Folgen dargestellt. Anschließend erfolgt ein Überblick zur körperlichen Konstitution betroffener Patienten im Verlauf der onkologischen Vorbehandlungen sowie nach der Transplantation (2.2). Nachdem in Kapitel 2.3 die Evidenzlage zum körperlichen Training in der Pädiatrischen Onkologie bzw. Stammzelltransplantation näher beleuchtet wird, umfasst der darauffolgende Abschnitt bezugnehmend die Auswirkungen des initialen Leistungsniveaus auf die Trainingseffektivität. Auf Basis der zusammenfassenden Problemstellung werden in Kapitel 3 die Zielsetzungen und die zentralen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit formuliert. Anknüpfend präsentiert der empirische Teil in Abschnitt 4 zunächst die zugrundeliegende methodische Vorgehensweise, worauf die Darstellung der Ergebnisse folgt (Kapitel 5). Den Abschluss bildet die Diskussion, welche zu einem praxisorientierten Ausblick mit finaler Zusammenfassung führt.

2 Problemstellung und Forschungsstand

Auf Grundlage des aktuellen Forschungsstandes bieten nachfolgende Abschnitte einen medizinischen Überblick zur Stammzelltransplantationsbehandlung sowie über potenzielle Akut-, Spät- und Langzeitfolgen. Erweiternd werden die physischen Auswirkungen behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Komplikationen näher beleuchtet. Vor dem Hintergrund negativer Wechselwirkungen wird anknüpfend der Stellenwert bewegungstherapeutischer Trainingsprogramme für Patienten mit Indikation zur Stammzelltransplantation dargelegt. Bezugnehmend zur Forschungsfrage führt der abschließende Abschnitt den gegenwärtigen Wissensstand zum Einfluss der initialen Leistungsfähigkeit auf trainingsassoziierte Anpassungserscheinungen an.

2.1 Medizinische Grundlagen der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Seit der ersten erfolgreichen (allogenen) Stammzelltransplantation bei einem Kind mit schwerem kombiniertem Immundefekt 1968, hat sich die Transplantationsmedizin auf Basis internationaler Forschungsaktivitäten rasant und innovativ weiterentwickelt [Bader 2014]. Im Vergleich zur konventionellen onkologischen Behandlung eröffnet die Stammzelltherapie u.a. Kindern mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen die einzige Chance auf Heilungsaussicht. Mit den wachsenden Überlebenschancen steht den Patienten jedocheine morbiditäts- und mortalitätsträchtige Behandlung gegenüber.

2.1.1 Epidemiologie, Begriffsbestimmung und Ablauf einer Hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zählt inzwischen zu den Standardverfahren in der Behandlung diverser maligner und non-maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Gemäß deutscher bzw. europäischer Richtlinien berichten spezialisierte Zentren in Zusammenarbeit mit der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)¹ einheitlich von ihren Transplantationsaktivitäten und arbeiten an wissenschaftlichen

¹ Die Europäische Vereinigung für Blut und Knochenmarktransplantation ist eine im Jahr 1974 gegründete Non-Profit Organisation. Die Fachgesellschaft dient dem gemeinsamen Austausch von Ärzten und Wissenschaftlern, die auf dem Gebiet der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation tätig sind. Zu den Hauptzie-

Forschungsprojekten zur Optimierung des intensiven Behandlungsverfahrens [Kasper und Sayer 2006]. Im Jahr 2013 führten bereits 658 Zentren aus 48 verschiedenen Ländern 39.209 Transplantationen durch. Davon wurden 4.236 pädiatrische Transplantationen registriert [Passweg et al. 2015]. Im deutschsprachigen Raum waren es seit dem Jahr 2000 jährlich zwischen 358 und 499 HSZT-Meldungen bei Kindern und Jugendlichen [PRST² 2009].

Das breite Indikationsspektrum umfasst neben hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren u.a. auch Aplastische Anämien, Immunmangelerkrankungen sowie kongenitale Stoffwechselerkrankungen. Am häufigsten werden Betroffene mit akuten Formen der Leukämie, Immundefekten, Neuroblastomen sowie malignen Lymphomen transplantiert [Du et al. 2015, Gratwohl et al. 2013, Moore et al. 2009, Passweg et al. 2014]. Ein Überblick über weitere Indikationen wird in Abbildung 1 präsentiert.

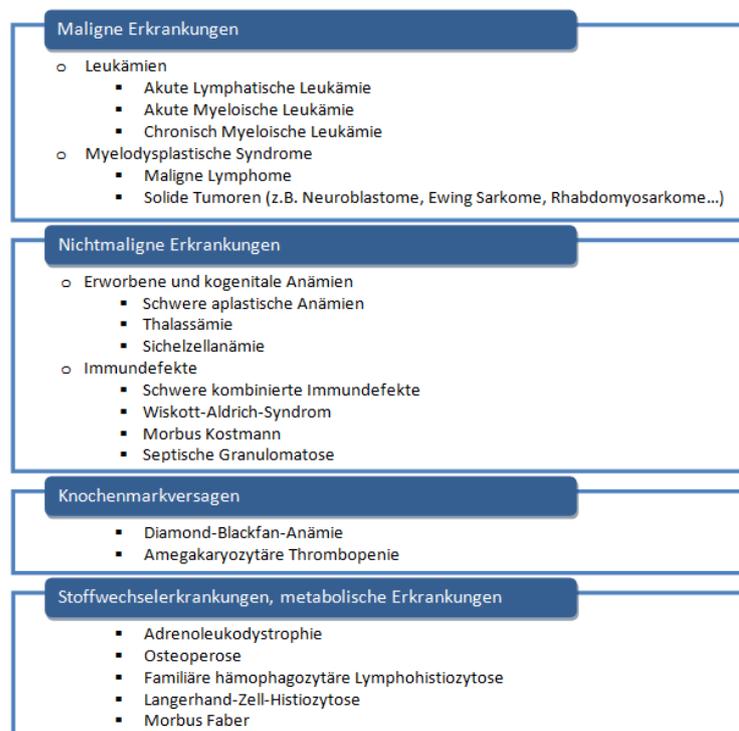


Abbildung 1: Auswahl von Indikationen zur Stammzelltransplantation [modifiziert nach Bader 2014]

len der EBMT zählt vor allem die Entwicklung standardisierter sowie optimierter Behandlungsmethoden [EBMT 2016].

² Das Pädiatrische Register für Stammzelltransplantation (PRST) ist das Kooperative Pädiatrische Register für Stammzell-Transplantationen in Deutschland. Ziel des Registers ist die zentrale Datenerhebung aller in Deutschland stammzelltransplantierte Kinder. Die bundesweite Dokumentation und Auswertung dient der langfristigen Verbesserung der Qualität der Behandlung und Unterstützung der Forschung, [PRST 2013].

Das HSZT-Verfahren basiert auf der Übertragung (Transplantation) blutbildenden Gewebes nach Elimination der körpereigenen krankhaften Hämatopoese durch eine hochdosierte chemotherapeutische oder radiochemische Konditionierungstherapie. Ziel der Transplantation ist die Ansiedlung der transfundierten pluripotenten Stammzellen im Knochenmark bzw. die Rekonstitution eines neuen intakten hämatopoetischen Systems beim Empfänger [Hastings et al. 2012].

Aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Stammzellquellen fasst der Oberbegriff HSZT inzwischen die Methoden der Knochenmarktransplantation, peripheren Blutstammzelltransplantation oder Nabelschnurtransplantation zusammen. Vor allem die Verwendung von peripheren Blutstammzellen hat in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen [Bader et al. 2010, O'Meara et al. 2014]. Bei der Gewinnung wird durch medikamentöse Stimulation von Wachstumsfaktoren (G-CSF Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) eine Ausschwemmung der Stammzellen ins periphere Blut erreicht und dort entnommen (Apherese). Vorteile sind ein höherer Anteil sog. determinierter Stammzellen, die zu einer schnelleren hämatopoetischen Regeneration mit nachfolgend reduzierter Transfusionshäufigkeit führen. Weiterhin erwies sich die Stammzellgewinnung für den Spender als schonenderer Eingriff ohne Vollnarkose und stationäre Liegezeiten [Bensinger und Spielberger 2004, Cutler 2008]. Eine aktuelle Meta-Analyse indizierte bei Erwachsenen im Vergleich zur Knochenmarkpunktion aus dem Beckenkamm jedoch ein erhöhtes Risiko schwerwiegender chronischer Unverträglichkeitsreaktionen (GvHD Graft-versus-Host-Disease) [Holtick et al. 2015, Sayer und Beelen 2009, Shinzato et al. 2013]. Nabelschnurblutstammzellen werden bislang nur limitiert eingesetzt, da u.a. die niedrigen Zellzahlen der Präparate mit einer langandauernden Neutropeniephase assoziiert sind [Ballen et al. 2013, Vormoor et al. 2002].

In Abhängigkeit vom Spender des Transplantats werden zwei grundlegende Formen der Transplantation differenziert. Die autologe Transplantation beschreibt den Einsatz patienteneigener zuvor gewonnener und kryokonservierter Zellen. Spender und Empfänger sind bei diesem Verfahren deckungsgleich. Im Kindesalter wird es, u.a. bei behandlungsresistenten soliden Tumoren, häufig als Möglichkeit zur Therapieintensivierung mittels Hochdosis-Chemotherapie mit irreversibler Knochenmarkschädigung und anschließendem Stammzellrescue eingesetzt [Hoffbrand et al. 2003, Henze et al. 2013]. Die allogene Stammzelltransplantation setzt hingegen ein immunkompetentes gesundes Transplantat ein. Bedeutend ist dabei eine Übereinstimmung von HLA (Humane Leukozyten-Antigene) Gewebe-

merkmalen zwischen Spender und Empfänger. Als Spender dienen vorzugsweise HLA-idente Geschwister (MSD matched sibling donor) oder Fremdspender (MUD matched unrelated donor). Bei erfolgloser Spendersuche oder im medizinischen Einzelfall werden außerdem haploidente Transplantationen (MMD mismatched donor) von einem Elternteil durchgeführt. Die allogene Behandlungsform nutzt neben dem Anti-Tumor-Effekt der Chemotherapie und Radiatio außerdem einen wünschenswerten antileukämischen Effekt³ (GvL Graft-versus-Leukemia Effekt) zur Elimination residualer maligner Zellen [Bader 2014, Copelan 2006]. Das Toxizitätsprofil nach allogener Stammzelltransplantation ist deutlich schwerwiegender als nach Reinfusion eigener Stammzellen. Weiterhin führt eine verkürzte Aplasiephase dazu, dass die stationäre Behandlungszeit autologer Patienten im Vergleich dazu kürzer verläuft [Scheffold et al. 2013]. Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf einer HSZT liefert Abbildung 2.

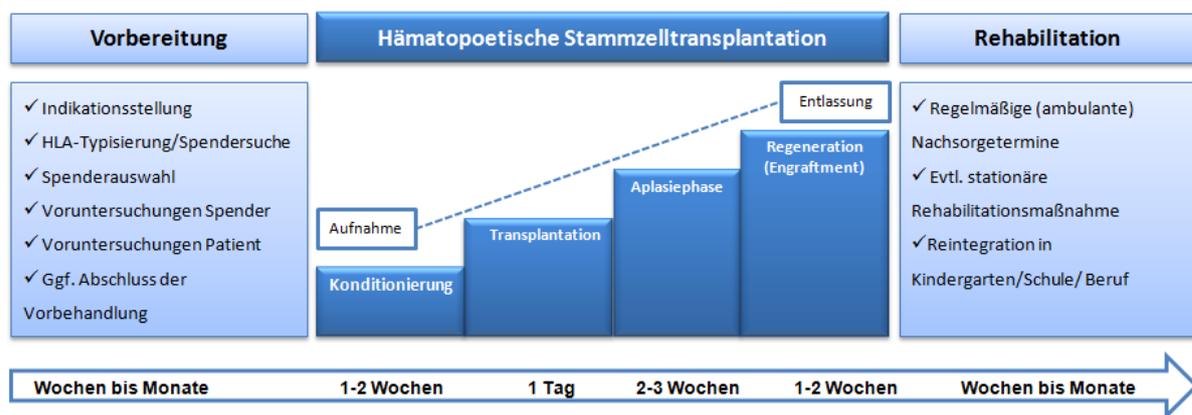


Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der stationären Phase der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Die einzelnen Abschnitte variieren in Abhängigkeit des Therapieschemas und dem individuellen Verlauf der Behandlung.

Nach Indikationsstellung bzw. Identifikation eines geeigneten Spenders durchläuft der Patient im Rahmen der Vorbereitung zur Transplantation eine Reihe an medizinischen Voruntersuchungen zur Erhebung des aktuellen Gesundheitsstatus bzw. des Erkrankungsstadiums. Die akute Phase der Therapiemethode beginnt erst mit der stationären Aufnahme auf der Transplantationsstation. Für die immunsuppressive Therapie werden die Kinder und Jugendlichen

³ Die Spender-gegen-Leukämie-Reaktion resultiert aus einer Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Bei diesem Effekt identifizieren die Spenderlymphozyten residuelle Leukämiezellen und bekämpfen bzw. zerstören diese zielgerichtet [Gustafsson Jernberg et al. 2003].

in speziellen Hygieneeinheiten mit sterilen Isolationszimmern untergebracht. Zur Reduktion des Transplantationsrisikos werden neben der Umkehrisolierung eine Vielzahl weiterer supportiver Maßnahmen, wie eine keimreduzierte Ernährung und eine begrenzte Besucheranzahl, notwendig [Ebell 2006, Masszi und Mank 2012]. Als Vorbehandlung zur Transplantation dient die Konditionierung mit Chemotherapie und evtl. eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (TBI total body irradiation) oder eine Lymphknotenbestrahlung (TLI total lymphoid irradiation). In Abhängigkeit vom Konditionierungsregime werden über ca. 4 bis 14 Tage Kombinationen verschiedener Zytostatika mit oder ohne TBI appliziert. Neben der konventionellen myeloablativen Hochdosistherapie profitieren insbesondere morbidere bzw. ältere Patientengruppen von dem Einsatz intensitätsreduzierter Schemata (RIC reduced-intensity conditioning) [Lanzkowsky 2011, Vettenranta 2008, Yaniv und Stein 2008]. Ziele der Maßnahme sind die Tumorzelleradikation, die Elimination des erkrankten Blut- und Immunsystems sowie eine Immunsuppression zur Vermeidung einer Abstoßung des Transplantats. Die Transplantation (Tag 0) umfasst die intravenöse Infusion des Knochenmarks bzw. der (un-)manipulierten Stammzellen über den zentralvenösen Katheter. Um Unverträglichkeiten zu kontrollieren, werden die Patienten während und nach der Übertragung kontinuierlich per EKG-Monitor überwacht. Als kritischster Zeitraum der Therapie wird die Aplasiephase bezeichnet. Bis zum Anwachsen des Transplantats (engraftment) ist aufgrund des fehlenden Immun- und Blutbildungssystems sowie toxischer Nebenwirkungen eine intensive medizinische Betreuung notwendig. Assoziierte Nebenwirkungen und Komplikationen werden detailliert in einem gesonderten Kapitel (2.1.2) aufgeführt. In der Regel erfolgt die hämatopoetische Rekonstitution (Leukozytenanzahl $> 1000/\mu\text{l}$, Granulozytenanzahl $> 500/\mu\text{l}$) bei autologer Zellgabe nach ca. 12 und 14 Tagen, bei allogenen Transplantationen erst zwischen Tag +14 bis +21 [Henze et al. 2013]. Zu diesem Zeitpunkt werden die hygienischen Sicherheitsvorkehrungen gelockert und die Patienten dürfen ihre Schleusenzimmer stundenweise verlassen. Erst bei gutem Allgemeinzustand, selbständiger Nahrungs- und Tablettenaufnahme sowie erfolgreicher immunologischer Regeneration erfolgt der Übergang in die ambulante Nachbehandlung.

Durch ihre rasant fortschreitende Entwicklung ist die Stammzelltransplantation für viele Indikationen zu einer unverzichtbaren kurativen Therapieoption geworden. Prognosen und Heilungsaussichten schwanken jedoch u.a. in Abhängigkeit von der Grunderkrankung deutlich [Sureda et al. 2015]. Neben der Gefahr eines Rezidivs senkt vor allem die transplantationsassoziierte Mortalität (TRM) die Heilungsaussichten. Diverse Autoren identifizierten Risikofak-

toren wie z.B. das Transplantationsalter, die Auswahl des Spenders, den Remissionsstatus vor HSZT und den Allgemeinzustand des Patienten [Arndt et al. 2014, Bader et al. 2002, Dini et al. 2008, Graf 2012, Klingebiel et al. 2010].

2.1.2 Transplantationsbedingte Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Grunderkrankung, Transplantationsmodalität und Konditionierung bestimmen die Häufigkeit sowie Intensität von Nebenwirkungen und lebensbedrohlichen Komplikationen. Gehäuft treten diese bei onkologischen Patientengruppen durch kumulative Applikation von Zytostatika auf [Ebell 2006]. Unerwünschte Begleiterscheinungen können während oder erst nach Abschluss der Therapie in Form von Spätfolgen auftreten. Je nach Ausprägungsgrad handelt es sich z.T. um irreversible Schädigungen mit Chronifizierungsfolge.

Bei kombinierter Gabe von Zytostatika und Radiotherapie zeigen sich negative Wechselwirkungen abhängig vom Toxizitätsprofil der einzelnen Substanzen. Systemisch greift das Konditionierungsregime nicht nur den Metabolismus von Tumorzellen an, sondern tötet zugleich gesunde Zellreihen ab. Durch Zerstörung proliferierenden Gewebes entwickeln sich häufig im Rahmen des Konditionierungsregimes schmerzhaft Hauterytheme und Schleimhautveränderungen, die eine orale Mukositis (Entzündung der Schleimhäute) mit Rötungen bis hin zu Ulzerationen im Mundbereich auslösen können. Schluckbeschwerden, Appetitlosigkeit, eine behinderte enterale Nahrungsaufnahme und Kommunikation sind die Folge. Unerwünschte Begleiterscheinungen des Gastrointestinaltraktes stellen sich in Form von Übelkeit und Erbrechen, Obstipation oder Diarrhö mit z.T. schwerwiegenden Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen dar [Anderson et al. 2007, Masszi und Mank 2012]. Zu den typischen chemotherapeutischen Nebenwirkungen gehören weiterhin die Alopezie (Haarausfall) sowie Hämatotoxizität. Mit der erwünschten Myelosuppression tritt eine Dysfunktion des Knochenmarks ein. Anämische Mangelercheinungen (Schwindel, Müdigkeit, Angina Pectoris, Tachykardie, Kopfschmerzen) müssen in dieser Zeit durch regelmäßige Bluttransfusionen ausgeglichen werden. Weitere Risiken diesbezüglich sind eine erhöhte Blutungsneigung durch Thrombopenie sowie Infektanfälligkeit [Klingebiel et al. 2014, Scheffold et al. 2013]. Besonders allogene Stammzellempfänger sind in den ersten 2 bis 4 Wochen nach Transplantation einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Diese können bakterieller, viraler oder parasitärer Herkunft sein, sowie in Form von invasiven Mykosen auftreten [Ebell 2006, Gratwohl et al. 2005]. Infektionen sind ebenso wie andere früh auftretende Komplikationen mit einer hohen Letalität behaftet.

Zu den frühen Komplikationen nach Transplantation zählen Abstoßungsreaktionen (3 bis 5 %), Rezidive (10 bis 30 %) sowie die akute Transplantat-gegen-Empfänger Reaktion [Henze et al. 2013]. Die akute sowie chronische GvHD stellt die zentrale Komplikation mit der höchsten Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation dar. Im Vergleich zu Erwachsenen (60 bis 70 %) variiert die durchschnittliche Inzidenz im Kindesalter zwischen ca. 20 bis 50 % [Jacobsohn 2008, Jesudas et al. 2013, Liu et al. 2011, Shaw et al. 2010]. Ätiologisch begründet sich die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion in einer unerwünschten Abwehrreaktion immunkompetenter T-Lymphozyten des Spenders gegen Antigenstrukturen des Empfängergewebes. Die HLA-Histokompatibilität repräsentiert dabei den wichtigsten Prädiktor. Weitere Faktoren sind das Alter des Spenders und Empfängers, Quelle und Dosis der Stammzellen, Intensität der Konditionierung sowie GvHD Prophylaxe [Apperley und Masszi 2012, Ball und Egeler 2008, Faraci et al. 2012]. Die akute Manifestation tritt in den ersten 100 Tagen nach Transplantation auf und lokalisiert sich vorwiegend in Haut, Leber und Darm. In Abhängigkeit von der Organbeteiligung wird nach Schweregrade I – IV unterschieden. Der Gesamtgrad der akuten GvHD gilt als Risikoparameter für das Überleben des Patienten [Ferrara et al. 2009, Klingebiel 2004]. Klinische Leitsymptome sind in der Regel Exantheme bis hin zu Blasenbildung, Ikterus sowie Diarrhö mit abdominellen Schmerzen, Übelkeit und Anorexie. Die chronische GvHD kann sich aus der akuten Form entwickeln oder tritt als isoliertes Krankheitsbild mit Beteiligung von Haut, Augen, Mundschleimhaut, Speicheldrüsen, Lunge, Gastrointestinaltrakt und neuromuskulärem System auf [Hymes et al. 2006, Zintl 2007]. Zur GvHD-Prophylaxe ist die Anwendung von Immunsuppressiva wie Cyclosporin A, Kortikosteroide, Antilymphozytenglobuline (ATG/ALG), Methotrexat (MTX) angezeigt. Ihr Nebenwirkungsspektrum umfasst insbesondere den muskuloskeletal Bereich (Osteoporose, Myositis, Myopathie, Myalgien, Muskelatrophien, Knochennekrosen) mit z.T. radikalen Bewegungseinschränkungen und Schmerzepisoden [Kager et al. 2006, Lee et al. 2006, Pereira und Freire de Carvalho 2011].

Organtoxische Auswirkungen betreffen u.a. Herz, Lunge, Niere, Leber und Zentralnervensystem (ZNS) [Hastings et al. 2012, Kager et al. 2006, Kaya et al. 2009, Raj et al. 2014, Sedlacek et al. 2013]. Wirkstoffgruppen wie Anthrazykline können z.B. bei Leukämien bereits im Rahmen der Erstlinientherapie massive kardiale Schädigungen verursachen. Die Zytostatika Busulfan, Cyclophosphamid oder Etoposid werden vor allem mit toxischen Reaktionen des Lungengewebes in Verbindung gebracht. Eine Auswahl weiterer Komplikationen wird in Tabelle 1 nach Lokalisation unterschieden.

Tabelle 1: Auswahl transplantationsassoziierter Organtoxizitäten [Biersack und Brabant 2015, Carreras 2012, Lanzkowsky 2011, Ritter und Ernst 2015, Wollmer und Neubauer 2014]

Lokalisation	Komplikationen
Hepatotoxizität	Veno-occlusive-disease, Hämosiderose, chronische Hepatitis C-Infektion
Kardiotoxizität	Kardiomyopathie, Perikarderguss, Herzinsuffizienz
Nephrotoxizität	Chronische Niereninsuffizienz, Hämorrhagische Zystitis
Neurotoxizität	Leukenzephalopathie, Zerebrale Infarkte, Polyneuropathie, Enzephalopathie
Pneumotoxizität	Interstitielle Pneumonie, Pneumonitis, Lungenfibrose
Gastrointestinaltoxizität	Chronische Diarrhöen, Dysphagien, Malabsorptionssyndrome

Entsprechende Komplikationen manifestieren sich z.T. erst Jahre nach Behandlungsabschluss. Die St. Jude`s Lifetime Cohort Study⁴ (SJLIFE), eine populationsbasierte Querschnittstudie in der 1.700 Überlebende nach kindlicher Krebserkrankung untersucht wurden, berichtete, dass 98 % der Patienten als Erwachsene mindestens eine chronische Gesundheitsstörung entwickelten. In 68 % der Fälle seien diese schwerwiegend bzw. lebensbedrohlich [Hudson et al. 2013]. Als zusätzliche Spätfolgen sind Wachstumsstörungen, Infertilität, Schilddrüsenunterfunktion, Hör- sowie Sehstörungen, Diabetes, Osteoporose, Adipositas, Rezidive oder Zweitmalignome zu nennen [Baker et al. 2010, Fulbright et al. 2011, Gurney et al. 2006, Mosher et al. 2009]. Darüber hinaus werden bei Kindern mit neurotoxischen Zellschäden kognitive Defizite beschrieben. Diese äußern sich u.a. in Limitationen der intellektuellen Leistungsfähigkeit oder Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen sowie Lernschwierigkeiten und sind gehäuft in Populationen mit TBI Konditionierung oder einem geringen Transplantationsalter zu finden [Cheung und Krull 2015, Raffa und Martin 2010, Sauer 2015, Willard et al. 2014]. Mentale sowie körperliche Leistungseinbußen stehen auch im Zusammenhang mit der Fatigue-Symptomatik⁵ (CRF Cancer-Related Fatigue). Die tumorbedingte Müdigkeit ist die häufigste erkrankungs- und therapiebedingte Komplikation und wird sowohl von Patienten als

⁴ In der St. Jude`s Lifetime Cohort Study ist eine populationsbasierte Querschnittsstudie, die am St. Jude Children`s Research Hospital in Memphis, Tennessee, durchgeführt wird. Die Studie untersuchte bislang mehr als 4000 ehemalige Patienten einer kindlichen Krebserkrankung (Diagnosestellung ≥ 10 Jahre, Alter ≥ 18 Jahre) hinsichtlich gesundheitsrelevanter Outcomes [National Cancer Institute 2016b]

⁵ Cancer-Related Fatigue bezeichnet eine persistente, durch Erholung nicht verbesserbare, subjektive Müdigkeit, die im Zusammenhang mit der Krebserkrankung und deren medizinischen Behandlung steht. Die physischen, emotionalen und kognitiven Auswirkungen führen zu massiven Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie der Lebensqualität der Patienten [Barsevick et al. 2010, Gibson et al. 2005, Hinds et al. 1999, Wang und Woodruff 2015].

auch vom medizinischen Behandlungsteam z.T. als am stärksten belastende Symptomatik beschrieben [Hockenberry-Eaton und Hinds 2000, Hornheber et al. 2012, Jung et al. 2009, Perdikaris et al. 2009, Zimmer und Ruffer 2012]. Die Patienten leiden unter depressiv-ähnlichen Verstimmungen, Antriebslosigkeit, körperlicher Inaktivität, einer verminderten Schlafqualität und einer reduzierten Belastbarkeit. Die prospektive Längsschnittstudie (n = 48, 11.5 ± 3 Jahre, 4.4 ± 4.5 Monate nach Diagnose) von Yeh et al. [2008] ermittelte die höchsten Fatigue-Level in den ersten Tagen nach Beginn eines Chemotherapie-Zyklus. Sowohl die Einnahme von Kortikosteroiden als auch erniedrigte Hämoglobin-Werte hatten signifikanten Einfluss auf einen Anstieg der Werte. In der Transplantationsmedizin wurde ein Zusammenhang mit signifikant längerer Hospitalisierung, psychosozialem Distress und späterem Engagment beschrieben [Hann et al. 1999]. Die Persistenz von Fatigue zeigte sich dabei bis ins Erwachsenenalter.

In allen Phasen der Behandlung resultieren körperliche und psychische Belastungen in negativen Konsequenzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität⁶ (HRQL Health Related Quality of Life) [Jóhannsdóttir et al. 2012, Langenveld et al. 2003, Meeske et al. 2005, Tomlinson et al. 2013]. Bei Betroffenen sowie Familienangehörigen sind Ängste, prognostische Unsicherheiten und Besorgnis bereits vor der stationären Aufnahme weit verbreitet. Die Hospitalisierung in isolierter Umkehrisolation führt darüber hinaus bei Kindern und Jugendlichen z.T. zu radikalen Persönlichkeitsveränderungen. Gründe sind emotionaler Distress durch die soziale Isolation, einen Kontrollverlust, dem Verlust der Eigen- und Selbstständigkeit (besonders bei Adoleszenten), ein verändertes Körperbild, die Krankheitsverarbeitung, familiären Spannungen und somatische Stressoren [Fife et al. 2000, Führer 2006]. Ein kooperatives Projekt aus Österreich und Deutschland untersuchte 68 transplantierte Kinder und Jugendliche (4 bis 18 Jahre) hinsichtlich ihrer HRQL im Behandlungsverlauf. Die Ergebnisse präsentierten im Rahmen der Konditionierung einen Rückgang der Lebensqualität bis zu Tiefstwerten um Tag +10. Konsistent mit anderen Studien regenerierte sich die Lebensqualität bis zum Tag +365 [Felder-Puig et al. 2006, Phipps et al. 2002a, b, Rodday et al. 2013]. Langfristige Folgen ließen sich u.a. durch somatische Langzeitfolgen, eine Rezidivangst, eine mangelnde soziale

⁶ Der Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) umfasst ein multidimensionales Konstrukt, welches körperliche, emotionale, mentale, soziale, spirituelle und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus subjektiver Sichtweise beinhaltet. Die Lebensqualität zählt wie Fatigue zu den in der Onkologie am häufigsten erhobenen Patient-Reported Outcomes (PRO) [Ravens-Sieberer et al. 2007].

Integration, fehlende Partnerschaften, Depressionen oder Arbeitslosigkeit nach Transplantation erklären [Sun et al. 2011, Tremolada et al. 2009].

2.2 Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit transplantierte Kinder und Jugendlicher

Im Kontext aktueller Literatur liefern die nachfolgenden Abschnitte eine Übersicht zum physischen Status von Transplantationspatienten. Die Indikation zur Transplantation wird überwiegend aufgrund von Therapierefraktarität, Progress oder Rezidiven einer malignen Grunderkrankung gestellt. Erkrankungs- und therapieassoziierte Nebenwirkungen sind bei diesen Patientengruppen bereits vor Transplantationsbeginn in unterschiedlichem Ausmaß zu verzeichnen. Auf dieser Grundlage wird nachfolgend die körperliche Aktivität, Fitness und sportmotorische Leistungsfähigkeit betroffener Kinder und Jugendlicher im Rahmen der onkologischen Vorbehandlungen sowie der Transplantation beleuchtet. Aufgrund der geringen Anzahl von Forschungsarbeiten in der Pädiatrie berücksichtigt dieser Abschnitt auch Forschungsergebnisse aus der Stammzelltransplantation bei Erwachsenen.

2.2.1 Auswirkungen pädiatrisch-onkologischer Vorbehandlungen

Die Nebenwirkungen einer Krebsdiagnose und deren Behandlungsmethoden wurden bereits von mehreren Übersichtsarbeiten zusammengefasst [Diller et al. 2009, Hudson et al. 2013, Oeffinger et al. 2006]. Im Kontext der Langzeitfolgen wurden die höchsten Prävalenzen in Bezug auf pulmonale, endokrinologische, kardiale und neurokognitive Komorbiditäten beschrieben. Bewegungsmangel zählt neben individuellen Krankheits- und Therapieauswirkungen zu den wesentlichen Ursachen für die Regredienz der physischen Leistungsfähigkeit Betroffener (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: Teufelskreis aus Bewegungsmangel, Immobilisierungsfolgen und physischen bzw. psychosozialen Begleiterscheinungen einer onkologischen Diagnose und deren Krankheitsfolgen [modifiziert nach Eyermann 2005]

Im Vergleich zu Gesunden weisen onkologisch erkrankte Kinder und Adoleszente während und nach der Therapie unzureichende Aktivitätslevel sowie Bewegungsintensitäten auf [Hacker et al. 2006, Tan et al. 2013, Winter et al. 2013]. Eine Analyse des Bewegungsverhaltens der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)⁷ verglich 9.301 ehemalige Patienten mit deren 2.886 Geschwistern sowie altersentsprechenden Referenzwerten. Die Überlebenden erreichten nicht nur seltener die aktuellen Bewegungsempfehlungen (46 % vs. 52 %), sondern berichteten zudem häufiger einen inaktiven Lebensstil zu führen (26 % vs. 14 %) [Ness et al. 2009]. Im laufenden Therapieprozess zeigten Götte et al. [2013] den höchsten Ausprägungsgrad der Inaktivität während der stationären Behandlungstage bzw. bei Knochentumorpatienten (n = 131, 12,2 ± 4,7 Jahre, 3 ± 1,6 Monate nach Diagnose) [Winter et al. 2009a]. Die Auswirkungen des onkologischen Krankheitskomplexes auf die sportmotorische Leistungsfähigkeit bei Therapieende überprüfte die Arbeitsgruppe Götte et al. [2014b] anhand einer Gruppe von 47 Patienten unterschiedlicher Entitäten im Alter von 4 bis 17 Jahren. Der angewandte

⁷ Die Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) ist eine multizentrische Follow-Up Studie, die gesundheitsrelevante Langzeiteffekte einer kindlichen Krebserkrankung sowie deren Therapiemodalitäten untersucht. Die Untersuchung wird ebenfalls durch das St. Jude's Children's Hospital in Memphis, Tennessee koordiniert. Bis heute wurden etwa 37.750 Patienten, deren Erkrankung zwischen 1970 und 1999 diagnostiziert wurden, sowie über 4000 Geschwister (Kontrollgruppe) in die Studie eingeschlossen. [National Cancer Institute 2016a].

MOON-Test wurde auf Basis des MoMo-MPT⁸ sowie AST 6 – 11⁹ explizit für das kinderonkologische Setting entwickelt [Götte et al. 2013]. Signifikante Unterschiede zu gesunden Kindern traten in den Bereichen Schnellkraft Arme, Maximalkraft Hand, Kraftausdauer Beine, Hand-Augen Koordination, statisches Gleichgewicht, Reaktionsschnelligkeit sowie Beweglichkeit auf. 50 bis 91 % der Kohorte erzielten unterdurchschnittliche Ergebnisse in den einzelnen Testkategorien. Während der Behandlung konstatierten weitere Untersuchungen defizitäre motorische Leistungen in Bezug auf die Ausdauerleitungsfähigkeit, Muskelkraft, Fein- und Grobmotorik, Balance und Flexibilität [Beulertz et al. 2013b, 2015, 2016a, Hooke et al. 2011, Marchese et al. 2004, Reinders-Messelink et al. 1999, Schoenmakers et al. 2006]. Die meisten Untersuchungen konzentrierten sich auf die Diagnosegruppe der Leukämien (insbesondere Akute Lymphatische Leukämien (ALL)). Das von Green et al. [2013] verfasste Review entdeckte vor allem Defizite der Gleichgewichtsfähigkeit bei Beginn der Behandlung mit Vincristin. Die durch das Zytostatikum hervorgerufene Neurotoxizität resultierte u.a. in einer Reduktion von Kraft und Beweglichkeit der Dorsalflexoren. Die defizitären Veränderungen haben daneben einen negativen Einfluss auf das normale Gangbild und damit verknüpft langfristige Folgen für die körperliche Aktivität, Mobilität und Ausdauerleistungsfähigkeit [Beulertz et al. 2016a].

Im Hinblick auf bewegungstherapeutische Auswirkungen wurde die Nachsorgephase weitaus ausführlicher untersucht. Nach Behandlungsende ließen sich die motorischen Einschränkungen hingegen nicht mit kumulativen Dosen (Vincristin, Kortikosteroide, MTX) in Verbindung bringen [Hartman et al. 2006]. In der Querschnittstudie führten Hartman et al. an 128 Kindern (4 bis 12 Jahre, 1 bis 7 Jahre nach Therapie) mit gemischten Entitäten (ALL, Wilms-Tumore, B-Zell-Lymphome, maligne mesenchymale Tumore) die Movement Assessment Battery for Children¹⁰ (M-ABC) durch. Die gesamte Studienpopulation wies 3.2 ± 1.5 Jahre nach Behandlungsende weiterhin motorische Defizite im Vergleich zu gesunden Kindern auf (65 % < 50. Perzentile, 25 % < 15. Perzentile, 11 % < 5. Perzentile, $p < .001$). Es wurden keine Unterschiede im Hinblick auf die onkologische Grunderkrankung festgestellt. Dieselben

⁸ Motorik-Modul motor performance test.

⁹ Allgemeiner sportmotorischer Test für Kinder von 6 bis 11 Jahren.

¹⁰ Die Movement Assessment Battery for Children (M-ABC) ist ein international weit verbreitetes Testverfahren zur Überprüfung der motorischen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 – 12 Jahren. Der im Jahr 1992 entwickelte Motoriktest umfasst acht Aufgaben in den Bereichen Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeit sowie Balance. Seit 2007 existiert eine Revision des Verfahrens, die Movement Assessment Battery for Children-2 (M-ABC-2). [Johnston und Watter 2006, Petermann 2011].

Autoren belegten an einer kleineren Kohorte ($n = 19$) eine signifikante Verbesserung motorischer Fähigkeiten im Längsschnittdesign (T1: Behandlungsende, T2: $\geq + 5$ Jahre). Beim Follow-Up erreichten die ALL Patienten in der M-ABC die referenzwertbezogenen Normwerte, während die im 6-Minuten Gehstest (6MWT) mangelhaft blieb (82 % < 10. Perzentile) [Hartman et al. 2013]. Gleiches zeigte sich bei Vergleich einer größeren Patientenpopulation ($n = 183$, 13.5 ± 2.5 Jahre, 9.3 ± 3 nach Diagnosestellung) mit deren Geschwisterkindern ($n = 147$, 13.4 ± 2.4) im Rahmen der CCSS. Obwohl nach subjektiver Einschätzung beide Untersuchungsgruppen dasselbe Aktivitätslevel vorwiesen (89 ± 89.2 vs. 94 ± 63.9 Minuten pro Woche, $p > .05$), schnitten die Patienten signifikant schlechter bei Messung der Beinkraft, dem Timed up and go Test (TUG) sowie beim 6MWT ab. Als Risikogruppe für physische Langzeitschäden identifizierten die Autoren sowohl Hirn- als auch Knochentumorpatienten [Hoffman et al. 2013, Kesting et al. 2015, Piscione et al. 2014]. Die Ausdauerleistungsfähigkeit ehemaliger ALL-Patienten analysierte van Brussel et al. [2005] in seinem systematischen Review über 17 Studien ($n = 102$, 7 bis 19 Jahre) mithilfe der spiroergometrisch ermittelten VO_{2peak} . Die peak Sauerstoffaufnahme, die als valider Indikator für den Gesundheitsstatus sowie Prädiktor für die Sterblichkeit gesunder und kranker Populationen gilt, lag bei den Probanden noch Jahre später um $-6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($p < .05$) bzw. -13% ($p < .01$) unter gesunden Referenzwerten. Zum selben Ergebnis kamen auch weitere Arbeitsgruppen, welche u.a. eine Assoziation mit Antrazyklinen, MTX sowie Bestrahlungstherapien beschrieben [De Caro et al. 2006, Miller et al. 2013, San Juan et al. 2008b]. Therapieassoziierte Auswirkungen auf die Muskelkraft der Unteren Extremitäten sowie der Rumpfmuskulatur fassten Söntgerath et al. [2014] in ihrem systematischen Review zusammen. In Abhängigkeit von der Erkrankung, dem Therapieprotokoll und der -phase unterschied sich das Ausmaß der Kraftdefizite in den Studien deutlich (10 bis 55 % der Langzeitüberlebenden betroffen). Schwankende Angaben (5 bis 54 %) wurden auch bezüglich grobmotorischer Einschränkungen bei ALL-Patienten entdeckt [Green et al. 2013].

2.2.2 Stuserhebung vor Transplantationsbeginn

Es existieren wenige Studien, die der Erfassung der physischen Leistungsfähigkeit unmittelbar vor der Transplantation dienten. Dennoch bestätigen übereinstimmende Ergebnisse, dass sowohl Kinder und Jugendliche als auch Erwachsene vor Transplantationsbeginn bereits unter einem initial dekompensierten Fitnesslevel leiden.

In einer älteren Untersuchung von Larsen et al. [1992] wurden 20 Kinder im Alter von 13.8 ± 5.5 Jahren mittels Fahrradergometer vor der Aufnahme zur HSZT ausbelastet. Die Autoren registrierten bei 18 Patienten abnorme¹¹ fahrradergometrische Leistungsdaten (Gesamtarbeit, Gesamtbelastungszeit, mittlere Leistung, maximale Leistung). Die erfasste VO_{2peak} war im Mittel ($21 \pm 4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen signifikant reduziert ($p < .01$). Etwa 70 % der Kinder lagen normwertbezogen unter der 5. Perzentile. Vergleichbare physische Limitationen deckte das Baseline Assessment junger Erwachsener ($n = 18$, 19 bis 25 Jahre, 61 % ♂, 50 % Leukämie) vor Beginn der Transplantation auf [Rosipal et al. 2013]. Die Studienpopulation erlangte initial im 6MWT durchschnittlich 75 % der altersentsprechenden Walkingdistanz. Wie Cheng [2013] beschrieb, korrelierte die initiale 6-Minuten Walkdistanz (6MWD) in ihrer pädiatrischen Kohorte ($n = 16$, 11 ± 4 Jahre) signifikant mit der Kraft der Unteren ($r = .72$) sowie der Oberen Extremitäten ($r = .82$) und Balance ($r = .67$).

Detailliertere Aussagen sind im Bereich der HSZT bei Erwachsenen zu finden. Laut White et al. [2005] präsentierten 39 % der gesamten Studiengruppe ($n = 56$) bereits initial Einschränkungen der Handkraft sowie 6MWD (58 %). Die Werte waren im Vergleich zur Normalpopulation um ca. 20 % erniedrigt [Kelsey et al. 2014, Morishita et al. 2012a]. Überdies beschrieb die Arbeitsgruppe um Kramer et al. [2013] vor Behandlungsbeginn signifikant reduzierte Kraftwerte der Hüftflexoren ($p < .05$), Hüftabduktoren ($p < .01$) und Fußflexoren ($p < .05$). Eine dänische Studie ergab außerdem von der Normalpopulation abweichende VO_{2peak} - bzw. Fatigue-Level [Kalo et al. 2007].

Im Hinblick auf die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit spiegelten sich in den Pilotstudien von Wood et al. [2013] und Kelsey et al. [2014] große Streuungen vor Transplantation wider. In beiden Querschnittsanalysen mit insgesamt 76 Erwachsenen (19 bis 59 Jahre) wurden relative VO_{2peak} Werte zwischen 9.3 und $35.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ erhoben. Entsprechendes ergab auch der 6MWT (73 bis 213 m vs. 305 bis 690 m). Erklärungsansätze lieferten Wood et al. [2013], welche eine moderate negative Korrelation der körperlichen Leistungsfähigkeit vor Transplantationsbeginn mit der Anzahl und Dauer vorausgehender Chemotherapiezyklen ermittelten. Das heterogene Studienkollektiv variierte nicht nur bezüglich der Dauer der Vorbe-

¹¹ Die Untersuchung definierte den Normbereich als ≥ 80 % in Bezug auf eine gesunde Referenzwertpopulation.

handlung mit Zytostatika, sondern auch in der Diagnose, dem Stadium der Erkrankung, dem Zeitraum zwischen Diagnosestellung und der Transplantation.

2.2.3 Transplantationsfolgen

Die Transplantationsbehandlung repräsentiert eine aggressive Methode, die trotz hohen kurativen Potenzials, mit einer nicht zu unterschätzenden Anzahl negativer Wechselwirkungen verknüpft ist. Neben somatischen Folgen stellt die mehrwöchige Isolationstherapie in Bezug auf den Bewegungsraum die Therapiemodalität mit den radikalsten Beeinträchtigungen dar. Zu den limitierenden Faktoren zählen u.a. die räumliche Eingrenzung, hygienische Restriktionen sowie behandlungsbedingte Einschränkungen durch z.B. Katheter- bzw. Infusionsleinen. Inoue et al. [2010] wiesen auf einen engen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Behandlungstage der Transplantation und dem körperlichen Aktivitätsniveau hin [Kovalski et al. 2008]. Das Ausmaß des stationären Bewegungsmangels evaluierten lediglich Hacker et al. [2006] in einer prospektiven Studie mit Erwachsenen ($n = 20$, 23 bis 64 Jahre, allogene HSZT). Die objektive Messung via Actiwatch-Score quantifizierte einen Abfall der körperlichen Aktivität um 58 % im Vergleich zur Erhebung vor der Transplantation. Am New South Wales Cancer Survivor Center und dem Children`s Hospital at Westmead evaluierten Bogg et al. [2015] längerfristige Auswirkungen auf die körperliche Aktivität und Fernsehzeiten bei Kurzzeit- (≤ 2 Jahre nach HSZT) und Langzeitüberlebenden (> 2 Jahre nach HSZT) Kindern und Jugendlichen ($n = 40$) mittels qualitativem Studiendesign. Nach Angabe der 6 bis 18-Jährigen hielten weniger als die Hälfte die altersentsprechenden Empfehlungen körperlicher Aktivität und etwa ein Drittel die Fernsehzeiten ein. In Bezug auf die Dauer des Überlebens präsentierten sich Langzeitüberlebende tendenziell aktiver als die Vergleichsgruppe mit kürzerem Abstand zur Transplantation.

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, sind die Patienten bereits vor dem Transplantationsprozess dekonditioniert. Im Verlauf einer allogenen oder autologen HSZT sinkt die körperliche Leistungsfähigkeit weiter ab. Im Längsschnittdesign überprüfte eine brasilianische Forschungsgruppe den transplantationsassoziierten Abbau von 33 Transplantationskandidaten (24 bis 67 Jahre, allogene $n = 15$, autologe $n = 18$) mithilfe eines 2-Minuten Gehtests, Handkraftmessung, Schober Test sowie einem Fragebogen zur Körperlichen Aktivität (Human Activity Profile Questionnaire). Die Ergebnisse spiegelten eine signifikante Reduktion aller Leistungsparameter im Transplantationsverlauf wider [De Souza et al. 2012]. Vergleich-

bare Evaluationen des physischen Status liegen bis dato vornehmlich in Form von Interventionsstudien zur supportiven Bewegungstherapie für Erwachsene vor [Wiskemann und Huber 2008]. Im Interventionszeitraum (Aufnahme bis Entlassung) verloren inaktive Patienten der Kontrollgruppen (KG) ca. 20 bis 40 % ihrer konditionellen Fähigkeiten [Baumann et al. 2010, Dimeo et al. 1997, Jarden et al. 2009, Wiskemann et al. 2011]. Vor allem kardiorespiratorische Limitationen ließen sich mit den oben erwähnten Organtoxizitäten in Verbindung bringen. Damit verknüpft wird ein Zusammenhang mit reduzierten Lungenfunktionsparametern, einer limitierten Sauerstofftransportkapazität, kardialen Funktionsstörungen sowie abnormen Hämoglobin-Levels vermutet [Cerveri et al. 2001, Kaplan et al. 1994, Rovelli et al. 1995, Washington 2000, Wieringa et al. 2005].

Daten aus der pädiatrischen Nachsorgephase bestätigen anhaltende motorische Defizite über Jahre nach HSZT. Im Bereich der Ausdauerleistungsfähigkeit wurden eingeschränkte VO_{2peak} Level bei 25 bis 55 % der Transplantierten (bis zu 12 Jahren nach HSZT) dokumentiert [Eames et al. 1997, Larsen et al. 1992, Mathiesen et al. 2014]. Untersuchungsergebnisse einer Studie von Hogarty et al. [2000] wiesen darauf hin, dass sich die körperliche Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Abstand zur Transplantation erholen kann. Trotz jährlicher VO_{2peak} Steigerung um +4 % lag die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit nach fünf Jahren jedoch nur bei knapp 70 % im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. In Bezug auf Kraftdefizite präsentierte eine Studie mit 124 Patienten (1 bis 2 Jahre nach HSZT: n = 58, > 4 Jahre nach HSZT: n = 66), die eine Transplantation im Kindesalter erhielten, signifikante Beeinträchtigungen im Bereich von 10 bis 48 % nach allogener SZT [Hovi et al. 2009]. Ähnliche Limitationen wurden nach autologer HSZT erfasst [Bianco et al. 2014]. Aufgrund der Kumulation mit Substanzen der Erstlinientherapie waren Patienten, die aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung transplantiert wurden, stärker betroffen als nach konventioneller Behandlung [Taskinen et al. 2013].

Während die Prävalenz körperlicher Beeinträchtigungen mit objektiven Messinstrumenten z.T. bei über 40 % lag, berichteten Kliniker oder Betroffene von einer weitaus niedrigeren Präsenzrate (7 bis 17 %) [Tremolada et al. 2009]. Deutlich wird aus allen Erhebungen, dass sich aus den aufgeführten Einschränkungen der Physis speziell in der jungen Altersgruppe weitreichende psychosoziale Konsequenzen ergeben. Im Rahmen der Bone Marrow Trans-

plant Survivor Study (BMTSS)¹² untersuchten Ness et al. [2005] die Beziehung zwischen physischen Einschränkungen und psychosozialen Outcomes (n = 502, Survivor n = 235, Geschwister n = 267). Die Fragebogenevaluation spiegelte ein erhöhtes Risiko für Limitationen im Bereich von sozialen Fähigkeiten, körperlicher Unabhängigkeit, der Bewältigung von ADLs sowie der sozialen Teilhabe (Heiratsstatus, Bildungsstand, Berufsstand) wieder. Übereinstimmend berichteten Vannatta et al. [1998], dass Langzeitüberlebende im Kindes- oder Jugendalter von ihren Lehrkräften als sozial isoliert, körperlich unattraktiver sowie weniger sportlich beschrieben wurden.

2.3 Stellenwert der Bewegungs- und Sporttherapie im onkologischen Setting

Supportive Behandlungsmaßnahmen zielen in der Onkologie sowohl auf die Verbesserung der Behandlungsvoraussetzungen und -ergebnisse als auch auf die Prävention und das Management unerwünschter Begleiterscheinungen [Feusner et al. 2015, Robb und Hanson-Abromei 2014]. In diesem Zusammenhang kommt der körperlichen Aktivität und Bewegungstherapie im onkologischen Behandlungskontext eine stetig wachsende Rolle zu. Im Folgenden soll die aktuelle Studienlage sportlicher Interventionsprogramme bei kindlichen Krebserkrankungen sowie unter Stammzelltransplantation näher erörtert werden.

2.3.1 Evidenz sowie Relevanz körperlicher Aktivität in der Pädiatrischen Onkologie

Bewegung, Sport und Spiel sind ein unverzichtbarer Teil einer gesunden kindlichen Entwicklung. Sie begünstigen Wachstum und Reifung, fördern funktionelle Anpassungen wichtiger Organsysteme, unterstützen die soziale Integration und stärken darüber hinaus kognitive, emotionale, psychische sowie persönliche Kompetenzen bzw. Ressourcen [Ahn und Fedewa 2011, Eime et al. 2013, Janssen und Le Blanc 2010, Khan und Hillman 2014, Lees und Hopkins 2013]. In zahlreichen empirischen Untersuchungen wurden vor allem kurz- und langfristige Effekte auf die physische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen belegt [Ortega et al. 2008, Strong et al. 2005]. Hierzu zählt neben präventiven Auswirkungen auf lebensstilbedingte Krankheiten und der Förderung der sportmotorischen Leistungsfähigkeit, die Grundsteinlegung für einen nachhaltig aktiven Lebensstil. Auf Basis dessen spielen zielgerichtete Pro-

¹² In der Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS), einem Kooperationsprojekt zwischen dem City of Hope National Medical Center und der University of Minnesota, werden Langzeitauswirkungen (≥ 2 Jahre post HSZT) der Transplantation untersucht.

gramme zur Bewegungsförderung nicht nur im Sinne einer Primärprävention eine zentrale Rolle, sondern werden systematisch als rehabilitative Maßnahme bei ausgewählten chronischen Erkrankungen wie u.a. Kongenitalen Herzerkrankungen, Diabetes, Zystischer Fibrose, Juveniler Arthritis, Hämophilie und Asthma eingesetzt [Durstine et al. 2013, Philpott et al. 2010, Riner und Sellhorst 2013, van Brussel et al. 2011]. Konsens besteht darüber, dass regelmäßige körperliche Aktivität für diese Patientengruppen nicht nur sicher durchführbar, sondern auch wirksam hinsichtlich krankheits- und therapieassoziiierter Limitationen der Leistungsfähigkeit ist.

Dank intensiver Forschung kamen vereinzelte Reviews zur körperlichen Aktivität sowie Bewegungstherapie während und nach der Behandlung einer kindlichen Krebserkrankung zu demselben Ergebnis [Baumann et al. 2013, Braam et al. 2013, Huang und Ness 2011, Patti et al. 2013, Winter et al. 2009b, Wolin et al. 2010]. Baumann et al. [2013] stuften in deren systematischem Review über 17 Studien mit 282 Probanden die Evidenz für ein strukturiertes Training in der Pädiatrischen Onkologie auf Level 3 ein. Überzeugung besteht ausschließlich hinsichtlich der Machbarkeit moderater Bewegungstherapien für krebserkrankte Kinder und Adoleszenten. Eine erfolgreiche Implementierung erfolgte in der stationären Akutphase, der ambulanten Nachbehandlung sowie als Gruppenintervention für ehemalige Erkrankte [Gohar et al. 2011, Hinds et al. 2007, Keats und Culos-Reed 2008, Ruble et al. 2015, Wurz et al. 2014]. Die Studien berichteten z.T. von überdurchschnittlichen Adherence-Raten bis zu 98 %. Keine Gegenanzeigen sowie negative immunologischen Einflüsse wurden beschrieben [Kruijssen-Jaarsma et al. 2013]. Sowohl Arndt [2009] als auch Götte et al. [2014a] ermittelten in semi-strukturierten Interviews eine positive Grundhaltung gegenüber körperlicher Aktivität während der Behandlung. Die Heranwachsenden führten Schwierigkeiten bei der Umsetzung in erster Linie auf physische und motivationelle Einschränkungen zurück [Winter und Rosenbaum 2014]. Das Universitätsklinikum in Amsterdam erforschte (n = 174, 8 bis 18 Jahre) anhand einer Fragebogenevaluation, welche Barrieren Kinder und Jugendliche von der Teilnahme an einem ambulanten Interventionsprogramm abhielten [van Dijk-Lokkart et al. 2015]. Primäre Gründe waren hier organisatorischer Herkunft (hoher Zeitaufwand, langer Anfahrtsweg). Die Integration von selbstständigen Heimtrainingsprogrammen erwies sich bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf die Teilnahmequote als weniger erfolgreich [Gohar et al. 2011, Moyer-Mileur et al. 2009, Sharkey et al. 1993]. In der randomisiert kontrollierten Studie von Hartman et al. [2009] erhielten 51 Leukämiepatienten eine theorie- und praxisbasierte Einweisung durch Physiotherapeuten mit dem Ziel eines selbstständigen Trainings. Die zwei-

jährige Intervention erzielte keine Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung, Knochendichte und motorische Leistungsfähigkeit der Kinder und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren. Fehlende Ergebnisse wurden von den Untersuchern vorrangig auf eine unzureichende Trainingshäufigkeit ($36\% < 1$ Trainingseinheit (TE) pro Woche) zurückgeführt.

Die hämato-onkologischen Interventionsprogramme basierten vorzugsweise auf einer acht- bis sechzehnwöchigen kombinierten Sporttherapie mit entwicklungspezifischen Bewegungsinhalten. Durch die differenzierte Auswahl und Gestaltung der Übungen bzw. verschiedene Trainingsstätten (z.B. Bett, Stationsflur, Turnhalle) wurde die Intensität individuell an die Kinder und Jugendlichen angepasst [Beulertz et al. 2012, Götte et al. 2015]. Strukturierte Trainingsprogramme, wie das von Takken et al. [2009c] entwickelte FITstrong Konzept, bewährten sich für die heterogenen Patientenpopulationen nicht. Die Teilnehmer ($n = 9$, 6 bis 14 Jahre) kritisierten sowohl die mangelnde Kreativität und Individualisierung sowie zu hohe Intensitätsvorgaben (z.T. $> 90\% \text{ HF}_{\text{max}}$). Davon abweichend untersuchten einige Autoren u.a. ein isoliertes Ausdauertraining auf Fahrradergometern, ein respiratorisches Muskeltraining oder Yoga Interventionen [Hinds et al. 2007, De Macedo et al. 2010, Thygeson et al. 2010, Wurz et al. 2014]. So auch in der aktuellen Pilotstudie von Vallet et al. [2015], in der krebskranke Jugendliche ($n = 11$, 14.3 ± 2.9 Jahre) an einer fünftägigen Trekking-Tour mit Hundeschlittenfahrt teilnahmen. Die Teilnehmer, unter denen auch drei Palliativpatienten waren, beendeten die Exkursion mit signifikant gesteigerten Testergebnissen der körperlichen Fitness und verbessertem psychischem Wohlbefinden. Demgegenüber sieht das Studienprotokoll von Kauhanen et al. [2014] nach Randomisierung für die Interventionsgruppe (IG) ein konsolengestütztes Training (ab Diagnosestellung, täglich 30 Minuten) über einen Zeitraum von acht Wochen vor. Nach zwei, sechs, zwölf und 30 Monaten sollen Messungen der körperlichen Aktivität, motorischen Leistungsfähigkeit, Fatigue sowie metabolischer Risikofaktoren Aufschluss über die Effizienz der aktiven Videospiele im Vergleich zu einer KG geben.

Daten zur Wirksamkeit der Bewegungsinterventionen sind insgesamt vielversprechend, aber noch unzureichend belegt. Die Übersichtsarbeiten fassten im Wesentlichen positive Effekte auf die Muskelkraft, Körperzusammensetzung, Ausdauerleistungsfähigkeit, Beweglichkeit, Fatigue sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von krebskranken Kindern sowie (Langzeit-)überlebenden nach Therapie zusammen [Beulertz et al. 2016b, Esbenschade et al. 2014, Müller et al. 2014, San Juan et al. 2007b, Yeh et al. 2011]. Vereinzelt dokumentierten außerdem trainingsinduzierte Verbesserungen der körperlichen Funktionsfähigkeit,

der Grobmotorik, des Aktivitätslevels, immunologischer und weiterer psychosozialer Parameter (Ängste und Depression, Schlaffeffizienz, Selbstwirksamkeit) [Gohar et al. 2011, Hinds et al. 2007, Ladha et al. 2006, Orsey et al. 2013, Winter et al. 2013].

Akute Auswirkungen einer stationären Bewegungsförderung wurden vor allem im Setting der Knochenmarktransplantation evaluiert [Chamorro-Viña et al. 2010, Rosenhagen et al. 2011]. Darüber hinaus wirkte sich eine adaptierte Sporttherapie (z.B. Ballspiele, Zirkusspiele, Rückschlagspiele, Kampfsportarten) in der Cross-Over Studie von Speyer et al. [2010] auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität eines gemischten Patientenkollektivs (n = 30, 9 bis 18 Jahre) aus. Die Kinder und Jugendlichen, die während der stationären Aufenthalte aktiv waren, wiesen am Entlassungstag signifikant bessere Werte in physischen sowie psychischen Dimensionen der HRQL auf. Optimistische Ergebnisse erzielte außerdem ein individualisiertes Bewegungsprogramm für 16 Knochentumorpatienten am Universitätsklinikum Münster [Winter et al. 2013]. Die Patienten im Alter von 13.5 ± 2.7 Jahren trainierten ausschließlich während der stationären Behandlungstage. Im Vergleich zur KG (n = 15, 14 ± 3.6 Jahre) ergab die Akzelerometrie eine Steigerung der Aktivitätsumfänge und -intensitäten. Nach Beendigung des Trainings konnten jedoch keine nachhaltigen Effekte in den Follow-Up Messungen nach sechs, zwölf und 18 Monaten nachgewiesen werden.

Eine größere Anzahl von Forschungsgruppen integrierte die bewegungstherapeutischen Maßnahmen erst zu einem späteren Behandlungszeitpunkt. Gehäuft wurde die Phase der Erhaltungstherapie aufgrund der geringeren toxischen Intensität bzw. möglicher ambulanter Trainingssessions gewählt [Marchese et al. 2004, Moyer-Mileur et al. 2009]. In der Studie von Perondi et al. [2012] erzielte eine Trainingstherapie (12 Wochen, 2 TE pro Woche a 60 Minuten) aus hochintensiven Kraftanteilen (HIT) und aerobem Ausdauertraining (70 % VO_{2peak}) außerordentliche Resultate in Bezug auf die submaximale Kraft einer leukämischen Patientenkohorte (n=6, 5 bis 16 Jahre). Ohne Auftreten von Gegenanzeigen beförderten die Kinder signifikant höhere Lasten beim 10-RM Test im Bankdrücken (+71 %), Latzug (+50 %), an der Beinpresse (+73 %) und Kniestrecker (+64 %). Die HRQL und Beweglichkeit im Sprunggelenk (DF-ROM) präsentierten keine Verbesserungen. Die empirische Untersuchung bestätigte damit nicht nur die Machbarkeit höherer Trainingsvolumen, sondern gleichzeitig enorme Zuwächse im Vergleich zu anderen Forschungsprojekten [San Juan et al. 2007a]. Als effektiv erwies sich ebenfalls ein ambulantes Gruppentraining, welches 1 TE pro Woche in der Kinderklinik Amsterdamer Straße in Köln stattfand. Wie Beulertz et al. [2016b] belegten, nahmen

die Kinder der IG (n = 20) über ein halbes Jahr 63 % der geplanten Termine wahr. Die Teilnahmequote reichte aus, um im Gesamtscore des standardisierten Motoriktests (MOT 4 – 6, DMT 6 – 18) die Leistung gesunder Gleichaltriger zu erreichen. Gleichzeitig verbesserten die aktiven Patienten ihr körperliches Aktivitätsniveau und ihr emotionales Wohlbefinden signifikant im Gegensatz zu der Patientengruppe ohne Trainingsangebot. Während der leukämischen Erhaltungstherapie bewährte sich auch die Implementierung von Heimtrainingsprogrammen. Signifikante Verbesserungen der Ausdauerleistungsfähigkeit, Muskelkraft und der Hämoglobin- bzw. Hämatokritwerte verzeichneten Tanir et al. [2013] anhand eines dreimonatigen Trainings auf selbstständiger Basis ($p < .05$, $p < .001$). Die IG (n = 19) erhielt eine praktische und theoretische Einführung zum empfohlenen Heimtrainingskonzept, die KG (n = 21) keine Intervention. Ein längeres Programm über sechs Monate führte bei 33 bis 83 % zu klinisch relevanten Effekten ($> 5\%$) auf diverse motorische Fähigkeiten (Handkraft, Bein- kraft, Sit and Reach Test, Passive DF-ROM, 6MWT, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency Version 2) [Esbenshade et al. 2014]. Vergleichbare Gangbild relevante Zielkriterien konnten bereits im Jahr 2004 von Marchese und Kollegen gesteigert werden. Daneben beobachteten weitere Studien, die Überlebende nach Therapieende involvierten, positive Tendenzen hinsichtlich der Lebensqualität, körperlichen Aktivität, Fitnessparametern und metabolischer Risikofaktoren nach einer Gruppenintervention [Järvelä et al. 2012, Keats und Culos-Reed 2008, Ruble et al. 2015].

Aktuelle Interventionsstudien liefern für das pädiatrische Setting optimistische Ergebnisse im Hinblick auf die Durchführbarkeit und Wirksamkeit individuell gestalteter Sportprogramme als stationäre sowie ambulante Maßnahme. Im Vergleich zur Erwachsenenonkologie, in der positive Effekte eines körperlichen Trainings auf die Ausdauerleistungsfähigkeit, Muskelkraft, Fatigue und Lebensqualität spezifischer Krebsentitäten (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, hämatologische Neoplasien) wissenschaftlich fundiert sind, bestehen in der Pädiatrie noch diverse Lücken [Fong et al. 2012, Jones et al. 2011, Schmitz et al. 2010]. Unter anderem mangelt es an Forschungsprojekten, die trainingsassoziierte Auswirkungen auf medizinische Zielparameter (z.B. das Langzeitüberleben) oder entwicklungspezifische Fragestellungen (z.B. die soziale Reintegration in Schule, Vereine oder Freizeitaktivitäten) nach der Behandlung erheben. Wie in den Übersichtsarbeiten beurteilt, weist die Studienlage für Kinder und Jugendliche insgesamt ausgeprägte methodologische Schwächen auf. Bestehende Diskrepanzen in Bezug auf das Studiendesign (Outcome-Parameter, Assessmenttools, Setting, Intervention) sowie das Patientengut (Alter, Entität, Therapiephase) verhindern eine systematische

Vergleichbarkeit der Untersuchungen. Insgesamt ist die Interpretation einzelner Untersuchungsergebnisse aufgrund kleiner Stichprobengrößen ($n < 10$) sowie einer limitierten Anzahl von RCTs fragwürdig [Hartman et al. 2008, Hinds et al. 2007, Marchese et al. 2004, Moyer-Mileur et al. 2009, Speyer et al. 2010, Tanir et al. 2013]. Anders als bei Erwachsenen ist eine Übertragbarkeit auf spezifische Diagnosegruppen mit Ausnahme der ALL bisher nicht möglich. Eine geringe Zahl von Studien untersuchten explizit Hirntumore, Solide Tumore oder Knochtumorpatienten [Bekkering et al. 2012, Müller et al. 2014, Soares-Miranda et al. 2013, Takken et al. 2009b]. Selbst die Reviews schließen z.T. ausschließlich hämatologische Erkrankungen ein [Patti et al. 2013, Wolin et al. 2010].

2.3.2 Interventionsstudien in der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Konform präsentierten mehrere Reviews, systematische Übersichtsarbeiten sowie zwei Metaanalysen ($n \leq 6$) positive multidimensionale Auswirkungen einer supportiven Bewegungstherapie auf die psychosoziale und physische Verfassung stammzelltransplantierter Erwachsener [Jarden 2012, Knols et al. 2005, Lim et al. 2012, Liu et al. 2009, Morishita und Domen 2013, Persoon et al. 2013, van Haren et al. 2013, Wiskemann 2013, Wiskemann und Huber 2008, Wolin et al. 2010]. Die Effekte einer systematischen Trainingstherapie zeigten sich vor allem im Vergleich zu den inaktiven KG, welche ausgeprägte Dekonditionierungsfolgen vorwiesen (vgl. Kapitel 2.2.3). Ein differenziertes Bild ergab die Auswertung im Hinblick auf einzelne Zielp Parameter sowie Phasen der Transplantation (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit systematischer Trainingsinterventionen während und nach HSZT anhand vorliegender Übersichtsarbeiten [modifiziert nach Wiskemann und Huber 2008]

Zielkriterien	Akutphase HSZT	Nachsorge HSZT
Machbarkeit, Sicherheit	*	*
Ausdauer, Kraft	=	+
Lebensqualität, Fatigue	+	+
Disstress, Depression Körperzusammensetzung Karnofsky Index Somatische Nebenwirkungen Immunfunktion Überleben Stationäre Liegezeiten	(z.T. positive Tendenzen bei limitierter Studienlage)	

* bestätigt; = Stabilisierung der Baselinewerte; + Verbesserung der Baselinewerte

In seinem Review äußerte Wiskemann sich wie folgt: “Due to the heterogeneity of the intervention strategies and assessment methods used, it is difficult to make direct comparison and to draw clear conclusions [Wiskemann 2013, p. 17].” Auf Basis dessen fassten auch Persoon et al. in ihrer Meta-Analyse behutsam zusammen:

In summary, exercise seems to have a beneficial effect on physical fitness, HRQoL and fatigue when compared to usual care in patients treated with a SCT for a hematological malignancy. Further high quality studies are necessary to determine the optimal exercise program and to assess the clinical relevance of the results. [Persoon et al. 2013, p. 689]

Insgesamt präsentierte sich die sensitive Patientenpopulation motiviert und belastbar. Die Interventionen basierten überwiegend auf einem Ausdauertraining oder der Kombination aus Kraft- und Ausdauerseinheiten. Die Ausfallquote belief sich in den Studien (n = 20, 998 Patienten) auf 18 %. Als Hauptgründe für ein Ausscheiden ermittelten Hacker und Mjukian [2014] das Versterben der Probanden, Änderungen des Gesundheitsstatus und Schwierigkeiten mit dem Studienprotokoll. Die Angabe der Adherence-Raten fehlten in den Studien gehäuft [Persoon et al. 2013].

Wie bei Erwachsenen herrscht in der pädiatrischen HSZT trotz dezimierter Studienlage ($n < 5$) Einigkeit in Bezug auf die Machbarkeit von Bewegungsinterventionen während und nach einer Transplantation. Mit Ausnahme von Cheng [2013] wurde die Feasibility in den Arbeiten jedoch ohne Definition geeigneter Zielparameter evaluiert. Ein Forschungsdefizit besteht zudem hinsichtlich der Frage, inwieweit die positiven Auswirkungen einer supportiven Bewegungstherapie bei Erwachsenen Transplantationspatienten auch auf die jüngere Zielgruppe übertragbar sind. Es existieren lediglich drei englischsprachige Publikationen, welche die Wirksamkeit eines Bewegungstrainings in Form von prospektiven Interventionsstudien in der Pädiatrie evaluierten [San Juan et al. 2008a, Chamorra-Viña et al. 2010, Rosenhagen et al. 2011]. Die Untersuchungen unterscheiden sich jedoch deutlich in Bezug auf das Studiendesign und sind demzufolge lediglich differenziert bewertbar (Tabelle 3). Zum Überblick der Forschungslage werden relevante, darunter auch unveröffentlichte, Forschungsarbeiten aus der Pädiatrie vereinzelt vorgestellt.

Das Pilotprojekt von Leuschner [2004] berichtete erstmalig über die Möglichkeiten der Bewegungsförderung an der pädiatrischen Klinik für Knochenmarktransplantation in Idar-Oberstein. Im Rahmen einer Einzelfallstudie begleitete die Autorin drei Kinder im Alter von zwei, acht und zwölf Jahren vor bzw. nach der stationären Behandlung bis zu 5 TE pro Woche sporttherapeutisch. Das Interventionsprogramm, adaptiert an Alter, Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit, beinhaltete u.a. ein ergometergestütztes Trainings (Alter ≥ 13 Jahre), ein moderates Gehtraining auf dem Stationsflur, Koordinations- und Wahrnehmungsspiele, Mobilisation und Massagetechniken [Leuschner 2006]. Fazit nach mindestens vierwöchiger individualisierter Bewegungstherapie waren sowohl eine erfolgreiche Umsetzbarkeit und Adaptation an die speziellen sterilen Voraussetzungen als auch tendenziell positive Auswirkungen auf konditionelle Fähigkeiten und psychosoziale Verhaltensweisen (Münchener Fitnessstest, Kraftmessgerät Vigorimeter, Muskelfunktionsprüfungen nach Janda, Schema der Verhaltensbeurteilung) der beiden ambulant betreuten Kinder. Der Patient in stationärer Betreuung wies einen massiven Leistungsverlust unter HSZT auf [Leuschner und Baumann 2007]. Im Hinblick auf die sporttherapeutische Praxis berichtete die Autorin außerdem über ernstzunehmende limitierende Faktoren wie den Materialeinsatz, intra- und individuelle Schwankungen der Physis bzw. Psyche sowie intrinsische und extrinsische Motivationsfaktoren.

In einem Studienzeitraum von einem Jahr untersuchten Hadamofsky und Kollegen [2011] ein modulares Bewegungsprogramm bei neun Kindern unter HSZT Bedingungen. Die Auswirkungen der regelmäßigen Intervention (3 TE pro Woche a 30 Minuten, (1) konsolengestütztes Training, (2) altersspezifisches Krafttraining, (3) Körperwahrnehmungsübungen) wurden im Pre-Post Design geprüft. Die Studie ergab eine Stabilisierung der Muskelkraft und Mobilität über den Transplantationsverlauf. Darüber hinaus verzeichnete die Untersuchung signifikante Verbesserungen im Einbeinstand ($p < .05$) sowie in Subskalen der Lebensqualität ($p < .05$, $p < .01$). Demgegenüber sank die Bein kraft der Kinder im Interventionsraum deutlich ($p < .05$).

Unter der Leitung von Banzer (Abteilung Sportmedizin, Goethe Universität Frankfurt) und Bader (Schwerpunkt Immunologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Frankfurt) untersuchte meine Arbeitsgruppe¹³ aus Frankfurt die Feasibility eines stationären Bewegungsprogrammes anhand einer zweigeteilten Fall-Kontrollstudie ($n = 23$, 15.3 ± 3.7 Jahre) [Rosenhagen et al. 2011]. Während des stationären Aufenthaltes von 34.1 ± 9.4 Tagen trainierten 13 Patienten (IG) durchschnittlich 2 TE pro Woche a 50 Minuten. Die Trainingszeit beinhaltete u.a. ein Ausdauertraining auf Fahrradergometern, welches durchschnittlich 18.5 ± 7.4 Minuten bei 0.6 Watt/kg entsprach. In Kombination mit einem kleingerätegestützten Kraft-, Koordinations- und Beweglichkeitstraining führte die Trainingstherapie bei Entlassung tendenziell zu einer Steigerung der Lebensqualität (Gesamtscore: + 9 %, Onkomodul: + 23 %) und Reduktion der Fatigue-Symptomatik (- 14 %). In 78 % der Fälle konnte auch dem therapiebedingten Abbau der Handkraft entgegengewirkt werden. Sekundär ergaben semi-strukturierte Interviews eine positive Haltung gegenüber der Bewegungstherapie aus Sicht von IG und sportunerfahrener KG.

Ein ähnliches Interventionskonzept wurde am Sydney Children`s Hospital für die Altersgruppe 6 bis 18 entwickelt [Cheng 2013]. Das individualisierte Programm fand während der gesamten stationären Phase der Transplantation durchschnittlich 2 bis 3 TE pro Woche a 30 bis 40 Minuten statt. Anders als bei Rosenhagen et al. [2011] wurde das Training bereits während der Konditionierungsphase implementiert. Wie schon die Vorgänger berichteten, war die Adaptation der Bewegungsinhalte an alters- und entwicklungspezifische Bedürfnisse von

¹³ Die Publikation lag drei wissenschaftlichen Forschungsarbeiten zu Grunde [Arndt 2009, Senn 2009, Weiß 2009].

großer Bedeutung. Die Machbarkeit bewertete die Autorin anhand folgender Parameter positiv:

- Akzeptanz → Rekrutierungsquote von 89 %
- Verträglichkeit → 100 % Programm beendet, keine Gegenanzeigen
- Compliance → Adhärenz 60 %, Training 115.2 ± 75.7 Minuten pro Woche

Die Effekte der Trainingstherapie wurden mit einer standardisierten Testbatterie (6MWT, Hand- und Beinkraft, Einbeinstand, Passive DF-ROM) bei Aufnahme, Tag +42 sowie Tag +100 gemessen. Nach der stationären Behandlung wies die Trainingsgruppe in den einzelnen Testitems eine mittlere physische Verschlechterung von -5 bis -24 % auf. Dahingegen konnten wie bereits in Frankfurt verbesserte psychometrische Verläufe (Fatigue + 3 %, HRQL + 8 %) erzielt werden. Ergebnisse der Drei-Monats-Evaluation präsentierten Steigerungen der Ausdauerleistung bzw. ein Erhalt der Kraft der Oberen Extremitäten (n.s.).

Demgegenüber prüften Rosipal et al. [2013] das selbstständige Trainingsverhalten von Adoleszenten und jungen Erwachsenen während der Zeit auf der Transplantationsstation. Für den Interventionszeitraum erhielten die Probanden eine Anleitung durch Physiotherapeuten, das notwendige Trainingsequipment (u.a. Nintendo Wii Konsole) und ein Logbuch. Trotz der Einschlusskriterien (Alter ≥ 13 Jahre) nahmen ausschließlich junge Erwachsene an dem Programm teil (n = 18, 19 bis 25 Jahre). Die Patientengruppe trainierte durchschnittlich 36.5 Minuten täglich. Anders als erwartet zogen die Teilnehmer übliche Modalitäten wie Gehen oder kräftigende Übungen einem konsolengestützten Training vor. Ähnlich wie bei Cheng [2013] wurde in den ersten sieben Tagen nach Transplantation der höchste Aktivitätsabfall um 60 % gemessen. Die Evaluation des selbstständigen Trainings ergab eine Stabilisierung des psychophysischen Status (6MWT, TUG, HRQL) der Teilnehmer ($p > .05$).

Erstmalig erforschte die spanische Gruppe um Chamorro-Viña et al. [2010] die Einflüsse einer kombinierten Sporttherapie auf immunologische und anthropometrische Parameter im Verlauf (Aufnahme, Tag +15, Tag +30) einer allogenen Transplantation. Die Untersuchung verglich die Daten der IG (n = 7, 8 ± 4 Jahre) mit einer historischen KG (n = 13, 7 ± 3 Jahre). Die Ergebnisse präsentierten einen signifikanten Interaktionseffekt (Zeit x Gruppe) für die Variablen Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Körperfett und fettfreie Masse zugunsten der IG ($p < .05$). Im Sinne der Hauptzielparameter blieb ein Einfluss auf die immunologische Re-

konstitution in der Untersuchung aus. Die Durchführbarkeit der Trainingstherapie sowie Effizienz im Hinblick auf konditionelle Fähigkeiten wurde anhand (1) der Adhärenz > 90 %, (2) keinen Gegenanzeigen, (3) einer signifikanten Reduktion der Ruheherzfrequenz sowie (4) einer signifikanten Steigerung der Lasten im Krafttraining als positiv eingestuft.

Auf Basis dessen konzipierte die Forschungsgruppe ein erweitertes randomisiert kontrolliertes Studienprotokoll [Chamorro-Viña et al. 2012]. Die SCORE (**S**tem **C**ell patients **O**ngoing **R**ecovery through **E**xercise) Studie soll 24 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation rekrutieren. Der Interventions- bzw. Messzeitraum (Aufnahme bis Tag +180) und die Testbatterie ((1) hämatologische und immunologische Regeneration, (2) gesundheits- und lebensstilbezogenes Assessment, (3) Fitness Assessment) wurden erweitert. Erstmals beinhaltet das Konzept eine Kombination aus stationär bzw. ambulant geleiteter Sporttherapie und Heimtrainingsprogramm. Als primäres Zielkriterium definierte die Autorin erneut die Immunregeneration mit ausgeweitetem hämatologischem Assessment u.a. der NK-Zellfunktion. Resultate der Studie wurden bislang nicht publiziert.

Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete 2008 über positive Effekte eines achtwöchigen ambulanten Trainings auf die Ausdauerleistung, Muskelkraft, Mobilität und Lebensqualität ehemaliger Leukämiepatienten nach HSZT ($p < .05$). Keine Auswirkungen wurden bezüglich der aktiven sowie passiven DF-ROM erzielt. Die IG ($n = 8$, 8 bis 16 Jahre, 2 bis 12 Monate nach HSZT) nahm 3 x wöchentlich an einer kombinierten Sporttherapie teil, welche in einer altersgerechten Sportanlage auf dem Klinikgelände durchgeführt wurde [Lucia et al. 2005]. Als KG ($n = 8$, 10.9 ± 2.8 Jahre) fungierte eine alters- und geschlechtsadäquate Gruppe gesunder Kinder.

Tabelle 3: Übersicht über ausgewählte Interventionsstudien in der pädiatrischen Stammzelltransplantation

	Quelle	Methodik	Phase	Kollektiv	MZP	Setting	Intervention	Ergebnisse
1	San Juan et al. 2008 Madrid (Spanien)	Fall-Kontrollstudie	Reha (Tag +60 bis +365)	n=16 IG-P=8 KG-G=8 10.9±2.8 y	T1: Pre T2: Post (8 wk)	ambulant überwacht	IG: 3x/wk a 90–120 min, kombiniertes Ausdauer- (5x50–70% HF _{max} a 10–30 min) und Krafttraining (11 Übungen 1 Satz a 8–15 Wdh); KG: keine	Adhärenz: 70%, Funktionale Mobilität (TUDS, TUG) ↑ p<.05, Ausdauer (VO _{2peak}) ↑ p<.05, Kraft (6RM) ↑ p<.05, HRQL (CHIP-CE/CRF, CHP-PE/AE) ↑ p<.05
2	Chamorra-Viña et al. 2010 Madrid (Spanien)	Fall-Kontrollstudie	Akut	n=20 IG-P=7 KG-H=13 P: 8±4 y H:7±3 y	T1: Aufn T2: Tag +15 T3: Tag +30	stationär überwacht	IG: 5x/wk a 50 min, kombiniertes Ausdauer- (5x/wk Fahrradergometrie 50–70% HF _{max} a 10–40 min) und Krafttraining (3x/wk 8 Übungen 1 Satz a 12–15 Wdh); KG: keine	Adhärenz: 92±8 %, keine Gegenanzeigen, Ausdauer (HF _{Ruhe})↑ p=.034, Kraft (Last _{max}) ↑ p=.018, Körperzusammensetzung (Gewicht, BMI, Körperfett, fettfreie Masse) ↑ p<.05, Immunrekonstitution (dendritische Zellen): IG= ↓ T1-T2 stabil bis T3, KG ↓ T1-T2 größer als IG p=.045
3	Rosenhagen et al. 2011 Frankfurt (Deutschland)	Fall-Kontrollstudie	Akut	n=23 IG-P=13, KG-S=10 15.3±3.7 y	T1: Tag +1 T2: Tag+14 T3: Entl (34.1±9.4 d)	stationär überwacht	IG: 3x/wk a 20–45 min, kombiniertes Ausdauertraining (Fahrradergometrie 25 min a 0.6 W/kg) und kleingerätgestütztes Kraft- und Koordinationstraining; KG: keine	Feasibility (Ausdauerzeit) ↑ n.s., HRQL (KINDL)↑ n.s., Fatigue (PedsQL Fatigue Scale) ↓ n.s., Handkraft (JAMAR Dynamometer) ↑ n.s., Akzeptanz positiv gegenüber Bewegungsinterventionen

MZP: Messzeitpunkt; Mo: Monate; n: Anzahl; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; P: Patienten; H: Historische Patientendaten; G: Gesunde; S: Survivor; y: Jahre; Aufn: Aufnahme; Entl: Entlassung; d: Tage; min: Minuten; HF_{max}: Maximale Herzfrequenz [220-LA]; Wdh: Wiederholungen; W: Watt; kg: Kilogramm; TUDS: Timed Up and Downstairs Test; TUG: Timed Up and Go Test; VO_{2peak}: peak Sauerstoffaufnahme; 6RM: 6-Repetition Maximum; HRQL: Health Related Quality of Life; CHIP-CE/CRF: Report Form of the Child's Health and Illness Profile-Child Edition; CHP-PE/AE: Child Report Form of the Child's Health and Illness Profile-Adolescents Edition; n.s: nicht significant; HF_{Ruhe}: Herzfrequenz in Ruhe; Last_{max}: maximale Lasten

2.4 Einfluss des initialen Fitnesslevels auf Trainingseffekte

Wissenschaftliche Interventionsstudien publizieren ihre Studienergebnisse in der Regel zusammengefasst als einen Unterschied der mittleren Pre-Post Differenz zwischen zwei Gruppen. Bei der Interpretation der Trainingseffekte wird jedoch vermehrt über die interindividuelle Varianz trainingsinduzierter Adaptationen diskutiert. Selbst bei standardisiertem Trainingsstimulus und voller Adhärenz berichteten Untersuchungen von einer beträchtlichen Heterogenität der Trainierbarkeit in Bezug auf submaximale und maximale Indikatoren der kardiorespiratorischen Ausdauerleistungsfähigkeit [Bouchard und Rankinen 2001, Hautala et al. 2003, 2006]. In der Literatur werden mögliche Einflussfaktoren wie das Alter, Geschlecht, die Trainingshistorie, psychologische sowie genetische Faktoren und inkonkrete Trainingsreize genannt [Borresen und Lambert 2009]. Ebenso wird davon ausgegangen, dass das initiale Fitnesslevel eine potenzielle Determinante für das Ausmaß der Veränderungen durch Teilnahme an einem Trainingsprogramm ist.

Zur Beantwortung dieser Forschungsfrage wurden sowohl im Bereich der Pädiatrie als auch bei Erwachsenen kontroverse Ergebnisse präsentiert. In einem aktuellen Review von Armstrong und Barker [2011] fassten die Autoren insgesamt 21 pädiatrische Studien zusammen. Unter Vorbehalt divergierender Trainingskonzepte und -ergebnisse formulierten die Autoren bedachtsam: “Baseline (or pre-training) peak VO_2 appears to have a moderate but significant inverse relationship with post training peak VO_2 [p. 80]”. In einer Studie von Shephard [1992] wurden vorpubertäre Kinder anhand der initialen peak Sauerstoffaufnahme (cut off: $50 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) in zwei Subgruppen dichotomisiert. Resultate zeigten, dass Probanden mit höherer initialer Fitness weniger von der Trainingsintervention profitierten (+ 2.7 % vs. + 5.9 %). Unter Angabe eines Korrelationskoeffizienten von $r = -.53$ ergab eine weitere Interventionsstudie ($n = 84$, Alter: 10 bis 11 Jahre) signifikante Zusammenhänge zwischen Baselineniveau und trainingsinduzierter relativer Veränderung [Mandigout et al. 2002]. Bei Tolfrey et al. [1998] begründete der Parameter jedoch nur 9 % der Varianzen. Demgegenüber konnten Savage et al. [1986] sowie Rowland und Boyajian [1995] keinen Einfluss des Eingangsniveaus ermitteln. Ältere Übersichtsarbeiten schlussfolgerten, dass die initiale Leistungsfähigkeit keine bedeutende Determinante sei [Baquet et al. 2003, Mahon 2008].

In der HERITAGE-Studie¹⁴ wurde dieses Phänomen im Rahmen eines hoch standardisierten Untersuchungsprotokolls bei Untrainierten untersucht. Eine Stichprobe von 720 gesunden Erwachsenen trainierten 20 Wochen lang in 60 Ausdauertrainingseinheiten (3 TE pro Woche, Start: 30 Minuten bei 55 % VO_{2max} , Ende: 50 Minuten 75 % VO_{2max}) mittels Fahrradergometern [Bouchard et al. 1995]. Zusammenfassend beschrieben die Autoren jedoch einen differenzierten Einfluss der Baseline Parameter. Während für die initiale VO_{2max} und HDL-Cholesterinkonzentration keine Beziehung gefunden wurde, ließen sich dahingegen sowohl Veränderungen der Herzfrequenzen als auch des Blutdruckes unter submaximaler Belastung auf das Ausgangsniveau zurückführen. Diesbezüglich konnten 32 bis 40 % der Varianzen erklärt werden [Bouchard und Rankinen 2001]. Skinner et al. [2001] publizierten im gleichen Jahr eine Subanalyse der selbigen Studie (n = 633), die erweiterte Aussagen in Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme lieferte. Während für die absoluten Daten kein Zusammenhang gefunden wurde, korrelierte die relative Veränderung (ΔVO_{2max} [%]) signifikant mit der Eingangsleistung (VO_{2max}) in der fahrradergometrischen Spiroergometrie ($r = -.038$, $p < .05$). Ebenso das Alter, Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit. Entsprechende Ergebnisse wurden in einer randomisierten Interventionsstudie (n = 91) sowohl nach zweiwöchigem Ausdauer- als auch Krafttraining ermittelt [Hautala et al. 2006]. Für eine ältere Stichprobe (n = 110, 60 bis 71 Jahre) konnten auch bei geschlechtsspezifischer Beurteilung keine entsprechenden Resultate erhoben werden [Kohrt et al. 1991].

Im Kontext chronischer Erkrankungen evaluierten Gruber et al. [2011a] bei Mukviszidose Patienten, ob trainingsinduzierte Veränderungen vom initialen Fitnesslevel abhängig waren. Das heterogene Patientenkollektiv (n = 72, 10 bis 43 Jahre) wurde anhand der referenzwertbezogenen peak Sauerstoffaufnahme vor Trainingsbeginn in eine von drei Leistungsgruppen stratifiziert:

HFL: $VO_{2peak} \geq 82$ %

MFL: VO_{2peak} 59 bis 81 %

LFL: $VO_{2peak} \leq 58$ %

¹⁴ Die HERITAGE (HEalth, RiSk factors, exercise Training And Genetics)-Studie ist eine multizentrische Studie, die an fünf Forschungsinstituten in Amerika und Kanada durchgeführt wurde. Ziel der Studie war es verschiedene Genotypen im Hinblick auf ihre individuelle (kardiovaskuläre, hormonelle und metabolische) Trainingsadaptation nach aerobem Ausdauertraining zu untersuchen. Die Untersuchung wurde auf drei Phasen ausgeweitet. Insgesamt n=742 Mitglieder aus 101 kaukasischen und 127 afroamerikanischen Familien (Eltern und ≥ 3 biologische Kinder im Erwachsenenalter, 17 – 65 Jahre) nahmen an einem 20-wöchigen Ausdauertrainingsprogramm mit Pre-Post Assessment teil. Die Ergebnisse wurden in zahlreichen Publikationen veröffentlicht [Bouchard et al. 1995, PBRC 2016].

Nach sechswöchigem rehabilitativem Trainingsprogramm stellte die Untersuchung sowohl maximale als auch submaximale Leistungsparameter der Subgruppen gegenüber. Die Ergebnisse präsentierten einen signifikanten Einfluss des Trainings auf diverse Fitnessparameter ($p < .05$). Die indizierten Trainingsadaptationen wiesen Intergruppen-Unterschiede auf ($\Delta \text{VO}_{2\text{peak}}$ [%]: HFL +5.1 vs. MFL +9.6 vs. LFL +14.9, $\Delta \text{VO}_{2\text{VAT}}$ [%] HFL +6.1 vs. MFL +9.5 vs. LFL +11.9). Weiterhin wurde eine moderate Korrelation zwischen initialer peak Sauerstoffaufnahme und $\Delta \text{VO}_{2\text{peak}}$ beschrieben ($r = .432$, $p < .05$). Die Untersuchung stützte Resultate einer vorangegangenen Studie (♀ $n = 158$, ♂ $n = 186$, 12 bis 43 Jahre) der gleichen Arbeitsgruppe [2011b]. Diese führte geschlechtsspezifische Unterschiede der Trainierbarkeit auf das reduzierte Baselinenniveau der weiblichen Teilnehmer zurück.

Wiskemann et al. [2011] beschäftigten sich mit derselben Fragestellung im Kontext einer Stammzelltransplantation. Im Rahmen eines RCTs untersuchten die Autoren die Effekte einer z.T. überwachten Bewegungsintervention vor, während und nach einer allogenen HSZT bei Erwachsenen. Das Trainingsprogramm hatte positive Auswirkungen auf Fatigue, die körperliche Leistungs- und Funktionsfähigkeit, Disstress und behandlungsbedingte Nebenwirkungen. Um den Einfluss der Eingangsleistungsfähigkeit auf die Trainingseffekte zu beurteilen, wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Anhand von Referenzwerten Gesunder erfolgte eine Klassifizierung in eine fitte (IG FIT $\geq 80\%$) bzw. unfitte (IG UNFIT $< 80\%$) Interventionsgruppe. Die Auswertung ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen für alle untersuchten physischen Parameter ($p < .05$) (siehe Tabelle 4). Klinisch relevant schlussfolgerten die Autoren, dass initial reduziert leistungsfähige Patienten an einer supportiven Sporttherapie sicher teilnehmen können und diesbezüglich am meisten davon profitieren. Zum selben Schluss kamen Defor et al. [2007] nach subgruppenspezifischer Analyse von 100 Probanden ($n = 100$, 18 bis 68 Jahre, cut off: Karnofsky Index 90).

Tabelle 4: Relative Veränderung von Kraft- und Ausdauerparameter in Abhängigkeit der stratifizierten Subgruppen (IG FIT, IG UNFIT) [modifiziert nach Wiskemann et al. 2013]

	Knie- extensoren	Hüft flexoren	Ellenbogen- flexoren	Ellenbogen- extensoren	6MWD
IG FIT	-31.1	-13	-17	-18.1	-3.7
IG UNFIT	-1.7	10.3	3.4	-4.4	13.4

IG: Interventionsgruppe, FIT: leistungsfähigere Gruppe, UNFIT: leistungsschwächere Gruppe, 6MWD: 6-Minuten Walkdistanz

3 Forschungsdefizit und Zielsetzungen

Aus dem vorangegangenen Kapitel gehen das nachfolgend formulierte Forschungsdefizit und damit die Problemstellung der vorliegenden Arbeit hervor. Daraus werden anknüpfend die Zielsetzungen sowie relevanten Fragstellungen abgeleitet.

3.1 Zusammenfassende Problemstellung

In ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010 fasste das American College of Sports Medicine (ACSM) aktuelle Erkenntnisse über die Sicherheit und Effektivität eines systematischen Trainings für Überlebende diverser Krebsentitäten zusammen [Schmitz et al. 2010]. Ein kürzlich veröffentlichtes Review von Baumann et al. [2013] diskutierte vergleichbare Potenziale bewegungstherapeutischer Interventionen während und nach der Therapie einer kindlichen Krebserkrankung. Neben vielversprechenden Auswirkungen auf physische und psychosoziale Parameter berichteten die Autoren von der defizitären Forschungslage. Ein qualitativ hochwertiges Untersuchungsdesign lässt sich in der Pädiatrischen Onkologie aufgrund niedriger Inzidenzen sowie medizinischer und ethischer Barrieren besonders schwer umsetzen. Im Hinblick auf onkologische Behandlungskonzepte wurde die pädiatrische HSZT bislang am unzureichendsten erforscht. Die intensive Behandlungsmodalität stellt aufgrund der ca. drei- bis achtwöchigen Therapie mit isoliertem Aufenthalt in sterilen Hygieneeinheiten hohe Anforderungen an eine supportive Bewegungstherapie. Mit den wachsenden Überlebenschancen steigt auch die Gefahr schwerwiegender transplantationsassoziierter Nebenwirkungen (u.a. Mukositis, Neutropenie, körperliche Inaktivität), Komplikationen (u.a. akute oder chronische GvHD, Infektionen, Pneumonie) und Langzeitschäden (u.a. Infertilität, Diabetes, Kardiomyopathie). Diese verzögern zum einen den körperlichen Rehabilitationsprozess und führen zum anderen zu persistierenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität [Mosher et al. 2009]. In diesem Kontext beschrieb die Autorin im Jahr 2011 gemeinsam mit ihrer Arbeitsgruppe positive Auswirkungen einer stationären Bewegungsintervention auf die Fatigue-Symptomatik, Lebensqualität und Muskelkraft von stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen ($n = 13$, 15.7 ± 3.4 Jahre) [Rosenhagen et al. 2011]. Darüber hinaus stützte die Implementierungsstudie die Durchführbarkeit und Sicherheit körperlicher Aktivität in diesem speziellen medizinischen Setting [Chamorro-Viña et al. 2010, San Juan et al. 2008a].

- **Forschungsdefizit:** Bisher mangelt es an groß angelegten und qualitativ hochwertigen Studien, die praxisrelevante Gesichtspunkte einer Bewegungstherapie mit stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen näher untersuchen.

Ein bis heute unterschätzter Faktor stellt die im Rahmen der Vorbehandlungen auftretende Dekonditionierung der physischen Konstitution vor Beginn der Transplantation dar. Kumulative Toxizitäten intensivieren das Ausmaß negativer Begleiterscheinungen der Transplantation und erhöhen das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nach Transplantation. Insbesondere leukämiekranken Kinder und Jugendliche leiden während und nach Abschluss der Primärbehandlung unter einer eingeschränkten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, Muskelatrophie sowie unter neuromotorischen Defiziten [Green et al. 2013, Ness et al. 2015, Söntgerath et al. 2014]. Vor dem Hintergrund, dass maligne Erkrankungen zu den Hauptindikationen einer HSZT zählen, repräsentierten 58 % Erwachsener Patienten vor Transplantationsbeginn bereits Limitationen der Ausdauerleistungsfähigkeit sowie 39 % der Muskelkraft [White et al. 2005].

- **Forschungsdefizit:** Entsprechende Untersuchungen zum konditionellen Status vor Transplantation wurden für die pädiatrische Patientenpopulation bisher spärlich veröffentlicht.

Vor allem im Kontext der akuten Phase der Transplantation präsentierten Interventionsstudien positive Resultate im Vergleich zu inaktiven Kontrollgruppe. Die Wirksamkeit der Trainingstherapie äußerte sich insbesondere in einer Prävention des transplantationsassoziierten Rückgangs konditioneller Fähigkeiten [Wiskemann und Huber 2008]. Neben medizinischen Determinanten wie der Grunderkrankung, Primärbehandlung oder auftretenden Komplikationen könnte die initiale körperliche Leistungsfähigkeit vor Transplantationsbeginn einen bedeutenden Einfluss im Hinblick auf den Interventionserfolg haben. Etwaige Fragestellungen wurden sowohl bei Gesunden als auch innerhalb weniger Studien mit chronischen Patientenpopulation erhoben [Bouchard und Rankinen et al. 2001, Gruber et al. 2011a]. Konform zeigten Wiskemann et al. [2013] anhand einer randomisiert kontrollierten Studie (n = 105, 18 bis 71 Jahre), dass allogene Stammzelltransplantationspatienten mit einem eingeschränkten Baseline Fitnesslevel stärker von einer kombinierten Bewegungsintervention profitierten.

- **Forschungsdefizit:** Inwieweit sich das initiale Fitnesslevel auf die Effekte einer Sporttherapie bei stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen auswirkt ist bislang ungeprüft.

Das Ergebnis könnte einen relevanten Beitrag für die Interpretation vergleichbarer pädiatrischer Interventionsstudien sowie für die Konzeption der Sporttherapie leisten.

3.2 Zielsetzungen und Darstellung der Forschungsfragen

Vor dem Hintergrund des skizzierten Forschungsdefizits werden nachfolgend primäre sowie sekundäre Zielsetzungen und Fragestellungen konkretisiert formuliert:

I. Hauptstudienziel: Auswirkungen der initialen (submaximalen) Ausdauerleistungsfähigkeit auf die Effekte einer supportiven Sporttherapie während der Stammzelltransplantation

- Profitieren die Patienten in Abhängigkeit ihres körperlichen Ausgangsniveaus unterschiedlich stark von der Sporttherapie?

II. Nebenziel: Erfassung der submaximalen Ausdauerleistungsfähigkeit vor Transplantationsbeginn im Vergleich zu einer gesunden Referenzpopulation

- Wie präsentiert sich die submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit der Kinder und Jugendlichen vor Beginn der Transplantation beim 6MWT im Vergleich zu Gesunden?

III. Nebenziel: Überprüfung der Machbarkeit einer supportiven Sporttherapie während der akuten (stationären) Phase der Stammzelltransplantation

- Ist die Implementierung einer Bewegungs- und Sporttherapie während der pädiatrischen Stammzelltransplantation möglich?

IV. Nebenziel: Analyse der sportlichen Belastbarkeit im Rahmen der stationären Behandlung der Stammzelltransplantation

- Welche Trainingsinhalte sowie Belastungsnormativa des entwickelten Bewegungsprogrammes wurden von den Kindern und Jugendlichen während der gesamten stationären Behandlung umgesetzt?

Das gesamte Untersuchungsmaterial wurde im Rahmen von Phase I der randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie **BISON** (**B**ewegungstherapie **i**n der **P**ädiatrischen **S**tamm-

zelltransplantation) erhoben.¹⁵ Weitere Forschungsfragen der BISON-Studie sowie die ambulante Behandlungsphase (Phase II) werden in der Dissertation von Anna Senn-Malashonak mit dem Titel *Bewegungstherapie in der Pädiatrischen Stammzelltransplantation – Physische und psychische Effekte einer stationären und ambulanten supportiven Bewegungstherapie* untersucht.¹⁶

¹⁵ Die wissenschaftliche Untersuchung BISON startete im Januar 2011 in Form eines Kooperationsprojektes zwischen dem der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums (Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie) und der Abteilung Sportmedizin der Goethe-Universität Frankfurt. Angelehnt an das erfolgreiche Pilotprojekt aus dem Jahr 2009 zielte die Interventionsstudie darauf ab, die physischen, psychosozialen und medizinischen Effekte einer stationären und ambulanten Sporttherapie für Kinder und Jugendliche zu evaluieren [KKJM 2016].

¹⁶ Diese Dissertation wurde im Mai 2016 zur Begutachtung im Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main vorgelegt.

4 Methodik

Bei der vorliegenden monozentrischen Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, randomisiert-kontrollierte Interventionsstudie zur Evaluation einer supportiven Sporttherapie im Rahmen der akuten Phase der Stammzelltransplantation. Die Datenerhebung erfolgte zwischen Januar 2011 und Dezember 2014 am Stammzelltransplantationszentrum der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (KKJM) am Universitätsklinikum Frankfurt am Main der Goethe-Universität. Das nach europaweiten Qualitätskriterien akkreditierte Zentrum (Joint Accreditation Committee ISH-EBMT-JACIE) wurde im Jahr 2004 gegründet und zählt aktuell zu den größten Transplantationszentren für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in Deutschland. Das konzipierte Forschungsvorhaben wurde durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main geprüft und als ethisch unbedenklich eingestuft. Die Studie ist unter <http://www.clinicaltrials.gov> (Identifizier: NCT01575704) registriert.

4.1 Personenstichprobe

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt $n = 70$ Kinder und Jugendliche (5 bis 17 Jahre) in die Studie eingeschlossen, die sich einer allogenen oder autologen Transplantation auf der Johanna-Quandt-Station (32-9) in Frankfurt am Main unterzogen. Die Rekrutierung erfolgte im Laufe der medizinischen Vorbereitung zur Transplantation durch die behandelten Prüfarz-te und unterlag den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien

- Indikation zur allogenen oder autologen Stammzelltransplantation
- Schriftliche Einverständniserklärung durch Erziehungsberechtigte oder junge Erwachsene ab 18 Jahren
- Alter ab 5 Jahren
- Grundkenntnisse in Deutsch oder Englisch

Ausschlusskriterien

- Alter < 5 Jahre
- Schwere orthopädische, neurologische oder kardiopulmonale Komorbiditäten
- Indikation für physiotherapeutische Maßnahmen während Transplantation
- Unüberwindliche Sprachbarrieren

Alle Studienteilnehmer sowie deren Erziehungsberechtigte wurden ausführlich mündlich und schriftlich über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und erteilten anschließend ihr schriftliches Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Studie. Ein Widerruf der Teilnahme war zu jedem Zeitpunkt ohne Angaben von Gründen und Auswirkungen auf die medizinische Therapie möglich.

4.2 Merkmalsstichprobe

Zur Prüfung der in Abschnitt 3.2 präsentierten Zielsetzungen (I und II) wurde mit dem 6MWT ein standardisiertes und objektives Testverfahren herangezogen. Eine Auswahl relevanter Zielkriterien wird nachstehend vorgestellt.

- 6-Minuten Walkdistanz bei Aufnahme ($6MWD^{T1}$) [m]
- 6-Minuten Walkdistanz bei Entlassung ($6MWD^{T2}$) [m]
- Relative Differenz der 6-Minuten Walkdistanz bei Aufnahme zu Entlassung ($\Delta 6MWD$) [%]
- 6-Minuten Walkdistanz bei Aufnahme in Relation zu alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten ($6MWD_{Ref}^{T1}$) [%]
- 6-Minuten Walkdistanz bei Entlassung in Relation zu alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten ($6MWD_{Ref}^{T2}$) [%]

Zur Evaluation der Machbarkeit (III. Nebenziel) wurden die nachstehenden Parameter ausgewählt. Das vierte Untersuchungsziel hatte ausschließlich explorativen Charakter.

- Rekrutierte Probanden (Bedarf) [%]

- Probanden, die eine Teilnahme an dem Bewegungsprogramm tolerierten (Akzeptanz) [%]
- Probanden, die während der gesamten stationären Phase der Behandlung an der Sporttherapie teilnahmen (Durchführbarkeit) [%]
- Nach Vorgabe umgesetzte Trainingseinheiten (Adhärenz) [%]
- Patienten, die einen wöchentlichen Trainingsumfang von 150 Minuten erreichten (Toleranz) [%]
- Trainingseinheiten ohne vorzeitigen Abbruch (Verträglichkeit) [%]
- Trainingseinheiten ohne das Auftreten unerwünschter Gegenanzeigen (Sicherheit) [%]
- Trainingsausfälle durch medizinische Kontraindikationen (Medizinische Barrieren) [%]
- Verweigerte Trainingseinheiten (Non-Compliance) [%]

4.3 Untersuchungsablauf

Nach schriftlichem Einverständnis absolvierten die Probanden bis zu sieben Tage vor stationärer Aufnahme eine Batterie aus subjektiven und objektiven Testverfahren zur Erfassung physiologischer und psychometrischer Belastungskriterien. In der vorliegenden Dissertation wird lediglich eine Selektion, der für diese Forschungsarbeit relevanten Assessmenttools präsentiert. Zum Zeitpunkt der Eingangsmessungen (T1) waren sowohl Patienten als auch Versuchsleiter verblindet. Die computergestützte Randomisierung erfolgte erst im Anschluss über das interne Studiensekretariat und wurde nachher ausführlich mit den Patienten bzw. deren Angehörigen thematisiert. Abbildung 4 präsentiert das Studiendesign der BISON-Studie (Phase I).

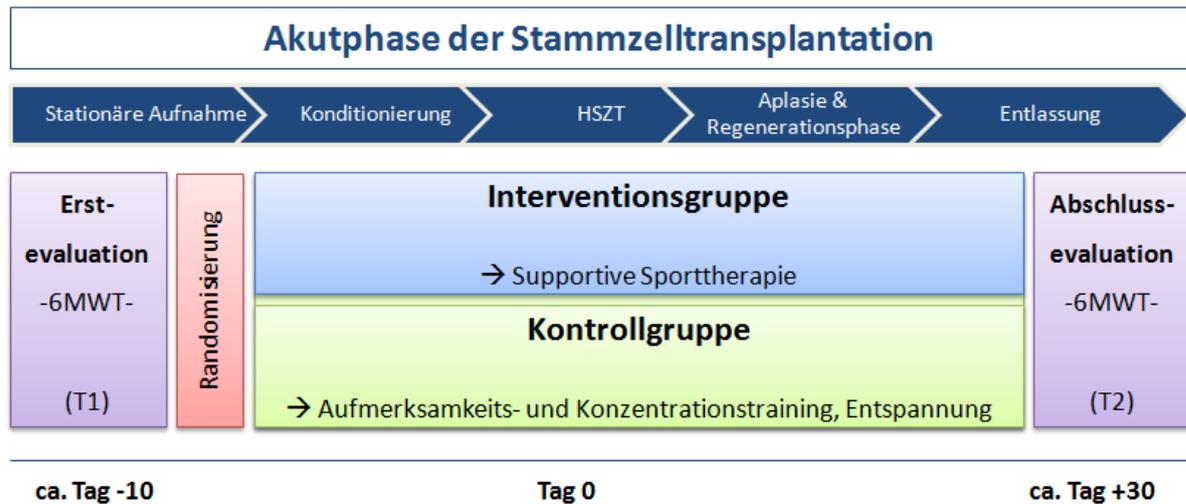


Abbildung 4: Studiendesign BISON – Phase I (Akutphase)

HSZT: Stammzelltransplantation; 6MWT: 6-Minuten Gehtest; T1: Messzeitpunkt 1 (Aufnahme); T2: Messzeitpunkt 2 (Entlassung)

Unabhängig vom Therapieregime erhielten alle Studienteilnehmer, die ihnen zugeteilte Trainingsintervention über den gesamten stationären Aufenthalt. Die Interventionsgruppe absolvierte eine kontinuierliche Sporttherapie bestehend aus einem Ausdauer-, Kraft- sowie Beweglichkeitstraining. Die Kontrollgruppe (KG) beinhaltete Aufmerksamkeits- und Konzentrationsübungen mit Entspannungselementen. Die Höhe des Trainingsaufkommens war abhängig von der medizinischen Therapie, dem klinischen Allgemeinzustand sowie der Motivation der Patienten. Am Tag der Entlassung wiederholten alle Probanden im Rahmen der Abschlussevaluation (T2) erneut den 6MWT.

4.4 Interventionen

Anhand des vorgestellten Studiendesigns wurden zwei Interventionen miteinander verglichen:

- Supportive Sporttherapie (Interventionsgruppe)
- Aufmerksamkeits- und Konzentrationstraining, Entspannung (Kontrollgruppe)

Beide Studiengruppen erhielten durch die Untersuchungskoordinatoren (zwei Sportwissenschaftlerinnen) eine Betreuung mit einheitlichem Angebot der Trainingshäufigkeit und des -umfangs (täglich 30 bis 60 Minuten). Die analog frequentierten Trainingseinheiten dienten sowohl einem Ausschluss von psychosozialen Störfaktoren sowie der Steigerung der Teilnahmebereitschaft an der Studie. Die Intervention startete am Tag nach der klinischen Auf-

nahme, d.h. während des Konditionierungsregimes, und wurde bis zur Entlassung fortgeführt. In Abhängigkeit vom Therapieschemata und dem medizinischen Verlauf traten individuelle Schwankungen des Interventionszeitraumes auf. Alle Aktivitäten wurden sowohl alters- und entwicklungsspezifisch als auch tagessituativ auf den medizinischen Allgemeinzustand der Patienten adaptiert. Die spezifischen Trainingsinhalte werden im Folgenden skizziert.

4.4.1 Interventionsgruppe

Für die Interventionsgruppe wurde ein Sportprogramm entwickelt, welches im Sinne der ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) auf eine ganzheitliche und ressourcenorientierte Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit abzielte. Das Konzept wurde in Anlehnung an eigene Praxiserfahrungen aus dem vorausgegangenen Pilotprojekt [Weiß 2009] sowie mithilfe publizierter Bewegungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche bzw. anderer onkologischer Zielgruppen entworfen [Bar-Or und Rowland 2004, Baumann et al. 2012, Baumann und Schüle 2008, Faigenbaum et al. 2009, Wiskemann 2009]. Die gewählten Trainingsinhalte, -mittel und -methoden unterlagen speziellen räumlichen, hygienischen und medizinischen Restriktionen. Die Sporttherapie fand überwiegend in den isolierten Patientenzimmern (ca. 10 m²) als Einzeltherapie statt. Alle Trainings- und Kleingeräte mussten demgemäß transportabel sowie desinfizierbar sein. Erst nach erfolgreicher Immunregeneration fand das Training im letzten Therapiedrittel z.T. auf dem Stationsflur oder in einem stationsnahen ambulanten Sportraum statt (Abbildung 5).



Abbildung 5: Trainingsstätten für die Sporttherapie (Links: Station 32-9 Patientenzimmer, Mitte: Stationsflur, Rechts: Ambulanter Sportraum)

Da die intensive medizinische Behandlung zu starken Schwankungen des körperlichen und psychischen Allgemeinzustandes führte, wurde vor jeder Trainingseinheit in Absprache mit dem medizinischen Personal über die individuelle Sporttauglichkeit entschieden. In Anlehnung an oben genannte Empfehlungen war die Sporttherapie bei den in Tabelle 5 präsentierten Nebenwirkungen und Komplikationen kontraindiziert.

Tabelle 5: Relative und absolute Kontraindikationen für körperliche Aktivitäten unter HSZT [modifiziert nach Baumann et al. 2012, Dimeo 2004]

Relative und absolute Kontraindikationen
Hämoglobinwert < 8 g/dl
Schmerzen
Übelkeit und Erbrechen
Medikamentengabe mit notwendiger kardiopulmonaler Überwachung
Akute Blutungen oder starke Blutungsneigung
Akute intensivmedizinische Maßnahmen (z.B. Beatmung, Dialyse)
Bewusstseins Einschränkungen und Verwirrtheit
Fieber > 38° Grad Celsius
Persistierende Kreislaufbeschwerden und Schwindel
Starker Infekt
Thrombozytenzahl < 10.000 – 20.000 μ l (moderates Krafttraining \geq 20.000 μ l, Beweglichkeitstraining \geq 30.000 μ l)
Unter Belastung neu auftretende Schmerzen oder sich verstärkende Beschwerden

War eine aktive körperliche Anstrengung nicht möglich, gab es ein alternatives Beschäftigungsangebot wie z.B. Gespräche, Entspannungsmethoden oder andere gewünschte Aktivitäten.

Die kombinierte Sporttherapie basierte auf einem Drei-Säulen-Programm mit den Schwerpunkten Ausdauer-, Kraft- und Beweglichkeitstraining. Bei Möglichkeit sollten die drei motorischen Hauptbeanspruchungsformen integraler Bestandteil jeder Trainingseinheit sein. Zusätzlich wurden Übungen mit koordinativem Anforderungsprofil in das Warm-Up und Cool Down integriert (Abbildung 6).



Abbildung 6: Trainingsinhalte der Sporttherapie der Interventionsgruppe

Aufgrund der heterogenen Patientenkohorte bzw. dem bereits monotonen Setting gab es kein strukturiertes Bewegungsangebot. Eine Auswahl verschiedener Bewegungsinhalte musste flexibel und kreativ eingesetzt werden. Der Übungskatalog wurde vor Beginn der Untersuchung in einem Bewegungspool festgesetzt. Mit zunehmender Praxiserfahrung erfolgte eine Erweiterung bzw. Adaptation des Kataloges (siehe Anhang H). Die Gestaltung der einzelnen Trainingseinheiten erfolgte unter Berücksichtigung (1) alters- und entwicklungsspezifischer Anforderungen, (2) der aktuellen physischen und psychischen Verfassung, (3) der Behandlungsphase und (4) den individuellen Neigungen der Patienten. Anhand der subjektiven Selbsteinschätzung sowie therapeutischer Erfahrungswerte wurde eine moderate Belastungsintensität (RPE 12 bis 14) angestrebt.

Für das Ausdauertraining standen den Patienten mit einer Körpergröße ≥ 136 cm Fahrradergometer (motion cycle 500, Emotion Fitness, Hochspeyer) in der Isolationseinheit zur Verfügung (IG_F: Fahrrad-Gruppe). Die erste Trainingseinheit wurde bei einer Leistung von 0.5 W/kg begonnen. Unter Vorgabe einer Zielbelastungszeit von 10 bis 30 Minuten sollten die Teilnehmer den Widerstand (Watt) im Training selbstbestimmend anpassen. War eine kontinuierliche zehnminütige Belastungsdauer nicht möglich, sollte diese kumulativ per Intervallmethode erreicht werden. Die Kinder und Jugendlichen, die die Mindestkörpergröße unterschritten, führten alternative ausdauerorientierte Übungen wie z.B. Step-Aerobic, Ballspiele, Bewegungsgeschichten oder Ausdauer Spiele mit der Nintendo Wii Konsole durch (IG_A: Aerobic-Gruppe). Zum Schutz vor Überbelastung wurde eine kontinuierliche Überwachung der Herzfrequenz (Polar FT1-Gurt, Polar Electro GmbH, Büttelborn) gewährleistet. Die objektive Belastungsgrenze von 180 – LA orientierte sich an unserer Implementierungsstudie [Weiß 2009].

Das Krafttraining zielte insbesondere auf die Förderung der ADL-bezogenen Mobilität und Muskelkraft. Es umfasste schwerpunktmäßig Übungen für die Unteren Extremitäten und Rumpfmuskulatur. Aufgrund einer nicht abschätzbaren Anzahl von Trainingsausfällen sah das Bewegungskonzept die Integration von Kräftigungsübungen in jeder Einheit vor. Die Sporttherapeuten passten die zu trainierende Zielregion der realen Trainingsfrequenz an. Methodisch orientierte sich das Training an den von Faigenbaum et al. [2009] bzw. Fröhlich et al. [2009] empfohlenen Belastungsparametern für ein kindgerechtes Krafttraining. Die individuelle Belastungsintensität wurde mit Hilfe diverser Kleingeräte und Übungsmodifikationen dosiert. Wenn möglich leiteten die Therapeuten die Übungen außerhalb des Bettes an. Bei reduziertem Gesundheitszustand oder Limitationen durch die Behandlung fand ein bettadaptiertes Programm Anwendung.

Das Flexibilitätstraining umfasste aktive sowie passive Dehnübungen, die isoliert oder in die Bewegungspausen integriert wurden. Zur Vermeidung von Verletzungen sowie Einblutungen waren vorwiegend statische Übungen mit leichten Intensitäten angeraten.

4.4.2 Kontrollgruppe

Nach internen klinischen Versorgungsrichtlinien erhielten lediglich Patienten mit neurologischen, orthopädischen oder kardiopulmonalen Funktions- und Entwicklungsstörungen eine Indikation zur Physiotherapie unter Stammzelltransplantation. Im Sinne dieser Standards

wurde der Kontrollgruppe eine bewegungsarme Intervention, d.h. ein Aufmerksamkeits- und Konzentrationstraining sowie Entspannungselemente, zugeordnet. Vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz von Langzeitfolgen, vor allem nach ZNS-spezifischer Therapie, zielte die Kontrollintervention insbesondere auf die neurokognitive Förderung der Kinder und Jugendlichen [Costa 2010]. Diese wurde u.a. mittels Rätsel, Wissensquiz, Gesellschaftsspielen mit kognitivem Anspruch, Wahrnehmungsübungen erreicht. Der zweite Teil der Trainingsstunde beinhaltete zum einen passive Entspannungsmethoden wie Igelballmassagen, Autogenes Training oder zum anderen eine freie Beschäftigung, deren Inhalt sich nach den individuellen Wünschen und Neigungen der Patienten richtete. Um sicherzustellen, dass bei den Patienten der Kontrollgruppe keine schwerwiegenden Mobilitätseinschränkungen auftraten, wurde die gemeinsame Aktivität, wenn möglich außerhalb des Bettes am Tisch durchgeführt. So konnte die zuständige Sportwissenschaftlerin frühzeitig auftretende Kontrakturen oder Muskelatrophien erkennen und mit den Stationsärzten sowie den Familien notwendige Maßnahmen einleiten.

4.5 Assessment zur Ermittlung der Zielparameter

4.5.1 Demographische und medizinische Parameter

Demographische sowie klinische Daten der Probanden wurden mithilfe von elektronischen Patientenakten bzw. verfassten Arztbriefen dokumentiert. Ein aktueller Überblick über Pflegemaßnahmen, Medikation, Vitalzeichen und Laborparameter erfolgte über den Einblick in die Patientenkurven. Die erhobenen Daten zur Körpergröße und dem -gewicht dienten der Berechnung des Body-Mass-Indexes ($BMI = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2$ [kg/m²]), welcher anknüpfend alters- und geschlechtsspezifisch beurteilt wurde [Kromeyer-Hauschild et al. 2001]. Alle medizinischen Unterlagen wurden vom medizinischen Personal regelmäßig überprüft und aktualisiert.

4.5.2 6-Minuten Gehstest

Der 6MWT ist ein standardisiertes Messverfahren zur Erfassung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit und körperlichen Funktionsfähigkeit (ADLs) von Gesunden oder Patientenpopulationen. Im klinischen Setting wird er zunehmend zur Überprüfung eines Behandlungseffektes oder einer Rehabilitationsmaßnahme eingesetzt. Der submaximale Test ist gut durchführbar, risikofrei und mit geringem Materialaufwand verbunden [Enright 2003]. Analog zu

gesunden Kindern gilt das Messinstrument bei chronisch Kranken mit u.a. Kongenitalem Herzfehler, Mukoviszidose, Adipositas und Spina Bifida als zuverlässig und z.T. valide (Test-Retest Reliabilität: ICC = .84 bis .98 bzw. Korrelation zwischen 6MWD und VO_{2max} $r = .25$ bis $.76$) [Bartels et al. 2013, De Groot und Takken 2011]. Ebenso wurde er im Kontext der HSZT bzw. bei anderen onkologischen Gruppen erfolgreich angewandt [Esbenshade et al. 2014, Hartman et al. 2013, Hooke et al. 2011, Knols et al. 2011, Rosipal et al. 2013, Shelton et al. 2009, Wiskemann et al. 2011].

Die Durchführung des 6MWTs erfolgte in standardisierter Form gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) auf einem 30 Meter langem Klinikflur [ATS 2002]. Ziel des Feldtests ist es eine möglichst große Wegstrecke bei selbst gewählter Geschwindigkeit – ohne Laufen bzw. Rennen – in sechs Minuten zurückzulegen. Um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu gewährleisten, erhielten die Patienten eine standardisierte Anleitung und Motivation durch die beiden Versuchsleiter [Bohannon et al. 2014, Guyatt et al. 1984]. Aufklärungsinhalte waren vorgegebene Testbedingungen, mögliche Pausen sowie das Gangtempo. Die Probanden absolvierten die Teststrecke ohne Hilfsmittel und wurden konstant vom Versuchsleiter überwacht bzw. minütlich über das aktuelle Zeitkontingent informiert. Zur Beurteilung der Ausdauerleistungsfähigkeit gilt die zurückgelegte Gehstrecke (6MWD) in Metern als Primär-Outcomeparameter. Bei gesunden Kindern und Jugendlichen wird die 6MWD u.a. vom Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht beeinflusst [Geiger et al. 2007, Li et al. 2005]. Geschlechtsspezifische Regressionsgleichungen zur 6MWD berücksichtigen die oben genannten Einflussfaktoren und wurden infolgedessen zur Berechnung der Sollwerte ($6MWD_{Ref}$) herangezogen [Ulrich et al. 2013]. Zur subjektiven und objektiven Belastungseinschätzung dienten zusätzlich die Borg Skala (RPE_{6MWT}) sowie die Herzfrequenz (HF_{6MWT}) nach Belastungsende als sekundäre Parameter (siehe Anhang F).

4.5.3 Erfassung der Trainingsinterventionen (Trainingsprotokolle)

Für die Studie wurden im Vorfeld teilstandardisierte Dokumentationsbögen zur Erfassung aller Trainingseinheiten konstruiert. Das Protokoll umfasste Items, die das gesamte Training oder einzelne Trainingsabschnitte in Bezug auf jeweilige Inhalte, Materialien sowie Belastungsnormativa abfragte (siehe Anhang I). Weiterhin wurden physische, psychosoziale oder medizinische Auffälligkeiten, Gegenanzeigen sowie Gründe für einen Trainingsausfall oder einen –abbruch dokumentiert. Um eine genaue Reproduktion der Intervention zu ge-

währleisten, füllten die Untersuchungskoordinatoren das Formular parallel bzw. direkt im Anschluss an das Training aus.

4.6 Statistische Datenverarbeitung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung der Datenverarbeitungssysteme Microsoft Excel 2003, IBM SPSS Statistics (Version 22.0) und BiAS für Windows 10.14. Die Darstellung der Ergebnisse fand mit Hilfe deskriptiver und inferenzstatistischer Methoden statt.

Im Rahmen der Datenanalyse wurden alle numerischen Merkmale mittels Shapiro-Wilk-Test hinsichtlich ihrer Normalverteilung geprüft. Zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen nominaler Daten (Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen) wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher ($n < 60$) angewendet. Die deskriptivstatistische Analyse erfolgte unter Angabe von Mittelwert (m), Standardabweichung (SD) und/oder 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) oder bei fehlender Normalverteilung mittels Median sowie Range (Min; Max). Nominal- und ordinalskalierte Variablen sind als absolute Zahlen (n) bzw. wenn notwendig in Relation zur Gesamtzahl (%) angegeben. In Abhängigkeit von der Verteilungsform wurde außerdem über die Auswahl parametrischer oder nicht-parametrischer Prüfverfahren entschieden. Alle Tests wurden zweiseitig berechnet. Das Signifikanzniveau wurde a priori für alle Testverfahren auf $p < .05$ festgelegt.

4.6.1 Auswertung der initialen Leistung im 6-Minuten Gehstest

Zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit im 6MWT wurde die Walkingdistanz bei Aufnahme in Relation zu Referenzwerten gesunder Kinder und Jugendlicher ($6MWD_{Ref}^{T1}$) [%] gesetzt. Für die Berechnung dienten Referenzwertformeln, die sowohl Alter und Geschlecht als auch anthropometrische Messdaten (Körpergröße und -gewicht) der Probanden berücksichtigten [Ulrich et al. 2013].

Für den Vergleich der Walkingdistanz bei Erstevaluation mit der referenzwertbezogenen Gehstrecke Gesunder wurde der Wilcoxon-Test eingesetzt. Weiterhin erfolgte eine Überprüfung von Zusammenhängen der Zielparameter (6MWD) mit anamnestischen und anthropometrischen Referenzkriterien. In Abhängigkeit jeweiliger Testvoraussetzungen wurde der Pearson's Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient oder Spearman's Rang-Korrelationskoeffizient (r) angegeben. Zur Interpretation von Zusammenhängen wurden fol-

gende Grenzen festgelegt: $r = 0$ kein Zusammenhang, $0 < r \leq 0.39$ niedriger Zusammenhang, $0.4 < r \leq 0.69$, mittlerer Zusammenhang, $0.7 < r \leq 0.99$, $r = 1$ perfekter Zusammenhang [Bös et al. 2004].

4.6.2 Analyse der sporttherapeutischen Interventionen

Die Auswertung der Nebenzielparame-ter III und IV erfolgte vorwiegend auf Basis deskriptiv-statistischer Methoden. Vereinzelt wurden außerdem bivariate Zusammenhanganalysen sowie statistische Gruppenvergleiche (parametrisch: unverbundener T-Test, nichtparametrisch: Mann-Whitney-U-Test) vorgenommen.

Die Machbarkeit des Bewegungsprogrammes wurde für die Interventionsgruppe anhand von neun Subkategorien beurteilt. Diese wurden wie nachfolgend angezeigt berechnet:

→ Bedarf (Rekrutierungsrate) =

Anteil der rekrutierten Probanden [%]

(in Relation zur Gesamtanzahl der Patienten, die Einschlusskriterien erfüllten)

→ Akzeptanz =

Anteil der Patienten, die das Bewegungsprogramm real starteten (≥ 2 TE absolviert) [%]

(in Relation zu Gesamtanzahl der Probanden mit erfolgreichem Eingangstest)

→ Durchführbarkeit (positive Abschlussrate) =

Anteil der Teilnehmer, die während der gesamten stationären Phase der Behandlung ≥ 1 TE pro Woche wahrnahmen [%]

(in Relation zu Gesamtanzahl der Probanden mit erfolgreichem Eingangstest)

→ Adhärenz =

Anteil umgesetzter Trainingseinheiten [%]

(in Relation zu effektiv angebotenen Trainingseinheiten)

→ Toleranz =

Anteil der Teilnehmer, die einen wöchentlichen Trainingsumfang von 150 Minuten erreichten [%]

(in Relation zu Gesamtanzahl der Probanden, die kontinuierlich am Trainingsprogramm teilnahmen)

→ Verträglichkeit =

Anteil abgeschlossener Trainingseinheiten (ohne vorzeitigen Abbruch aufgrund von medizinischen Kontraindikationen) [%]

(in Relation zu Gesamtanzahl der Einheiten)

→ Sicherheit =

Anteil der Fälle, in denen keine unerwünschten Gegenanzeigen (Verletzungen, Folgeerkrankungen, Nebenwirkungen) registriert wurden [%]

(in Relation zu Gesamtanzahl der Einheiten)

→ Medizinische Barrieren =

Anteil der Trainingsausfälle durch medizinische Kontraindikationen [%]

(in Relation zu Gesamtanzahl von Ausfällen)

→ Non-Compliance =

Anteil verweigerter Trainingseinheiten [%]

(in Relation zu Gesamtanzahl der Einheiten)

Da bisher kaum untersucht wurde, inwieweit betroffene Kinder und Jugendliche während der Transplantation in Bewegungsprogrammen belastet werden können, erhielt die Trainingsauswertung explorativen Charakter. Diese basierte vorwiegend auf der deskriptiven Angabe umgesetzter Belastungsnormativa sowie Trainingsinhalte während des Trainingszeitraumes. Darüber hinaus wurde auf trainingsbezogene Unterschiede der leistungsorientierten Subgruppen (siehe Kapitel 4.6.3) hingewiesen. Die Resultate werden anknüpfend im Rahmen der Diskussion in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet.

4.6.3 Beurteilung der Trainingseffekte in Abhängigkeit vom initialen Leistungsniveau

Um die Effekte der Trainingsintervention in Bezug auf das initiale Leistungsniveau der Patienten zu überprüfen, wurden für die Auswertung des Hauptstudienziels beide Studiengruppen retrospektiv in Bezug auf ihre Leistungsfähigkeit zu Transplantationsbeginn ($6MWD_{Ref}^{T1}$ [%]) dichotomisiert. Die Subgruppenbildung erfolgte mit Hilfe der in Abschnitt 4.6.1 genannten Referenzwert-Formeln nach Ulrich et al. [2013] für die 6-Minuten Gehstrecke. Auf Basis des aktuellen Forschungsstandes diente die 80 %-Schwelle als cut-off [White et al. 2005, Wiskemann et al. 2013]. Daraus entstanden die in Abbildung 7 nachstehenden vier Untersuchungsgruppen.

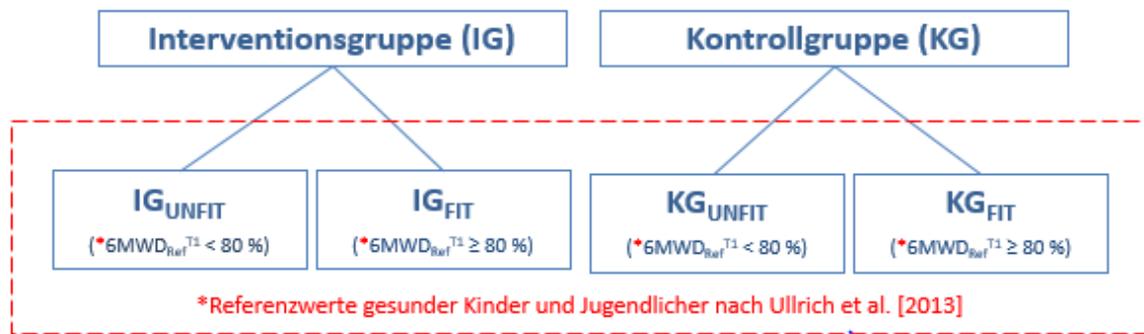


Abbildung 7: Darstellung der vier auswertungsrelevanten Subgruppen nach retrospektiver Dichotomisierung der Studiengruppen

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; UNFIT: initial leistungsschwächere Gruppe; FIT: initial leistungsfähigere Gruppe; 6MWD: 6-Minuten Walkdistanz; Ref: Referenzwerte Gesunder; T1: Messzeitpunkt 1 (Aufnahme)

Zur Beurteilung des Interventionseffektes wurden Gruppenunterschiede in Bezug auf das primäre Zielkriterium (Δ 6MWD) mittels Kruskal-Wallis-Test mit anschließender Post-hoc-Analyse (Multiple Dunn-Vergleiche mit Bonferroni-Holm-Korrektur) durchgeführt. Darüber hinaus diente die Varianzanalyse mit Messwiederholung dazu die Versuchsruppeneffekte (IG_{UNFIT}, IG_{FIT}, KG_{UNFIT}, KG_{FIT}) über beide Messzeitpunkte (T1, T2) zu untersuchen. Bei nachgewiesenem Interaktions- oder Zeiteffekt erfolgte als Post-hoc-Test anschließend ein direkter Vergleich von Mittelwertdifferenzen mit dem T-Test für unabhängige sowie abhängige Stichproben. Aufgrund multipler Testungen wurde an dieser Stelle eine Bonferroni-Holm-Korrektur angewandt.

Zur Überprüfung der Unterschiede der subjektiven und objektiven Beanspruchung im Gehstest wurde basierend auf fehlender Normalverteilung der Wilcoxon-Test eingesetzt. Die Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests ergab ergänzende Gruppenunterschiede.

5 Ergebnisse

Die anknüpfende Ergebnisdarstellung wurde aufgrund eines besseren Leseflusses abweichend von der Reihenfolge der Zielsetzungen formuliert. Die Abfolge orientiert sich systematisch wie unter Kapitel 4.6 präsentiert. Einleitend werden die im Rekrutierungsprozess relevanten Daten sowie das ausgewertete Patientenkollektiv präsentiert. Ergänzend erfolgt die Präsentation der initialen Leistungsfähigkeit (Nebenziel II) sowie eine Aufstellung der absolvierten Sporttherapie (Nebenziel III und IV). Abschließend wird die Auswertung zur Bearbeitung des Hauptstudienziels angeführt.

5.1 Übersicht der Rekrutierung und Flussdiagramm

Von insgesamt 166 Kindern und Jugendlichen, die zwischen Januar 2011 und Dezember 2014 auf der Johanna-Quandt-Station (32-9) transplantiert wurden, entsprachen 46 % den a priori definierten Einschlusskriterien ($n = 77$). Zu einem Ausschluss kam es aufgrund der Altersgrenze ($n = 55$), Sprachbarriere ($n = 7$), mentaler Retardierung ($n = 2$), physischen Beeinträchtigungen mit Indikation zu einer begleitenden Physiotherapie ($n = 9$) sowie anderen Gründen ($n = 16$). Nach ausführlicher Aufklärung willigten 70 Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten ein an der Interventionsstudie BISON teilzunehmen (\rightarrow Bedarf: 91 %, vgl. Kapitel 4.2). 66 Patienten absolvierten die Eingangsmessung des Gehtests (T1) erfolgreich. Für die primäre Forschungsfrage konnte ein Studienkollektiv von $n = 53$ (Dropout 24 %) in die Auswertung einbezogen werden. Das Flussdiagramm in Abbildung 8 zeigt den Rekrutierungsverlauf.

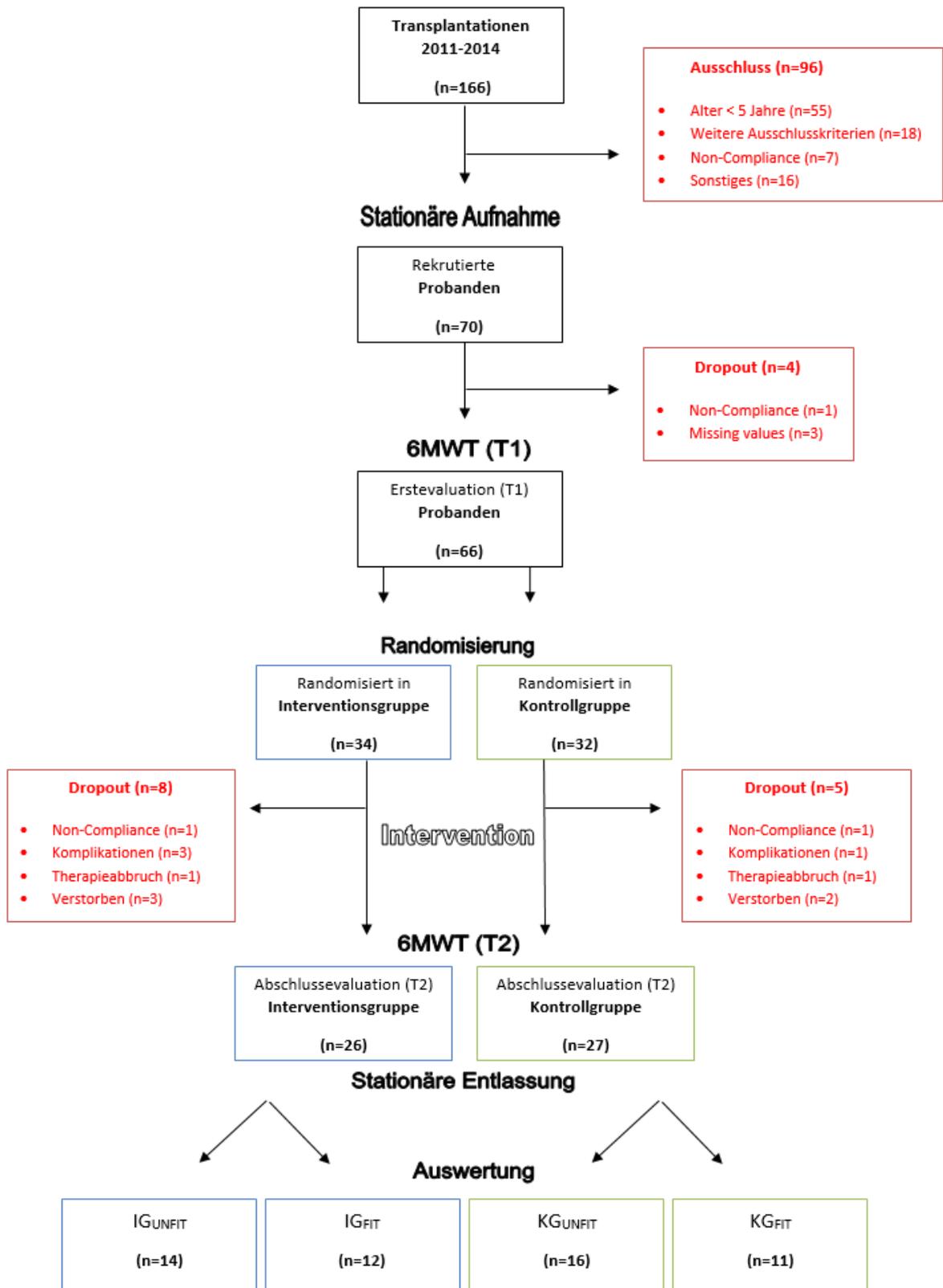


Abbildung 8: Flussdiagramm zum Rekrutierungsverlauf

5.2 Studienkollektiv

5.2.1 Charakteristika der Patientenstichprobe

Von den 66 Kindern und Jugendlichen mit auswertbarem Eingangstest (T1) konnten im Rahmen des Hauptstudienziels 53 Patienten mit einem erfolgreichen Retest analysiert werden. Primäre Gründe für ein Ausscheiden aus der Untersuchung waren behandlungsbedingte Komplikationen, die zum Teil auch zum Versterben der Probanden führten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Gründe für das Ausscheiden aus der Studie in Abhängigkeit von der Studiengruppe (n = 13)

	Interventionsgruppe (n=8)	Kontrollgruppe (n=5)
Non-Compliance (n = 2) Dropout	○ Test verweigert (n = 1)	○ Test / Intervention verweigert (n = 1)
Komplikationen (n = 4) Investigator-caused discontinuation	○ Systemische GvHD (n = 1) ○ Toxizität (n = 2)	○ Systemische GvHD (n = 1)
Therapieabbruch (n = 2) Lost to follow up	○ Spontane Entlassung nach Rezidiv (n = 1)	○ Spontane Entlassung nach Rezidiv (n = 1)
Verstorben (n = 5)	○ Im Laufe der Therapie (n = 3)	○ Im Laufe der Therapie (n = 2)

GvHD: Graft-versus-Host-Disease

Tabelle 7 präsentiert anamnestische, anthropometrische, medizinische sowie transplantationsbezogene Charakteristika der Studienpopulation sowie der vier Subgruppen, die in die statistische Auswertung einbezogen wurden. Das Studienkollektiv im Alter von 5 bis 17 Jahren wies in der Geschlechterverteilung eine Zweidrittelmehrheit zugunsten der Jungen auf. Die Transplantation wurde am häufigsten aufgrund einer leukämischen Grunderkrankung (> 50 %) bzw. bei Kindern mit malignen Soliden Tumoren (15 %) durchgeführt. In Abhängigkeit von der Diagnose und entsprechenden Vorbehandlungen differierte der Abstand zur Erstdiagnose deutlich zwischen 23 Tagen und 14 Jahren.

Tabelle 7: Anamnestische, anthropometrische und transplantationsassoziierte Daten der Gesamtstichprobe (n = 53) und einzelner Subgruppen

	Auswertung	IG _{UNFIT}	IG _{FIT}	KG _{UNFIT}	KG _{FIT}	p-Wert
Anzahl [n]	53	14	12	16	11	
Alter [J] – m ± SD	10.9 ± 3.5	11.9 ± 2.9	10.4 ± 3.8	11.6 ± 3.4	9.2 ± 3.4	> .05 ^a
Median (Range)*	11 (5; 17)	12 (6; 17)	9.5 (5; 17)	12 (6; 16)	8 (5; 16)	
Geschlecht	35 ♂ 18 ♀	7 ♂ 7 ♀	11 ♂ 1 ♀	9 ♂ 7 ♀	8 ♂ 3 ♀	> .05 ^b
BMI¹ pre [kg/m ²]	16.4 (12.1; 27.7)	17.7 (15.3; 27.7)	16.9 (14.6; 21.9)	15.8 (12.1; 25.9)	14.4 (12.5; 20.7)	< .01 ^c
< 10. Perzentile	15	2	–	7	6	
> 90. Perzentile	4	3	–	1	–	
BMI¹ post [kg/m ²]	16.8 (12.9; 19)	17.7 (14.7; 26.9)	16.2 (13.6; 21.7)	14.6 (12.1; 23.8)	14.4 (11.6; 20.3)	< .05 ^c
< 10. Perzentile	26	6	4	10	6	
> 90. Perzentile	3	3	–	–	–	
Diagnosegruppen² [n (%)]						> .05 ^b
Leukämien	30 (57 %)	10	7	10	3	
MDS	5 (9 %)	1	1	3	–	
Solide Tumore	8 (15 %)	2	1	2	3	
Maligne Lymphome	5 (9 %)	–	2	1	2	
Angeborene Erkrankungen	2 (4 %)	1	1	–	–	
Fanconie-Anämien	2 (4 %)	–	–	–	2	
Andere Diagnosen	1 (2 %)	–	–	–	1	

Fortsetzung Tabelle 7	Auswertung	IG Unfit	IG Fit	KG Unfit	KG Fit	p-Wert
Abstand zur Erstdiagnose [Tage]	264 (23; 3610)	231 (23; 3248)	534 (70; 3610)	197 (117; 1614)	574 (133; 2551)	> .05 ^c
Karnofsky / Lansky Index³						
100 %	45	13	10	11	11	> .05 ^b
90 %	8	1	2	5	–	
Transplantat [n]						> .05 ^b
Stammzellen	23	6	3	9	5	
Knochenmark	30	8	9	7	6	
Transplantationsform [n]						> .05 ^b
allogen	45	13	9	15	8	
autolog	8	1	3	1	3	
Spender [n]						> .05 ^b
MMD (Eltern)	7	1	–	3	3	
MSD (Geschwister)	18	6	5	4	3	
MUD (Fremd)	20	6	4	8	2	
Konditionierung [n]						
Anzahl der Tage	8 (5; 20)	8 (5; 19)	7.5 (7; 8)	8 (6; 20)	8 (5; 13)	> .05 ^c
Myeloablative	41	12	11	12	6	
Reduced-intensity	12	2	1	4	5	> .05 ^b
+ TBI	22	8	5	7	2	

Fortsetzung Tabelle 7	Auswertung	IG Unfit	IG Fit	KG Unfit	KG Fit	p-Wert
HSZT-Vorerfahrung [n]						
Ja	5	–	2	2	1	> .05 ^b
Nein	48	14	10	14	10	
Komplikationen						
Mukositis	46	13	10	14	9	> .05 ^b
GvHD	16	4	6	5	1	
Stationärer Aufenthalt						
Tage	40 (22; 93)	40.5 (26; 57)	36 (22; 74)	43.5 (26; 93)	39 (27; 53)	>.05 ^c
Entlassungstag +	30 (13; 85)	30.5 (17; 41)	28 (13; 67)	31 (19; 85)	28 (21; 42)	>.05 ^c

*Wenn nicht anders angegeben, intervallskalierte Daten unter Angabe von Median (Range); ♂: männlich; ♀: weiblich; BMI: Body-Mass-Index; n: Anzahl; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MMD: Mismatched donor; MSD: Matched sibling donor; MUD: Matched unrelated donor; TBI: Total-Body-Irradiation; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; ¹ alters- und geschlechtsspezifische Einordnung in Perzentilen erfolgte mithilfe von Kromeyer-Hauschild et al. [2001]; ² Einteilung der Diagnosegruppen erfolgte in Anlehnung an das PRST: n = 66 [Leukämien (ALL n = 28; AML n = 7); MDS n = 8; Solide Tumore (Neuroblastome n = 3; Nephroblastome n = 1; Weichteilsarkome n = 5); Lymphome (Morbus Hodgkin n = 4; Lymphome andere n = 1); Angeborene Erkrankungen (Leukozytenadhäsionsdefekte n = 1; Sichelzellanämien n = 1; Septische Granulomatose n = 1; Thalassämie major n = 2); Fanconie Anämien n = 3; Andere Diagnosen (Nasopharynxkarzinome n = 1)]; ³ Karnofsky Performance Status ≥ 16 Jahre bzw. Lansky Score < 16 Jahre; ⁴ Ausgewählte Komplikationen: Mukositis (Grad I n = 11, Grad II n = 9, Grad III n = 14, Grad IV n = 12), GvHD (GvHD Haut Grad I-II n = 12, GvHD Darm Grad II n = 1, Systemische GvHD n = 3); ^a Parametrische Testung (Einfaktorielle Varianzanalyse); ^b Chi-Quadrat-Test (Exakter Fisher Test); ^c Nichtparametrische Testung (Kruskal-Wallis Test)

Die interferenzstatistische Prüfung ergab mit Ausnahme des Body-Mass-Indexes (pre: IG_{UNFIT} vs. KG_{FIT} $p < .01$, post: IG_{UNFIT} vs. KG_{FIT} $p < .01$, IG_{UNFIT} vs. KG_{UNFIT} $p < .05$) eine homogene Verteilung der vier Subgruppen. Insgesamt stieg die Anzahl an untergewichtigen Patienten bis zur stationären Entlassung um 50 % an. Tendenziell litten mehr Patienten der Kontrollgruppe initial bereits an Untergewicht ($< 10.$ Perzentile, IG $n = 2$ vs. KG $n = 13$). In der Interventionsgruppe stieg die Anzahl untergewichtiger Patienten im Verlauf der Transplantation deutlich an. Ausschließlich die Gruppe IG_{FIT} zeigte keine statistischen Unterschiede des BMIs von der Aufnahme bis zur Entlassung (Wilcoxon-Test: $p > .05$, KG_{UNFIT} $p < .01$, KG_{FIT} und IG_{UNFIT} $p < .05$).

Bei Betrachtung der kategorisierten Gruppen (FIT vs. UNFIT) fielen tendenzielle Unterschiede auf. Es zeigten sich Differenzen in Bezug auf das Geschlecht, das Alter und die Diagnosegruppen der Teilnehmer. Außerdem wurden sechs von acht Patienten mit autologer Transplantationsindikation als FIT eingestuft. Im Hinblick auf das Konditionierungsregime erhielten alle Gruppen, mit Ausnahme der KG_{FIT}, mehrheitlich eine myoablative Konditionierung mit z.T. TBI. Der Zeitraum der Behandlung schwankte insgesamt zwischen drei bis 13 Wochen. Sowohl die Dauer des stationären Aufenthaltes als auch der Entlassungstag wiesen graduelle Unterschiede zugunsten beider FIT-Gruppen auf. Die Patienten wurden im Median zwei bis drei Tage früher entlassen. Die größten Abweichungen waren zwischen IG_{FIT} und KG_{UNFIT} zu erkennen. Die Interventionsgruppe konnte die Transplantationsstation knapp eine Woche früher als der Kontrollarm verlassen.

5.2.2 Resultate des 6-Minuten Gehtests vor Transplantationsbeginn

Vor Beginn der Transplantation führten alle Probanden einen 6-Minuten Gehtest im Rahmen der Eingangsuntersuchungen durch. Das gesamte Patientenkollektiv absolvierte die Gehstrecke ohne das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, Gegenanzeigen oder einem vorzeitigen Abbruch. Nach individuellem Ermessen pausierten fünf Patienten (9 %) ein- bzw. zweimal während der Laufbelastung. Bei einer mittleren Gehleistung (6MWD) von 470.9 ± 79.1 m lag die Beanspruchung unmittelbar nach dem Test bei einer HF von 155.3 ± 24 Schlägen*min⁻¹ bzw. 77.7 ± 11.9 % der altersspezifischen HF_{max}. Das subjektive Anstrengungsempfinden wurde von den Probanden mit 11.7 ± 2.7 bewertet und variierte deutlich zwischen „sehr, sehr leicht“ bis hin zu „sehr anstrengend“ (6 bis 17). Die 6MWD korrelierte in der hämato-onkologischen Population schwach mit der Körpergröße (Pearsons Korre-

lationskoeffizient $r = .299$, 95 % KI: .061 bis .491, $p < .05$) sowie dem Alter (Spearman Rho Rangkorrelationskoeffizient $r = .356$, 95 % KI: .084 bis .558, $p < .01$) der Kinder und Jugendlichen. Mit dem BMI konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p > .05$).

Mit Hilfe von altersspezifischen Formeln nach Ulrich et al. [2013] wurde die erwartete Gehstrecke einer vergleichbaren gesunden Normpopulation berechnet. Wie in Abbildung 9 ersichtlich, differierte die Gehleistung der Probanden vor der Transplantation bereits signifikant im Vergleich zur referenzwertbezogenen Gehstrecke ($p < .001$). Die Patienten lagen durchschnittlich -150.3 ± 77.7 m unter dem Erwartungswert.

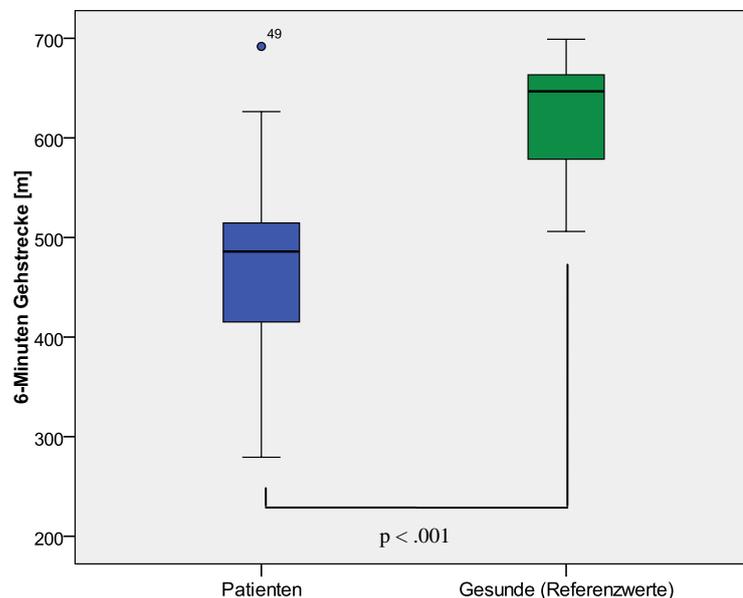


Abbildung 9: Vergleich der 6-Minuten Gehstrecke ($6MWD^{T1}$) und der referenzwertbezogenen erwarteten Gehstrecke ($6MWD_{Ref}^{T1}$); Nicht parametrische Testung (Wilcoxon-Test)

Das Kollektiv erreichte im Mittel eine Gehstrecke von 76 ± 12 % des Referenzwertes. Die individuelle Leistung schwankte zwischen 50.5 bis 99 %. Insgesamt unterschritten mehr als die Hälfte der Kinder und Jugendlichen ($n = 31$) vor Transplantation die 80 %-Grenze bzw. $n = 5$ Schwellenwerte unter 60 % der Normpopulation. Von diesen Probanden wurden fast alle ($n = 30$) aufgrund einer malignen hämato-onkologischen Erkrankung (Leukämie $n = 21$, MDS $n = 4$, Solide Tumore $n = 4$, Maligne Lymphome $n = 1$) transplantiert. Die höchsten Beeinträchtigungen im Vergleich zu Gesunden wiesen leukämiekranken Kinder und Jugendliche auf (-27 ± 10.4 %, 95 % KI: -30.9 bis -23.1).

Ein Gesamtüberblick der erhobenen Parameter findet sich in der nachfolgenden Tabelle 8. In beiden Studiengruppen zeigten sich keinerlei Unterschiede in den Parametern der Eingangsuntersuchung ($p > .05$).

Tabelle 8: Ermittelte Parameter des 6-Minuten Gehtests der Gesamtstichprobe (n = 53)

Parameter	n	Kenngroße	
6MWD^{T1} [m]	53	m ± SD (95 % KI)	470.9 ± 79.1 (449.1; 492.7)
6MWD_{Ref}^{T1} [m]	53	Median (Range)	646.7 (506.1; 699.1)
6MWD_{Ref}^{T1} [%]	53	m ± SD (95 % KI)	76 ± 12 (72.7; 79.3)
HF_{pre}^{T1} [S*min ⁻¹]	49	m ± SD (95 % KI)	112.4 ± 15.8 (107.8; 116.9)
HF_{post}^{T1} [S*min ⁻¹]	49	m ± SD (95 % KI)	155.6 ± 23.8 (148.8; 162.4)
HF_{3min}^{T1} [S*min ⁻¹]	48	m ± SD (95 % KI)	113 ± 17.3 (108; 118.1)
HF_{pre}^{T1} [% HF _{max}]	49	m ± SD (95 % KI)	56.1 ± 8.1 (53.8; 58.5)
HF_{post}^{T1} [% HF _{max}]	49	m ± SD (95 % KI)	77.7 ± 11.9 (74.3; 81.2)
HF_{3min}^{T1} [% HF _{max}]	48	m ± SD (95 % KI)	56.4 ± 8.6 (53.9; 58.9)
RPE_{pre}^{T1} [Punkte]	53	Median (Range)	6 (6; 15)
RPE_{post}^{T1} [Punkte]	53	Median (Range)	12 (6; 17)

6MWD: 6-Minuten Walkdistanz; T1: Erstevaluation (Aufnahme); Ref: alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte Gesunder; HF: Herzfrequenz; Pre: vor Testbeginn; Post: am Belastungsende; 3 min: 3 min nach Belastungsende; HF_{max}: altersspezifische maximale Herzfrequenz ($208 - 0.7 \times \text{Alter}$) [Mahon et al. 2010]; RPE: Rating of perceived exertion (Borg Skala)

5.2.3 Analyse des sporttherapeutischen Trainings der Interventionsgruppe

Von den 34 Interventionsteilnehmern mit Eingangstest starteten 33 Probanden das Bewegungsprogramm. Ein Proband präsentierte eine unüberwindbare Non-Compliance gegenüber der Bewegungsintervention (→ Akzeptanz: 98 %, vgl. Kapitel 4.2). Innerhalb des Studienzeitraumes trainierten 25 Kinder und Jugendliche kontinuierlich während der gesamten stationären Behandlungsphase (→ Durchführbarkeit: 74 %). Ausschließlich diese Probanden werden in der nachfolgenden Aufstellung der umgesetzten Trainingsparameter weiter berücksichtigt.

Die Sporttherapie konnte im Studienverlauf an durchschnittlich 61.2 ± 11.9 % der Werkzeuge bzw. 43.6 ± 9.2 % der gesamten Hospitalisierungsdauer durchgeführt werden. Es wurden verschiedene Ursachen für einen Trainingsausfall identifiziert. Am häufigsten entfiel das Interventionsprogramm aufgrund eines medizinischen Sportverbotes ($n = 125$, → Medizinische Barrieren: 48 %) oder wegen studienbezogenen Sonderterminen wie Testungen ($n = 79 \triangleq 30$ %). In 29 Fällen verweigerten die Patienten das Training (→ Non-Compliance: 11 %) und 27-mal entstand kein Angebot wegen mangelnder personeller bzw. zeitlicher Ressourcen (10 %). Das medizinische Sportverbot wurde nach Absprache mit den behandelten Ärzten ausgesprochen. Je nach Therapieverlauf schwankte die Häufigkeit zwischen 0- bis 16-mal pro Patient. Folgende Kontraindikationen traten bei den Probanden auf (Abbildung 10).

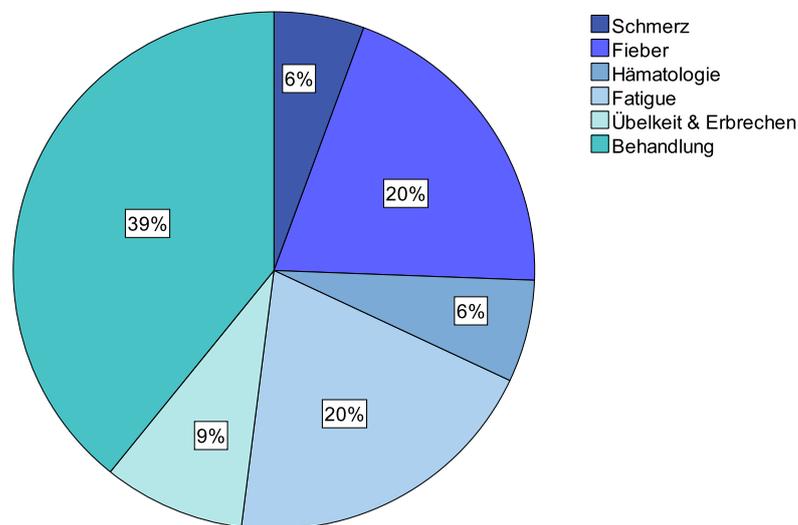


Abbildung 10: Medizinische Kontraindikationen, die zu einem Sportverbot führten (n = 125)

Behandlung: behandlungsbedingte Ausfälle wie Monitoring (z.B. Blutdruckmanschette, Sauerstoffsättigung, EKG-Ableitung), Knochenmarkpunktion oder Sauerstofftherapie; Fieber: Körpertemperatur $> 38^\circ$ Grad Celsius; Fatigue: ausgeprägte Erschöpfungsanzeichen oder Schlaf; Hämatologie: kontraindizierte Anämie ($HB < 8$ mg/dl), kontraindizierte Thrombopenie (Thrombozytenanzahl $< 10.000 - 20.000$ μ l)

In 13 von insgesamt 410 Trainingseinheiten (Übelkeit und Erbrechen $n = 4$, Fatigue $n = 4$, Kreislaufirregulationen $n = 2$, Schmerzen $n = 3$) kam es erst während des Trainings zu Gegenanzeigen, die zu einem Abbruch des Trainings führten (\rightarrow Verträglichkeit: 97 %). In allen Fällen wurde der Trainingsprozess spätestens innerhalb der Folgeweche wieder aufgenommen. Im Studienzeitraum registrierten die Prüfarzte keine direkten unerwünschten Gegenanzeigen oder trainingsinduzierte Folgeerkrankungen (\rightarrow Sicherheit: 100 %).

Die Dauer der Trainingsperiode war in Abhängigkeit vom Behandlungskonzept und -verlauf starken Schwankungen unterzogen. Die Studienteilnehmer verblieben zwischen 22 bis 74 Tage in stationärer Behandlung und wurden 5.4 ± 1.6 Wochen sporttherapeutisch begleitet. Insgesamt 80 % der Patienten trainierten unter stationärer Behandlung drei- bis viermal pro Woche durchschnittlich zwischen 38 bis 60 Minuten. Im wöchentlichen Transplantationsverlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Trainingshäufigkeit bzw. -dauer ($p > .05$). Weiterhin trainierten die kategorisierten Subgruppen (IG_{UNFIT} vs. IG_{FIT}) vergleichbar häufig und andauernd ($p > .05$). Die Dokumentation der Trainingsteilnahme ermittelte bei zehn Kindern und Jugendlichen eine optimale Therapietreue. Die Adhärenz lag insgesamt bei 94.4 (64 bis 100) % (\rightarrow Adhärenz: 94 %). Eine Übersicht sowie weitere Trainingsparameter befinden sich in der nachfolgenden Tabelle 9.

Tabelle 9: Übersicht allgemeiner Trainingsparameter der Interventionsgruppe (n = 25)

Parameter	Kenngröße	
Trainingszeitraum [wk]	Median (Range)	5.6 (3.1; 10.6)
Trainingseinheiten (TE) [n]	m \pm SD (95 % KI)	16.4 ± 5 (14.3; 18.5)
Trainingshäufigkeit/wk [n]	m \pm SD (95 % KI)	3.1 ± 0.6 (2.8; 3.3)
2 x		5
3 x		13
4 x		7
Trainingsumfang sum [h]	m \pm SD (95 % KI)	13.9 ± 4.8 (11.9; 15.9)
Trainingsdauer/ TE [min]	m \pm SD (95 % KI)	50.3 ± 6.3 (47.7; 53)

wk: Woche; TE: Trainingseinheiten; sum: Summe gesamt; n: Anzahl; h: Stunden; min: Minuten

Im Rahmen des Bewegungsprogrammes absolvierten die Studienteilnehmer eine mittlere Trainingszeit von 155.5 ± 44.1 (83.3 bis 234.2) Minuten pro Woche. Mehr als die Hälfte der Patienten ($n = 15$) erreichte einen Belastungsumfang von ≥ 150 Minuten pro Woche (\rightarrow Toleranz: 60 %). Der wöchentliche Verlauf wird in der nachfolgenden Abbildung 11 sowie Tabelle 10 illustriert.

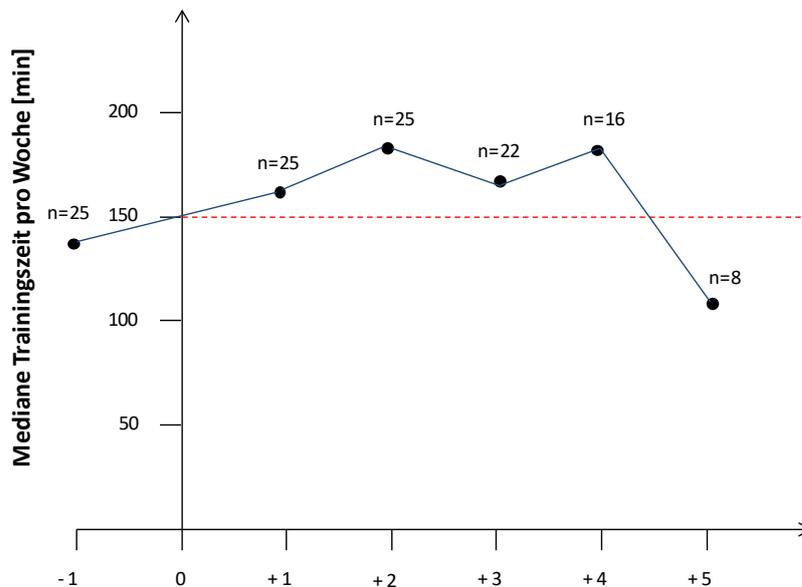


Abbildung 11: Wöchentliche Trainingszeit [min] im Transplantationsverlauf ($n = 25$)

min: Minuten; n: Anzahl

Tabelle 10: Übersicht der wöchentlichen Trainingszeit im Transplantationsverlauf ($n = 25$) sowie Überblick über Patienten, die Aktivitätsrichtlinien [nach Schmitz et al. 2010] unter Behandlung erreichten

HSZT-Woche	n*	Kenngroße	Trainingszeit/wk [min]	≥ 150 min/wk [n (%)]
Konditionierung	25	Median (Range)	145 (0; 500)	12 (48)
Wk 1 (Tag 0 bis +6)	25	Median (Range)	160 (55; 355)	14 (56)
Wk 2 (Tag +7 bis +13)	25	Median (Range)	180 (35; 320)	17 (68)
Wk 3 (Tag +14 bis +20)	22	Median (Range)	165 (15; 295)	12 (55)
Wk 4 (Tag +21 bis +27)	16	Median (Range)	180 (85; 325)	9 (57)
Wk 5 (Tag +28 bis +34)	8	Median (Range)	80 (0; 245)	2 (25)
Wk 6 (Tag +35 bis +41)	3	–	–	–
Wk 7 (Tag +42 bis +47)	1	–	–	–

*Aufgrund unterschiedlicher Entlassungszeitpunkte unterscheidet sich die Probandenzahl (n) im wochenweisen Verlauf; Wk: Woche; n: Anzahl; min: Minuten

Mit Ausnahme der Konditionierung sowie Tag +28 bis +34 nach HSZT erreichte mindestens die Hälfte der Patienten die 150 Minuten-Aktivitäts-Grenze im Rahmen der Sporttherapie. Tendenziell erwiesen sich die zweite und vierte Woche nach der Transplantation als aktivste Phasen der Kinder und Jugendlichen.

Die Belastungsintensität jeder Trainingseinheit wurde mittels Borg Skala durch die Patienten selbst eingestuft. Im Mittel bewerteten die Kinder und Jugendlichen die Sporttherapie unter Transplantationsbedingungen als „etwas anstrengend“ (13.9 ± 1.2 , 95 % KI: 13.4 bis 14.4). Dabei lagen keine signifikanten Unterschiede der kategorisierten Subgruppen vor ($p > .05$). Die Einzelbewertungen zeigten knapp ein Viertel der TE als moderat bzw. 65 % als intensive Belastungen an (Tabelle 11).

Tabelle 11: Belastungsintensität via RPE Score der individuellen Trainingseinheiten (n = 298) [in Anlehnung an Garber et al. 2011]

Belastung	(sehr) leicht						moderat		intensiv				(nahe)maximal		
RPE Score	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
n	0	3	5	1	6	17	22	45	51	76	47	20	4	1	0

RPE: Rating of perceived exertion (Borg Skala); n: Anzahl

Ein Ausdauertraining konnte in 13 ± 5.2 TE (95 % KI: 10.8 bis 15.2), d.h. in 80 % (Median), integriert werden. Dies entsprach 2.5 ± 0.9 TE pro Woche mit durchschnittlich 20.9 ± 5.1 (Range: 10 bis 33) Minuten pro Session. Hauptgründe für einen Ausfall waren behandlungsbedingte Gründe (51 %), Non-Compliance (14 %) bzw. Schmerzen (11 %). Die IG_F (n = 17, 8 bis 17 Jahre) deckte den Hauptanteil des Ausdauertrainings mithilfe des Fahrradergometers ab. In der IG_A (n = 8, 5 bis 13 Jahre) wurden, wie in Abbildung 12 angezeigt, alternative Inhalte angewandt.

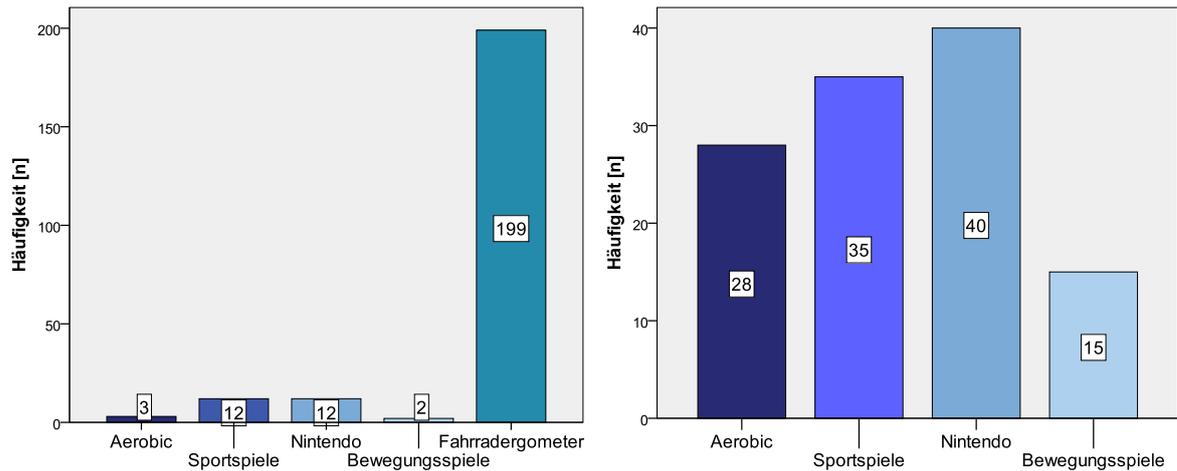


Abbildung 12: Trainingsinhalte des Ausdauertrainings in Abhängigkeit der beiden ausdauerorientierten Subgruppen (li: IG_F; re: IG_A) (n = 346)

n: Anzahl; IG: Interventionsgruppe; F: Fahrrad-Gruppe; A: Aerobic-Gruppe

Hinsichtlich der oben abgebildeten Subgruppen gab es keine statistischen Unterschiede bezüglich der ausdauerorientierten Trainingsparameter ($p > .05$). Dafür ermittelte die interferenzstatistische Prüfung zwischen den kategorisierten Subgruppen signifikante bzw. tendenzielle Unterschiede der Trainingshäufigkeit und des wöchentlichen Belastungsumfangs (Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht der Trainingsparameter des Ausdauertrainings gesamt bzw. der kategorisierten Subgruppen (n = 25)

Ausdauertraining		Gesamt	IG _{UNFIT}	IG _{FIT}	p-Wert
n		25	13	12	
Trainingshäufigkeit/wk [n]	m ± SD (95 % KI)	2.5 ± 0.9 (2.1; 2.8)	2.1 ± 1 (1.6; 2.7)	2.8 ± 0.6 (2.4; 3.2)	< .05 ^a
0x		1	1	–	
1x		2	2	–	
2x		10	6	4	
3x		8	3	5	
4x		4	1	3	
Trainingsdauer/wk [min]	m ± SD (95 % KI)	52.5 ± 23.9 (42.7; 62.4)	43.6 ± 22.3 (30.2; 57.1)	62.1 ± 22.6 (47.7; 76.4)	.052 ^a

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; _{UNFIT}: initial leistungsschwächere Gruppe; _{FIT}: initial leistungsfähigere Gruppe; n: Anzahl; wk: Woche; min: Minuten; ^a Parametrische Testung (T-Test unverbundene Stichproben)

Die objektive Belastungsintensität wurde mittels Pulsfrequenzmesser im kontinuierlichen Ausdauertrainingsverlauf dokumentiert. Das Gesamtkollektiv trainierte bei Werten zwischen 58.1 bis 82 % der prädizierten maximalen Herzfrequenz. Bei den Teilnehmern der IG_A wurden signifikant niedrigere Herzfrequenzen (HF_m) im Vergleich zur Fahrrad-Gruppe gemessen (72.4 ± 7 , 95 % KI: 68.8 bis 76 vs. 66.6 ± 2.4 , 95 % KI: 64.3 bis 68.8, $p < .01$). Entsprechende Parameter der kategorisierten Subgruppen präsentierten eine vergleichbare Belastungsintensität (Tabelle 13).

Tabelle 13: Herzfrequenzparameter während des Ausdauertrainings der kategorisierten Subgruppen (n = 24)

	Kenngröße	n	HF_m [Schläge*min⁻¹]	HF_m [% HF_{max}]
IG_{UNFIT}	m ± SD (95 % KI)	13	144.2 ± 12.7 (136.5; 151.9)	72.3 ± 6.3 (68.4; 76.1)
IG_{FIT}	m ± SD (95 % KI)	11*	138.1 ± 13.1 (129.2; 146.9)	68.9 ± 6.6 (64.5; 73.4)
Gesamt	m ± SD (95 % KI)	24	141.4 ± 13.5 (134.5; 146.5)	70.7 ± 6.5 (67.9; 73.5)
p-Wert			> .05 ^a	> .05 ^a

IG: Interventionsgruppe; UNFIT: initial leistungsschwächere Gruppe; FIT: initial leistungsfähigere Gruppe; HF_m: mittlere Herzfrequenz; HF_{max}: altersspezifische maximale Herzfrequenz ($208 - 0.7 \times \text{Alter}$) [Mahon et al. 2010]; * nur n = 11, da ein Proband Pulsgurt nicht tolerierte; ^a Parametrische Testung (T-Test unverbundene Stichprobe)

Über die Watt-Leistung konnten weitere Belastungsparameter in der IG_F im Rahmen des Ergometertrainings ermittelt werden. Die relative Leistung lag in der Gesamtpopulation bei durchschnittlich 0.5 ± 0.2 (Range: 0.2 bis 0.8) W/kg und schwankte im Behandlungsverlauf im Mittel intraindividuell um 0.3 W/kg. Der T-Test für unabhängige Stichproben ermittelte zwischen den kategorisierten Subgruppen signifikante Differenzen bezüglich der mittleren sowie maximalen (relativen) Watt-Leistung ($p < .05$) (Abbildung 13).

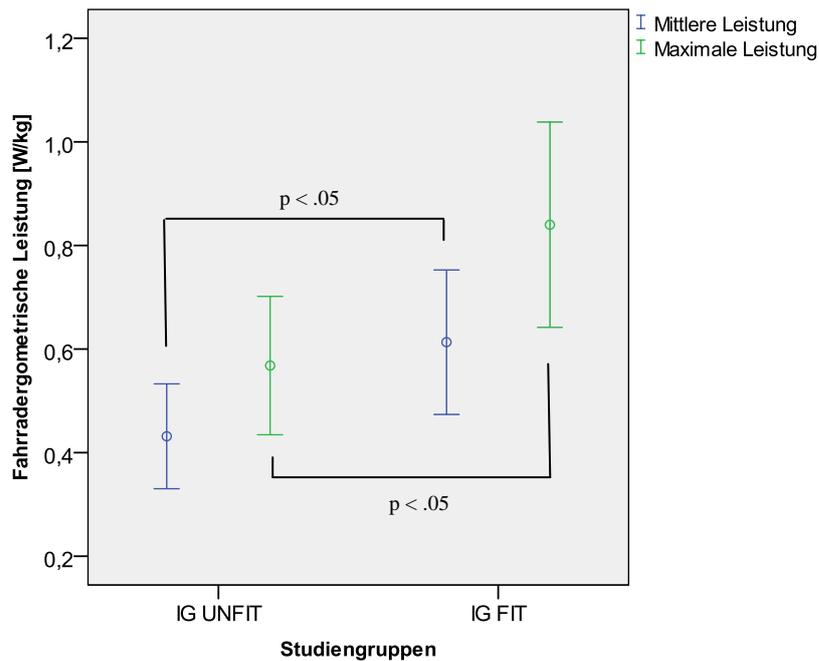


Abbildung 13: Relative (mittlere, maximale) Trainingsleistung im Transplantationsverlauf auf dem Fahrradergometer (IG_{UNFIT} n = 11, IG_{FIT} n = 6)

W: Watt; kg: Kilogramm

Bei der Prüfung statistischer Zusammenhänge zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der mittleren Leistung und dem Alter (Spearman Rho-Rangkorrelationskoeffizient $r = .713$, 95 % KI: .337 bis .917, $p < .01$). Die relative Watt-Leistung korrelierte ebenfalls signifikant mit der $6MWD^{T1}$ (Pearsons Korrelationskoeffizient $r = .722$, 95 % KI: .464 bis .881, $p < .01$) und der $6MWD_{Ref}^{T1}$ (Pearsons Korrelationskoeffizient $r = .670$, 95 % KI: .351 bis .869, $p < .01$). Mit dem BMI konnte keine signifikante Korrelation ermittelt werden.

Neben dem Ausdauertraining führten 92 % der Kinder und Jugendlichen mindestens zweimal pro Woche gezielte kräftigende Übungen im Training durch. Bei einer wöchentlichen Trainingshäufigkeit von 2.4 ± 0.6 -mal absolvierten sie durchschnittlich zwischen 3 bis 6 Übungen mit 1 bis 2 Serien und 8 bis 12 Wiederholungen pro Session. Der Anteil isometrischer Übungen variierte im Studienkollektiv zwischen 5 und 55 %. Im Rahmen der Auswertung wurden die angewandten Kräftigungsübungen in fünf Kategorien eingeteilt. Die prozentuale Verteilung findet in Abbildung 14 Berücksichtigung. Die Patienten trainierten am häufigsten die drei Bereiche (1) Untere Extremitäten, (2) Bauch und Rücken sowie (3) Ganzkörper.

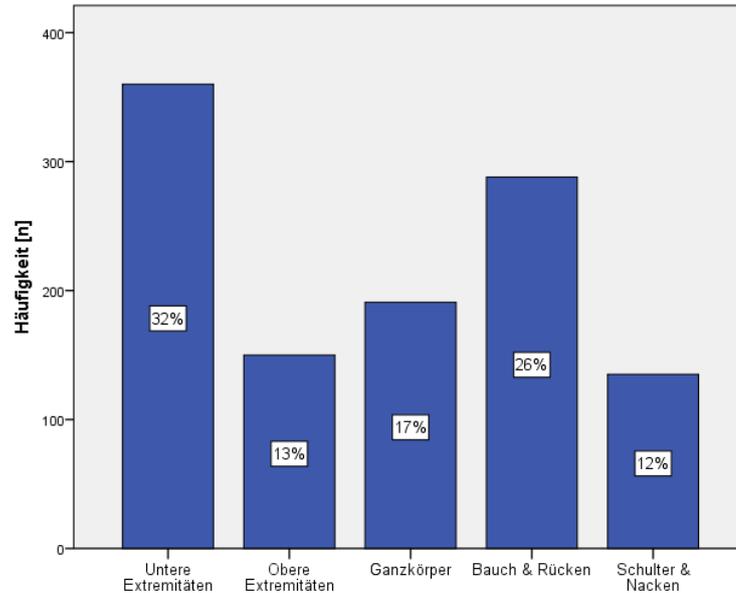


Abbildung 14: Übersicht der Krafttrainingsübungen anhand der Zielregionen (n = 1124)

Untere Extremitäten: Bein- und Hüftmuskulatur; Obere Extremitäten: Arm- und Brustmuskulatur; Ganzkörper: Stabilisation; Rumpf: Bauch- und Rückenmuskulatur; Schulter und Nacken: Schulter- und Nackenmuskulatur

Das Beweglichkeitstraining wurde in durchschnittlich 74 ± 17 % der Trainingseinheiten mit 2.3 ± 0.7 Übungen integriert. In Abhängigkeit vom Schwerpunkt der Therapiestunde bzw. des klinischen Allgemeinzustandes konnten zwischen 1 und 9 verschiedene Übungsaufgaben in einer Session durchgeführt werden. Knapp drei Viertel der Übungen wurden von den Patienten aktiv absolviert (75 %). Wie schon im Krafttraining hatte das Flexibilitätstraining der Unteren Extremitäten höchste Priorität (64 %). Einen Überblick der Trainingsparameter bietet die nachfolgende Tabelle 14.

Tabelle 14: Trainingsparameter des Kraft- und Beweglichkeitstrainings (n = 25)

		Kraft	Beweglichkeit
Anteil an Gesamttraining [%]	m ± SD (95 % KI)	77.3 ± 13 (72; 82.7)	74 ± 17 (67; 81)
Trainingseinheiten [n]	m ± SD (95 % KI)	12.7 ± 4.4 (10.8; 14.5)	12.2 ± 4.8 (10.2; 14.2)
Trainingshäufigkeit/wk [n]	m ± SD (95 % KI)	2.4 ± 0.6 (2.1; 2.6)	2.3 ± 0.7 (2; 2.5)
1x		2	
2x		11	
3x		11	
4x		1	

n: Anzahl; wk: Woche;

5.3 Trainingseffekte in Abhängigkeit vom initialen Leistungsniveau

Im Sinne des Primärziels wurde in der Auswertung eine subgruppenspezifische Analyse der Trainingseffekte durchgeführt. Tabelle 15 stellt einen Vergleich der relativen Veränderung der 6-Minuten Gehleistung (Δ 6MWD) der vier Untersuchungsgruppen dar.

Tabelle 15: Ergebnisse des 6-Minuten Gehtests der vier Studiengruppen bezogen auf die relative Veränderung im Pre-Post Vergleich (n = 53)

		Δ 6MWD [%]	p-Wert
IG_{UNFIT} (n = 14)	Median (Range)	7.7 (-66.1; 25.7)	vs. KG _{UNFIT} < .05
IG_{FIT} (n = 12)	Median (Range)	0.7 (-33.3; 15.2)	
KG_{UNFIT} (n = 16)	Median (Range)	-13.7 (-73.2; 18)	vs. IG _{UNFIT} < .05
KG_{FIT} (n = 11)	Median (Range)	-15.9 (-46.8; 6.9)	vs. IG _{UNFIT} .057

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; UNFIT: initial leistungsschwächere Gruppe; FIT: initial leistungsfähigere Gruppe; 6MWD: 6-Minuten Walkdistanz; Δ : Relative Veränderung zwischen Aufnahme und Entlassung; *Nichtparametrische Testung (Kruskal-Wallis-Test)

In der Subgruppenanalyse zeigte der Kruskal-Wallis-Test mit anschließender Post-hoc-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen ($p > .05$). Dafür unterschied sich die IG_{UNFIT} von beiden Kontrollgruppen tendenziell bzw. statistisch signifikant. Die IG_{UNFIT} erreichte bei Entlassung eine verlängerte Gehstrecke um 34 m (Median), während die anderen Studiengruppen ihre Eingangsleistung stabilisierten bzw. unterschritten (IG_{FIT} 3.4 m, KG_{UNFIT}: -52.6 m, KG_{FIT}: -99.5 m). Die anknüpfende Kontingenztafel (Tabelle 16) visualisiert die Anzahl der Probanden, die ihre Walkingdistanz zum Entlassungszeitpunkt steigerten bzw. verschlechterten.

Tabelle 16: Anzahl (Absolute Häufigkeiten) der Patienten, die eine Verbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung der Gehstrecke im Pre-Post Vergleich erzielten

Δ 6MWD		Verbesserung $\geq 5\%$	Stabilisierung $5\% > x > -5\%$	Verschlechterung $\leq -5\%$
IG_{UNFIT}	n	9	1	4
IG_{FIT}	n	2	6	4
KG_{UNFIT}	n	2	2	12
KG_{FIT}	n	2	0	9

6MWD: 6-Minuten Walkdistanz; Δ : Relative Veränderung zwischen Aufnahme und Entlassung; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; UNFIT: initial leistungsschwächere Gruppe; FIT: initial leistungsfähigere Gruppe

In der nachfolgenden Abbildung 15 wird die Entwicklung der Ausdauerleistungsfähigkeit mittels referenzwertbezogener Gehstrecke [%] über beide Messzeitpunkte (T1, T2) betrachtet.

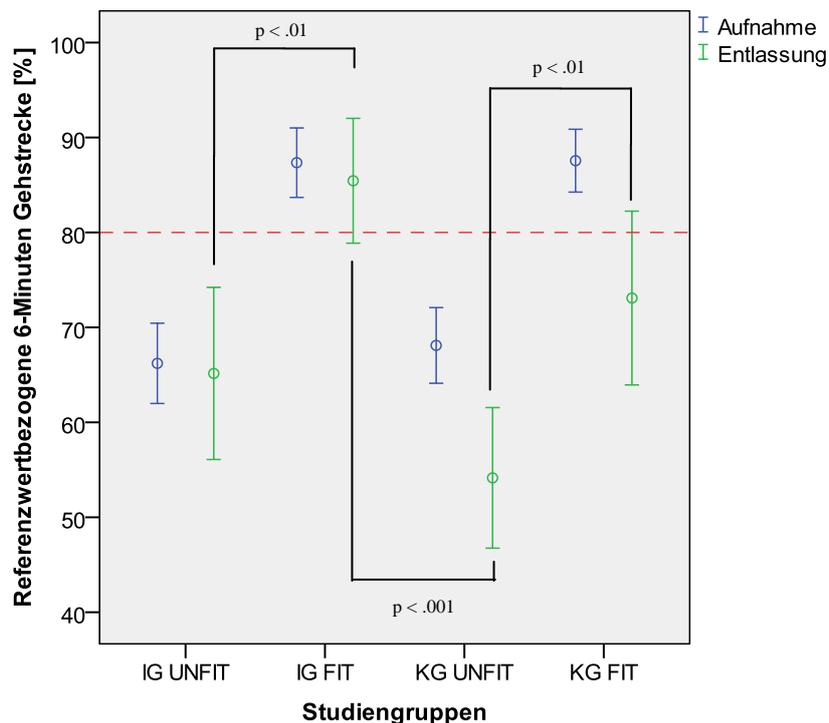


Abbildung 15: 6-Minuten Gehstrecke in Relation zu Referenzwerten bei Aufnahme und Entlassung ($6MWD_{REF}^{T1}$; $6MWD_{REF}^{T2}$) [%] (n = 53)

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; UNFIT: initial leistungsschwächere Gruppe; FIT: initial leistungsfähigere Gruppe; *Parametrische Testung (ANOVA mit Messwiederholung; T-Test (un)verbundene Stichproben)

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ermittelte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F(2,34) = 14.931, p < .001$) sowie einen Interaktionseffekt Zeit x Gruppe ($F(.170) = 3.340, p = .027$). Im Zeitverlauf ergaben Post-hoc-Analysen ausschließlich signifikante Leistungseinbußen in beiden Kontrollgruppen ($KG_{UNFIT} p < .01, KG_{FIT} p < .01$). Im Retest überschritten elf von zwölf Probanden der initial leistungsfähigeren Interventionsgruppe (IG_{FIT}) weiterhin die 80 %-Schwelle der referenzwertbezogenen Gehstrecke [%] ($IG_{UNFIT} n = 2, KG_{UNFIT} n = 0, KG_{FIT} n = 3$). Diese Gruppe absolvierte durchschnittlich 85.5 ± 10.3 % der Gehstrecke im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen und differierte bei Entlassung (nach Bonferroni-Holm-Korrektur) signifikant zur IG_{UNFIT} sowie zur KG_{UNFIT} (siehe Abbildung 15).

Als sekundäre Referenzkriterien wurden außerdem die Borg Skala sowie die Herzfrequenz nach Beendigung des Gehstests herangezogen (Tabelle 17). Sowohl subjektive als auch objektive Beanspruchungsindikatoren wiesen – mit Ausnahme von RPE_{6MWT}^{T2} (IG_{UNFIT} vs. KG_{FIT} , $p = .02$) – bei Ende des Gehstests keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen auf ($p > .05$). Zum Vergleich des Ein- und Ausgangstests wurde der Wilcoxon-Test eingesetzt. Das Ergebnis präsentierte für die Gruppe IG_{UNFIT} eine höhere subjektive und objektive Anstrengung im Retest ($p < .01$).

Tabelle 17: Subjektive und objektive Beanspruchungsindikatoren (Borg Skala und Herzfrequenz) des 6-Minuten Gehtests pro Subgruppe [n = 53]

		RPE_{6MWT}^{T1} [Punkte]	RPE_{6MWT}^{T2} [Punkte]	p-Wert^b		HF_{6MWT}^{T1} [Schläge*min ⁻¹]	HF_{6MWT}^{T1} [% HF _{max}]	HF_{6MWT}^{T2} [Schläge*min ⁻¹]	HF_{6MWT}^{T2} [% HF _{max}]	p-Wert^b
IG_{UNFIT} (n = 14)	Median (Range)	11.5 (7; 17)	16 (11; 19)	<.01	IG_{UNFIT} (n = 14)	151.5 (121; 198)	73.2 (57; 97.1)	165.5 (141; 203)	79.2 (68.1; 97.1)	< .01
IG_{FIT} (n = 12)	Median (Range)	12 (6; 15)	13.5 (5; 19)	> .05	IG_{FIT} (n = 10)	167 (102; 210)	78.4 (49.8; 100.5)	170 (116; 194)	82.1 (56.6; 92.8)	> .05
KG_{UNFIT} (n = 16)	Median (Range)	11.5 (6; 17)	13 (7; 17)	<.01	KG_{UNFIT} (n = 16)	150 (123; 202)	71.4 (59.7; 94.8)	160.5 (127; 199)	77 (71.2; 89.6)	> .05
KG_{FIT} (n = 11)	Median (Range)	12 (9; 17)	13 (7; 15)	> .05	KG_{FIT} (n = 9)	152 (100; 190)	73.4 (47; 90.5)	166 (127; 199)	78.3 (59.9; 94.8)	> .05
p-Wert^a		> .05	< .05			> .05	> .05	> .05	> .05	

IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; UNFIT: initial leistungsschwächere Gruppe; FIT: initial leistungsfähigere Gruppe; RPE: Borg Skala; 6MWT: 6-Minuten Walkdistanz; T1: Erstevaluation (Aufnahme); T2: Retest (Entlassung); HF: Herzfrequenz; HF_{max}: altersspezifische maximale Herzfrequenz [Mahon et al. 2010]; ^aNichtparametrische Testung (Kruskal-Wallis-Test, Multiple Dunn Vergleiche); ^bNichtparametrische Testung (Wilcoxon-Test); *bei sekundären Zielkriterien wurde auf eine Bonferroni-Holm-Korrektur verzichtet

6 Diskussion

Ziel dieser Studie war es die Auswirkungen der initialen Leistungsfähigkeit auf die Effekte einer stationären Sporttherapie zu überprüfen. Mithilfe einer randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie wurden darüber hinaus die Machbarkeit eines individualisierten Bewegungskonzeptes evaluiert sowie richtungsweisende Ansätze zur Trainingsgestaltung für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche abgeleitet. Nachfolgend werden die präsentierten Ergebnisse in Bezug zu den formulierten Zielsetzungen (Kapitel 3.2) und dem aktuellen Forschungsstand diskutiert. Anknüpfend werden methodische Schwächen der Interventionsstudie skizziert.

6.1 Studiendesign und Rekrutierung

Die vorliegende Forschungsarbeit stützte sich auf Untersuchungsdaten, die zwischen 2011 bis 2014 im Rahmen der randomisiert kontrollierten Interventionsstudie BISON (*Bewegungstherapie in der Pädiatrischen Stammzelltransplantation*) am Universitätsklinikum Frankfurt erhoben wurden. Die zweigeteilte Untersuchung evaluierte sowohl physische als auch psychische Effekte einer supportiven Sporttherapie während und nach der Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen. Während die Anzahl von RCTs zur Bewegungstherapie im Bereich der HSZT bei Erwachsenen zunehmend wächst, wurde bislang lediglich ein vergleichbares Studienprotokoll bei Kindern publiziert [Chamorro-Viña et al. 2012, Wiskemann 2013]. Das Design der SCORE Studie (*Stem Cell patients Ongoing Recovery through Exercise*) unterscheidet sich im Vergleich zur BISON Studie u.a. im Hinblick auf die Probandenzahl ($n = 24$), die Transplantationsform (ausschließlich autologe HSZT) sowie die Primärzielparameter (Immunregeneration). Untersuchungsergebnisse wurden bisher nicht veröffentlicht. Mit Rekrutierung von 70 Kindern und Jugendlichen zählt die vorliegende Untersuchung weltweit zu den größten Interventionsstudien in diesem speziellen Setting [Chamorro-Viña et al. 2010, Rosenhagen et al. 2011, San Juan et al. 2008a]. Im Hinblick auf die aktuelle Forschungslage ergibt sich der hohe Stellenwert der Interventionsstudie nicht nur aus der angegebenen Fallzahl, sondern gleichzeitig aus dem breiten Altersspektrum zwischen fünf und 17 Jahren.

Das Stammzelltransplantationszentrum des Universitätsklinikums Frankfurt gehört mit ca. 50 Transplantationen pro Jahr zu den führenden Zentren in Deutschland. Aufgrund der monozentrischen Durchführung war dennoch eine vierjährige Rekrutierungsdauer notwendig.

Durch die in den Einschlusskriterien definierte Altersgrenze von mindestens fünf Jahren wurden vor Studienbeginn bereits 33 % der Patienten ausgeschlossen [DKKR 2014, PRST 2009]. Im studienbezogenen Kontext erwies sich dies jedoch als geeignet. Die Durchführung der Testverfahren gestaltete sich z.T. bereits bei den 5-Jährigen als schwierig. Grund war vor allem eine mangelnde kognitive Kompetenz, welche ein hohes Risiko von Non-Compliance bei Testverfahren barg [Bohannon et al. 2014]. Zwei der Vorschulkinder verweigerten die Testbatterie bzw. ein Patient lehnte die Intervention gänzlich ab. Insbesondere in der frühen Kindheit werden allerdings in den Bereichen der motorischen, kognitiven und sozialen Entwicklung nachhaltige Fertigkeiten ausgebildet [Bös und Ulmer 2003, Frey und Mengelkamp 2007]. Vor dem Hintergrund, dass zentrale Instanzen der Bewegungssozialisation (z.B. Kindergarten) durch die Behandlung längerfristig gemieden werden müssen, kommt einer adäquaten Bewegungsförderung auch für jüngere Altersgruppen eine wichtige Bedeutung zu. Dies bestätigten andere kideronkologische Interventionsstudien, die z.T. Patienten ab vier Jahren einschlossen [Beulertz et al. 2013b, Götte et al. 2013, Marchese et al. 2004]. Im Bereich der HSZT liegen diesbezüglich keine Erfahrungswerte vor. Anlässlich des randomisiert kontrollierten Designs kam es weiterhin zum Ausschluss von Kindern mit indizierter Physiotherapie (n = 9), mentaler Retardierung (n = 2) sowie Sprachbarriere (n = 7). Angesichts verknüpfter physiologischer sowie psychosozialer Effekte wäre eine Teilnahme an der supportiven Sporttherapie für diese Patientengruppen ebenso ausdrücklich indiziert gewesen [Burrmann et al. 2015, Murphy und Carbone 2008, Pitetti et al. 2013, Silver et al. 2011]. Zusammenfassend lässt sich daraus für die sporttherapeutische Praxis ein erhöhter Bedarf an sporttherapeutischen Maßnahmen für die pädiatrische Stammzelltransplantation ableiten.

Die meisten Interventionsstudien im Transplantationssetting weisen methodologische Schwächen wie das Fehlen von Kontrollgruppen oder geringe Fallzahlen auf [Persoon et al. 2013]. Da es speziell im Bereich der pädiatrischen HSZT an aussagekräftigen Untersuchungen mit qualitativ hochwertigem Design mangelt, entschieden wir uns für ein kontrolliertes Design. Die Mehrheit bestehender Forschungsarbeiten evaluierte ein körperliches Training gegenübergestellt zur Standardbehandlung [Dimeo et al. 1997, Marchese et al. 2004, Mello et al. 2003] oder vereinzelt zu einem reduzierten bewegungs- oder physiotherapeutischen Anwendungsprogramm [Baumann et al. 2010, Coleman et al. 2003, Hayes et al. 2004] sowie unter Anwendung einer historischen Kontrollgruppe [Chamorro-Viña et al. 2010]. Auf die Installation einer inaktiven Kontrollgruppe wurde bislang aufgrund ethischer Bedenken, vor allem bei Kindern, verzichtet. Um die aktuelle bewegungstherapeutische Standardversorgung im

Frankfurter Zentrum abzubilden, sah das Konzept der BISON Studie eine bewegungsarme Intervention mit psychosozialer und kognitiver Förderung vor. Wie schon Wiskemann [2009] beschrieb, kommt der sozialen Zuwendung im Rahmen von Interventionsstudien bei allogener und autologer Transplantation eine erhebliche Bedeutung zu. Multiple psychosoziale Stressoren haben während der Behandlung einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf [Knight et al. 2013]. Weitere Vorteile waren höhere Teilnahmeraten durch den Anreiz der Zusatzversorgung, eine kontinuierliche Überwachung durch die Sporttherapeuten und fachliche Anregungen für Eltern. Die Autorin führt die hohe Rekrutierungsquote von 96 % auf diese Faktoren zurück. Das Interesse an der Interventionsstudie war infolgedessen größer als bei Chamorro-Viña et al. [2010] (64 %), in Untersuchungen mit Erwachsenen [91 % Jarden et al. 2009, 80 % Wiskemann et al. 2011] sowie während der onkologischen Ersttherapie [82 % Hartman et al. 2009]. Die Patienten, die nicht am Programm teilnahmen, waren vornehmlich junge Erwachsene mit äußerst schlechter Prognose. Sie teilten mit, dass sie lediglich die Behandlung „hinter sich bringen“ wollten. Nach der Randomisation in die Kontrollgruppe zeigten sich einige Patienten bzw. Angehörige vorerst enttäuscht. Dessen ungeachtet kam es im Rahmen der Untersuchung in beiden Studiengruppen gleichverteilt zu je einem selbst gewählten Ausstieg (vgl. Kapitel 5.1). Außerdem war das positive Feedback am Ende des Programmes gruppenunanabhängig.

6.2 Patientenkollektiv

Auf Basis geringer Transplantationszahlen zielten die Ein- und Ausschlusskriterien (Kapitel 4.1) darauf ab ein möglichst großes Studienkollektiv zu rekrutieren. Dies schloss anders als bei Chamorro-Viña et al. [2010] sowie Wiskemann et al. [2011] die Integration von autolog sowie allogenen transplantierten Kindern und Jugendlichen ein. Im Hinblick auf den isolationsbedingten Bewegungsmangel ist eine adäquate Bewegungsförderung für alle Heranwachsenden während der Stammzelltransplantation indiziert. Bei allogenen HSZTs musste durch das höhere Nebenwirkungs- und Komplikationsspektrum mit einer gesteigerten Ausfallrate und längeren stationären Liegezeiten gerechnet werden [Scheffold et al. 2013]. Die individualisierte Konzeption des Bewegungsprogrammes ermöglichte jedoch Patienten mit unterschiedlichen körperlichen, psychischen und medizinischen Voraussetzungen an der Studie teilzunehmen. Es wurden ausschließlich Kinder und Jugendliche ausgeschlossen, für die die studienbezogene Testbatterie unüberwindbar war oder eine Teilnahme an einer der beiden Interventionsformen medizinisch riskant oder nicht vertretbar war. Von den 70 rekrutierten Patien-

ten absolvierten 94 % (n = 66) einen auswertbaren Eingangstest. Fehlende Messdaten waren auf unzureichende Absprachen mit dem medizinischen Behandlungsteam zurückzuführen. In diesen Fällen wurden Patienten früher als erwartet eingeschleust oder das Pflegepersonal zeigte sich unkooperativ gegenüber dem Testtermin. Die in Kapitel 5.1 angegebenen Dropouts führten dazu, dass insgesamt n = 53 Patienten (76 %) in die finale Auswertung einbezogen werden konnten. Wie für die intensive Behandlungsform erwartet, war ein Ausscheiden aus der Untersuchung vorwiegend durch negative Veränderungen des Gesundheitszustandes (Fortschreiten der Erkrankung n = 2, transplantationsassoziierte Mortalität n = 5, medizinische Komplikationen n = 4, Compliance n = 2) verschuldet. Hier gab es keine Auffälligkeiten in Bezug auf die Studiengruppenzugehörigkeit. Der individuelle Rehabilitationsbedarf nach HSZT wird in Abhängigkeit der Schwere der Grunderkrankung und den transplantationsbedingten Folgeproblemen bewertet. Dies schließt einerseits somatische, andererseits sozial-familiäre, emotionale oder kognitiv-neuropsychologische Aspekte ein [Bartsch et al. 2000]. Im Sinne eines rehabilitativen Ansatzes erhielten therapiegeschädigte Kinder und Jugendliche trotz Studienausschluss eine spezielle bewegungstherapeutische Versorgung durch die Sport- und Physiotherapeuten. Aufgrund der Schwere der physischen Beeinträchtigungen ließ sich gehäuft auch nach Entlassung eine hohe Rehabilitationsbedürftigkeit (z.B. Gehunfähigkeit) erkennen. Doch vor allem nach der isolierten Therapieform schrecken einige Kinder und Jugendliche gehäuft vor einer zusätzlichen heimatfernen Rehabilitation zurück [Arndt 2009, Pleuß 2008]. Ambulante Interventionsprogramme sind diesbezüglich eine geeignete rehabilitative Maßnahme [Kopf 2006, San Juan et al. 2008, Senn-Malashonak et al. 2016, Sölle 2012, Wiskemann et al. 2011]. Besonders Patienten, die während der akuten Behandlung aktiv sind, können gut in bewegungsorientierte Rehabilitationsprogramme eingebunden werden [Baumann et al. 2012].

Wie in Tabelle 7 präsentiert, wiesen die ausgewerteten Probanden u.a. in Bezug auf das Alter (5 bis 17 Jahre), der Grunderkrankung (87 % maligne Erkrankungen) und der Krankheits- und Therapiehistorie (Erstdiagnose lag zwischen 3 Wochen bis 14 Jahren zurück) deutliche Unterschiede auf. Die Heterogenität des Kollektivs war für den Bereich der pädiatrischen Stammzelltransplantation charakteristisch [Bader et al. 2014, Passweg et al. 2013]. Ebenso die Geschlechterverteilung zugunsten männlicher Teilnehmer [Moore et al. 2009]. Auf Basis des computergestützten Randomisierungsprozesses, der im Sinne einer hohen Qualität nicht von den Studienleitern durchgeführt wurde, entstand mit Ausnahme des BMIs (Median: 17.1 vs. 15.4) eine homogene Verteilung der Studiengruppen. Besonders bei maligne erkrankten Kin-

dern und Jugendlichen stellen progressive Gewichtsverluste und Untergewicht ein prävalentes Problem dar. In der Literatur werden Mangelernährung, Sarkopenie und Kachexie u.a. auf eine geringe Energiezufuhr (u.a. gastrointestinale Nebenwirkungen, Nahrungsmittelaversionen), therapie- oder tumorinduzierte (katabole) metabolische Veränderungen oder körperliche Inaktivität und Immobilität zurückgeführt [Brinksma et al. 2012, Morishita et al. 2012b, Ruf 2010]. Vor Transplantation waren knapp 30 % der Probanden ($n = 15$) untergewichtig bzw. vier Patienten übergewichtig. Davon wurde die Mehrheit der Untergewichtigen ($n = 13$) zufällig in die Kontrollgruppe randomisiert. Durch die unregelmäßige Verteilung entstanden signifikante Abweichungen zwischen der Gruppe IG_{UNFIT} und beiden Kontrollgruppen in Bezug auf den BMI vor sowie nach Transplantation. Auf einen möglichen Einfluss dieser Gruppenunterschiede auf die Ergebnisse wird nachstehend in Abschnitt 6.7 näher eingegangen. Assoziiert mit den in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Transplantationsfolgen verdoppelte sich die Anzahl der an Untergewicht leidenden Patienten im stationären Transplantationsverlauf [Duggan et al. 2003]. Dabei verzeichneten alle Gruppen außer die IG_{FIT} signifikante Rückgänge des BMIs. Ein gezieltes Bewegungstraining kann durch anabole und antiinflammatorische Wirkmechanismen zur Steigerung der Muskelkraft und -funktion eingesetzt werden [Alves et al. 2015, Arends et al. 2015]. Ein bewegungstherapeutischer Einfluss wäre demzufolge denkbar. In der Interventionsstudie von Chamorro-Viña et al. [2010] ($n = 20$, 4 bis 16 Jahre) wirkte sich ein körperliches Training während der Stammzelltransplantation positiv auf die Körperzusammensetzung (Gewicht \uparrow , BMI \uparrow , fettfreie Masse \uparrow) der aktiven Teilnehmer aus. Weiterhin konnten transplantationsassoziierte Gewichtsverluste durch supportive Bewegungsprogramme bei Erwachsenen jedoch ausschließlich in Einzelfällen vermieden werden [Baumann 2005, Cunningham et al. 1986, Coleman et al. 2003, Hayes et al. 2003]. Da der Body Mass Index über einen prognostischen Wert verfügt, wäre dieses Ergebnis aus klinischer sowie ökonomischer Perspektive äußerst wertvoll [Fuji et al. 2014, Le Blanc et al. 2013]. Das Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Nahrungsaufnahme während der Behandlung nicht dokumentiert sowie standardisiert wurde. Weiterhin könnten auch medikamentöse oder therapieassoziierte Einflüsse (z.B. Ödembildung) vereinzelt zu einer Steigerung des Körpergewichts geführt haben. Zur Überprüfung und Interpretation sollte ergänzend eine akkurate Messung der Körperzusammensetzung mit Hinblick auf den Muskelmassenanteil erfolgen. In der Dissertation von Senn-Malashonak [2016] wurden zusätzlich die Ergebnisse der Bioimpedanzanalyse interpretiert.

6.3 Bewertung der initialen Leistungsfähigkeit des Probandenkollektivs

Die bei Aufnahme zur Transplantation erhobene Leistungsfähigkeit deckte für das Gesamtkollektiv signifikante Einschränkungen der Gehdistanz im Vergleich zu Referenzwerten gesunder Kinder und Jugendlicher auf (vgl. Kapitel 5.2.2). Die meisten Patienten wurden aufgrund einer Grunderkrankung mit monate- bis jahrelanger Therapiehistorie transplantiert. Im Hinblick auf erkrankungs- und therapieverknüpfte Folgeschäden einer chronischen Erkrankung waren physische Leistungsdefizite, betreffend die Ausdauerleistungsfähigkeit, Kraft, Beweglichkeit sowie Grob- und Feinmotorik, erwartungskonform [Beulertz et al. 2016b, Green et al. 2013, Hassan et al. 2010, Hooke et al. 2013, Hostyn et al. 2013]. Insgesamt wiesen die Kinder und Jugendlichen eine stark heterogene Leistungsfähigkeit bei Therapiebeginn auf. Es wurde deutlich, dass die anknüpfende Sporttherapie demgemäß sowohl rehabilitativen als auch präventiven Aufgaben zukommen muss [Baumann et al. 2012]. Vergleichend zu anderen onkologischen Behandlungsphasen lag die mittlere Gehdistanz von 470.9 ± 79.1 m über der Leistung von Knochtumorpatienten drei Monate nach operativer Behandlung (283 ± 17 m) [Bekkering et al. 2012] sowie unter der Überlebender ALL-Patienten (558.4 ± 43.3 m) [Hartman et al. 2013].

Vorangegangene Studien ermittelten sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen eine signifikant von der Norm abweichende maximale und submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit vor Beginn der HSZT [Larsen et al. 1992, Morishita et al. 2012a, Wood et al. 2013]. Die im 6MWT abgefragte Leistung könnte u.a. aufgrund von pulmonalen Restriktionen [Chien et al. 2005, Ginsberg et al. 2010], kardialen Komorbiditäten [Larsen et al. 1992], Fatigue [Hacker et al. 2006], Disstress und Motivationslosigkeit [Grulke et al. 2008], Bewegungsängsten [Eyer mann 2005] oder Unsicherheiten beim Gehen limitiert gewesen sein. Weiterhin müssen gangbildrelevante Kriterien wie die Beweglichkeit und Muskelkraft der Unteren Extremitäten sowie Krankheitsbilder mit sensomotorischen Auswirkungen in Betracht gezogen werden. Schoenmakers et al. [2006] präsentierten persistierende Einschränkungen der Fuß- und Knieextensoren bei 18 Kindern und Jugendlichen nach ALL und T-Zell-Non Hodgkin Lymphom Therapie (≤ 18 Jahre). Für die Bewältigung von Alltagsaktivitäten spielt die Beinkraft eine tragende Rolle. Alltägliche Bewegungsmuster wie das Spielen, Treppen steigen oder die selbständige bzw. unabhängige Eigenversorgung sind von einer ausreichenden körperlichen Muskelkraft abhängig. Die Evaluation der Handkraft, die als Surrogatparameter für die Ganzkörperkraft oder Kraft der Unteren Extremitäten gilt, spiegelte in den meisten Untersuchungen

ebenfalls initiale Beeinträchtigungen wider [Senn-Malashonak 2016, Bohannon et al. 2012, Kovalszki et al. 2008, Kramer et al. 2013].

Entsprechende Leistungslimitationen zeigten sich nicht nur anhand von absoluten Werten der 6MWD, sondern auch in Bezug die mittlere referenzwertbezogene 6MWD ($76 \pm 12 \%$). Diese korrespondierte mit der Gehdistanz der von Rospial et al. [2013] untersuchten jungen Erwachsenen. Dahingegen präsentierten Studienkollektive mit höherem Altersdurchschnitt eine leicht verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit ($\sim 80 \%$) [White et al. 2005, Kelsey et al. 2014]. Mehr als die Hälfte der Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Studie wiesen dabei relevante Limitationen auf ($6MWT_{REF}^{TI} < 80 \%$, $n = 31 \triangleq 58 \%$). In einer amerikanischen Untersuchung mit 56 HSZT-Erwachsenen dokumentierten White et al. [2005] analoge Resultate (58 %) in Bezug auf die Gehdistanz vor Transplantationsbeginn. Dahingegen berichtete eine multizentrische Untersuchung ($n = 105$, 18 bis 71 Jahre, ♂ 71 ♀ 34), dass lediglich 38 % der Patienten unterhalb der 80 %-Schwelle lagen. In Bezug auf einen referenzwertbezogenen Schwellenwert von 60 % waren unsere Kinder und Jugendlichen mit beiden Studienpopulationen vergleichbar (BISON 9.4 % vs. 9.6 % vs. 8.6 %) [White et al. 2005, Wiskemann et al. 2011].

Obwohl die vorliegende Untersuchung keine explizite Analyse von Einflussfaktoren durchführte, können anhand der kategorisierten Einteilung der initialen Leistungsgruppen weiterhin Rückschlüsse auf potenzielle Risikogruppen getroffen werden. Zu berücksichtigen ist, dass die anknüpfenden Überlegungen nur auf tendenziellen Gruppenunterschieden basieren. Probanden mit unterschwelligen Werten ($6MWT_{REF}^{TI} < 80 \%$) umfassten fast ausschließlich maligne Diagnosegruppen. Wie andere Autoren während und nach der Erstlinientherapie berichteten, ist dies stimmig mit der Forschungslage. Studien belegten multidimensionale Einschränkungen in gemischten onkologischen Studienpopulationen oder bei isolierten Entitäten [Kesting et al. 2015, Götte et al. 2015, Söntgenrath et al. 2014]. In Abhängigkeit von der Diagnose deckte die Untersuchung vor allem Patienten mit leukämischer Grunderkrankung als Risikogruppe auf. Knapp drei Viertel der Betroffenen ($n = 21$) wiesen initial abnorme Resultate auf. Weiterhin wurde in dieser Patientengruppe die höchste mittlere Abweichung zu den Referenzwerten gefunden ($-27 \pm 10.4 \%$). In einer Längsschnittstudie von Hartman et al [2013] wiesen 34 Jungen und Mädchen mehr als 5 Jahre nach ALL Behandlungsende weiterhin signifikante Limitationen in der 6MWD auf (mean SDS -2.05 , SEM 0.13 , $p < .001$). Eine reduzierte aerobe und anaerobe Kapazität trat u.a. im Zusammenhang mit neuromuskulären

Schäden wie der peripheren Neuropathie, antrazyklininduzierter Kardiotoxizität oder Myopathien auf [van Brussel et al. 2005, Lipshultz et al. 1991, Hauser et al. 2001, San Juan et al. 2008b, Beulertz et al. 2013b, Götte et al. 2014b, Marchese et al. 2004]. Weiterhin ließen sich potenzielle Einflüsse durch die Behandlungsdauer, vorausgegangene Bestrahlungstherapien oder MTX Dosen identifizieren [Green et al. 2013]. Ness et al. [2015] referierte in ihrer groß angelegten Querschnittsanalyse ($n = 365$ ALL, 28.6 ± 5.9 Jahre) über Schädigungen in diversen motorischen Bereichen. Kumulative Asparaginase Dosen waren assoziiert mit Beweglichkeitseinschränkungen. Es traten überdies kortikosteroid-assoziierte Handkraftdefizite sowie eine Schwäche der Dorsalflexoren des Fußes nach Methotrexatgabe auf. Aufgrund der niedrigen Inzidenzen konnten in der vorliegenden Studie keine weiteren entitätsbezogenen Subgruppen hervorgehoben werden.

Dafür zeigten sich weiterhin tendenzielle geschlechtsspezifische Unterschiede in unserem Probandenkollektiv zugunsten der Jungen. Lediglich vier von 18 Mädchen (22 %) konnten initial der fitteren Gruppen zugewiesen werden. Die übrigen Mädchen lagen unter dem Schwellenwert. Konform indizierte eine prospektive Untersuchung an 100 Transplantationskandidaten die Notwendigkeit geschlechtsabhängiger Rehabilitationsprogramme für Betroffene [Morishita et al. 2013b]. In der Untersuchung schnitten die weiblichen Teilnehmer schlechter in Bezug auf zwei Subkategorien der Lebensqualität (Körperliche Funktionsfähigkeit, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung) ab. Götte et al. [2014b] identifizierten am Ende der onkologischen Behandlung zwar multidimensional reduzierte motorische Fähigkeiten bei betroffenen Kindern, erhoben jedoch keine geschlechtsabhängigen Einflüsse. Deutschlandweit erfüllen gesunde Mädchen die Aktivitätsrichtlinien seltener als Jungen. Dies lässt sich u.a. auf eine geringere Sportpartizipation (Freizeit- und Vereinssportteilnahme) zurückführen [Möhrle et al. 2015, Lampert et al. 2007, Manz et al. 2014]. Im Rahmen unserer Trainingspraxis zeigten sich die Mädchen der Interventionsgruppe ($n = 8$) ebenfalls schwerer motivierbar und waren weniger aktiv als die Jungen (exemplarisch: Training pro Woche ♀ 2.4 ± 0.5 ♂ 3.4 ± 0.5). Übereinstimmend identifizierten auch Ness et al. [2009] in der Childhood Cancer Survivor Study ($n = 9535$) das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für limitierte konditionelle Fähigkeiten.

Im Hinblick auf die Nachsorgephase scheinen nicht nur entsprechende geschlechtsspezifische, sondern auch altersabhängige Einflüsse langfristig nach Transplantation fortzubestehen [Cheng 2013]. Die Befragung ehemaliger Transplantierte ergab das höchste Risiko für kör-

perliche Inaktivität und erhöhte Fernsehzeiten bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Bereits vor Transplantation waren unsere Patienten mit schlechterer Baselinefitness tendenziell älter. Dies entspricht auch dem Forschungsstand zu motorischen Leistungsdefiziten bei gesunden Jugendlichen [Bös et al. 2009, Lampert et al. 2007].

Im Rahmen der physischen Dekonditionierung im Transplantationsverlauf sowie der z.T. komplikationsträchtigen Nachsorgephase sinkt sowohl die psychosoziale als auch die physische Konstitution Transplantiertes mittel- bis langfristig stark ab. Für Patienten, die bereits vorausgehend limitiert sind, können vergleichbar intensive Therapiemodalitäten mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet sein [Jones et al. 2010, Michelis et al. 2015, Wiskemann et al. 2015]. In der Pilotstudie von Wood et al. [2015] war eine initiale VO_{2peak} von $< 16 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ mit einem höheren Mortalitätsrisiko (HR 9.1 (2.75 – 47)) und vermehrten Hospitalisierungstagen bis Tag +100 verbunden. Bezugnehmend darauf ist die Identifikation vortransplantärer Beeinträchtigungen bedeutend für die klinische Praxis. Zu den vorbereitenden physischen Untersuchungen vor pädiatrischer Transplantation zählen aktuell neben der Erhebung des Karnofsky Indexes auch reguläre Lungenfunktionsuntersuchungen in Ruhe [Sorrer et al. 2014, Pinana et al. 2011]. Testverfahren zur Evaluation der kardiorespiratorischen Leistungs- und Funktionsfähigkeit sind bislang kein integraler Bestandteil der Behandlung. Vorgegangene Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass neben medizinischen Testverfahren außerdem motorische Einganguntersuchungen vor Aufnahme zur Transplantation erhoben werden sollten. Insbesondere der Identifikation kardiopulmonaler Beeinträchtigungen könnte eine ausschlaggebende Rolle in Bezug auf prognostische Faktoren zukommen [Jones et al. 2012, Kelsey et al. 2014]. Yimlamai et al. [2012] fassten zusammen, dass eine $6MWD > 305 \text{ m}$ vor einer Lungentransplantation von Kindern und Jugendlichen mit einer kürzeren Hospitalisierung, weniger intensivmedizinischen Maßnahmen und Tagen mit Beatmungstherapie korrelierte. Tendenzuell präsentierten auch in der vorliegenden Untersuchung die Patienten mit besserer physischer Leistungsfähigkeit bei Transplantationsbeginn kürzere Liegezeiten. Weitere Folgen der initialen Leistungseinschränkungen könnten sein: (1) verstärkte Überbehütung durch die Eltern, (2) Erhöhung der körperlichen Abhängigkeit bei alltäglichen Aufgaben wie Waschen oder Anziehen, (3) Reduktion des kindlichen Spieltriebs sowie (4) eine limitierte Motivation sich zu bewegen. Mit entsprechenden Voruntersuchungen könnten Risikogruppen mit schlechten physischen Voraussetzungen erkannt und frühzeitig mithilfe geeigneter bewegungstherapeutischer Maßnahmen versorgt werden. Auf Basis der Studienresultate ist die Implementierung einer Bewegungstherapie bereits vor Beginn der

Transplantation indiziert (vgl. auch Kapitel 6.6) [Gillis und Donovan 2001]. Eine geeignete sportmedizinische Leistungsdiagnostik wäre darüber hinaus eine wichtige Voraussetzung für eine optimale Planung und Umsetzung sport- und bewegungsfördernder Programme.

6.4 Anwendbarkeit des 6-Minuten Gehtests in der pädiatrischen Stammzelltransplantation

Zur Erhebung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit werden auch in der sportmedizinischen Diagnostik in der Pädiatrie und Onkologie in erster Linie der Einsatz klassischer Leistungs- und Funktionsdiagnostiken im Sinne des Goldstandards empfohlen [Banzer et al. 2012, Bongers et al. 2013, Jones et al. 2008, 2012, Scharhag-Rosenberger et al. 2015, Steins Bisschop 2012]. Beschriebene Testverfahren sind bislang jedoch lediglich ein integraler Bestandteil zur Risikostratifizierung vor operativer Resektion bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [Datta und Lahiri 2003, Gabalo et al. 2004]. Zur Überprüfung eines Therapieeffektes sowie zur Identifikation kardiopulmonaler Kontraindikationen absolvierten die Patienten im Rahmen der BISON Studie eine spiroergometrische Laufbanduntersuchung in der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikums. Bekannte Barrieren wie Non-Compliance, motivations- und belastungsbedingte Testabbrüche sowie zeitliche bzw. organisatorische Schwierigkeiten führten in dieser Untersuchung zu einer hohen Rate an missing values [Senn-Malashonak 2015]. Vor allem bei einer Patientenpopulation mit entsprechend niedrigen Inzidenzraten werden objektivierbare Testverfahren benötigt, welche für eine größtmögliche Patientenzahl umsetzbar sind und von diesen toleriert werden. Der 6-Minuten Gehtest (6MWT) zählt zu den am häufigsten eingesetzten Gehtests und ist aus Sicht von Anwendern sowie Patienten für seine hohe Praktikabilität und Umsetzbarkeit im therapeutischen Setting bekannt [Enright 2003, Solway et al. 2001]. Er gilt nicht nur als ressourcenschonende Methode zur Quantifizierung der Ausdauerleistungsfähigkeit, sondern auch der globalen körperlichen Funktionsfähigkeit.

In der vorliegenden Forschungsarbeit kam der 6MWT bei stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen ohne Auftreten symptomlimitierter Gegenanzeigen oder Abbrüche zum Einsatz. Der Gehtest erwies sich demzufolge für Patienten mit unterschiedlichem Alter, Krankheitsstadium, abweichender Grunderkrankung und Therapiehistorie als sichere Belastungsuntersuchung. Gegenwärtige Untersuchungen mit erwachsenen Transplantationspatienten boten keinen Hinweis auf abweichende Praxiserfahrungen [Morishita et al. 2013b,

Wiskemann et al. 2011]. Eine erfolgreiche Anwendung erfolgte außerdem bei Kindern mit Down Syndrom [Casey et al. 2012], Asthma [Andrade et al. 2014, Basaran et al. 2006], zystischer Fibrose [Cunha et al. 2006, Gulmans et al. 1996], Kardiomyopathie [Moalla et al. 2005], pulmonaler Hypertension [Lammers et al. 2008], juveniler rheumatoider Arthritis [Paap et al. 2005, Takken et al. 2003] und vor Herz-Lungen-Transplantation [Ferrari et al. 2013]. Die Angaben zum subjektiven und objektiven Anstrengungsempfinden spiegelten eine stark heterogene Beanspruchung bei den Teilnehmern wider. Übereinstimmend mit der Anwendung bei onkologisch erkrankten Erwachsenen bestätigte die Studie, dass der Test nicht für alle Patienten als submaximales Verfahren eingesetzt werden kann [Schmidt 2014]. Vor dem Hintergrund, dass z.T. maximale Belastungen gemessen wurden, sind insbesondere kardiale Risikofaktoren vorher auszuschließen. Des Weiteren sind eine fachtherapeutische Überwachung und Durchführung in klinischer Umgebung indiziert.

Insbesondere die selbstgewählte Gehgeschwindigkeit motivierte Heranwachsende mit Beeinträchtigungen an dem Testverfahren teilzunehmen. Sitzmöglichkeiten für belastungsbedingte Pausen (n = 10) waren in unserem Kollektiv trotzdem unerlässlich. Transplantationsassoziierte Komplikationen führten bei vier Kindern (6 %, systemische GvHD n = 2, Toxizität n = 2) dazu, dass ein freies Gehen bei Entlassung und damit der Retest nicht möglich war. Überdies wurden starke Einschränkungen bei der Durchführung mit neuropathischen Syndromen deutlich. Limitierend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass es durch die gezielte Studienrekrutierung bereits vorzeitig zu einem Ausschluss von Patienten mit Indikation für krankengymnastische Maßnahmen unter Behandlung (n = 9) kam. Rückblickend kann von diesen jedoch nur ein Patient mit ZNS-Tumor identifiziert werden, der aufgrund radikaler neuromotorischer Schädigungen keinen Gehetest hätte absolvieren können. Vor diesem Hintergrund muss der Einsatz des 6MWTs evtl. entitätenspezifisch beurteilt werden. Kesting und Kollegen [2015] kritisierten die Umsetzbarkeit des Feldtests bereits für onkologische Patienten mit orthopädischen Komplikationen. In ihrer Untersuchung mit 21 Knochentumorpatienten konnten lediglich zwei Kinder den Gehetest erfolgreich absolvieren. Ähnliche Schwierigkeiten könnten, wie oben erwähnt, in der Testung von Hirntumorpatienten erwartet werden. In einem Kollektiv mit rezidivierendem Glioblastom (n = 567) mussten 21 % wegen physischer Limitationen von dem Gehetest ausgeschlossen werden [Jones et al. 2009a]. Für die anderen Entitäten lassen sich aus bestehenden Arbeiten in der Pädiatrischen Onkologie keine generalisierten Schwierigkeiten ableiten (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Auszug von Studien mit Anwendung des 6MWTs in der Pädiatrischen Onkologie

	Autoren	Jahr	n	Alter	Entitäten	Therapiestatus
1	Esbenshade	2014	12	5 – 10	ALL	Erhaltungstherapie, erste Remission
2	Bekkering	2012	44	8 – 25	Knochen-tumor	nach OP (61% erhaltend, 39% Amputation)
3	Hooke	2013	30	6 – 17	gemischt	während 1. und 3. Chemozyklen
4	Beulertz	2016a	13	6 – 14	gemischt	Survivor (nach Behandlungsende)
5	Hartman	2013	34	9 – 18	ALL	Survivor (5.2 Jahre nach Chemotherapie)
6	Hoffman	2013	18	9 – 17	gemischt	Survivor (9.3 ± 3 nach Diagnosestellung)
7	Kesting	2015	21	10 – 19	Knochen-tumor	Survivor (9.4 ± 7.4 nach Behandlungsende)
8	Cheng	2013	16	6 – 19	gemischt	während HSZT
9	KANBUROĞLU	2015	16	13 – 26	gemischt	Survivor mit Anthrazyklinbehandlung (nach Behandlungsende)

* Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit

Durch den geringen Ressourcen- und Zeitaufwand ließ sich der 6MWT in der Regel sowohl vor als auch nach Transplantation in den klinischen Alltag integrieren. Grundlage dafür war vor allem eine interdisziplinäre sowie stationsübergreifende Zusammenarbeit. In Einzelfällen kritisierte das pflegerische Personal die Testdurchführung am Tag der stationären Aufnahme zur Transplantation. Eine vorangeschaltete Testung im Rahmen der ambulanten Transplantationsvorbereitung war jedoch speziell für auswärtige Kinder und Jugendliche häufig schwer integrierbar [Cunha et al. 2006, Gulmans et al. 1996, Haas et al. 2000]. Eine positive Einigung konnte in allen Fällen durch frühzeitige Absprachen getroffen werden.

Die Untersuchung setzte den 6MWT, wie in Abschnitt 4.5.1 beschrieben, soweit möglich nach den Rahmenrichtlinien der ATS [2001] durch. Hierzu eignete sich ein 30 Meter langer

Klinikflur, der aufgrund der Lokalität wenig besucht war. Dies war nicht nur für die Testdurchführung, sondern auch im Hinblick auf die Sicherheit der immunsupprimierten Kinder und Jugendlichen von großer Bedeutung. Der Test konnte dadurch auch nach Transplantation ohne Tragen eines Mundschutzes durchgeführt werden. Diesbezüglich registrierten die Testprüfer eine erhöhte Bereitschaft und Belastbarkeit durch die unbehinderte Atmung [Cheng 2013]. Die Test-Compliance präsentierte sich in der pädiatrischen Gruppe insgesamt gut. Probleme durch Verweigerungen entstanden in drei Fällen (5 Jahre $n = 2$, 16 Jahre $n = 1$). Übereinstimmend berichtete Geiger et al. [2007] in seiner Untersuchung zum 6MWT von der niedrigsten Abschlussquote in der Gruppe der 3 bis 5-Jährigen (39 %). Vor allem in der jüngsten Altersgruppe spiegelte sich während der Testdurchführung eine kurze Aufmerksamkeitsspanne wider. Die Kinder zeigten sich leicht durch externe Besucher oder die weite Aussicht ablenkbar. Diesbezüglich war es zum Teil notwendig die Patienten an die Testregularien zu erinnern bzw. eine ablenkende Konversation zu führen.

Obwohl sich die aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit mithilfe spiroergometrischer Testverfahren differenzierter untersuchen lässt, sind die anwendungsorientierten Vorteile für den 6MWT Gehstest in der pädiatrischen Stammzelltransplantation überzeugend. Vor allem die hohe Akzeptanz der Patienten sowie das Fernbleiben risikoreicher Gegenanzeigen indizieren eine gute Durchführbarkeit. Überdies ist der Test durch den geringen zeitlichen und personellen Aufwand gut in eine Therapieeinheit integrierbar. Auf Basis dessen fasst die Autorin den Schluss, dass es sich um ein gut geeignetes Testmodul für den Einsatz bei stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen handelt. Die Anwendung vor der Transplantation sowie weitere Interventionsstudien implizieren außerdem die Übertragbarkeit auf andere onkologische Behandlungsphasen in der Pädiatrie.

6.5 Sporttherapeutische Interventionen in der pädiatrischen Stammzelltransplantation

Die im Pediatric Oncology Exercise Manual (POEM) enthaltenen Richtlinien für ein körperliches Training mit stammzelltransplantierten Kindern wurden auf Basis von drei wissenschaftlichen Interventionsstudien in dem spezifischen Setting gestellt [Chamorro-Viña et al. 2010, Rosenhagen et al. 2011, San Juan et al. 2008a]. Gemeinsam mit Cheng [2013] untersuchte die vorliegende Forschungsarbeit darüber hinaus erstmalig eine Trainingstherapie in allen Phasen der stationären Stammzelltransplantationsbehandlung. Dies ist bis dato die größte Untersu-

chung (IG n>16), die zudem eine Trainingstherapie in verschiedenen Altersstufen (5 bis 17 Jahre) integrierte.

6.5.1 Beurteilung der Machbarkeit des sporttherapeutischen Bewegungsprogrammes

Nach erfolgreicher Durchführung einer Pilotstudie entwickelte die Autorin gemeinsam mit ihrer Arbeitsgruppe das in Kapitel 4.4.1 beschriebene Interventionsprogramm für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche [Rosenhagen et al. 2011]. Das ganzheitliche Konzept zielte primär auf die Förderung der allgemeinen körperlichen Leistungs- und Funktionsfähigkeit ab. Entitäten- sowie therapieinduzierte Limitationen betreffen in der Onkologie multidimensionale Organsysteme, die sich aufgrund negativer Wechselwirkungen potenzieren (Kapitel 2.1.2). Untersuchungsbefunde beobachteten bei pädiatrisch-onkologischen Patientengruppen gravierende (transplantationsassoziierte) Defizite in allen Bereichen der konditionellen Fähigkeiten [Green et al. 2013, Beulertz et al. 2013b, Söntgerath et al. 2014, Bianco et al. 2014]. Daraus ergab sich die Indikation für eine kombinierte Trainingstherapie mit defizit- und nebenwirkungsorientierter Ausrichtung [Baumann et al. 2015, Wiskemann und Scharhag-Rosenberger et al. 2015]. Die kombinierten Trainingsinhalte wurden individuell, bedarfsorientiert, flexibel und kreativ um- und eingesetzt. Eine strukturierte Anwendung war aufgrund der Heterogenität in Bezug auf die (1) Altersgruppe, (2) Entwicklungsstände, (3) individuellen Präferenzen, (4) unterschiedliche initiale Leistungsfähigkeit, (5) intra- und interindividuellen Schwankungen der Physis und Psyche und (5) wechselnden medizinischen Gegebenheiten ungeeignet [Winter und Rosenbaum 2014]. Dies war weiterhin zweckmäßig um den Patienten Spaß an der Bewegung zu vermitteln, was die Grundvoraussetzung für eine konstante Compliance und Nachhaltigkeit in der Pädiatrie darstellt [Chamorro-Vina et al. 2013]. Bewegungstherapeutische Interventionen in der Stammzelltransplantation müssen aufgrund der speziellen klinischen Gegebenheiten von denen anderer onkologischer Therapiephasen abweichen [Leuschner 2006]. Die größten Restriktionen entstanden durch die räumlichen Voraussetzungen der isolierten Hygieneeinheiten (platzsparende Trainingsgeräte, reduzierter Bewegungsradius). Weiterhin mussten die Übungsauswahl und die eingesetzten Trainingsgeräte an die speziellen hygienischen Voraussetzungen (z.B. einzeltherapeutische Versorgung, implantierter zentralvenöser Katheter, dauerhafte Infusionsleine, kein Bodenkontakt) angepasst werden. Eine für das Patientenkollektiv geeignete Trainingsgestaltung wurde von der Autorin in Kapitel 7.1 zusammengefasst.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse in Abschnitt 5.2.3 die Machbarkeit einer individualisierten und kombinierten Sporttherapie während pädiatrischer Stammzelltransplantation [Rosenhagen et al. 2011, Cheng 2013, Rosipal et al. 2013]. Die Auswertung der neun Subkategorien (→ Bedarf, Akzeptanz, Durchführbarkeit, Adhärenz, Medizinische Barrieren, Non-Compliance, Verträglichkeit, Sicherheit, Toleranz) legten dar, dass ein großes Interesse sowie eine angemessene Motivation an sporttherapeutischen Therapieangeboten bestehen. Durch ein individualisiertes, altersgerechtes und bedarfsorientiertes Konzept konnte eine kontinuierliche Bewegungsförderung (~3 TE pro Woche a 40 bis 60 Minuten) während der stationären Behandlungszeit implementiert werden. Obwohl medizinische Kontraindikationen als größter hemmender Faktor identifiziert wurden, war die Sporttherapie dank fachgerechter Supervision und interdisziplinärer Zusammenarbeit für Teilnehmer mit unterschiedlichen physischen Voraussetzungen (z.B. GvHD- oder initial leistungslimitierte Patienten) sicher und verträglich.

Richtungsweisend spiegelte der Rekrutierungsprozess bereits sowohl aus Perspektive der jungen Patienten als auch Erziehungsberechtigten ein großes Interesse an dem supportiven Bewegungsprogramm für die akute Phase der Behandlung wider. Die Rekrutierungsraten vorangegangener Interventionsstudien schwankten im Stammzelltransplantationssetting deutlich (24 bis 100 %) [Cheng 2013, Chamorro-Viña et al. 2010, Dimeo et al. 1997, Jarden et al. 2009, Hacker et al. 2011b, Takekijo et al. 2015, Tonosaki et al. 2012, Wiskemann 2009]. Die von uns ermittelte Quote von 91 % zählte diesbezüglich zu den erfolgreichsten Untersuchungen. Da in der Pädiatrie die schriftliche Studieneinwilligung der Erziehungsberechtigten notwendig wurde, bot der erhobene Bedarf nicht unbedingt Rückschlüsse auf die patientenbezogene Perspektive. Dennoch unterstützte die Akzeptanz der Kinder und Jugendlichen (98 %) dieses Ergebnis. Übereinstimmend mit der Untersuchung von Wiskemann [2009] kam es im Untersuchungszeitraum in der Interventionsgruppe lediglich zu einem selbstgewählten Studienabbrecher. Im Jahr 2009 wurde am selben Behandlungszentrum in Frankfurt bereits eine Bedarfsanalyse anhand semistrukturierter Interviews durchgeführt [Arndt 2009]. Die Befragung ehemaliger Transplantationspatienten mit sowie ohne sporttherapeutische Vorerfahrung bestätigten die positiven Resultate.

In Anbetracht der Behandlungstoxizität sowie der jungen Patientengruppe wurde eine supervidierte Trainingstherapie einer selbstgesteuerten Intervention vorgezogen. Die ermittelte Adhärenz von 94 % war z.T. vergleichbar [Chamorro-Viña et al. 2010, Jarden et al. 2009], bzw. wie erwartet höher als in ambulanten oder unbeaufsichtigten Programmen in der

Stammzelltransplantation [San Juan et al. 2008a, Wiskemann 2009, Wiskemann und Huber 2008]. Adhärenzraten von über 75 % wurden bisher im klinischen Kontext als positiv bewertet [Coats et al. 2013]. Durch die stationäre Isolationsbehandlung ließ sich das Interventionskonzept organisatorisch leichter als in anderen onkologischen Therapiephasen umsetzen. Die Kinder und Jugendlichen sind besser überwacht und müssen vom Therapeuten nicht erst im Spielzimmer, der Stationsküche oder bei Untersuchungsterminen aufgesucht werden. Daneben gibt es weniger konkurrierende Angebote (kein Mehrbettzimmer, weniger Besucher) sowie ein höheres Interesse an ablenkenden Aktivitäten teilzunehmen (Monotonie im Patientenzimmer). Für die klinische Praxis sind entsprechende Angaben zur Teilnahme, Compliance sowie von Ausfallraten notwendig, um ein einheitliches Bild über die Umsetzbarkeit und Wirksamkeit von Interventionsprogrammen zu liefern. Wie auch Hacker und Mjukian [2014] aus der Erwachsenen HSZT berichteten, entstanden Ausschlüsse aus der IG (26 %, Tabelle 6) primär durch ein Versterben der Patienten ($n = 3$) sowie relevanten Änderungen des Gesundheitsstaus ($n = 3$). In den genannten Fällen wurde die sporttherapeutische Begleitung ohne Studienbezug so lange wie möglich weitergeführt. Für schwer erkrankte Kinder und Jugendliche waren anhaltende stationsübergreifende Besuche (z.B. auf der Intensivstation) durch den Bewegungstherapeuten von unschätzbarem Wert. Die Familien beschrieben die konstante Betreuung vor allem in palliativen Fallsituationen als unverzichtbare physische, motivationelle und psychosoziale Unterstützung [Banzer et al. 2014, Kumar und Jim 2010, Oldervoll et al. 2006]. Für Patienten mit kurativen Aussichten könnte die Vermittlung bewegungsbezogener Aktivitäten unter schlechten psychophysischen Voraussetzungen weiterhin eine zentrale Bedeutung für das Bewegungsverhalten nach der Genesung haben [Kampshoff et al. 2014]. Komplikationsbedingte Ausschlüsse entsprachen gleichzeitig bewegungstherapeutischer Indikationsfelder. Vor allem Patienten mit GvHD zeigten physische und psychosoziale Auffälligkeiten, welche den Rehabilitationsprozess langfristig beeinträchtigen [Mitchell et al. 2010]. Die ausgewertete Studienpopulation beinhaltete 16 Kinder und Jugendliche, die unter unterschiedlichen Ausprägungen der immunologischen Reaktion litten. Eine gezielte Wirksamkeitsüberprüfung für akut sowie chronisch erkrankte GvHD Patienten wurde bislang noch nicht durchgeführt. Übereinstimmend mit der Übersichtsarbeit von Fiuza- Lucas et al. [2015] zeigte die Praxiserfahrung, dass bewegungstherapeutische Interventionen auch für diese Patientengruppe durchführbar waren. Barrieren für das körperliche Training waren bei schweren Formen vor allem Schmerzkrisen, Fatigue, toxische Hautsensibilitäten, depressive Stimmungen und ausgeprägte Diarrhoen. Das adaptierte Programm diente in der akuten Erkrankungs-

phase vor allem der Mobilitätssteigerung, Kontrakturprophylaxe sowie der Prävention steroid-induzierter Myopathien und Muskelatrophien. Im Studienzeitraum kristallisierte sich heraus, dass die Sporttherapie in schweren Fällen ebenso wie die medikamentöse Behandlung z.T. zwingend durchgesetzt werden musste. Nur dann war die Vermeidung einer ausgeprägten körperlichen Verschlechterung durch Immobilitätserscheinungen möglich. Für Betroffene hatte die frühe bewegungsbezogene Förderung zudem eine verstärkende Wirkung auf die Rehabilitationsmaßnahmen nach der Therapie.

Die Studienresultate zeigten, dass ein körperliches Training in allen Phasen der Behandlung (Konditionierung, Aplasie, Engraftment) sicher und machbar war. Alle 25 Patienten, die den Trainingsprozess starteten, trainierten im Sinne des Brückenmodells von Baumann [2005] kontinuierlich (> 2 TE pro Woche) während der gesamten stationären Behandlungszeit. In Anlehnung an aktuelle Aktivitätsrichtlinien für Erwachsene nach onkologischer Behandlung wurde zur Einschätzung der Bewegungstoleranz der Anteil der Patienten gemessen, die mithilfe des Bewegungsprogrammes eine wöchentliche Zielbelastungszeit von 150 Minuten pro Woche erreichten [Demark-Wahnefried et al. 2015, Schmitz et al. 2010]. Insgesamt lag der mittlere wöchentliche Trainingsumfang knapp über dem Schwellenwert (155.5 ± 44.1 (83.3 bis 234.2) Minuten). Dabei erreichten knapp 60 % der Patienten im gesamten stationären Verlauf die Zielzone. Die große Streuung spiegelte nicht nur die heterogene Motivation, sondern insbesondere die differierende Anzahl der aufgetretenen Kontraindikationen wider. Veranlasst durch die Immunsuppression unterscheiden sich die einzelnen Behandlungsabschnitte bezüglich der Intensität von Nebenwirkungen z.T. relevant. Verschiedene Autoren beschrieben die höchsten physischen und psychischen Einschnitte in der Behandlung um Tag +7 und +14 nach Transplantation [Anderson et al. 2007, Phipps et al. 2002a, b, Syrjala und Chapko 1995]. Übereinstimmend wurde in der australischen Interventionsstudie von Cheng [2013] die geringste Trainingsteilnahme in der ersten und vierten Woche nach Transplantation erhoben. Mit reduzierten Aktivitätslevels muss durch das gehäufte Vorkommen von bewegungslimitierenden Nebenwirkungen und Komplikationen vor allem in der Aplasiephase gerechnet werden. Dessen ungeachtet ergaben die vorliegenden Resultate ein abweichendes Bild. Mit Ausnahme der Konditionierung und der fünften Woche (Tag +28 bis +34) wurde in unserer Studienpopulation eine konstante Trainingsaktivität aufgezeichnet. Die fünfte Woche ist wegen der niedrigen Fallzahl (vorangehende Entlassungen, dadurch $n = 8$) kaum repräsentativ. Das reduzierte Bewegungsverhalten in der Konditionierungsphase ist zum einen auf behandlungsbedingte Ausfälle (Monitoring während Zytostatika-Gabe), zum anderen auf das

studienbezogene Assessment zurückzuführen, welches in den ersten ein bis zwei Tagen der Therapie anstelle der Trainingseinheiten durchgeführt werden musste. Davon abgeleitet wäre ohne Studienkontext vor allem in der Konditionierung ein höherer Trainingsumfang bzw. das Erreichen der 150-Minuten-Schwelle möglich gewesen. In den anderen Untersuchungen aus der pädiatrischen HSZT gab lediglich die Untersuchung aus Australien einen Gesamtbelastungsumfang (115 ± 75.7 Minuten) an [Cheng 2013]. Die in unserer Studie erhobenen Umfänge könnten sowohl von der hohen Betreuungsquantität (zwei Sportwissenschaftlerinnen, tägliches Training, bei Ausfällen mehrmaliges Angebot am Tag) als auch -qualität (altersgerechte apparative Ausstattung, langjährige Expertise, extrinsische Motivation) abgeleitet werden. Da im Bereich der Kinderonkologie weiterhin reduzierte bewegungstherapeutische Kapazitäten vorliegen, entspricht dies nicht der aktuellen Versorgungssituation. Vor dem Hintergrund der Vielzahl bewegungshemmender Faktoren (u.a. intraindividuelle Schwankungen des Allgemeinzustandes, Notwendigkeit zur zeitlichen Abstimmung mit medizinischem, psychosozialen und schulischem Personal) sind in diesem Setting mehrpersonelle Kapazitäten Grundlage für eine optimale bewegungstherapeutische Versorgung [Götte et al. 2014c]. Die positive Abschlussrate und Compliance führte die Autorin weiterhin auf die Individualisierung des Bewegungskonzeptes zurück [Beulertz et al. 2013a]. Das flexible Bewegungskonzept berücksichtigte demzufolge auch morbid Patienten mit hoher Nebenwirkungs- und Komplikationslast. Relevant war dies vor allem da medizinische Kontraindikationen als Hauptbarriere der Trainingstherapie (~50 %) identifiziert wurden. Den höchsten Anteil nahmen objektivierbare behandlungsassoziierte Ausfälle wie z.B. ein Nicht-Invasives Monitoring während Medikamentengabe ein. In diesem Zusammenhang wurde deutlich, dass die Trainingskontinuität weiterhin von einer hohen Fachkompetenz und langen Praxiserfahrung abhängig war. Eine flexible und kreative Übungsgestaltung ermöglichten z.B. eine Trainingstherapie trotz Pulsoximetrie oder Infusomat. Darüber hinaus konnte die Therapieeinheit durch frühzeitige Absprache mit dem multiprofessionellen Behandlungsteam vorangeschaltet an kontraindizierte Maßnahmen durchgeführt werden. Fatigue zählte zu den führenden subjektiven Gründen für einen Trainingsausfall (20 %). In den meisten Fällen fanden die Therapeuten die Patienten auch in einem objektiv erschöpften Zustand vor. Die negativen Auswirkungen der tumorbedingten Müdigkeit auf das Aktivitätsverhalten sind ein bekanntes Phänomen in der Kinderonkologie [Götte et al. 2014a, San Juan et al. 2011]. Dabei lassen sich sowohl physische (Ruhe- und Schlafbedürfnis, körperliche Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit) als auch psychische Dimensionen (depressivähnliche Zustände, Motivations- und Antriebslo-

sigkeit) erfassen. Vor dem Hintergrund positiver Wirkmechanismen körperlicher Aktivität auf die Fatigue-Symptomatik muss einer frühzeitigen Bewegungsförderung Beachtung geschenkt werden [Beulertz et al. 2013c, Cramp und Byron 2012, Zimmer und Ruffer 2012, Wiskemann 2009]. Des Weiteren erscheint es in diesem Zusammenhang sinnvoll insbesondere Jugendliche über das krebsinduzierte Syndrom und die Rolle der Bewegung aufzuklären.

Laut internationaler Expertenempfehlungen sollen sich gesunde Kinder und Jugendliche (5 bis 17 Jahre) pro Tag mindestens eine Stunde bei moderater Intensität bewegen [WHO 2010]. Davon sollte der Großteil über die alltäglichen Basisaktivitäten, wie z.B. den Schulweg gehen oder Bewegungsspiele mit Gleichaltrigen, abgedeckt werden. Entsprechende Alltagsbelastungen fallen im Therapiekontext fast gänzlich weg. Selbst ADLs, wie z.B. das Waschen, werden aus Gründen einer Überbehütung häufig von Erziehungsberechtigten übernommen. Darüber hinaus führt die Monotonie bzw. der Mangel des Bewegungsraumes selbst bei bewegungsfreudigen Kindern und Jugendlichen zu körperlicher Inaktivität [Götte et al. 2014a]. Aus diesem Blickwinkel sollten die Familien und das Pflegepersonal zusätzlich im Hinblick auf eine gezielte Bewegungsförderung im Stationsalltag bzw. für die Zeit im Anschluss an die Behandlung aufgeklärt und geschult werden [Chamorro-Viña et al. 2013]. Ein aktiver Lebensstil muss immer als Ergänzung zur supportiven Sporttherapie angestrebt werden. Experten sind sich einig, dass bis zum Erreichen der Bewegungsempfehlungen gilt: Mehr Bewegung ist generell besser als weniger [Hayes et al. 2009]. Mit gezielter Aufklärung zum Thema körperliche Aktivität kann weiterhin die Compliance der Angehörigen und des medizinischen Personals gegenüber der Bewegungsintervention verbessert werden. Die Integration des betreuenden Umfeldes hemmt zum einen die Gefahr der Überbehütung, zum anderen stärkt es die Umsetzbarkeit der Bewegungstherapie [Beulertz et al. 2012].

Um die Gesundheit der Teilnehmer nicht zu gefährden, wurden bestehende Angaben zu Kontraindikationen eines körperlichen Trainings für Krebspatienten im Rahmen der Studie auf die jüngere Patientengruppe übertragen. Nach aktuellen Angaben ist ein anstrengendes körperliches Training unter 10.000 μ l Thrombozyten sowie einem Hämoglobinwert von 8 g/dl kontraindiziert [Baumann et al. 2012]. Morishita et al. [2013c] als auch Elter et al. [2009] präsentierten in ihren Untersuchungen, dass Patienten mit kritischer Zytopenie (Thrombozyten < 8000 μ l sowie HB < 7.7 g/dl) ohne Blutungsneigung, Schwindel oder das Auftreten von Tachykardien an einer begleitenden Physiotherapie teilnahmen. Daran anlehnend präsentierten sich auch Teilnehmer der vorliegenden Interventionsstudie bei Unterschreiten der postulierten

Grenzwerte als symptomfrei. Darüber hinaus traten Fälle auf, in denen trotz konstanter Transfusionen keine Steigerung der hämatologischen Parameter erreicht wurde. In beiden Fällen verlief ein moderat dosiertes Bewegungstraining ebenfalls ohne Gegenanzeigen. Davon abgeleitet sollte in Absprache mit den Ärzten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung und Beurteilung der Sporttauglichkeit erfolgen. Um insbesondere bei Kleinkindern Überbelastungen zu vermeiden, ist eine kontinuierliche Herzfrequenzkontrolle bei Werten unterhalb des Grenzbereichs indiziert. Eine Risikoreduktion könnte bei Thrombopenie zusätzlich durch den Einsatz weicher Kleingeräte, der Vermeidung hoher Belastungsintensitäten sowie von Aufgaben ohne Sturzrisiko erfolgen [Chamorro-Viña et al. 2014].

Angesichts des hohen nephro- und kardiotoxischen Potentials der Konditionierungsphase wurde eine Bewegungstherapie in älteren Untersuchungen gehäuft erst nach Transplantatgabe initialisiert. Im Vergleich zu unserer Implementierungsstudie erwies es sich jedoch als Compliance-fördernd das Training vor dem Einsetzen erster Nebenwirkungen oder Komplikationen zu beginnen [Weiß 2009]. Während des vorgestellten Bewegungskonzeptes traten auch unter Gabe chemotherapeutischer Substanzen sowie an Bestrahlungstagen keine speziellen negativen Gegenanzeigen nach einem moderaten Training auf [Chamorro-Viña et al. 2010, Rosipal et al. 2014, Cheng et al. 2011]. Dieser Ansatz entspricht aktuellen Erkenntnissen der onkologischen Bewegungstherapie, welche einen frühestmöglichen Einsatz zur Vermeidung von Bewegungsmangelerkrankungen fordert [Deutsche Krebshilfe 2014, Schmitz et al. 2010, Baumann et al. 2012]. Vor dem Hintergrund bereits bestehender Beeinträchtigungen (vgl. Abschnitt 5.2.2) kommt der Senkung muskuloskeletaler und kardiovaskulärer Immobilisationsfolgen eine hohe Relevanz zu [Dittmer und Teasell 1997, Koukourikos et al. 2014, Struempfle und Drury 2007, Teasell und Dittmer 1993]. Bei frühzeitigem Trainingsbeginn kann überdies mit symptomlindernden Auswirkungen und höheren physischen Effekten der Trainingstherapie gerechnet werden [Jarden et al. 2009].

Im Hinblick auf ein Risikoassessment bewegungstherapeutischer Maßnahmen spielt die Angabe von Gegenanzeigen eine besondere Rolle für die praxisrelevante Umsetzung. Die Mehrheit der Studien spricht von einer generalisierten Machbarkeit ohne empirischen Bezug zur Sicherheit [Pinto et al. 2007]. Vor dem Hintergrund möglicher Komorbiditäten, des hohen toxischen Potentials der Behandlung sowie einer geringen Trainingspraxis besteht für Patienten während der Stammzelltransplantation ein erhöhtes Risiko negativer bewegungsinduzierter Events [Jones et al. 2009b, 2015, Jäger 2012]. Die in Abschnitt 5.2.3 beschriebenen Trai-

ningsabbrüche bezogen sich auf kurz- bis mittelfristige Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Schwindel), welche aus Sicht des medizinischen Personals nicht mit der Trainingstherapie in Verbindung gebracht werden konnten. In den meisten Fällen wurden vor Beginn der Trainingseinheit bereits symptomlindernde Maßnahmen eingeleitet, welche jedoch nicht langfristig wirksam waren. Da keine langfristigen und lebensbedrohlichen Folgen entstanden, wurden die Verträglichkeitsrate von 97 % sowie die Abwesenheit unerwünschter Gegenanzeigen von der Autorin als Kriterium für die sichere Umsetzbarkeit eingestuft. Aufgrund individualisierter medizinischer Behandlungsstrategien muss das interdisziplinäre Behandlungsteam weiterhin eine personalisierte Entscheidung über die Sporttauglichkeit treffen [Jäger 2012]. Ein vorangeschaltetes kardiorespiratorisches Screening zur Evaluation einer Belastungsintoleranz erscheint in allen Fällen sinnvoll.

6.5.2 Einschätzungen zur Belastungsgestaltung und -steuerung der supportiven Sporttherapie

Um evidenzbasierte Empfehlungen für ein zielgruppenspezifisches Bewegungstraining zu entwickeln, müssen qualitativ hochwertige Interventionsstudien empirische Befunde zu Belastungskenngrößen veröffentlichen. Die vorliegende Untersuchung lieferte diesbezüglich praxisrelevante Aussagen zur Trainingsgestaltung und -steuerung für eine Bewegungstherapie für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche. Die Studie zeigte, dass eine supportive Sporttherapie von moderater bis intensiver Intensität sicher und machbar ist. Betroffene Patienten trainierten über den gesamten stationären Verlauf der Transplantation 2 bis 4 x wöchentlich (Ausdauer, Kraft und Beweglichkeit) zwischen 40 und 60 Minuten. Mit einer mittleren Trainingszeit von 155 Minuten pro Woche entsprach das Patientenkollektiv aktuellen Richtlinien zur körperlichen Aktivität für gesunde und onkologisch erkrankte Erwachsene [Graf et al. 2013, Schmitz et al. 2010, WHO 2010]. Das konstante Training sowie die hohe Compliance erforderten ein tägliches, flexibles und kreatives Angebot unter fachtherapeutischer Anleitung und Betreuung.

Der intraindividuell schwankende Gesundheitszustand reduziert nicht nur die allgemeine körperliche Aktivität der Patienten, sondern zählt zu den größten Barrieren der supportiven Therapie [Wiskemann 2009]. Im Vergleich zu unserem Pilotprojekt zeigte sich, dass ein tägliches Bewegungsangebot notwendig ist, um eine angemessene Trainingsfrequenz zu erreichen. In der Untersuchung trainierten insgesamt 80 % der Teilnehmer im Akutkrankenhaus durch-

schnittlich 3 bis 4 TE pro Woche. Eine von Experten geforderte tägliche Aktivierung ließ sich im Rahmen der intensiven Behandlungsform lediglich anstreben [Knols 2012]. In Einzelfällen wurde wochenweise zwar eine optimale Teilnahme an der Bewegungstherapie registriert, doch aufgrund der hohen Anzahl hemmender Faktoren (Nebenwirkungen, konkurrierende Aktivitäten, Motivation) ließ sich dies nicht beständig ermöglichen. Das Kraft- und Beweglichkeitstraining (2 bis 3 TE pro Woche) entsprach dank eines alternativen Bettgymnastikprogrammes den Vorgaben von Wiskemann und Huber [2008] sowie Chamorro-Viña et al. [2014]. Angesichts der reduzierten Aktivitätslevels sollten vor allem aerobe Ausdauer-elemente im beschriebenen Setting zwischen 3 und 5 x wöchentlich integriert werden. Es zeigte sich jedoch, dass insbesondere durch ein behandlungsbedingtes Monitoring Aktivitäten außerhalb des Bettes eingeschränkt wurden. Bei guter Compliance des pflegerischen Personals waren in diesen Fällen z.T. Einheiten auf den Fahrradergometern möglich. Der Einsatz von (motorbetriebenen) Bettergometern leistete sowohl bei Dimeo et al. [1999] als auch bei Wiskemann [2009] einen bedeutenden Beitrag für die ausdauerorientierte Trainingskontinuität. Für den pädiatrischen Bereich erscheinen vergleichbare Geräte in diesem Zusammenhang wünschenswert. Als Schutz vor Überlastungen empfahlen Schneider et al. [2003] ein kombiniertes Ausdauer- und Krafttraining pro Tag abwechselnd zu integrieren. Da im intensiven medizinischen Kontext Ausfallquoten durch Kontraindikationen schwer einschätzbar waren, sollte eine höchst mögliche Trainingsfrequenz erzielt werden. Auf Basis der praktischen Vorerfahrungen erwies sich die davon abweichende Integration aller drei Säulen in die Trainingseinheiten als wichtiger Schritt zur Trainingskonstanz und war von den Patienten gut zu bewältigen. Erfolgt Krafttrainingseinheiten konsekutiv aufeinander, so wurden die Zielzonen variiert. Durch das kombinierte Programm erklärte sich auch die mittlere Trainingsdauer der Einheiten (50.3 ± 6.3 (95 %KI: 47.7 bis 53) Minuten), welche das konzipierte Minimum von 30 Minuten deutlich überschritt. Im Studienzeitraum wurde weiterhin deutlich, dass für bewegungstherapeutische Anwendungen im Rahmen der Transplantation erhöhte Behandlungszeiten eingerechnet werden müssen. Dies lässt sich z.B. anhand der hygienischen Hindernisse (Desinfektion und Transport der Materialien, Ankleiden im Sinne der Umkehrisolation) sowie der speziellen Zielgruppe (häufige Unterbrechungen durch medizinische Maßnahmen oder Nebenwirkungen, erhöhter Pausenbedarf aufgrund reduzierter Belastbarkeit, belohnende Aktivitäten am Ende) begründen. In vorangegangenen Interventionsstudien ergänzten die Autoren bei leistungsschwachen Patienten kürzere Trainingszeiten durch mehrmalige Einheiten pro Tag [Baumann 2005]. Diese Methode war im Rahmen der vorliegenden pädiatrischen

Studie nur bei Patienten mit schwerer systemischer GvHD notwendig. In diesen Fällen kristallisierte sich eine Kombination aus krankengymnastischen und sporttherapeutischen Angeboten als effektives Modul zur Verbesserung des funktionellen Status der Patienten.

Das Belastungsempfinden nach der Borg Skala war das ausschlaggebende Kriterium zur Definition der Belastungsintensität jeder Trainingseinheit. Das international anerkannte Instrument bewährte sich bereits für die Trainingssteuerung bei hämato-onkologischen Studienpopulationen [Coleman et al. 2003, Wiskemann 2009]. Eine valide Einschätzung der Beanspruchung setzt im Kindesalter ein kognitives Verständnis und Erinnerungsvermögen an körperliche Belastungen voraus [Eston 2009a]. Bei onkologisch erkrankten Kindern und Jugendlichen liegen sportliche Belastungen z.T. Monate bis Jahre zurück. Parfitt et al. [2007] registrierten, dass Kinder im Alter von sieben Jahren mithilfe von praktischen Übungseinheiten reliable Angaben zu Belastungsintensitäten wiedergeben können. Die vorliegende Untersuchung spiegelte ähnliche Erfahrungen wider. Mit zunehmenden Trainingseinheiten gewannen die Patienten an Kompetenz und Selbstvertrauen in der Angabe des subjektiven Anstrengungsempfindens. Es gelang einem Großteil der Betroffenen die Beanspruchung differenziert widerzugeben. Schwierigkeiten traten gehäuft bei Jungen im Vorschulalter auf. Diese genierten sich z.T. eine Beanspruchung anzugeben. Gros Lambert und Mahon [2006] bestätigten, dass die Altersstufe zwischen 4 und 7 eine kritische Phase sei. Zur Illustration zeigte sich in unserer Anwendung das hinzugefügte Farbschema als dienlich. Die von Borg [1998] entwickelte Skala erfuhr im Laufe der Jahre zahlreiche Modifikationen. Neben der Addition kindgerechter Abbildungen wurden z.T. Zahlenfolge und Ankerbegriffe abgewandelt [Robertson et al. 2000, Williams et al. 1994, Yelling et al. 2002]. Aus Therapeutesicht eignete sich die konservative Skalierung für die junge Patientengruppe. Im Hinblick auf die Altersheterogenität sowie toxische kognitive Beeinträchtigungen vermutet die Autorin jedoch, dass ein Einsatz einer 10-stufigen und bebilderten Skalierung in vergleichbaren Programmen besser geeignet sein könnte [Chamorro-Viña et al. 2014, Eston 2009b, Marinov et al. 2008].

Da bei onkologischen Zielgruppen u.a. aufgrund von Bewegungsängsten, Fatigue sowie medikamentösen Einflüssen die subjektive Einschätzung von physiologischen Belastungsreaktionen abweichen kann, erwies sich die RPE Skala als sicherere Methode [Baumann 2008]. Darüber hinaus stellte sich bei den jungen Patienten heraus, dass die Selbstbestimmtheit im Trainingsprozess Compliance-Raten erhöhte. In der Metaanalyse von Wiskemann und Huber [2008] empfahlen die Autoren während der akuten Behandlungsphase moderate Belastungs-

intensitäten nach Borg zwischen 12 bis 14. Diese wirkten sich stabilisierend auf die körperliche Leistungsfähigkeit unter Transplantation aus. Unter Anwendung der fünfzehnstelligen RPE-Skala trainierten die untersuchten Kinder und Jugendlichen der vorliegenden Studie vorwiegend bei moderater bis intensiver Beanspruchung. Für das sensitive Setting war es überraschend, dass die gehäuft als intensiv angegebene Belastungsintensität ($> 50\%$ der TE entsprachen RPE 14 bis 16) gut toleriert wurde. In einer Studie mit zehn Knochentumorpatienten wurde ein kombiniertes Training bei gleicher RPE bereits während stationärer Therapiephasen als durchführbar befunden [Müller et al. 2014]. Auch in der vorliegenden Studie fielen bei hohen Intensitätsstufen keine Überlastungsanzeichen in der Trainingstherapie auf. Im Hinblick auf die Trainingseffektivität spielt die ausgewählte Intensität eine ausschlaggebende Rolle. Übersichtsarbeiten indizieren, dass bei gesunden Kindern und Jugendlichen Intensitätsbereiche über 80% der maximalen Herzfrequenz VO_{2peak} wirksame Effekte erzielen können [Bar-Or und Rowland 2004, Baquet et al. 2003]. Auch in onkologischen Studienpopulationen resultierten leichte Intensitäten in limitierten Trainingseffekten [Cheng 2013, van Waart et al. 2015]. Die meisten Untersuchungen schrecken jedoch vor der Anwendung intensiver Programme aufgrund des Risikos von Gegenanzeigen sowie Non-Compliance zurück. Takken et al. [2009c] entwickelte ein zwölfwöchiges Programm für Kinder nach ALL-Behandlung, welches Intensitätsbereiche zwischen 66 und 90% der prädierten maximalen Herzfrequenz anstrebte. Das Programm wurde von den Teilnehmern als zu anspruchsvoll beschrieben. Bei Erwachsenen unter adjuvanter Chemotherapie konnte demgegenüber ein hochintensives Ausdauer- und Krafttraining mit einer Adhärenz von 70.8% und ohne Gegenanzeigen absolviert werden [Adamsen et al. 2009].

Die aktuellen Aktivitätsrichtlinien für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche sehen ein leicht bis moderates Ausdauertraining (RPE 1 bis 4, 50 bis 70% der HF_{max}) für die Zielgruppe vor [Chamorro-Viña und Pérez Martinez 2014]. Angesichts kardiotoxischer Einflüsse ist jedoch vor allem eine herzfrequenzbasierte Steuerung bei onkologischen Kollektiven problembehaftet [Ruggiero et al. 2008]. Im Mittel wurde unser Kollektiv an der oberen Grenze des empfohlenen Ranges ($70.7 \pm 6.5\%$ HF_{max}) belastet. Der Range lag in unserem Kollektiv sogar deutlich höher (58.1 bis 82% HF_{max}). Bereits 2009 führten spanische Kinder während der Akutphase der Transplantation erfolgreich ein Ergometertraining bei knapp 70% der prädierten Herzfrequenz mit längerer Belastungsdauer pro Session (20.9 ± 5.1 vs. 28 ± 3 Minuten) durch [Chamorro-Vina et al. 2009]. Auch bei stammzelltransplantierten Kindern scheinen sowohl höhere Intensitäten als auch Belastungszeiten möglich. Sinnvoll erscheint es in der

jungen Patientenpopulation verschiedene Ausdauerelemente zu kombinieren, um eine höhere Aufmerksamkeitsspanne und Motivation für längere Einheiten zu erreichen. Dessen ungeachtet bestätigte sich wie bereits in der vorangegangenen Pilotstudie, dass der Einsatz von Fahrradergometern für eine effektvolle Bewegungstherapie in der HSZT sinnvoll ist [Baumann 2005, Hinds et al. 2007, Rosenhagen et al. 2011, Wiskemann 2009]. Vorteile sind u.a. (1) eine dauerhafte Verfügbarkeit während der Behandlung, (2) die Möglichkeit zum selbstständigen Training, (3) Ausdauertraining auch bei reduziertem Allgemeinzustand umsetzbar, (4) sicherere Methode im Kontext transplantationsassoziiierter Nebenwirkungen und dem limitierten Bewegungsraum. Speziell während der Gabe nephro- oder kardiotoxischer Chemotherapeutika konnten mithilfe des Ergometers niedrig dosierte Belastungsintensitäten geregelt werden. Medizinische Kontraindikationen betrafen eine Patientin, die aufgrund einer Fistelung am Steißbein generell nicht auf dem Fahrradergometer trainieren konnte. Anders als erwartet tolerierten mit Ausnahme einer Patientin alle Kinder und Jugendlichen die vorgegebene Belastungsform. Bekannte Schwierigkeiten der Ergometrie konnten z.T. mit Hilfe von ablenkenden Spielen, Gesprächen oder Fernsehprogrammen überwunden werden. Vor allem bei Jungen entstand durch die Überwachung der Wattleistung ein hoher Aufforderungscharakter. Autoren wie Dimeo et al. [1997], DeFor et al. [2007] oder Mello et al. [2003] setzten in der Phase nach dem Engraftment ein laufbandabhängiges Ausdauertraining ein. In der pädiatrischen Studie zeigte sich, dass die Kinder und Jugendlichen die limitierten „abgestöpselten“ Zeiträume lieber für gemeinsame Spaziergänge mit der Familie oder für ein spielerisches Bewegungsprogramm auf dem Stationsflur nutzten. Der Zeitraum zwischen Ausschleusung und Entlassung orientierte sich deshalb meist am isolierten Trainingsprogramm. Vor allem Langlieger profitierten in dieser Behandlungsphase von einem stationsfernen Training, welches in Absprache mit dem pflegerischen Personal koordinierbar war.

Da der Einsatz der Fahrradergometer größenabhängig war, mussten für die jüngere Altersgruppe ($n = 8$) zwischen fünf bis 13 Jahren alternative spielerische Ausdauerelemente gewählt werden. Das Ausdauertraining war auch ohne kostenintensive Großgeräte im Isolationssetting durchführbar. Signifikante Unterschiede der Herzfrequenzen zwischen den beiden ausdauerorientierten Subgruppen ließen sich durch die intervallartigen Belastungen in der IG_A erklären. Abwechslungsreiche Belastungsintervalle, wie z.B. beim Luftballon-Tennis oder einem konsolengestützten Training mit der Nintendo Wii, waren auch auf geringem Raum machbar und gehäuft mit einem höheren Spaßfaktor behaftet. Aktive Videospiele verhalfen den Patienten z.T. auch ihre körperliche Aktivität außerhalb der Sporttherapie zu steigern [Biddiss und

Irwin 2010, Le Blanc et al. 2013]. Zum Teil entschieden sich Eltern sogar für eine Anschaffung zu Hause. Jugendliche zogen wie in der Untersuchung mit jungen Erwachsenen Transplantationspatienten den Videospiele klassischen Ausdauer-elemente vor [Rosipal et al. 2013]. Aufgrund des Abwechslungsreichtums wurde ein kindgemäßes umfangsbetontes Ausdauertraining erleichtert [Weineck 2004]. Im Hinblick auf die körperliche Aktivität nach Entlassung erwies sich außerdem die Einübung alltagsrelevanter kindgerechter Aktivitäten (z.B. Gehen, Rennen, Hüpfen, Treppensteigen, Auf- und Hinsetzen) als zweckgemäß. Insbesondere ein Gehtraining stellte als motorische Grundform eine geeignete Methode zur Förderung der Ausdauerleistungsfähigkeit nach der Ausschleusung dar [Leuschner 2006]. Erst nach Öffnen der Schleuse wurde der Bewegungsraum im Patientenzimmer erweitert bzw. ein Training auf dem Klinikflur war realisierbar. Bezüglich der Trainingssteuerung und Sicherheit waren diese Übungsinhalte jedoch mit einem höheren Anspruch an den Sporttherapeuten verbunden. Dennoch kam es zu keinerlei Überlastungserscheinungen oder Verletzungen. Das Element Step-Aerobic ließ sich aufgrund des hohen Anforderungsprofils im Ausdauertraining nur in Intervallen anwenden. Die Patienten wurden zu hoch belastet bzw. waren zu deconditioniert, um ein kontinuierliches Treppensteigen zu absolvieren. Da im heimischen Umfeld regelmäßig Treppen gestiegen werden müssen, eignete es sich ein Treppenstufentraining in das Krafttraining zu integrieren. Ein regelmäßiges Üben wirkte sich positiv auf Unsicherheiten und muskuläre Defizite aus.

Ein Krafttraining während strahlen- und chemotherapeutischer Behandlung wurde in Bezug auf krankheits- und therapieinduzierte Begleiterscheinungen (u.a. Atrophie von Fettgewebe und der Skelettmuskulatur, Demineralisierung des Knochens, endokrinologische Störungen, Lymphödeme, inaktivitätsbedingte Funktionseinschränkungen, Fatigue-Symptomatik) sowie einer allgemeinen Steigerung der körperlichen Fitness als sichere und effektive Methode evaluiert [Leskaroski und Baumann 2010, Stene et al. 2013]. Die Erfolge sind dabei abhängig von einer regelmäßigen und dauerhaften Durchführung [Wiskemann et al. 2012]. Die Mehrheit der Patienten (n = 23) führten 2- bis 4-mal pro Woche kräftigende Übungen im Sinne eines Hypertrophietrainings (3 bis 6 Übungen, 1 bis 2 Serien, 8 bis 12 Wiederholungen) durch. Wie empfohlen wurden mehrgelenkige komplexe Übungen vorgezogen [Banzer und Rosenhagen 2014]. Im Falle von thrombopenischen Symptomen wurden niedrig dosierte Mobilisationsübungen oder ein verlängertes Ausdauertraining durchgeführt. Weitere Risiken wie z.B. eine reduzierte Knochendichte, Metastasen oder orthopädische Fehlstellungen waren aufgrund der engmaschigen medizinischen Kontrollen vor Transplantation deutlich minimiert.

Demgemäß traten keine Schwierigkeiten in der Umsetzung auf. Vor allem dank der fachgerechten Supervision verhinderte eine technisch korrekte Ausführung mögliche Verletzungen. Das Krafttraining erreichte zielgemäß eine Stärkung großer Muskelgruppen mit der Akzentuierung der Bein- und Rumpfmuskulatur. Diese Zielbereiche waren im Hinblick auf eine Erhaltung und Verbesserung alltäglicher Aktivitäten bzw. der Mobilität während und nach der Behandlung bedeutungsvoll [Baumann 2005]. Es muss davon ausgegangen werden, dass sich eine gesteigerte Funktionalität mit einem geringeren Sturzrisiko, einer verbesserten sozialen Teilhabe mit Gleichaltrigen und damit mit einer gesteigerten Lebensqualität einhergeht. Wie im stationären Setting üblich wurde die Übungsintensität mithilfe von sterilisierbaren Kleingeräten (Theraband, Medizinball etc.), dem Zimmermobiliar (Bett, Stuhl, Fensterbank) oder mit dem eigenen Körpergewicht adaptiert [Marchese et al. 2004, Hacker et al. 2011a, b, Wiskemann et al. 2011]. Ein entsprechendes Konzept kristallisierte sich für die Pädiatrie als kreativ und abwechslungsreich heraus. Vorteilhaft war außerdem die kindgemäße Nähe zum Schulsport sowie die Übertragbarkeit auf Trainingsempfehlungen für zu Hause. Die Adaptivität an individuelle Wünsche, Bedürfnisse und Trainingsziele ließ sich mit den vorgegebenen Mitteln gut umsetzen. In onkologischen Interventionsstudien konnten die Fortschritte im Trainingsprozess durch Steigerung der Lasten im gerätegestützten Krafttraining oder mit dem von Wiskemann [2009] entwickelten Ampelsystem überwacht werden [San Juan et al. 2008]. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Progression der Übungen weniger systematisch durch den Wechsel der Kleingeräte oder der Körperposition erreicht. Kritisch zu sehen ist, dass dadurch die umgesetzten Intensitäten nicht quantifiziert werden konnten.

Ein weiteres wichtiges Element der Trainingstherapie war das Beweglichkeitstraining, welches sich optimal in Belastungspausen implementieren ließ. Bei Überwachung aktueller hämatologischer Laborwerte konnten statische Dehnmethode sicher durchgeführt werden. Es gelang vornehmlich die Umsetzung aktiver Stretchingaufgaben. So wurde einerseits eine zusätzliche Aktivierung der Kinder und Jugendlichen erreicht, andererseits konnte ihnen eine Bewegungskompetenz und altersgemäße Autonomie übertragen werden [Krauth 2007]. Erweiterte Bestandteile der onkologischen Bewegungstherapie wurden im Rahmen des Aufwärmens sowie in das Cool Down integriert. Hierzu zählten sensomotorische Module zur Prävention und Rehabilitation von peripheren Sensibilitätsstörungen, koordinative Aufgaben mit Kleingeräten, Elemente aus der Gangschule und Entspannungsübungen [Streckmann 2012, Thygeson et al. 2010, Leuschner und Baumann 2007].

6.6 Trainingseffekte in Abhängigkeit vom initialen Leistungsniveau

Zur Beurteilung des Einflusses der initialen Leistungsfähigkeit auf die Trainingseffekte einer stationären Sporttherapie in der pädiatrischen Stammzelltransplantation, wurde im Sinne der Hauptfragestellung eine Stratifizierung der beiden Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit des Baselinelevels ($\text{UNFIT} < 6\text{MWD}_{\text{REF}}^{\text{T1}} \leq 80\% \leq \text{FIT}$) durchgeführt. Die vier Subgruppen wurden nachfolgend in Bezug auf ihre Trainingsadaptationen ($\Delta 6\text{MWD} [\%]$) miteinander verglichen. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse vermuten, dass die Effekte einer individualisierten stationären Sporttherapie für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche von der initialen Leistungsfähigkeit zu Transplantationsbeginn abhängig sein könnten. Patienten mit vorausgehend limitierter (submaximaler) Ausdauerleistungsfähigkeit erzielten im Rahmen der stationären Trainingstherapie tendenziell höhere Leistungssteigerungen (+7.7 % vs. +0.7 %). Im Vergleich zu den Kontrollgruppen, die eine verkürzte Gehdistanz um -13.7 % bzw. -15.9 % erreichten, differierte die Gruppe IG_{UNFIT} dabei tendenziell bzw. signifikant. Zum Entlassungszeitpunkt überstieg die referenzwertbezogene Gehstrecke der Gruppe IG_{FIT} ($85.5 \pm 10.3\%$) weiterhin die Leistung der übrigen Subgruppen. Im Vergleich zu den als UNFIT -kategorisierten Teilnehmern wurden dabei signifikante Differenzen nachgewiesen.

Bis heute präsentiert lediglich eine geringfügige Anzahl von Untersuchungen mit limitierter Aussagekraft die Wirksamkeit stationärer Bewegungsprogramme im Kontext der pädiatrischen Stammzelltransplantation [Chamorro-Viña et al. 2010, Cheng 2013, Rosenhagen et al. 2011]. Dahingegen liegen für den Erwachsenenbereich bereits (systematische) Übersichtsarbeiten vor, welche einen multidimensionalen bzw. klinisch relevanten Nutzen körperlicher Aktivität während der Stammzelltransplantation präsentierten [Jarden 2012, Persoon et al. 2013, van Haren et al. 2013, Wiskemann 2008]. Meine Untersuchungsergebnisse bestätigen, dass auch Kinder und Jugendliche in Bezug auf die submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit von der Teilnahme an einem stationären Bewegungsprogramm unter Transplantationsbedingungen profitieren [vgl. Senn-Malashonak 2016]. Wie bei Erwachsenen konnte durch das multidimensionale Bewegungskonzept die transplantationsassoziierte körperliche Degeneration aufgehalten werden. Die in Kapitel 5.3 beschriebenen Ergebnisse zeigten, dass sich ausschließlich Teilnehmer beider KGs signifikant im Laufe der Transplantation verschlechterten. Eine Bettruhe von sieben bis 30 Tagen kann alters- und geschlechtsunabhängig zu einer verminderten maximalen Sauerstoffaufnahme (-5 bis -28 %) und insbesondere zu einer reduzierten Maximalkraft der Unteren Extremitäten (-6 bis -26 %) führen [Convertino 1997, Rowland

2000, Strümpfle 2007]. Obwohl häufig auch Kontrollgruppen physiotherapeutisch begleitet wurden, fiel die Verschlechterung der Ausdauerleistungsfähigkeit in unserer Studie gegenüber stammzelltransplantierten Erwachsenen (-15 % vs. ~ -20 bis -40 %) niedriger aus [Baumann 2005, Dimeo et al. 1997, Jarden et al. 2009, Troendlin 2014]. Ein Vergleich zu pädiatrischen Interventionsstudien ist aufgrund fehlender Kontrollgruppen nicht möglich. Die Autorin vermutet auch bei den Teilnehmern der KG eine Abschwächung der körperlichen Dekonditionierung. Durch die regelmäßigen Besuche der Sporttherapeuten wurden die Patienten, wenn möglich, täglich zum Aufstehen und Sitzen mobilisiert. Erfahrungsgemäß kommt es häufiger dazu, dass Betroffene über einen längeren Zeitraum der Behandlung das Bett nicht verlassen. Weiterhin erhielten die Eltern eine Aufklärung über die Rolle der extrinsischen Motivation und Mobilitätsförderung unter HSZT. Anders als in der Untersuchung von Wiskemann et al. [2011] kann eine eigenständige sportliche Aktivierung ausgeschlossen werden. In Gesprächen beschrieben Eltern und Angehörige massive Barrieren diesbezüglich. Eine externe Unterstützung sei unerlässlich.

Übereinstimmend mit dem aktuellen Forschungsstand wird der Sporttherapie im stationären Transplantationskontext eine stabilisierende Funktion in Bezug auf physische Outcomeparameter zugeordnet [Wiskemann und Huber 2008]. Anders als erwartet steigerten die Patienten der vorliegenden Interventionsgruppen im Kontext der intensiven stationären Behandlungsmethode z.T. sogar ihre Gehdistanz. Auf Basis der von Schmidt et al. [2014] skizzierten Resultate werden in onkologischen Studienkollektiven interventionsassoziierte Gehstreckenveränderungen um +29 m bzw. +5 % benötigt, um einen realen Effekt abzubilden. Die Gruppe IG_{UNFIT} erzielte demgemäß eine objektivierbare Verbesserung der submaximalen Ausdauerleistungsfähigkeit (+34 m, +7.7 %), während die IG_{FIT} wie postuliert ihre Gehdistanz mit +3.4 m stabil hielt. Stützend konnten in Bezug auf die Leistungsentwicklung mithilfe des nonparametrischen Gruppenvergleichs tendenzielle bzw. signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe IG_{UNFIT} und beiden Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Dessen ungeachtet ließ sich auch die einprozentige Verbesserung der leistungsfähigeren IG vergleichend zu den KGs als positiv bewerten. Dieses Resultat übertrifft die von Wiskemann et al. [2013] publizierten Trainingsadaptationen, die in allen physischen Parametern bei beiden IGs im Mittel ausschließlich Rückgänge zum Entlassungszeitpunkt erzielte. Grund für die geringere Effektivität in der stationären Phase könnte u.a. die nur partiell supervidierte Trainings-therapie gewesen sein. Weiterhin waren die Erwachsenen zum Zeitpunkt der Stratifizierung

(6 bis 8 Wochen vor Aufnahme) leistungsfähiger als unser Patientenkollektiv (IG_{FIT} n = 28 (73 %) vs. n = 14 (53 %)).

Zur individuenbezogenen Interpretation der therapeutischen Wirksamkeit wurden bei chronisch erkrankten Kindern und Jugendlichen (Adipositas, Down Syndrom, Spina Bifida, Zerebralparese) deutlich variierende Differenzen (+36 m bis +78 m) als klinisch relevante Veränderung angegeben [Casey et al. 2012, De Groot und Takken 2011, Morinder et al. 2009, Thompson et al. 2008]. Schmidt et al. [2014] fordert Veränderungen von > 59 m bzw. > 9.9 % in onkologischen Studienpopulationen. Da bisher keine zielgruppenspezifischen Angaben für die Stammzelltransplantation vorliegen, wurden die Trainingseffekte in Anlehnung an eine Studie mit leukämiekranken Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung einer fünf Prozent Schwelle interpretiert [Esbenshade et al. 2014]. Die in Tabelle 18 angezeigten Häufigkeiten stellten eine über fünfprozentige Verbesserung bei elf Interventionsteilnehmern (42 %) fest. Dies waren vorrangig Teilnehmer der als UNFIT kategorisierten Gruppe. In einer dänischen Studie mit 42 HSZT-Patienten (18 bis 60 Jahre) erzielte ein mit uns vergleichbares Bewegungstraining (+ Entspannungselementen und Psychoedukation) bei einem etwas höheren Anteil aktiver Patienten (47 %) eine Steigerung der prädiagnostizierten VO_{2peak} [Jarden et al. 2009]. In Bezug auf die Kraft der Knieextensoren sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit im Stair Climb Test wichen die Effekte jedoch ab (35 %, 12 %). Kritisch zu betrachten ist, dass in dieser Studie die Grenzen für eine Verbesserung oder Verschlechterung nicht aufgeführt wurden. Im Vergleich zu den oben genannten Arbeiten wurde die vorliegende Untersuchung unter hochdosiertem Behandlungsregime durchgeführt. Die genannten Grenzwerte erscheinen demgemäß deutlich zu hoch für den Transplantationskontext. Aus klinischer Perspektive muss eine erhaltende Gehdistanz bereits als Erfolg beurteilt werden. Es zeigte sich vor allem auch in der Praxis, dass die Kinder und Jugendlichen begeistert darüber waren, wenn bereits nur ein Meter mehr (n = 19) im Retest erreicht wurde. Den Patienten wurde deutlich, dass sie ihre körperliche Fitness durch die regelmäßige Aktivität stabilisieren bzw. verbessern konnten. Dies könnte sich vor allem im Hinblick auf eine zukünftige Bewegungsmotivation positiv auswirken. In ihrer Pilotstudie (n = 16, 6 bis 17 Jahre) berichtete Cheng [2013] von einer Abnahme der konditionellen Fähigkeiten (Ausdauer, Kraft, Beweglichkeit, Koordination) im Transplantationsverlauf trotz Teilnahme an einem stationären Bewegungsprogramm. Mitunter offenbarte der 6MWT nach HSZT die schlechtesten Ergebnisse (Median -23 %). Die Autorin führte dies u.a. darauf zurück, dass während der Isolation wenige Laufaktivitäten durchführbar waren. Das vorliegende Bewegungskonzept erreichte u.a. die Imple-

mentierung gezielter Laufspiele oder Aerobicübungen. Auch auf limitiertem Bewegungsraum waren gang- und mobilitätserhaltende Aufgaben gut umsetzbar. Demzufolge traten Schwierigkeiten mit dem Gangbild bei den Teilnehmern ausschließlich aufgrund von Komplikationen oder als Nebenwirkung des Bewegungsmangels in der Kontrollgruppe auf. Auch die Phase zwischen Ausschleusung und Entlassung nahm diesbezüglich eine bedeutende Rolle ein. Die Sporttherapeuten bestärkten die Familien die kurzen „Freigänge“ für Spaziergänge zu nutzen. Besonders bei dekonditionierten Kindern und Jugendlichen war es häufig notwendig durch Gespräche über mögliche Intervallbelastungen, Pausen und den Nutzen der Spaziergänge für die körperliche Regeneration aufzuklären. Bei effektiver Umsetzung des empfohlenen Gehtrainings ließ sich dies von allen Teilnehmern als Vorbereitung auf den 6MWT einsetzen. Bei Gesunden sowie chronisch Erkrankten wurde eine hohe Variabilität von Ausdauertrainingseffekten aufgedeckt. Selbst bei standardisierten Trainingsreizen sowie vergleichbarer Adhärenz wurden deutlich divergierende Trainingsadaptationen präsentiert (-5 % bis +56 %) [Bouchard und Rankinen 2001, Mann et al. 2014]. In der vorliegenden Studie erzielten Patienten im Rahmen des Bewegungstrainings im Retest Leistungen zwischen -66.1 % bis +25.7 %. Die massivere Heterogenität lässt sich insbesondere durch therapeutische Einflüsse erklären. Therapieassoziierte Komplikationen wie neuropathische Sensibilitätsstörungen oder toxische Schädigungen führten ebenfalls in der Interventionsgruppe zu starken Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit. Auch die starken Schwankungen des Allgemeinzustandes betrafen gelegentlich die Ausdauerleistung. Darüber hinaus wurde für die Auswertung keine vergleichbare Trainingsadhärenz vorausgesetzt. Die höchsten Leistungseinbußen entstanden bei zwei Jungen, die weniger als einmal pro Woche am Ausdauertraining teilnahmen. Auf Basis der Literaturrecherche müssen weitere Faktoren wie die unterschiedlichen Trainingszeiträume, Intensitäten, alters- bzw. entwicklungspezifische Einflüsse aufgeführt werden [Baquet et al. 2003].

Im Sinne der Hauptfragestellung lieferte die vorliegende Untersuchung erste Hinweise darauf, dass das konditionelle Ausgangsniveau einen Einfluss auf die Trainingswirksamkeit bei transplantierten Kindern und Jugendlichen haben könnte. Wegen des sensitiven bzw. noch unerforschten klinischen Settings wurde ein individualisiertes Trainingsprogramm ausgewählt, bei dem die Patienten über einen hohen Grad an Mitbestimmung verfügten. Dass sich dies positiv auf die Trainingsadhärenz auswirkte, bleibt zweifelsfrei. Demgegenüber könnte die voneinander abweichende physische Entwicklung der Interventionsgruppen darauf hinweisen, dass die z.T. selbst gewählten Belastungsnormativa vor allem für die Gruppe IG_{FIT}

unterschwellig waren. Die leistungsfähigere Gruppe trainierte zwar mit einem höheren wöchentlichen Belastungsumfang, jedoch bei nahezu gleicher Belastungsintensität (HF 60 bis 80 % der HF_{max} , RPE 11 bis 16). Ein entsprechender Ansatz wurde bereits in der entsprechenden Untersuchung bei Erwachsenen vermutet [Wiskemann et al. 2013]. Wegen des z.T. kritischen Gesundheitszustandes ist es fraglich, inwieweit eine Intensitätssteigerung während der Behandlung möglich ist. Darüber hinaus könnten höhere Beanspruchungen vor allem bei Kindern sowie sportlich unerfahrenen Patienten zu einer reduzierten Motivation führen. Ein möglicher Ansatzpunkt könnte die Alltags- und Grundaktivität während der Isolation sein, welche für fittere Patienten wahrscheinlich ungenügend war. Eine Erhöhung der alltäglichen Belastungsaktivitäten im Krankenhaus könnte ergänzend zur Bewegungstherapie notwendig sein [Baumann 2005]. Vor allem aus klinischer Perspektive muss hervorgehoben werden, dass auch deconditionierte Kinder und Jugendliche während der stationären Behandlung sportlich belastbar waren. Die vergleichbare Adhärenz zeigt, dass auch bei leistungseingeschränkten Patienten mit guter Motivation und Compliance gerechnet werden kann. Weiterhin profitierten sie am meisten von einer Supportivtherapie und sollten demgemäß eine Indikation für eine begleitende Trainingstherapie erhalten.

Die sekundären Referenzkriterien zur Beanspruchung während des Gehtests reflektierten ein fast einheitliches Bild in den unterschiedlichen Subgruppen. In allen Fällen wurde im Retest eine höhere subjektive und objektive Beanspruchung angegeben. Dies könnte einerseits in einer verbesserten Belastungseinschätzung bei wiederholter Durchführung begründet sein, andererseits wurde in der jungen Altersgruppe durch Vergleich mit der Vorleistung ein Wettbewerbscharakter ausgelöst [Löllgen und Ullmer 2004]. Die subjektive Anstrengung der Gruppen lag im Median zwischen „leicht“ bis „wenig“ anstrengend. Eine Ausnahme war die leistungslimitierte IG, welche den Gehtest bei Entlassung als „anstrengend“ empfand. Die relative Leistungssteigerung im Gehtest ließ sich möglicherweise auch mit einer erhöhten Beanspruchung in Verbindung bringen. Insgesamt konnte aufgrund des supervidierten Bewegungstrainings unter Einsatz der RPE-Skala mit einer höheren Belastungstoleranz gerechnet werden. Durch den bewussten Umgang mit dem eigenem Körper lernen die Kinder und Jugendlichen sich differenziert einzuschätzen und angemessen zu belasten [Baschta und Thienes 2010]. Die praktische Erfahrung unterschiedlicher Intensitäten im Trainingsprozess ist dabei die beste Methode zur Vermittlung einer Anwendungskompetenz [Eston und Parfitt 2008]. Möglicherweise führte vor allem die Motivation durch die spürbare Leistungssteigerung in der Gruppe IG_{UNFIT} zur höheren Anstrengung. Für die Kontrollgruppen wird eine erhöhte Be-

anspruchung beim Retest eher mit der limitierten körperlichen Belastbarkeit nach Transplantation in Verbindung gebracht.

Im Sinne der onkologischen Rehabilitationskette sollten bewegungstherapeutische Maßnahmen frühzeitig im Akutkrankenhaus begonnen werden [Baumann et al. 2012]. Anknüpfend daran indizieren unsere Studienergebnisse, dass eine supportive Sporttherapie bereits vor Transplantation in die ambulante oder stationäre Grundversorgung aufgenommen werden sollte. Der Entwicklungsverlauf der referenzwertbezogenen Gehstrecke spiegelt wider, dass aktive Patienten, deren Ausdauerleistungsfähigkeit initial im Normbereich lagen, die Transplantation mit einer signifikant höheren Leistungsfähigkeit verließen. Zusätzlich verlief die Dekonditionierung unter Transplantation in beiden Kontrollgruppen nahezu gleich. Demzufolge profitieren auch Patienten, die aufgrund mangelnder Motivation oder zu hoher Komplikationslast während der Behandlung weniger aktiv sein können, von einer höheren Eingangsleistung. Dies implizieren auch die tendenziell verkürzten Liegezeiten der Gruppen FIT. Die konditionellen Fähigkeiten bei Entlassung spielen nicht nur eine relevante Rolle für die soziale Teilhabe und Reintegration in Peer-Groups, sondern können gleichzeitig mit einer niedrigeren Anzahl ambulanter Kontrolltermine und stationären Wiederaufnahmeraten verbunden sein [Steinberg 2015]. Eine vorbereitende Sporttherapie wurde bislang ausschließlich bei Erwachsenen mit autologer oder allogener Transplantationsindikation bzw. in zwei Untersuchungen evaluiert [Coleman et al. 2003, 2008, Wiskemann et al. 2011]. Beide Studien bestätigten die Machbarkeit eines Heimtrainingsprogrammes als Vorbereitung. Die größere Untersuchung (IG n = 52) wies darüber hinaus auf eine physische und psychosoziale Effizienz hin. Übertragen auf die jüngere Gruppe empfiehlt die Autorin die Implementierung eines therapeutisch gestützten Bewegungskonzeptes, welches, wie im Rahmen der BISON Studie nach Transplantation erprobt, vorrangig in die ambulante Versorgung integriert werden sollte [Senn-Malashonak 2016]. Um eine möglichst hohe Leistungssteigerung zu erzielen, könnten darüber hinaus Empfehlungen für zu Hause ausgesprochen werden. Hier werden bei Kindern und Jugendlichen jedoch niedrigere Adhärenzraten erwartet [Huang und Ness 2011]. Problematisch erscheinen in diesem Zusammenhang ebenso die ungleichen Zeiträume, welche zwischen Indikationsstellung und stationärer Aufnahme zur Transplantation liegen. In Abhängigkeit des individuellen Therapieprotokolls, der Dauer der Spendersuche und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten beschrieben Wiskemann et al. [2011] eine interindividuelle Streuung von 5 bis 112 Tagen. Diesbezüglich wäre es denkbar Patienten ab Indikationsstellung zur Transplantation außerdem priorisierend auf allgemeinen onkologischen Stationen mit Bewe-

gungstherapie zu versorgen. Die steigende Evidenz für die Wirksamkeit eines körperlichen Trainings in der Pädiatrischen Onkologie sowie die steigende Anzahl von Sporttherapeuten in Deutschland spricht für diesen Ansatz [Baumann et al. 2013, Kesting et al. 2013]. Darüber hinaus könnten vorausgehende Bewegungserfahrungen einen positiven Einfluss auf die körperliche Aktivität während der intensiven Behandlung haben [Kampshoff et al. 2014].

6.7 Methodenkritik und Studienlimitationen

Neben all den genannten Potenzialen der präsentierten Interventionsstudie sollten für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse nachfolgende methodische Aspekte und Limitationen berücksichtigt werden.

Die Generalisierbarkeit der Resultate wurde durch die vorausgehend konzipierten Ausschlusskriterien eingeschränkt. In klinischen Interventionsstudien ist die Definition strikter Ein- und Ausschlusskriterien jedoch unumgänglich, um das Risiko negativer Gegenanzeigen zu vermeiden [Jarden et al. 2009, Mello et al. 2003]. Medizinisch begründet wurden Patienten mit krankengymnastischen Indikationen nicht in eine Studie mit inaktiver Kontrollgruppe eingeschlossen. Durch die notwendige Vorselektion konnte eine für die sporttherapeutische Arbeit bedeutende Patientengruppe ($n = 9$) nicht einbegriffen werden. Ein generelles Problem bei Interventionsstudien in der Pädiatrischen Onkologie ist die limitierte Stichprobengröße. Gemessen an der Inzidenz der pädiatrischen Stammzelltransplantation ist die Stichprobe zwar als groß einzuschätzen, doch limitierte die niedrige Patientenzahl sowie die hohe Variabilität medizinischer, psychosozialer, physischer und anamnestischer Faktoren die Möglichkeiten aussagekräftige Interventionseffekte nachzuweisen. Betreffend das Studiendesign lässt sich eine Schwäche in der fehlenden Verblindung der Patienten sowie der Sporttherapeuten festhalten. Da die Transplantationseinheit eine sehr kleine und familiäre Station ist, blieb den Eltern auch die Gruppenzugehörigkeit anderer Teilnehmer auf Station nicht verborgen. Dies führte z.T. zu einer erhöhten Motivation der Angehörigen ihre Kinder der Kontrollgruppe selbstständig zu fördern. Soweit erfassbar, gelang dies ausschließlich sporadisch. Trotzdem ist zu vermuten, dass ein positiver Einfluss auf die körperliche Aktivität der KG durch die täglichen Besuche der Sporttherapeuten gelang. Weiterhin führte die randomisierte Zuteilung zu statistisch signifikanten Unterschieden im BMI der Teilnehmer. Der erhöhte Anteil untergewichtiger Kinder und Jugendlicher in den Kontrollgruppen könnte einen Einfluss auf den Ver-

lauf der körperlichen Leistungsfähigkeit während der Transplantation gehabt haben. Ebenso wurden onkologische Behandlungswege vor der Transplantation nicht näher berücksichtigt.

Der Patientengruppe angemessen erfolgte die Anwendung eines individualisierten Interventionskonzeptes [Baumann und Schüle 2008]. Die deskriptive Aufarbeitung der Trainingsprotokolle machte deutlich, dass vorrangig in Bezug auf das Ausdauertraining eine gezielte Dokumentation und Steuerung durchführbar war. Der notwendige Wechsel von Übungen, Materialien und Körperpositionen behinderte eine objektive Quantifizierung der Belastungsintensität für das Krafttraining. Diesbezüglich ist zu kritisieren, dass die Untersuchung die Erfassung der RPE-Skala in Bezug auf die einzelnen Trainingsabschnitte verfehlte.

Die Testverfahren wurden von zwei Beobachtern abgenommen. Dies erfolgte unsystematisch im aktuellen Tagesablauf. Eine Verblindung war während des Retests nicht mehr möglich. Die Interventionseffekte bezogen sich ausschließlich auf die submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit, gemessen anhand der Gehdistanz der Teilnehmer. Klassische Outcomeparameter wie die VO_{2peak} konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht analysiert werden. Der 6MWT ist ein sportmotorischer Feldtest, der anhand von publizierten Richtlinien standardisiert durchgeführt werden sollte. Eine genaue Einhaltung der Vorgaben ist Grundvoraussetzung für ein reproduzierbares Ergebnis [De Groot und Takken 2011]. Auf Basis dessen orientierte sich die vorliegende Studie an den von der ATS [2002] veröffentlichten Durchführungsstandards. Diese wurden auch für andere vergleichbar limitiert leistungsfähige pädiatrische Patientengruppen empfohlen [DGPK 2006]. Wie in Abschnitt 6.4 angedeutet, entstanden im Rahmen unserer Untersuchung Abweichungen von den Regularien. Aufgrund zeitlicher Engpässe im medizinischen Behandlungskontext konnten zum einen der Ausschluss inter- und intraindividuelle Tageszeitschwankungen, zum anderen die Einhaltung der zehnmütigen Ruhephase vor Testbeginn nicht berücksichtigt werden. Gleiches galt für Übungsdurchgänge, die z.T. zur Vermeidung eines Bias durch Lerneffekte berücksichtigt werden [Casey et al. 2012, Guyatt et al. 1984, Hernandez et al. 2011, Nixon et al. 1996, Troosters et al. 2002]. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand wurden in Bezug auf den Gewöhnungseffekt insgesamt geringere Unterschiede zwischen den Testdurchgängen ermittelt. In einer Untersuchung von Schmidt et al. [2013] erreichten die Patienten ($n = 30$, gemischte Krebsentitäten) im Retest nach 2 bis 7 Tagen eine 3.1 % (95 % KI: +1.1; +5.2) bzw. 16.6 ± 29.9 (95 % KI: +5.5; +27.8) Meter längere Gehstrecke bei höherem RPE (+1; 95 % KI: +0.3; +1.8). In einer altersadäquaten Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Zystischer Fibrose wurde

ein ähnlich geringer Gewöhnungseffekt (1 %) beobachtet [Gulmans et al. 1996]. Da unser Probandenklientel den Retest erst nach mehreren Wochen durchführte, konnte ein entsprechender Gewöhnungseffekt evtl. vermieden werden [ATS 2002]. Wenn nicht erhielten alle Gruppen, vor dem Hintergrund des kontrollierten Designs, die gleichen Testvoraussetzungen. Im Hinblick auf die Test-Retest Reliabilität (ICC 0.96 bis 0.98) wird sowohl bei Gesunden als auch chronisch kranken Populationen von einer exzellenten Reproduzierbarkeit ausgegangen [De Groot und Takken 2011]. Im Hinblick auf die kriterienbezogene Validität veröffentlichten Untersuchungen uneinige Ergebnisse. Verglichen mit dem Goldstandard (6MWD - VO_{2peak}) ergaben Korrelationsanalysen einen schwachen bis hohen Zusammenhang (Juvenile Arthritis $r = .53$, Hämophilie $r = .31$, Spina Bifida $r = .46$, terminale Niereninsuffizienz $r = -.25$, Herz- und Lungentransplantation $r = .70$) bei chronischen Erkrankungen [Moalla et al. 2005, Paap et al. 2005, Takken et al. 2009a]. Dahingegen wird der 6MWT in der Onkologie als reliables und valides Verfahren eingeschätzt [Schmidt et al. 2013, Scharhag-Rosenberger et al. 2015]. Anders als beim Goldstandard liefern Gehstests lediglich einen primären Messparameter (6MWD). Dieser ist durch zahlreiche intrinsische und extrinsische Faktoren beeinflussbar. In einer Studie mit 42 Kindern mit Sichelzellanämie wurden hämatologische Prädiktoren für die Gehstrecke identifiziert [Hostyn et al. 2013, Takken et al. 2009a, Waltz et al. 2013]. Insbesondere in einem hämatologisch-onkologischen Klientel könnten Limitationen der körperlichen Belastbarkeit in Zusammenhang mit anämischen Begleiterscheinungen stehen. Darüber hinaus traten im Behandlungskontext gehäuft tagesformabhängige intraindividuelle Unterschiede der körperlichen Leistungsfähigkeit auf. Zudem sind Belastungsuntersuchungen stark motivationsabhängig. Besonders bei Kindern behindert die kurze Aufmerksamkeitsspanne und Non-Compliance z.T. die Ausbelastung [Hebestreit 2004]. Fehlende submaximale Ausbelastungskriterien erschweren die Interpretation von Testresultaten. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte, wie empfohlen die Messung subjektiver und objektiver Beanspruchungsparameter (RPE-Messung und Herzfrequenzkontrolle) zur Einschätzung der Belastungsintensität. Aufgrund der intra- und interindividuellen Schwankungen der HF lässt sich diese jedoch nur reduziert interpretieren. Die heterogene Patientenpopulation befand sich z.T. im kontinuierlichen Behandlungsprozess. Therapiebedingte Auswirkungen können in diesen Fällen erwartet werden. Ebenso problembehaftet war, dass anstatt der maximalen HF während der Testdurchführung die Frequenz am Belastungsende gemessen wurde. Studien ermittelten sowohl bei gesunden als auch bei chronisch kranken Kindern einen Zusammenhang zwischen Alter, Körpergröße und -gewicht mit der Gehstrecke. In unserer

Studie wurden ausschließlich niedrige Korrelationskoeffizienten (Alter $r = .356$; Körpergröße $r = .299$) erhoben. Die heterogene Eingangsleistung indiziert, dass unser Kollektiv z.T. mit Gesunden verglichen werden kann, andere jedoch starke körperliche Beeinträchtigungen aufwiesen. Die Schwere der physischen Limitationen könnte beschriebene Zusammenhänge z.T. ersetzt haben [Nixon et al. 1996].

Um die 6MWD im Vergleich zu Gesunden einzustufen, wurden aktuelle Referenzwertformeln für gesunde Kinder und Jugendliche herangezogen [Ulrich et al. 2013]. Diese wurde an einer großen Stichprobe ($n = 496$; 252 ♀ 244 ♂) mit vergleichbarer Altersheterogenität (5 bis 17 Jahre) evaluiert. Es existieren mehrere Publikationen, die kindgerechte Referenzwerte für den 6MWT bei Gesunden evaluierten [Geiger et al. 2007, Li et al. 2005, Priesnitz et al. 2009, Saad et al. 2009]. Diese erwiesen sich für unsere Untersuchung jedoch aufgrund eines abweichenden Studiendesigns (unzureichende Altersspanne, Abweichungen der Messmethodik, Nicht-Europäer) als weniger geeignet. Hassan et al. [2010] erzielten übereinstimmende Ergebnisse nach Vergleich seiner Studienpopulation mit den Referenzwerten von Geiger sowie Li. Da dies für die von uns verwendeten Referenzwertformeln unklar ist, muss bei einer vergleichenden Darstellung darauf Rücksicht genommen werden. Geeigneter wäre die Rekrutierung einer gematchten gesunden Vergleichsgruppe gewesen. Dies war jedoch wegen des hohen studienbezogenen Aufwandes nicht umsetzbar.

Durch die im Sinne des Hauptstudienziels retrospektiv durchgeführte Dichotomisierung der beiden Studiengruppen entstanden initiale Leistungsgruppen ($UNFIT < 80 \% 6MWD_{REF}^{T1}$ vs. $FIT \geq 80 \% 6MWD_{REF}^{T1}$), die im Hinblick auf die Trainingswirksamkeit untersucht wurden. Der gewählte cut off war konform mit vergleichbaren Untersuchungsdesigns. In Studien mit stammzelltransplantierten Erwachsenen stuften die Untersucher eine referenzwertbezogene Gehdistanz von $\geq 80 \%$ als normal ein [Wiskemann et al. 2013, White et al. 2005]. Dieselbe Kategorisierung wurde ebenfalls in Untersuchungen mit pädiatrischen HSZT Patienten sowie in Bezug auf andere Outcomeparameter der körperlichen Leistungsfähigkeit angewandt [Larsen et al. 1992, Eames et al. 1997, Kovalszki et al. 2008]. Dahingehend kann von einer geeigneten Subgruppeneinteilung ausgegangen werden. Aufgrund des retrospektiven Auswertungsschrittes konnte eine ungleiche Gruppengröße ($IG_{UNFIT} n = 12$, $IG_{FIT} n = 14$, $IG_{UNFIT} n = 11$, $IG_{FIT} n = 16$) jedoch nicht vermieden werden. Übereinstimmend mit den oben genannten Beiträgen war die Anzahl der initial leistungslimitierten Patienten leicht überrepräsentiert.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Forschungsarbeit implizieren, dass die Integration bewegungsbezogener Konzepte in die Supportivtherapie der pädiatrischen Stammzelltransplantation einen notwendigen Schritt zur Therapieoptimierung darstellt. Unter fachtherapeutischer Leitung kann eine gezielte aber individualisierte Sporttherapie insbesondere für Kinder und Jugendliche mit vorbehandlungsbedingten Beeinträchtigungen ein effektvolles Modul zur Erhaltung oder Steigerung der Leistungsfähigkeit darstellen. Vor dem Hintergrund höherer Effektivitäten sowie einer gesteigerten Aktivitätsbereitschaft und Nachhaltigkeit sollte außerdem die Initialisierung eines vorbereitenden Bewegungstrainings vor Beginn der stationären Behandlungsphase in Erwägung gezogen werden. Weiterhin stellt die Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit vor Therapiebeginn eine Grundvoraussetzung für die Gewährleistung einer zielgerichteten und bedarfsorientierten Bewegungsförderung dar. Der 6MWT wird in diesem Zusammenhang nicht nur als geeignetes Diagnostikinstrument eingestuft, sondern kann auch zur Motivierung der Patienten sowie für eine Verlaufskontrolle der motorischen Entwicklung eingesetzt werden.

7.1 Empfehlungen zur Gestaltung einer stationären Sporttherapie für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche

Der Erfolg sporttherapeutischer Bewegungsprogramme ist vor allem von einer kontinuierlichen Betreuung der Kinder und Jugendlichen abhängig. Eine optimale klinische Versorgung beginnt bereits ab der Indikationsstellung für die Transplantation und endet nach erfolgreicher Reintegration in altersentsprechende Bildungsinstitutionen (Schule, Kindergarten) oder bei dem Wiedereinstieg in das Berufsleben (siehe Abbildung 16). Ein optimales Konzept beinhaltet weiterhin die (1) Vermittlung wohnortgebundener Bewegungsinstanzen (u.a. Fitnessstudios, Sportvereine), (2) Hilfestellung bei Wiedereingliederung in sportbezogene Aktivitäten wie den Schulsport, (3) Psychoedukation für Patienten und Angehörige, (4) Informationsvermittlung über den Nutzen bewegungstherapeutischer Rehabilitationsmaßnahmen (Krankengymnastik, stationäre Maßnahmen).

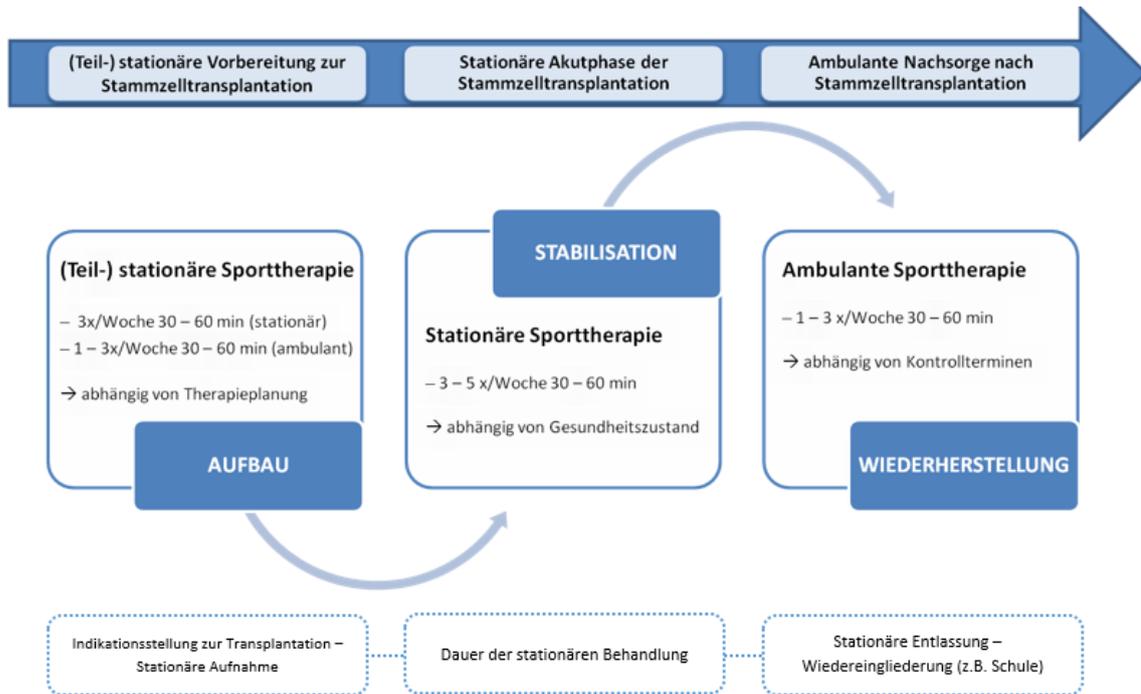


Abbildung 16: Entwurf einer optimalen sporttherapeutischen Versorgung für Kinder und Jugendliche mit Indikation zur Stammzelltransplantation

Die nachstehenden Empfehlungen zur Gestaltung einer stationären Sporttherapie während pädiatrischer Stammzelltransplantation konnten aus der neun Jahre langen Praxiserfahrung abgeleitet werden. Weiterhin flossen methodische, pädagogische und trainingswissenschaftliche Grundlagen vorangegangener Interventionsstudien sowie aktuelle Empfehlungen bzw. Leitlinien evidenzbasierter Bewegungskonzepte aus der Onkologie ein [Chamorro-Viña und Pérez Martinez 2014, Baumann 2005, Schmitz et al. 2010, Wiskemann und Huber 2008]. Die beschriebenen Trainingsmodalitäten erwiesen sich für dieses Patientenkontext nicht nur in Bezug auf deren Durchführbarkeit, sondern ebenfalls bezüglich der Wirksamkeit als geeignet [Senn-Malashonak 2016, Rosenhagen et al. 2011].

Ziele der Sporttherapie

- ❖ Hilfestellung beim Kennenlernen des Bewegungsraumes „Isolationszimmer“
- ❖ Steigerung der körperlichen Aktivität unter Therapiebedingungen
- ❖ Förderung der ADLs und der Lebensqualität
- ❖ Stabilisierung oder Steigerung der motorischen Fähigkeiten

- ❖ Unterstützung bei der psychosozialen Krankheitsbewältigung
- ❖ Vermittlung von Spaß an der Bewegung
- ❖ Selbstvertrauen und Sicherheit im Umgang mit dem eigenen Körper
- ❖ Wissensvermittlung zu aktiver Bewegungsförderung im Stationsalltag und zu Hause
- ❖ Hinführung zu einem aktiven Lebensstil und sportbezogenen Freizeitaktivitäten

Rahmenbedingungen

Die Durchführung der sporttherapeutischen Maßnahmen richtet sich an die speziellen Rahmenbedingungen in der pädiatrischen Stammzelltransplantation.

❖ Räumliche Bedingungen

Aufgrund der behandlungsbedingten Isolation findet die Sporttherapie vorwiegend im Patientenzimmer statt. Die Übungsauswahl und die Trainingsgeräte müssen in dieser Zeit an den limitierten Bewegungsraum adaptiert werden. Bei Patienten, die eine Konditionierung inklusive Radiotherapie erhalten, wird angeraten bis zur finalen Einschleusung in das Isolationszimmer auf dem Stationsflur oder in entsprechenden Sport- und Trainingsräumen zu trainieren. Gleiches gilt für die Zeit zwischen Ausschleusung und Entlassung. In dieser Zeit kann (wenn vorhanden) auch der Vorschleusenbereich für die Sporttherapie genutzt werden.

❖ Hygienische Bedingungen

Die notwendige Umkehrisolation setzt außerdem voraus, dass alle Trainingsmaterialien vor Gebrauch desinfiziert werden. Bei Großgeräten ist es sinnvoll diese im Patientenzimmer zu belassen. Die Übungsauswahl wird außerdem durch die hygienischen Restriktionen bestimmt. Wegen der anhaltenden Neutropenie sollte ein direkter oder indirekter Bodenkontakt während des Trainings vermieden werden.

❖ Organisatorische Bedingungen

Um einen kontinuierlichen Trainingsprozess zu gewährleisten, ist es zwingend erforderlich die Therapieeinheiten täglich neu mit dem Patienten (bzw. den Angehörigen) sowie dem pflegerischen Personal zu terminieren. Die Planung sollte unter Einbezug medizinischer, weiterer therapeutischer und schulischer Aktivitäten bzw. Angebote erfolgen.

❖ Strukturelle Bedingungen

Die Sporttherapie findet in der Regel in Einzelbetreuung statt. In Einzelfällen ist darüber hinaus möglich Angehörige sowie Besucher in die Therapieeinheit zu integrieren.

Allgemeine methodische Grundprinzipien

Bei der Durchführung der Sporttherapie mit stammzelltransplantierten Kindern und Jugendlichen müssen folgende Grundprinzipien einbezogen werden:

- ❖ Im Vordergrund der Sporttherapie steht die Bewegungsfreude und der Spaß
- ❖ Das sporttherapeutische Angebot muss so adaptiert werden, dass jeder Patient erfolgreich daran teilnehmen kann
- ❖ Die Sporttherapie muss täglich neu an den psychophysischen Allgemeinzustand sowie die medizinischen Umgebungsfaktoren angepasst werden
- ❖ Das subjektive Anstrengungsempfinden ist entscheidend für die Trainingsgestaltung
- ❖ Die Betreuung sollte kontinuierlich, d.h. auch stationsübergreifend, stattfinden
- ❖ Bei Auftreten von Kontraindikationen sollten alternative Beschäftigungsangebote (z.B. Entspannung, Spiel, Gespräche) gemacht werden
- ❖ Besonders bei einem Progress der Grunderkrankung, Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder dem Übergang zur Palliation sollte die Beziehung zwischen Patient und Sporttherapeut aufrechterhalten werden
- ❖ Sowohl die Angehörigen als auch das pflegerische Personal können verstärkend zur Motivierung herangezogen werden

Kontraindikationen

Vor Beginn jeder Trainingseinheit muss in Absprache mit dem medizinischen Behandlungsteam über die Sporttauglichkeit des Patienten entschieden werden. Die nachfolgend aufgeführten Kontraindikationen für ein intensives körperliches Training müssen dabei berücksichtigt werden.

Tabelle 19: Allgemeine Kontraindikationen für anstrengende körperliche Aktivitäten

Hämoglobinwert < 8 g/dl
Starke Schmerzen
Übelkeit und Erbrechen
Medikamentengabe mit notwendiger kardiopulmonaler Überwachung
Akute Blutungen oder starke Blutungsneigung
Akute intensivmedizinische Maßnahmen (z.B. Beatmung, Dialyse)
Bewusstseins Einschränkungen und Verwirrtheit
Fieber > 38° Grad Celsius
Persistierende Kreislaufbeschwerden und Schwindel
Starke Infekte
Knochenmetastasen oder Nekrosen im Bereich der Wirbelsäule
Thrombozytenzahl < 10.000 – 20.000 μ l (moderates Krafttraining \geq 20.000 μ l, Beweglichkeitstraining \geq 30.000 μ l)
Unter Belastung neu auftretende Schmerzen oder sich verstärkende Beschwerden

Kommt es zum Auftreten relativer Kontraindikationen ist in Absprache mit dem Patienten gegebenenfalls ein leichtes bis moderates Training möglich. Alternative Inhalte können dann auch passive Dehnmethode, Mobilisationsübungen, Entspannung oder entlastende Gespräche sein. Ein Trainingsabbruch sollte bei persistierenden Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Belastungsdyspnoe, Tachykardie sowie Schwindel erfolgen.

Trainingsgestaltung

Auf Basis erkrankungs- und therapieassoziiierter Nebenwirkungen und Komplikationen sollte ein multimodales ganzheitliches Training der konditionellen Fähigkeiten angestrebt werden. Aufgrund der heterogenen Zielgruppe müssen die nachfolgenden Trainingsinhalte und Trainingsmethoden individualisiert ausgewählt werden. Die Auswahl des Sportprogrammes richtet sich dabei an (1) das Alter, (2) den Entwicklungsstand, (3) die Grunderkrankung, (4) vorhandene Komorbiditäten, (5) die Therapiephase und -modalitäten, (6) das Therapieziel, (7) die motorischen Fähigkeiten zu Therapiebeginn, (8) die psychischen Befindlichkeiten, (9) die aktuelle Tagesform, (10) die Sporthistorie sowie (11) die kindlichen Präferenzen. Zielgruppenspezifisch ist ein ganzheitliches Konzept indiziert. Die Akzentuierung der einzelnen konditionellen Trainingsinhalte erfolgt intra- und individuell. Während bei Kleinkindern eher ein gemischtes (spielerisches) Bewegungsprogramm angemessen ist, kann bei Adoleszenten ein systematisches Training durchgeführt werden.

Um ein bedarfsorientiertes Therapieangebot zu gewährleisten müssen eine bewegungstherapeutische Eingangsdiagnostik (z.B. 6-Minuten Gehstest [Ausdauer], Handkraftmesser [Kraft], ROM-Messung mit Goniometer [Beweglichkeit]) bzw. regelmäßige Reevaluationen durchgeführt werden.

In der nachfolgenden Tabelle 20 sowie Abbildung 17 werden abgeleitete Empfehlungen für die praktische Sporttherapie während pädiatrischer Stammzelltransplantation vorgestellt. Es handelt sich dabei um grobe Richtwerte, die vom Sporttherapeuten täglich neu angepasst werden müssen.

Tabelle 20: Empfehlungen für eine Sporttherapie während pädiatrischer Stammzelltransplantation

Sporttherapeutisches Trainingskonzept	
Periode	Gesamte stationäre Behandlungszeit
Häufigkeit	5 Trainingseinheiten (TE) pro Woche (1 – 2 TE täglich)
Dauer	30 – 60 Minuten
Intensität	Moderate bis intensive Belastung (RPE 12 – 16) Subjektives Belastungsempfinden ausschlaggebend
Ausdauertraining	<p>3 – 5 TE pro Woche</p> <p>10 – 40 Minuten (Dauer- und Intervallmethode)</p> <p>60 – 80 % der altersspezifischen maximalen Herzfrequenz</p> <p>Trainingseinstieg: ~ 0.3 – 0.6 Watt pro kg (Ergometrie)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ausdauertrainingsgeräte (z.B. Fahrradergometer) mit den Patienten einschleusen, alternativ Bettergometer einsetzen ✓ Ablenkung von Monotonie durch Merk- oder Ratespiele, Vorlesen, Fernsehen schauen, Gespräche etc. ✓ Alternative Formen wie konsolengestütztes Training, Bewegungs- und Sportspiele für jüngere Zielgruppe ✓ Kontinuierliche Herzfrequenzüberwachung wichtig ✓ Lauf- und Bewegungsspiele integrieren ✓ Spielfläche durch kleinen Umbau des Patientenzimmers erweitern ✓ Achtung bei Spielen mit hohem Aufforderungscharakter, z.T. Eltern oder zweiten Therapeuten zur Hilfestellung einbeziehen ✓ Bewegungsraum nach Ausschleusung auf einen externen Trainingsraum oder den Stationsgang verlegen

Krafttraining	2 – 3 TE pro Woche 4 – 8 Übungen 1 – 3 Sätze (1 – 2 min Pausen) 8 – 15 Wiederholungen ✓ Priorisierend Bein- und Rumpfmuskulatur ✓ Treppenstufentraining integrieren ✓ Bei schlechtem Allgemeinzustand bettgymnastisches Programm als Alternative anbieten ✓ Trainingsintensität durch Übungs- oder Materialwechsel adaptieren
Beweglichkeitstraining	3 – 5 TE pro Woche 1 – 3 Serien 10 – 60 Sekunden Aktive und passive (statische) Dehnmethode ✓ In Bewegungspausen und Entspannung integrieren ✓ Keine intensiven Dehnungen ausführen ✓ Priorisierend Bein- und Rumpfmuskulatur
Koordinationstraining	✓ Teil jeder Trainingseinheit ✓ Auch sensomotorisches Training integrieren ✓ Alltagsnahe Aufgaben

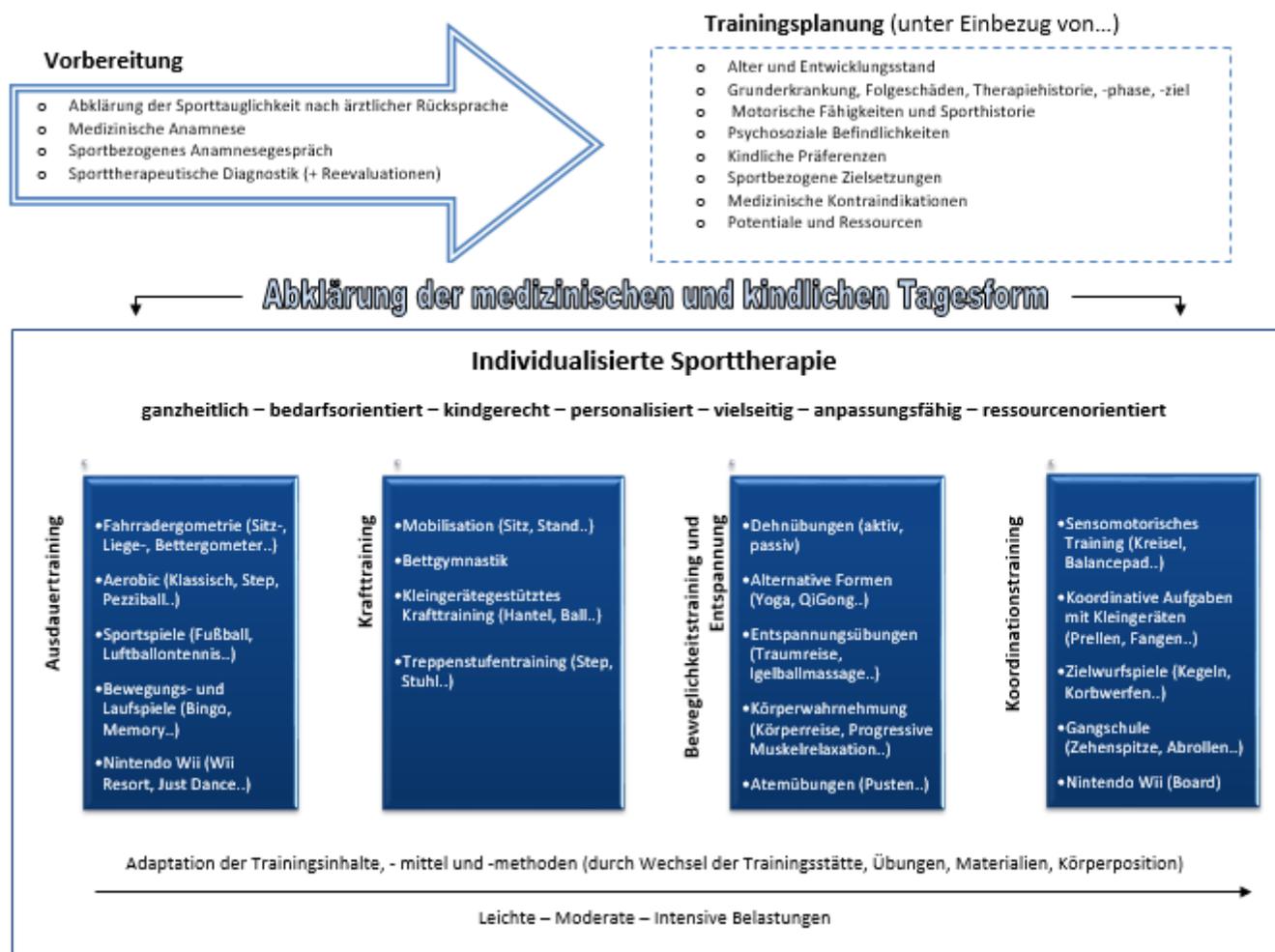


Abbildung 17: Strukturelle und inhaltliche Merkmale einer individualisierten Sporttherapie für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche [modifiziert nach Beulertz et al. 2013a, Götte et al. 2015]

7.2 Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse

Um eine möglichst hohe Generalisierbarkeit der Studienresultate sicherzustellen, wurde in der vorliegenden Studie mit dem pädiatrischen Stammzelltransplantationszentrum des Universitätsklinikums Frankfurt ein Studienort ausgewählt, der die Patienten nach international gültigen Standards therapiert. Mit knapp 50 Transplantationen pro Jahr zählt das Zentrum zu den bundesweit größten pädiatrischen Behandlungszentren. Aufgrund der hohen Expertise werden hier nicht nur regionale Zielgruppen, sondern Kinder und Jugendliche deutschland- bzw. sogar weltweit behandelt. Aus den anamnestischen Charakteristika ableitbar entspricht die vorliegende Stichprobe u.a. entitäten- sowie transplantationsbezogen dem gängigen Patientenkontext (Kapitel 5.1.2). Hervorzuheben ist überdies die Übereinstimmung in Bezug auf die referenzwertbezogene initiale Leistungsfähigkeit mit vorangegangenen Stichproben (Kapitel 6.4). Davon ausgehend ist anzunehmen, dass das Studienkollektiv repräsentativ für die pädiatrische Stammzelltransplantation ist. Unberücksichtigt blieb dabei jedoch die im Rekrutierungsprozess ausgeschlossene Altersgruppe zwischen 0 bis 4 Jahren. Wünschenswert wäre eine Überprüfung, inwieweit die Studienresultate sowohl auf Kleinkinder als auch andere onkologische Behandlungsphasen übertragbar sind. Insgesamt muss eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse in weiteren Studien evaluiert werden. Schwierigkeiten stellen dabei u.a. die Notwendigkeit zur Individualisierung des Bewegungsangebotes, divergierende Erkrankungs- und Therapieverläufe, niedrige Inzidenzen und eine richtliniengemäße Durchführung des 6-Minuten Gehtests bei Kindern im Kleinkind- oder Vorschulalter dar.

7.3 Zukünftige Forschungsperspektiven

Die sporttherapeutische Versorgungssituation in kideronkologischen Kliniken in Deutschland verbessert sich zwar stetig, trotzdem sind Sport- oder Bewegungstherapeuten bislang an wenigen Standorten fest integriert. Seitdem der Standort Münster im Jahr 2012 das Netzwerk ActiveOncoKids¹⁷ gegründet hat, findet deutschlandweit ein interdisziplinärer Wissens- und Erfahrungsaustausch statt [Kesting et al. 2013]. Das Ziel der Versorgungsoptimierung soll vor allem durch wissenschaftliche Kooperationsprojekte vorangebracht werden. Insbesondere für den Bereich der pädiatrischen Stammzelltransplantation müssen aufgrund niedriger Inzidenzen künftig Multicenter-Studien mit randomisiert-kontrolliertem Untersuchungsdesign folgen.

¹⁷ Weitere Informationen und Kontakt unter der Homepage www.activeoncokids.org

Angesichts der defizitären Forschungslage sind bislang zahlreiche Forschungsfragen offen. Aus sportmedizinischer Perspektive wäre eine phasenspezifische Einteilung der Stammzelltransplantationsbehandlung indiziert. Es bedarf demzufolge einer systematischen Untersuchung gezielter körperlicher Aktivität für (1) die Phase der Vorbereitung und -behandlung, (2) die akute Behandlungsphase der Stammzelltransplantation, (3) den Übergang in geeignete RehaMaßnahmen oder bis zum Wiedereinstieg in Schule, Beruf, Vereinsaktivitäten sowie (4) bei Überlebenden. Die eigenen Ergebnisse heben insbesondere den Stellenwert der ersten und zweiten Phase für die Prävention und Rehabilitation der jungen Patienten hervor. Mit dem Ziel der Nachhaltigkeit müssen jedoch auch behandlungsanknüpfende sowie wohnortgebundene Bewegungsprogramme einbezogen werden. Wünschenswert wäre ebenso der Einbezug von Familienangehörigen und sozialen Strukturen [Chamorro-Viña et al. 2013].

Vorrangig sollte eine gezielte Evaluation der Implementierung und Wirksamkeit bewegungstherapeutischer Maßnahmen für die Pädiatrie angestrebt werden [Baumann et al. 2013]. Neben konditionellen Zielgrößen sowie PROs sind insbesondere medizinische Outcomeparameter (Nebenwirkungen, Komplikationen, immunologische Rekonstitution, Medikation, Liegezeiten, Überlebensraten) sowie nachhaltige Einflüsse auf einen aktiven Lebensstil von Relevanz. Ebenso ist die Fokussierung auf kindgerechte bzw. altersadäquate Fragestellungen und Assessmenttools angezeigt. Um das bislang unzureichende Evidenzlevel zu steigern, müssen künftige Studien einheitliche Diagnostikinstrumente eingesetzt werden. Götte et al. [2013] stellte mit der Entwicklung des MOON-Tests erstmals ein zielgruppenspezifisches Motorikmodul für die Kinderonkologie bereit. Vor dem Hintergrund assoziierter kardiopulmonaler Behandlungsschäden ist der sportmotorische Leistungstest jedoch aufgrund des fehlenden Ausdaueritems lückenhaft. Die vorliegende Untersuchung lieferte Hinweise auf das Potential des 6-Minuten Gehtests zur Erhebung der Ausdauerleistungsfähigkeit in pädiatrisch-onkologischen Forschungsprojekten. Der 6MWT gehört inzwischen national und international zu den wichtigsten Erhebungsmethoden sportmedizinischer Forschungsvorhaben in der Onkologie [Banzer et al. 2012, Scharhag-Rosenberger et al. 2014]. Die Anwendung in der pädiatrischen Stammzelltransplantation wurde in erster Linie als sicher, machbar und akzeptiert beschrieben. Um seine Bedeutung für die klinische Praxis beurteilen zu können, muss in wissenschaftlichen Folgestudien vor allem eine systematische Erfassung von Risiken und die Überprüfung der Testgüte Berücksichtigung finden [Jones et al. 2011, Schmidt et al. 2013]. Darüber hinaus gilt es nicht nur den Stellenwert in Bezug auf ein Verlaufsmonitoring während

der Therapie, sondern gleichzeitig den prognostischen Wert für Kinder und Jugendliche mit Indikation zur Stammzelltransplantation zu prüfen [Jones et al. 2015].

In einem nächsten Schritt lässt sich neben der im Rahmen der Untersuchung erfassten initialen Leistungsfähigkeit ein erhöhter Forschungsbedarf im Hinblick auf weitere Einflussfaktoren auf Trainingsadaptationen ableiten. Diesbezüglich ließen sich durch subgruppenspezifische Analysen die Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Behandlungsregime oder psychosozialen Determinanten bei größeren Stichproben bestimmen [Morishita et al. 2015].

Die Heterogenität dieses Patientenkontexts setzt vor allem für praxisorientierte Forschungsfelder wie die Sportmedizin eine hohe Anwendungskompetenz voraus. Um eine optimale zielgruppenspezifische Trainingstherapie anzubieten, besteht dringender Bedarf evidenzbasierte Empfehlungen zur Trainingssteuerung für onkologisch-erkrankte Patientengruppen zu entwickeln. Angrenzend an das Pediatric Oncology Exercise Manual gilt es die Aussagekraft der Richtlinien an größeren Studienpopulationen zu verifizieren. Es ist von Nöten, dass zukünftige Interventionsstudien eine detaillierte Aufschlüsselung der umgesetzten Trainingsmodalitäten, von Adhärenz- und Compliance-Raten, Gegenanzeigen sowie Bewegungsbarrieren bereitstellen.

8 Zusammenfassung

Während rückblickend jede Form von Bewegung aus dem Kontext einer Krebsbehandlung verbannt wurde, wuchs die Anzahl sportmedizinischer Anwendungsfelder in der Onkologie seit 1990 kontinuierlich an. Nach dem aktuellen Wissensstand wird körperliche Aktivität heute als unverzichtbarer Bestandteil der Prävention und Rehabilitation einer Krebserkrankung eingestuft [Courneya und Friedenreich 2001, Fong et al. 2012, Gerritsen und Vincent 2015, Stene et al. 2013]. Dessen ungeachtet ist die sporttherapeutische Versorgungssituation aufgrund mangelnder Evidenz vor allem in pädiatrischen Behandlungszentren unzureichend [Beulertz et al. 2013a, Kesting et al. 2013]. Aktuelle Übersichtsarbeiten weisen auf eine Machbarkeit und Effektivität bewegungsorientierter Programme für onkologisch erkrankte Kinder und Jugendliche sowie Überlebende hin [Baumann et al. 2013, Braam et al. 2013]. Darüber hinaus stellen Bewegung, Sport und Spiel eine unverzichtbare Brücke zur Normalität, Reintegration und einer angemessenen Lebensqualität dar [Krauth 2006]. Für die spezielle Behandlungsform der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) liegt anders als bei Erwachsenen diesbezüglich nur eine reduzierte Anzahl von Pilot- sowie Fall-Kontrollstudien vor [Chamorro-Vina et al. 2010, Cheng 2013, Rosenhagen et al. 2011, San Juan et al. 2008]. Dabei erscheint eine Indikation für eine supportive Bewegungstherapie aufgrund vorbehandlungsbedingter motorischer Defizite, therapieinduzierter Inaktivität und verknüpfter psychophysischer Nebenwirkungen, Komplikationen und Spätschäden unverkennbar zu bestehen [Green et al. 2013, Hovi et al. 1993, Morishita et al. 2012a]. Vor allem im Kontext einer hämato-onkologischen Erkrankungs- und Therapiehistorie werden multimorbide Patienten transplantiert [Hastings et al. 2012]. Die Heterogenität der Kinder und Jugendlichen in Bezug auf anamnestiche, klinische sowie motorische Faktoren stellt sowohl für die Trainingspraxis als auch für die Wirksamkeit von Interventionsprogrammen ein gewisses Hemmnis dar. Kenntnisse trainingsrelevanter Einflussfaktoren erscheinen notwendig, um die Gestaltung bewegungstherapeutischer Maßnahmen zu optimieren und zukünftige Interventionsstudien besser planen zu können [Wiskemann et al. 2013, Winter und Rosenbaum 2014].

Auf Basis dessen evaluierte die vorliegende Arbeit als Primärziel den Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit zu Transplantationsbeginn auf die Effekte eines sporttherapeutischen Bewegungsprogrammes während pädiatrischer HSZT (Ziel I). Als Nebenzielssetzung sollte das Ausmaß der Ausdauerleistungsdefizite des Studienkollektivs vor Transplantationsbeginn im Vergleich zu Gesunden beurteilt werden (Ziel II). Darüber hinaus erfolgte eine Überprü-

fung der Machbarkeit (Ziel III) und Analyse der sportlichen Belastbarkeit während der stationären Behandlung (Ziel IV).

In der randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie wurden 53 Kinder und Jugendliche (35 ♂ 18 ♀, 10.9 ± 3.5 Jahre) bei Aufnahme zur Transplantation in eine Interventions- und Kontrollgruppe (IG, KG) rekrutiert. Im Rahmen der Transplantation schloss die IG eine kombinierte Sporttherapie, bestehend aus einem täglichen Ausdauer-, Kraft und Beweglichkeitstraining (30 bis 60 Minuten), die KG ein Konzentrations- und Entspannungstraining von gleichem Umfang ab. Die individualisierten Trainingseinheiten fanden supervidiert statt und wurden von den behandelnden Sporttherapeuten anschließend dokumentiert. Zur Evaluation der Therapieeffekte erfasste ein 6-Minuten Gehstest (6MWT) die submaximale Ausdauerleistungsfähigkeit im Eingangs- und Retest (T1 Aufnahme, T2 Entlassung).

Vor Transplantation legten die Kinder und Jugendlichen im 6MWT ohne Auftreten unerwünschter Ereignisse durchschnittlich 470.9 ± 79.1 m zurück. Die objektiv ermittelte Beanspruchung lag bei 77.7 ± 11.9 (Range: 47 bis 100) % der altersspezifischen HF_{max} . Am Belastungsende wurde das Anstrengungsempfinden bei einem RPE von 11.7 ± 2.7 (Range: 6 bis 17) eingestuft. Die nichtparametrische Testung ergab bereits vor Beginn der Behandlung signifikante Einbußen der Gehstrecke im Vergleich zu den Normwerten gesunder Kinder und Jugendlicher ($p < .001$) [Ulrich et al. 2013] (II). Dabei wiesen Patienten mit leukämischer Grunderkrankung die höchsten Abweichungen von -27.0 ± 10.4 % auf.

Im Sinne der primären Zielsetzung erfolgte eine retrospektive Dichotomisierung beider Studiengruppen in Bezug auf ihre initiale Leistungsfähigkeit ($UNFIT < 6MWD_{REF}^{T1} 80\% \leq FIT$). Die relative Veränderung zwischen Eingangs- und Retest ($\Delta 6MWD$) wurde als Hauptzielparameter mithilfe von nichtparametrischen Testverfahren (Kruskal-Wallis-Test mit Post-hoc-Analyse nach Dunn) auf Unterschiede zwischen den Subgruppen (IG_{UNFIT} $n = 14$, IG_{FIT} $n = 12$, KG_{UNFIT} $n = 16$, KG_{FIT} $n = 11$) überprüft (I). Beim Vergleich der Trainingseffekte zwischen den als FIT und UNFIT kategorisierten Interventionsgruppen zeigte sich, dass die IG_{FIT} ihre Ausdauerleistung um $+0.7$ % steigerte, während die IG_{UNFIT} eine Verbesserung um $+7.7$ % aufwies ($p > .05$). In Bezug auf die relative Veränderung ($\Delta 6MWD$) konnten ausschließlich signifikante bzw. tendenzielle Unterschiede zwischen der IG_{UNFIT} und der KG_{UNFIT} (-13.7 %, $p < .05$) bzw. KG_{FIT} (-15.9 %, $p = .057$) erhoben werden. Bei Entlassung absolvierte die Gruppe IG_{FIT} weiterhin 85.5 ± 10.3 % der referenzwertbezogenen Gehstrecke und diffe-

rierte diesbezüglich bei Entlassung signifikant zu beiden initial leistungsreduzierten Gruppen ($KG_{UNFIT} p < .001$, $IG_{UNFIT} p < .01$).

Die Machbarkeit des sporttherapeutischen Interventionskonzeptes wurde anhand von neun Outcomeparametern (Bedarf, Akzeptanz, Durchführbarkeit, Adhärenz, Toleranz, Verträglichkeit, Sicherheit, Medizinische Barrieren, Non-Compliance) positiv bewertet (III). Die Ergebnisse präsentierten eine Rekrutierungsrate von 91 %, von denen anknüpfend tatsächlich 33 von 34 Interventionsteilnehmern (98 %) an dem sporttherapeutischen Bewegungsprogramm teilnahmen. Insgesamt 25 Kinder und Jugendliche trainierten über den stationären Verlauf kontinuierlich 2 bis 4 x pro Woche mit einem subjektiven Anstrengungsempfinden (RPE) von 11 bis 16. Die Adhärenzrate lag in der Untersuchung bei 94 %. Die durchschnittliche Trainingsdauer pro Session lag bei 50.3 ± 6.3 Minuten und beinhaltete ein Ausdauertraining auf dem Fahrradergometer, als Aerobic-Einheit oder in spielerischer Form (2.5 ± 0.9 Mal pro Woche, 20.9 ± 5.1 Minuten pro Einheit, 70.7 ± 6.5 % der HF_{max}), ein kleingerätegestütztes Krafttraining (2.4 ± 0.6 Mal pro Woche, 3.7 ± 0.7 Übungen, 1.9 ± 0.3 Serien, 10.4 ± 1.1 Wiederholungen) und Stretchingübungen (2.3 ± 0.7 Mal pro Woche, 75 % aktiv, 25 % passiv) (IV). In insgesamt 13 von 410 Therapieeinheiten musste das Training aufgrund von Gegenanzeigen abgebrochen werden. Dabei entstanden keine Verletzungen, Folgeerkrankungen oder -schäden.

Negative Auswirkungen der Grunderkrankung und hämato-onkologischer Vorbehandlungen führen bei der Mehrheit betroffener Kinder und Jugendlicher bereits vor der Transplantation zu einer defizitären Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gesunden. Vor dem Hintergrund einer progressiven transplantationsinduzierten Dekonditionierung zeigt sich eine supportive Sporttherapie während pädiatrischer HSZT von moderater und hoher Intensität als sicher, machbar sowie effizient. Das konstante Training sowie die hohe Compliance erfordern ein tägliches, flexibles und kreatives Angebot unter fachtherapeutischer Anleitung und Betreuung. Alle Patienten können über den gesamten Verlauf der Transplantation (auch unter Zytostatika- und Radiotherapie) ca. 3 x pro Woche zwischen 40 bis 60 min trainieren. Insbesondere leistungslimitierte Kinder und Jugendliche sowie Patienten mit schweren Nebenwirkungen oder Komplikationen (z.B. nach GvHD) könnten von einer rehabilitativen Bewegungsförderung profitieren. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse lässt sich außerdem ableiten, dass ein optimaler Versorgungsansatz für die pädiatrische HSZT zusätzlich ein bewegungstherapeutisches Aufbautraining (stationär sowie ambulant supervidiert) vor Transplantation vorsieht. Um eine ge-

zielte und bedarfsorientierte Bewegungstherapie für stammzelltransplantierte Kinder und Jugendliche anbieten zu können, ist eine sportmedizinische Eingangsdagnostik angeraten. Der 6-Minuten Gehstest erscheint in diesem Zusammenhang sowohl klinisch als auch zielgruppenspezifisch eine geeignete Methode zu sein.

9 Literaturverzeichnis

- Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, Rohrt M (2009). Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*, 339: b3410.
- Ahn S, Fedewa AL (2011). A Meta-analysis of the Relationship between Children's Physical Activity and Mental Health. *J Pediatr Psychol*, 36 (4): 385–397.
- Alves C, Robles RR, Da Cunha TF, Da Paixão NA, Brum PC (2015). Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci*, 125: 9–14.
- ATS (American Thoracic Society) (2002). American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (1): 111–117.
- Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, Brown JO, Neumann JL, Mobley GM (2007). Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 39 (12): 759–766.
- Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC (2014). Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J)*, 90 (3): 250–257.
- Apperley J, Masszi T (2012). Graft-versus-host-disease. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (Eds.), *The EBMT-ESH Handbook on Haematoopoetic Stem Cell Transplantation* (6th Edition) (pp. 217–233). Zugriff unter: <https://ebmtonline.forumservice.net/>.
- Arends J, Bertz H, Bischoff S, Fietkau R, Herrmann H, Holm E et al. (2015). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). *Klinische Ernährung in der Onkologie. Aktuel Ernährungsmed*, 40 (05): e1–e74.
- Armstrong GT, Barker AR (2011). Endurance Training and Elite Young Athletes. In Armstrong N, McManus AM (Eds.), *The Elite Young Athlete (Medicine and Sport Science)* (pp. 59–83). Basel: Karger.
- Arndt C, Beck JF, Gruhn B (2014). A pediatric prognostic score for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*, 93 (6): 509–515.
- Arndt S (2009). *Supportive Bewegungstherapie in der pädiatrisch-onkologischen Stammzelltransplantation*. Unveröffentlichte Magisterarbeit, Institut für Sportwissenschaften, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt.
- Bader P (2014). Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. In Hoffmann GF (Hrsg.), *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis* (4. vollständig überarb. Aufl.) (S. 1532–1540). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bader P, Reinhardt D (2010). Pädiatrische Stammzelltherapie. *Monatsschr Kinderheilkd*, 185 (3): 214–215.

- Bader P, Hancock J, Kreyenberg H, Goulden NJ, Niethammer D, Oakhill A et al. (2002). Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL. *Leukemia*, 16 (9): 1668–1672.
- Bader P, Willasch A, Jarisch A, Soerensen J, Esser R, Bönig H, Klingebiel T (2010). Transplantation CD3/CD19-depletierter Stammzellen. *Monatsschr Kinderheilkd*, 158 (3): 216–222.
- Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun CL, Forman S, Bhatia S (2010). Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia*, 24 (12): 2039–2047.
- Ball LM, Egeler RM (2008). Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant*, 41 (2): S58–S64.
- Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE (2013). Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*, 122 (4): 491–498.
- Banzer W (2014). Onkologie und Bewegung. *Dtsch Z Sportmed*, 65 (1): 3–4.
- Banzer W, Rosenhagen A (2014). Pädiatrische Sportmedizin. In Hoffmann GF (Hrsg.) *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis* (4. vollständig überarb. Aufl.) (S. 206–210). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Banzer W, Vogt L, Hübscher M, Thiel C (2012). Sportmedizinische Diagnostik in der Onkologie. *Dtsch Z Sportmed*, 63: 20–22.
- Banzer W, Bernhörster M, Schmidt K, Niederer D, Lungwitz A, Thiel C et al. (2014). Changes in exercise capacity, quality of life and fatigue in cancer patients during an intervention. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 23 (5): 624–629.
- Baquet G, van Praagh E, Berthoin S (2003). Endurance Training and Aerobic Fitness in Young People. *Sports Med*, 33 (15): 1127–1143.
- Bar-Or O, Rowland TW (2004). Pediatric Exercise Medicine. From Physiologic Principles to Health Care Application. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Barsevick AM, Cleeland CS, Manning DC, O'Mara AM, Reeve BB, Scott JA, Sloan JA (2010). ASCPRO Recommendations for the Assessment of Fatigue as an Outcome in Clinical Trials. *J Pain Symptom Manage*, 39 (6): 1086–1099.
- Bartels B, de Groot JF, Terwee CB (2013). The six-minute walk test in chronic pediatric conditions: a systematic review of measurement properties. *Phys Ther*, 93 (4): 529–541.
- Bartsch HH, Mumm A, Delbrück H, Orth HB (2000). Rehabilitation von Patienten nach allogener hämatologischer Stammzelltransplantation. Standards und Qualitätskriterien. *Onkologe*, 6 (1): 44–51.
- Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoç G, Ufuk AD (2006). Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med*, 38 (2): 130–135.
- Baschta M, Thienes G (2010). Training im Schulsport nach dem subjektiven Belastungsempfinden. *sportunterricht*, 59 (10): 290–295.
- Baumann FT (2005). *Auswirkungen von Bewegungstherapie auf die physische und psychische Verfassung von Patienten im Rahmen einer hämatopoetischen Stammzelltransplanta-*

- tion. Inauguraldissertation, Institut für Rehabilitation und Behindertensport, Deutsche Sporthochschule Köln.
- Baumann FT (2008). Ausdauertraining mit Krebspatienten. In Baumann FT, Schüle K (Hrsg.), *Bewegungstherapie und Sport bei Krebs. Leitfaden für die Praxis* (S. 33–56). Köln: Dt. Ärzte-Verlag (Neue Aktive Wege).
- Baumann FT, Schüle K (2008). Bewegung, Spiel und Sport mit an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen. In Baumann FT, Schüle K (Hrsg.), *Bewegungstherapie und Sport bei Krebs. Leitfaden für die Praxis* (S. 201–214). Köln: Dt. Ärzte-Verlag (Neue Aktive Wege).
- Baumann FT, Kraut L, Schüle K, Bloch W, Fauser AA (2010). A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 45 (2): 355–362.
- Baumann FT, Zopf E, Elter T, Zimmer P, Beulertz J, Bloch W (2012). Körperliche Aktivität und Sport bei Krebs. In Baumann FT, Jäger E, Bloch W (Hrsg.), *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (S. 31–40). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Baumann FT, Bloch W, Beulertz J (2013). Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatr Res*, 74 (4): 366–374.
- Baumann FT, Hallek M, Meyer J, Galvão DA, Bloch W, Elter T (2015). Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT). *Dtsch Med Wochenschr*, 140: 1457–1461.
- Bekkering WP, Vliet Vlieland TP, Koopman HM, Schaap GR, Beishuizen A, Anninga JK et al. (2012). A prospective study on quality of life and functional outcome in children and adolescents after malignant bone tumor surgery. *Pediatr Blood Cancer*, 58 (6): 978–985.
- Bensinger WI, Spielberger R (2004). Preparative regimens. In Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (Eds.), *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* (3rd Edition) (pp. 158–177). Malden, MA: Blackwell Publishing.
- Beulertz J, Bloch W, Prokop A, Baumann FT (2012). Therapeutische Rahmenbedingungen von Bewegungsprogrammen in der pädiatrischen Onkologie. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, 44: 162–166.
- Beulertz J, Bloch W, Prokop A, Baumann FT (2013a). Bewegungstherapie in der pädiatrischen Onkologie. *Monatsschr Kinderheilkd*, 161 (4): 330–335.
- Beulertz J, Bloch W, Prokop A, Baumann FT (2013b). Specific deficit analyses in motor performance and quality of life of pediatric cancer patients – cross-sectional pilot study. *Pediatr Hematol Oncol*, 30 (4): 336–347.
- Beulertz J, Hildebrandt U, Bloch W, Baumann FT (2013c). Fatigue in der Kinderonkologie: Welches Potenzial bieten bewegungstherapeutische Programme? *B & G*, 29: 172–175.
- Beulertz J, Wurz A, Culos-Reed N, Chamorro-Viña C, Bloch W, Baumann FT (2015). Ankle Dorsiflexion in Childhood Cancer Patients: A Review of the Literature. *Cancer Nurs*, 38 (6): 447–457.
- Beulertz J, Bloch W, Prokop A, Rustler V, Fitzen C, Herich L et al. (2016a). Limitations in Ankle Dorsiflexion Range of Motion, Gait, and Walking Efficiency in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Nurs*, 39 (2): 117–124
- Beulertz J, Prokop A, Rustler V, Bloch W, Felsch M, Baumann FT (2016b). Effects of a 6-month, group-based, therapeutic exercise program for childhood cancer outpatients on

- motor performance, level of activity, and quality of life. *Pediatr Blood Cancer*, 63 (1): 127–132
- Bianco A, Patti A, Thomas E, Palma R, Maggio MC, Paoli A, Palma A (2014). Evaluation of fitness levels of children with a diagnosis of acute leukemia and lymphoma after completion of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Med*, 3 (2): 385–389.
- Biddiss E, Irwin J (2010). Active Video Games to Promote Physical Activity in Children and Youth. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164 (7): 664–672.
- Biersack H, Brabant G (2015). Spätfolgen onkologischer Therapie. In Adamietz IA, Bechstein WO, Christiansen H, Doehn C, Hochhaus A, Hofheinz RD et al. (Hrsg.), *Weiterbildung Onkologie* (S. 115–124). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bogg TF, Shaw PJ, Cohn RJ, Wakefield CE, Hardy LL, Broderick C, Naumann F (2015). Physical activity and screen-time of childhood hematopoietic stem cell transplant survivors. *Acta Paediatr*, 104 (10): e455–e459.
- Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang YC, Gershon RC (2012). Grip and Knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve*, 46 (4): 555–558.
- Bohannon RW, Bubela D, Magasi S, McCreath H, Wang YC, Reuben D et al. (2014). Comparison of walking performance over the first 2 minutes and the full 6 minutes of the Six-Minute Walk Test. *BMC Res Notes*, 7 (1): 269.
- Bongers BC, van Brussel M, Hulzebos HJ, Takken T (2013). Paediatric exercise testing in clinics and classrooms: a comparative review of different assessments. *Epidemiology*, 1 (1): 1–14.
- Boreham C, Riddoch C (2001). The physical activity, fitness and health of children. *J Sports Sci*, 19 (12): 915–929.
- Borg G (2004). Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt*, 101 (15): A1116–A1121.
- Borresen J, Lambert MI (2009). The Quantification of Training Load, the Training Response and the Effect on Performance. *Sports Med*, 39 (9): 779–795.
- Bös K, Ulmer J (2003). Motorische Entwicklung im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd*, 151 (1): 14–21.
- Bös K, Hänsel F, Schott N (2004). *Empirische Untersuchungen in der Sportwissenschaft. Planung- Auswertung- Statistik* (2. Aufl.). Hamburg: Czwalina Verlag.
- Bös K, Worth A, Opper E, Oberberger J, Romahn N, Wagner M et al. [2009]. *Motorik Modul: Eine Studie zur motorischen Leistungsfähigkeit und körperlich-sportlichen Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*. Baden-Baden: Nomos Verlag.
- Bouchard C, Rankinen T (2001). Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 33 (6 Suppl): S446–S451
- Bouchard C, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J (1995). Aims, design, and measurement protocol. *Med Sci Sports Exerc*, 27 (5): 721–729.
- Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ (2013). Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 4: CD008796.

- Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W (2012). Malnutrition in childhood cancer patients: A review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol*, 83 (2): 249–275.
- Burrmann U, Mutz M, Zender U (Hrsg.) (2015). *Jugend, Migration und Sport. Kulturelle Unterschiede und die Sozialisation zum Vereinssport*. Wiesbaden: Springer Fachmedien.
- Carreras E (2012). Early complications after HSCT. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (Eds.), *The EBMT-ESH Handbook on Haematoopoetic Stem Cell Transplantation* (6th Edition) (pp. 176–195). Zugriff unter: <https://ebmtonline.forumservice.net/>.
- Casey AF, Wang X, Osterling K (2012). Test-Retest Reliability of the 6-Minute Walk Test in Individuals With Down Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 93 (11): 2068–2074.
- Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, Zoia MC, Beccaria M, Tinelli C, Locatelli F (2001). Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? *Chest*, 120 (6): 1900–1906.
- Chamorro-Viña C, Pérez Martinez A (2014). Physical Activity in Children Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In Chamorro-Viña C, Keats MR, Culos-Reed N (Eds.), *POEM Pediatric Oncology Exercise Manual-Professional Version* (pp. 131–149). Health & Wellness Lab, University of Calgary, Alberta (Canada).
- Chamorro-Viña C, Ruiz JR, Santana-Sosa E, González Vicent M, Madero L, Pérez M et al. (2010). Exercise during Hematopoietic Stem Cell Transplant Hospitalization in Children. *Med Sci Sports Exerc*, 42 (6): 1045–1053.
- Chamorro-Viña C, Guilcher GM, Khan FM, Mazil K, Schulte F, Wurz A et al. (2012). EXERCISE in pediatric autologous stem cell transplant patients: a randomized controlled trial protocol. *BMC Cancer*, 12 (1): 401.
- Chamorro-Viña C, Wurz AJ, Culos-Reed SN (2013). Promoting Physical Activity in Pediatric Oncology. Where Do We Go from Here? *Front Oncol*, 3: 173.
- Cheng T (2013). *Physical Activity for children undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)*. Master thesis, Faculty of Medicine, UNSW Australia. Available from: http://www.unsworks.unsw.edu.au/primo_library/libweb/action/dlDisplay.do?vid=UNSWORKS&docId=unsworks_11437
- Cheung YT, Krull KR (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 53: 108–120.
- Chien JW, Madtes DK, Clark JG (2005). Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 35 (5) 429–435.
- Clarke SA, Eiser C, Skinner R (2008). Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant*, 42 (2): 73–82.
- Coats V, Maltais F, Simard S, Fréchette E, Tremblay L, Ribeiro F, Saey D (2013). Feasibility and effectiveness of a home-based exercise training program before lung resection surgery. *Can Respir J*, 20 (2): e10-e16.
- Coleman EA, Coon S, Hall-Barrow J, Richards K, Gaylor D, Stewart B (2003). Feasibility of exercise during treatment for multiple myeloma. *Cancer Nurs*, 26 (5): 410–419.
- Coleman EA, Coon SK, Kennedy RL, Lockhart KD, Stewart CB, Anaissie EJ, Barlogie B (2008). Effects of exercise in combination with epoetin alfa during high-dose chemo-

- therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum*, 35 (3): E53–E61.
- Convertino VA (1997). Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc*, 29 (2): 191–196.
- Copelan EA (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Eng J Med*, 354 (17): 1813–1826.
- Costa J (2010). Neurocognitive Effects of Childhood Cancer Treatment. In Raffa RB, Tallarida RJ (Eds.), *Chemo Fog. Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment* (pp. 26–32). New York, NY: Springer.
- Courneya KS, Friedenreich CM (2001). Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Ann Behav Med*, 23 (4): 263–272.
- Cramp F, Byron DJ (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD006145.
- Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR (2006). Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 41 (7): 618–622.
- Cunningham BA, Morris G, Cheney CL, Buergel N, Aker SN, Lenssen P (1986). Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *JPEN*, 10 (6): 558–563.
- Cutler C (2008). Stem Cell Sources for Allogeneic Transplantation. In Soiffer RJ (Ed.), *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (2nd Edition) (pp. 225–244). Totowa, NJ: Humana Press.
- Datta D, Lahiri B (2003). Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest*, 123 (6): 2096–2103.
- De Caro E, Fioredda F, Calevo MG, Smeraldi A, Saitta M, Hanau G et al. (2006). Exercise capacity in apparently healthy survivors of cancer. *Arch Dis Child*, 91 (1): 47–51.
- DeFor TE, Burns LJ, Gold EM, Weisdorf DJ (2007). A Randomized Trial of the Effect of a Walking Regimen on the Functional Status of 100 Adult Allogeneic Donor Hematopoietic Cell Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13 (8): 948–955.
- De Groot JF, Takken T (2011). The six-minute walk test in paediatric populations. *J Physiother*, 57 (2): 128.
- De Macedo TM, Oliveira KM, Melo JB, de Medeiros MG, de Medeiros FW, Ferreira GM et al. (2010). Treinamento muscular inspiratório em crianças com leucemia aguda: resultados preliminares. *Rev Paul Pediatr*, 28 (4): 352–358.
- Demark-Wahnefried W, Rogers LQ, Alfano CM, Thomson CA, Courneya KS, Meyerhardt JA et al. (2015). Practical clinical interventions for diet, physical activity, and weight control in cancer survivors. *CA Cancer J Clin*, 65 (3): 167–189.
- De Souza CV, Miranda EC, Garcia C Jr, Aranha FJ, de Souza CA, Vigorito AC (2012). Functional evaluation indicates physical losses after hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 34 (5): 345–351.
- DGPK (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie) (2006). *Positionspapier zum 6 Minuten Gehstest der Arbeitsgruppe Belastungsuntersuchungen der DGPK*. Zugriff unter: <http://www.kinderkardiologie.uni->

- kiel.de/Dokumente/dgpk_AGBelastung_Positionspapier_6MGT.pdf, zuletzt geprüft am 10.03.2016.
- Deutsche Krebshilfe e.V. (Hrsg.) (2014). *Bewegung und Sport bei Krebs*. Die blauen Ratgeber 48. Bonn.
- DKKR (Deutsches Kinderkrebsregister) (Hrsg.) (2014). *Jahresbericht/ Annual Report 2013/14*. Mainz: Verlag Kirchheim. Zugriff unter: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>, zuletzt geprüft am 15.11.2015.
- Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI et al. (2009). Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. *J Clin Oncol*, 27 (14): 2339–2355.
- Dimeo F (2004). Körperliche Aktivität bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. *Dtsch Z Sportmed*, 55 (4): 106–107.
- Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J (1997). Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood*, 90 (9): 3390–3394.
- Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J (1999). Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer*, 85 (10): 2273–2277.
- Dini G, Banov L, Dini S (2008). Where should adolescents with ALL be treated? *Bone Marrow Transplant*, 42: S35.
- Dittmer DK, Teasell R (1993). Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can Fam Physician*, 39: 1428–1432, 1435–1437
- Du H, Chen J, Qin M, Fang J, Li Z, Zhu Y et al. (2015). Pediatric hematopoietic stem cell transplantation in China: Data and trends during 1998–2012. *Pediatr Transplant*, 19 (5): 563–570.
- Duggan C, Bechard L, Donovan K, Vangel M, O'Leary A, Holmes C et al. (2003). Changes in resting energy expenditure among children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Am J Clin Nutr*, 78 (1): 104–109.
- Durstine JL, Gordon B, Wang Z, Luo X (2013). Chronic disease and the link to physical activity. *J Sport Health Sci*, 2 (1), 3–11.
- Eames GM, Crosson J, Steinberger J, Steinbuch M, Krabill K, Bass J et al. (1997). Cardiovascular function in children following bone marrow transplant: a cross-sectional study. *Bone Marrow Transplant*, 19 (1): 61–66.
- Ebell W (2006). Hämatopoetische Stammzelltransplantation. In Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg.), *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* (S. 66–85). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Eime RM, Young JA, Harvey JT, Charity MJ, Payne WR (2013). A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for children and adolescents: informing development of a conceptual model of health through sport. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 10 (1): 98.
- Elter T, Stipanov M, Heuser E, von Bergwelt-Baildon M, Bloch W, Hallek M, Baumann FT (2009). Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing in-

- tensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *Int J Hematol*, 90 (2): 199–204.
- Enright PL (2003). The six-minute walk test. *Respir Care*, 48 (8): 783–785.
- Esbenshade AJ, Friedman DL, Smith WA, Jeha S, Pui C-H, Robison LL, Ness KK (2014). Feasibility and initial effectiveness of home exercise during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Phys Ther*, 26 (3): 301–307.
- Eston R (2009a). Perceived Exertion: Recent Advances and Novel Applications in Children and Adults. *J Exerc Sci Fit*, 7 (2): S11–S17.
- Eston R (2009b). What do we really know about children's ability to perceive exertion? Time to consider the bigger picture. *Pediatr Exerc Sci*, 21 (4): 377–383.
- Eston R, Parfitt G (2008). Perceived Exertion. In Armstrong N, van Mechelen W (Eds.), *Paediatric Exercise Science and Medicine* (2nd Edition) (pp. 275–279). Oxford, NY: Oxford University Press.
- EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) (2016). *About EBMT*. Zugriff unter: <https://www.ebmt.org/Contents/About-EBMT/Pages/About-EBMT.aspx>, zuletzt geprüft am 08.03.2016.
- Eyermann R (2005). Krebskranke Kinder und Sport. Möglichkeiten und Grenzen. *Onkologie*, 2: 38–42.
- Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, Rowland TW (2009). Youth Resistance Training: Updated Position Statement Paper From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*, 23: S60–S79.
- Faraci M, Caviglia I, Biral E, Morreale G, Giardino S, Garbarino L et al. (2012). Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant*, 16 (8): 887–893.
- Felder-Puig R, Di Gallo A, Waldenmair M, Norden P, Winter A, Gadner H, Topf R (2006). Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transplant*, 38 (2): 119–126.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E (2009). Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373 (9674): 1550–1561.
- Ferrari RS, Schaan CW, Cerutti K, Mendes J, Garcia CD, Monteiro MB, Lukrafka JL (2013). Assessment of functional capacity and pulmonary in pediatrics patients renal transplantation. *J Bras Nefrol*, 35 (1): 35–41.
- Feusner JH, Hastings CA, Agrawal AK (Eds.) (2015). *Supportive Care in Pediatric Oncology. A Practical Evidence-Based Approach*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Fife BL, Huster GA, Cornetta KG, Kennedy VN, Akard LP, Broun ER (2000). Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 18 (7): 1539–1549.
- Fiuza-Luces C, Garatachea N, Simpson RJ, Berger NA, Ramírez M, Lucia A (2015). Understanding graft-versus-host disease. Preliminary findings regarding the effects of exercise in affected patients. *Exerc Immunol Rev*, 21: 80–112.
- Fong DY, Ho JW, Hui B, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS et al. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 344: e70.

- Frey A, Mengelkamp C (2007). Auswirkungen von Sport und Bewegung auf die Entwicklung von Kindergartenkindern. *Bildungsforschung*, 4 (1): 1–19.
- Fröhlich M, Pieter A, Gießing J, Klein M, Strack A, Felder H et al. (2009). Kraft und Krafttraining bei Kindern und Jugendlichen- aktueller Stand. *Leistungssport*, 2: 1–23.
- Führer M (2006). Lebensqualität in der Blutstammzelltransplantation. *Monatsschr Kinderheilkd*, 154 (7): 650–656.
- Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K et al. (2014). Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 49 (12): 1505–1512.
- Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ (2011). Late Effects of Childhood Leukemia Therapy. *Curr Hematol Malig Rep*, 6 (3): 195–205.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM et al. (2011). Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. *Med Sci Sports Exerc*, 43 (7): 1334–1359.
- Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V et al. (2007). Six-Minute Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr*, 150 (4): 395–399.
- Gerritsen JK, Vincent AJ (2015). Exercise improves quality of life in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*, pii: bjsports-2015-094787.
- Gibson F, Mulhall AB, Richardson A, Edwards JL, Ream E, Sepion BJ (2005). A Phenomenologic Study of Fatigue in Adolescents Receiving Treatment for Cancer. *Oncol Nurs Forum*, 32 (3): 651–660.
- Gillis TA, Donovan ES (2001). Rehabilitation following bone marrow transplantation. *Cancer*, 92 (4): 998–1007.
- Ginsberg JP, Aplenc R, McDonough J, Bethel J, Doyle J, Weiner DJ (2010). Pre-transplant lung function is predictive of survival following pediatric bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 54 (3): 454–460.
- Gohar SF, Comito M, Price J, Marchese V (2011). Feasibility and parent satisfaction of a physical therapy intervention program for children with acute lymphoblastic leukemia in the first 6 months of medical treatment. *Pediatr Blood Cancer*, 56 (5): 799–804.
- Götte M, Kesting SV, Albrecht C, Worth A, Bös K, Boos J (2013). MOON-test - Determination of Motor Performance in the Pediatric Oncology. *Klin Padiatr*, 225 (03): 133–137.
- Götte M, Kesting SV, Winter CC, Rosenbaum D, Boos J (2014a). Experience of barriers and motivations for physical activities and exercise during treatment of pediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 61 (9): 1632–1637.
- Götte M, Kesting SV, Winter CC, Rosenbaum D, Boos J (2014b). Motor performance in children and adolescents with cancer at the end of acute treatment phase. *Eur J Pediatr*, 174 (6): 791–799.
- Götte M, Taraks S, Boos J (2014c). Sports in pediatric oncology: the role(s) of physical activity for children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 36 (2): 85–90.

- Götte M, Kesting SV, Taraks S, Boos J (2015). Rahmenbedingungen individualisierter stationärer Bewegungsförderung in der kideronkologischen Akutversorgung. *B & G*, 31 (03): 117–123.
- Graf C, Beneke R, Bloch W, Bucksch J, Dordel S, Eiser S et al. (2013). Vorschläge zur Förderung der körperlichen Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd*, 161 (5): 439–446.
- Graf N (2012). Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. In Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P (Hrsg.), *Pädiatrie* (4. vollständig überarb. und erw. Aufl.) (S. 513–514). Duale Reihe. Stuttgart: Thieme.
- Gratwohl A (2012). The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*, 47 (6): 749–756.
- Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P et al. (2005). Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*, 36 (9): 757–769.
- Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J (2013). Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. *Cur Opin Hematol*, 20 (6): 485–493.
- Green JL, Knight SJ, McCarthy M, de Luca CR (2013). Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (8): 1261–1266.
- Gros Lambert A, Mahon AD (2006). Perceived exertion. Influence of age and cognitive development. *Sports Med*, 36 (11): 911–928.
- Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM (2011a). Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J*, 38 (6): 1336–1342.
- Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Paul K, Hüls G (2011b). Effects of an Exercise Program in Children with Cystic Fibrosis: Are There Differences between Females and Males? *J Pediatr*, 158 (1): 71–76.
- Grulke N, Larbig W, Kächele H, Bailer H (2008). Pre-transplant depression as risk factor for survival of patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*, 17 (5): 480–487.
- Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ (1996). The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: Reliability and validity. *Pediatr Pulmonol*, 22 (2): 85–89.
- Gurney JG, Ness KK, Rosenthal J, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS (2006). Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood. *Cancer*, 106 (6): 1402–1408.
- Gustafsson Jernberg Å, Remberger M, Ringdén O, Winiarski J (2003). Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant*, 31 (3): 175–181.
- Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL et al. (1984). Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*, 39 (11): 818–822.
- Hacker ED, Ferrans C, Verlen E, Ravandi F, van Besien K, Gelms J, Dieterle N (2006). Fatigue and Physical Activity in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Oncol Nurs Forum*, 33 (3): 614–624.

- Hacker ED, Larson J, Kujath A, Peace D, Rondelli D, Gaston L (2011a). Strength Training Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Nurs*, 34 (3): 238–249.
- Hacker ED, Larson JL, Peace D (2011b). Exercise in Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Lessons Learned and Results From a Feasibility Study. *Oncol Nurs Forum*, 38 (2): 216–223.
- Hacker ED, Mjukian M (2014). Review of attrition and adherence in exercise studies following hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nurs*, 18 (2): 175–182.
- Hadamofsky A, Eckert K, Huber G, Wiskemann J (2011). Entwicklung eines modularen Bewegungsprogramms für Kinder unter hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). *LSB*, 52 (2): 121–144.
- Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK et al. (1999). Fatigue and Quality of Life in Breast Cancer Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: A Longitudinal Comparative Study. *J Pain Symptom Manage*, 17 (5): 311–319.
- Hartman A, van den Bos C, Stijnen T, Pieters R (2006). Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer*, 106 (6): 1395–1401.
- Hartman A, van den Bos C, Stijnen T, Pieters R (2008). Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 50 (4): 833–837.
- Hartman A, Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Kemper H, Hop W et al. (2009). A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 53 (1): 64–71.
- Hartman A, Hop W, Takken T, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M (2013). Motor performance and functional exercise capacity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (3): 494–499.
- Hassan J, van der Net J, Helder PJ, Prakken BJ, Takken T (2010). Six-minute walk test in children with chronic conditions. *Br J Sports Med*, 44 (4): 270–274.
- Hastings CA, Torkildson JC, Agrawal A (2012). *Handbook of Pediatric Hematology and Oncology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
- Hautala AJ, Mäkikallio TH, Kiviniemi A, Laukkanen RT, Nissilä S, Huikuri HV, Tulppo MP (2003). Cardiovascular autonomic function correlates with the response to aerobic training in healthy sedentary subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (4): H1747–H1752.
- Hautala AJ, Kiviniemi AM, Mäkikallio TH, Kinnunen H, Nissilä S, Huikuri HV, Tulppo MP (2006). Individual differences in the responses to endurance and resistance training. *Eur J Appl Physiol*, 96 (5): 535–542.
- Hayes SC, Davies PS, Parker TW, Bashford J (2003). Total energy expenditure and body composition changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in an exercise programme. *Bone marrow Transplant*, 31 (5): 331–338.
- Hayes SC, Davies PS, Parker TW, Bashford J, Green A (2004). Role of a mixed type, moderate intensity exercise programme after peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Sports Med*, 38 (3): 304–309.

- Hayes SC, Spence RR, Galvão DA, Newton RU (2009). Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise. *J Sci Med Sport*, 12 (4): 428–434.
- Hebestreit H (2004). Exercise testing in children — What works, what doesn't, and where to go? *Paediatr Respir Rev*, 5 (Suppl A): S11–S14.
- Henze G, Klingebiel T, Schlegel PG (2013). Onkologie – Knochenmarktransplantation. In Gahr M, Speer C (Hrsg.), *Pädiatrie* (4. überarb. Aufl.) (S. 637–665) Berlin: Springer.
- Hernandes NA, Wouters EF, Meijer K, Annegarn J, Pitta F, Spruit MA (2011). Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. *Eur Respir J*, 38 (2): 261–267.
- Herold R, Creutzig U, Henze G, Jürgens H (2006). Kosten und Nutzen in der Pädiatrischen Onkologie. In Gerber A, Lauterbach KW (Hrsg.), *Gesundheitsökonomie und Pädiatrie* (S. 191–206). Stuttgart: Schattauer.
- Hinds PS, Hockenberry-Eaton M, Quargnenti A, May M, Burleson C, Gilger E et al. (1999). Fatigue in 7- to 12-year-old patients with cancer from the staff perspective: an exploratory study. *Oncol Nurs Forum*, 26 (1): 37–45.
- Hinds PS, Hockenberry M, Rai SN, Zhang L, Razzouk BI, Cremer L et al. (2007). Clinical Field Testing of an Enhanced-Activity Intervention in Hospitalized Children with Cancer. *J Pain Symptom Manage*, 33 (6): 686–697.
- Hockenberry-Eaton M, Hinds PS (2000). Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study. *Semin Oncol Nurs*, 16 (4): 261–272.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PA, Hoelzer D (2003). *Grundkurs Hämatologie* (2. aktualisierte und erw. Aufl.). EX LIBRIS (Roche) Band 5. Berlin, Wien: Blackwell-Verlag.
- Hoffman MC, Mulrooney DA, Steinberger J, Lee J, Baker KS, Ness KK (2013). Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*, 31 (22): 2799–2805.
- Hogarty AN, Leahey A, Zhao H, Hogarty MD, Bunin N, Cnaan A, Paridon SM (2000). Longitudinal evaluation of cardiopulmonary performance during exercise after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr*, 136 (3): 311–317.
- Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Shimabukuro-Vornhagen A, Skoetz N et al. (2015). Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults - a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 94 (2):179–188.
- Hooke MC, Garwick AW, Gross CR (2011). Fatigue and physical performance in children and adolescents receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*, 38 (6): 649–657.
- Hooke MC, Garwick AW, Neglia JP (2013). Assessment of physical performance using the 6-minute walk test in children receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs*, 36 (5): E9–E16.
- Hornheber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer J, Weis J (2012). Cancer-Related Fatigue. *Dtsch Arztebl Int*, 109 (9): 161–172.
- Hostyn SV, de Carvalho WB, Johnston C, Braga JA (2013). Evaluation of functional capacity for exercise in children and adolescents with sickle-cell disease through the six-minute walk test. *J Pediatr (Rio J)*, 89 (6): 588–594.

- Hovi L, Era P, Rautonen J, Siimes MA (1993). Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer*, 72 (1): 276–281.
- Hovi L, Kurimo M, Taskinen M, Vettenranta J, Vettenranta K, Saarinen-Pihkala UM (2009). Suboptimal long-term physical performance in children and young adults after pediatric allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*, 45 (4): 738–745.
- Huang TT, Ness KK (2011). Exercise Interventions in Children with Cancer: A Review. *Int J Pediatr*, 2011: 461512.
- Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR et al. (2013). Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. *JAMA*, 309 (22): 2371–2381.
- Hymes SR, Turner ML, Champlin RE, Couriel DR (2006). Cutaneous Manifestations of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 12 (11): 1101–1113.
- Inoue J, Ono R, Okamura A, Matsui T, Takekoshi H, Miwa M et al. (2010). The Impact of Early Rehabilitation on the Duration of Hospitalization in Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc*, 42 (7): 2740–2744.
- Jacobsohn DA (2008). Acute graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant*, 41 (2): 215–221.
- Jäger E (2012). Wechselwirkungen zwischen onkologischer Medikation und körperlicher Aktivität. In Baumann FT, Jäger E, Bloch W (Hrsg.), *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (S. 241–252). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Janssen I, Le Blanc AG (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 7 (1): 40.
- Jarden M (2012). A Systematic Review of Nonpharmacological Exercise-Based Rehabilitative Interventions in Adults Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In Demirer T (Ed.), *New Advances in Stem Cell Transplantation* (pp. 557–582). InTech.
- Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ, Boesen E, Adamsen L (2009). 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*, 43 (9): 725–737.
- Järvelä LS, Kemppainen J, Niinikoski H, Hannukainen JC, Lähteenmäki PM, Kapanen J et al. (2012). Effects of a home-based exercise program on metabolic risk factors and fitness in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 59 (1): 155–160.
- Jesudas R, Malesky A, Chu R, Fischer H, Kamat D (2013). Reviewing the Follow-up Care of Pediatric Patients' Status Post-Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Primary Care Pediatrician. *Clin Pediatr*, 52 (6): 487–495.
- Jóhannsdóttir IM, Hjernstad MJ, Moum T, Wesenberg F, Hjorth L, Schrøder H et al. (2012). Increased prevalence of chronic fatigue among survivors of childhood cancers: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer*, 58 (3): 415–420.
- Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Joy AA, Douglas PS (2008). Cardiorespiratory exercise testing in clinical oncology research: systematic review and practice recommendations. *Lancet Oncol*, 9 (8): 757–765.

- Jones LW, Cohen RR, Mabe SK, West MJ, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Friedman AH, Reardon DA, Waner E, Friedman HS (2009a). Assessment of physical functioning in recurrent glioma: preliminary comparison of performance status to functional capacity testing. *J Neurooncol*, 94 (1): 79–85
- Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR (2009b). Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol*, 10 (6): 598–605.
- Jones LW, Watson D, Herndon JE, Eves ND, Haithcock BE, Loewen G, Kohman L (2010). Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 116 (20): 4825–4832.
- Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, Haykowsky M (2011). Effect of Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients with Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*, 16 (1): 112–120.
- Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM et al. (2012). Cardiopulmonary Function and Age-Related Decline Across the Breast Cancer Survivorship Continuum. *J Clin Oncol*, 30 (20): 2530–2537.
- Jones LW, Devlin SM, Maloy MA, Wood WA, Tuohy S, Espiritu N et al. (2015). Prognostic Importance of Pretransplant Functional Capacity After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Oncologist*, 20 (11): 1290–1297.
- Jung M, Höhne A, Varni J, Klingebiel T, Landenberger M (2009). Die Messung von Fatigue in der pädiatrischen Onkologie. *Kinder- und Jugendmedizin*, 9 (4): 218–224.
- Kager L, Langebrake C, Kastner U (2006). Chemotherapie. In Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg.), *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* (S. 560–577). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Kalo J, Agergård J, Aadahl M, Visby R, Kristensen J Halkjaer, Jacobsen N (2007). Traethed hos haematologiske patienter behandlet med allogen stamcelletransplantation [Fatigue in hematological patients treated with allogeneic stem cell transplantation]. *Ugeskr Laeger*, 169 (38): 3194–3197.
- Kampshoff CS, Jansen F, van Mechelen W, May AM, Brug J, Chinapaw MJ, Buffart LM (2014). Determinants of exercise adherence and maintenance among cancer survivors: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 11 (1): 80.
- KANBUROĞLU MK, TUNAOĞLU FS, PINARLI G, KARADENİZ C, OĞUZ A, YILDIRIM A et al. (2015). Effect of Late-Term Subclinical Cardiotoxicity on Functional Exercise Capacity of Pediatric Cancer Survivors who were Treated with Anthracyclines. *Turkish J Pediatr Dis*. DOI: 10.12956/tjpd.2015.160.
- Kaplan EB, Wodell RA, Wilmott RW, Leifer B, Lesser ML, August CS (1994). Late effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. *Bone Marrow Transplant*, 14 (4):613–621.
- Kasper C, Sayer HG (2006). Indikationen zur Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. In Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.), *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie* (4., völlig überarb. und erw. Aufl.) (S. 2318–2322). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Kauhanen L, Järvelä L, Lähteenmäki PM, Arola M, Heinonen OJ, Axelin A et al. (2014). Active video games to promote physical activity in children with cancer: a randomized clinical trial with follow-up. *BMC Pediatr*, 14 (1): 94.

- Kaya Z, Weiner DJ, Yilmaz D, Rowan J, Goyal RK (2009). Lung Function, Pulmonary Complications, and Mortality after Allogeneic Blood and Marrow Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15 (7): 817–826.
- Keats MR, Culos-Reed SN (2008). A community-based physical activity program for adolescents with cancer (project TREK): program feasibility and preliminary findings. *J Pediatr Hematol Oncol*, 30 (4): 272–280.
- Kelsey CR, Scott JM, Lane A, Schwitzer E, West MJ, Thomas S et al. (2014). Cardiopulmonary exercise testing prior to myeloablative allo-SCT: a feasibility study. *Bone Marrow Transplant*, 49 (10): 1330–1336.
- Kesting SV, Götte M, Winter CC, Rosenbaum D (2013). Workshop: Sport in der Kinderonkologie- Netzwerk active onkids (Abstract). *Monatsschr Kinderheilkd* 11.
- Kesting SV, Götte M, Seidel CC, Rosenbaum D, Boos J (2015). Motor Performance After Treatment for Pediatric Bone Tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 37 (7). 509–514.
- Khan NA, Hillman CH (2014). The relation of childhood physical activity and aerobic fitness to brain function and cognition: a review. *Pediatr Exerc Sci*, 26 (2): 138–146.
- KKJM (Klinik für Kinder und Jugendmedizin) (2016). *Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie*. Zugriff auf: <http://www.szt.klinik.uni-frankfurt.de/sztz.de>, zuletzt geprüft am 31.12.2015.
- Klingebl T (2004). Knochenmark- und Stammzelltransplantation. In Bode U, Gutjahr P (Hrsg.), *Krebs bei Kindern und Jugendlichen: Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie* (5. überarb. und erw. Aufl.) (S. 83–97). Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- Klingebl T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, Balduzzi A, Owoc-Lempach J, Fagioli F, Or R, Peters C, Aversa F, Polge E, Dini G, Rocha V, Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the EBMT [2010]. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*, 115 (17): 3437–3446.
- Klingebl T, Bader P, Fulda S (2014). Grundlagen der Onkologie. In Hoffmann GF (Hrsg.), *Pädiatrie. Grundlagen und Praxis* (4. vollständig überarb. Aufl.) (S. 1501–1509). Berlin: Springer.
- Knight JM, Lyness JM, Sahler OJ, Liesveld JL, Moynihan JA (2013). Psychosocial factors and hematopoietic stem cell transplantation: Potential biobehavioral pathways. *Psychoneuroendocrinology*, 38 (11): 2383–2393.
- Knols R (2012). Ausdauertraining. In Baumann FT, Jäger E, Bloch W (Hrsg.), *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (S. 122–130). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Knols RH, Aaronson NK, Uebelhart D, Fraasen J, Aufdemkampe G (2005). Physical Exercise in Cancer Patients During and After Medical Treatment: A Systematic Review of Randomized and Controlled Clinical Trials. *J Clin Oncol*, 23 (16): 3830–3842.
- Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D, Aufdemkampe G, Schanz U, Stenner-Liewen F et al. (2011). Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplant*, 46 (9): 1245–1255.

- Kohrt WM, Malley MT, Coggan AR, Spina RJ, Ogawa T, Ehsani AA et al. (1991). Effects of gender, age, and fitness level on response of VO₂max to training in 60-71 yr olds. *J Appl Physiol* (1985), 71 (5): 2004–2011.
- Kopf B (2006). In Düsseldorf bewegt sich was – Bewegung, Spiel und Sport mit krebskranken Kindern. *B & G*, 22: 186–188.
- Koukourikos K, Tsaloglidou A, Kourkouta L (2014). Muscle Atrophy in Intensive Care Unit Patients. *Acta Inform Med*, 22 (6): 406–410.
- Kovalszki A, Schumaker GL, Klein A, Terrin N, White AC (2008). Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 41 (11): 965–969.
- Kramer M, Heussner P, Herzberg PY, Andree H, Hilgendorf I, Leithaeuser M et al. (2013). Validation of the grip test and human activity profile for evaluation of physical performance during the intermediate phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 21 (4): 1121–1129.
- Krauth KA (2006). Bewegung, Spiel und Sport in der familienorientierten Rehabilitation krebskranker Kinder und Jugendlicher. *B & G*, 22: 188–191.
- Krauth KA (2007). Bewegung und Sport für Kinder und Jugendliche während und nach der Krebs-Therapie. Auszug aus: Krebs und Sport – Ein Ratgeber nicht nur für Krebspatienten. *WIR*, 1:16–20.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V et al. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149 (8): 807–818.
- Kruijssen-Jaarsma M, Révész D, Bierings MB, Buffart LM, Takken T (2013). Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a systematic review. *Exercise Immunol Rev*, 19: 120–143.
- Kumar S, Jim A (2010). Physical therapy in palliative care: From symptom control to quality of life: A critical review. *Indian J Palliat Care*, 16 (3): 138–146.
- Ladha AB, Courneya KS, Bell GJ, Field CJ, Grundy P (2006). Effects of Acute Exercise on Neutrophils in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Pilot Study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28 (10): 671–677.
- Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG (2008). The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child*, 93 (6): 464–468.
- Lampert T, Mensink, GB, Romahn N, Woll A (2007). Körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch*, 50 (5-6): 634–642.
- Landry BW, Driscoll SW (2012). Physical Activity in Children and Adolescents. *PM&R*, 4 (11): 826–832.
- Lanzkowsky P (Ed.) (2011). Manual of Pediatric Hematology and Oncology (5th Edition). Amsterdam: Academic Press.
- Larsen RL, Barber G, Heise CT, August CS (1992). Exercise assessment of cardiac function in children and young adults before and after bone marrow transplantation. *Pediatrics*, 89 (4 Pt 2): 722–729.

- Le Blanc KG, Ringdén O, Remberger M (2003). A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*, 88 (9): 1044–1052.
- LeBlanc AG, Chaput JP, McFarlane A, Colley RC, Thivel D, Biddle, Stuart JH et al. (2013). Active Video Games and Health Indicators in Children and Youth: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 8 (6): e65351.
- Lee HJ, Oran B, Saliba RM, Couriel DM, Shin K, Massey P et al. (2006). Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy. *Bone Marrow Transplant*, 38 (4): 299–303.
- Lees C, Hopkins J (2013). Effect of aerobic exercise on cognition, academic achievement, and psychosocial function in children: a systematic review of randomized control trials. *Prev Chronic Dis*, 10: E174.
- Leskaroski A, Baumann FT (2010). Krafttraining in der Onkologie-ein kurzes Overview. *B & G*, 26: 114–118.
- Leuschner EM (2004). Einfluss von Bewegung und Spiel auf Kinder und Jugendliche mit hämato-onkologischen Erkrankungen. Unveröffentlichte Diplomarbeit. Deutsche Sporthochschule Köln.
- Leuschner EM (2006). Möglichkeiten der Bewegungsförderung krebskranker Kinder und Jugendlicher – Erfahrungen aus einer Klinik für Knochenmarktransplantation. *B & G*, 22: 181–185.
- Leuschner EM, Baumann FT (2007). Sport- und Bewegungsförderung in der Kinderonkologie- Erfahrungen aus der Praxis. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, 39: 131–135.
- Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E et al. (2005). The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J*, 25 (6): 1057–1060.
- Lim SJ, Lee SY, Oh E (2012). Effectiveness of Physical Exercise in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Asian Oncol Nurs*, 12 (3): 195–203.
- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP (1991). Late Cardiac Effects of Doxorubicin Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *N Engl J Med*, 324 (12): 808–815.
- Liu DH, Zhao XS, Chang YJ, Liu YK, Xu LP, Chen H et al. (2011). The impact of graft composition on clinical outcomes in pediatric patients undergoing unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 57 (1): 135–141.
- Liu RD, Chinapaw MJ, Huijgens PC, van Mechelen W (2009). Physical exercise interventions in haematological cancer patients, feasible to conduct but effectiveness to be established: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev*, 35 (2): 185–192.
- Löllgen H (2004). Das Anstrengungsempfinden (RPE; Borg Skala). *Dtsch Z Sportmed*, 55 (11): 299–300.
- Löllgen H, Ullmer HV (2004). Das „Gespräch“ während der Ergometrie: Die Borg-Skala. *Dtsch Arztebl*, 101 (15): A1014–A1015.
- Lucia A, Ramírez M, San Juan AF, Fleck SJ, García-Castro J, Madero L (2005). Intrahospital supervised exercise training: a complementary tool in the therapeutic armamentarium against childhood leukemia. *Leukemia*, 19 (8): 1334–1337.

- Mahon AD (2008). Aerobic training. In Armstrong N, van Mechelen W (Eds.), *Paediatric Exercise Science and Medicine* (2nd Edition) (pp. 513–529). Oxford, NY: Oxford University Press.
- Mahon AD, Marjerrison AD, Lee JD, Woodruff ME, Hanna LE (2010). Evaluating the prediction of maximal heart rate in children and adolescents. *Res Q Exerc Sport*, 81 (4): 466–471.
- Mandigout S, Melin A, Lecoq AM, Courteix D, Obert P (2002). Effect of two aerobic training regimens on the cardiorespiratory response of prepubertal boys and girls. *Acta Paediatr*, 91 (4): 403–408.
- Manz K, Schlack R, Poethko-Müller C, Mensink G, Finger J, Lampert T (2014). Körperlich-sportliche Aktivität und Nutzung elektronischer Medien im Kindes- und Jugendalter. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch*, 57 (7): 840–848.
- Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ (2004). Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 42 (2): 127–133.
- Masszi T, Mank A (2012). Supportive Care. In Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (Eds.), *The EBMT-ESH Handbook on Haematoopoetic Stem Cell Transplantation* (6th Edition) (pp. 156–175). Zugriff unter: <https://ebmtonline.forumservice.net/>.
- Mathiesen S, Uhlving HH, Buchvald F, Hanel B, Nielsen KG, Müller K (2014). Aerobic exercise capacity at long-term follow-up after paediatric allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 49 (11): 1393–1399.
- Meeske KA, Siegel SE, Globe DR, Mack WJ, Bernstein L (2005). Prevalence and Correlates of Fatigue in Long-Term Survivors of Childhood Leukemia. *J Clin Oncol*, 23 (24): 5501–5510.
- Mello M, Tanaka C, Dulley FL (2003). Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 32 (7): 723–728.
- Michelis FV, Messner HA, Uhm J, Alam N, Lambie A, McGillis L et al. (2015). Modified EBMT Pretransplant Risk Score Can Identify Favorable-risk Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for AML, Not Identified by the HCT-CI Score. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 15 (5): e73.
- Miller AM, Lopez-Mitnik G, Somarriba G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constone LS et al. (2013). Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: An analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (4): 663–668.
- Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH, Dudley WN, Beck SL, LaStayo PC et al. (2010). Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplant*, 45 (4): 762–769.
- Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S (2005). Six-Minute Walking Test to Assess Exercise Tolerance and Cardiorespiratory Responses During Training Program in Children With Congenital Heart Disease. *Int J Sports Med*, 26 (9): 756–762.
- Möhrle B, Steinacker JM, Szagun B, Kobel S (2015). Bewegungsförderung an Grundschulen - Pausenhof und körperliche Aktivität von Kindern. *Dtsch Z Sportmed*, 2015 (06): 141–146.

- Moore AS, Shaw PJ, Hallahan AR, Carter TL, Kilo T, Nivison-Smith I et al. (2009). Haemopoietic stem cell transplantation for children in Australia and New Zealand, 1998-2006: a report on behalf of the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry and the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group. *MJA*, 190 (3): 121–125.
- Morinder G, Mattsson E, Sollander C, Marcus C, Larsson UE (2009). Six-minute walk test in obese children and adolescents: Reproducibility and validity. *Physiother Res Int*, 14 (2): 91–104.
- Morishita S, Domen K (2013). Physical Exercise for Patients Undergoing Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Phys Med Rehabil*, 1:2.
- Morishita S, Kaida K, Ikegame K, Yoshihara S, Taniguchi K, Okada M et al. (2012a). Impaired physiological function and health-related QOL in patients before hematopoietic stem-cell transplantation. *Support Care Cancer*, 20 (4): 821–829
- Morishita S, Kaida K, Tanaka T, Itani Y, Ikegame K, Okada M et al. (2012b). Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 20 (12): 3161–3168.
- Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Sota K, Ishii S, Ikegame K et al. (2013a). Relationship between corticosteroid dose and declines in physical function among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*, 21 (8): 2161–2169.
- Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Yoshihara S, Taniguchi K et al. (2013b). Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*, 22 (5): 1159–1166.
- Morishita S, Kaida K, Setogawa K, Kajihara K, Ishii S, Ikegame K et al. (2013c). Safety and feasibility of physical therapy in cytopenic patients during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 22 (3): 289–299.
- Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Ikegame K, Kodama N et al. (2015). Early-phase differences in health-related quality of life, psychological status, and physical function between human leucocyte antigen-haploidentical and other allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Euro J Oncol Nurs*, 19 (5): 443–450.
- Mosher CE, Redd WH, Rini CM, Burkhalter JE, DuHamel KN (2009). Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Psychooncology*, 18 (2): 113–127.
- Moyer-Mileur LJ, Ransdell L, Bruggers CS (2009). Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. *J Pediatr Hematol Oncol*, 31 (4): 259–266.
- Müller C, Winter C, Boos J, Gosheger G, Harges J, Vieth V, Rosenbaum D (2014). Effects of an Exercise Intervention on Bone Mass in Pediatric Bone Tumor Patients. *Int J Sports Med*, 35 (08): 696–703.
- Murphy NA, Carbone PS (2008). Promoting the Participation of Children With Disabilities in Sports, Recreation, and Physical Activities. *Pediatrics*, 121 (5): 1057–1061.
- National Cancer Institute (2016a). Division of Cancer Control & Population Sciences. Childhood Cancer Survivor Study. Zugriff über: <http://epi.grants.cancer.gov/survivor-cohort-resources/ccss.html>, zuletzt geprüft am 10.03.2016.

- National Cancer Institute (2016b). Division of Cancer Control & Population Sciences. St. Jude Lifetime Cohort. Zugriff über: <http://epi.grants.cancer.gov/survivor-cohort-resources/sjlc.html>, zuletzt geprüft am 10.03.2016.
- Ness KK, Bhatia S, Baker KS, Francisco L, Carter A, Forman SJ et al. (2005). Performance limitations and participation restrictions among childhood cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation: the bone marrow transplant survivor study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159 (8): 706–713.
- Ness KK, Leisenring WM, Huang S, Hudson MM, Gurney JG, Whelan K et al. (2009). Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer. *Cancer*, 115 (9): 1984–1994.
- Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG (2011). Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol*, 4 (2): 185–197.
- Ness KK, DeLany JP, Kaste SC, Mulrooney DA, Pui CH, Chemaitilly W et al. (2015). Energy balance and fitness in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 125 (22): 3411–3419.
- Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ (1996). A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr*, 129 (3): 362–366.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. (2006). Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*, 355 (15): 1572–1582.
- Oldervoll LM, Loge JH, Paltiel H, Asp MB, Vidvei U, Wiken AN et al. (2006). The Effect of a Physical Exercise Program in Palliative Care: A Phase II Study. *J Pain Symptom Manage*, 31 (5): 421–430.
- O`Meara A, Holbro A, Meyer S, Martinez M, Medinger M, Buser A et al. (2014). Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. *Swiss Med Wkly*, 144: w13928.
- Orsey AD, Wakefield DB, Cloutier MM (2013). Physical activity (PA) and sleep among children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (11): 1908–1913.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M (2008). Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 32 (1): 1–11.
- Paap E, van der Net J, Helders PJ, Takken T (2005). Physiologic response of the six-minute walk test in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 53 (3): 351–356.
- Parfitt G, Shepard P, Eston RG (2007). Reliability of effort perception using the children's CALER and BABE perceived exertion scale. *J Exerc Sci Fit*, 5: 49–55.
- Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P et al. (2014). Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 49 (6): 744–750.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P et al. (2015). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant*, 50 (4): 476–482.

- Patti A, Paoli A, Bianco A, Palma A (2013). Pediatric exercise programs in children with hematological Cancer: A systematic review. *EJSS*, 1 (2): 71–86.
- PBRC (Pennington Biomedical Research Center) (2016). *The Heritage Family Study*. Zugriff über: <http://www.pbrc.edu/Heritage/home.htm>, zuletzt geprüft am 09.01.2016.
- Perdikaris P, Merkouris A, Patiraki E, Tsoumakas K, Vasilatou-Kosmidis E, Matziou V (2009). Evaluating cancer related fatigue during treatment according to children's, adolescents' and parents' perspectives in a sample of Greek young patients. *Eur J Oncol Nurs*, 13 (5): 399–408.
- Pereira RM, Freire de Carvalho J (2011). Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*, 78 (1): 41–44.
- Perondi MB, Gualano B, Artioli GG, de Salles Painelli V, Filho VO, Netto G et al. (2012). Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Sports Sci Med*, 11 (3): 387–392.
- Persoon S, Kersten MJ, van der Weiden K, Buffart LM, Nollet F, Brug J, Chinapaw MJ (2013). Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 39 (6): 682–690.
- Petermann F, Koch U, Hampel P (2006). Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen. *Rehabilitation*, 45: 1–8.
- Petermann F (Hrsg.) (2011). *Movement Assessment Battery for Children–2 (Movement ABC-2). Manual* (3. überarb. und erw. Aufl.). Frankfurt am Main: Pearson.
- Philpott J, Houghton K, Luke A (2010). Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health*, 15 (4): 213–225.
- Phipps S, Dunavant M, Garvie PA, Lensing S, Rai SN (2002a). Acute health-related quality of life in children undergoing stem cell transplant: I. Descriptive outcomes. *Bone Marrow Transplant*, 29 (5): 425–434.
- Phipps S, Dunavant M, Lensing S, Rai SN (2002b). Acute health-related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II. Medical and demographic determinants. *Bone Marrow Transplant*, 29 (5): 435–442.
- Piscione PJ, Bouffet E, Mabbott DJ, Shams I, Kulkarni AV (2014). Physical functioning in pediatric survivors of childhood posterior fossa brain tumors. *Neurooncology*, 16 (1): 147–155.
- Pitetti K, Baynard T, Agiovlasitis S (2013). Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. *Journal of Sport and Health Science*, 2 (1): 47–57.
- Pleuß D (2008). *Der Stellenwert von Bewegung und Sport in der pädiatrischen Onkologie*. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Institut für Rehabilitation und Behindertensport, Deutsche Sporthochschule Köln.
- PRST (Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen) (2009). *PRST Jahresbericht vom 15.09.2010*. Essen, Frankfurt.
- PRST (Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen) (2013). *PRST Registerprotokoll Version 1.0 vom 16.09.2013*. Hannover. Zugriff unter: <http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e139>

- 170/download139179/2_PRSTProtokoll_2013-09-16_ger.pdf, zuletzt aktualisiert am 16.09.2013.
- Raffa RB, Martin KJ (2010). Patient`s Perspective. In Raffa RB, Tallarida RJ (Eds.), *Chemo Fog. Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment* (pp. 11–12). New York: Springer.
- Raj S, Franco VI, Lipshultz SE (2014). Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 16 (6): 315.
- Reinders-Messelink H, Schoemaker M, Snijders T, Göeken L, van den Briel M, Bökkerink J, Kamps W (1999). Motor performance of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 33 (6): 545–550.
- Riner WF, Sellhorst SH (2013). Physical activity and exercise in children with chronic health conditions. *J Sport Health Sci*, 2 (1): 12–20.
- Ritter J, Ernst I (2015). Organbezogene Spätfolgen. *Best Practice Onkologie*, 10 (3-4): 21–28.
- RKI (Robert Koch Institut) (2013). *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes-Krebs in Deutschland 2009/2010* (9. Aufl.). Gemeinsame Veröffentlichung mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Lübeck, Berlin.
- Robb SL, Hanson-Abromeit D (2014). A review of supportive care interventions to manage distress in young children with cancer and parents. *Cancer Nursing*, 37 (4): E1–E26.
- Robertson RJ, Goss FL, Boer NF, Peoples JA, Foreman AJ, Dabayebeh IM et al. (2000). Children's OMNI scale of perceived exertion: mixed gender and race validation. *Med Sci Sports Exerc*, 32 (2): 452–458.
- Rodday AM, Terrin N, Parsons SK (2013). Measuring global health-related quality of life in children undergoing hematopoietic stem cell transplant: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*, 11 (1): 26.
- Rosenhagen A, Bernhörster M, Vogt L, Weiss B, Senn A, Arndt S, Siegler K, Jung M, Bader P, Banzer W (2011). Implementation of Structured Physical Activity in the Pediatric Stem Cell Transplantation. *Klin Padiatr*, 223 (03): 147–151.
- Rosipal NC, Mingle L, Smith J, Morris GS (2013). Assessment of Voluntary Exercise Behavior and Active Video Gaming Among Adolescent and Young Adult Patients During Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs*, 30 (1): 24–33.
- Rovelli A, Pezzini C, Silvestri D, Tana F, Galli MA, Uderzo C (1995). Cardiac and respiratory function after bone marrow transplantation in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplant*, 16 (4): 571–576.
- Rowland TW, Boyajian A (1995). Aerobic response to endurance exercise training in children. *Pediatrics*, 96 (4 Pt 1): 654–658.
- Rowland TW (2000). Exercise Science and the Child Athlete. In Garrett WE (Ed.), *Exercise and Sport Science* (pp. 339–350). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ruble K, Hayat M, Stewart KJ, Chen A (2012). Body composition after bone marrow transplantation in childhood. *Oncol Nurs Forum*, 39 (2): 186–192.
- Ruble K, Scarvalone S, Gallicchio L, Davis C, Wells D (2015). Group Physical Activity Intervention for Childhood Cancer Survivors: Pilot and Feasibility. *J Phys Act Health*, [Epub:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruble+Group+Physical+Activity>]

- Ruf T (2010). Ernährung von Krebspatienten. In Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg.), *Die Onkologie* (2. aktualisierte Aufl.) (S. 281–290). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, de Rosa, Riccardi R (2008). Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*, 25 (4): 261–281.
- San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Moral S, García-Castro J et al. (2007a). Early-phase adaptations to intrahospital training in strength and functional mobility of children with leukemia. *J Strength Cond Res*, 21 (1): 173–177.
- San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Moral S, Pérez M et al. (2007b). Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Med Sci Sports Exerc*, 39 (1): 13–21.
- San Juan AF, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz JL, Fernández del Valle M, Cardona C, Hernández M et al. (2008a). Functional Capacity of Children with Leukemia. *Int J Sports Med*, 29 (2): 163–167.
- San Juan AF, Chamorro-Viña C, Moral S, Fernández del Valle, M., Madero L, Ramírez M et al. (2008b). Benefits of Intrahospital Exercise Training after Pediatric Bone Marrow Transplantation. *Int J Sports Med*, 29 (5): 439–446.
- San Juan AF, Wolin KY, Lucia A (2011). Physical Activity and Pediatric Cancer Survivorship. In Courneya KS, Friedenreich CM (Eds.), *Physical Activity and Cancer* (pp. 319–342). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Sauer MG (2015). Kognitive Defizite nach Blut-Stammzell-Transplantation im Kindesalter. *Strahlenther Onkol*, 191 (5): 456–457.
- Savage MP, Petratis MM, Thomson WH, Berg K, Smith JL, Sady SP (1986). Exercise training effects on serum lipids of prepubescent boys and adult men. *Med Sci Sports Exerc*, 18 (2): 197–204.
- Scheffold C, Berdel WE, Kienast J (2013). Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. In Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg.), *Die Onkologie* (2. aktualisierte Aufl.) (S. 540–563). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schmidt K (2014). *Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Onkologie. Ein Vergleich objektiver und subjektiver Testverfahren*. Unveröffentlichte Inauguraldissertation, Institut für Sportwissenschaften, Goethe-Universität Frankfurt am Main.
- Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jäger E, Banzer W (2013). Validity of the Six-Minute Walk Test in Cancer Patients. *Int J Sports Med*, 34 (07): 631–636.
- Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, GALVÃO DA., Pinto BM et al. (2010). American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 42 (7): 1409–1426.
- Schneider C, Dennehy C, Carter S (2003). *Exercise and Cancer Recovery*. Leeds, UK: Human Kinetics Publishers.
- Schoenmaker M, Takken T, Gulmans VA, Lu N, van Meeteren N, Briun MC et al. (2006). Muscle strength and functional ability in children during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia or T-cell Non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. *Cancer Therapy*, (4): 241–248.
- Sedlacek O, Grüllich C, Röthke M, Schlemmer HP, Kauczor HU (2013). Organtoxizität medikamentöser Tumortherapien. *Radiologe*, 53 (4): 329–335.

- Senn A (2009). *Handkraft und sporttherapeutische Interventionen in der pädiatrisch-onkologischen Stammzelltransplantation*. Unveröffentlichte Magisterarbeit, Institut für Sportwissenschaften, Goethe-Universität Frankfurt am Main.
- Senn-Malashonak A (2016). Bewegungstherapie in der Pädiatrischen Stammzelltransplantation – Physische und psychische Effekte einer stationären und ambulanten supportiven Bewegungstherapie. Unveröffentlichte Inauguraldissertation. Institut für Sportwissenschaften, Goethe-Universität Frankfurt am Main [].
- Sharkey AM, Carey AB, Heise CT, Barber G (1993). Cardiac rehabilitation after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol*, 71 (16): 1488–1490.
- Shaw PJ, Kan F, Woo Ahn K, Spellman SR, Aljurf M, Ayas M et al. (2010). Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood*, 116 (19): 4007–4015.
- Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, Massey PR, Kendall DG, Munsell MF et al. (2009). A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psychoncology*, 18 (4): 353–359.
- Shephard RJ (1992). Effectiveness of Training Programmes for Prepubescent Children. *Sports Med*, 13 (3): 194–213.
- Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, Inoue M, Inagaki J, Yabe H et al. (2013). PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (9): 1513–1519.
- Silver JK, Gilchrist LS (2011). Cancer rehabilitation with a focus on evidence-based outpatient physical and occupational therapy interventions. *Am J Phys Med Rehabil*, 90 (5 Suppl 1): S5–S15.
- Skinner JS, Jaskólski A, Jaskólska A, Krasnoff J, Gagnon J, Leon AS et al. (2001). Age, sex, race, initial fitness, and response to training: the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol (1985)*, 90 (5): 1770–1776.
- Soares-Miranda L, Fiuza-Luces C, Lassaletta A, Santana-Sosa E, Padilla JR, Fernández-Casanova L et al. (2013). Physical Activity in Pediatric Cancer patients with solid tumors (PAPEC): Trial rationale and design. *Contemp Clin Trials*, 36 (1): 106–115.
- Sölle G (2012). Ambulante Rehabilitation – eine zukunftsorientierte Versorgungsstruktur. *B & G*, 28: 121–126.
- Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S (2001). A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*, 119 (1): 256–270.
- Söntgerath R, Wulftange M, Eckert K (2014). Kraftdefizite während und nach Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter – eine systematische Übersichtsarbeit. *B & G*, 30 (04): 151–161.
- Speyer E, Herbinet A, Vuillemin A, Briançon S, Chastagner P (2010). Effect of adapted physical activity sessions in the hospital on health-related quality of life for children with cancer: A cross-over randomized trial. *Pediatr Blood Cancer*, 55 (6): 1160–1166.
- Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB (2015). The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer*, 23 (8): 2447–2460.

- Steins Bisschop CN, Velthuis MJ, Wittink H, Kuiper K, Takken T, van der Meulen, Wout JT et al. (2012). Cardiopulmonary exercise testing in cancer rehabilitation: a systematic review. *Sports Med*, 42 (5): 367–379.
- Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen II, Kaasa S, Oldervoll LM (2013). Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 88 (3): 573–593.
- Streckmann F (2012). Sensomotorik-Training. In Baumann FT, Jäger E, Bloch W (Hrsg.), *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (S. 144–152). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B et al. (2005). Evidence Based Physical Activity for School-age Youth. *J Pediatr*, 146 (6): 732–737.
- Struempfle K, Drury D (2007). The Physiological Consequences of Bed Rest. *J Exerc Physiol Online*, 10 (3): 32–41.
- Sun C, Pezic A, Tikellis G, Ponsonby AL, Wake M, Carlin JB et al. (2013). Effects of school-based interventions for direct delivery of physical activity on fitness and cardiometabolic markers in children and adolescents: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 14 (10): 818–838.
- Sun CL, Francisco L, Baker KS, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S (2011). Adverse psychological outcomes in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS). *Blood*, 118 (17): 4723–4731.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte R F, Dufour C et al. (2015). Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*, 50 (8): 1037-1056.
- Syrjala KL, Chapko ME (1995). Evidence for a biopsychosocial model of cancer treatment-related pain. *Pain*, 61 (1): 69–79.
- Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N et al. (2015). Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 23 (4): 985–992.
- Takken T, van der Net J, Kuis W, Helders PJ (2003). Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (11): 1408–1414.
- Takken T, Engelbert R, van Bergen M, Groothoff J, Nauta J, van Hoeck K et al. (2009a). Six-minute walking test in children with ESRD: discrimination validity and construct validity. *Pediatr Nephrol*, 24 (11): 2217–2223.
- Takken T, Timmons BW, van Mil E, de Vroede M, Helders PJ (2009b). Feasibility of Fitness Testing in Children Treated for Suprapituitary Brain Tumors: A Pilot Study. *Rehabilitation Oncology*, 27 (3): 3–6.
- Takken T, van der Torre P, Zwerink M, Hulzebos EH, Bierings M, Helders PJ, van der Net J (2009c). Development, feasibility and efficacy of a community-based exercise training program in pediatric cancer survivors. *Psychooncology*, 18 (4): 440–448.
- Tan SY, Poh BK, Chong HX, Ismail MN, Rahman J, Zarina AL et al. (2013). Physical activity of pediatric patients with acute leukemia undergoing induction or consolidation chemotherapy. *Leukemia Research*, 37 (1): 14–20.

- Tanir MK, Kuguoglu S (2013). Impact of Exercise on Lower Activity Levels in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Trial from Turkey. *Rehabil Nurs*, 38 (1): 48–59.
- Taskinen MH, Kurimo M, Kanerva J, Hovi L (2013). Physical performance of nontransplanted childhood ALL survivors is comparable to healthy controls. *J Pediatr Hematol Oncol*, 35 (4): 276–280.
- Teasell R, Dittmer DK (1993). Complications of immobilization and bed rest. Part 2: Other complications. *Can Fam Physician*, 39: 1440-2, 1445-6.
- Thompson P, Beath T, Bell J, Jacobson G, Phair T, Salbach NM, Wright FV (2008). Test-retest reliability of the 10-metre fast walk test and 6-minute walk test in ambulatory school-aged children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 50 (5): 370–376.
- Thygeson MV, Hooke MC, Clapsaddle J, Robbins A, Moquist K (2010). Peaceful Play Yoga: Serenity and Balance for Children With Cancer and Their Parents. *J Pediatr Oncol Nurs*, 27 (5): 276–284.
- Tolfrey K, Campbell IG, Batterham AM (1998). Aerobic trainability of prepubertal boys and girls. *Pediatric Exercise Science*, (10): 248–263.
- Tomlinson D, Hinds PS, Ethier MC, Ness KK, Zupanec S, Sung L (2013). Psychometric Properties of Instruments Used to Measure Fatigue in Children and Adolescents with Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*, 45 (1): 83–91.
- Tonosaki A (2012). Impact of walking ability and physical condition on fatigue and anxiety in hematopoietic stem cell transplantation recipients immediately before hospital discharge. *Eur J Oncol Nurs*, 16 (1): 26–33.
- Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M (2009). Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: A review. *Pediatr Transplant*, 13 (8): 955–970.
- Troendlin F (2014). *Einsatz von Vibrationstraining als supportive Maßnahme begleitend zu allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen. Pilotstudie zu Sicherheit, Machbarkeit und Effektivität*. Inauguraldissertation, Medizinische Fakultät, Georg-August-Universität Göttingen. Zugriff unter: <https://ediss.uni-goettingen.de/handle/11858/00-1735-0000-0022-5EF4-9>
- Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, Roca J (2002). Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Euro Respir J*, 20 (3): 564–569.
- Twisk J (2007). Physical activity and health. In Armstrong N (Ed.), *Paediatric Exercise Physiology. Advances in sport and exercise science series* (pp. 325–346). Edinburgh, NY: Churchill Livingstone.
- Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, Fasnacht M (2013). Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med*, 13: 49.
- Vallet C, André N, Gentet JC, Verschuur A, Michel G, Sotteau F et al. (2015). Pilot evaluation of physical and psychological effects of a physical trek programme including a dog sledding expedition in children and teenagers with cancer. *Ecancermedicalscience*, 9: 558.

- van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders P J (2005). Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*, 19 (1): 13–17.
- van Brussel M, van der Net J, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T (2011). The Utrecht Approach to Exercise in Chronic Childhood Conditions. *Pediatr Phys Ther*, 23 (1): 2–14.
- van Dijk-Lokkart EM, Braam KI, Huisman J, Kaspers GJ, Takken T, Veening MA et al. (2015). Factors influencing childhood cancer patients to participate in a combined physical and psychosocial intervention program: Quality of Life in Motion. *Psychooncology*, 24 (4): 465–471.
- van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NM, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MW (2013). Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther*, 93 (4): 514–528.
- van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM et al. (2015). Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 33 (17): 1918–1927.
- Vettenranta K (2008). Current European practice in pediatric myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*, 41 (Suppl 2): S14–S17.
- Vormoor J, Klingebiel T, Jürgens H (2002). Aktuelle Möglichkeiten der Behandlung mit blutbildenden Stammzellen aus Nabelschnurblut im Kindesalter. *Klin Padiatr*, 214 (4): 195–200.
- Waltz X, Romana M, Hardy-Dessources MD Lamarre Y, Divialle-Doumido L, Petras M et al. (2013). Hematological and hemorheological Determinants of the Six-Minute Walk Test Performance in Children with Sickle Cell Anemia. *PLoS ONE*, 8 (10): e77830.
- Wang XS, Woodruff JF (2015). Cancer-related and treatment-related fatigue. *Gynecol Oncol*, 136 (3): 446–452.
- Washington RL (2000). Cardiopulmonary sequelae after bone marrow transplantation. *J Pediatr*, 136 (3): 280–282.
- Weineck J (2004). *Optimales Training. Leistungsphysiologische Trainingslehre unter besonderer Berücksichtigung des Kinder- und Jugendtrainings* (14. Auflage). Balingen: Spitta-Verlag.
- Weiß B (2009). *Lebensqualität und tumorbedingte Müdigkeit in Abhängigkeit von sportlicher Aktivität in der pädiatrischen Supportivtherapie. Eine Pilotstudie*. Unveröffentlichte Masterarbeit. Institut für Sportwissenschaften, Technische Universität Darmstadt.
- White AC, Terrin N, Miller KB, Ryan HF (2005). Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem-cell transplantation. *Chest*, 128 (1): 145–152.
- Wieringa J, van Kralingen KW, Sont JK, Bresters D (2005). Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr. Blood Cancer*, 45 (3): 318–323.

- Willard VW, Leung W, Huang Q, Zhang H, Phipps S (2014). Cognitive Outcome After Pediatric Stem-Cell Transplantation: Impact of Age and Total-Body Irradiation. *J Clin Oncol*, 32 (35): 3982–3988.
- Williams JG, Eston R, Furlong B (1994). CERT: a perceived exertion scale for young children. *Percept Mot Skills*, 79 (3 Pt 2): 1451–1458.
- Winter C, Rosenbaum D (2014). Sportinterventionsprogramme in der pädiatrischen Onkologie. *DZSM*, 65: 11–14.
- Winter CC, Müller C, Brandes M, Brinkmann A, Hoffmann C, Harges J et al. (2009a). Level of activity in children undergoing cancer treatment. *Pediatr. Blood Cancer*, 53 (3): 438–443.
- Winter CC, Müller C, Hoffmann C, Boos J, Rosenbaum D (2009b). Physical activity and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 54 (4), 501–510.
- Winter CC, Müller C, Harges J, Gosheger G, Boos J, Rosenbaum D (2013). The effect of individualized exercise interventions during treatment in pediatric patients with a malignant bone tumor. *Support Care Cancer*, 21 (6): 1629–1636.
- Wiskemann J (2009). Entwicklung und Evaluation eines multimodalen Bewegungsprogrammes vor, während und nach SZT. Inauguraldissertation. Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften, Universität Heidelberg. Zugriff unter: http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/10892/1/koerperliches_Training_und_allogene_HSCT_Wiskemann.pdf
- Wiskemann J (2013). Exercise in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Eur Rev Aging Phys Act*, 10 (1): 15–18.
- Wiskemann J, Huber G (2008). Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 41 (4): 321–329.
- Wiskemann J, Scharhag-Rosenberger F (2015). Nebenwirkungsorientierte Behandlungspfade für die bewegungstherapeutische Betreuung onkologischer Patienten. *TumorDiagn u Ther*, 36 (02): 91–95.
- Wiskemann J, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bondong A, Huber G, Kleindienst N et al. (2011). Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 117 (9): 2604–2613.
- Wiskemann J, Hedrich C, Bannasch M (2012). Krafttraining. In Baumann FT, Jäger E, Bloch W (Hrsg.), *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (S. 131–144). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Wiskemann J, Kuehl R, Dreger P, Schwerdtfeger R, Huber G, Ulrich C M. et al. (2013). Efficacy of exercise training in SCT patients-who benefits most? *Bone Marrow Transplant*, 49 (3): 443–448.
- Wiskemann J, Kleindienst N, Kuehl R, Dreger P, Schwerdtfeger R, Bohus M (2015). Effects of physical exercise on survival after allogeneic stem cell transplantation. *Int. J. Cancer*, 137 (11): 2749–2756.
- Wolin KY, Ruiz JR, Tuchman H, Lucia A (2010). Exercise in adult and pediatric hematological cancer survivors: an intervention review. *Leukemia*, 24 (6): 1113–1120.

- Wollmer E, Neubauer A (2014). Komplikationen der allogenen Knochenmark- und Stammzelltransplantation. *Internist*, 55 (5): 547–561.
- Wood WA, Deal AM, Reeve BB, Abernethy AP, Basch E, Mitchell SA et al. (2013). Cardiopulmonary fitness in patients undergoing hematopoietic SCT: a pilot study. *Bone Marrow Transplant*, 48 (10): 1342–1349.
- World Health Organization (WHO) (2010). Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization. Geneva, Switzerland. Zugriff unter http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf, zuletzt geprüft am 11.03.2016
- Wurz A, Chamorro-Viña C, Guilcher GM, Schulte F, Culos-Reed SN (2014). The feasibility and benefits of a 12-week yoga intervention for pediatric cancer out-patients. *Pediatr Blood Cancer*, 61 (10): 1828–1834.
- Yaniv I, Stein J (2008). Reduced-intensity conditioning in children: a reappraisal in 2008. *Bone Marrow Transplant*, 41 (Suppl 2): S18–S22.
- Yeh CH, Chiang YC, Lin L, Yang CP, Chien LC, Weaver MA, Chuang HL (2008). Clinical factors associated with fatigue over time in paediatric oncology patients receiving chemotherapy. *B J Cancer*, 99 (1): 23–29.
- Yeh CH, Man Wai JP, Lin US, Chiang YC (2011). A pilot study to examine the feasibility and effects of a home-based aerobic program on reducing fatigue in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Nurs*, 34 (1): 3–12.
- Yelling M, Lamb KL, Swaine IL (2002). Validity of a Pictorial Perceived Exertion Scale for Effort Estimation and Effort Production During Stepping Exercise in Adolescent Children. *European Physical Education Review*, 8 (2): 157–175.
- Yimlamai D, Freiburger DA, Gould A, Zhou J, Boyer D [2012]. Pretransplant six-minute walk test predicts peri- and post-operative outcomes after pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplantation*, 17: 34–40
- Zimmer P, Ruffer J (2012). Fatigue-Syndrom. In Baumann FT, Jäger E, Bloch W (Hrsg.), *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie* (S. 69–78). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Zimmer P, Borowik S, Bloch W, Giesen A, Gerland L, Schenk A et al. [2015]. Krafttraining gleich Krafttraining? Neue Erkenntnisse für die onkologische Trainingstherapie. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, 47: 70–74.
- Zintl F (2007). Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. In Lentze MJ, Schulte FJ, Schaub J, Spranger J (Hrsg.), *Pädiatrie* (S. 1314–1322). Berlin, Heidelberg: Springer.

10 Anhang

A	Eidesstattliche Erklärung.....	156
B	Elternaufklärung BISON-Studie.....	157
D	Einverständniserklärung BISON-Studie.....	162
E	Erhebungsbogen 6-Minuten Gehstest.....	163
F	Vorlage Borg-Skala.....	164
G	Übungspool Kontrollgruppe.....	165
H	Adaptierter Übungspool Interventionsgruppe.....	171
I	Trainingsprotokolle Interventionsgruppe.....	179

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Susanne Wallek, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel **„Einfluss der initialen Leistungsfähigkeit auf die Effekte einer supportiven Sporttherapie in der pädiatrischen Stammzelltransplantation“** selbstständig verfasst und nur die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Stellen der Arbeit, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, sind durch Angabe der Quellen entsprechend kenntlich gemacht.

Zudem versichere ich, dass ich zuvor kein anderes Promotionsverfahren beantragt habe und dass ich mit der Promotionsordnung vertraut bin.

Rodgau, den 25. Mai 2016

.....

(Ort, Datum und Unterschrift)



Elternaufklärung

- *Bewegungstherapie in der Pädiatrischen Stammzelltransplantation (BISON)* -

Sehr geehrte Eltern,

Ihr Kind ist für eine Transplantation . entweder mit Stammzellen (SZT) oder mit Knochenmark (KMT) . auf der Isolierstation vorgesehen und ist nach Meinung der behandelnden Ärzte geeignet, an einer Studie zur Bewegungstherapie teilzunehmen.

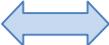
Einleitung

Aus vorangegangenen Untersuchungen an erwachsenen Patienten wissen wir, dass körperliche Aktivität bereits in der Akutphase bzw. während einer Transplantation (SZT / KMT) positive Auswirkungen auf den Behandlungsverlauf hat. Begleitsymptome wie Muskelabbau, behandlungsbedingte abnorme Müdigkeit (im Fachjargon „Fatigue“ genannt) oder auch Konzentrationsstörungen können durch Bewegungstherapie deutlich vermindert werden.

Experten vermuten, dass diese Effekte auch bei Kindern erreicht werden können. Im Rahmen einer Pilotphase fand auf unserer Transplantationsstation 32-9 bereits im Jahr 2008 die Integration einer Sport- und Bewegungstherapie statt. Diese zeigte eine hohe Akzeptanz bei den Teilnehmern und deren Eltern. Weiterhin konnten erste positive Auswirkungen auf das körperliche und psychische Befinden aufgezeigt werden.

Ziel der Untersuchung

Ihr Kind erhält nun die Möglichkeit an unserem Folgeprojekt teilzunehmen. In der Studie BISON (Bewegung und Sport in der Pädiatrischen Stammzelltransplantation) sollen die körperlichen und seelischen Auswirkungen einer Bewegungstherapie auf Kinder und Jugendliche während bzw. nach der Transplantation untersucht werden. Neben der stationären Isolationsphase wird Bewegung (wenn möglich) auch in die ambulante Nachbehandlung integriert. Alle Teilnehmer werden anhand einer computergenerierten Randomisierung zufällig einer der folgenden Gruppen zugeteilt:

Kontrollgruppe  Sportgruppe

Das heißt, die teilnehmenden Kinder und Jugendlichen bekommen zusätzlich zur Standardbetreuung eine persönliche Sportwissenschaftlerin zur Seite gestellt. Diese führt (je nach Gruppenzuge-



hörigkeit) ein regelmäßiges individuelles Training zur Förderung kognitiver oder körperlicher Fähigkeiten mit ihrem Kind durch.

Das Training

Das im Rahmen der Studie angebotene Training wurde inhaltlich strukturiert und dauert pro Einheit 40 . 60 min. Es enthält folgende Schwerpunkte:

Trainingsinhalte der Kontrollgruppe

Konzentrations- und Aufmerksamkeitstraining (Gedächtnistraining)	<ul style="list-style-type: none">- Verbesserung der Fähigkeit die eigenen Gedanken auf eine bestimmte Tätigkeit zu richten- Dauer: ca. 20-25 min- z.B. Knobelspiele
Entspannung	<ul style="list-style-type: none">- Verminderung körperlicher und seelischer Anspannungen- Dauer: ca. 20-25 min- z.B. Massage

Trainingsinhalte der Sportgruppe

Ausdauer	<ul style="list-style-type: none">- Stärkung des Herz-Kreislaufsystems- Dauer: ca. 10-30 min- z.B. Ergometertraining
Kraft	<ul style="list-style-type: none">- Kräftigung wichtiger Muskelgruppen- Dauer: ca. 10-15 min- z.B. Beinheben
Beweglichkeit	<ul style="list-style-type: none">- Erhalt/ Erweiterung aktiver und passiver Strukturen- Dauer: ca. 10 min- z.B. Schultergürtel

Trotz oben erwähnter Schwerpunkte wird das Training beider Gruppen individuell an Alter, Geschlecht und Interesse der Patienten angepasst. Insbesondere die Intensität kann entsprechend der Tagesform bzw. Leistungsfähigkeit der Teilnehmer gestaltet werden. Hygienische Standards werden dabei selbstverständlich beachtet.

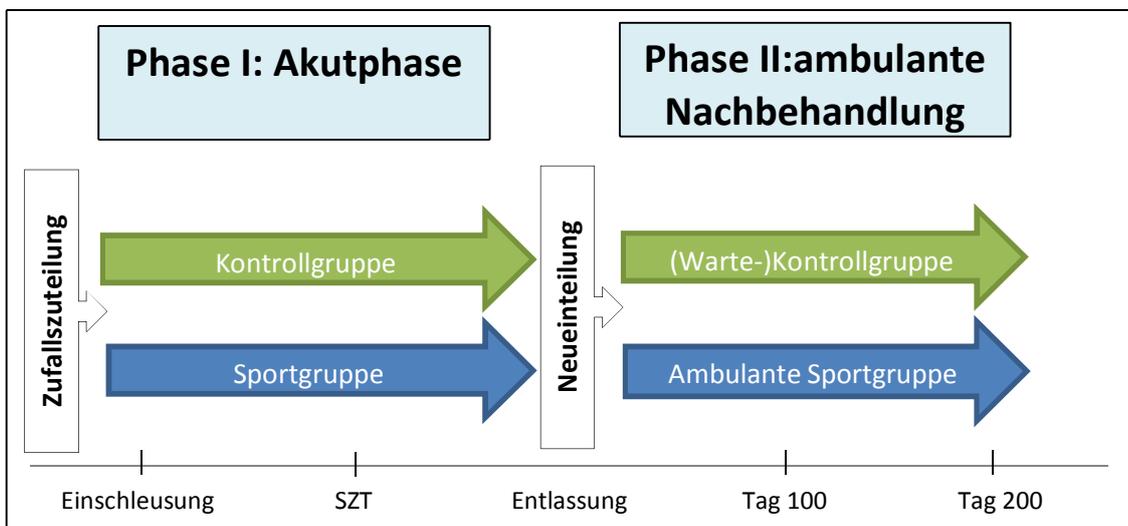
Vor Aufnahme des täglichen Trainings erfolgt eine Absprache über das Befinden ihres Kindes. Hierfür stehen die Therapeuten zu jedem Zeitpunkt in engem Kontakt mit den zuständigen Ärzten und dem Pflegepersonal.



Untersuchungszeitraum

Wir möchten unsere Patienten nicht nur während der akuten Phase der Transplantation begleiten, sondern sie darüber hinaus auch bei der Wiedereingliederung in Freizeit, Schule und Ausbildung unterstützen. Der Untersuchungszeitraum unterteilt sich in zwei Phasen:

Phase I der Studie beginnt am Tag der Einschleusung. Das Training wird während der Isolation bis zu fünf Mal wöchentlich in den Patientenzimmern durchgeführt. Mit der klinischen Entlassung erfolgt dann der Übergang in die II. Phase - die Nachbehandlung in der Tagesklinik (Ambulanz). Sollte ihr Kind in der Ambulanz des Frankfurter Uniklinikums weiterbetreut werden, wird die Bewegungstherapie in Kombination mit den ambulanten Kontrollterminen bis zum Tag 200 nach der Transplantation reduziert stattfinden (ca. 1-3 x pro Woche). Das Training wird während der Wartezeiten (Infusionen etc.) im Behandlungsraum bzw. in einem dafür vorgesehenen Trainingsraum durchgeführt. Unabhängig davon in welcher Therapiegruppe in Phase I trainiert wurde, erhalten in Phase II alle teilnehmenden Patienten Sporttherapie.

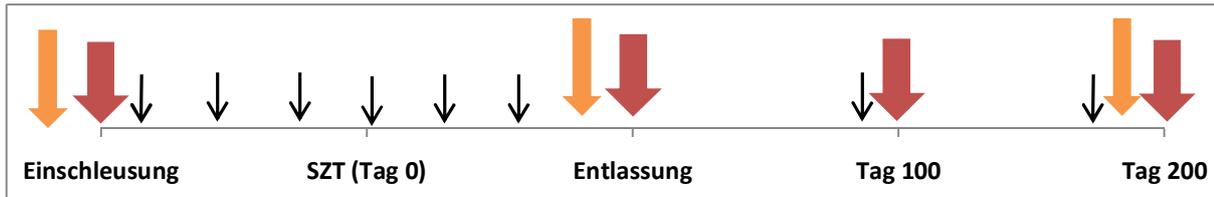


Für externe Transplantationskandidaten endet das Training mit der Entlassung. Bei Kontrollterminen (Tag 100, Tag 200) in Frankfurt werden jedoch auch externe Patienten die im Folgenden vorgestellten Testverfahren der Studie durchführen. Zu den Nachuntersuchungen für Tag 200 wird ein Kombinationstermin über zwei Tage notwendig, um alle medizinischen und studienbegleitenden Untersuchungen durchführen zu können. Auch diese Termine sind für Teilnehmer verbindlich.



Testverfahren

Um die Effekte der Bewegungstherapie zu erfassen, werden an vorgegebenen Zeitpunkten physische und psychische Parameter erhoben. Alle Verfahren sind nicht invasiv und werden unter Aufsicht im Klinikum durchgeführt.



Zu den psychischen Parametern zählt die Erfassung der Lebensqualität sowie der Fatigue anhand von Fragebögen. Diese müssen zu allen vier Zeitpunkten (Pfeil rot%) jeweils von einem Elternteil sowie Ihrem Kind ausgefüllt werden.

Zu den Testverfahren, die die physische Leistungsfähigkeit Ihres Kindes widerspiegeln, gehört unter anderem die Messung der Krafftähigkeit (Hand- und Beinkraft). Diese wird ebenfalls zu allen vier Zeitpunkten (Pfeil rot%) erhoben.

Die Testung der Ausdauerleistungsfähigkeit wird in Form einer Spiroergometrie bzw. Echokardiographie von unserer kinderkardiologischen Ambulanz durchgeführt. Diese findet zeitgleich mit den Voruntersuchungen statt und dient zudem einer Überprüfung der Sporttauglichkeit Ihres Kindes. Nach der klinischen Entlassung sowie am Abschluss der Studie werden diese wiederholt (Pfeil orange%). Zudem findet zu allen vier Messzeitpunkten (Pfeil rot%) ein 6-Minuten-Walking-Test statt.

Therapiebegleitend wird regelmäßig . in Phase I alle sieben Tage, in Phase II am Tag 100 und am Tag 200 - eine Messung der Körperzusammensetzung (Bioimpedanzanalyse) durchgeführt (Pfeil schwarz%). Die Körperzusammensetzung, z.B. der Körperfettanteil, wird über Elektroden auf der Haut gemessen. Von der Messung wird Ihr Kind nichts spüren.

Alle Testverfahren wurden bereits bei chronisch kranken Kindern eingesetzt. Sie sind ohne Bedenken durchführbar und ohne großen Zeitaufwand möglich.



Datenschutz

Die im Rahmen der Studie erhobenen Messdaten werden von uns anonymisiert (verfremdet) und entsprechend den Richtlinien des Datenschutzgesetzes vertraulich behandelt und nur für die Zwecke der wissenschaftlichen Forschung verwendet. Zur Anonymisierung wird jedem Proband eine Probanden-Nummer auf dem Dokumentationsbogen zugeordnet. Dies ist notwendig, um die Dokumentationsbögen weiteren Patientendaten zuzuordnen, die für die Untersuchung relevant sind. Die elektronische Speicherung der Daten und Weiterverarbeitung erfolgt in anonymisierter Weise durch eine Probandennummer (z.B. 18) und wird mit einem Verschlüsselungsprogramm vor unbefugtem Zugriff geschützt.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Bei exakter Befolgung der Anweisungen können keine Einbußen oder Schäden bei Ihrem Kind entstehen. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihr Kind dadurch irgendwelche Nachteile für die ärztliche Weiterversorgung hat. Ein Abbruch der Studie kann auch nach Ermessen des Prüfarztes möglich sein (z.B. Auftreten anderer Erkrankungen, die nicht mit der weiteren Teilnahme an der Studie vereinbar sind).

Für die Aussagekraft dieser wissenschaftlichen Studie ist ein regelmäßiges Training sowie die Teilnahme an allen Testverfahren unerlässlich. Dafür benötigen wir vor allem auch die Unterstützung der Eltern.

Weiteres Vorgehen

Bei Interesse oder weiteren Fragen wenden Sie sich bitte telefonisch in den nächsten 14 Tagen an unsere Sportwissenschaftlerinnen. Diese klären alles Weitere mit Ihnen.

Ihre Teilnahme an der Studie hilft bei der Forschung über unterstützende Begleittherapien in der Onkologie. Dies soll zu einer besseren Behandlung für Ihr Kind und die folgenden Patienten führen. Der wissenschaftliche Wert wurde unter anderem von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. erkannt, welche das Studienprojekt mitfinanziert.

Wir freuen uns über Ihren Anruf!



Einverständniserklärung

- *Bewegungstherapie in der Pädiatrischen Stammzelltransplantation (BISON)* -

Name des Probanden (Druckbuchstaben): _____

Probanden-Nr.: _____

Ich erkläre mich bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/ Frau _____ ausführlich und verständlich über die Studiendurchführung, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probanden- bzw. Elternaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.

Ich werde den Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie erhobenen Messdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für Veröffentlichungen, einverstanden.

Eine Kopie der Studienaufklärung und der Einverständniserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Goethe- Universität Frankfurt am Main.

(Datum, Unterschrift des Probanden oder / und beider Erziehungsberechtigten)

(Datum, Unterschrift des Prüfarztes)



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel
Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

Ausdauerleistungsfähigkeit

6-Min-Walking-Test

Einschleusung Datum: _____

Gehstrecke (m)	Puls (x/min)			Borg Skala		Dyspnoe Skala	
	Vor	Nach	Nach 3 min	Vor	Nach	Vor	Nach

Runden: _____

Pausen? Nein
 Ja, Grund: _____

Symptome? Angina Schwindel Hüft-, Bein- oder Wadenschmerz

Sonstiges: _____

Prüferin: _____

Entlassung Datum: _____

Gehstrecke (m)	Puls (x/min)			Borg Skala		Dyspnoe Skala	
	Vor	Nach	Nach 3 min	Vor	Nach	Vor	Nach

Runden: _____

Pausen? Nein
 Ja, Grund: _____

Symptome? Angina Schwindel Hüft-, Bein- oder Wadenschmerz

Sonstiges: _____

Prüferin: _____



Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main



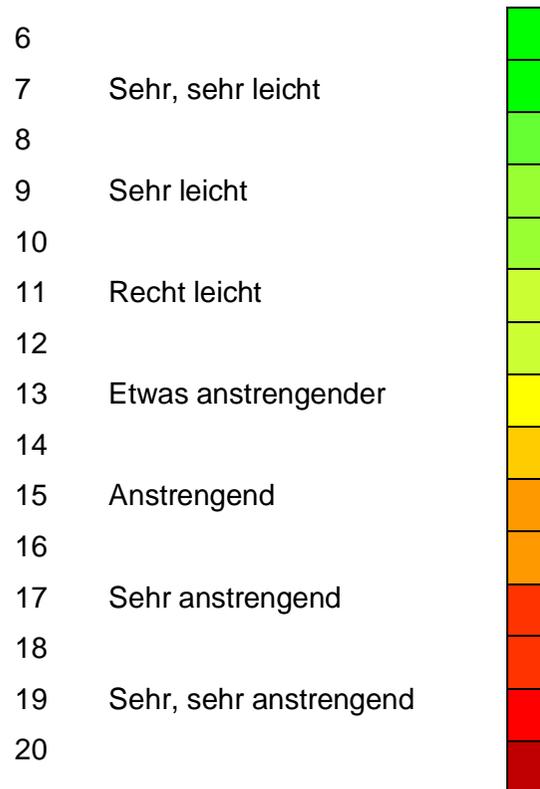
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel

Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

BORG Ë Skala

Skala des Anstrengungsempfindens



Skala des Dyspnoe - Empfindens





Übungspool: Kontrollgruppe

A. Aufmerksamkeits- und Konzentrations- training (20 - 25 min)

○ Gedächtnistraining

- Merkspiele
 - Bilderreihenfolge
 - Geräusche merken
 - Ich packe meinen Koffer
 - Memory

○ Rätselspiele

- Kreuzworträtsel (www.land-der-woerter.de,
www.kinder-aktuell.de)
- Sudoku
- Gitterrätsel
- Wortspiele
 - Wortzuordnung
 - Tiernamenspiel (EseL **Ĕ**Lau**S** **Ĕ**
Seepferdche**N** **ö**)
 - ABC - Spiele

➤ Wortfindung

- Wortversteck
- Wortlabyrinth
- Wortbildung
- Buchstabensuche
- Mittelworträtsel/Wortbrücken
- Anagramme
- Wortsuche

• Zahlenrätsel

- Zahlenreihe
- Zählen
- Finde zahlen

• Bilderrätsel

- Suche Gegenstände
- Wer versteckt sich
- Finde gleiche Bilder

○ Wahrnehmung



Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Pädiatrische Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Kinderkardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. T. Klingebiel

- Kim Spiele
 - Sehen
 - Tasten
 - Blinde Kuh
 - Rückenmalerei
 - Wo spürst du es?
 - Krabbeln/Ellenbeuge
 - Hören
 - Geräusche zuordnen
- **Kreativität**
 - Basteln/ Gestalten
 - Memorie
 - Puzzle
 - Mandala
 - Rätsel
- **Malerei**
 - Mandala
 - Malen nach Zahlen
- **(Gesellschafts-)Spiele**
 - Gesellschaftsspiele
 - 4-Gewinnt
- Halli Galli
- Halma
- Jenga
- Make n Break
- Mastermind
- Mikado
- Mühle
- Plitsch Platsch Pinguin
- Schach
- Scrabble (Junior)
- Kartenspiele
 - Poker
 - (Ligretto)
 - Skipbo
- Kleine Spiele
 - Käsekästchen
 - Stadt, Land, Fluss
 - Galgenmännchen
 - Metallknobelei
- **Puzzle**
- **Lesekonzentration**



Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Pädiatrische Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Kinderkardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. T. Klingebiel

- Buchstaben zählen
- Worte zählen
- Vorlesen
- Besondere Texte
- **Schwierige Singspiele/Lieder**
 - Mein Hut der hat 3 Ecken
 - 3 Chinesen mit dem Kontrabass
 - Alle Vögel fliegen hoch
 - Der kleine Matrose
 - Auf der Mauer auf der Lauer
 - Adam hat sieben Söhne
- **Zungenbrecher**
 - Bsp.:
 - Blaukraut bleibt Blaukraut
 - Zehn zahme Ziegen
- **Kartentricks**
 - 2 gleiche Karten
 - 4 befreundete Könige
 - Alle Asse
- Kartentrick in 2 Schritten
- Internetkartentricks
- **Origami** (www.origami-club.com)
 - Accessoires
 - Alphabet
 - Andere
 - Blumen
 - Essen
 - Flugzeuge
 - Früchte und Gemüse
 - Halloween
 - Käfer
 - Kleider
 - Leicht
 - Meer
 - Möbel
 - Natur
 - Nummern
 - Schreibwaren (nützlich)
 - Spaß
 - Sterne



Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III
Pädiatrische Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Kinderkardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. T. Klingebiel

- Tiere
- Traditionell
- Unikat
- Valentinstag
- Weihnachten
- Zeitung

- Die Schöpfung der Katze
- Die Trauerweide
- Die Trauminsel
- Die Traumreise
- Fantasiereise ins Elfenland
- Fluss der Träume
- Fluss des Lebens
- Für die Füß
- Heute geh ich in den Zoo
- Honigtau
- Im Bad
- Im Garten
- Im Traumland
- Kutschfahrt durchs Winterland
- Nachtwanderung

- Schattenwesen
- See der Stille
- Spaziergang
- Sternenglanz und die Sache mit der Angst
- Traumland
- Unter dem Apfelbaum
- Wald
- Wanderung zum Regenbogen
- Weihnachtsstimmung
- Wildpferd
- Winterabend



Adaptierter Übungspool: Interventionsgruppe

Trainingsstätte

- Patientenzimmer (Isolation, evtl. Verlegung in Mehrbettzimmer)
- Stationsflur
- Ambulanter Sportraum

Kleingeräte

- Diverse Bälle (z.B. Ergo-Ball, PVS-Softball, Bremsball, Gymnastikball, Redondoball, Medizinball, Pezziball, Wasserball)
- Flexi-Bar Schwingstab
- Frisbee
- Gymnastikkeulen
- Gymnastikmatte
- Gymnastikreifen
- Gymnastikseil
- Gymnastikstab, Gewichtsstab
- Hanteln (unterschiedliche Gewichte)
- Luftballon
- Sensomotorische Hilfsmittel (z.B. Balance-Igel, Balance-Pad)
- Tennisring
- Theraband (unterschiedliche Stärke)
- Therapiekreisel

Andere Hilfsmittel

- Mobiliar (z.B. Bett, Stuhl, Fensterbank)
- Gesellschaftsspiele (z.B. Mensch-Ärger-Dich-Nicht, Memory)
- Spielkonsole (z.B. Nintendo Wii)

Ausgangsstellungen

- Liegeposition (Rücken-, Bauch-, und Seitlage) [Matte, Bett]
- Sitz [Stuhl, Bett, Fensterbank, Pezziball, Step-Board]
- Vierfüßlerstand
- Stand



A. Warm-Up (ca. 5 - 10 min)

Inhalte

1. Erwärmung mit Kleingeräten
2. Gangschule
3. Bewegungslieder/ -geschichten
4. Konsolengestütztes Training
5. Sportspiele

1. Erwärmung mit Kleingeräten

- Werfen, Fangen
 - Ein- oder zweihändig
 - Unterschiedliche Wurftechniken
 - Dazwischen Klatschen
 - Einmal drehen
 - Augen schließen
- Kicken
- Prellen
- Rollen
- Schwingen
- Kreisen
- Partner übergeben

- Balancieren auf Körperteilen (z.B. Kopf, Fuß)
- Um Körperteile herumgeben (z.B. Kopf, Fuß)
- Hinter Körper halten, anfersen und Kleingerät berühren
- Vorm Körper halten, Knie zum Kleingerät bringen
- (Stab) Greifen, Loslassen, durch Hand gleiten lassen, fangen
- (Luftballon) Hochhalten oder Partner zuspüren
- Zwischen Beinen einklemmen oder zwischen Partnern
- Über Kleingerät steigen
- (Reifen) durchsteigen
- (Reifen) an Körperteilen kreisen
- Kleingerät auseinanderziehen, zusammendrücken
- Sensomotorische Übungen
 - Einbeinstand, (Semi-)Tandemstand, Gewichtsverlagerung,
 - mit/ohne Bewegung, geschlossene Augen, instabiler Untergrund

2. Gangschule

- Abrollen (extrem)
- Armschwung einsetzen
- Auf Fußaußenkante laufen
- Auf Fußinnenkante laufen
- Auf Linie gehen



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel

Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

- Aufrechter Gang (siehe Ausdauertraining)
- Breitbeinig, eng gehen
- Fersenlauf
- Fußspitzenlauf
- Hindernisse umgehen
- In Hocke gehen
- Kleine, große Schritte
 - Füße direkt aneinander setzen
- Langsam, schnell gehen
- Mit einem Bein auf Fußspitze mit anderem auf Ferse
- Über Seil steigen
 - Flach auf Boden
 - Seil höher spannen
 - Hüftverlagerung
- Unsicherer Untergrund
- Vorwärts, rückwärts, seitwärts laufen

3. Tanz, Bewegungslieder/-geschichten

- Aufwärbewegungen mit Musik
- Festgelegte Bewegungslieder oder freies Bewegen
- Individuelle Alltagsgeschichten (je nach Interesse der Kinder)

4. Konsolengestütztes Aufwärmen

5. Sportspiele

(siehe Ausdauertraining)



B. Ausdauertraining (ca. 10 - 30 min)

- Aerobe Belastungsform
- Trainingssteuerung mit Borg Skala (RPE ~12-15) sowie Herzfrequenzkontrolle (~50 . 70 % HF_{max})

Inhalte

1. Fahrradergometrie
2. Aerobic-Variationen
3. Sportspiele
4. Bewegungsspiele
5. Konsolengestütztes Training

1. Fahrradergometer

- Dauermethode zwischen 10 . 30 min
- Intervallmethode (bei reduzierter Leistungsfähigkeit (<10 min)) oder Pausenbedarf
- ~0.3 . 0.6 Watt/kg



2. Aerobic-Variationen

- Bis zu 30 min
- Schwierigkeitsstufen:
 - Step-Aerobic
 - Aerobic
 - Pezziball-Aerobic
 - Aerobic am Bettrand
 - High oder Low-Impact
- Tempo/ Belastungsniveau < 130 bpm
- Klassische Aerobic oder als Bewegungsgeschichte
- Thematische Bewegungsgeschichten (z.B. Wilder Westen, Urlaub am Strand, Schulweg, Schneeballschlacht)

3. Sportspiele

- Basketball
- Fußball
- Luftballon-Tennis
- Golf
- Tischtennis
- Hockey



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel

Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

- Kegeln
- Boccia

4. Bewegungsspiele

- Gesellschaftsspiele mit sportlichen Aufgaben (z. B. Mensch-Ärger Dich Nicht)
- Bewegungsmemory (Memory Teile im gesamten Zimmer verteilen)
- Chaoten-Spiel (Zettel im Raum verteilen, muss in richtiger Reihenfolge gesucht werden)
- Malen nach Zahlen mit Bewegungsaufgaben
- Ausmalbilder (wenn eine Fläche ausgemalt wurde, muss eine sportliche Aufgabe erfüllt werden)

5. Konsolengestütztes Training

- Wii Sports (z. B. Tennis, Bowling..)
- Wii Resort (z. B. Fahrrad fahren, Schwertkampf..)
- Wii Fit Plus (z.B. Parcours, Joggingö)
- Wii Just Dance



C. Krafttraining (ca. 15 - 20 min)

- ~1 . 3 Sätze à 8 . 15 Wiederholungen
- 4 . 8 Übungen
- Pause je 1 . 2 min
- Adaptation an Leistungsstand durch z.B. Kleingeräte, Körperposition, Übungsanpassung

1. Untere Extremitäten

- Kniebeuge
- Ausfallschritt
- Step
- Knieextension
- Beinpresse
- Plantarflexion
- Jumps
- Hüftextension
- Abduktion
- Adduktion

2. Obere Extremitäten

- Brustpresse
- Liegestütze
- Boxen
- Medizinballstoß

- Butterfly
- Überzüge
- Bankdrücken
- Dips
- Bizepscurls

3. Schulter/ Nacken

- Rhomboiden
- Frontheben
- Seitheben
- Nackendrücken

4. Bauch/Rücken

- Crunch gerade, schräg
- Situ p gerade, schräg
- Rotation
- Beinheben

5. Ganzkörper

- Bridging
- Waage
- Stütz (Liegestützposition, Unterarmstütz, Seitstütz)
- Kerze
- Standwaage



D. Beweglichkeit (ca. 10 min)

- Aktiv & Passiv
- Dynamisch & statisch
- Pausenfüller in jedem Training

1. Untere Extremitäten

- Bein in Richtung Körper ziehen
- Ferse auf Erhöhung abstellen
- Leichter Spreizsitz
- Ferse zum Gesäß
- Leichter Ausfallschritt (auch Seit-)
- Wade auf Stufe absenken
- Schneidersitz
- Beine übereinanderschlagen und zum Körper ziehen

2. Obere Extremitäten

- Oberarm an die Wand
- Arme seitlich auseinanderziehen
- Trizepszieher

3. Schulter & Nacken

- Ellenbogenzieher
- Vor-, Seit- und Rückneigung Kopf
- Mobilisation der Kopf- und Schultergelenke

4. Bauch & Rücken

- Ganzkörperstreckung
- Gestreckte Seitwärtsbeuge des Rumpfes
- C-Dehnung
- Rotation Rückenlage
- Päckchen
- Mobilisation Wirbelsäule (Katzenbuckel, Pferderücken)



E. Cool-Down (ca. 5 - 10 min)

Inhalte

1. Entspannung
2. Andere Spiele
3. Gespräche
4. Nintendo Wii Spiele

1. Entspannung

- Entspannungsgeschichten
- Entspannungsmusik
- Leichte Übungen aus fernöstlicher Gymnastik (z.B. Qi Gong, Yoga)
- Körperreise
- Igelballmassage
- Progressive Muskelrelaxation

2. Nintendo Wii Spiele

- Leichte Übungen (siehe Ausdauertraining)
- Spiele ohne sportbezogene Aufgaben (z.B. Mario Kart, Wii Party)

3. Andere Spiele

- Alternative Wunschaktivitäten wie Gesellschaftsspiele, Kartenspiele oder Malen

4. Gespräche



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel
Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

Trainingsprotokoll Æ Sporttherapie (FG)

Datum/Tag: _____

Training: JA / NEIN

Wenn NEIN, warum: _____

Trainingsbeginn: _____ Trainingsende: _____

Abbruch (Zeit, Grund): _____

Trainingsablauf

Aufwärmen (5-10 min)

1. Ausdauer (10-30 min) Ø

Zeit (min)	Leistung (Watt)	Strecke (km)	Herzfrequenz (S)		Umdrehungen (RPM)
			pre	Ø	



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel
Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

Trainingsprotokoll Æ Sporttherapie (FG)

2. Kraft (10-15 min)

Übung	Informationen zur Übung (Wiederholungen, Variation, Intensität etc.)

3. Beweglichkeit (10 min)

Übung	Informationen zur Übung (Wiederholungen, Variation, Intensität etc.)



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel
Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

Trainingsprotokoll Ë Sporttherapie (FG)

BORG . Skala:

Dyspnoe . Skala:

vor	nach
-----	------

vor	nach
-----	------

Cool Down:

Bemerkungen:



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Direktor: Prof. Dr. med. T. Klingebiel

Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

Trainingsprotokoll Æ Sporttherapie (Aerobic)

Datum/Tag: _____

Training: JA / NEIN

Wenn NEIN, warum: _____

Trainingsbeginn: _____ Trainingsende: _____

Abbruch (Zeit, Grund): _____

Trainingsablauf

Aufwärmen (5-10 min)

1. Ausdauer (10-30 min) Ø

Übung	Beschreibung der Inhalte



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Direktor: Prof. Dr. med. T. Klingebiel

Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

--	--

2. Kraft (10-15 min)

Übung	Informationen zur Übung (Wiederholungen, Variation, Intensität)

3. Beweglichkeit (10min)

Übung	Informationen zur Übung (aktiv, passiv)



Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main



Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin - Klinik II / III

Direktor: Prof. Dr. med. T. Klingebiel

Schwerpunkt Stammzelltransplantation Leitung: Prof. Dr. med. Peter Bader

BORG . Skala:

Dyspnoe . Skala:

vor	nach

vor	nach

Cool Down:

Bemerkungen:
