

1. Einleitung

In Deutschland werden jährlich etwa 400.000 neue Krebserkrankungen registriert (7). Im Jahr 2000 beispielsweise erkrankten ca. 1.800 Menschen am Morbus Hodgkin, 12.500 am Non-Hodgkin-Lymphom und etwa 10.800 Patienten an Leukämien. Viele dieser Patienten müssen sich im Verlauf ihrer Erkrankung einer Chemotherapie unterziehen.

Neben der Zerstörung von Tumorzellen geht die Chemotherapie mit diversen Nebenwirkungen einher. Diese sind teilweise auf die Einwirkung der Zytostatika auf gesundes Gewebe, insbesondere solches mit einer hohen Proliferationsrate, wie beispielsweise die Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts oder Zellen des hämatopoetischen Systems, zurückzuführen. So induziert die Therapie häufig gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und Diarrhoe. Durch die Schädigung des Knochenmarks kommt es zu einer Reduktion zunächst der Leukozyten-, später auch der Thrombozyten- und Erythrozytenzahl und infolgedessen zu erhöhter Infektanfälligkeit, Blutungsneigung und Anämie. Abhängig von der Auswahl der Agentien sowie von deren Dosierung können im Rahmen der Chemotherapie eine Kardio-, Neuro-, Nephro- oder Hepatotoxizität sowie ein Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit entstehen.

Diese Auswirkungen der Therapie können zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten führen (53). Daher ist es wichtig, Anwendungen beziehungsweise Interventionen zu entwickeln, um die Rate an Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Die positiven Auswirkungen von sportlicher Betätigung auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Stimmung und die kognitive Funktion sind schon seit längerem bekannt.

Gleichzeitig liefern mehrere Studien Anhaltspunkte für eine Senkung des Krebsrisikos durch Sport. Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Inzidenz von Brustkrebs. Dabei konnte bei hoher körperlicher Aktivität eine Risikoreduktion von 30% (40), in einer anderen Untersuchung sogar von bis zu 66% festgestellt werden (42). Weitere Untersuchungen belegen eine Senkung des Kolonkarzinom-Risikos durch regelmäßige körperliche Aktivität (48). Die Datenlage ist bei anderen Entitäten (Ovarial-, (24), Prostata- (73) und Rektumkarzinom (48)) widersprüchlich, so dass keine Aussage über die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf das gesamte Krebsrisiko möglich ist.

Neben der präventiven Rolle richtet sich in den letzten Jahren in der Onkologie das Augenmerk verstärkt auf den Einsatz körperlichen Trainings als Ergänzung zur konventionellen Therapie.

Dabei evaluierten die meisten Untersuchungen die Effekte von Sport und körperlicher Aktivität auf die so genannte Fatigue.

Unter diesem Begriff versteht man ein anhaltendes, im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung und –therapie auftretendes subjektives Gefühl von Müdigkeit, das mit Einschränkungen des täglichen Lebens einhergeht (100). Normalerweise dient Müdigkeit dem Körper als Alarmsignal. Sie ist ein Hinweis auf physische oder psychische Überlastung und kann durch Erholungsphasen vermindert oder beseitigt werden. Die Fatigue bei Tumorpatienten hingegen ist eine Form der Müdigkeit, die bereits bei leichter körperlicher Belastung auftritt und auch durch Ruhephasen nicht oder kaum reversibel ist. Sie ist ein häufig im Zusammenhang mit Krebs und Krebstherapie auftretendes Symptom und führt zu starken Einschränkungen im alltäglichen Leben und zu einer Verminderung der Lebensqualität (99). Sie ist häufig mit Depressionen, Angst und einer Verringerung der Leistungsfähigkeit verbunden (31, 94). Selbst Jahre nach Abschluss der Krebstherapie leiden noch viele Patienten an Fatigue und Einschränkungen der Leistungsfähigkeit. Eine Befragung von 172 Patienten in einem Zeitraum von 12 bis 120 Monaten nach einer Knochenmarkstransplantation ergab bei 112 von ihnen (65%) das Auftreten eines Fatigue-Syndroms (6).

Obwohl die genauen Ursachen der Fatigue unbekannt sind, geht man von einer multifaktoriellen Genese aus. Als beteiligte Faktoren werden unter anderem Anämien, Arzneimittelnebenwirkungen (10) oder Muskelabbau (4) in Betracht gezogen. Aber auch Störungen des pulmonalen Gasaustauschs (60), Hypoxämie, Unterernährung (79) und Komorbiditäten wie Hypothyreose, neurologische Erkrankungen oder Herzinsuffizienz (1) werden als Ursachen diskutiert.

Infolge der Grunderkrankung selbst, Begleiterscheinungen wie einer Tumoranämie oder der therapeutischen Maßnahmen wie einer Chemotherapie oder Bestrahlung ist die körperliche Leistungsfähigkeit von Krebspatienten häufig stark eingeschränkt. Bereits leichte Belastungen empfinden die Patienten als hohe Anstrengung, es kommt zu Tachykardie, Dyspnoe und zu einer raschen Erschöpfbarkeit.

Bis vor wenigen Jahren wurde den Patienten während oder nach einer Krebstherapie häufig körperliche Schonung empfohlen, um diese Symptome zu vermeiden. Problematisch an dieser Vorgehensweise ist die Entstehung eines Circulus vitiosus: der Bewegungsmangel führt zum Abbau von Muskulatur und infolgedessen kommt es zu einem weiteren Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Zur Therapie der Fatigue wurden bereits verschiedene Maßnahmen erprobt, wie z.B. der Einsatz von Methylphenidat (16) oder selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (47). Auch die Gabe eines 5-Hydroxytryptamin-3- (5-HT₃-) Rezeptor-Antagonisten (95) oder des Hormons Erythropoetin (19) kann in spezifischen Situationen zu einer Linderung der Fatigue führen.

In den letzten Jahren rückt zunehmend der Einsatz körperlichen Trainings in den Mittelpunkt der Behandlung der Fatigue. Verschiedene Studien konnten bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom eine signifikante Reduktion der Fatigue durch ein Trainingsprogramm aufzeigen (67, 98). Auch bei soliden Tumoren wie Prostata- (90), Bronchial- oder gastrointestinalen Karzinomen (33) führt regelmäßige körperliche Aktivität zu einer signifikanten Senkung der Fatigue.

Selbst nach intensiven Behandlungen wie einer Hochdosischemotherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation kann körperliches Training zu einer Reduktion der Fatigue sowie zur Zunahme der Leistungsfähigkeit (34) und der Lebensqualität (25) beitragen. Des Weiteren hat körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf den psychischen Zustand der Patienten und kann insbesondere die Ausprägung von Angst reduzieren (32).

Es gibt Hinweise darauf, dass durch ein Ausdauertrainingsprogramm auch Ausmaß und Häufigkeit klinischer Komplikationen positiv beeinflusst werden können. Dimeo et al. untersuchten Patienten mit soliden Tumoren, vor allem Brustkrebs und Keimzelltumoren, die eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhielten (29). Eine Gruppe von Patienten trainierte im Anschluss an die Stammzelltransplantation täglich an einem Bett-Ergometer, während die Probanden der Kontrollgruppe nicht trainierten. Es zeigten sich in der Trainingsgruppe ein signifikant geringerer Abfall der Leistungsfähigkeit, eine Verkürzung des Klinikaufenthalts, eine geringere Dauer der Neutro- und Thrombopenie, ein niedrigerer Bedarf an Thrombozytenkonzentraten und Analgetika sowie ein selteneres Auftreten von Diarrhoe.

Andere Studien an Gesunden zeigen auf, dass es durch körperliches Training zur Steigerung der Erythropoese und zur Zunahme der absoluten Hämoglobinmasse kommen kann. Schmidt et al. beispielsweise belegen eine Erhöhung der Hämoglobinmasse sowie des Erythrozytenvolumens bei Trainierten im Vergleich zu Untrainierten (87). Die Steigerung der Erythropoese ist allerdings nicht mit dem Nachweis eines erhöhten Erythropoetinspiegels verbunden. Stattdessen lässt sich ein Anstieg des Wachstumshormons (Somatotropes Hormon) im Anschluss an körperliches Training nachweisen (30). In Tiermodellen wurde gezeigt, dass dieses Wachstumshormon nach einer Stammzelltransplantation eine Steigerung der Hämatopoese bewirkt und sich so die Zahl der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten rascher normalisiert (96).

Neben der Steigerung der Erythropoese liefern verschiedene Studien auch Hinweise auf eine Stimulation der Thrombopoese durch körperliches Training. Die Thrombopoese ist ein komplexer Vorgang, an dem eine Vielzahl verschiedener Faktoren beteiligt ist. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Bildung der Thrombozyten durch Zytokine gefördert werden kann. Zu ihnen zählen Interleukin (IL)-1 α , IL-3, IL-11 und in besonderem Maße IL-6. Lazzari et al. belegen in einer Untersuchung, dass durch das Hinzufügen von IL-6 oder IL-11 zu Thrombopoetin und dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor SCF (Stammzellefaktor) die Anzahl megakaryopoetischer Vorläuferzellen gesteigert werden kann (62). Carrington und Kollegen wiesen an Mäusen eine Erhöhung der Thrombozytenzahl um 35% durch IL-6 und sogar eine 61%-ige Erhöhung durch die Kombination von IL-6 mit IL-3 nach (17). Auch Studien an Primaten belegen eine Zunahme der Thrombozytenzahl durch die Gabe von IL-6 (102). Verabreicht man diesen Primaten nach einer Ganzkörperbestrahlung IL-6, zeigt sich eine Verkürzung und Abschwächung der Thrombozytopenie. Es gibt also Hinweise darauf, dass IL-6 die Reifung der Megakaryozyten und im Endeffekt die Bildung von Thrombozyten steigert.

Diverse Studien konnten die Auswirkungen körperlichen Trainings auf die Freisetzung dieser Zytokine nachweisen. Es zeigte sich, dass durch körperliche Aktivität die Genexpression verschiedener Interleukine erhöht wird. Zu diesen gehören unter anderem Interleukin-1 β , Interleukin-8 und vor allem Interleukin-6 (21, 69).

Die Wirkung des IL-6 wird über den IL-6-Rezeptor vermittelt. Es ließ sich aufzeigen, dass ein Komplex aus IL-6 und dem IL-6-Rezeptor die Expansion hämatopoetischer Vorläuferzellen über das Glykoprotein130 (gp130) stimuliert (93). Neben dem IL-6 kann auch die Expression des IL-6-Rezeptors durch Sport gesteigert werden (57).

Darüber hinaus fördert auch IL-3 die Bildung von Vorläuferzellen der Megakaryopoese (13, 17, 41), jedoch scheint durch körperliches Training im Gegensatz zum IL-6 die Bildung des IL-3 nicht gesteigert zu werden (69). Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass IL-6 selbst die Bildung von IL-3 fördert (82) und damit durch körperliche Aktivität sowohl IL-6-, als auch IL-3-vermittelt die Bildung von Thrombozyten gesteigert werden kann.

Die Wirkung körperlichen Trainings auf das Immunsystem wurde bereits in diversen Studien untersucht. Pedersen und Hoffman-Goetz fassten in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2000 die Ergebnisse verschiedener Studien zu diesem Thema zusammen (77). Demnach führt akute sportliche Aktivität zum Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten, aber auch zur Mobilisierung und Zunahme der Zahl der Lymphozyten. Insbesondere die Zahl der Natürlichen Killer-

Zellen (NK-Zellen) erhöht sich. Das Ausmaß der Leukozytose ist von der Art, Intensität und der Dauer des durchgeführten Sports abhängig. Zweistündiges Fahrradfahren bei ca. 65% der maximalen Sauerstoffaufnahme führt beispielsweise zu einem höheren Anstieg der Granulozyten, Monozyten, T-Helferzellen und Natürlichen Killerzellen als Krafttraining der gleichen Intensität (72).

Des Weiteren resultiert regelmäßig durchgeführtes Training in einer Adaptation der Freisetzung von Entzündungsmarkern. Eine akute Belastung führt bei untrainierten Patienten zunächst zu einem starken IL-6-Anstieg, während die Konzentration von IL-10, einem antiinflammatorischen Zytokin, sinkt. Nach der Durchführung eines 6-wöchigen Krafttrainings konnte ein Abfall der IL-6- und eine Erhöhung der IL-10- Konzentration nachgewiesen werden (9). Des Weiteren führt regelmäßiges Training zu einem Abfall der Entzündungsparameter CRP (39), IL-1 und Interferon- γ (45).

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass ein 12-wöchiges moderates Laufbandtraining an Mäusen eine Erhöhung der Phagozytoseaktivität der Makrophagen und die vermehrte Bildung lysosomaler Enzyme zur Folge hat (92). Diese Befunde suggerieren, dass durch regelmäßiges Training die Makrophagenfunktion gesteigert und somit die körpereigene Abwehr gegen Mikroorganismen und neoplastische Zellen verbessert werden kann.

Die genauen Wechselwirkungen der einzelnen Komponenten des Immunsystems bei körperlichen Belastungen sind äußerst vielfältig und bislang nicht in allen Einzelheiten erforscht. Dessen ungeachtet liefern tierexperimentelle und auch klinische Studien erste Hinweise auf die Folgen dieser immunologischen Veränderungen (8, 27, 70).

Klinische Studien weisen darauf hin, dass die Inzidenz von Infektionen, beispielsweise der oberen Atemwege, durch Training signifikant gesenkt werden kann (65). Dabei zeigt sich eine Abhängigkeit der Infektionsrate vom IgA-Spiegel. IgA-Antikörper sind unter anderem im Speichel, in den Sekreten der Lunge und in den Schleimhäuten des Nasen-Rachenraums und des Magen-Darm-Trakts enthalten. Sie dienen der Abwehr von Infektionserregern im Bereich der Mukosa. Eine reduzierte IgA-Konzentration erhöht die Inzidenz von Atemwegsinfektionen (43). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass höhere IgA-Spiegel die mukosale Immunität und damit den Schutz vor Infektionen des Respirationstrakts erhöhen können. Durch moderaten Sport lassen sich die IgA-Sekretionsrate und die IgA-Konzentration steigern und so die Abwehr gegenüber Infektionen erhöhen (3).

Darüber hinaus haben sich verschiedene Studien mit dem Zusammenhang zwischen körperlichem Training und Schmerzen beschäftigt. Ältere Personen, die regelmäßig Sport treiben, berichten signifikant seltener über Muskel- und Gelenkschmerzen als untrainierte Menschen (15). Unter anderem kann dies durch eine Verringerung der Schmerzempfindlichkeit im Rahmen des körperlichen Trainings bedingt sein (54).

Diverse Studien zeigen, dass sportliche Aktivität zu einer erhöhten plasmatischen Konzentration endogener Opioide, u.a. der Endorphine, führt (44, 61). Diese Mediatoren entstehen in der Hypophyse bei der Spaltung von Proopiomelanocortin, binden an Opioidrezeptoren im Zentralen Nervensystem und wirken antinozizeptiv, d.h. sie unterbrechen die Schmerzleitung. Es wird vermutet, dass körperliche Belastungen auch zu einer vermehrten Konzentration von Endorphinen im ZNS führen. Die Auswirkung von körperlicher Aktivität auf die Konzentration von Endorphinen im Zentralen Nervensystem des Menschen sowie ihre Effekte ist Gegenstand aktueller Diskussion.

Die hier vorgestellte Studie wurde durchgeführt, um die Effekte von körperlicher Aktivität auf die Inzidenz klinischer Komplikationen wie Schmerzen, Infektionen und Blutungen, die Regenerationsdauer der hämatopoetischen Zellen und die Anzahl der verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate festzustellen.