

3. Eigene Arbeiten

Wie bereits beschrieben, belegt eine große Anzahl von Studien den Wert der körperlichen Aktivität in der Therapie bzw. Rehabilitation von Herzinsuffizienz, COPD und chronischem Nierenversagen. Es gibt jedoch wenige valide Untersuchungen über die Effekte von körperlichen Belastungen auf die krebbsbedingte Erschöpfung und die Depression.

In einer Reihe von Studien untersuchten wir verschiedene Aspekte der Fatigue bei Krebspatienten: die Zusammenhänge zwischen Fatigue und Einschränkung der Leistungsfähigkeit¹⁰⁹ sowie die Effekte eines aeroben Trainings auf die Leistungsfähigkeit von Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation¹⁰⁵ und nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation¹¹⁰. In weiteren Studien untersuchten wir zusätzlich die Wirkung des aeroben Trainings auf die Komplikationen nach der Behandlung und auf die Regeneration der Hämatopoese¹⁰⁶ und auf die Stimmung, die Fatigue und den psychischen Zustand von Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation¹⁰⁸. In einer Pilotstudie wurde die Wirksamkeit des aeroben Trainings als Therapie der Fatigue bei Krebspatienten evaluiert¹⁰⁷.

Diese Studien wurden bereits veröffentlicht. Die Publikationen wurden zu dieser Arbeit hinzugefügt. Da sie die originalen Seitennummer der Fachzeitschriften tragen, wird die Seitennummerierung dieser Arbeit teilweiseunterbrochen.

3.1. Korrelation zwischen Leistungsfähigkeit und Fatigue

Die Ursache der Fatigue bei Tumorpatienten ist derzeit weitgehend unbekannt. Untersuchungen über dieses Thema werden durch die Tatsache erschwert, dass Fatigue nur eine Seite der körperlichen Einschränkungen bei den Krebspatienten darstellt. Häufig findet sich bei dieser Patientengruppe ein vielseitiges, komplexes asthenisches Syndrom, das aus zwei verschiedenen Komponenten, einem objektiven (Verlust an Leistungsfähigkeit) und einem subjektiven (Ermüdung), besteht. Die Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit Hilfe von Labortests wie z.B. Ergometrie ist in der medizinischen Praxis seit vielen Jahren etabliert. Auf der anderen Seite ist die Erfassung der Ermüdung bzw. des psychischen Zustands anhand von Instrumenten wie Fragebögen relativ neu. Obwohl es mittlerweile mehrere standardisierte Instrumente gibt, ergeben sich bei verschiedenen Evaluationen häufig Diskrepanzen bezüglich der Befunde.

Ein weiteres Hindernis für die Erfassung von Fatigue ist die Subjektivität des Phänomens. Wie beim Schmerz kann die Ausprägung von Fatigue von einem externen Beobachter nicht eingeschätzt werden. Dadurch erklärt sich die Beobachtung, dass die objektive und die subjektive Evaluation der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit unterschiedliche Resultate ergeben.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die Fatigue in bestimmten Situationen unabhängig von der aktuellen Leistungsfähigkeit ist. Die Müdigkeit ist zum Beispiel eine häufige Beschwerde bei Patienten mit Depressionen, bei denen die Leistungsfähigkeit jedoch nicht unbedingt eingeschränkt ist. Zuletzt ergaben Vergleiche bezüglich der Ausprägung und Prävalenz von Fatigue bei Tumorpatienten und Gesunden geringfügige Unterschiede zwischen beiden Kollektiven. In Anbetracht der klinischen Beobachtung, dass viele Krebspatienten eine schwere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit spüren, ist dieser Befund überraschend^{228; 342}.

Um den Zusammenhang zwischen Fatigue und Einschränkung der Leistungsfähigkeit zu klären, untersuchten wir die Korrelation von beiden in einem Kollektiv von 89 Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien¹⁰⁹.

Zu dem Zeitpunkt der Untersuchung war keine zufriedenstellende Therapie für die Fatigue nach Chemotherapie vorhanden. Die oben aufgeführten Studien über die Effekte der körperlichen Aktivität bei Mammakarzinompatientinnen wiesen auf die positiven Effekte eines Ausdauertrainings auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Stimmung von Tumorpatienten hin. Die Anwendung vom Ausdauersport in der Rehabilitation von Patienten nach intensiven Therapien (z. B. Knochenmarktransplantation) war jedoch noch nicht allgemein akzeptiert: Viele Ärzte standen dieser Anwendung bei Tumorpatienten sogar ablehnend gegenüber. Die Unsicherheit von Patienten und Ärzten und ihre Angst vor Überanstrengungen stellten nach wie vor ein schwer zu überwindendes Hindernis für eine frühzeitige und erfolgreiche Rehabilitation dar. Für den Tumorpatienten nach intensiven, myeloablativen Therapien wurde in der Nachsorge vielerorts immer noch Schonung und Ruhe verordnet, obwohl zahlreiche einzelne Beobachtungen von Patienten und Ärzten auf die Wirksamkeit des Ausdauersports gegen krankheitsbedingte Leistungseinbußen hinwiesen. Es fehlten noch wissenschaftliche Beweise für die Anwendung von Ausdauersport in der Rehabilitation von Tumorpatienten. Aus diesem Grund untersuchten wir in einer Reihe von Studien die Effekte eines täglichen Ausbautrainingsprogramms bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen nach intensiven Behandlungen.

3.2. Ausdauertraining nach Knochenmarktransplantation

(Siehe unten: An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation, Bone Marrow Transp 1996, 18: 1157-1160).

In dieser ersten, Phase II Studie evaluierten wir zum ersten Mal die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen nach intensivierter Behandlung. An der Studie nahmen 20 Patienten nach Knochenmark- bzw. peripherer Blutstammzelltransplantation als Therapie für eine Leukämie (n=17) bzw. eines Lymphoms (n=3) teil¹⁰⁵. Am Ende des Programms stellten wir eine signifikante Zunahme der maximalen Leistungsfähigkeit und der Gehstrecke in 30 Minuten fest. Manche Patienten, die am Anfang des Programms nicht länger als 160 m ohne Pause gehen konnte, legten sechs Wochen später mehr als 3,2 km ununterbrochen zurück. Dieser Befund steht in starkem Kontrast zu Literaturberichten, die belegen, daß für eine Wiederherstellung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Knochenmarktransplantation im Durchschnitt mehr als 1 Jahr notwendig ist⁴¹⁴. Wir beobachteten auch eine deutliche Besserung des psychischen Zustandes der

Patienten. Selbstwertgefühl und Selbständigkeit der Teilnehmer an dem Trainingsprogramm nahmen gleichzeitig mit der Verbesserung der Leistungsfähigkeit zu.

Diese Studie war weltweit die erste über die Effekte eines Ausdauertrainings bei Patienten mit hämatologischen neoplastischen Erkrankungen. Sie zeigte, dass regelmäßige körperliche Aktivität zu einer deutlichen Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit und damit der Lebensqualität führt. Gleichzeitig belegte diese Studie, dass ein Ausdauertrainingsprogramm bei mittlerer Intensität nach Wiederherstellung der Hämatopoese keine Komplikationen verursacht.

3.3. Ausdauertraining nach autologer Stammzelltransplantation

In der beschriebenen Studie war keine Kontrollgruppe vorhanden. Es war aus diesem Grund nicht möglich herauszufinden, welcher Anteil der Zunahme der Leistungsfähigkeit auf das Ausdauertrainingsprogramm und welcher auf die spontane Erholung nach der Entlassung aus der hämatologischen Intensivstation zurückzuführen war. Aus diesem Grund evaluierten wir in einer weiteren kontrollierten, randomisierten Studien die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms auf die Leistungsfähigkeit und auf den psychischen Zustand von Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien im Zustand nach Hochdosischemotherapie und peripherer autologer Stammzelltransplantation¹¹⁰ (siehe unten: *Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation, Cancer, 1997, 79; 9: 1717-1722*).

Die Befunde dieser Studie wiesen auf die Notwendigkeit von Rehabilitationsprogrammen für Krebspatienten nach Hochdosischemotherapie hin. Gleichzeitig belegte diese Untersuchung, dass ein Ausdauertrainingsprogramm trotz vorheriger Behandlung mit Anthrazyklinen keine kardialen Komplikationen verursacht; onkologische Patienten mit normaler Herzfunktion können daher an einem Trainingsprogramm ohne Gefahr von kardialen Schädigungen teilnehmen. Letztlich suggeriert der Befund einer erhöhten Hämoglobinkonzentration bei den Patienten, die ein Training absolvierten, eine positive Wirkung der körperlichen Aktivität auf die Hämatopoese nach myelotoxischen/myeloablativen Behandlungen.

3.4. Ausdauertraining unmittelbar nach Hochdosischemotherapie

Zu dem Zeitpunkt der Durchführung der oben beschriebenen Studie stand noch die Frage offen, ob ein frühzeitig begonnenes Ausdauertrainingsprogramms der chemotherapie- und bewegungs-mangelbedingte Verlust an Leistungsfähigkeit vermindern kann. Aus diesem Grund evaluierten wir in einer weiteren kontrollierten, randomisierten Studie die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms unmittelbar nach Hochdosischemotherapie und peripherer autologer Stammzelltransplantation auf die Leistungsfähigkeit von Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien¹⁰⁶ (*siehe unten: Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy, Blood, 1997; 90 (9): 3390-3394*).

Diese Studie zeigte, dass die schwere, behandlungsbedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit nach Hochdosischemotherapie teilweise durch ein Ausdauertraining verringert werden kann. Gleichzeitig belegt diese Untersuchung die Durchführbarkeit eines Rehabilitationsprogramms bereits unmittelbar nach Abschluss der Hochdosischemotherapie. Die Befunde einer kürzeren Dauer der Myeloaplasie nach Chemotherapie bei der Trainingsgruppe weisen auf eine günstige Wirkung des Ausdauertrainings auf die Knochenmarkregeneration nach peripherer Stammzelltransplantation hin.

3.5. Ausdauertraining unmittelbar nach Hochdosischemotherapie II

Die Wirkung eines Ausdauertrainingsprogramms auf den psychischen Zustand von Tumorpatienten waren nicht bekannt. Wir stellten bei vielen Teilnehmern an den Rehabilitationsprogrammen eine deutliche Reduktion des psychischen Stresses und der Fatigue fest. Diese Beobachtung wurde jedoch nicht mit Hilfe von Skalen oder Fragebögen objektiviert, so dass keine Aussagen über das Ausmaß dieser Besserung möglich waren. Aus diesem Grund untersuchten wir in einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms auf den psychischen Zustand von Patienten nach Hochdosischemotherapie und peripherer autologer Stammzellrescue¹⁰⁸. Diese Studie zeigte, dass die positiven Effekte des Ausdauertrainings bei Tumorpatienten sich nicht auf eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit beschränken: während bei den Patienten in der Kontrollgruppe im Verlauf des stationären Krankenhausaufenthaltes die Fatigue und die somatischen Beschwerden zunahmen, wurde bei den Patienten in der Trainingsgruppe eine signifikante Reduktion mehrerer Indikatoren psychologischen Stresses und keine Zunahme der Fatigue festgestellt (*siehe unten: Effects of physical activity on the fatigue and psychological status of cancer patients during chemotherapy, Cancer, 1999; 85:2273-2277*).

3.6. Ausdauertraining als Behandlung der anhaltenden Fatigue

Die oben beschriebenen Studien lieferten Hinweise darauf, dass ein Ausdauertrainingsprogramm die Entstehung von Fatigue bei Patienten mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen vorbeugen kann. Zu diesem Zeitpunkt war jedoch kein therapeutischer Ansatz für Patienten bekannt, die bereits an Fatigue litten. Auch war die Ursache der anhaltenden Fatigue bei Patienten lange Zeit nach Abschluss der Behandlung nicht bekannt. Aus diesem Grund untersuchten wir in einer Pilotstudie die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms auf die Leistungsfähigkeit und die Fatigue von Patienten mit chronischer Erschöpfung¹⁰⁷ (*siehe unten: Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue, Med Sci Sports Exer, 1998; 30:475-478*). Am Ende des Trainingsprogramms stellten wir eine substantielle Zunahme der Leistungsfähigkeit und der maximalen Gehstrecke bei allen Teilnehmern fest. Alle Patienten berichteten über eine deutliche Reduktion der Fatigue. Diese Studie zeigte eindeutig, dass bei bestimmten Tumorpatienten die Fatigue auf eine ausgeprägte behandlungs- und therapiebedingte Einschränkung der Leistungsfähigkeit zurückzuführen ist. Gleichzeitig zeigen unsere Befunde die schnelle Wirksamkeit eines Ausdauertrainingsprogramms als Behandlung der chemotherapiebedingte Fatigue bei dieser Patientengruppe.

In unseren Studien evaluierten wir die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen in verschiedenen klinischen Situationen. Diese Studien lieferten Beweise über die positive Wirkung der körperlichen Aktivität unmittelbar nach einer intensivierten Behandlung (Hochdosischemotherapie/Ganzkörperbestrahlung mit anschließender Knochenmarktransplantation bzw. peripherer autologer Stammzelltransplantation) sowie nach Wiederherstellung der Hämatopoese bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Rehabilitationsprogramm unmittelbar nach Abschluß der Chemotherapie, noch im Krankenhaus, ohne erhöhte Morbidität begonnen werden kann. In den Studien wurde das Hauptziel der Intervention, nämlich eine Zunahme der maximalen Leistungsfähigkeit nach Entlassung aus der Knochenmarktransplantationseinheit sowie eine Reduktion der behandlungsbedingten Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Fatigue, erreicht. Diese Befunde sprechen für einen frühzeitigen Beginn intensiver rehabilitativer Maßnahmen für Patienten nach intensivierten Chemotherapieprotokollen, um die Entstehung von Fatigue zu vermeiden.

3.7. Ausdauer(Geh)training bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien

Die dargelegten Studien zeigten, dass körperliche Aktivität unmittelbar nach der Chemotherapie eine Reduktion des behandlungsbedingten Verlustes an Leistungsfähigkeit und eine Prävention der Entstehung von Fatigue bewirken kann. Die Intensität der Ausdauertrainingsprogramme war in diesen Studien jedoch gering: das Training beschränkte sich auf Rad fahren im Liegen. Bei dieser Belastungsform wird nur ein kleiner Anteil der Muskelmasse betätigt. Trotzdem konnte bei der Trainingsgruppe durch diese geringe Belastung eine Reduktion des Verlustes an Leistungsfähigkeit von 30% gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden. Wir vermuteten, dass ein Ausdauertraining bei einer höheren Intensität bzw. mit einer höheren muskulären Beanspruchung zu deutlicheren Effekten bezüglich der Leistungsfähigkeit der Patienten führen könnte. Aus diesem Grund überprüften wir die Wirkung eines Gehtrainingsprogrammes bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (Leukämien und Lymphomen) unmittelbar nach Hochdosis- bzw. konventioneller Chemotherapie.

3.7.1. Patienten und Methoden

An der Studie nahm eine konsekutive Serie von 67 Patienten mit hämatologischen Hämoblastosen (Hodgkin- und non-Hodgkin-Lymphomen, Leukämien und Plasmozytom) teil. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 20 und 70 Jahren, bioptisch bestätigte Diagnose einer hämatologischen Neoplasie, Behandlung durch eine myeloablative bzw. stark myelotoxische konventionelle bzw. Hochdosischemotherapie mit erwarteter Dauer des Krankenhausaufenthaltes länger als zehn Tage, Gehfähigkeit und Verständnis der deutschen Sprache. Patienten mit interkurrenten Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Hypertonie, psychiatrische Erkrankung, degenerative Erkrankungen des Haltungsapparats) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Bei der Aufnahme in die Studie wurde die Leistungsfähigkeit der Patienten mittels einer Laufbandergometrie nach einem modifizierten Bruce-Protokoll untersucht¹⁰⁶di. Um eine Überbelastung der bereits geschwächten Patienten zu vermeiden und die Compliance zu erhöhen, wurde der Test durchgeführt, bis die Patienten einen Puls entsprechend 80% der berechneten maximalen Herzfrequenz (220 - Lebensalter) erreichten.

Die Patienten führten ein tägliches Ausdauertraining von Montag bis Samstag über den gesamten Aufenthalt im Krankenhaus durch. Das Training wurde unmittelbar nach der Aufnahme begonnen und bestand aus fünf dreiminütigen Belastungen auf dem Laufband bei einer Intensität entsprechend $80 \pm 5\%$ der maximalen berechneten Herzfrequenz bzw. einer Laktatkonzentration von $3 \pm 0,5$ mmol/l im Kapillarblut. Zwischen den Belastungen erholten sich die Patienten im Sitzen über 3 Minuten. Bei Fieber, ausgeprägten Schmerzen, Durchfall und weiteren Komplikationen und Nebenwirkungen der Behandlung wurde das Training unterbrochen. Die Patienten nahmen das Training nach Abklingen der Beschwerden wieder auf und führten es bis zur Entlassung aus der Station weiter durch.

Die Gehgeschwindigkeit bei 80% der maximalen Herzfrequenz, die Steigung des Laufbandes und die maximale Gehstrecke wurden in Abständen von sechs Trainingstagen (einmal pro Woche) dokumentiert.

Die Studie wurde nach dem Intention-to-treat durchgeführt. Die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit bei einem Puls entsprechend 80% der maximalen Herzfrequenz und die mittlere Gehstrecke wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests verglichen. Getrennte Analysen wurden für Patienten durchgeführt, die zwischen zwei und drei, zwischen drei und vier, zwischen vier und fünf, und länger als fünf Wochen stationär waren. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Die Korrelation zwischen Trainingstagen und Veränderung der Leistungsfähigkeit wurde mittels des Spearman-Tests evaluiert. Alle statistischen Analysen wurden mit Prism 3.0 für Windows durchgeführt (GraphPad, Palo Alto, USA).

3.7.2. Ergebnisse

Die Patienten konnten das Training durchschnittlich während $52 \pm 23\%$ der Aufenthaltstage durchführen (siehe Tabelle 1). Die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit der Patienten, die drei Wochen stationär blieben, nahm in der ersten Woche signifikant zu (siehe Tabelle 2); dieser Unterschied war jedoch klinisch nicht relevant. Die Gehgeschwindigkeit der anderen Gruppen blieb während des gesamten Aufenthaltes konstant. Wenn alle Patienten gleichzeitig in die Statistik miteinbezogen wurden, blieb die durchschnittliche Belastung bei 80% des Maximalpulses im Verlauf des stationären Aufenthaltes (28 ± 18 Tage) unverändert. Auch die durchschnittliche Gehstrecke in 30

Minuten blieb konstant. Eine Korrelationsanalyse ergab einen engen Zusammenhang zwischen der prozentuellen Anzahl der Trainingstage und der Veränderung der Leistungsfähigkeit ($r = -0,41$, $p < 0,001$).

3.7.3. Diskussion

In einer früheren Studie haben wir einen Verlust an Leistungsfähigkeit von 19 Prozent bei Tumorpatienten nach Hochdosischemotherapie beschrieben¹⁰⁶. Die Ursachen dieser Einbuße waren nicht bekannt und wurden auf verschiedene Faktoren (Anämie, Infekte, Bettruhe, Nebenwirkung der schmerzstillenden Medikation) zurückgeführt. In derselben Studie konnten wir zeigen, dass dieser Verlust durch ein leichtes Ausdauertrainingsprogramm (Rad fahren in der liegender Position über 15 Minuten täglich) zu ca. einem Drittel reduziert werden kann. Dieser Befund belegt die negativen Auswirkungen der ausgedehnten Bettruhe bei Tumorpatienten nach Hochdosischemotherapie. Die Effekte eines intensiveren Ausdauertrainingsprogramms bei diesem Patientenkollektiv waren jedoch nicht bekannt.

Die Befunde der aktuellen Studie belegen, dass der Verlust an Leistungsfähigkeit durch gezielte rehabilitative Maßnahmen ausgehoben werden kann. In der Tat beobachteten wir bei einzelnen Patienten eine Zunahme der Leistungsfähigkeit bei der Entlassung. Dieser Befund zeigt eindrücklich, dass ein intensiveres Ausdauertrainingsprogramm Nebenwirkungen der Chemotherapie wie Erschöpfung und Einschränkung der Leistungsfähigkeit entgegenwirkt.

Eine Schwäche dieser Untersuchung ist die Abwesenheit einer Kontrollgruppe. Da wir in einer früheren Studie die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des Ausdauertrainings als Behandlung des Verlustes an Leistungsfähigkeit bei Tumorpatienten belegt hatten, hielten wir es aus ethischen Gründen für nicht vertretbar, den Patienten diese Anwendung vorzuenthalten. Jedoch ist eine genaue Überprüfung der Wirkung eines intensiveren Ausdauertrainings auf die Leistungsfähigkeit von Patienten nach konventioneller Chemotherapie nur im Rahmen einer kontrollierten Studie möglich. Auch ist dieses Studiendesign notwendig, um mögliche negative Nebenwirkungen eines Ausdauertrainingsprogramms auszuschließen.

Unsere Ergebnisse zeigen auch den engen negativen Zusammenhang zwischen der prozentuellen

Anzahl der Trainingstage und dem Verlust an Leistungsfähigkeit. Die Leistungseinbuße ist für viele Patienten unvermeidlich: vor allem schwere Komplikationen nach der Chemotherapie wie ausgedehnte Infekte oder schwere Anämie gehen mit einem Verlust an Leistungsfähigkeit einher. Patienten mit ausgeprägten Komplikationen sind über mehrere Tage nicht imstande zu trainieren. Aus diesem Grund addieren sich bei diesen Patienten die Effekte der Nebenwirkungen der Chemotherapie zum Bewegungsmangel. Die Wiederaufnahme eines Ausdauertrainings führt jedoch zu einer raschen Zunahme der Leistungsfähigkeit. In der Tat stellten wir bei 30 Patienten (44%) eine Zunahme der Leistungsfähigkeit während der Hospitalisierung fest. Dieser Befund belegt die wichtige Rolle einer frühzeitigen Rehabilitation bei dieser Patientengruppe.

Tabelle 1: Teilnehmer an dem Rehabilitationsprogramm

Alter (in Jahren \pm SD): 48 \pm 15

Geschlecht: 34 Frauen (52%), 33 Männer (47%)

Erkrankung:

Akute myeloische Leukämie	40 Patienten
Akute lymphatische Leukämie	4 Patienten
Chronische myeloische Leukämie	3 Patienten
Chronische lymphatische Leukämie/NHL	8 Patienten
Morbus Hodgkin	3 Patienten
Plasmozytom	8 Patienten
Metastasiertes Melanom	1 Patient

Therapie:

Hochdosischemotherapie mit PBSZT*	25
Konventionelle Chemotherapie **	42

Dauer des stationären Aufenthaltes:

Weniger als 3 Wochen:	67 Patienten
3 bis 4 Wochen:	45 Patienten
4 bis 5 Wochen:	29 Patienten
5 bis 6 Wochen:	19 Patienten

*: Autologe periphere Blutstammzelltransplantation

** : Nach Standardprotokollen

Tabelle 2: Durchschnittliche Leistungsfähigkeit im Verlauf des stationären Aufenthaltes

1. Dauer des stationären Aufenthaltes bis 3 Wochen (n=67)

	Aufnahme	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	5 Wochen	6 Wochen	p
Gehgeschwindigkeit (km/h)	3,8 ± 0,84, 1 ± 0,9	4,2 ± 0,9				0,01	
Steigung (%)	2,2 ± 2,42, 3 ± 2,6	2,0 ± 2,3				n.s.	
Herzfrequenz	113 ± 14112 ± 2,6	112 ± 15				n.s.	
Gehstrecke (km)	1,09 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,4				n.s.

2. Dauer des stationären Aufenthaltes bis 4 Wochen (n=45)

Gehgeschwindigkeit	3,8 ± 0,94, 2 ± 0,8	4,2 ± 0,8	4,0 ± 0,8			0,09
Steigung (%)	2,5 ± 2,52, 6 ± 2,7	2,2 ± 2,4	2,3 ± 2,5			n.s.
Herzfrequenz	114 ± 14112 ± 17	113 ± 16	112 ± 14			n.s.
Gehstrecke	1,1 ± 0,41, 2 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4			n.s.

3. Dauer des stationären Aufenthaltes bis 5 Wochen (n=29)

Gehgeschwindigkeit	3,7 ± 0,94, 3 ± 0,8	4,2 ± 0,8	3,9 ± 0,9	4,0 ± 0,7		0,07
Steigung (%)	2,4 ± 2,32, 4 ± 2,2	2,4 ± 2,4	1,9 ± 1,5	2,3 ± 2,6		n.s.
Herzfrequenz	116 ± 13114 ± 17	116 ± 11	116 ± 11	117 ± 13		n.s.
Gehstrecke	1,1 ± 0,41, 3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3		n.s.

4. Dauer des stationären Aufenthaltes bis 6 Wochen (n=19)

Gehgeschwindigkeit	3,7 ± 0,94, 5 ± 0,9	4,3 ± 1	3,9 ± 0,9	4,0 ± 0,8	4,0 ± 1,0	n.s.
Steigung (%)	2,3 ± 2,22, 4 ± 2,1	2,6 ± 2,3	2,1 ± 2,1	2,9 ± 2,9	2,6 ± 1,9	n.s.
Herzfrequenz	113 ± 13112 ± 16	114 ± 15	116 ± 11	116 ± 15	116 ± 14	n.s.
Gehstrecke	1,1 ± 0,51, 1 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4	n.s.

(Alle Werte werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben)

3.8. Körperliche Aktivität und Hämatopoese bei Anämie

Wie bereits beschrieben^{105;106}, fanden wir in zwei Studien eine höhere Hämoglobinkonzentration bzw. eine schnellere Wiederherstellung der Hämatopoese bei Patienten, die an einem Trainingsprogramm teilnahmen, gegenüber untrainierten Kontrollen. Diese Befunde weisen auf einen Effekt der körperlichen Aktivität auf die Hämatopoese bei Tumorpatienten nach Chemotherapie hin. Die physiologischen Mechanismen hinter diesem Phänomen sind jedoch nicht bekannt.

Die Entwicklung und Reifung der verschiedenen Zelllinien im Knochenmark stehen unter Einfluß mehrerer Zytokine (Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF; granulocyte-monocyte colony stimulating factor, GM-CSF; stem cell factor, SCF, Interleukin 6, IL-6 und erythropoietin, EPO)³⁷⁶. Die Produktion dieser Faktoren wird auf unterschiedliche Weise reguliert: G-CSF, GM-CSF und IL-6 werden z.B. im Rahmen der Akutphasenreaktion vermehrt sezerniert¹⁵⁰. Es gibt Hinweise darauf, dass die entzündliche Reaktion nach einer ausgeprägten körperlichen Belastung zu einer erhöhten Produktion von Wachstumsfaktoren führt³⁴³.

Einige Studien fanden keine vermehrte Produktion von Erythropoetin nach einer Ausdauerbelastung bei mittlerer Intensität^{377;378}. Diese Befunde wurden jedoch bei Gesunden erhoben. Die Effekte einer Ausdauerbelastung bei Patienten mit Anämie aufgrund einer chemotherapiebedingten Knochenmarkschädigung sind jedoch nicht bekannt. Ferner gibt es keine Daten über die Effekte einer körperlichen Belastung auf die Produktion anderer hämatopoetischer Wachstumsfaktoren. Nach intensiven körperlichen Belastungen wurde eine Zunahme der Konzentration von G-CSF und von Interleukin 6 festgestellt^{345;420;482}. Unbekannt sind jedoch die Effekte einer mittleren Belastung auf die Produktion von Zytokinen bei Patienten mit Anämie. Aus diesem Grund evaluierten wir die Effekte des oben beschriebenen Ausdauertrainingsprogramms auf die Konzentration hämatopoetischer Wachstumsfaktoren bei Patienten mit einer chemotherapiebedingten Anämie.

3.8.1. Patienten und Methoden

An der Studie nahmen 10 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen teil, die im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms täglich ein Ausdauertrainingsprogramm durchführten (Tabelle 3). Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie Alter zwischen 20 und 60 Jahren, Gehfähigkeit, normale

Nierenfunktion, Zustand nach Chemotherapie und Anämie (definiert als Hb < 12 g/dl bei Männern und <11 g/dl bei Frauen).

Das Training bestand aus Gehen auf einem Laufband über dreißig Minuten; es war gestaltet nach einem Intervall-Trainings-Prinzip. Die Patienten führten fünf dreiminütige Belastungen bei einer Intensität entsprechend $80 \pm 5\%$ der maximalen Herzfrequenz (berechnet als $220 - \text{Lebensalter}$) bzw. einer Laktatkonzentration im Kapillarblut von $3 \pm 0,5$ mmol durch. Zwischen den Belastungen erholten sich die Patienten für drei Minuten. Die gesamte Trainingszeit lag damit bei 27 Minuten. Eine Blutentnahme erfolgte unmittelbar vor und 15, 30, 45, 60, 120, 240 und 480 Minuten nach Ende der Belastung. Das Blut wurde sofort bei 3.000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und bei -20°C aufbewahrt. Die Konzentration der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren EPO, G-CSF, GM-CSF, SCF und IL-6 wurde durch einen enzymgebundenen Immunabsorptionstest (ELISA) mittels der quantitativen "Sandwich-Technik" bestimmt (Erythropoetin, Granulozyten-Colony-Stimulating-Factor, Stam cell factor: R&D Systems, Minneapolis, USA; Granulozyten-Makrophagen-Colony-Stimulating-Faktor, Interleukin-6: PromoKine, Heidelberg, Deutschland). Alle Messungen wurden gemäß der Anweisungen des Herstellers und mit Hilfe eines ELISA-Readers (Dynatech Laboratories, Alexandria, USA) bzw. eines Chemilumineszenz-Immuno-metrischer-Assays (Nichols Institute Diagnostics, Californien, USA) für die quantitative Bestimmung des humanen Wachstumshormons durchgeführt.

Mehrere Patienten erhielten nach der Chemotherapie Flüssigkeit, um die Diurese zu forcieren und die Nephrotoxizität der Behandlung zu verringern. Um eine Verdünnung der Proben auszuschließen, erfolgte zu allen Untersuchungszeitpunkten eine zusätzliche Bestimmung der Kreatininkonzentration als Surrogatparameter der Hämodilution. Verwendet wurde dabei die Jaffé-Reaktion ohne Enteiweißung mit der Kreatinin-Methode für RA-Systeme (Bayer Diagnostics WTK, Deutschland). Das Blutbild (Hb, Leukozyten, Thrombozyten) wurde mit Hilfe eines Laborautomaten nach Standardmethoden analysiert.

Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde die Konzentration der oben genannten Wachstumsfaktoren und Zytokine bei allen Messpunkten mit Hilfe eines Kruskal-Wallis-Tests verglichen. Als signifikant wurde ein Wert von p von 0,05 angenommen. Alle Analysen wurden mit der Software Prism 3.03 (GraphPad, Palo Alto, USA) durchgeführt.

3.8.2. Ergebnisse

Die Kreatininkonzentration zeigte sich zu allen Untersuchungszeitpunkten unverändert, so dass eine Verdünnung der Blutproben ausgeschlossen werden konnte (siehe Tabelle 3). Fünfzehn Minuten nach Ende der Belastung wurde eine signifikante Zunahme der Konzentration des Wachstumshormons festgestellt; nach 60 Minuten kehrte der Spiegel zu den Ausgangswerten zurück (siehe Tabelle 3). Bei drei Patienten war GM-CSF in der ersten Stunde nach Belastung nicht nachweisbar (untere Nachweisbarkeitsgrenze: 0,8 pg/ml). Die Konzentration der Wachstumsfaktoren SCF, GM-CSF, G-CSF und Erythropoetin und der IL-6 zeigten keine Veränderung in den 8 Stunden nach der Belastung. Bei acht Patienten blieb die Konzentration von IL-6 bei allen Untersuchungszeitpunkten unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze (3,4 pg/ml).

3.8.3. Diskussion

In früheren Studien fanden wir eine schnellere bzw. vollständigere Regeneration der Hämatopoese nach Hochdosischemotherapie bei Patienten, die ein Ausdauertrainingsprogramm unmittelbar nach der Behandlung absolvierten^{105;106}. Diese Befunde weisen auf eine Aktivierung der Hämatopoese durch Ausdauerbelastungen hin. In der aktuellen Studie konnten wir jedoch keine Veränderung in der Expression von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in den 8 Stunden nach der Belastung feststellen. Untersuchungen nach ausgedehnten Ausdauerbelastungen zeigten eine Zunahme der Konzentration von Zytokinen unmittelbar nach Belastung³⁴³. Die Effekte einer mittleren Belastung auf die Konzentration von Zytokinen sind jedoch nicht bekannt. Wir können nicht ausschließen, dass Veränderungen in der Sezernierung von Zytokinen erst mehrere Stunden nach Belastung eintreten. Dies scheint jedoch unwahrscheinlich, denn die Effekte von körperlicher Aktivität erfolgen im Rahmen der Akut-Phasenreaktion, die kurzer Zeit nach dem Reiz vorkommt^{343;344}. Aus diesem Grund dürften andere Mechanismen als eine veränderte Konzentration von Zytokinen die Effekte der Ausdauerbelastungen auf die Hämatopoese erklären.

Die Regulation der Hämatopoese ist ein multifaktorieller Prozeß. Die Selbsterhaltung, Entwicklung und Reifung der hämatologischen Vorläuferzellen wird durch verschiedene Mechanismen reguliert. Körperliche Belastungen beeinflussen die Produktion mehrerer Hormone mit Wirkung auf die Hämatopoese (u.a. Thyroxin, Sexualhormone und Wachstumshormon²¹⁸). In unserer Studie stellten wir

fünfzehn Minuten nach Belastungsende eine relevante Zunahme des Wachstumshormons fest. Diese erhöhte Konzentration vom Wachstumshormon könnte die erhöhte Hämoglobinkonzentration erklären. Es ist bekannt, dass die Konzentration von Wachstumshormon in den ersten Minuten nach intensiven Belastungen massiv zunimmt^{176;253}. Da das Hauptziel der Studie eine exploratorische Messung der Veränderung in der Konzentration von hämatopoetisch wirksamen Wachstumsfaktoren und Zytokinen war, verzichteten wir auf eine engmaschige Bestimmung der Konzentration von Wachstumshormon in den ersten dreißig Minuten nach Belastungsende. Diese Messung hätte eventuell höhere Spitzenwerte für Wachstumshormon nach Belastung ergeben; ein solcher Unterschied hätte unsere Befunde jedoch nur bestätigt.

Auch andere Mechanismen könnten Veränderungen der Hämatopoese nach körperlicher Aktivität erklären. Hypothetisch können körperliche Belastungen einen Effekt auf die Konzentration inhibitorischer Zytokine (IL-1, TNF) haben. Diese Zytokine führen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen zu einer Einschränkung der Hämatopoese und damit zur Anämie³³⁶.

Die Befunde über die Effekte der körperlichen Aktivität auf die Konzentration weiterer hämatopoetisch aktiver Zytokine sind widersprüchlich. Nach Belastungen in der Höhe konnte keine Zunahme der Konzentration von Erythropoetin festgestellt werden. Im Gegenteil, vermutlich als Folge der belastungsbedingten Zunahme des Plasmavolumens^{155;326} und der damit resultierenden Hämodilution fanden Schmidt et al. eine Abnahme der Erythropoetin-Konzentration nach körperlicher Belastung³⁷⁸. In einer anderen Untersuchung fand dieselbe Arbeitsgruppe nach einer Ausdauerbelastung unter hypoxischen Bedingungen eine Zunahme der Konzentration von Erythropoetin nach 3 Stunden, die mehrere Tage anhielt^{377;380}. Ein ähnlicher Befund wurde nach einem Marathonlauf erhoben³⁸³. Diese Veränderung wurde jedoch auf die Hypoxie und nicht auf die Belastung per se zurückgeführt. Hypoxie ist der stärkste Stimulus für die Produktion von Erythropoetin im renalen juxtaglomerulären Komplex³⁷⁶. Unsere Ergebnisse widerlegen jedoch die Hypothese, körperliche Belastungen während der anämiebedingten Hypoxie nach Chemotherapie könnten einen zusätzlichen Anreiz auf die Hämatopoese bewirken und damit zu einer vermehrten Produktion von Erythropoetin bei Anämiepatienten nach körperlicher Belastung führen. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, dass bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ein Ausdauertrainingsprogramm über mehrere Monate zu einer Zunahme der Hämoglobinkonzentration führt. Bei diesen Patienten ist jedoch die endogene Produktion von Erythropoetin aufgrund des Parenchymschadens eingeschränkt, so dass die Stimulation der Erythropoese auf andere Mechanismen, möglicherweise die vermehrte Hormonfreisetzung (Wachstumshormon, Thyroxin, Testosteron) zurückzuführen ist.

Unklar sind die Effekte von körperlicher Aktivität auf die Produktion weiterer Blutzelllinien. Intensive körperliche Belastungen über eine ausgedehnte Zeit bewirken eine Akut-Phasen-Reaktion, die mit einer vermehrten Sezernierung proinflammatorischer Zytokinen (u.a. IL-1, IL-6, und TNF-alpha) einhergeht³⁴³. Über die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms auf die Sezernierung weiterer hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF, SCF, IL-3, Thrombopoetin) liegen jedoch sehr wenige Daten vor. Moderate Ausdauerbelastungen auf dem Fahrrad verursachen keine Veränderung der Konzentration von GM-CSF³⁹⁹, nach einer intensiven Belastung auf dem Laufband und nach einem Marathonlauf wurde jedoch eine deutliche Zunahme von G-CSF festgestellt.^{420;482}. Da im Rahmen entzündlicher Reaktionen auch hämopoetische Wachstumsfaktoren vermehrt sezerniert werden, erscheint eine Aktivierung der Produktion dieser Zytokine bei intensiver körperlicher Belastung und anschließender Akut-Phasen-Reaktion möglich. In unserer Studie bewirkte eine einmalige Ausdauerbelastung keine Veränderung in der Konzentration von G-CSF, GM-CSF, SCF, IL-6 und EPO in den acht Stunden nach Belastung. Die gewählten Messintervalle waren willkürlich und dienten einer exploratorischen Untersuchung eventueller Veränderungen im Spiegel dieser Faktoren. Die Frage, ob eine engmaschigere Bestimmung der Veränderungen andere Befunde ergeben hätte, können wir anhand des Studiendesigns nicht beantworten. Für eine vermehrte Sezernierung von Zytokinen bedürfen die Zellen jedoch einer bestimmten Zeit: Die Produktion von Zytokinen setzt die Transduktion von Reizen, die Bindung an Rezeptoren und die Aktivierung der Eiweißsynthese voraus. Gleichzeitig beträgt die Halbwertszeit dieser Mediatoren mehrere Stunden. Es ist deswegen unwahrscheinlich, dass wir eine Zunahme des Blutspiegels der Wachstumsfaktoren übersehen haben, die zwischen zwei Messpunkten stattfand.

Unsere Befunde zeigen, dass mittlere körperliche Belastungen bei Krebspatienten mit Anämie zu keiner Veränderung der Produktion von Erythropoetin und anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren führen. Die aktivierte Hämatopoese nach einem Ausdauertrainingsprogramm ist damit auf andere Hormonen bzw. Wachstumsfaktoren zurückzuführen.

Tabelle 3: Konzentration von Kreatinin, Zytokinen und Wachstumsfaktoren vor und nach 27 Minuten Ausdauerbelastung

	Vor	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	240 min	480 min
Wachstumshormon (ng/ml)	1,4 ± 2,7	2,5 ± 1,7*	1,7 ± 2,0	2,0 ± 1,9	1,9 ± 1,2	1,0 ± 1,1	0,8 ± 1,9	1,7 ± 1,8
Erythropoetin (mU/l)	100,3 ± 49,3	101,2 ± 47	97,4 ± 46,8	98,3 ± 45,1	96,4 ± 46	97,0 ± 47,6	96,2 ± 42,2	103,0 ± 49,9
GM-CSF (pg/ml)	65 ± 63	65,6 ± 62,3	60,6 ± 59,1	57,6 ± 58,8	57,8 ± 55,2	58,1 ± 55,7	58,2 ± 54,1	60,6 ± 54,6
G-CSF (pg/ml)	65,3 ± 58,1	64,6 ± 58,1	68,4 ± 59,2	67,9 ± 57,6	68,5 ± 58,5	67,9 ± 60,6	62,2 ± 59,9	67,6 ± 62
SCF (pg/ml)	902,9 ± 255,4	919,6 ± 271,4	885,7 ± 263,5	885,8 ± 251,6	886,7 ± 239,1	903,1 ± 215,7	882,3 ± 219,5	883,4 ± 248,7
Kreatinin (mmol/l)	68,8 ± 29,4	72,0 ± 32,8	70,7 ± 29,8	69,9 ± 29,1	70,0 ± 30	69,7 ± 28,8	69,8 ± 28,3	75,0 ± 28,9

*: $p < 0,05$ gegenüber Ruhewerte; alle Angaben als Mittelwert ± SD.

3.9. Körperliche Aktivität und Depression

Wie bereits erörtert, haben mehrere Studien über eine Reduktion der Beschwerden bei Patienten mit Depression nach einem Trainingsprogramm berichtet. Diese Anwendung fand jedoch in der überwiegenden Mehrheit der Studien über mehrere Wochen bzw. Monate statt. Bei Tiermodellen wurde gezeigt, dass sogar einmalige körperliche Belastungen zu einer deutlichen Veränderung im Stoffwechsel und in der Konzentration von Neurotransmittern führen^{68;70}. Auch bei unseren Untersuchungen mit Tumorpatienten stellten wir häufig eine deutliche Besserung des psychischen Zustandes der Teilnehmer innerhalb von weniger Tagen fest^{105;110}. Wir vermuteten, dass diese Effekte des Ausdauertrainings für Patienten mit Depression von therapeutischer Relevanz sein könnten. Die Effekte eines kurzfristigen Trainingsprogramms bei Depressionspatienten waren jedoch nicht bekannt. Aus diesem Grund evaluierten wir in einer ersten Pilotstudie die Wirkung eines kurzfristigen Ausdauertrainingsprogramms auf die Beschwerden von Patienten mit endogener Depression (*siehe unten: Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. Br.J.Sports Med. 2001, 35:114-117*).

3.10. Randomisierte, kontrollierte Studie

Die Pilotstudie zeigte eine klinisch relevante und statistisch signifikante Besserung der Beschwerden bei Depressionspatienten nach einem kurzen Ausdauertrainingsprogramm. Depression ist jedoch eine chronische Erkrankung, die zyklisch verläuft und sich häufig spontan bessert. Aufgrund des Studiendesigns ohne Kontrollgruppe konnten wir bei der Pilotstudie eine spontane Beschwerdenreduktion bei unseren Patienten nicht ausschließen. Aus diesem Grund überprüften wir die Effekte eines kurzen Ausdauertrainingsprogramms bei Depressionspatienten in einer kontrollierten, randomisierten Studie.

3.10.1. Patienten und Methoden

Die Studie wurde zwischen Februar 1999 und Mai 2000 in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin durchgeführt. Die Teilnehmer waren stationäre Depressionspatienten. Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren Alter zwischen 20 und 70 Jahren, eine depressive Episode nach DSM IV-Kriterien⁴²⁵, ein Score von mehr als 12 Punkten auf der Bech-Rafaelsen Melancholy Scale (BRMS, entsprechend einer mittleren bis schweren Depression), Verständnis schriftlichen Deutschen und Gehfähigkeit. Ausschlusskriterien waren interkurrente oder organische psychiatrische Krankheit, schizophrene Symptome, Epilepsie und Indikation für Elektrokrampftherapie.

Von 45 Patienten, die angesprochen wurden, lehnten sechs die Teilnahme ab. Insgesamt wurden 39 Patienten für die Studie rekrutiert (Tabelle 4). Die Patienten wurden nach den erhaltenen Antidepressiva stratifiziert und zu einer von zwei Gruppen, Ausdauertraining oder Placebo, randomisiert. Die Randomisierung wurde mittels einer EDV-generierten Zufallszahlliste durchgeführt. Die Zuweisung der Patienten zu der Trainings- oder der Placebogruppe erfolgte nach telefonischer Rücksprache mit der Randomisierungszentrale.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin genehmigt. Alle Patienten in der Studie gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie (informed consent). Auf Grund des Studiendesigns war es nicht möglich, die Patienten zu den geplanten Interventionen zu "blinden". Gleichzeitig betrachteten wir als methodologisch ungeeignet, die Patienten über die erwarteten Ergebnisse der Studie zu informieren, denn dieses Prozedere hätte zu einer

offensichtlichen Beeinflussung der Patienten geführt. Aus diesem Grund teilten wir den Patienten mit, dass der primäre Endpunkt der Studie der Vergleich der Effekte zweier verschiedener Belastungsformen, nämlich Ausdauertraining und Flexibilitätstraining, auf die Stimmung war.

Vor Beginn des Trainingsprogramms absolvierten alle Patienten in der Ausdauertrainingsgruppe eine submaximale Laufbandergometrie, um die Belastungsintensität zu quantifizieren. Der Test wurde nach einem modifizierten Bruce-Protokoll durchgeführt¹⁰⁶. Der Test wurde fortgesetzt, bis die Patienten 80% der erwarteten maximalen Herzfrequenz, berechnet als $(220 - \text{Lebensalter})$ erreichten. Die Laktatkonzentration im kapillaren Blut wurde am Ende jeder Belastungsstufe gemessen.

Für die Patienten in der Ausdauertrainingsgruppe bestand das Ausdauertraining aus Gehen auf einem Laufband entsprechend einem Intervall-Trainingsprogramm. Die Patienten gingen für 3 Minuten bei einer Geschwindigkeit entsprechend 80% der maximalen Herzfrequenz bzw. einer Milchsäurekonzentration von 3 ± 0.5 mmol/l in kapillarem Blut. Die Belastung wurde fünfmal wiederholt; zwischen den Belastungen erholten sich die Patienten im Sitzen drei Minuten. Insgesamt dauerte das tägliche Training 27 Minuten. Das Ausmaß der Anstrengung wurde mit Hilfe der Borg-Skala eingeschätzt. Auf dieser visuellen Skala konnten die Patienten zeigen, wie anstrengend die Belastung für sie ist. Die Skala geht von 6, „die Belastung ist sehr, sehr leicht“, bis 20 „die Anstrengung ist sehr, sehr schwer.“ Die ausgewählte Belastungsintensität entsprach auf dieser Skala einem Wert von 13 bis 14 („etwas schwer“). Die Herzfrequenz wurde während des Trainingsprogramms kontinuierlich überwacht. Wenn die Herzfrequenz bei der Belastung auf Grund der Trainingsanpassung und der besseren Bewegungsökonomie abnahm²⁸, wurde die Geschwindigkeit des Laufbandes erhöht, um die gewünschte Belastungsintensität beizubehalten. Während des Trainings wurden die Patienten kontinuierlich vom Studienpersonal beaufsichtigt; die Interaktion zwischen den Betreuern und den Patienten beschränkte sich auf allgemeine Anmerkungen über die Gehetechnik und die körperlichen Empfindungen wie Anstrengungsintensität oder Muskelbeschwerden.

Die Patienten in der Placebogruppe führten täglich ein Dehnungsprogramm bei sehr geringer Intensität über 30 Minuten durch. Das Programm bestand aus einer Serie von 15 Übungen zur Dehnung verschiedener Muskelgruppen (Hals, Schulter, Pektoralmuskeln, Rücken, Ober- und Unterschenkel). Jede Muskelgruppe wurde 20 Sekunden lang gedehnt; zwischen den Dehnungen ruhten sich die Patienten ca. eine Minute aus. Die gesamte tägliche Aktivitätszeit betrug weniger als 10 Minuten. Die Teilnehmer wurden angewiesen, sich nicht anzustrengen. Es wurde besonders darauf geachtet, dass die Belastungsintensität sehr gering blieb.

Beide Interventionen, d.h. das Ausdauertraining und die Entspannungsübungen, wurden von den Patienten über 10 Tagen durchgeführt. Die Patienten hatten während der Übungen keinen Kontakt zu anderen Patienten und wurden stets von denselben zwei Studienmitarbeitern beaufsichtigt.

Das Ausmaß der Depression wurde am Anfang und am Ende des Programms von einer Psychologin mit Hilfe der BRMS bestimmt. Alle Patienten wurden von der selben Studienmitarbeiterin untersucht; sie war über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten nicht informiert. Die subjektive Erfassung der Stimmungslage der Patienten selbst erfolgte unmittelbar vor Beginn und Ende des Programms mittels der Skala des Center for Epidemiologic Studies Scale (CES-D)³⁵⁸.

Vier Tage nach Beginn des Trainingsprogramms beschloß ein Patient der Placebogruppe, gegen ärztlichen Rat das Krankenhaus zu verlassen. Da keine Evaluation des psychischen Zustandes dieses Patienten am Ende des Programms durchgeführt werden konnte, wurde er von den statistischen Auswertung ausgeschlossen. Ein Patient in der Ausdauertrainingsgruppe führte das gesamte Programm durch, er weigerte sich jedoch, eine subjektive Evaluation seines psychischen Zustandes am Ende des Programms abzugeben. Drei Patienten (zwei in der Placebogruppe, einer in der Ausdauertrainingsgruppe) beendeten frühzeitig das Trainingsprogramm aus persönlichen Gründen. Der psychische Zustand dieser Patienten wurde elf Tage nach Beginn der Studie (einen Tag nach Ende des Trainingsprogramms) evaluiert; die Daten dieser Patienten wurden in die statistische Analyse miteinbezogen.

Um die mittelfristigen Effekte der Interventionen zu vergleichen, wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in beiden Gruppen evaluiert. Zu diesem Zweck definierten wir den Krankenhausaufenthalt als die Zahl der Tage zwischen der Aufnahme in das Trainingsprogramm und die Entlassung aus dem Krankenhaus. Um eine Manipulation der Daten zu vermeiden, wurden die betreuenden Ärzte nicht über diesen sekundären Endpunkt der Untersuchung informiert.

Die Studie wurde nach dem "intention-to-treat"-Prinzip durchgeführt. Auf Grund der vorherigen Pilotstudie (siehe oben) erwarteten wir eine 20% größere Reduktion des Depression-Scores in der BRMS in der Ausdauertrainingsgruppe als in der Placebogruppe. Eine Berechnung der Stichprobengroße zeigte, dass mindestens 20 Patienten pro Gruppe notwendig wären, um diesen Unterschied mit einer Wahrscheinlichkeit eines Alpha- und Betafehlers von 5% und 20% zu erfassen. Die Intensität der Depression beider Gruppen vor und nach den Trainingsprogrammen wurde mit Hilfe des Student's t-Test für ungepaarte Gruppen verglichen. Der Einfluß der unabhängigen Variablen Pharmakotherapie, Intervention (Training oder Placebo) und Intensität der Beschwerden bei der Aufnahme wurde mittels einer multiplen

Varianzanalyse untersucht. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen. Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software Prism 3.03 (GraphPad, Palo Alto, US) durchgeführt.

3.10.2. Ergebnisse

Während des Trainingsprogramms berichtete kein Patient über negative Auswirkungen des Trainings wie Muskelschmerzen, bzw. -beschwerden oder übermäßige Müdigkeit. Alle Teilnehmer an der Studie führten das gesamte Programm ohne Komplikationen durch.

Die objektive Evaluation des Schweregrades der Depression mit Hilfe der BRMS zeigte keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen bei der Aufnahme in die Studie ($p = 0,41$, siehe Tabelle 5). Nach zehn Tagen war die Reduktion der Depression-Scores in der Ausdauertrainingsgruppe signifikant größer als in der Placebogruppe (36% vs. 18%, $p = 0,01$). Dieser Unterschied resultierte in einer signifikant geringeren Intensität der Depression für die Ausdauertrainingsgruppe am Ende der Studie ($p = 0,01$).

Die Evaluation der Schwere der Depression seitens der Patienten ergab ähnliche Ergebnisse. Die Scores in der CES-D zeigten am Anfang der Studie keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,66$, siehe Tabelle 5). Die Reduktion der subjektiven Depression-Scores war für die Patienten in der Ausdauertrainingsgruppe substantiell größer (41%) als bei den Patienten in der Placebogruppe (21%, $p = 0,01$). Am Ende der Studie waren die CES-D-Scores der Ausdauertrainingsgruppe signifikant niedriger als bei der Placebogruppe ($p = 0,01$).

Der Unterschied der mittleren Dauer des Krankenhausaufenthaltes (berechnet als die Tage zwischen dem Beginn im Ausdauertrainingsprogramm und der Entlassung aus dem Krankenhaus) zwischen beiden Gruppen betrug elf Tage (Ausdauertrainingsgruppe: 47 ± 29 Tage; Placebogruppe: 58 ± 38 Tage), sie war jedoch nicht signifikant ($p = 0,32$).

Nach Ende der Studie wurde den Verlauf der Patienten für den Zeitraum zwischen dem Ende des Programms und der Entlassung aus dem Krankenhaus evaluiert. In den zwei Wochen nach Ende des Trainingsprogramms wurden zwei Zwischenfälle beobachtet: Ein Patient in der Placebogruppe nahm eine toxische Dosis von Carbamazepin ein und ein Patient in der Ausdauertrainingsgruppe verletzte sich absichtlich am Arm mit einem Messer.

3.10.3. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ausdauertraining bei selektierten Depressionspatienten zu einer substantiellen Besserung der Symptome in einer kurzen Zeit führen kann. Die mittlere Reduktion von sechs Punkten in der BRMS bei der Ausdauertrainingsgruppe entspricht einem klinischen Ansprechen. Dreizehn Patienten in der Ausdauertrainingsgruppe (65%), aber nur vier Patienten in der Placebogruppe (21%) hatten eine Reduktion der Depression-Scores von sechs oder mehr Punkten. Diese Information ist von klinischer Relevanz, da die Latenzzeit zwischen dem Beginn der Behandlung mit Antidepressiva und dem klinischen Ansprechen zwei bis vier Wochen beträgt. Die Ergebnisse unserer Untersuchung weisen deswegen darauf hin, dass Ausdauertraining zu einer Besserung des psychischen Zustandes der Patienten mit Depressionen in einem Zeitraum führen kann, in dem sie auf die Behandlung mit den derzeit vorhandenen Antidepressiva noch nicht ansprechen.

Gleichzeitig kann Ausdauertraining eine therapeutische Option für den beträchtlichen Anteil von Patienten sein, die auf die Antidepressiva nicht ansprechen. In der Tat zeigte sich in den sechs Wochen vor der Aufnahme in die Studie bei acht Patienten (fünf in der Trainingsgruppe und drei in der Placebogruppe) keine Besserung trotz Gabe von Antidepressiva. Am Ende des Trainingsprogramms beobachteten wir bei den Patienten in der Ausdauertrainingsgruppe eine substantiell größere Abnahme der Depression-Scores (BRMS: von -5 to -8, Mittelwert -7; CES-D: von -8 to -30, Mittelwert 19,6) als in der Placebogruppe (BRMS: von 2 to -8, Mittelwert -3,3; CES-D: von -5 to -16, Mittelwert -9).

Es ist bemerkenswert, dass eine Stichprobe von nur 20 Patienten pro Gruppe notwendig war, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zu zeigen. Dies weist auf eine substantielle und konsistente Verbesserung der Stimmung in der Ausdauertrainingsgruppe hin. Gleichzeitig waren die Ausgangsdaten beider Gruppen bezüglich relevanter Faktoren (Medikation, Alter, Geschlecht, Dauer des stationären Aufenthaltes vor Beginn der Studie) ausgeglichen. Wir stellten jedoch eine ungleiche Verteilung bezüglich der Grunderkrankungen in beiden Gruppen fest (siehe Tabelle 4). Ein Einfluß dieses Faktors auf die Ergebnisse der Studie scheint uns unwahrscheinlich, aufgrund der kleinen Stichprobe können wir jedoch die Effekte der Interventionen bei den verschiedenen Entitäten nicht unterscheiden. Dieser Aspekt kann nur im Rahmen einer größeren kontrollierten, randomisierten Studie geklärt werden.

Die Pharmakotherapie stellte die wichtigste unabhängige Variabel dar, welche die Ergebnisse der Studie hätte beeinflussen können. Jedoch hatten bei der Rekrutierung die meisten Patienten Antidepressiva für

mehr als sechs Wochen (n = 7, 18%) oder weniger als sieben Tage (n=21, 69%) bzw. noch nicht erhalten (n=5,13%); für diese Patienten war damit die Latenzzeit für den Beginn des Effektes der Medikation viel zu kurz oder deutlich überschritten. Dies spricht gegen einen Einfluss der Antidepressiva auf die Veränderungen der Stimmung. Gleichzeitig zeigte eine multiple Varianzanalyse keinen relevanten Effekt der Pharmakotherapie auf die Veränderungen der Depressionsscores ($p>0,05$).

Sieben Patienten in der Trainingsgruppe und drei Patienten in der Placebogruppe führten einen Schlafentzug durch. Diese Therapie gehört zu den etablierten Verfahren für die Behandlung der Depression in der akuten Situation⁴⁷⁹. Ein Effekt dieser Intervention auf die Ergebnisse unserer Studie ist jedoch unwahrscheinlich, denn die Wirkung dieser Anwendung hält weniger als 48 Stunden an⁴⁷⁹ und keiner der Patienten wurde einem Schlafentzug in den zwei Tagen vor der zweiten Evaluation ausgesetzt. Weiterhin zeigte eine post hoc-Analyse mit Ausschluß der Patienten, die in den letzten 7 Tagen der Studie einen Schlafentzug durchführten, eine signifikant größere Reduktion der Depressionsscores für die Trainingsgruppe als für die Kontrollgruppe ($p=0,009$).

Mehrere Mechanismen können unsere Befunde erklären. Körperliche Aktivität kann verschiedene Effekte haben: die Patienten erleben ein Gefühl der Meisterung, können Ärger und Feindseligkeit abbauen, und werden während der Übungen von ihren depressiven Gedanken abgelenkt. Aber auch andere Aspekte des Sports wie die Motivation, die Erfüllung von Erwartungen und der menschliche Kontakt können die Stimmung der Teilnehmer beeinflussen. Diese Mechanismen könnten teilweise die Besserung in beiden Gruppen bewirkt haben. Jedoch weist die deutlich größere Abnahme der Depression bei der Ausdauertrainingsgruppe auf eine zusätzliche Wirkung der körperlichen Aktivität auf die Stimmung hin. Dies läßt vermuten, dass psychologische oder motivationelle Faktoren allein die beobachteten Ergebnisse nicht erklären können.

Ausdauerbelastungen bewirken Änderungen in der Konzentration mehrerer biologisch aktiven Moleküle wie ACTH, Cortisol, Katecholamine, Opioidpeptide und Zytokine, denen bei der Genese psychiatrischer Erkrankungen eine Rolle zugeschrieben wird. Ausdauertraining resultiert auch in eine Veränderung der Konzentration neuroaktiver Substanzen im Zentralnervensystem der Ratte^{70;339;340}. Es liegen auch indirekte Beweise einer Aktivierung des serotonergen Systems und der Serotoninsynthese sowie einer vermehrten Wiederaufnahme von Serotonin im Gehirn nach körperlichen Belastungen⁴¹⁵. Einer oder mehr dieser Mechanismen konnte die Stimmungsaufhellung bei den Teilnehmern an der Studie erklären.

Da nach Ende der Intervention keine weitere Einschätzung der Stimmung stattfand, ist keine Aussage

über die Dauer der antidepressiven Wirkung des Trainings möglich. Die Ergebnisse einer Metaanalyse suggerieren, dass die Effekte der körperlichen Aktivität kurz nach Ende eines Trainingsprogramms deutlich nachlassen²⁶⁴. In unserer Studie zeigte jedoch ein Vergleich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes einen deutlichen Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe zugunsten der Ersten (11 Tage). Dieser Unterschied war aufgrund der großen Streuung und der kleinen Stichprobe nicht signifikant ($p=0,44$, siehe Tabelle 4). Dieser Ergebnis spricht gegen eine drastische Verschlechterung der Stimmung der Patienten in der Trainingsgruppe nach Ende der Intervention (rebound).

Unsere Befunden zeigen, dass ein kurzes Ausdauertrainingsprogramm zu einer klinisch relevanten Reduktion der Symptome bei stationären Patienten mit endogener Depression führt.

Tabelle 4: Daten der Teilnehmer an der Studie

	Ausdauertrainingsgruppe	Placebogruppe
n	20	18
Alter (in Jahren):	49 ± 13	50 ± 13
Geschlecht:	9 Männer, 11 Frauen	8 Männer, 10 Frauen
Diagnose:		
Bipolare affective Störung, mittel bis schwer	6	1
Depressive Episod, mittel bis schwer	7	6
Rezidivierende depressive Störung, mittel bis schwer	6	10
Dysthymie	1	-
Anhaltende affektive Störung	-	1
Tage zwischen Krankenhausaufnahme und Rekrutierung in die Studie	8,1 ± 6 (3-27)	6,6 ± 5,3 (2-26)
Beginn der Therapie mit Antidepressiva:		
Mehr als 6 Wochen vor Rekrutierung	5 Patienten	2 Patienten
Zwischen 15 und 21 Tagen vor Rekrutierung	1 Patient	1 Patient
Zwischen 8 und 14 Tagen vor Rekrutierung	1 Patient	2 Patienten
Weniger als 7 Tage vor Rekrutierung	10 Patienten	11 Patienten
Nach Rekrutierung	3 Patienten	2 Patienten
Behandlung *:		
Trizyklisches Antidepressivum	8 Patienten	6 Patienten
Tetrazyklisches Antidepressivum	1 Patient	-
Spezifische Serotoninwiederaufnahmemer (SSRI)	5 Patienten	5 Patienten
Monoaminoxidasehemmer	1 Patient	3 Patienten
Lithiumcarbonat	5 Patienten	3 Patienten
Trazodon	1 Patient	1 Patient
Spezifische Serotonin und Norepinephrinwiederaufnahmemer	1 Patient	2 Patienten
Noradrenalinwiederaufnahmemer	3 Patienten	1 Patient
Keine pharmacologische Behandlung	1 Patient	2 Patienten

*: 5 Patienten in der Schulungsgruppe und 3 Patienten in der Placebogruppe erhielten mehr als ein Arzneimittel.

Tabelle 5: Schwere der Depression bei Beginn und am Ende der Studie

	Ausdauertrainingsgruppe	Placebo	p
Bech-Rafaelsen Melancholy Scale			
Aufnahme in die Studie	17,6 ± 3,7 (12 -25))	18,7 ± 4,2 (12-26))	0,41
Ende	11,2 ± 4((2-19)	15,5 ± 6,1 (4-28)	0,01
Veränderung	-6,45 ± 0,8, (-1; -15)	-3,2, (+5, -12)	0,01
Skala für die Selbsteinschätzung von Depression (CES-D)			
Aufnahme in die Studie	37,6 ± 12,9 (13-52)	39,2 ± 8,5 (21-56)	0,66
Ende	22,4 ± 10,0 (1-37)	31,8 ± 11,2 (10-46))	0,01
Veränderung	-15,2 ± 2,2 (0, -33)	-7,4 ± 20,0(10, -22)	0,01
Dauer des stationären Aufenthaltes	47 ± 29 (7-109)	58 ± 38 (5-130)	0.44

Werte werden als Mittelwert ± SD mit der Streubreite zwischen Klammern gezeigt.