

Aus der Klinik für Innere Medizin I
- Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

**Einfluss der Elektromyostimulation auf die physische und psychische Verfassung
von Patienten, die mit intensiver Chemotherapie behandelt werden**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Anna Soraya Klostermann
geb. am: 08.11.1994 in Berlin

Tag der Promotion 24.03.2021

Dekan Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer
Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Zusammenfassung	7
2 Einleitung	9
2.1 Intensive Chemotherapien und deren Komplikationen und Nebenwirkungen	9
2.2 Bisherige Möglichkeiten der supportiven Therapie	10
2.3 Elektromyostimulation	11
2.3.1 Begriffe und Funktion	11
2.3.2 Geschichte	12
2.3.3 Erzeugung des elektrischen Impulses und Impulsparameter	12
2.3.4 Rekrutierung motorischer Einheiten durch EMS	13
2.3.5 EMS-Anwendung im Sport	14
2.3.6 EMS-Anwendung im Alter und bei verschiedenen Erkrankungen	16
2.3.7 Nebenwirkungen der EMS	18
2.4 Hinleitung zur Fragestellung	18
3 Material und Methoden	19
3.1 Studienprotokoll	19
3.2 Randomisierung	20
3.3 EMS: Einstellungen und Auswahl der Muskelgruppen	20
3.4 Sicherheit	21
3.5 Messparameter	22
3.5.1 Krankenhausaufenthaltsdauer	22
3.5.2 Infekte	22
3.5.3 Körperliche Testverfahren	22
3.5.3.1 6-Minuten-Gehtest	22
3.5.3.2 SPPB	23
3.5.4 Psychologische Testverfahren	24
3.5.4.1 MFI-20	24
3.5.4.2 EORTC QLQ-C30	24
3.6 Statistische Auswertung	25
4 Ergebnisse	26
4.1 Studienverlauf mit Flussdiagramm	26
4.2 Patientencharakteristika	27
4.3 Anwendungszeiten	31
4.4 Sicherheit	32
4.5 Krankenhausaufenthaltsdauer	32
4.6 Komplikationen: Infekte	32
4.7 Körperliche Testverfahren	32
4.7.1 6-Min-Gehtest	32
4.7.2 SPPB	33
4.8 Psychologische Testverfahren	33
4.8.1 MFI-20	33
4.8.2 EORTC QLQ-C30	35
4.9 Subgruppenanalyse	39
5 Diskussion	45

5.1 Sicherheit	45
5.2 Durchführbarkeit	46
5.3 Vergleichbarkeit der Gruppen	47
5.4 Effekt auf die Krankenhausaufenthaltsdauer/Infektionen	47
5.5 Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit	48
5.6 Effekt auf die psychische Leistungsfähigkeit	49
5.7 Subgruppenanalyse	50
5.8 Kritik	51
5.9 Beantwortung der Fragestellung	53
6 Literaturverzeichnis	54
7 Anhang	65
7.1 Einverständniserklärung	65
7.2 MFI-20	66
7.3 EORTC QLQ-C30	68
8 Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2 – Eidesstattliche Versicherung	70
9 Publikationen/Dank	71
9.1 Publikationen	71
9.2 Dank	72
10 Lebenslauf	73

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BCNU	Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea)
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
Bu	Busulfan
CHOP/ CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon, (Etoposid)
CK	Kreatinkinase (creatine kinase)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Cy	Cyclophosphamid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMG	Elektromyografie
EMS	Elektromyostimulation
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire der EORTC
FES	Funktionelle Elektrostimulation
Flu	Fludarabin
GvHD	Graft-versus-Host Erkrankung (graft-versus-host disease)
Hz	Hertz
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (implantable cardioverter-defibrillator)
l	Liter
LGL	Große granuläre Lymphozyten (large granular lymphocytes)
m	Meter
mA	Milliampere
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
MHC	Myosinschwerkette (myosin heavy chain)
mm	Millimeter
MPN	Myeloproliferative Neoplasien
ms	Millisekunde
n	Anzahl
nl	Nanoliter
NMES	Neuromuskuläre Elektrostimulation
PLL	Prolymphozytenleukämie
R	Rituximab
RS	Raw Score

Abkürzungen

s	Sekunde
SPPB	Short Physical Performance Battery
SZT	Stammzelltransplantation
T1	Zeitpunkt 1
T2	Zeitpunkt 2
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
Treo	Treosulfan
U	Enzymeinheiten (units)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1 Zusammenfassung

Im Rahmen einer Behandlung mit intensiver Chemotherapie und teils nachfolgender Stammzelltransplantation kommt es bei vielen Patienten zu einer deutlichen Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit und im Verlauf in vielen Fällen zur Entwicklung einer Fatigue. Die Elektromyostimulation (EMS) ist eine seit Jahren im Breitensport und in der Rehabilitation erfolgreich eingesetzte effektive Methode für die Verbesserung der körperlichen Fitness. Mit der Fragestellung, ob Elektromyostimulation sicher und effektiv bei Patienten mit intensiver Chemotherapie eingesetzt werden kann, wurden 81 Patienten in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie untersucht.

Nach Randomisierung in eine EMS- und eine Kontrollgruppe erhielten Patienten, die mit einer intensiven Chemotherapie behandelt wurden, Physiotherapie und in der EMS-Gruppe zusätzlich Elektromyostimulation (eingesetztes Gerät: Myopuls 2000 D). Nach Instruktion über die korrekte Verwendung des Gerätes sollte die selbstständige Anwendung fünf Mal pro Woche für jeweils 15 Minuten an beiden Oberarmen und Oberschenkeln erfolgen.

Die primären Endpunkte der Studie waren das Auftreten von Elektromyostimulation-assoziierten Nebenwirkungen (Sicherheit) sowie die Beurteilung der Durchführbarkeit der Trainingsmethode. Die sekundären Endpunkte umfassten den Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit, gemessen durch den 6-Minuten-Gehtest und den Short Physical Performance Battery-Test (SPPB), sowie den Einfluss auf die psychische Verfassung, die mit dem Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) und dem EORTC Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) erhoben wurde. Zusätzlich wurden die Krankenhausaufenthaltsdauer und das Auftreten von Infektionen dokumentiert. Die Messparameter wurden vor Beginn der Chemotherapie (T1) sowie bei Entlassung aus dem Krankenhaus (T2) erhoben. 14 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus. Gründe hierfür waren Widerruf der Einverständniserklärung, Verlust der Fähigkeit zur selbstständigen Anwendung oder Tod (krankheitsbedingt oder Chemotherapie-assoziiert). Final konnten Daten von 34 Patienten der EMS-Gruppe und 33 Patienten der Kontrollgruppe ausgewertet werden.

Schwerwiegende Elektromyostimulation-assoziierte Nebenwirkungen traten nicht auf, so dass die Anwendung auch für ein solch schwer krankes und intensiv behandeltes Patientenkollektiv als sicher angesehen werden kann. Die Trainingsmethode erwies sich als gut durchführbar, da 24 von 34 Patienten Elektromyostimulation mit 2/3 der vorgegebenen Trainingszeit anwendeten. Im Gruppenvergleich zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen T1 und T2 zugunsten der EMS-Gruppe in dem SPPB-Test ($p=0,038$), den Kategorien „körperliche Fatigue“ ($p=0,022$) und „reduzierte Motivation“ ($p=0,029$) des MFI-20 und den Skalen „kognitive Funktion“ ($p=0,034$) und „Fatigue“ ($p=0,017$) des EORTC QLQ-C30.

Summary

In the context of intensive chemotherapy treatment with subsequent stem cell transplantation, many patients experience a significant reduction in physical performance and an increase in fatigue. Electromyostimulation (EMS) is an effective method for improving physical fitness that has been successfully used for years in sports and rehabilitation. 81 patients were examined in a prospective, randomized, controlled study to determine whether electromyostimulation can be used safely and effectively in patients undergoing intensive chemotherapy.

After randomization into an EMS and a control group, all patients received physiotherapy and in the EMS group additional electromyostimulation (device used: Myopuls 2000 D). After instructions on correct application, the device should be used independently five times a week for 15 minutes each on both upper arms and thighs.

The primary endpoints of the study were the occurrence of side effects associated with electromyostimulation (safety) and the assessment of the feasibility of the training method. The secondary endpoints included the effect on physical performance measured by the 6-minute walking test and the short physical performance battery (SPPB) test, as well as the effect on mental health measured by the Multidimensional fatigue inventory (MFI-20) and the EORTC quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30). In addition, the length of hospitalization and the occurrence of infections were documented. The physical and psychological tests were performed before the start of chemotherapy (T1) and on discharge from hospital (T2).

14 patients dropped out of the study prematurely. Reasons for this were withdrawal of consent, loss of ability to use the drug independently, or death (associated with illness or chemotherapy). A total of 34 patients from the electromyostimulation group and 33 patients from the control group were evaluated. Severe EMS associated side effects did not occur, so that the application can be considered safe for such a seriously ill and intensively treated patient group. The training method also proved to be feasible since 24/34 patients used electromyostimulation with a relevant training time of 2/3 of the prescribed time. A group comparison showed statistically significant differences between T1 and T2 in favor of the EMS group. This difference could be measured as significant using the SPPB ($p=0.038$), the categories "physical fatigue" ($p=0.022$) and "reduced motivation" ($p=0.029$) of the MFI-20 and the scales "cognitive function" ($p=0.034$) and "fatigue" ($p=0.017$) of the EORTC QLQ-C30.

2 Einleitung

2.1 Intensive Chemotherapien und deren Komplikationen und Nebenwirkungen

Die Therapie der meisten malignen hämato-onkologischen Erkrankungen erfolgt mittels unterschiedlicher Chemotherapie-Protokolle. Viele dieser Therapien werden in der Regel stationär appliziert und erfordern eine längere direkte Überwachung der Patienten, was in einigen Fällen mit mehrwöchigen stationären Krankenhausaufenthalten verbunden ist. In dieser Arbeit gelten sie als intensive Chemotherapien. Wann bei einer Chemotherapie eine nachfolgende stationäre Überwachung indiziert ist, wurde durch Dollinger untersucht und definiert (Dollinger, 1996). Dies trifft unter anderem auf die Induktionschemotherapie bei akuter myeloischer Leukämie (AML) zu (Crowther et al., 1970). Weiterhin gilt dies für die autologe Stammzelltransplantation, die häufig für die Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt wird (Palumbo et al., 2014), und für die allogene Stammzelltransplantation, mit welcher zum Beispiel Patienten mit AML und entsprechender Risikokonstellation therapiert werden (Sureda et al., 2015). Aber auch einige neuere Immunchemotherapien wie das sogenannte R-CHOP-Protokoll (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), welches beim diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom Anwendung findet (Pfreundschuh et al., 2006), erfordern im ersten Zyklus eine längere stationäre Überwachung.

Durch multizentrische, randomisierte Therapiestudien konnten die Therapieergebnisse in der Hämato-Onkologie in den letzten Jahren durchgehend verbessert werden, was bei vielen Entitäten wie zum Beispiel den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen zu einem besseren Langzeitüberleben führte (Ekberg et al., 2018; Liu et al., 2019). Trotz dieser Fortschritte gehen viele Therapien mit teils erheblichen Nebenwirkungen für die Patienten einher. Ein wesentliches Risiko für therapiebedingte Morbidität und Mortalität birgt hier insbesondere die allogene Stammzelltransplantation (Copelan, 2006). Dabei geht unter anderem die Ausbildung einer akuten Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) mit erhöhter Mortalität, verlängerter Krankenhausaufenthaltsdauer und höheren Kosten einher (Yu et al., 2019).

Zu den Hauptbeschwerden von onkologischen Patienten während der Therapie und auch noch lange Zeit nach Therapieende zählt die tumorassoziierte Fatigue. Darunter versteht man das Leiden an starker körperlicher, emotionaler und kognitiver Abgeschlagenheit bis hin zur völligen Erschöpfung. Sie ist nicht durch vorausgegangene Aktivitäten erklärbar, sondern im Zusammenhang mit der Erkrankung oder Therapie zu sehen. Dementsprechend ist die Fatigue ein langanhaltender Beschwerdekomples, welcher im Gegensatz zur physiologischen Müdigkeit nach Anstrengung in der Regel nicht allein durch Ruhe und ausreichenden Schlaf zu lindern ist (Berger et al., 2015; Link et al., 2006). In einer Studie, welche die Prävalenz von Fatigue bei 76 allogenen transplantierten Patienten untersucht, wurde sie von 68% der befragten Patienten vor Beginn der Konditionierung, von 90% 30 Tage und noch von 81% 100 Tage nach der Transplantation angegeben (Bevans et al., 2008).

Im Rahmen ihres stationären Aufenthalts werden Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterziehen, aufgrund therapiebedingter Aplasie mit einhergehender Neutropenie zur Infektions-

vermeidung umkehrisoliert (Adam et al., 2004). Sie halten vermehrt Bettruhe, wodurch die körperliche Aktivität sinkt. Inaktivität ist ein möglicher Auslöser von Schwäche und reduzierter Muskelkraft (Hacker et al., 2006; Kortebein et al., 2008).

Zudem leiden Patienten nach intensiven Chemotherapien vermehrt unter tumor- oder therapiebedingten Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, sexueller Dysfunktion sowie Schlaf- und kognitiven Störungen (Hacker et al., 2006; Nelson et al., 2014; Thygesen et al., 2012). Auch können sich psychiatrische Komorbiditäten wie Anpassungsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Depressionen oder Angststörungen entwickeln (Prieto et al., 2002; Rueda-Lara und Lopez-Patton, 2014). Insgesamt führt dies dazu, dass viele Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität beklagen (Allart-Vorelli et al., 2015; Suh et al., 2019).

Selbst Jahre nach erfolgreicher Therapie leiden viele Patienten noch an einigen der oben genannten physischen und psychischen Symptome (Rüffer et al., 2003; Warner et al., 1998). Dies hat weitreichende Folgen, da der Gesundheitszustand (physisch und psychisch) der Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die Möglichkeit zur gesellschaftlichen Teilhabe und das Zurückfinden in das Berufsleben hat (Baker et al., 1999; Morrison et al., 2016). Zudem beeinflusst der Performance Status die Entscheidung für oder gegen eventuell notwendig werdende weitere Therapien (West und Jin, 2015).

2.2 Bisherige Möglichkeiten der supportiven Therapie

Der Einsatz intensiver Chemotherapien sowohl mit als auch ohne Stammzelltransplantationen setzt die Verfügbarkeit optimaler Supportivmaßnahmen voraus. Die Therapieziele der supportiven Therapie umfassen dabei sowohl die Vermeidung und Therapie physischer und psychischer Störungen als auch die Vorbeugung und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen und Komplikationen (Link et al., 2006).

Sowohl pharmakologisch als auch nicht pharmakologisch wird versucht, die unterschiedlichen therapie- oder krankheitsbedingten Beschwerdebilder der Patienten zu behandeln. Nicht pharmakologische Interventionsmöglichkeiten werden häufig in den Bereich der Komplementär- und Alternativmedizin eingeordnet. Hierbei bedeutet Alternativmedizin, dass die Therapien anstelle konventioneller Verfahren angewandt werden, und Komplementärmedizin eine gemeinsame Anwendung der Verfahren. Über 300 verschiedene Therapien lassen sich der Komplementärmedizin zuordnen. Als Kritikpunkt wird häufig die mangelnde Evidenzbasis dieser Verfahren angeführt. Aufgrund der breiten Anwendung werden diese Verfahren jedoch nicht mehr pauschal als unwissenschaftlich verurteilt und ihre Wirkung in Studien untersucht. Wurde bereits eine wissenschaftliche Wirksamkeit festgestellt, so dass eine Kombination der konventionellen Therapie und der Komplementärmedizin empfohlen wird, spricht man von integrativer Medizin (Fischer et al., 2014; Huber und Michalsen, 2014).

In einer Reihe von Studien hat sich körperliches Training für Patienten unter intensiver Chemotherapie und Stammzelltransplantation als eindeutig vorteilhaft herausgestellt. Aufgrund dieser Studienergebnisse wird körperliche Betätigung den Patienten ausdrücklich vor, während und nach solch

intensiven Therapien zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Fatigue empfohlen (Steinberg et al., 2015; Takekiyo et al., 2015; Wiskemann et al., 2015; Wiskemann und Huber, 2008).

Ein weiteres bekanntes Verfahren ist die Musiktherapie, welche sowohl aktiv als auch rezeptiv durchgeführt werden kann (Aulbert et al., 2007). Bei autolog stammzelltransplantierten Patienten wird von einer im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringeren Stimmungsstörung und einer deutlichen Tendenz zur geringeren Ausprägung von Angst und Depression unter Einsatz von Musiktherapie berichtet (Cassileth et al., 2003). Zudem wurde bei allogenen stammzelltransplantierten Kindern, von denen allerdings nicht alle an einer malignen Grunderkrankung litten, ein positiver Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt (Ugglä et al., 2018).

Es gibt noch eine Reihe weiterer Studien, die sich damit beschäftigen, therapieresistenten Beschwerden und verminderter Lebensqualität bei hämato-onkologischen Patienten entgegenzuwirken. Im Rahmen einer Studie wurde die Anwendung von einer einmal wöchentlichen 20-30-minütigen Massage evaluiert. Behandelt wurden mit dieser hauptsächlich der Nacken, der Rücken und die Beine. Eine schriftliche Umfrage bei den Patienten ergab signifikante Verbesserungen hinsichtlich der Symptome Angst, Leid, Fatigue, Schmerz und Anspannung (Kuon et al., 2019).

Mascaro et al. untersuchten, inwieweit eine 40-minütige Yoga-Übungseinheit für hämato-onkologisch erkrankte Patienten während ihres stationären Aufenthalts geeignet und effektiv ist. Die Patienten führten die Übungen liegend oder sitzend durch. Am häufigsten wurden Techniken zur bewussten Atem- und Körperwahrnehmung angewandt. Seltener wurden Entspannungsübungen und in nur 21% der Sitzungen Bewegungen angeleitet, wofür unter anderem ein Energiemangel der Patienten verantwortlich gemacht wurde. Vor und im Anschluss an die jeweilige Sitzung wurde die Ausprägung unterschiedlicher Symptome der Patienten evaluiert. Dabei erwies sich das Yoga als wirksam, da die Patienten unter anderem ihre Fatigue signifikant gemindert einschätzten (Mascaro et al., 2019).

Okolo et al. betonen unter anderem die Wichtigkeit einer offenen Kommunikation über die Anwendung komplementärer oder alternativer Therapien. Zudem fordern sie die Durchführung weiterer Studien zur Evaluierung des Nutzens dieser Therapien, um eine Grundlage zur Entwicklung von Leitlinien für hämato-onkologische Patienten zu schaffen (Okolo und Gowin, 2019).

2.3 Elektromyostimulation

2.3.1 Begriffe und Funktion

Synonyme Begriffe für die Elektromyostimulation (EMS) sind die (Transkutane) Elektrische Muskelstimulation oder die Neuromuskuläre Elektrostimulation (NMES). Sie beschreiben eine Methode, bei der ein ruhender Muskel mittels stimulierender Elektroden durch die Depolarisation von Axonen über seine Reizschwelle und damit zur sichtbaren Kontraktion gebracht wird (Bergquist et al., 2011; Maffiuletti et al., 2011; Vischer, 1993). Auf diese Weise wird versucht, willkürliche Kontraktionen zu imitieren. Angewandt wird diese passive Behandlungsform im Training und der

Rehabilitation von menschlichen Skelettmuskeln sowie in der Forschung (Bickel et al., 2011; Maffiuletti et al., 2011). Funktionelle Elektrostimulation (FES) wird bei gelähmten Muskeln wie zum Beispiel bei Patienten nach Rückenmarksverletzungen zur Generierung von Bewegungen eingesetzt (Thrasher und Popovic, 2008).

2.3.2 Geschichte

Seit Jahrhunderten wird der Einfluss von elektrischem Strom auf den menschlichen Körper untersucht und versucht, diesen therapeutisch für die Muskel- und Nervenstimulation zu nutzen (Schönle, 2004). Bekannt sind die *in vitro* Experimente von Luigi Galvani aus der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts, bei denen Zuckungen von präparierten Froschmuskeln durch Elektrizität beobachtet wurden. 1831 wurde von Michael Faraday der erste Stromgenerator entwickelt, welcher Gleichstrom durch den Wagnerschen Hammer rhythmisch unterbrach. Nach ihm wurde dieser als Faradayscher Strom benannt, welcher zuerst von Duchenne de Boulogne zur lokalen motorischen Elektrostimulation genutzt wurde. Der heutzutage zur Muskelreizung hauptsächlich verwendete Schwellstrom wurde von Jean Alban Bergonié entwickelt (Bossert und Vogedes, 2008; Cambridge, 1977; Hüter-Becker und Dölken, 2011). Zum Fortschritt der Entwicklung trug die Beachtung und Anwendung der seit dem 19. Jahrhundert bekannten elektrophysiologischen Grundgesetze bei. Durch die Weiterentwicklung zu geeigneten und tragbaren Stimulatoren im 20. Jahrhundert wurde die Methode für Patienten zur Eigenanwendung nutzbar und eine systematische Anwendung ermöglicht (Schönle, 2004).

2.3.3 Erzeugung des elektrischen Impulses und Impulsparameter

Die wichtigste zur Stimulation innervierter Muskeln angewandte Stromform ist der Schwellstrom, ein Impulsstrom aus dem Niederfrequenzbereich. Erreicht werden Muskelkontraktionen von kurzer Dauer, indem der Impulsstrom nicht kontinuierlich fließt, sondern es nach einer Impulsserie immer wieder zu einer rhythmischen Unterbrechung kommt (Schönle, 2004).

Eine Schwellstromtherapie kann mit biphasischen Impulsen erfolgen. Biphasische null-liniensymmetrische Impulse haben den Vorteil, dass keine Elektrolyse bei dem Übergang des Stroms von den Elektroden auf den Körper zu erwarten ist. Diese kann zur Bildung von Säuren und Laugen unter den Elektroden mit der Gefahr von Hautverätzungen führen. Deshalb erfolgt insbesondere bei Geräten zur Selbstanwendung bei Impulsströmen auf jeden Reizimpuls ein entgegengesetzter schwacher, nicht reizwirksamer Gegenimpuls (Schönle, 2004; Stein und Greitemann, 2015).

Am verbreitetsten ist die Anwendung batteriebetriebener Geräte, bei denen die Elektroden auf die Hautoberfläche über dem Muskelbauch angebracht werden. Die Elektroden müssen dazu an der Haut haften bleiben und leicht entfernbar sein. Meist befindet sich unter ihnen deshalb ein leitfähiges Kontaktgel. Alternativ können kleinere Elektroden über periphere Nervenstämmen gelegt werden oder chirurgisch unter die Haut implantiert werden (Bergquist et al., 2011; Bickel et al., 2011; Doucet et al., 2012).

Neben der Impulsform und dem Ort der Elektrodenanbringung wird die Reaktion der Muskulatur durch weitere Parameter bestimmt.

Amplitude: Sie entspricht der Intensität der elektrischen Stimulation und wird in Milliampere (mA) eines einzelnen Impulses angegeben. Die Amplitude ist ein indirekter Parameter für die aktivierte Muskelmasse, da mit steigender Amplitude mehr Axone unter den Elektroden erreicht und depolarisiert werden. Eine Intensitätssteigerung ist prinzipiell nur so lange sinnvoll, bis alle Muskelfasern gleichzeitig gereizt sind. Dies würde der maximalen Kontraktionsstärke entsprechen. Mindestens ein Drittel der willkürlich möglichen Kraft muss für eine Kräftigung des Muskels provoziert werden.

Frequenz: Die Frequenz wird in Hertz (Hz) angegeben und beschreibt die Anzahl (n) der Impulse pro Sekunde (s). Mit dieser Einstellung wird die Frequenz, mit der einzelne Aktionspotentiale entlang motorischer und sensorischer Axone verlaufen, reguliert. Hohe Frequenzen führen schneller zu einer Ermüdung (Bergquist et al., 2011; Bickel et al., 2011; Schönle, 2004).

Impulsdauer/Impulsbreite: Sie gibt die Zeitspanne vom Anfang bis zum Ende eines Impulses an. Um einen überschwelligeren Reiz zu generieren, werden bei längerer Pulsdauer niedrigere Amplituden benötigt, wobei auch bei unendlicher Reizdauer eine gewisse Mindestintensität erreicht werden muss. Die Intensitäts-Zeit-Kurve ist dabei hyperbelförmig (Bickel et al., 2011; Schönle, 2004).

On/Off-Zeit: Nach jeder Reizserie muss eine Pause folgen, um einer Ermüdung entgegenzuwirken.

Ramp: Ein Intensitätsanstieg und -abstieg wird zum Komfort des Anwenders eingesetzt (Schönle, 2004).

Exponentialstrom (Dreieckstrom): Bevorzugt angewandt wird der Exponentialstrom zur selektiven Reizung denervierter Muskeln zum Beispiel nach postoperativen oder posttraumatischen Verletzungen peripherer Nerven. Er kann in Form von Einzelimpulsen oder niederfrequenter Reizserien appliziert werden (Schönle, 2004; Stein und Greitemann, 2015).

Mittelfrequenzstrom: Kontraktionen können durch modulierten Mittelfrequenzstrom erzeugt werden. Verglichen mit dem Niederfrequenzstrom ist der elektrische Widerstand der Haut und des Gewebes für den Mittelfrequenzstrom geringer, wodurch Hautrezeptoren weniger und tief liegende Muskeln besser gereizt werden. Bei Wechselstrom besteht keine Gefahr der Elektrolyse. Ein wesentlicher Nachteil des Mittelfrequenzstroms ist jedoch sein sehr hoher Energiebedarf (Schönle, 2004).

2.3.4 Rekrutierung motorischer Einheiten durch EMS

Durch EMS können Kontraktionen sowohl unabhängig von der Willkürinnervation als auch zur Verstärkung einer gleichzeitig willkürlich ausgelösten isometrischen Kontraktion induziert werden (Schönle, 2004; Stein und Greitemann, 2015).

Eine motorische Einheit besteht aus zahlreichen Muskelfasern, welche alle über das Axon desselben Alpha Motoneuron aus dem Rückenmark innerviert werden. Die Erregung wird von der motorischen Nervenfasern auf die Muskelfaser an ihrer synaptischen Verbindung, der neuromuskulären Endplatte, übertragen (Klinke et al., 2005).

Aufgrund ihrer höheren Reizschwelle werden die Muskelfasern durch EMS nicht direkt, sondern über

ihre intramuskulär liegenden Nerven aktiviert. Dabei können Kontraktionen durch die Depolarisation der Motoneurone (direkt, peripher) und durch die Depolarisation der sensorischen Afferenzen (indirekt, zentral) ausgelöst werden. Bei dem peripheren Weg werden die Signale nach Depolarisation der Axone der Motoneurone direkt über diese an den Muskel weitergeleitet. Die Kontraktionen entstehen unabhängig vom zentralen Nervensystem. In der Elektromyografie (EMG) des vom stimulierten Nerven innervierten Muskel ist eine sogenannte M-Welle ableitbar. Über den zentralen Weg entstehen Kontraktionen durch die Depolarisation sensorischer Axone, welche den sensorischen Strom ins Rückenmark weiterleiten. Hier wird er ähnlich wie bei willkürlichen Kontraktionen synaptisch auf das Motoneuron verschaltet. Dies führt im Anschluss zur gleichzeitigen Reizung aller vom Motoneuron innervierten Muskeln. In der EMG zeigt sich ein sogenannter H-Reflex, welcher im Verlauf später als die M-Welle zu sehen ist. Zudem kann sich eine asynchrone Aktivität abbilden. Über welchen Weg Kontraktionen vermehrt entstehen, scheint in Zusammenhang mit den eingestellten Parametern sowie dem Reizort zu stehen (Bergquist et al., 2011; Collins, 2007; Schönle, 2004).

Hinsichtlich des Erregungsmusters der Axone gehen einige Wissenschaftler davon aus, dass es bei durch EMS provozierten Kontraktionen zu einer Umkehr der bei willkürlichen Kontraktionen üblichen Rekrutierung kommt (Kubiak et al., 1987; Trimble und Enoka, 1991). Bei willkürlichen Kontraktionen werden dem sogenannten Größenprinzip von Henneman zufolge kleine motorische Einheiten vor größeren motorischen Einheiten aktiviert (Henneman et al., 1965). In einer Studie von Feiereisen aus dem Jahr 1997 wurde gezeigt, dass nur in 6% der Fälle freiwillige Kontraktionen nicht diesem Prinzip entsprechend erfolgten (Feiereisen et al., 1997). Entsprechend einer Umkehr des Größenprinzips würden dicke Axone durch elektrische Stimulation zuerst aktiviert werden und erst mit steigender Stimulation die kleinen motorischen Einheiten (Kubiak et al., 1987; Trimble und Enoka, 1991). In bereits erwähnter Studie konnte allerdings nur in 28 beziehungsweise 35% der Fälle diese Umkehr nachgewiesen werden (Feiereisen et al., 1997).

Eine andere Theorie besagt, dass das durch Elektroden auf der Hautoberfläche herbeigeführte Aktivierungsmuster nicht-selektiv und unabhängig vom Axondurchmesser ist. Demnach haben prinzipiell alle Fasern das gleiche Potential aktiviert zu werden. Die motorischen Einheiten würden durch EMS nach räumlich festem und zeitlich synchronem Muster rekrutiert (Bickel et al., 2011; Gregory und Bickel, 2005).

Ein einheitlicher Konsens hinsichtlich der Funktionsweise von EMS besteht in der Literatur bislang noch nicht (Bickel et al., 2011; Maffioletti et al., 2011).

2.3.5 EMS-Anwendung im Sport

EMS wird im Hochleistungssport und heutzutage vermehrt auch im Freizeitsport angewandt. Im Zuge der technischen Weiterentwicklung der Trainingsmethode wird EMS mittlerweile nicht nur lokal, sondern oft als sogenanntes Whole-body-Training eingesetzt. Dieses ermöglicht die Stimulation unterschiedlicher Muskelgruppen wie Agonisten und Antagonisten an unterschiedlichen Körperteilen

gleichzeitig. Dabei werden mehrere Elektroden zum Beispiel in einer Weste oder in Gürteln getragen (Filipovic et al., 2012; Kemmler et al., 2012).

Im Sport wird EMS hauptsächlich verwendet, um eine Kraftsteigerung zu erreichen. In einem systematischen Review wurde zur Überprüfung dieses Effekts auf den *Musculus quadriceps femoris* eine Subgruppe von gesunden Personen gebildet, bei denen vor und nach EMS unter anderem die isometrische oder isokinetische Muskelkraft untersucht wurde. Unter Berücksichtigung von zwölf Studien mit insgesamt 235 Probanden zeigte sich nach alleiniger EMS verglichen zu keiner Intervention eine signifikant höhere Muskelkraft. In zwei Studien wurde EMS parallel zu einer willkürlichen Kontraktion angewendet, was insgesamt ebenfalls zu einer verbesserten Muskelkraft führte. Eine Metaanalyse von Daten aus acht Studien mit insgesamt 155 Probanden zeigte allerdings für die Anwendung von isolierter EMS im Vergleich zu willkürlichen Kraftübungen keinen Vorteil. Aus diesen sowie weiteren Analysen schlossen die Autoren, dass die EMS körperliches Training bislang nicht ersetzen kann (Bax et al., 2005).

In einer Studie mit zehn Amateurfußballspielern in einer EMS-Gruppe und zehn in einer Kontrollgruppe stellte sich heraus, dass ein fünf-wöchiges EMS-Trainingsprogramm neben einer Verbesserung der Muskelkraft auch mit spezifischeren, für das Spiel relevanten Vorteilen einhergeht. So zeigte sich eine signifikant erhöhte Geschwindigkeit des Balles nach einem Schuss sowohl mit drei Schritten Anlauf vor dem Schuss („Run-up“) als auch mit nur einem (ohne „Run-up“). Auch wenn die gesteigerte Muskelkraft unter anderem nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Sprintleistung führte, so konnte durch die erhöhte Ballgeschwindigkeit gezeigt werden, dass die Anwendung von EMS zu einer Verbesserung spezifischer Bewegungen führen kann. Die Autoren schlagen EMS daher als ergänzendes Training und für verletzte Sportler vor, um bei ihnen den Folgen eines Trainingsausfalls entgegenzuwirken (Billot et al., 2010).

In einer anderen Studie für Basketballspieler, die über vier Wochen zu dem standardisierten Basketballtraining ein zusätzliches EMS-Training erhielten, konnte unter anderem der „Squat jump“ signifikant um 14% verbessert werden (Maffioletti et al., 2000). Ebenfalls bei Volleyballspielern führte ein sechs-wöchiges EMS-Training der Oberschenkel in Ergänzung zu einem aktiven Training zu einem verbesserten Sprung, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe, die nur das aktive Training absolvierte. Bei der Messung der Kraftzunahme zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied zugunsten des EMS-Trainings, welcher auch noch zwei Wochen nach dem Trainingsende zu messen war (da Cunha et al., 2020).

Auch nach dem Sport wird EMS zur Regeneration genutzt. In einer randomisierten Studie zeigte EMS ähnliche Effekte auf die Leistungserholung, die Minderung von verzögertem Muskelkater und die Normalisierung des Laktatpiegels wie eine aktive Regeneration oder das sogenannte „Foam Rolling“, einer Selbstmassage mit einer Schaumstoffrolle (Akinci et al., 2020).

2.3.6 EMS-Anwendung im Alter und bei verschiedenen Erkrankungen

Bei Erkrankungen aus dem Gebiet der Orthopädie und Unfallchirurgie wird die Anwendung von EMS seit langem erprobt. Bereits aus dem Jahr 1986 gibt es eine Studie, welche den Einfluss von EMS bei Patienten nach Rekonstruktion ihres vorderen Kreuzbandes untersucht (Arvidsson et al., 1986). In einem Review ergab die Metaanalyse von sechs Studien für EMS in Ergänzung zu Physiotherapie nach chirurgischen Eingriffen am vorderen Kreuzband positive Effekte im Vergleich zu alleiniger Physiotherapie. In der frühen postoperativen Phase zeigten sich die Stärke des Musculus quadriceps femoris und die physische Funktionalität signifikant erhöht (Hauger et al., 2018). Zur Evaluierung des Effekts von EMS bei Kniegelenksarthrose berücksichtigte ein weiteres Review zehn Studien mit insgesamt 409 Patienten. Es gibt Hinweise für eine Verbesserung der Kraft und Funktion sowie für eine signifikante Reduktion der Schmerzen der Arthrose durch EMS. Die Autoren betonen unter anderem, dass in den eingeschlossenen Studien teils sehr unterschiedliche Stimulationsparameter genutzt wurden und die optimalen Einstellungen für dieses Patientenkollektiv ermittelt werden sollten (Giggins et al., 2012). Auch für die Anwendung von EMS nach Hüftgelenksersatz wurden in bisherigen Studien unterschiedliche Stimulationsparameter eingesetzt, was dazu beigetragen hat, dass von Burgess et al. keine generellen Anwendungsempfehlungen ausgesprochen wurden. In ihrem Review erscheint EMS als vielversprechende Methode, da in den zwei von ihnen berücksichtigten Studien Hinweise für eine verbesserte Genesung gefunden wurden. Allerdings stimmten die Ergebnisse der beiden Studien nicht in allen Untersuchungsparametern überein. Zum Beispiel zeigte sich nur in einer der Studien eine kürzere Krankenhausverweildauer. Die unterschiedlichen Ergebnisse werden mit den Unterschieden der Protokolle und Patientencharakteristika begründet (Burgess et al., 2019).

Auch bei chronischen internistischen Erkrankungen, welche zum Beispiel durch Symptome wie Dyspnoe die Patienten in ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit einschränken und sie an sportlicher Betätigung hindern, wurde EMS in den letzten Jahren in einer Reihe von Studien auf seine Wirksamkeit geprüft. Bei Patienten mit chronischem Herzversagen konnte die Anwendung von EMS zu Hause über acht Wochen (eine Stunde pro Tag) Verbesserungen einiger funktioneller Parameter wie der maximalen Belastbarkeit auf einem Ergometer, der maximalen Sauerstoffaufnahme und der 6-Minuten-Gehstrecke bewirken. Diese Fortschritte waren mit denen, die durch ein Fahrrad-Ergometer-Training (40 Minuten, drei Mal pro Woche) über diesen Zeitraum erzielt wurden, vergleichbar (Dobšák et al., 2006). In einer weiteren Studie, in welcher EMS im Vergleich mit konventionellem Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht wurde, konnten die oben genannten Ergebnisse bestätigt werden. Zudem zeigte sich, dass EMS insbesondere bei Patienten mit geringerer körperlicher Leistungsfähigkeit effektiv ist (Deley et al., 2008). Auch auf molekularer Ebene wurde der Effekt von EMS bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Muskelbiopsien untersucht. Vor und nach einem zehn-wöchigen EMS-Training wurden dazu das Expressionsmuster der Isoformen der Myosin-schwerkette (MHC) sowie die Aktivitäten der Citrat-Synthase und der Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase analysiert und mit Biopsien von Patienten, die eine Scheinstimulation erhielten,

verglichen. Nach dem EMS-Training zeigte sich eine veränderte Expression der MHC-Isoformen, was für eine muskuläre Anpassung an das EMS-Training spricht und auf einen EMS-induzierten Fasertyp-Wechsel hindeutet. Das Enzymprofil der Patienten, die kontraktionswirksames EMS-Training erhielten, unterschied sich signifikant von dem der Kontrollgruppe und glich vorherigen Beobachtungen bei chronisch herzinsuffizienten Patienten, die herkömmlichen Trainingsübungen nachgegangen waren (Nuhr et al., 2004).

Bei Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) resultierte ein sechswöchiges EMS-Training unter anderem in einer verbesserten Kraft, Ausdauer und größeren Muskelquerschnittsfläche. Zudem ließ die Untersuchung von Muskelbiopsien hinsichtlich des Insulin-like growth factor-1/AKT-Signalwegs auf eine optimierte Balance zwischen anaboler und kataboler Stoffwechsellage schließen (Vivodtzev et al., 2012). Die Untersuchung von Latimer et al. zeigte durch 30-minütige EMS-Anwendung eine veränderte Expression von 18 Transkripten Boten-Ribonukleinsäure in Muskelbiopsien. Diese Veränderung fiel allerdings deutlich geringer aus als nach aktiven Übungen gegen Widerstand (Latimer et al., 2019). In einer Metaanalyse, welche die Daten von 368 COPD-Patienten aus elf Studien berücksichtigte, zeigte sich EMS vorteilhaft zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Gong et al., 2018).

Bei Senioren sind Sarkopenie und ein damit einhergehender Rückgang der körperlichen Leistung häufig und unvermeidbar, wenn dem nicht durch Bewegung entgegengewirkt wird. Kern et al. zeigten eine verbesserte Funktion und Muskelstruktur bei gesunden Menschen in fortgeschrittenem Alter nach EMS-Training. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass EMS eine protektive Wirkung hat und Muskelabbau entgegenwirken kann. In dieser Studie wurde hierfür die Muskelfunktion vor und nach neun Wochen EMS-Training durch die Messung der maximalen isometrischen Muskelkraft und funktionelle Tests bewertet. Zudem wurden in Biopsien strukturelle und molekulare Veränderungen des Muskels durch histologische Aufarbeitung der Muskelmorphologie und Fasertypverteilung sowie durch Genexpressionsanalysen beurteilt (Kern et al., 2014).

Auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, wie zum Beispiel des Gastrointestinaltraktes, erwies sich EMS bereits als sicher, machbar und gut toleriert (Windholz et al., 2014).

In einem systematischen Review ergab eine Metaanalyse von acht Studien mit insgesamt 221 Patienten mit chronischer dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ebenfalls, dass EMS effektiv zur Stärkung des Quadrizeps-Muskels genutzt werden kann. Die Qualität der Beweise hierfür wurde als moderat eingestuft. Zudem zeigte die 6-Minuten-Gehstrecke in einer Metaanalyse von fünf Studien mit 143 Patienten einen Anstieg (Schardong et al., 2020).

EMS als Intervention zum Management und zur Prävention von Sarkopenie bei kritisch kranken Patienten wurde in einem weiteren systematischen Review untersucht. Als kritisch krank wurden Patienten definiert, die auf einer Überwachungs- oder Intensivstation mit Pflegestufe 2 oder 3 aufgenommen wurden. Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich im Protokoll und es wurden keine einheitlichen Ergebnisse erzielt, so dass EMS nur als potentielle Option zum Erhalt der

Muskelmasse und -funktion gesehen wird (Trethewey et al., 2019).

2.3.7 Nebenwirkungen der EMS

Als Nebenwirkung von EMS wurden Muskelschmerzen von 19 der 518 Anwender (3,7%) in unterschiedlichen Studien für Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen Erkrankungen angegeben (Jones et al., 2016). Eine Rhabdomyolyse wurde in zwei Fällen bei Sportlern nach EMS-Training beschrieben. Bei einem der Athleten war bereits nach einmaligem Training eine Aktivität der Kreatinkinase (CK) von 240000 Enzymeinheiten pro Liter (U/l) nachweisbar (Kästner et al., 2015). In einer Studie für Patienten mit schwerer COPD gaben zwei von 52 Patienten ein persistierendes Erythem an, welches jeweils durch die Elektroden verursacht worden sein konnte (Maddocks et al., 2016).

Die Applikation von EMS im Bereich des Karotissinus wird kritisch gesehen, da Blutdruckschwankungen und Herzrhythmusstörungen die Folge sein können. Ebenfalls abgeraten wird von einer Anwendung von EMS im Bereich des Herzens aufgrund des Potentials mit den Reizströmen Herzrhythmusstörungen zu provozieren (Schönle, 2004). Über die Anwendung von EMS bei Patienten mit Herzschrittmacher oder implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD) wird kontrovers diskutiert. Bei vier Patienten mit Herzschrittmacher wurden bei herzferner Anwendung (Knieextensoren) von 20-minütiger EMS keine Komplikationen oder Änderungen der Parameter des Herzschrittmachers gesehen (Wiesinger et al., 2001). Hingegen sind in einem Case Report durch die Anwendung von EMS an den Bauchmuskeln zweier Patienten ausgelöste Störungen ihrer subpektoralen ICD, die zu irrtümlichen Schockabgaben führten, beschrieben (Wayar et al., 2003). Cenik et al. bezweifeln, ob aufgrund veränderter Einstellungen bei modernen ICD weiterhin diese Gefahr besteht. Dennoch empfehlen sie in ihrem systematischen Review nur die Stimulation der Gesäß- und Oberschenkelmuskeln, an denen sie sich in den drei weiteren von ihnen berücksichtigten Studien als sicher erwies. Als weitere Sicherheitshinweise wird von ihnen angegeben, dass EMS nur unter ärztlicher Supervision bei Patienten mit ICD angewandt werden sollte, bei welchen im Vorfeld individuelle Risiken wie zum Beispiel eine instabile Angina pectoris ausgeschlossen wurden. Zudem sollten nach der ersten Anwendung elektromagnetische Störungen ausgeschlossen werden (Cenik et al., 2016).

2.4 Hinleitung zur Fragestellung

Nebenwirkungen von Chemotherapeutika, krankheitsbedingte Komplikationen sowie Wochen der Immobilisation führen dazu, dass sich der Zustand von Patienten während Therapien mit intensiver Chemotherapie mit oder ohne anschließende Stammzelltransplantation oft schnell verschlechtert. Dies hat zur Folge, dass viele Patienten nicht in der Lage sind, ausreichende physiotherapeutische Trainingseinheiten auszuführen. In diesen Fällen ist es oft unmöglich, den Rückgang der physischen und psychischen Verfassung aufzuhalten. Die Elektromyostimulation ist eine passive Behandlungsform, die auch im Liegen oder Sitzen angewendet werden kann. Im Leistungssport, bei älteren Menschen und Patienten mit malignen, chronischen oder muskuloskelettalen Erkrankungen hat sie sich als bewährte

Trainingsmethode für eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit erwiesen.

Im Rahmen dieser randomisierten, kontrollierten und prospektiven Studie wurde der Frage nachgegangen, inwieweit Elektromyostimulation als Trainingsmethode bei Patienten während intensiver Chemotherapie sicher und durchführbar ist und ob sie einen Einfluss auf die körperliche und psychische Verfassung dieser Patienten hat.

3 Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Kenn-Nummer: 120/15).

Die Patientenrekrutierung und die Datenerhebung erfolgten auf den Stationen der Inneren Medizin I im Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg von Februar 2016 bis März 2017.

Einschlusskriterien:

- Patienten vor voraussichtlich mehrwöchigem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Behandlung mit intensiver Chemotherapie (zum Beispiel Patienten mit Leukämie, Lymphom oder geplanter autologer oder allogener Stammzelltransplantation)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status 0-2
- Alter 18-80 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Unfähigkeit zur eigenständigen, korrekten Anwendung des Gerätes
- Herzschrittmacher oder Defibrillator
- metallische Implantate im Bereich der Elektroden
- sensibilitätsgestörte Haut zum Beispiel nach Strahlentherapie oder Verbrennungen
- Hautdefekte im Elektrodenauflageareal
- Schwangerschaft
- Epilepsie
- Zustand nach maligner ventrikulärer Rhythmusstörung
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (> Stadium 2A nach Fontaine)
- akutes Koronarsyndrom und/oder Schlaganfall in den letzten sechs Monaten
- tiefe Venenthrombose in den letzten sechs Monaten

Ein Einschluss in die Studie mit nachfolgender Randomisierung war möglich von Tag -3 bis Tag +1 vor beziehungsweise nach Start der Chemotherapie (als Tag 0 gewertet).

In beiden Therapiearmen erhielten die Patienten standardisierte Physiotherapie und in der EMS-Gruppe zusätzlich die Anwendung von EMS. Insgesamt standen dazu acht EMS-Geräte zur Verfügung. Patienten der EMS-Gruppe bekamen zu Beginn ihres Aufenthalts ein Myopuls-Gerät ausgehändigt, welches ihnen für die gesamte Zeit ihres stationären Aufenthalts überlassen wurde. Vorab wurden die Patienten in die eigenständige EMS-Anwendung eingeführt.

Als Vorgabe wurde festgesetzt, dass die Patienten an fünf Tagen pro Woche für jeweils 15 Minuten nacheinander die Oberschenkel und Oberarme mit EMS trainieren (75 Minuten EMS-Training / Woche je Extremität). Als ausreichende Adhärenz wurde eine Anwendung von über 2/3 der Anwendungsvorgabe (> 50 Minuten EMS-Training / Woche je Extremität) gewertet. Zur selbstständigen Dokumentation der EMS-Anwendung erhielten die Teilnehmer Tagebücher.

Um die Sicherheit von EMS zu bestimmen, wurden die Patienten dazu angehalten, alle auftretenden Nebenwirkungen in dem ausgehändigten Tagebuch zu dokumentieren. Weiterhin erfolgte eine tägliche Evaluation EMS-bedingter Nebenwirkungen.

Die Erhebung der Messparameter zur Bestimmung des Einflusses von EMS auf die psychische und physische Verfassung der Patienten erfolgte in beiden Gruppen zu Zeitpunkt 1 (T1) bei Studieneinschluss und zu Zeitpunkt 2 (T2) bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Die körperliche Testung umfasste den 6-Minuten-Gehtest und den Short Physical Performance Battery-Test (SPPB). Psychologische und die Lebensqualität betreffende Effekte wurden anhand des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) und des Quality of Life Questionnaire der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) untersucht.

3.2 Randomisierung

Von jedem eingeschlossenen Patienten liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung als Voraussetzung für die nachfolgende Randomisierung vor.

160 verschlossene Briefe, die jeweils einen Zettel mit einer Zahl von 1-160 enthielten, sowie eine Randomisierungsliste wurden von dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes (Leitung: Herr Prof. Dr. Wagenpfeil) zur Verfügung gestellt. Die Randomisierungsliste wurde von Mitarbeitern des Instituts mit dem Programm „nQuery Advisor Version 7“ (Cork, Ireland) erstellt, so dass jeder gezogenen Zahl eine der beiden Gruppen zugeordnet werden konnte.

3.3 EMS: Einstellungen und Auswahl der Muskelgruppen

Stimuliert wurde mit einem Myopuls 2000 D-Gerät (Curatec Services, Moers, Deutschland) mittels Schwellstrom. Das Gerät verfügt über zwei Kanäle und eingesetzt wurden je Kanal zwei wiederverwendbare, selbstklebende Elektroden der Größe 50x130 Millimeter (mm). Die eingestellte

Impulsbreite betrug 0,3 Millisekunden (ms) und die Frequenz 60 Hz. Die Dauer einer Impulsreihe lag bei fünf Sekunden mit nachfolgender, fünf Sekunden andauernder Pause. Eingestellt wurde eine synchrone Stimulation im EMS-Modus. Die Patienten wurden instruiert, dass sie die Amplitude bis zur Toleranzgrenze und mindestens bis zur Auslösung einer sichtbaren Muskelkontraktion steigern. Das EMS-Gerät wurde mit einer 9-Volt Batterie betrieben.

Jeweils zwei Elektroden wurden an beiden Oberarmen über dem Bereich des Musculus triceps brachii sowie an beiden Oberschenkeln über dem Musculus quadriceps femoris zur Stimulation aufgeklebt (siehe Abbildung 1).

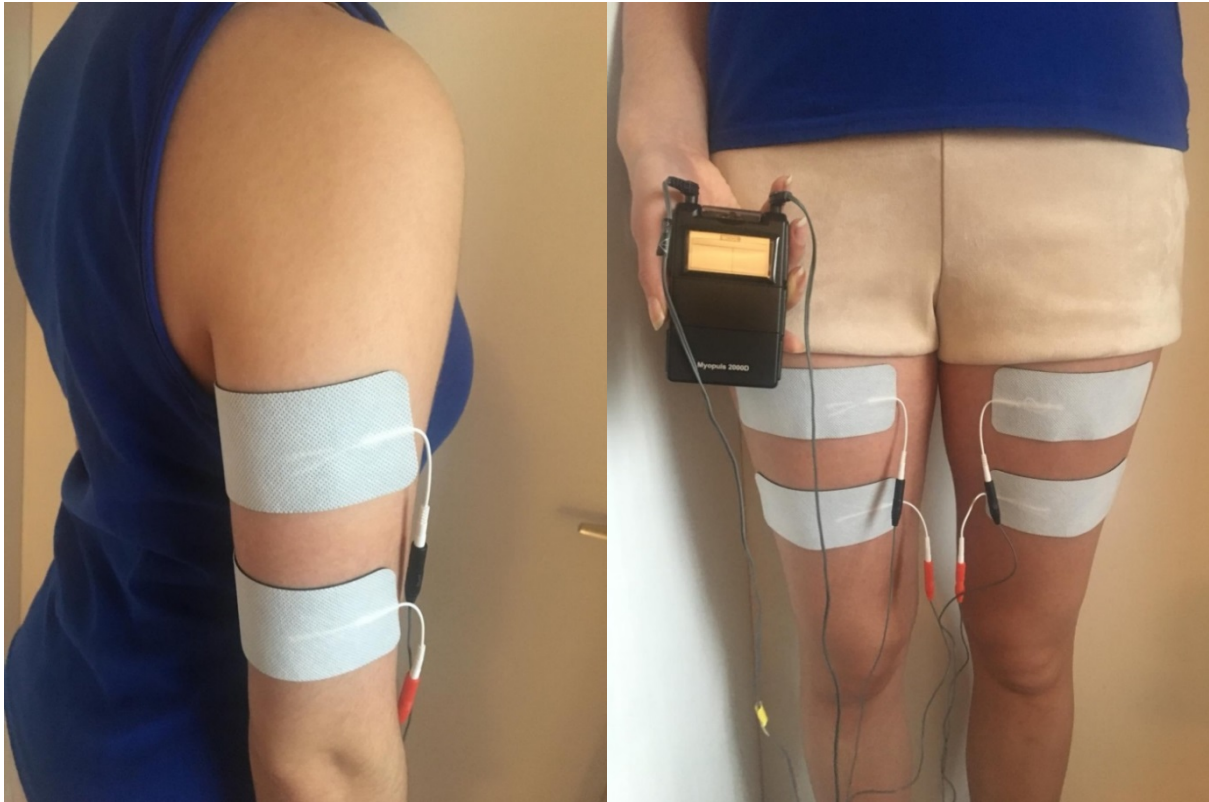


Abbildung 1: Demonstration der Elektrodenplatzierung

3.4 Sicherheit

Zur Dokumentation der Anwendersicherheit wurden die Patienten mehrmals pro Woche befragt, durch die Stationsärzte untersucht und dazu angehalten, alle Auffälligkeiten in dem ausgehändigten Tagebuch zu notieren. Bei einem Thrombozytenwert $< 10/\text{Nanoliter (nl)}$ in der morgendlichen Bestimmung erfolgte die Anwendung erst nach Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates. Eine Kontrolle des Thrombozytenwertes wurde nach Transfusion nicht durchgeführt.

3.5 Messparameter

3.5.1 Krankenhausaufenthaltsdauer

Für jeden Patienten wurde die Krankenhausaufenthaltsdauer vom Aufnahmetag bis zum Tag der Entlassung ermittelt.

3.5.2 Infekte

Infektbedingte Komplikationen wurden nach Entlassung aus den Arztbriefen und Krankenakten in eine Tabelle übertragen.

3.5.3 Körperliche Testverfahren

3.5.3.1 6-Minuten-Gehtest

Zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist die Messung der vom Patienten in sechs Minuten erreichbaren Wegstrecke eine gut etablierte Standardmethode. In der Klinik und Forschung hat sich der 6-Minuten-Gehtest als submaximaler Belastungstest unter den funktionellen Gehtests durchgesetzt. Unter anderem seine gute Tolerierbarkeit, einfache Durchführung und gute Aussagekraft über die Leistungsfähigkeit im Alltag sprechen für ihn (Butland et al., 1982; Solway et al., 2001). Er wird als Kontrollparameter zur Prüfung des Erfolges medizinischer Interventionen und teils für prognostische Einschätzungen insbesondere bei Patienten mit kardialen und pulmonalen Erkrankungen angewendet (Crapo et al., 2002). Da sich der Test auch bei Krebspatienten als valide erwiesen hat, wird er bei diesen Patienten empfohlen (Schmidt et al., 2013).

Referenzwerte für die von gesunden Personen im Alter von 40 bis 80 Jahren im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Entfernung wurden 1998 von Enright und Sherrill erstellt. Sie sind geschlechtsspezifisch und berücksichtigen das Alter, das Gewicht und die Größe des Probanden (Enright und Sherrill, 1998). Durchgeführt wurde der Test gemäß standardisiertem Protokoll der American Thoracic Society. Den Patienten wurde die Aufgabe gegeben, auf dem 40 Meter (m) langen und ebenen Boden der Station zu gehen und dabei so viel Strecke wie möglich zurückzulegen. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass sie bei Notwendigkeit jederzeit Pausen einlegen können. Die Patienten durften mit im Folgenden aufgeführten standardisierten Sätzen aus dem Protokoll ermutigt werden.

Nach der ersten Minute: „Sie machen das gut. Sie haben noch fünf Minuten Zeit.“

Nach zwei Minuten: „Machen Sie weiter so. Sie haben noch vier Minuten Zeit.“

Nach drei Minuten: „Sie machen das gut. Sie haben noch drei Minuten Zeit.“

Nach vier Minuten: „Machen Sie weiter so. Sie haben noch zwei Minuten Zeit.“

Nach fünf Minuten: „Sie machen das gut. Sie haben nur noch eine Minute Zeit.“

Nach sechs Minuten wurde die Zeit gestoppt und die Strecke abgelesen (Crapo et al., 2002).

Die Differenz der 6-Minuten-Gehstrecke zwischen Zeitpunkt T1 und T2 (T1-T2) wurde gebildet, um Veränderungen der körperlichen Leistungsfähigkeit zu erfassen. Positive Werte dieser Differenz deuten auf einen Rückgang dieser hin.

3.5.3.2 SPPB

Dieser 1994 von Guralnik et al. entwickelte Test ermöglicht eine Abschätzung des Risikos für Mortalität, Heimaufnahme beziehungsweise eine Pflegebedürftigkeit und Behinderung bei alten Menschen (Guralnik et al., 1994). Seine Anwendbarkeit und Aussagekraft für hospitalisierte Patienten wurden von Fisher et al. verifiziert (Fisher et al., 2009). Bei Patienten mit AML im Alter von mindestens 60 Jahren wurde gezeigt, dass SPPB-Testergebnisse von unter 9 Punkten vor Beginn einer Induktionstherapie mit einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert sind (Klepin et al., 2013). Der Test wurde gemäß der unter „CD (Download)“ auf der Internetseite des National Institute on Aging abrufbaren Vorgaben durchgeführt. Er besteht aus drei Einzeltests, bei welchen je maximal 4 Punkte erreichbar sind. Die Ergebnisse der Einzeltests werden addiert, so dass die Patienten in dem Test insgesamt 12 Punkte erreichen können. Im Vorfeld werden die Übungen dem Patienten vorgemacht.

Gleichgewichtstest:

Diese Testeinheit besteht aus drei Schrittpositionen, die für jeweils zehn Sekunden gehalten werden sollen. Zunächst sollen beide Füße des Patienten direkt nebeneinanderstehen. Ist dies nicht möglich, erhält der Patient keinen Punkt und mit dem Gehstest wird fortgefahren. Kann der Patient in der Position stehen, erhält er einen Punkt. Dann folgt als nächstes die Semitandem-Standardposition, bei welcher sich die große Zehe eines Fuß neben der Ferse des anderen Fuß befindet. Die Punktevergabe verläuft wie bei der vorherigen Schrittposition. Schließlich folgt die Tandem-Position, bei welcher die Ferse des einen Fuß direkt vor den Zehen des anderen steht. Kann die Tandem-Position für zehn Sekunden gehalten werden, erhält der Patient 2 Punkte. Sind mindestens drei Sekunden in der Position möglich, bekommt er einen Punkt. Die Punkte der einzelnen Schrittpositionen werden addiert.

Gehstest:

Gemessen wird die Zeit, die der Studienteilnehmer braucht, um eine Strecke von vier m zurückzulegen. Gehhilfen sind dabei erlaubt. Die benötigte Zeit wird gestoppt und nach ihr richtet sich die Punktevergabe. Braucht der Patient weniger als 4,82 s für die Strecke, erhält er 4 Punkte. 3 Punkte entsprechen einer Laufzeit von bis zu 6,2 s, 2 Punkte einer von bis zu 8,7 s. Werden mehr als 8,7 s gebraucht, erhält der Patient einen Punkt. Ist es für den Patienten nicht möglich die Strecke zu laufen, gibt es keinen Punkt.

Sit-to-Stand-Test:

Die Beinkraft wird getestet, indem die Patienten fünf Mal von einem Stuhl mit gerader Rückenlehne aus ihrer Sitzposition aufstehen. Die Arme müssen dabei vor der Brust verschlossen bleiben. Zunächst wird eine einmalige Probe durchgeführt. Ist diese nicht möglich, bekommt der Patient keinen Punkt. Ebenfalls keinen Punkt erreicht er, wenn er für die fünf Wiederholungen mehr als eine Minute braucht. Braucht er maximal 11,19 s, erhält er 4 Punkte. Bei einer Dauer bis zu 13,69 s gibt es 3 Punkte, bei einer bis zu 16,69 s 2 Punkte und bei einer über 16,7 s einen Punkt.

12 Punkte in einem Test entsprechen dem bestmöglichen Ergebnis. Zur Beurteilung der Entwicklung der körperlichen Leistungsfähigkeit von T1 zu T2 wurde die Differenz T1-T2 gebildet. Hierbei bedeutet

ein positiver Wert eine Verschlechterung.

3.5.4 Psychologische Testverfahren

3.5.4.1 MFI-20

Dieser von Smets et al. 1995 etablierte Fragebogen dient der Messung der subjektiven Einschätzung von Fatigue. Seine psychometrischen Eigenschaften wurden bei Patienten mit chronischem Fatiguesyndrom, bei Patienten mit Krebserkrankung und bei gesunden Menschen validiert. Er zeigte eine gute interne Konsistenz (Cronbachs $\alpha > 0,80$) und Konvergenzvalidität bei Korrelation mit einer visuellen Analogskala (Smets et al., 1995).

Der Fragebogen besteht aus 20 Items (Fragen). Je vier Items gehören in eine der fünf Subskalen (allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue, reduzierte Aktivität, reduzierte Motivation, mentale Fatigue). Je nach Ausprägung werden pro Item 1-5 Punkte vergeben, so dass jede Subskala mindestens 4 und maximal 20 Punkte erhält. Eine hohe Punktzahl spiegelt eine ausgeprägte Fatigue wider (Smets et al., 1995). Eine Zunahme der Fatigue von T1 zu T2 zeigt sich als negativer Wert, wenn die Scores zum Zeitpunkt T2 von den Scores, die zu Zeitpunkt T1 erhoben wurden, subtrahiert werden.

Alters- und geschlechtsspezifische Normwerte der deutschen Allgemeinbevölkerung für die einzelnen Subskalen sind von Schwarz et al. beschrieben worden (Schwarz et al., 2003).

3.5.4.2 EORTC QLQ-C30

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der Fragebogen in der derzeit aktuellen 3. Version verwendet. Er besteht aus 30 Fragen (Items), die in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, eine allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualitätsskala und sechs einzelne Items eingeteilt werden. Die fünf Funktionsskalen bestehen aus der physikalischen Funktion (Fähigkeit, den Alltag zu bewältigen), der Rollenfunktion (Fähigkeit, seine Rolle am Arbeitsplatz und bei alltäglichen Aktivitäten auszufüllen), der emotionalen Funktion (Anspannung, Angst, Reizbarkeit, Depression), der sozialen Funktion (Familienleben und soziale Aktivitäten) und der kognitiven Funktion (Konzentration und Erinnerung). Die drei Symptomskalen erfassen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz und die einzelnen Items Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Auswirkungen. Außerdem gibt es eine Skala, mit welcher der allgemeine Gesundheitszustand und die Lebensqualität erfasst werden (Aaronson et al., 1993).

Die Fragen der Funktions- und Symptomskalen sowie die einzelnen Items werden nach einem 4-Punkte-System und die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand/der Lebensqualität nach einem 7-Punkte-System von den Patienten bewertet. Gemäß dem von Fayers et al. veröffentlichten EORTC Scoring Manuel wurden die Daten jedes Fragebogens verarbeitet.

Dazu werden zuerst die in eine Skala gehörenden Werte der Items addiert und durch ihre Anzahl geteilt. Die EORTC nennt diesen Wert den sogenannten Raw Score (RS).

$$\text{Raw Score} = \frac{(\text{Item}_1 + \text{Item}_2 + \dots + \text{Item}_n)}{n}$$

Dieser Raw Score wird für die einzelnen Skalen durch eine lineare Transformation in einen standardisierten Score umgewandelt. Dazu ist die Range notwendig, welche für die Differenz zwischen dem höchst möglichen und niedrigst möglichen Wert des Raw Scores steht. Sie liegt für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität bei 6 und für die restlichen Skalen (fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, sechs einzelne Items) bei 3.

$$\text{Funktionsskalen : Score} = \left(1 - \frac{(\text{RS} - 1)}{\text{range}} \right) \times 100$$

$$\text{Symptomskalen / einzelne Items : Score} = \left(\frac{(\text{RS} - 1)}{\text{range}} \right) \times 100$$

$$\text{Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität : Score} = \left(\frac{(\text{RS} - 1)}{\text{range}} \right) \times 100$$

Die nach der linearen Transformation erhaltenen Scores können Werten zwischen 0 und 100 entsprechen. Hierbei spricht ein hoher Score einer Funktionsskala für eine gute Funktionalität und ein hoher Score der Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität für ein hohes Maß an Gesundheit und Lebensqualität. Ein hoher Score in Symptomskalen oder bei einzelnen Items bedeutet eine starke Ausprägung von Problemen und Symptomen (Fayers et al., 2001).

Zur Beurteilung der Entwicklung der psychologischen Verfassung der Patienten wurde die Differenz T1-T2 gebildet. Dabei entspricht ein positiver Wert der Differenz T1-T2 in den Funktionsskalen sowie in der Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität einer Verschlechterung, hingegen ein positiver Wert dieser Differenz in den Symptomskalen oder einzelnen Items einer Verbesserung.

3.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS (23. Version) genutzt.

Quantitative Daten sind als Median mit Interquartilsabstand und qualitative Daten als absolute und relative Werte angegeben.

Zur Bestimmung von Median mit Interquartilsabstand quantitativer Testergebnisse sowohl zu Zeitpunkt T1 als auch T2 wurden alle von der Endgruppe angegebenen Werte einbezogen.

Zusätzlich erfolgte die Auswertung der Testergebnisse durch die Bildung der Differenz der Werte von T1 und T2 (T1-T2) für jeden einzelnen Patienten. Von allen so erhaltenen T1-T2-Werten wurde ebenfalls der Median mit Interquartilsabstand ermittelt. Hierbei konnte in der jeweiligen Kategorie nur der Wert von Patienten der Endgruppe berücksichtigt werden, wenn sowohl für T1 als auch für T2 ein Wert zur Verfügung stand. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurden quantitative Daten zwischen beiden Gruppen

verglichen.

Zum Vergleich eines qualitativen Merkmals zwischen beiden Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

P-Werte sind zweiseitig und das Signifikanzniveau ist $< 0,05$.

Hinsichtlich der Auswahl der statistischen Tests erfolgte eine Beratung von Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

4 Ergebnisse

4.1 Studienverlauf mit Flussdiagramm

Insgesamt wurden 81 Patienten randomisiert, von denen 45 (55,56%) der EMS-Gruppe (EMS-Training + Physiotherapie) und 36 (44,44%) der Kontrollgruppe (nur Physiotherapie) zugeteilt wurden.

In der EMS-Gruppe verstarben vier Patienten während des Krankenhausaufenthalts (8,89% der EMS-Gruppe), während in der Kontrollgruppe drei Patienten verstarben (8,33% der Kontrollgruppe).

Sieben Patienten der EMS-Gruppe zogen ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurück. Zwei Patienten verließen bereits kurz nach Randomisierung und vor Beginn des EMS-Trainings die Studie. Gründe hierfür waren eine zu hohe psychische Belastung ($n=1$) und die subjektive Auffassung des zu hohen Zeitaufwandes für das EMS-Training ($n=1$). Fünf Patienten beendeten die Studienteilnahme vorzeitig aufgrund chemotherapie- oder krankheitsbedingter Komplikationen, wodurch ihnen eine selbstständige Ausführung der EMS-Anwendung nicht mehr möglich war oder die Motivation dazu fehlte ($n=5$).

In die Endauswertung wurden Daten von 34 Patienten der EMS-Gruppe und 33 Patienten der Kontrollgruppe aufgenommen (siehe Abbildung 2).

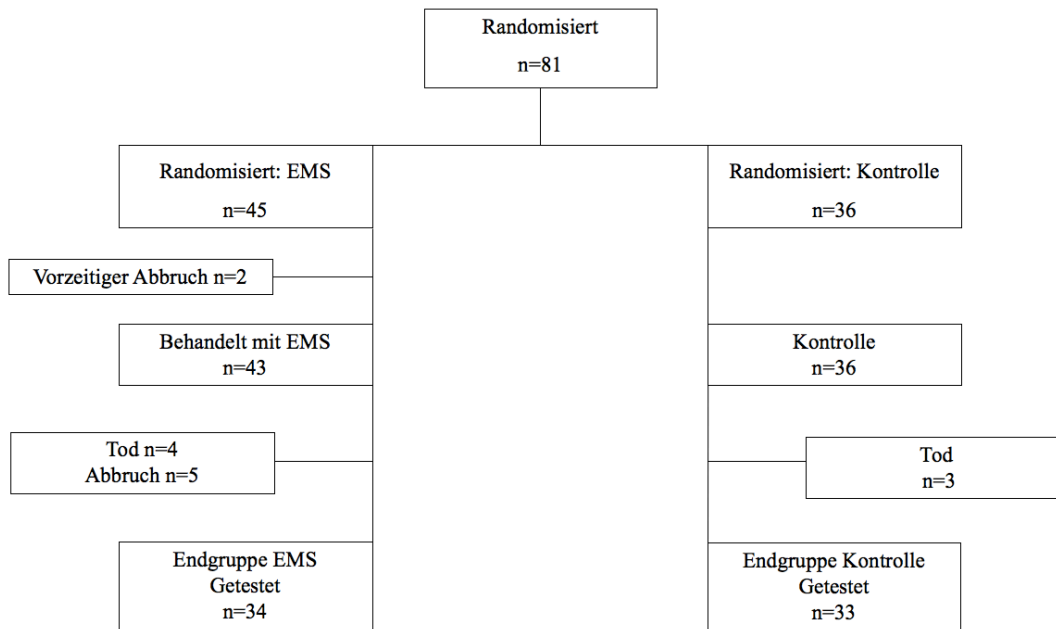


Abbildung 2: Flussdiagramm des Studienverlaufs

4.2 Patientencharakteristika

Mithilfe des in Kapitel „3.2 Randomisierung“ beschriebenen Randomisierungsverfahren wurden die Patienten den beiden Gruppen zugeteilt.

Das durchschnittliche Alter aller Patienten war 59 Jahre, das der Männer 56 Jahre und das der Frauen 60,5 Jahre. Wie die Abbildung 3 zeigt, lag das Durchschnittsalter der Patienten der EMS-Gruppe bei 58 Jahren (24 ; 78) und das der Patienten der Kontrollgruppe bei 60 Jahren (24 ; 79).

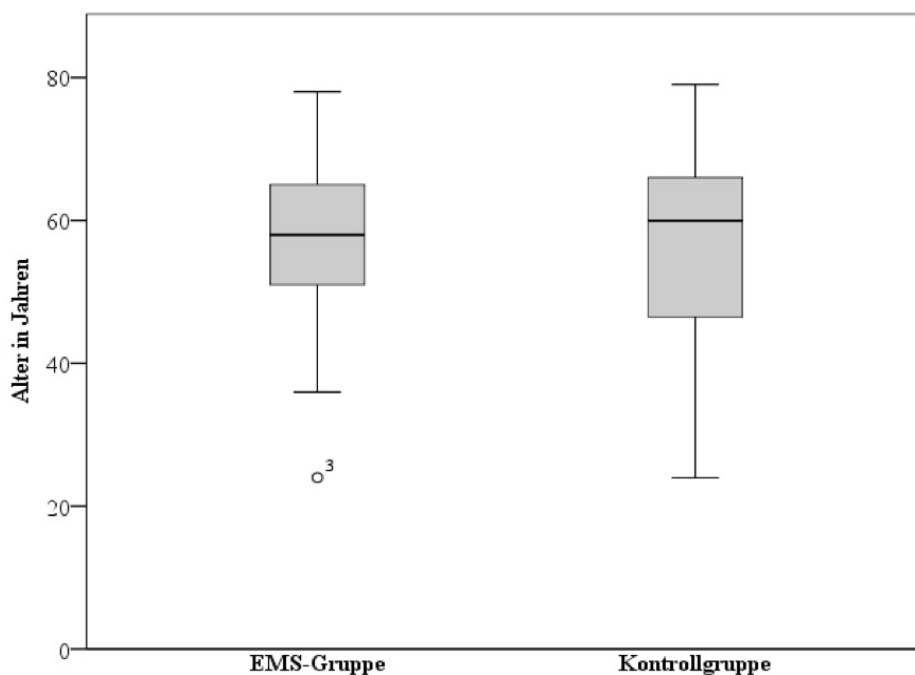


Abbildung 3: Altersverteilung der EMS-Gruppe und Kontrollgruppe. 3: Ausreißer mit 24 Jahren

49 Studienteilnehmer waren männlich (60,5%) und 32 weiblich (39,5%). Wie in der Abbildung 4 zu sehen ist, waren in der EMS-Gruppe 26 Patienten männlich (57,8%) und 19 weiblich (42,2%), in der Kontrollgruppe 23 Patienten männlich (63,9%) und 13 weiblich (36,1%).

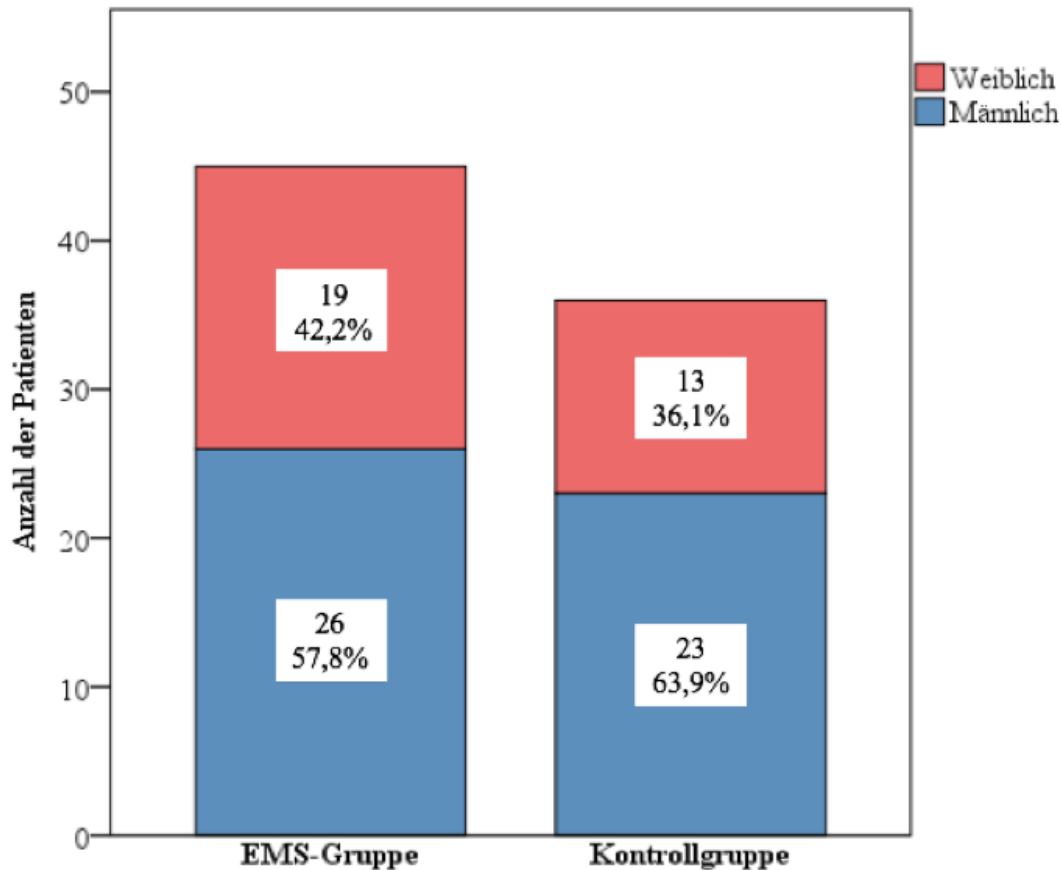


Abbildung 4: Geschlechterverteilung in der EMS-Gruppe und Kontrollgruppe

Von insgesamt 81 Studienteilnehmern hatten 27 einen ECOG Status von 0 (33,3%), 36 einen ECOG Status von 1 (44,4%) und 18 einen ECOG Status von 2 (22,2%).

Entsprechend der Abbildung 5 hatten in der EMS-Gruppe 14 Patienten einen ECOG Status von 0 (31,1%), in der Kontrollgruppe 13 Patienten (36,1%). ECOG Status 1 hatten 21 Patienten in der EMS-Gruppe (46,7%) und 15 Patienten in der Kontrollgruppe (41,7%). ECOG Status 2 hatten zehn Patienten in der EMS-Gruppe (22,2%) und acht Patienten in der Kontrollgruppe (22,2%).

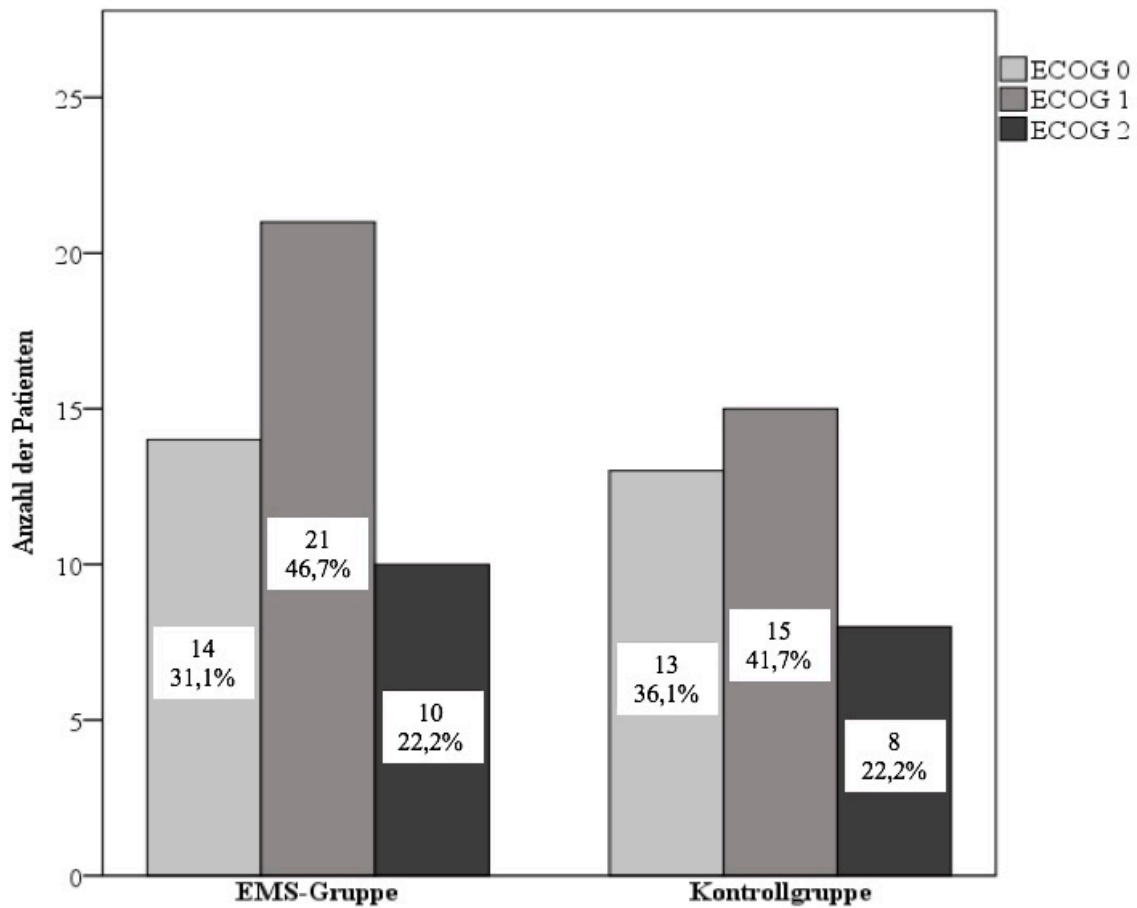


Abbildung 5: ECOG Status der Patienten

Therapien

Von den 81 Patienten wurden 21 mit allogener Stammzelltransplantation (25,9%), 22 mit einer autologen Stammzelltransplantation (27,2%) und 38 mit alleiniger Chemotherapie (46,9%) behandelt. Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapie-Protokolle waren das sogenannte „7+3“-Protokoll (n=11) zur Standard-Induktionstherapie bei AML-Patienten und die Chemotherapie-Protokolle CHOP oder CHOEP (n=7).

Zur Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation wurde am häufigsten Busulfan/Cyclophosphamid (n=7) und vor autologer Stammzelltransplantation eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan (n=14) eingesetzt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Behandlungen

Therapien	Alle Patienten	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe
Therapien			
Allogene SZT	21 (25,9%)	11 (24,4%)	10 (27,8%)
Autologe SZT	22 (27,2%)	13 (28,9%)	9 (25%)
Chemotherapie	38 (46,9%)	21 (46,7%)	17 (47,2%)
Chemotherapien			
CHOP oder CHOEP	7	3	4
Cytarabin + Anthrazyklin (7+3)	11	8	3
andere	20	10	10
Konditionierungen vor allogener SZT			
Bu/Cy	7	4	3
Flu/Bu	4	2	2
Flu/Bu/Cy	3	2	1
Treo/Flu	3	1	2
TBI/Flu	2	0	2
TBI/Flu/Cy	1	1	0
BEAM	1	1	0
Konditionierungen vor autologer SZT			
Hochdosis-Melphalan	14	8	6
BEAM	6	4	2
Carboplatin/ Etoposid	1	0	1
R-BCNU/ Thiotepa	1	1	0

SZT: Stammzelltransplantation; Bu: Busulfan; Cy: Cyclophosphamid; Flu: Fludarabin; Treo: Treosulfan; TBI: Ganzkörperbestrahlung; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; R: Rituximab; BCNU: Carmustin

Erkrankungen

Das häufigste Krankheitsbild der Studienpatienten war die AML (n=21). 19 Patienten hatten ein aggressives Lymphom und 16 ein Myelom (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Erkrankungen

Erkrankungen	Alle Patienten	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe
AML	21	13	8
Aggressives Lymphom	19	11	8
Myelom	16	9	7
Indolentes Lymphom	6	4	2
MDS	5	5	0
MPN	4	0	4
MDS/MPN	2	0	2
T-PLL	2	2	0
ALL	2	0	2
Morbus Hodgkin	2	1	1
Nicht-Seminom	1	0	1
T-Zell LGL Leukämie	1	0	1

MDS: Myelodysplastische Syndrome; MPN: Myeloproliferative Neoplasien; PLL: Prolymphozytenleukämie; ALL: Akute lymphatische Leukämie; LGL: Große granuläre Lymphozyten

4.3 Anwendungszeiten

Die Vorgabe sah 15 Minuten Muskelstimulation jeweils an beiden Oberschenkeln und Oberarmen fünf Mal pro Woche vor (75 Minuten / Woche je Extremität).

24 Patienten (70,6%) erreichten an den Oberschenkeln mehr als 2/3 der Vorgabe pro Woche (> 50 Minuten Stimulation/Woche). Bei den Oberarmen schafften dies 22 Patienten (64,7%).

EMS-Anwendungszeiten von mehr als 1/3 und bis zu 2/3 der Vorgabe (> 25 Minuten und ≤ 50 Minuten/Woche) erreichten sieben Patienten (20,6%) sowohl an den Oberschenkeln als auch an den Oberarmen.

Zu maximal 1/3 der Vorgabe (≤ 25 Minuten/Woche) wurde EMS an den Oberschenkeln von drei Patienten (8,8%) und an den Oberarmen von fünf Patienten (14,7%) angewendet.

4.4 Sicherheit

In der EMS-Gruppe lag die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit einem morgendlichen Thrombozytenwert $< 20/\text{nl}$ bei 7 (0 ; 12,75) und die durchschnittliche Anzahl an Tagen mit einem Leukozytenwert $< 1/\text{nl}$ bei 11,5 (1,5 ; 17).

Als Komplikation zeigte sich bei einem Patienten unter bestehender Einnahme von Acetylsalicylsäure ein 5 x 2 cm großes, schmerzloses Hämatom am Oberarm im Bereich der Elektrodenauflagefläche.

Bei drei Patienten mit Thrombozytenwerten $< 30/\text{nl}$ traten im Elektrodenauflagebereich Petechien am Oberarm auf. In der ersten Woche nach EMS-Anwendung gaben zwei Patienten vorübergehende Schmerzen in den Armen an.

Schwerwiegende Komplikationen wie ventrikuläre Herzrhythmusstörungen oder Rhabdomyolyse wurden nicht beobachtet.

4.5 Krankenhausaufenthaltsdauer

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer aller Patienten lag bei 28 Tagen (22 ; 42). In der EMS-Gruppe lag sie bei 30,5 Tagen (21,75 ; 45,5) und in der Kontrollgruppe bei 27 Tagen (21,5 ; 41), $p=0,522$.

4.6 Komplikationen: Infekte

Insgesamt erlitten 43 Patienten (64,2%) eine transiente Infektion und 24 Patienten (35,8%) blieben infektfrei. 24 Patienten (70,6%) in der EMS-Gruppe und 19 Patienten (57,6%) in der Kontrollgruppe hatten im Studienzeitraum eine Infektion, $p=0,267$. In den meisten Fällen konnte kein Fokus gefunden werden.

4.7 Körperliche Testverfahren

4.7.1 6-Min-Gehtest

Bei Studieneinschluss (T1) legten die Patienten eine durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke von 454 Meter zurück. In der EMS-Gruppe lag diese Strecke bei 446,5 Meter und in der Kontrollgruppe bei 458 Meter. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus (T2) erreichten die Patienten der EMS-Gruppe durchschnittlich 435,5 Meter und die der Kontrollgruppe 425 Meter.

Die Differenz zwischen beiden Zeitpunkten wurde für jeden Patienten berechnet und zwischen beiden Gruppen verglichen. Im Durchschnitt legten alle Studienteilnehmer aus beiden Gruppen bei Entlassung eine geringere Gehstrecke zurück. Der durchschnittliche Rückgang der in 6 Minuten zurückgelegten Wegstrecke von den Zeitpunkten T1 zu T2 in der EMS-Gruppe lag bei 24 Meter (-36,75 ; 71,25) und in der Kontrollgruppe bei 47 Meter (-3 ; 92). Die EMS-Gruppe zeigte durchschnittlich eine um 23 Meter geringere Verschlechterung. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant, $p=0,203$ (siehe Tabelle 3).

4.7.2 SPPB

Zum Zeitpunkt T1 erzielten die Patienten in beiden Gruppen durchschnittlich 11 Punkte. Zum Zeitpunkt T2 erreichte die EMS-Gruppe durchschnittlich weiterhin 11 Punkte und die Kontrollgruppe 10 Punkte. In der EMS-Gruppe lag die Differenz T1-T2 bei diesem Test durchschnittlich bei 0 Punkten (-1 ; 0,75) und in der Kontrollgruppe ebenfalls bei 0 Punkten (0 ; 2), $p=0,038$ (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der körperlichen Tests

	6-Minuten-Gehtest		SPPB	
	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe
T1 Median	446,5	458	11	11
T1 1. Quartil	399,75	380,5	9	9,5
T1 3. Quartil	499,75	506,5	12	12
T2 Median	435,5	425	11	10
T2 1. Quartil	373,5	296	9,25	8
T2 3. Quartil	485,5	510	12	12
T1-T2 Median	24	47	0	0
T1-T2 1. Quartil	-36,75	-3	-1	0
T1-T2 3. Quartil	71,25	92	0,75	2
P Wert	0,203		0,038	

Angabe der Werte für den 6-Minuten-Gehtest in Meter und für den SPPB in Punkten

4.8 Psychologische Testverfahren

4.8.1 MFI-20

Das durchschnittliche Alter der männlichen Studienpatienten war 56 Jahre. Dementsprechend ist für die Subskalen der jeweilige Normwert für Männer im Alter von 40-59 Jahren angegeben. Die weiblichen Studienpatienten waren durchschnittlich 60,5 Jahre alt, weshalb für sie geschlechtsspezifische Normwerte für das Alter von mindestens 60 Jahren angegeben sind (Schwarz et al., 2003). In allen Subskalen des MFI-20 waren die Werte der männlichen Studienpatienten im Vergleich zu den Referenzwerten der deutschen Allgemeinbevölkerung zu Zeitpunkt T1 erhöht. Die Frauen zeigten nur bezüglich der allgemeinen und körperlichen Fatigue sowie der reduzierten Aktivität erhöhte Ausgangswerte (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Ergebnisse zu T1 mit Normwerten des MFI-20

	Allgemeine Fatigue T1	Körperliche Fatigue T1	Reduzierte Aktivität T1	Reduzierte Motivation T1	Mentale Fatigue T1
Männliche Studien- Patienten	11	11	11	8	8,5
Normwert: Männer, 40-59 Jahre	8	7,6	7,6	7,6	7,1
Weibliche Studien- patienten	12	12,5	12	8	8
Normwert: Frauen, > 60 Jahre	10,8	11,1	10,5	9,9	9,2

Normwerte entsprechend Schwarz et al., 2003

In der EMS-Gruppe betrug die körperliche Fatigue zu Zeitpunkt T1 12 Punkte und zu Zeitpunkt T2 11,5 Punkte, in der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt T1 9 Punkte und zu Zeitpunkt T2 12 Punkte. Hinsichtlich der Entwicklung von T1 zu T2 (T1-T2) verbesserte sich die EMS-Gruppe um 0,25 Punkte (-2,75 ; 3) und die Kontrollgruppe verschlechterte sich um 2 Punkte (-4,63 ; 0). Dieser Unterschied war statistisch signifikant, $p=0,022$.

In der Subskala reduzierte Motivation erreichte die EMS-Gruppe durchschnittlich 8 Punkte zum Zeitpunkt T1 und 8,5 Punkte zum Zeitpunkt T2. Die Kontrollgruppe lag zum Zeitpunkt T1 bei 7 Punkten und zum Zeitpunkt T2 bei 10 Punkten. Die Differenz T1-T2 zeigte keine Veränderung (Median von 0 [-2 ; 3]) in der EMS-Gruppe und in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung von 2 Punkten (Median von -2 [-4 ; 0]). Auch diese Differenz zeigte sich als statistisch signifikant, $p=0,029$.

In den Kategorien allgemeine Fatigue ($p=0,456$), reduzierte Aktivität ($p=0,151$) und mentale Fatigue ($p=0,072$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse der Messungen im MFI-20

	Allgemeine Fatigue	Körperliche Fatigue	Reduzierte Aktivität	Reduzierte Motivation	Mentale Fatigue
EMS-Gruppe					
T1 Median	13	12	11	8	9
T1 1. Quartil	8	8,25	8	5	5
T1 3. Quartil	14,5	15,5	14	9,25	12,13
T2 Median	12	11,5	12	8,5	7,5
T2 1. Quartil	10	8	10	5	5
T2 3. Quartil	13,25	14,25	14,5	9	12
T1-T2 Median	-1	0,25	-1,5	0	0,25
T1-T2 1. Quartil	-3	-2,75	-3	-2	-1,25
T1-T2 3. Quartil	2,5	3	2	3	3,25
Kontrollgruppe					
T1 Median	11	9	10,5	7	8
T1 1. Quartil	6,5	7,5	7	5,75	5
T1 3. Quartil	14	13	13	9,5	11
T2 Median	12	12	13	10	10
T2 1. Quartil	8	9	11,25	6	5
T2 3. Quartil	16	16,75	17	13	13,5
T1-T2 Median	-1	-2	-4	-2	-1
T1-T2 1. Quartil	-5	-4,63	-6	-4	-4,5
T1-T2 3. Quartil	3	0	1	0	1
P-Wert	0,456	0,022	0,151	0,029	0,072

4.8.2 EORTC QLQ-C30

Allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität

Beide Gruppen zeigten einen Rückgang in der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität ohne signifikanten Unterschied, $p=0,25$.

Tabelle 6 ist zu entnehmen, dass sich durchschnittlich der Wert in der EMS-Gruppe um 4,17 Punkte (-16,67 ; 16,67) verschlechterte und in der Kontrollgruppe um 8,33 Punkte (-8,33 ; 28,13).

Tabelle 6: Ergebnisse in der Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe
T1 Median	50	54,17
T1 1. Quartil	33,33	41,67
T1 3. Quartil	77,08	72,92
T2 Median	50	50
T2 1. Quartil	33,33	25
T2 3. Quartil	66,67	66,67
T1-T2 Median	4,17	8,33
T1-T2 1. Quartil	-16,67	-8,33
T1-T2 3. Quartil	16,67	28,13
p-Wert		0,250

Funktionsskalen

Allein für die kognitive Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Differenz T1-T2 zwischen beiden Gruppen, $p=0,034$. Die medianen Differenzen unterschieden sich in der EMS-Gruppe (0 Punkte [-16,67 ; 0]) und in der Kontrollgruppe (0 Punkte [0 ; 16,67]) dabei nicht. Der signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen erklärt sich dabei aus den Interquartilsabständen.

Die Differenz T1-T2 zeigte Verschlechterungen der physischen Funktion und der Rollenfunktion ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die emotionale Funktion verbesserte sich in der EMS-Gruppe von dem Zeitpunkt T1 zu dem Zeitpunkt T2 um 8,33 Punkte und blieb in der Kontrollgruppe unverändert, $p=0,349$. Die soziale Funktion blieb in der EMS-Gruppe unverändert, verschlechterte sich jedoch in der Kontrollgruppe um 4,17 Punkte, $p=0,482$ (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

	Physische Funktion	Rollen- funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
EMS-Gruppe					
T1 Median	70	66,67	62,5	91,67	50
T1 1. Quartil	53,33	33,33	39,58	45,83	20,83
T1 3. Quartil	93,33	83,33	83,33	100	66,67
T2 Median	70	33,33	75	83,33	50
T2 1. Quartil	60	16,67	56,25	50	0
T2 3. Quartil	84,17	66,67	83,33	100	100
T1-T2 Median	6,67	8,33	-8,33	0	0
T1-T2 1. Quartil	-8,33	0	-21,88	-16,67	-33,33
T1-T2 3. Quartil	17,5	33,33	0	0	33,33
Kontrollgruppe					
T1 Median	80	66,67	66,67	83,33	66,67
T1 1. Quartil	61,67	41,67	25	66,67	41,67
T1 3. Quartil	96,67	100	83,33	100	100
T2 Median	73,33	41,67	66,67	83,33	66,67
T2 1. Quartil	36,67	0	37,5	41,67	16,67
T2 3. Quartil	83,33	66,67	91,67	100	87,5
T1-T2 Median	6,67	33,33	0	0	4,17
T1-T2 1. Quartil	0	0	-23,5	0	0
T1-T2 3. Quartil	26,67	50	10,42	16,67	33,33
p-Wert	0,187	0,378	0,349	0,034	0,482

Symptomskalen/Einzelne Items

In der EMS-Gruppe kam es zu keiner Änderung der Fatigue zwischen T1 und T2 (Median von 0 [-22,33 ; 14]), während sie sich in der Kontrollgruppe um 11,33 Punkte (-41,84 ; -1,33) verschlechterte. Der Unterschied war statistisch signifikant, $p=0,017$.

Für die Dyspnoe zeigte die Differenz T1-T2 in der EMS-Gruppe zum Zeitpunkt T2 eine um 33,33 Punkte (0 ; 33,33) geringere Ausprägung als zum Zeitpunkt T1, wohingegen sie in der Kontrollgruppe gleich blieb (Median von 0 [-29,17 ; 33,33]). Statistisch war der Unterschied nicht signifikant, jedoch mit starker Tendenz zugunsten der EMS-Gruppe, $p=0,058$.

Für die restlichen Symptomskalen und einzelnen Items ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Übelkeit und Erbrechen verschlimmerte sich in der EMS-Gruppe um 8,33 Punkte und in der Kontrollgruppe um 16,67 Punkte (von T1 zu T2). Außerdem war in der

Kontrollgruppe zum Zeitpunkt T2 die Appetitlosigkeit um 16,67 Punkte stärker ausgeprägt als zum Zeitpunkt T1. Ansonsten zeigten die Symptomskalen und einzelnen Items keine Veränderungen in den Differenzen T1-T2 (siehe Tabelle 8, Tabelle 9).

Tabelle 8: Ergebnisse in den Symptomskalen und Skalen der einzelnen Items des EORTC QLQ-C30

	Fatigue	Übelkeit, Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit
EMS-Gruppe					
T1 Median	55,33	0	33,33	33,33	33,33
T1 1. Quartil	22	0	0	0	0
T1 3. Quartil	69,42	0	54,17	66,67	66,67
T2 Median	44,33	16,67	33,33	33,33	33,33
T2 1. Quartil	33,33	0	0	0	0
T2 3. Quartil	66,67	37,5	58,33	66,67	66,67
T1-T2 Median	0	-8,33	0	33,33	0
T1-T2 1. Quartil	-22,33	-33,33	-16,67	0	-33,33
T1-T2 3. Quartil	14	0	16,67	33,33	8,33
Kontrollgruppe					
T1 Median	33,33	0	16,67	33,33	33,33
T1 1. Quartil	16,5	0	0	0	0
T1 3. Quartil	61	16,67	66,67	45,83	66,67
T2 Median	63,88	16,67	16,67	0	33,33
T2 1. Quartil	33,33	0	0	0	0
T2 3. Quartil	77,67	50	66,67	50	66,67
T1-T2 Median	-11,33	-16,67	0	0	0
T1-T2 1. Quartil	-41,83	-41,67	-16,67	-29,17	-33,33
T1-T2 3. Quartil	-1,33	0	0	33,33	0
p-Wert	0,017	0,728	0,352	0,058	0,301

Tabelle 9: Ergebnisse in den Skalen der weiteren einzelnen Items des EORTC QLQ-C30

	Appetit- losigkeit	Verstopfung	Durchfall	Finanzielle Probleme
EMS-Gruppe				
T1 Median	0	0	0	0
T1 1. Quartil	0	0	0	0
T1 3. Quartil	41,67	8,33	0	66,67
T2 Median	33,33	0	0	16,67
T2 1. Quartil	0	0	0	0
T2 3. Quartil	100	16,67	33,33	66,67
T1-T2 Median	0	0	0	0
T1-T2 1. Quartil	-66,67	0	-33,33	0
T1-T2 3. Quartil	0	0	0	0
Kontrollgruppe				
T1 Median	0	0	0	0
T1 1. Quartil	0	0	0	0
T1 3. Quartil	33,33	0	0	33,33
T2 Median	50	0	0	0
T2 1. Quartil	0	0	0	0
T2 3. Quartil	83,33	33,33	66,67	66,67
T1-T2 Median	-16,67	0	0	0
T1-T2 1. Quartil	-66,67	-33,33	-33,33	-33,33
T1-T2 3. Quartil	16,67	0	0	0
p-Wert	0,980	0,310	0,708	0,074

4.9 Subgruppenanalyse

Im Folgenden werden nur die Patienten mit initial schlechter körperlicher Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehstrecke zu Zeitpunkt T1 < 450 Meter) berücksichtigt.

Das durchschnittliche Alter der EMS-Gruppe war mit 59,5 Jahren um 3,5 Jahre jünger als in der Kontrollgruppe. In der EMS-Gruppe waren 14 Patienten (58,3%) männlich, in der Kontrollgruppe neun Patienten (50%). ECOG Status 0 hatten in der EMS-Gruppe fünf Patienten (20,8%) und in der Kontrollgruppe zwei Patienten (11,1%). 14 Patienten (58,3%) aus der EMS-Gruppe und acht Patienten (44,4%) aus der Kontrollgruppe erhielten ausschließlich eine Chemotherapie ohne anschließende Stammzelltransplantation (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Charakteristika der Subgruppe

	EMS-Gruppe (n=24)	Kontrollgruppe (n=18)
Alter in Jahren	59,5	63
Geschlecht		
Weiblich	10 (41,7%)	9 (50%)
Männlich	14 (58,3%)	9 (50%)
ECOG Status		
ECOG 0	5 (20,8%)	2 (11,1%)
ECOG 1	11 (45,8%)	9 (50,0%)
ECOG 2	8 (33,3%)	7 (38,9%)
Therapien		
Allogene SZT	5 (20,8%)	5 (27,8%)
Autologe SZT	5 (20,8%)	5 (27,8%)
Chemotherapie	14 (58,3%)	8 (44,4%)

Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen im 6-Minuten-Gehtest ($p=0,005$) und SPPB ($p=0,008$). Während sich hierbei in der EMS-Gruppe die zu T2 erzielten Werte kaum von denen zu T1 unterschieden (Median der Differenz T1-T2 im 6-Minuten-Gehtest -3, im SPPB 0), verschlechterte sich die Kontrollgruppe in der 6-Minuten-Gehstrecke um 76 Meter und im SPPB um einen Punkt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse der körperlichen Tests der Subgruppe

	6-Minuten-Gehtest		SPPB	
	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe
T1 Median	406	375	10	10
T1 1. Quartil	352	332	8,5	9
T1 3. Quartil	435,75	416	12	11
T2 Median	396,5	285	11	8
T2 1. Quartil	275	235	7,5	6
T2 3. Quartil	460,25	362,5	12	10
T1-T2 Median	-3	76	0	1
T1-T2 1. Quartil	-63,5	47	-1,5	0
T1-T2 3. Quartil	34,5	154	0	3
p-Wert	0,005		0,008	

Alle Angaben des 6-Minuten-Gehtests in Meter und des SPPB-Tests in Punkten

Im MFI-20 zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten der EMS-Gruppe in den Subskalen der körperlichen Fatigue ($p=0,01$), der reduzierten Motivation ($p=0,005$) und der mentalen Fatigue ($p=0,016$). In den Differenzen T1-T2 verbesserte sich die EMS-Gruppe in der Subskala der körperlichen Fatigue durchschnittlich um 2 Punkte, während sich die Kontrollgruppe um 2 Punkte verschlechterte. Der T1-Wert in der EMS-Gruppe lag bei 13,5 Punkten und in der Kontrollgruppe bei 11 Punkten. Die reduzierte Motivation nahm in der EMS-Gruppe um einen Wert von 1,5 Punkten ab und in der Kontrollgruppe um einen Wert von 2 Punkten zu. Beide Gruppen hatten einen T1-Wert von 9 Punkten. Die mentale Fatigue nahm in der EMS-Gruppe um einen Punkt ab und in der Kontrollgruppe um 3 Punkte zu. Der T1-Wert der EMS-Gruppe lag bei 11,5 Punkten und der der Kontrollgruppe bei 8 Punkten (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse der Subgruppe im MFI-20

	Allgemeine Fatigue	Körperliche Fatigue	Reduzierte Aktivität	Reduzierte Motivation	Mentale Fatigue
EMS-Gruppe					
T1 Median	13	13,5	12	9	11,5
T1 1. Quartil	9,5	11	10,5	6,5	5,75
T1 3. Quartil	16	16,25	14,5	10	13
T2 Median	11,5	10,5	12	9	7,5
T2 1. Quartil	7,75	8	10	4,75	5,88
T2 3. Quartil	13	14,5	13	9	11,25
T1-T2 Median	2	2	0,5	1,5	1
T1-T2 1. Quartil	-1,25	-2,25	-2	-0,5	-0,25
T1-T2 3. Quartil	4	5	2,75	4	4,25
Kontrollgruppe					
T1 Median	12,5	11	11,5	9	8
T1 1. Quartil	8	8	8	6	6
T1 3. Quartil	17	14,5	18,25	13	12
T2 Median	14	14,5	15	11,5	12
T2 1. Quartil	10	11,88	13	9	8
T2 3. Quartil	19	18,5	19	17,25	16
T1-T2 Median	-1,5	-2	-2,5	-2	-3
T1-T2 1. Quartil	-2	-3,88	-7,25	-4,25	-5
T1-T2 3. Quartil	3	-0,75	0,25	0	1
p-Wert	0,142	0,010	0,061	0,005	0,016

Im EORTC QLQ-C30 ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Differenzen T1-T2 in den Skalen der physischen Funktion ($p=0,004$), der Rollenfunktion ($p=0,019$), der kognitiven Funktion ($p=0,01$), der Fatigue ($p=0,004$) und der finanziellen Probleme ($p=0,043$) zwischen den Gruppen. Die physische Funktion verbesserte sich durchschnittlich in der EMS-Gruppe um 6,67 Punkte und verschlechterte sich in der Kontrollgruppe um 13,3 Punkte. Die Ausgangswerte (T1) waren in der EMS-Gruppe 60 Punkte und in der Kontrollgruppe 73,33 Punkte. Die Rollenfunktion und die kognitive Funktion blieben unverändert in der EMS-Gruppe (T1-T2 jeweils Median von 0), während sich in der Kontrollgruppe durchschnittlich die Rollenfunktion um 33,33 Punkte und die kognitive Funktion um 4,17 Punkte verschlechterten. Die Ausgangswerte der Rollenfunktion lagen in der EMS-Gruppe bei 50 Punkten und in der Kontrollgruppe bei 66,67 Punkten, die der kognitiven Funktion in der EMS-Gruppe bei 83,33 Punkten und in der Kontrollgruppe bei 66,67 Punkten (siehe Tabelle 14). Die Fatigue verbesserte sich in der EMS-Gruppe um einen Wert von 5,5 Punkten und verschlechterte sich in der Kontrollgruppe um 22,33 Punkte. Die Ausgangswerte (T1) lagen in der EMS-Gruppe bei 66,67 Punkten und in der Kontrollgruppe bei 44,33 Punkten (siehe Tabelle 15). Die finanziellen Probleme blieben in beiden Gruppen von T1 zu T2 unverändert (jeweils Median von 0 für T1-T2). Die Ausgangswerte dabei waren in der EMS-Gruppe ein Wert von 33,3 und in der Kontrollgruppe ein Wert von 0 (siehe Tabelle 16). In der Skala des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität zeigte sich eine deutliche Tendenz zugunsten der EMS-Gruppe, $p=0,057$ (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der Subgruppe in der Skala des allgemeinen Gesundheitsstatus/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

	EMS-Gruppe	Kontrollgruppe
T1 Median	41,67	50
T1 1. Quartil	29,17	39,58
T1 3. Quartil	65,63	70,83
T2 Median	50	33,33
T2 1. Quartil	45,83	25
T2 3. Quartil	66,67	66,67
T1-T2 Median	-12,5	12,5
T1-T2 1. Quartil	-33,33	-10,42
T1-T2 3. Quartil	9,38	30,21
p-Wert	0,057	

Tabelle 14: Ergebnisse der Subgruppe in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

	Physische Funktion	Rollen- funktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
EMS-Gruppe					
T1 Median	60	50	45,83	83,33	50
T1 1. Quartil	51,67	29,17	31,25	45,83	8,33
T1 3. Quartil	73,33	66,67	75	100	66,67
T2 Median	70	33,33	75	83,33	50
T2 1. Quartil	55	8,33	50	50	29,17
T2 3. Quartil	81,67	66,67	77,08	100	87,5
T1-T2 Median	-6,67	0	-12,5	0	0
T1-T2 1. Quartil	-15	-8,33	-29,17	-16,67	-33,33
T1-T2 3. Quartil	6,67	16,67	2,08	0	16,67
Kontrollgruppe					
T1 Median	73,33	66,67	58,33	66,67	66,67
T1 1. Quartil	60	33,33	25	62,5	16,67
T1 3. Quartil	86,67	100	75	100	83,33
T2 Median	56,67	16,67	58,33	66,67	41,67
T2 1. Quartil	33,33	0	33,33	33,33	0
T2 3. Quartil	80	66,67	83,33	83,33	70,83
T1-T2 Median	13,33	33,33	0	4,17	33,33
T1-T2 1. Quartil	0	0	-22	0	-20,83
T1-T2 3. Quartil	40	66,67	16,67	33,33	37,5
p-Wert	0,004	0,019	0,328	0,010	0,181

Tabelle 15: Ergebnisse der Subgruppe in den Symptomskalen und einzelnen Items des EORTC QLQ-C30

	Fatigue	Übelkeit, Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf- losigkeit
EMS-Gruppe					
T1 Median	66,67	0	41,67	66,67	33,33
T1 1. Quartil	41,58	0	14,58	33,33	0
T1 3. Quartil	80,42	20,83	66,67	66,67	66,67
T2 Median	55,33	0	33,33	33,33	33,33
T2 1. Quartil	41,58	0	0	0	0
T2 3. Quartil	66,67	37,5	54,17	66,67	66,67
T1-T2 Median	5,5	0	4,17	33,33	0
T1-T2 1. Quartil	0	-20,83	0	0	0
T1-T2 3. Quartil	22,08	0	33,33	50	33,33
Kontrollgruppe					
T1 Median	44,33	0	33,33	33,33	33,33
T1 1. Quartil	22	0	0	0	0
T1 3. Quartil	66,67	16,67	83,33	66,67	66,67
T2 Median	66,67	16,67	33,33	33,33	33,33
T2 1. Quartil	41,58	0	16,67	0	0
T2 3. Quartil	88,67	50	66,67	66,67	100
T1-T2 Median	-22,33	-16,67	0	0	0
T1-T2 1. Quartil	-36,17	-33,33	-16,67	-33,33	-33,33
T1-T2 3. Quartil	-8,25	0	16,67	33,33	0
p-Wert	0,004	0,435	0,150	0,106	0,216

Tabelle 16: Ergebnisse der Subgruppe in den einzelnen Items des EORTC QLQ-C30 (Fortsetzung)

	Appetit- losigkeit	Verstopfung	Durchfall	Finanzielle Probleme
EMS-Gruppe				
T1 Median	33,33	0	0	33,33
T1 1. Quartil	0	0	0	0
T1 3. Quartil	66,67	16,67	0	66,67
T2 Median	33,33	0	0	33,33
T2 1. Quartil	0	0	0	0
T2 3. Quartil	66,67	16,67	33,33	66,67
T1-T2 Median	0	0	0	0
T1-T2 1. Quartil	-33,33	0	-33,33	0
T1-T2 3. Quartil	33,33	0	0	16,67
Kontrollgruppe				
T1 Median	33,33	0	0	0
T1 1. Quartil	0	0	0	0
T1 3. Quartil	33,33	33,33	33,33	33,33
T2 Median	50	0	0	0
T2 1. Quartil	0	0	0	0
T2 3. Quartil	66,67	33,33	66,67	66,67
T1-T2 Median	-16,67	0	0	0
T1-T2 1. Quartil	-33,33	-8,33	-33,33	-33,33
T1-T2 3. Quartil	33,33	0	33,33	0
p-Wert	0,301	0,602	0,954	0,043

5 Diskussion

5.1 Sicherheit

Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurde zum ersten Mal die Anwendung von Elektromyostimulation bei hämato-onkologischen Patienten prospektiv untersucht. Aufgrund bislang fehlender Erfahrungswerte war ein wesentlicher Untersuchungspunkt, die grundsätzliche, sichere Anwendbarkeit einer EMS-Behandlung während einer intensiven Chemotherapie (mit oder ohne folgender Stammzelltransplantation) zu überprüfen. Als Risiken wurden insbesondere Muskelblutungen bei Chemotherapie-induzierter Thrombozytopenie, ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie

Rhabdomyolyse angenommen. Insgesamt treten diese Nebenwirkungen äußerst selten auf und so sind auch nur einzelne Fälle beschrieben, in denen eine Rhabdomyolyse bei Sportlern nach EMS auftrat (Kästner et al., 2015).

Während ihres Krankenhausaufenthalts hatten die Patienten der EMS-Gruppe durchschnittlich an sieben Tagen weniger als 20 Thrombozyten/nl. Ab einer Thrombozytenzahl unter 10/nl waren für die Patienten analog der internen Krankenhausleitlinie Thrombozytentransfusionen vorgesehen. Das EMS-Training durfte nach Substitution gestartet werden. Es wurden keine Blutungsereignisse > Blutungsgrad 1 gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) beobachtet. Zudem traten weder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen noch EMS-bedingt erhöhte CK-Werte auf. Da keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit dem EMS-Training während der Studienlaufzeit zu beobachten waren, kann EMS als sichere zusätzliche Trainingsmethode angesehen werden.

5.2 Durchführbarkeit

In der EMS-Gruppe wiesen 31 Patienten (68,89%) einen ECOG Status von 1 oder 2 auf und 24 Patienten (53,33%) wurden mit einer Stammzelltransplantation behandelt. Aufgrund des beeinträchtigten Performance Status und der intensiven Chemotherapie war im Vorfeld unklar, inwieweit das EMS-Protokoll mit der vorgegebenen Stimulationszeit eingehalten werden kann. Von physiotherapeutischen Übungen ist bekannt, dass die krankheits- und behandlungsbedingte Unfähigkeit, diese anzuwenden, zur Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit führt (Steinberg et al., 2015; Takekiyo et al., 2015; Wiskemann und Huber, 2008). Eine Voraussetzung für eine erfolgreiche EMS-Therapie ist daher die Fähigkeit der Patienten, das Gerät selbstständig und ausreichend häufig anzuwenden.

Die Mehrheit der Studienpatienten aus der EMS-Gruppe (34/45, 75,56%) konnte EMS während ihres gesamten stationären Aufenthalts anwenden. Vier Patienten verstarben und weitere sieben Patienten stiegen vorzeitig aus der Studie aus. Ein Patient gab als Grund für den Studienabbruch an, dass ihm das Training als zu zeitintensiv erschien. Er zog vor Beginn des EMS-Trainings seine Einverständniserklärung zurück. Bei den übrigen Patienten, die vorzeitig ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückzogen (vor und nach EMS-Trainingsbeginn), ließen sich die Gründe für den Abbruch auf die generelle gesundheitliche und psychische Verfassung zurückführen.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in anderen EMS-Studien, die schwer erkrankte Patienten einschlossen. In einer Studie über häusliche EMS-Anwendung bei 15 Patienten mit unterschiedlichen, fortgeschrittenen Tumoren konnten zehn Patienten (66,67%) nach einer sechs-wöchigen EMS-Trainingsphase erneut evaluiert werden. Ein Patient verstarb zuvor, bei drei Patienten verschlechterte sich der medizinische Zustand zu sehr und einem weiteren war die Anwendung zu unangenehm (Windholz et al., 2014)

Da es bislang keine gesicherten Daten über ein optimales Trainingsprogramm gibt, wurde sich für die Festlegung der Anwendungszeiten an vorherigen Studien orientiert. Das Protokoll sah fünf Mal wöchentlich eine jeweils 15-minütige Stimulation der Oberschenkel und der Oberarme vor. Als

relevante Trainingszeit wurde eine EMS-Anwendung von mehr als 2/3 der Anwendungsvorgabe definiert, was durchschnittlich einer 3,3-maligen Anwendung in der Woche entspricht. Damit wird die Empfehlung der WHO, welche unter anderem mindestens zwei Mal pro Woche muskelstärkende Aktivitäten vorschlägt, erfüllt (World Health Organization, 2010).

Die Mehrheit der Patienten (24/34, 70,59%), die das EMS-Training während der Therapie fortsetzten, verwendeten es mit einer relevanten Adhärenz von mindestens 2/3 der vorgegebenen Trainingszeit (durchschnittlich 3,3 Mal pro Woche für jeweils 15 Minuten) an den Oberschenkeln.

Eine vergleichbare Adhärenz zeigte sich in der oben genannten Studie von Windholz et al. Hier nutzen 70% der Patienten EMS über einen Zeitraum von sechs Wochen mindestens drei Mal pro Woche für 30 Minuten. Dabei wurden allerdings 30 Minuten ausschließlich die Oberschenkel stimuliert und die Trainingszeit nicht auf 15 Minuten Oberschenkelstimulation und 15 Minuten Oberarmstimulation aufgeteilt (Windholz et al., 2014).

Interessanterweise lag die Adhärenz der Oberschenkelmuskelstimulation höher als die der Oberarmstimulation. Bei dieser absolvierten nur 22 von 34 Patienten (64,71%) mindestens 2/3 der angestrebten Trainingszeit. Nach Windholz et al. stellte sich die Stimulation des Quadrizeps femoris als am praktikabelsten heraus, weshalb deren Protokoll vereinfacht und die initial vorgesehene Stimulation des Gluteus weggelassen wurde (Windholz et al., 2014).

EMS erwies sich somit als im stationären Alltag durchführbare Trainingsmethode bei schwer kranken Patienten.

5.3 Vergleichbarkeit der Gruppen

In die EMS-Gruppe wurden 45 Patienten (55,56%) und in die Kontrollgruppe 36 Patienten (44,44%) randomisiert, was von einer zu erwartenden ausgeglichenen Verteilung abweicht. Dies kann als zufälliges Ergebnis gewertet werden, da die annähernd gleiche Verteilung der Basis-Charakteristika wie Alter, ECOG Status, Geschlecht und das Verhältnis der verschiedenen Therapiemodalitäten in beiden Gruppen auf eine korrekt durchgeführte Randomisierung hinweist.

Im Weiteren sollte die Effektivität von EMS in dieser Studienpopulation anhand des Einflusses auf die körperliche Leistungsfähigkeit, ermittelt mit Hilfe der 6-Minuten-Gehstrecke und des SPPB-Tests, auf die psychische Verfassung, die in den Fragebögen MFI-20 und EORTC QLQ-30 erhoben wurde, sowie auf die Infektanfälligkeit und Krankenhausaufenthaltsdauer untersucht werden.

5.4 Effekt auf die Krankenhausaufenthaltsdauer/Infektionen

Diese Endpunkte wurden unter dem Grundgedanken bestimmt, dass durch eine schnellere Mobilisierung mitunter infektiöse Erkrankungen wie zum Beispiel Pneumonien vermieden und die Patienten schneller nach Hause entlassen werden können (Kamel et al., 2003). Durch Elektromyostimulation ließen sich den Ergebnissen dieser Studie zufolge keine Verringerungen der Infektanfälligkeit oder der Krankenhausaufenthaltsdauer erreichen. Die Kontrollgruppe schnitt hier sogar besser ab, allerdings

ohne signifikanten Unterschied. Während der Studienlaufzeit wurde deutlich, dass diese Endpunkte von sehr vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden. Ausschlaggebend ist meist das Ansprechen auf die Therapie oder der allgemeine Krankheitsverlauf (zum Beispiel die Aplasiedauer oder die Entwicklung einer GvHD). Man kann weiterhin nur vermuten, dass EMS über eine schnellere Mobilisation nach Therapieende einen positiven Einfluss auf die Häufigkeit von Infektionen und die Krankenhausliegedauer haben könnte, die Patientenzahl dieser Studie aber nicht ausreichend ist, um diesen Einfluss bei vielen möglichen Störfaktoren zu zeigen.

5.5 Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit

Zum Zeitpunkt der Entlassung legten die Patienten der Kontrollgruppe im 6-Minuten-Gehtest durchschnittlich 47 Meter weniger zurück als zuvor (T1-T2). Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen einer anderen Studie mit Patienten unter allogener Stammzelltransplantation, die eine Bewegungstherapie erhielten, überein (Takekiyo et al., 2015).

Der Rückgang der 6-Minuten-Gehstrecke lag in der EMS-Gruppe bei 24 Meter. Auch Windholz et al. beschrieben eine vergleichbare Abnahme um 21,1 Meter bei Krebspatienten, die EMS zu Hause anwendeten. Zum einen validiert dieser sehr ähnliche Wert bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv die Studienergebnisse, zum anderen muss aber einschränkend erwähnt werden, dass in der Studie von Windholz et al. insgesamt nur zehn Patienten berücksichtigt wurden und sich keine statistische Signifikanz zeigte (Windholz et al., 2014).

Insgesamt zeigte demzufolge die EMS-Gruppe einen um 23 Meter geringeren Rückgang der 6-Minuten-Gehstrecke im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies weist auf einen positiven Effekt des EMS-Trainings auf die körperliche Funktionsfähigkeit hin, welcher aber nicht das Signifikanzniveau erreicht. In einem Review zur EMS-Anwendung bei unterschiedlichen fortgeschrittenen Krankheiten zeigte die Analyse von sieben Studien, die insgesamt 317 Patienten berücksichtigen konnten, einen durchschnittlichen Unterschied in der 6-Minuten-Gehstrecke von 35 Meter ($p=0,001$) zwischen EMS-Anwendern und Kontrollpersonen (Jones et al., 2016). Der ermittelte Unterschied von 23 Meter kommt diesem Wert nah, obwohl zu beachten ist, dass es sich um sehr verschiedene Patientenkollektive handelt.

Bislang gibt es keine Grenze für Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen, ab der eine Zu- oder Abnahme in der 6-Minuten-Gehstrecke nach einer Intervention als klinisch signifikant gewertet wird. Für Patienten mit Lungenkarzinom wurde diese Grenze als eine Veränderung um 22 bis 42 Meter oder 9,5% geschätzt (Granger et al., 2015).

Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigten die Testergebnisse des SPPB-Tests ($p=0,038$). Auf einer 12-Punkte-Skala erreichten die Patienten beider Gruppen zum Zeitpunkt T1 11 Punkte.

Dies weist auf einen im Vergleich zu einer Studie mit AML-Patienten vor Induktionstherapie, die durchschnittlich ein SPPB-Ergebnis von nur 8,5 Punkten erreichten, fitteren Ausgangszustand der Patienten hin. Es ist zu vermuten, dass dies auf das im Durchschnitt 11 Jahre jüngere Alter zurückgeführt

werden kann (Klepin et al., 2013).

In der Einzelbetrachtung der Mediane zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung des Scores um 1 Punkt (von 11 auf 10 Punkte), während die EMS-Gruppe ihr Niveau hielt (11 Punkte). Die mediane Differenz zwischen beiden Zeitpunkten T1 und T2 war allerdings dennoch unverändert. In der EMS-Gruppe lag sie bei 0 Punkten (-1 ; 0,75) und in der Kontrollgruppe ebenfalls bei 0 Punkten (0 ; 2), $p=0,038$ (siehe Tabelle 3). Der mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelte signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen berücksichtigt den Interquartilsabstand, welcher die EMS-Gruppe ebenfalls favorisiert.

Die Interpretation, wie klinisch relevant der Rückgang der Punktezahl der Kontrollgruppe zu werten ist, gestaltet sich aufgrund fehlender Studien zur minimal detektierbaren klinisch relevanten Veränderung in diesem Test bei hämato-onkologischen Erkrankungen und Therapien schwierig. In einer Studie wurde als minimale klinisch relevante Veränderung eine Punktezahl von 0,3-0,8 definiert. Diese bezog sich auf Patienten im Alter von 70-89 Jahren und einem T1 Wert unter 10 Punkten. Zudem wurden unter anderem Patienten, die zu beiden Messpunktenangaben, keine Schwierigkeiten in ihrer Mobilität aufzuweisen, in der Analyse ausgeschlossen (Kwon et al., 2009).

Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass ein positiver Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit durch EMS zwar eindeutig gezeigt werden konnte, jedoch das genaue Ausmaß und somit die klinische Relevanz vorerst unklar bleibt.

5.6 Effekt auf die psychische Leistungsfähigkeit

Die im MFI-20 Fragebogen in den Subskalen allgemeine Fatigue, körperliche Fatigue, reduzierte Aktivität, reduzierte Motivation und mentale Fatigue von den männlichen Studienteilnehmern erzielten Werte zu Zeitpunkt T1 liegen oberhalb der für ihr durchschnittliches Alter üblichen, von Schwarz et al. ermittelten Normwerte. Dies entspricht einer stärkeren Ausprägung der Fatigue Symptome. Die Frauen zeigen in über der Hälfte der Subskalen ebenfalls eine für ihr Alter überdurchschnittlich schwere Ausprägung. Auch wenn die Schwere der Symptome durchschnittlich geringer als bei Patienten mit myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Fatigue Syndrom einzuordnen ist (Unger et al., 2017), spiegeln die Werte wider, dass die Patienten dieser Studie bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses von Fatigue betroffen waren.

In einer Studie, die Patienten unter Radiotherapie einschloss, wurde ermittelt, dass sich der MFI-Score um mindestens 2 Punkte verändern muss, um als klinisch relevant zu gelten (Purcell et al., 2010). Mittels dieser Interpretationshilfe lässt sich feststellen, dass es in der Kontrollgruppe in den Subskalen körperliche Fatigue, reduzierte Aktivität und reduzierte Motivation zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik (T1-T2) kam. Die EMS-Gruppe hingegen verschlechterte sich zwar in den Subskalen allgemeine Fatigue und reduzierte Aktivität, allerdings ohne klinische Relevanz und die übrigen Subskalen blieben im Vergleich T1-T2 nahezu unverändert. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant in den Subskalen körperliche Fatigue und reduzierte

Motivation.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in dem zweiten in dieser Studie angewendeten Fragebogen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der EMS-Gruppe und der Kontrollgruppe in den Skalen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich für die kognitive Funktion sowie die Fatigue. Beide zeigten auch hier einen Vorteil der Patienten, die mit EMS behandelt wurden. Zur Interpretation der klinischen Relevanz der Veränderungen von Scores des EORTC QLQ-C30-Fragebogens veröffentlichten Osoba et al. die Interpretationshilfe, dass Unterschiede von 0 Punkten keine, von 5-10 Punkten kleine, von 10-20 Punkten moderate und von über 20 Punkten sehr große Veränderungen für die Patienten bedeuten (Osoba et al., 1998). Demzufolge zeigte sich hinsichtlich der kognitiven Funktion in keiner Gruppe eine klinisch relevante Veränderung von T1 zu T2. Hinsichtlich der Fatigue gab die EMS-Gruppe ebenfalls keine Veränderung an, wohingegen es in der Kontrollgruppe zu einer moderaten Verschlechterung kam (Differenz T1-T2 von -11,33 Punkten).

Während die Patienten der Kontrollgruppe ihren allgemeinen Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität bei Entlassung aus dem Krankenhaus (T2) ein wenig verschlechtert einschätzten, wurde er von Patienten der EMS-Gruppe als ähnlich wie zuvor beurteilt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich dabei allerdings nicht.

Die Daten der Fragebögen legen somit nahe, dass EMS einen positiven Effekt auf die körperliche Fatigue und die Motivation haben könnte, welcher allerdings aufgrund der teils sehr unterschiedlichen Ausgangswerte (T1) in den unterschiedlichen Skalen erst in einer größeren Studie mit balancierten Ausgangswerten bestätigt werden müsste.

5.7 Subgruppenanalyse

Deley et al. fanden in ihrer Studie zu Elektromyostimulation bei chronischer Herzinsuffizienz heraus, dass Patienten mit geringer körperlicher Leistungsfähigkeit von EMS mehr profitieren könnten als Patienten mit durchschnittlicher körperlicher Leistungsfähigkeit (Deley et al., 2008). Aus diesem Grund wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt, bei der der Einfluss von EMS auf die physische und psychische Funktion von Patienten der Studienpopulation mit reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit untersucht wurde. Definiert wurde dieses Patientenkollektiv durch eine 6-Minuten-Gehstrecke von weniger als 450 Meter zum Zeitpunkt T1. Die Grenze wurde bei 450 Meter gezogen, weil der Ausgangswert (T1) aller Studienpatienten in der 6-Minuten-Gehstrecke durchschnittlich bei 454 Meter lag.

Interessanterweise zeigten sich alle Unterschiede, die in der gesamten Studienpopulation beobachtet wurden und signifikant waren, in dieser Subgruppe mit niedriger Belastungskapazität (6-Minuten-Gehstrecke bei T1 < 450m) noch stärker ausgeprägt. Zudem zeigten in dieser Subgruppe mehr Tests und Subskalen signifikante Unterschiede wie die 6-Minuten-Gehstrecke und verschiedene Skalen des MFI-20 und des EORTC QLQ-C30.

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse unterstützen somit die Vorstellung, dass Patienten mit

geringer körperlicher Leistungsfähigkeit überdurchschnittlich von EMS-Training profitieren könnten. Vermutlich aufgrund der kleineren Gruppengrößen sind die Charakteristika der Patienten zwischen den Gruppen nicht ausgeglichen und die zu T1 erhobenen Ausgangswerte der Testparameter ungleich. Aus diesem Grund wird für eine Bestätigung dieser Ergebnisse eine Studie mit größerer Patientenzahl benötigt.

5.8 Kritik

Bei bereits erbrachtem Wirksamkeitsnachweis zur Steigerung der Muskelkraft bei älteren Patienten wurde sich bei der Wahl der Stimulationsparameter an der Arbeit von Kern et al. orientiert (Kern et al., 2014). Dieses Protokoll wurde leicht modifiziert und unter anderem eine synchrone Stimulation sowie eine Impulsbreite von 0,3 ms anstelle von 0,6 ms eingestellt. Zudem wurde ein um 1,5 Sekunden längerer Impuls und eine um 0,5 Sekunden längere Pause gewählt. Damit wurde in dieser Studie die gleiche On/Off-Zeit wie in der Studie von Windholz et al. angewandt. In bisherigen EMS-Studien wurden teils sehr unterschiedliche Stimulationsprotokolle verwendet. Derzeit gibt es noch keine einheitliche wissenschaftliche Meinung über die optimalen Einstellungen (Windholz et al., 2014). Ob die in der hiesigen Studie gewählten Parameter optimal waren, bleibt daher ungeklärt.

Um den Patienten eine möglichst passive zusätzliche Trainingsmethode anzubieten, welche auch in Therapiephasen angewendet werden kann, in denen aktive Übungen aufgrund therapie- und krankheitsassoziiertes Nebenwirkungen nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich erscheinen, wendeten die Patienten EMS in ruhender Position an. Alternative EMS-Anwendungsmethoden sehen eine parallele willkürliche Anspannung des Muskels bei Stimulation vor. Durch diese Ko-Kontraktion wird versucht, sowohl die durch EMS als auch die durch willkürliche Kontraktionen aktivierbaren Muskelfasern zu rekrutieren (Paillard, 2018). In verschiedenen bisher durchgeführten Studien wurde auch diese Form der EMS-Anwendung untersucht (Windholz et al., 2014). Welche der beiden Methoden für das hier beschriebene Patientenkollektiv besser ist, kann nicht beantwortet werden.

Das primäre Studienziel war, die Sicherheit und Durchführbarkeit einer EMS-Behandlung bei Patienten unter intensiver Chemotherapie mit oder ohne Stammzelltransplantation zu ermitteln. Da viele verschiedene hämato-onkologische Erkrankungen mit diesen Therapien behandelt werden (siehe Tabelle 2), war das Patientenkollektiv sehr heterogen und schloss Patienten sehr unterschiedlichen Alters (siehe Abbildung 3) ein. Dies ist einerseits von Vorteil, da mit dieser Studie die Basis einer EMS-Behandlung für ein sehr breites Patientenkollektiv gelegt wird, andererseits könnten bestimmte Patientengruppen, die besonders von EMS profitieren würden, übersehen werden.

Das Studienprotokoll sah nach einer initialen Einführung in die Handhabung des EMS-Geräts mit assistierter Anwendung fortan die selbstständige Anwendung und Dokumentation der absolvierten Trainingszeiten durch den Patienten vor. Dies verlangte von den Patienten eine hohe Compliance und Ehrlichkeit in Bezug auf die Richtigkeit ihrer Angaben. Zudem wurde durch die selbstständige Anwendung das Risiko eingegangen, dass Patienten die Elektromyostimulation falsch anwenden

könnten. Die Patienten mussten die Intensität an den Geräten so hoch regulieren bis sich eine Muskelkontraktion zeigt. Durch die bereits erfolgten Voreinstellungen des EMS-Geräts und die erste Anwendung unter Aufsicht wurde versucht, die Anwendung für die Patienten einfach und verständlich zu gestalten. Zur Minimierung des Risikos für falsche Aussagen der Patienten wurde die Freiwilligkeit der Studienteilnahme sowie der jederzeitig mögliche Ausstieg ohne Konsequenzen betont. Eine fehlerhafte Anwendung sowie falsche Angaben der Patienten bei der Dokumentation bleiben allerdings aufgrund der fehlenden Kontrolle nicht auszuschließen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Akzeptanz der Patienten gegenüber der Trainingsmethode nur indirekt über die Zahl der Studienabbrecher und die Anwendungszeiten ermittelt wurde. Andere Studien integrierten in ihr Studienprotokoll einen zusätzlichen Fragebogen, mit welchem versucht wurde, das Feedback der Patienten systematisch zu erfassen (Windholz et al., 2014). Interessant wäre dabei insbesondere die Einschätzung der Patienten, die EMS nur bis zu 1/3 der vorgegebenen Zeit angewendet haben.

Als problematisch kann angesehen werden, dass der Großteil der Patienten von derselben Person sowohl in die EMS eingeführt als auch zu den Zeitpunkten T1 und T2 getestet wurde. Dies könnte Einfluss auf Patienten zum Beispiel bei der Beantwortung der Fragebögen und bei der Erhebung der physischen Messparameter genommen haben. Gleichzeitig kann aufgrund des offenen Studiendesigns der Rosenthal-Effekt nicht ausgeschlossen werden (Faller und Lang, 2016). Eine Verbesserung des Studiendesigns würde erreicht werden, wenn die Testparameter von Personen erhoben würden, die die Gruppenzuteilung der Patienten nicht kennen (Verblindung).

Um Placebo-Effekte zu eliminieren, sollten zukünftige Studien eine weitere Kontrollgruppe einschließen, die mit einer Schein-Stimulation behandelt wird. Dies könnte damit erreicht werden, dass die Intensität der Stimulation so gewählt wird, dass ein elektrischer Impuls zwar von den Patienten wahrgenommen wird, aber keine Muskelkontraktion auslöst.

In anderen Studien, die den Einfluss von EMS untersuchten, wurden zusätzlich zu klinischen Parametern auch Veränderungen auf molekularer Ebene erforscht (Kern et al., 2014). Dies könnte eine Methode sein, um auch auf kurzzeitige oder geringere Veränderungen aufmerksam zu werden, welche sich nicht ausreichend auf das klinische Bild der Patienten auswirken, um sie mit funktionalen Tests erfassen zu können.

Schließlich könnte auch der Einfluss des Ernährungsstatus von Patienten während EMS-Training und mögliche synergistische Effekte von Nahrungsergänzungsmitteln untersucht werden (Weiss et al., 2013).

Insgesamt konnten in dieser Studie die Daten von 67 der 81 Studienteilnehmern ausgewertet werden. 14 der initial eingeschlossenen Patienten (17,28%) schieden aus der Studie bereits vor Zeitpunkt T2 aus. In einem systematischen Review, welches 18 Studien berücksichtigte, die EMS bei verschiedenen Krankheiten im fortgeschrittenen Stadium untersuchten, stiegen insgesamt nur 93 von 933 der

Studienpatienten (10%) vorzeitig aus. Die etwas geringere Zahl dürfte damit zu begründen sein, dass nur in fünf der eingeschlossenen Studien EMS bei Patienten angewendet wurde, die akut so kritisch krank waren, dass sie stationär behandelt werden mussten. In 13 dieser Studien wurde EMS ambulant im häuslichen Umfeld angewendet (Jones et al., 2016).

Auch wenn in diese Studie mehr Patienten eingeschlossen wurden als in die meisten Studien, die die Auswirkungen von EMS untersuchten, konnten in den meisten Tests nur Trends zugunsten der EMS-Gruppe festgestellt werden. Zudem waren die beiden Gruppen hinsichtlich der Ergebnisse der T1-Messungen in den MFI- und EORTC-Skalen unausgewogen. In der Subgruppe (definiert über eine 6-Min-Gestrecke < 450m zu dem Zeitpunkt T1) waren zusätzlich die Charakteristika und T1-Werte der körperlichen Tests zwischen den Gruppen nicht ausgeglichen. Deshalb sollten die Ergebnisse in einer größeren und wie bereits erwähnt zusätzlich verblindeten Studie überprüft werden.

Den Studienergebnissen zufolge konnte durch EMS weder die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt werden noch die Infektionsrate reduziert werden. Aufgrund der vielen Faktoren, die auf diese Parameter Einfluss nehmen, bedarf es einer Studie mit deutlich größerer Patientenzahl, um solche Effekte mit genügender Sicherheit zu zeigen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, die Patienten mit reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit einschloss, lassen vermuten, dass diese Patienten in besonderem Maß von EMS profitieren könnten, so dass es sinnvoll erscheint, sich in zukünftigen Studien insbesondere auf diese Patienten zu fokussieren.

5.9 Beantwortung der Fragestellung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in dieser Studie die Elektromyostimulation als sichere Trainingsmethode für Patienten unter intensiver Chemotherapie herausgestellt hat. Die dokumentierten Anwendungszeiten verdeutlichen dabei die gute Akzeptanz der Intervention unter den Patienten. Insgesamt zeigte sich eine deutliche Tendenz zu positiven Einflüssen auf die körperliche und psychische Verfassung der Patienten. Möglicherweise können Patienten mit initial schlechterer körperlicher Leistungsfähigkeit stärker profitieren. Eine Verringerung der Inzidenz von Infektionen oder der Krankenhausaufenthaltsdauer wurde nicht festgestellt.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse könnten Anstoß für weitere Studien geben, um zukünftig EMS für hospitalisierte Patienten unter intensiver Chemotherapie als sichere zusätzliche Trainingsmethode neben der Physiotherapie zu etablieren.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F (1993) The European organisation for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376
- 2 Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (2004) *Die Infektiologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- 3 Akinci B, Zenginler Yazgan Y, Altinoluk T (2020) The effectiveness of three different recovery methods on blood lactate, acute muscle performance, and delayed-onset muscle soreness: A randomized comparative study. *J Sports Med Phys Fitness* 60:345-354
- 4 Allart-Vorelli P, Porro B, Baguet F, Michel A, Cousson-Gélie F (2015) Haematological cancer and quality of life: A systematic literature review. *Blood Cancer J* 5:e305
- 5 Arvidsson I, Arvidsson H, Eriksson E, Jansson E (1986) Prevention of quadriceps wasting after immobilization: An evaluation of the effect of electrical stimulation. *Orthopedics* 9:1519-1528
- 6 Aulbert E, Nauck F, Radbruch L (2007) *Lehrbuch der Palliativmedizin*. 2. Auflage. Schattauer, Stuttgart New York
- 7 Baker F, Zabora J, Polland A, Wingard J (1999) Reintegration after bone marrow transplantation. *Cancer Pract* 7:190-197
- 8 Bax L, Staes F, Verhagen A (2005) Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the quadriceps femoris? A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 35:191-212
- 9 Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, Cleeland C, Dotan E, Eisenberger MA, Escalante CP, Jacobsen PB, Jankowski C, LeBlanc T, Ligibel JA, Loggers ET, Mandrell B, Murphy BA, Palesh O, Pirl WF, Plaxe SC, Riba MB, Rugo HS, Salvador C, Wagner LI, Wagner-Johnston ND, Zachariah FJ, Bergman MA, Smith C (2015) Cancer-related fatigue, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 13:1012-1039
- 10 Bergquist AJ, Clair JM, Lagerquist O, Mang CS, Okuma Y, Collins DF (2011) Neuromuscular electrical stimulation: Implications of the electrically evoked sensory volley. *Eur J Appl Physiol* 111:2409-2426

- 11 Bevans MF, Mitchell SA, Marden S (2008) The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Support Care Cancer* 16:1243-1254
- 12 Bickel CS, Gregory CM, Dean JC (2011) Motor unit recruitment during neuromuscular electrical stimulation: A critical appraisal. *Eur J Appl Physiol* 111:2399-2407
- 13 Billot M, Martin A, Paizis C, Cometti C, Babault N (2010) Effects of an electrostimulation training program on strength, jumping, and kicking capacities in soccer players. *J Strength Cond Res* 24:1407-1413
- 14 Bossert FP, Vogedes K (2008) *Elektrotherapie, Licht- und Strahlentherapie: Grundlagen für Physiotherapeuten und Masseur.* 2. Auflage. Elsevier, München Jena
- 15 Burgess LC, Swain ID, Taylor P, Wainwright TW (2019) Strengthening quadriceps muscles with neuromuscular electrical stimulation following total hip replacement: A review. *Curr Phys Med Rehabil Rep* 7:275-283
- 16 Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM (1982) Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284:1607–1608
- 17 Cambridge NA (1977) Electrical apparatus used in medicine before 1900. *Proc R Soc Med* 70:635–641
- 18 Cassileth BR, Vickers AJ, Magill LA (2003) Music therapy for mood disturbance during hospitalization for autologous stem cell transplantation: A randomized controlled trial. *Cancer* 98:2723-2729
- 19 Cenik F, Schoberwalter D, Keilani M, Maehr B, Wolzt M, Marhold M, Crevenna R (2016) Neuromuscular electrical stimulation of the thighs in cardiac patients with implantable cardioverter defibrillators. *Wien Klin Wochenschr* 128:802-808
- 20 Collins DF (2007) Central contributions to contractions evoked by tetanic neuromuscular electrical stimulation. *Exerc Sport Sci Rev* 35:102-109
- 21 Copelan EA (2006) Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 354:1813-1826

22 Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, Johnson D, Wanger JS, Zeballos RJ, Bittner V, Mottram C (2002) ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166:111-117

23 Crowther D, Bateman CJT, Vartan CP, Whitehouse JMA, Malpas JS, Fairley GH, Scott RB (1970) Combination chemotherapy using l-asparaginase, daunorubicin, and cytosine arabinoside in adults with acute myelogenous leukaemia. *Br Med J* 4:513-517

24 da Cunha RA, Pinfildi CE, de Castro Pochini A, Cohen M (2020) Photobiomodulation therapy and NMES improve muscle strength and jumping performance in young volleyball athletes: A randomized controlled trial study in Brazil. *Lasers Med Sci* 35:621-631

25 Deley G, Eicher JC, Verges B, Wolf JE, Casillas JM (2008) Do low-frequency electrical myostimulation and aerobic training similarly improve performance in chronic heart failure patients with different exercise capacities? *J Rehabil Med* 40:219-224

26 Dobšák P, Nováková M, Fišer B, Siegelová J, Balcárková P, Špinarová L, Vítovec J, Minami N, Nagasaka M, Kohzuki M, Yambe T, Imachi K, Nitta SI, Eicher JC, Wolf JE (2006) Electrical stimulation of skeletal muscles: An alternative to aerobic exercise training in patients with chronic heart failure? *Int Heart J* 47:441-453

27 Dollinger M (1996) Guidelines for hospitalization for chemotherapy. *Oncologist* 1:107-111

28 Doucet BM, Lam A, Griffin L (2012) Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. *Yale J Biol Med* 85:201-215

29 Ekberg S, Jerkeman M, Andersson PO, Enblad G, Wahlin BE, Hasselblom S, Andersson TM, Eloranta S, Smedby KE (2018) Long-term survival and loss in expectancy of life in a population-based cohort of 7114 patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 93:1020-1028

30 Enright PL, Sherrill DL (1998) Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1384-1387

31 Faller H, Lang H (2016) *Medizinische Psychologie und Soziologie*. 4. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg

32 Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001) The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels

33 Feiereisen P, Duchateau J, Hainaut K (1997) Motor unit recruitment order during voluntary and electrically induced contractions in the tibialis anterior. *Exp Brain Res* 114:117-123

34 Filipovic A, Kleinöder H, Dörmann U, Mester J (2012) Electromyostimulation-A systematic review of the effects of different electromyostimulation methods on selected strength parameters in trained and elite athletes. *J Strength Cond Res* 26:2600-2614

35 Fischer FH, Lewith G, Witt CM, Linde K, von Ammon K, Cardini F, Falkenberg T, Fønnebo V, Johannessen H, Reiter B, Uehleke B, Weidenhammer W, Brinkhaus B (2014) High prevalence but limited evidence in complementary and alternative medicine: Guidelines for future research. *BMC Complement Altern Med* 14:46

36 Fisher S, Ottenbacher KJ, Goodwin JS, Graham JE, Ostir GV (2009) Short physical performance battery in hospitalized older adults. *Aging Clin Exp Res* 21:445-452

37 Giggins OM, Fullen BM, Coughlan GF (2012) Neuromuscular electrical stimulation in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 26:867-881

38 Gong H, Jiang Q, Shen D, Gao J (2018) Neuromuscular electrical stimulation improves exercise capacity in adult patients with chronic lung disease: A meta-analysis of English studies. *J Thorac Dis* 10:6722–6732

39 Granger CL, Holland AE, Gordon IR, Denehy L (2015) Minimal important difference of the 6-minute walk distance in lung cancer. *Chron Respir Dis* 12:146-154

40 Gregory CM, Bickel CS (2005) Recruitment patterns in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Phys Ther* 85:358-364

41 Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB (1994) A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 49:M85-94

- 42 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* 33:614-624
- 43 Hauger AV, Reiman MP, Bjordal JM, Sheets C, Ledbetter L, Goode AP (2018) Neuromuscular electrical stimulation is effective in strengthening the quadriceps muscle after anterior cruciate ligament surgery. *Knee Surgery Sports Traumatol Arthrosc* 26:399-410
- 44 Henneman E, Somjen G, Carpenter DO (1965) Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol* 28:560-580
- 45 Huber R, Michalsen A (2014) *Checkliste Komplementärmedizin*. Haug Verlag, Stuttgart
- 46 Hüter-Becker A, Dölken M (2011) *Physikalische Therapie, Massage, Elektrotherapie und Lymphdrainage*. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart
- 47 Jones S, Man WDC, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A, Maddocks M (2016) Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* 10
- 48 Kamel HK, Iqbal MA, Mogallapu R, Maas D, Hoffmann RG (2003) Time to ambulation after hip fracture surgery: Relation to hospitalization outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58:M1042-1045
- 49 Kästner A, Braun M, Meyer T (2015) Two cases of rhabdomyolysis after training with electromyostimulation by 2 young male professional soccer players. *Clin J Sport Med* 25:e71-73
- 50 Kemmler W, von Stengel S, Schwarz J, Mayhew JL (2012) Effect of whole-body electromyostimulation on energy expenditure during exercise. *J Strength Cond Res* 26:240-245
- 51 Kern H, Barberi L, Löfler S, Sbardella S, Burggraf S, Fruhmann H, Carraro U, Mosole S, Sarabon N, Vogelauer M, Mayr W, Krenn M, Cvecka J, Romanello V, Pietrangelo L, Protasi F, Sandri M, Zampieri S, Musaro A (2014) Electrical stimulation counteracts muscle decline in seniors. *Front Aging Neurosci* 6:189
- 52 Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, Ellis LR, Powell BL (2013) Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 121:4287-4294

- 53 Klinker R, Pape HC, Silbernagl S (2005) Physiologie. 5. Auflage. Thieme, Stuttgart
- 54 Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, Paddon-Jones D, Ronsen O, Protas E, Conger S, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ (2008) Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63:1076-1081
- 55 Kubiak RJ, Whitman KM, Johnston RM (1987) Changes in quadriceps femoris muscle strength using isometric exercise versus electrical stimulation. *J Orthop Sports Phys Ther* 8:537-541
- 56 Kuon C, Wannier R, Harrison J, Tague C (2019) Massage for symptom management in adult inpatients with hematologic malignancies. *Glob Adv Health Med* 8:1-6
- 57 Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ, Studenski SA (2009) What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *J Nutr Health Aging* 13:538-544
- 58 Latimer LE, Constantin D, Greening NJ, Calvert L, Menon MK, Steiner MC, Greenhaff PL (2019) Impact of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation or resistance exercise on skeletal muscle mRNA expression in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14:1355-1364
- 59 Link H, Bokemeyer C, Feyer P (2006) Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen: Prävention und Behandlung von Erkrankungssymptomen und therapiebedingten Nebenwirkungen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- 60 Liu ZL, Liu PP, Bi XW, Lei DX, Wang Y, Li ZM, Jiang WQ, Xia Y (2019) Trends in survival of patients with stage I/II Burkitt lymphoma in the United States: A SEER database analysis. *Cancer Med* 8:874-881
- 61 Maddocks M, Nolan CM, Man WDC, Polkey M, Hart N, Gao W, Rafferty GF, Moxham J, Higginson IJ (2016) Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: A randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 4:27-36
- 62 Maffiuletti NA, Gometti C, Amiridis IG, Martin A, Pousson M, Chatard JC (2000) The effects of electromyostimulation training and basketball practice on muscle strength and jumping ability. *Int J Sports Med* 21:437-443

63 Maffiuletti NA, Minetto MA, Farina D, Bottinelli R (2011) Electrical stimulation for neuromuscular testing and training: State-of-the art and unresolved issues. *Eur J Appl Physiol* 111:2391-2397

64 Mascaro JS, Waller AV, Wright L, Leonard T, Haack C, Waller EK (2019) Individualized, single session yoga therapy to reduce physical and emotional symptoms in hospitalized hematological cancer patients. *Integr Cancer Ther* 18:1-8

65 Morrison EJ, Ehlers SL, Bronars CA, Patten CA, Brockman TA, Cerhan JR, Hogan WJ, Hashmi SK, Gastineau DA (2016) Employment status as an indicator of recovery and function one year after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 22:1690-1695

66 Nelson AM, Coe CL, Juckett MB, Rumble ME, Rathouz PJ, Hematti P, Costanzo ES (2014) Sleep quality following hematopoietic stem cell transplantation: Longitudinal trajectories and biobehavioral correlates. *Bone Marrow Transplant* 49:1405-1411

67 Nuhr MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R, Huelsman M, Wiesinger GF, Moser P, Fialka-Moser V, Pacher R (2004) Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 25:136-143

68 Okolo ON, Gowin K (2019) Emerging role of integrative medicine in hematologic malignancies: A literature review and update on current trends in complementary medical practices in hematologic cancers. *Curr Hematol Malig Rep* 14:328-336

69 Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998) Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 16:139-144

70 Paillard T (2018) Training based on electrical stimulation superimposed onto voluntary contraction would be relevant only as part of submaximal contractions in healthy subjects. *Front Physiol* 9:1428

71 Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Yehuda DB, Petrucci MT, Pezzatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovsky E, Genuardi M, Cafro A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zamagni E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omedé P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M (2014) Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 371:895-905

72 Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncology* 7:379-391

73 Prieto JM, Blanch J, Atala J, Carreras E, Rovira M, Cirera E, Gastó C (2002) Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 20:1907-1917

74 Purcell A, Fleming J, Bennett S, Burmeister B, Haines T (2010) Determining the minimal clinically important difference criteria for the multidimensional fatigue inventory in a radiotherapy population. *Support Care Cancer* 18:307-315

75 Rueda-Lara M, Lopez-Patton MR (2014) Psychiatric and psychosocial challenges in patients undergoing haematopoietic stem cell transplants. *Int Rev Psychiatry* 26:74-86

76 Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, Josting A, Sieber M, Lathan B, Diehl V (2003) Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 39:2179-2186

77 Schardong J, Stein C, Plentz RDM (2020) Neuromuscular electrical stimulation in chronic kidney failure: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 101:700-711

78 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* 34:631-636

79 Schönle C (2004) Rehabilitation. Praxiswissen Halte- und Bewegungsorgane. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

80 Schwarz R, Krauss O, Hinz A (2003) Fatigue in the general population. *Onkologie* 26:140-144

81 Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM (1995) The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 39:315-325

- 82 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* 119:256-270
- 83 Stein V, Greitemann B (2015) *Rehabilitation in Orthopädie und Unfallchirurgie: Methoden-Therapiestrategien- Behandlungsempfehlungen*. 2. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg
- 84 Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB (2015) The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Support Care Cancer* 23:2447-2460
- 85 Suh KJ, Shin DY, Kim I, Yoon SS, Lee JO, Bang SM, Byun JM, Kim KH, Park JH, Park SM, Kim Y, Yun YH, Koh Y (2019) Comparison of quality of life and health behaviors in survivors of acute leukemia and the general population. *Ann Hematol* 98:2357-2366
- 86 Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Marsh JC, Nagler A, Peters C, Velardi A, Mohty M, Madrigal A (2015) Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 50:1037-1056
- 87 Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A (2015) Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 23:985-992
- 88 Thrasher TA, Popovic MR (2008) Functional electrical stimulation of walking: Function, exercise and rehabilitation. *Ann Readapt Med Phys* 51:452-460
- 89 Thygesen KH, Schjødt I, Jarden M (2012) The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: A systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 47:716-724
- 90 Trethewey SP, Brown N, Gao F, Turner AM (2019) Interventions for the management and prevention of sarcopenia in the critically ill: A systematic review. *J Crit Care* 50:287-295
- 91 Trimble MH, Enoka RM (1991) Mechanisms underlying the training effects associated with neuromuscular electrical stimulation. *Phys Ther* 71:273-280

92 Uggla L, Bonde LO, Hammar U, Wrangsjö B, Gustafsson B (2018) Music therapy supported the health-related quality of life for children undergoing haematopoietic stem cell transplants. *Acta Paediatr* 107:1986-1994

93 Unger ER, Lin JMS, Tian H, Natelson BH, Lange G, Vu D, Blate M, Klimas NG, Balbin EG, Bateman L, Allen A, Lapp CW, Springs W, Kogelnik AM, Phan CC, Danver J, Podell RN, Fitzpatrick T, Peterson DL, Gottschalk CG, Rajeevan MS (2017) Multi-site clinical assessment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (MCAM): Design and implementation of a prospective/retrospective rolling cohort study. *Am J Epidemiol* 185:617–626

94 Vischer TL (1993) *Grundriss der Physikalischen Therapie und der Rehabilitation des Bewegungsapparates*. Birkhäuser Verlag, Basel

95 Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, Mainguy V, Saey D, Dubé A, Paré MÈ, Bélanger M, Maltais F (2012) Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: A randomized clinical trial. *Chest* 141:716-725

96 Warner JT, Bell W, Webb DK, Gregory JW (1998) Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatr Res* 43:607-613

97 Wayar L, Mont L, Silva RMFL, Alvarenga N, Fosch X, Castro J, Brugada J (2003) Electrical interference from an abdominal muscle stimulator unit on an implantable cardioverter defibrillator: Report of two consecutive cases. *Pacing Clinical Electrophysiol* 26:1292-1293

98 Weiss BM, Vogl DT, Berger NA, Stadtmauer EA, Lazarus HM (2013) Trimming the fat: Obesity and hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 48:1152-1160

99 West H, Jin JO (2015) Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncol* 1:998

100 Wiesinger GF, Crevenna R, Nuhr MJ, Huelsmann M, Fialka-Moser V, Quittan M (2001) Neuromuscular electric stimulation in heart transplantation candidates with cardiac pacemakers. *Arch Phys Med Rehabil* 82:1476-1477

101 Windholz T, Swanson T, Vanderbyl BL, Jagoe RT (2014) The feasibility and acceptability of neuromuscular electrical stimulation to improve exercise performance in patients with advanced cancer: A pilot study. *BMC Palliat Care* 13:23

102 Wiskemann J, Huber G (2008) Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41:321-329

103 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* 137:2749-2756

104 World Health Organization (2010) *Global recommendations on physical activity for health*, Geneva

105 Yu J, Parasuraman S, Shah A, Weisdorf D (2019) Mortality, length of stay and costs associated with acute graft-versus-host disease during hospitalization for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Med Res Opin* 35:983-988

7 Anhang

7.1 Einverständniserklärung

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

- Elektromyostimulation (Functional electric stimulation) bei Patienten mit voraussichtlich mehrwöchiger Krankenhaus Liegedauer nach Hochdosis Chemotherapie -

aus der Inneren Medizin I

der Universitätsklinik Homburg

Direktor: Prof. Dr. M. Pfreundschuh

Ich wurde von der verantwortlichen Person für die oben genannte Studie vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt und habe diese verstanden.

Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Ich habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie.

Ich bin über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und auch über den möglichen Nutzen informiert. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an der Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile für mich entstehen und dass ich die Möglichkeit habe, jederzeit eine Löschung der bis dahin erhobenen personenbezogenen Daten zu veranlassen.

Mir ist bekannt, dass meine Daten pseudonymisiert gespeichert und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Ich habe eine Kopie dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre freiwillig meine Teilnahme an dieser Studie.

Ort, Datum

Unterschrift der/des Mitwirkenden

Unterschrift des Arztes/der Ärztin

7.2 MFI-20

(Smets et al., 1995)

Name: _____ Datum: _____

Alter : _____ Jahre

MFI (Deutsche Version)

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen zu alltäglichen Erfahrungen, die jeder Mensch von Zeit zu Zeit macht. Geben Sie bitte an, wie sehr die jeweilige Aussage, bezogen auf die letzte Woche, für Sie zutrifft.

Frage	Ja, das trifft zu					Nein, das trifft nicht zu
	1	2	3	4	5	
1. Ich fühle mich leistungsfähig	1	2	3	4	5	mfi1_t1
2. Körperlich fühle ich mich in der Lage, nur wenig zu tun	1	2	3	4	5	mfi2_t1
3. Ich fühle mich sehr aktiv	1	2	3	4	5	mfi3_t1
4. Ich habe Lust, alle möglichen schönen Dinge zu unternehmen	1	2	3	4	5	mfi4_t1
5. Ich fühle mich müde	1	2	3	4	5	mfi5_t1
6. Ich denke, daß ich an einem Tag viel erledige	1	2	3	4	5	mfi6_t1
7. Wenn ich etwas tue, kann ich mich gut darauf konzentrieren	1	2	3	4	5	mfi7_t1
8. Körperlich traue ich mir viel zu	1	2	3	4	5	mfi8_t1
9. Ich fürchte mich davor, Dinge erledigen zu müssen	1	2	3	4	5	mfi9_t1
10. Ich denke, daß ich an einem Tag sehr wenig tue	1	2	3	4	5	mfi10_t1
11. Ich kann mich gut konzentrieren	1	2	3	4	5	mfi11_t1
12. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4	5	mfi12_t1
13. Es kostet mich große Anstrengung, mich auf Dinge zu konzentrieren	1	2	3	4	5	mfi13_t1
14. Körperlich fühle ich mich in einer schlechten Verfassung	1	2	3	4	5	mfi14_t1
15. Ich habe eine Menge Pläne	1	2	3	4	5	mfi15_t1
16. Ich ermüde sehr schnell	1	2	3	4	5	mfi16_t1
17. Ich schaffe es, nur wenig zu erledigen	1	2	3	4	5	mfi17_t1
18. Ich fühle mich nicht danach, auch nur irgend etwas zu tun	1	2	3	4	5	mfi18_t1
19. Meine Gedanken schweifen sehr leicht ab	1	2	3	4	5	mfi19_t1
20. Körperlich fühle ich mich in einer ausgezeichneten Verfassung	1	2	3	4	5	mfi20_t1

MFI Auswertungsbogen

Datum: _____

Name: _____

Alter: _____ Jahre

MFI Skala	Items Nr (r=rekodieren): Aufsummierung Rohwert	Rohwert Skala	Normwert (altersadj.)
Allgemeine Fatigue :	1 5r 12 16r		
Körperliche Fatigue	2r 8 14r 20		
Reduzierte Aktivität	3 6 10r 17r		
Reduzierte Motivation	4 9r 15 18r		
Mentale Fatigue	7 11 13r 19r		

7.3 EORTC QLQ-C30
(Aaronson et al., 1993)

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

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

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

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

Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?
- | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| sehr schlecht | | | | | | ausgezeichnet |
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?
- | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| sehr schlecht | | | | | | ausgezeichnet |

8 Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2 – Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. H. Prof. Wagenpfeil, Leiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
2. H. Schöpe, Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Ort, Datum

Unterschrift der Promovierenden

9 Publikationen/Dank

9.1 Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden vorab veröffentlicht.

Bewarder M, Klostermann A, Ahlgrimm M, Bittenbring JT, Pfreunds Schuh M, Wagenpfeil S, Kaddu-Mulindwa D (2019) Safety and feasibility of electrical muscle stimulation in patients undergoing autologous and allogeneic stem cell transplantation or intensive chemotherapy. *Support Care Cancer* 27:1013–1020

Ausgezeichnet mit dem Posterpreis in der Sitzung Supportiv-/ Palliativtherapie auf der Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 29.09. – 03.10.2017 in Stuttgart:

Klostermann A, Bewarder M, Kaddu-Mulindwa D, Bittenbring J, Pfreunds Schuh M (2017) Elektromyostimulation bei Patienten mit voraussichtlich mehrwöchiger Krankenhausliegedauer nach intensiver Chemotherapie, autologer Stammzelltransplantation (SCT) oder allogener SCT

9.2 Dank

Ich bin Herrn Professor Pfreundschuh, dem ehemaligen Leiter der Inneren Medizin I, dankbar, als Doktorandin dieser Studie tätig gewesen sein zu können.

Sehr gefreut habe ich mich über die Bereitschaft von Herrn Professor Stilgenbauer, die Rolle des Doktorvaters zu übernehmen. Dafür möchte ich Ihnen ausdrücklich danken!

Dr. Moritz Bewarder und Dr. Dominic Kaddu-Mulindwa danke ich für die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit!

Dr. Manfred Ahlgrimm, Dr. Jörg Bittenbring und Dr. Astrid Cura möchte ich für die hilfreiche Unterstützung auf Station danken.

Herrn Professor Wagenpfeil und Herrn Schöpe danke ich für die unkomplizierte Beratung bei Fragen zur statistischen Auswertung.

Vielen Dank allen Ärzten und Pflegern der Stationen der Inneren Medizin I für die gute Zusammenarbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Schwester Katharina und meinen Freunden bedanken.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.