

4. Diskussion

Frühere Studien weisen auf günstige Auswirkungen körperlicher Aktivität auf die Inzidenz und Ausprägung von Komplikationen nach einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation hin. In der aktuellen Studie wurde nach der Durchführung eines aeroben Trainingsprogramms eine signifikante Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen nach intensivierter Therapie nachgewiesen. In Bezug auf die Mehrzahl der übrigen untersuchten Parameter, wie die Dauer des Klinikaufenthalts und der Neutro- und Thrombopenie, die gastrointestinalen Beschwerden sowie die Ausprägung der Schmerzen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Trainingsgruppe festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung für diesen Widerspruch zu früheren Studien könnte die Häufigkeit sein, mit der die Patienten trainierten. In der aktuellen Studie trainierten sie durchschnittlich an 29% der Aufenthaltstage im Krankenhaus, das heißt lediglich an ein bis 12 Tagen. Im Vergleich dazu trainierten in einer Studie von Dimeo et al. Patienten mit soliden Tumoren nach Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation an 82% der Tage ihres stationären Aufenthalts, woraufhin sich eine signifikante Reduktion der Dauer des Klinikaufenthalts, der Neutro- und Thrombopenie, ein niedrigerer Bedarf an Thrombozytenkonzentraten und Analgetika sowie ein selteneres Auftreten von Diarrhoe in der Trainingsgruppe zeigte (29). Eine Ursache für die geringere relative Häufigkeit des Trainings waren die unterschiedlichen Trainingsformen in beiden Studien. Das Training auf dem Bettergometer konnte auch an Tagen fortgesetzt werden, als die Patienten Übelkeit oder Durchfall hatten. Diese Beschwerden führten jedoch bei der aktuellen Studie sehr häufig zu einer Unterbrechung des Trainings. Außerdem war aus organisatorischen Gründen kein Training an den Wochenenden möglich. All diese Faktoren führten dazu, dass die Patienten seltener trainierten als in früheren Studien. Dass es trotz allem zu leichten Verbesserungen verschiedener klinischer Parameter und zu einer signifikanten Senkung des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten kam, legt den Verdacht nahe, dass sich selbst ein weniger häufig durchgeführtes Training positiv auf die Rekonvaleszenz auswirken kann. Es sind allerdings weitere Studien nötig, in denen die Untersuchung des klinischen Verlaufs das primäre Studienziel darstellt und sich die Stichprobengröße an diesen Parametern orientiert.

In der aktuellen Studie wurde unter anderem die Hämoglobinkonzentration der Patienten bei Aufnahme und Entlassung untersucht. Dabei zeigte sich bei Aufnahme eine etwas niedrigere Hämoglobinkonzentration in der Trainings- als in der Kontrollgruppe. Zum Entlassungszeitpunkt wiesen beide Gruppen niedrigere Hb-Konzentrationen als bei der Aufnahme auf. Die Werte der Trainingsgruppe waren dabei etwas niedriger als die der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren allerdings weder bei Aufnahme noch bei Entlassung signifikant.

Die Auswertung der Daten belegt darüber hinaus, dass die Patienten der Kontrollgruppe signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate (EK) erhielten als die Patienten der Trainingsgruppe. Diese Tatsache spricht für eine Steigerung der Hämatopoese durch körperliches Training, wenngleich diese in der jetzigen Studie weder an einer Erhöhung der Hämoglobinkonzentration noch an einer Verkürzung der Thrombozytopenie festgestellt werden konnten. Wie in der Einleitung erwähnt, gibt es Hinweise darauf, dass körperliche Aktivität zu einer Erhöhung der absoluten Hämoglobinmasse (87) und zu einer Steigerung der Hämatopoese infolge der vermehrten Freisetzung des Wachstumshormons führt (30, 96). Die genauen Auswirkungen des körperlichen Trainings auf die Hämatopoese sind jedoch unbekannt.

Den Patienten der aktuellen Studie wurden ab einer Hämoglobinkonzentration von unter 8 g/dl Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Möglicherweise führte eine Verbesserung der Erythropoese in der Trainingsgruppe dazu, dass die Hämoglobinkonzentration seltener unter diesen Wert von 8 g/dl abfiel, wodurch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten seltener erforderlich war. In der Kontrollgruppe hingegen kann es durch die häufigere Gabe von EKs zu einer Erhöhung der Hämoglobinkonzentration zum Zeitpunkt der Entlassung gekommen sein, obwohl die Hämoglobinkonzentration im Verlauf des stationären Aufenthaltes niedriger als in der Trainingsgruppe gewesen sein könnte.

Die Durchführung eines Trainingsprogramms ist auch unter ökonomischen Gesichtspunkten von Vorteil. So können allein durch den geringeren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten die Ausgaben gesenkt werden.

Die Dauer der Thrombozytopenie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Dieses Ergebnis widerspricht einer Untersuchung von Dimeo et al. (29). Hier zeigte sich in der Trainingsgruppe eine Verkürzung der Thrombopenie um etwa eineinhalb Tage, dieser Unterschied war allerdings ebenfalls nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied

könnte, wie bereits im Vorfeld erwähnt, die geringere Anzahl an Trainingseinheiten sein, die die Patienten absolvierten.

In der aktuellen Studie zeigte sich bezüglich der Dauer der Neutro- bzw. Leukopenie kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Durch körperliches Training konnte jedoch die Rate an höhergradigen Infektionen in gewissem Maße reduziert werden, wenngleich die Unterschiede zwischen Sport- und Kontrollgruppe klinisch nicht signifikant waren.

Die geringere Infektionsrate in der Trainingsgruppe könnte, wie im Vorfeld bereits erwähnt, durch die Mobilisierung immunkompetenter Zellen (77), durch eine Steigerung der Phagozytoseaktivität der Makrophagen (92) oder durch eine Zunahme der IgA-Sekretion (3) bedingt sein.

Die Dauer des Fiebers war im Schnitt zweieinhalb Tage kürzer bei den Patienten in der Trainingsgruppe als in der Kontrollgruppe. Fieber entsteht durch eine Sollwerterhöhung der Körpertemperatur im Hypothalamus. Induziert wird diese Sollwerterhöhung durch Pyrogene. Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass IL-1 β (5), IL-6 (18, 20), aber auch TNF- α (36) sowie Interferone (35) als endogene Pyrogene wirken und Fieber auslösen können. Möglicherweise ist die im Vorfeld beschriebene trainingsbedingte Abnahme der Produktion dieser Mediatoren (9, 45) beteiligt an der Reduktion der Fieberdauer in der Sportgruppe.

Des Weiteren tritt bei Krebspatienten häufig ein neutropenisches Fieber auf. Infolge der Neutropenie sind nicht pathogene Mikroorganismen in der Lage, fieberhafte Infektionen auszulösen. Während sich die Dauer der Neutropenie zwischen den Gruppen nicht unterschied, traten in der Trainingsgruppe seltener hochgradige Infektionen auf, d.h. die kürzere Fieberdauer hing mit der Abnahme höhergradiger Infektionen zusammen.

Zahlreiche Studien unter Hochleistungssportlern belegen eine erhöhte Infektanfälligkeit in Phasen intensivierten Trainings (63, 97). Dieses Phänomen wird auf eine stressbedingte Einschränkung der Immunabwehr zurückgeführt. Obwohl der wissenschaftliche Beleg dieser Hypothese aussteht, scheint es sinnvoll, Überbelastungen bei Patienten nach Chemotherapie zu vermeiden, um die Funktion des Immunsystems nicht zu beeinträchtigen.

Lagen bei den Patienten der Trainingsgruppe akute Infektionen und/oder Fieber vor, wurde das Trainingsprogramm unterbrochen. Die vorliegenden Daten belegen, dass es zu keiner erhöhten Infektionsrate in der Trainingsgruppe, sondern eher zu einem leichten Abfall des Bedarfs an Antibiotika bzw. Antimykotika kam. Zu Verzerrungen kann es in der aktuellen Studie gekommen

sein, da das Vorhandensein einer Infektion lediglich an der antibiotischen/antimykotischen Therapie festgemacht wurde. Sämtliche Patienten erhielten jedoch im Rahmen der Hochdosischemotherapie von vorneherein prophylaktisch eine orale Antibiose. Das heißt, das Fehlen signifikanter Unterschiede könnte darauf zurückzuführen sein, dass nur die medikamentöse Therapie und nicht das Auftreten infektionstypischer Symptome zur Erfassung einer Infektion berücksichtigt wurde. Daher sollte in zukünftigen Studien an Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, das klinische Bild zusätzlich zur medikamentösen Therapie in die Einstufung infektiöser Komplikationen einbezogen werden.

Eine häufige Nebenwirkung der Therapie bei Krebspatienten ist die Mukositis. Es existieren diverse Veröffentlichungen bezüglich der Pathomechanismen, Risikofaktoren, Prävention und Therapieoptionen der Mukositis (71, 80). Mukosazellen erneuern sich im Schnitt im Abstand von 7 bis 14 Tagen. Dadurch sind sie sehr anfällig gegenüber Zytostatika. Es entstehen Rötungen, Erosionen und letztlich Ulzerationen im Bereich der Schleimhaut. Das Risiko, eine Mukositis zu entwickeln, ist unter anderem abhängig vom Alter und Ernährungszustand des Patienten, von der Mundpflege und vom Chemotherapieprotokoll. Ein weiterer begünstigender Faktor für die Entstehung einer Mukositis ist das Vorliegen einer Neutropenie. Die Ulzerationen dienen zusätzlich Keimen als Eintrittspforte. So lassen sich bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Zustand nach autologer Knochenmarkstransplantation häufiger α -hämolyisierende Streptokokken in den Blutkulturen nachweisen, wenn eine Mukositis vorliegt (84). Das bedeutet, dass bei Patienten mit Mukositis ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Septikämie besteht. Da bei einer ausgeprägten Mukositis die Nahrungsaufnahme eingeschränkt und häufig eine intensivierete Schmerztherapie mit intravenöser Anwendung von Opiaten notwendig ist, verlängert sich bei Vorliegen einer Mukositis signifikant die Dauer des Krankenhausaufenthalts, so dass die effektive Prävention und Therapie der Mukositis auch aus ökonomischem Gesichtspunkt von Interesse ist.

In der jetzigen Studie wurde bei 61% der Patienten in der Trainings- und 68% der Patienten in der Kontrollgruppe eine Mukositis festgestellt. Es traten häufiger hochgradige Formen der Mukositis (Grad 3-4) in der Kontrollgruppe auf, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu der Trainingsgruppe. Es existieren bislang wenige Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss körperlicher Aktivität auf die Inzidenz der Mukositis beschäftigen. Dimeo et al. konnten, übereinstimmend mit der aktuellen Studie, keine signifikante Senkung der Mukositis bei Patien-

ten mit soliden Tumoren nach Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation feststellen, die sich einem körperlichen Training aussetzten (29). Zu Verzerrungen in der aktuellen Studie kann es gekommen sein, da die Beurteilung der Mukositis nicht einheitlich erfolgte, sondern subjektiv durch das ärztliche und Pflegepersonal anhand der Morphologie und der vom Patienten geäußerten Beschwerden eingeschätzt wurde. Jedoch geben im Allgemeinen nicht alle Patienten von sich aus an, ob Symptome im Sinne einer Mukositis vorliegen (74). Daher sollte in zukünftigen Studien der Grad der Mukositis möglichst von einer einzelnen Person, im Idealfall geblendet zu der Gruppenzugehörigkeit der Patienten, durch Inspektion der Mundhöhle und Befragung der Patienten bewertet werden.

Ein weiteres, häufig bei Krebspatienten auftretendes Symptom ist die Diarrhoe. Dabei wird mehr als dreimal täglich Stuhl abgesetzt, er ist verflüssigt und/ oder die Stuhlmenge ist vermehrt (mehr als 250 Gramm pro Tag). Diarrhoe kann unter anderem durch bakterielle oder virale Infektionen, durch eine Besiedlung des Darms mit Hefepilzen oder durch Medikamente wie Antibiotika oder Zytostatika ausgelöst werden.

Diese Faktoren sind auch als Ursachen der hohen Prävalenz der Diarrhoe in der aktuellen Studie anzusehen. Etwa 72% der Patienten hatten Durchfall im Verlauf des stationären Aufenthalts. In der Kontrollgruppe traten dabei häufiger Diarrhoen der Grade 3 bis 4 auf als in der Trainingsgruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant.

Im Gegensatz dazu konnten andere Studien eine signifikante Senkung der Häufigkeit der Diarrhoe durch körperliches Training nachweisen. Das gilt sowohl für Krebspatienten nach Chemotherapie bzw. Bestrahlung (2) als auch für Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (29).

Bislang ist weitestgehend unklar, wie sich die positiven als auch die negativen Auswirkungen körperlichen Trainings auf den Gastrointestinaltrakt erklären lassen. Veränderungen der Darmmotilität (56, 78), des abdominellen Blutflusses (83) oder neuroendokrine Faktoren (52) können mögliche Einflussgrößen sein. Des Weiteren könnte eine trainingsbedingte Steigerung der Immunabwehr, wie im Vorfeld dieser Arbeit bereits beschrieben, zur Reduktion der Inzidenz der Diarrhoe beitragen.

Neben der Diarrhoe leiden Krebspatienten häufig unter Übelkeit und Erbrechen. Trotz der Gabe von 5-HT₃-Antagonisten, der zurzeit effektivsten erhältlichen Antiemetika, klagen nach einer

Chemotherapie mehr als 70% der Patienten über Nausea und ca. 30% der Patienten über Erbrechen (51). Besonders häufig wird Erbrechen durch Zytostatika wie Cisplatin, Cyclophosphamid, Carboplatin und Doxorubicin ausgelöst (50). Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen kann die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen (85).

Nausea und Erbrechen können zum einen durch Mikroorganismen und deren Toxine, zum anderen durch schleimhautschädigende Substanzen ausgelöst werden. Sie fungieren in diesem Fall als sinnvolle Schutzmechanismen. Vagale Afferenzen aus dem Gastrointestinaltrakt sind über eine Reizung der Chemorezeptor-Triggerzone in der Area postrema in der Lage, Erbrechen auszulösen. Über die Freisetzung von Serotonin und Dopamin kommt es zu einer Aktivierung des sogenannten Brechzentrums, des Nucleus tractus solitarius in der lateralen medullären Formatio reticularis.

Im Rahmen einer Krebstherapie können sowohl eine Bestrahlung als auch eine Chemotherapie Übelkeit und Erbrechen zur Folge haben. Zum einen beruht dies auf der direkten Schädigung der Schleimhaut durch die Strahlung oder Zytostatika. Chemotherapeutika bewirken aber auch eine vermehrte Freisetzung von Serotonin, was wiederum in einer Reizung des zuvor erwähnten Brechzentrums resultiert. Des Weiteren wird Erbrechen über den Neurotransmitter Dopamin ausgelöst. Vermittelt wird diese Reaktion über D₂-Rezeptoren (75). Substanz P, auch als Neurokinin bezeichnet, ist über eine Bindung an NK-Rezeptoren ebenfalls ursächlich am zytostatika-induzierten Erbrechen beteiligt (12). Durch die Gabe von NK-Rezeptor-Antagonisten kann die Häufigkeit von zytostatikainduziertem Erbrechen deutlich reduziert werden.

In der aktuellen Studie klagten 86% der Patienten über Übelkeit, 56% der Probanden litten unter Erbrechen. Im Schnitt nahmen sie an sechs Tagen Antiemetika ein. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Studie an Brustkrebspatientinnen, die sich einer Chemotherapie unterzogen (89).

Es gibt Hinweise darauf, dass regelmäßiges körperliches Training zu einer Downregulation von Dopamin- und Serotoninrezeptoren und damit zu einer geringeren Sensitivität gegenüber diesen Transmittern führen kann. Da diesen Substanzen eine zentrale Rolle in der Vermittlung der Nausea und Emesis zugeschrieben wird, könnte daraus auf eine Reduktion von Übelkeit und Erbrechen durch regelmäßigen Sport geschlussfolgert werden. Bislang liegen jedoch nur Studien vor, die eine trainingsinduzierte Downregulation von 5-HT_{1a}- und 5-HT_{2c}-Rezeptoren aufzeigen (38, 14). Das zytostatikainduzierte Erbrechen wird jedoch über 5-HT₃-Rezeptoren vermittelt.

Inwieweit diese durch Sport beeinflusst werden, muss in zukünftigen Studien geklärt werden. Auch die Anzahl an Dopaminrezeptoren, vor allem der an der Auslösung von Erbrechen beteiligten D₂-Rezeptoren, sinkt durch körperliches Training (91). Dies konnte durch Untersuchungen an Ratten belegt werden. Allerdings fand das Training innerhalb eines definierten Zeitraumes, und zwar zwischen dem 30. und 37. postnatalen Tag statt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass sich diese Ergebnisse auf den Menschen und insbesondere auf die Probanden der aktuellen Studie übertragen lassen. Es sind weitere Studien nötig, um den Einfluss körperlicher Aktivität auf die Regulation der Neurotransmitter im Menschen zu untersuchen.

Auch zu intensives Training kann Übelkeit und Erbrechen auslösen (55). Deshalb sollte, in besonderem Maße bei schwer kranken Patienten, die Trainingsintensität optimal an den aktuellen Zustand des Probanden angepasst werden.

Diverse Zytostatika sind nephrotoxisch, unter anderem Cisplatin, Cyclophosphamid, Ifosphamid oder Vincristin. Des Weiteren wirken Antibiotika wie Aminoglycoside und Sulfonamide sowie antivirale und antifugale Substanzen, z.B. Aciclovir oder Amphotericin B nephrotoxisch (26).

So kommt es unter Patienten mit hämatologischen Malignomen im Anschluss an Chemotherapie und Bestrahlung in 24% der Fälle zur Ausbildung einer chronischen Niereninsuffizienz (66). Selbst nach ein bis zwei Jahren lassen sich renale Funktionsstörungen mit Schädigungen der proximalen Tubuluszellen und einer Störung der Phosphatrückresorption nachweisen (76).

Ein Großteil der Patienten der aktuellen Studie litt an einem Multiplen Myelom, welches oft mit einer Einschränkung der Nierenfunktion einhergeht. Durch die erhöhte Bildung von Immunglobulinen und deren Leichtketten kann es zur Schädigung der Nierentubuli kommen. Weitere nierenschädigende Faktoren in diesem Zusammenhang sind eine Dehydratation, Hyperkalzämie, AL-Amyloidose oder Plasmazellinfiltration.

Als Maß für die Nierenfunktion wurden in der aktuellen Studie die Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff verwendet. Des Weiteren wurde das Auftreten von Proteinurie und Hämaturie untersucht.

Es zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe signifikant häufiger Abweichungen des Kreatininwerts von der Norm als in der Trainingsgruppe auftraten. Die Kreatininhöchstwerte unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Gruppen. Bezüglich der Harnstoffkonzentration und dem Auftreten von Protein- und Hämaturie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Daher könnte man schlussfolgern, dass körperliches Training nach einer autologen Stammzelltransplantation die Nierenfunktion nicht negativ beeinträchtigt, sondern im Gegenteil sogar positive Auswirkungen auf sie haben könnte. Studien an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz belegen, dass diese Patienten von körperlichem Training profitieren. Es kommt zu einer Verbesserung der Muskelkraft und Ausdauer, ohne dass die Nierenfunktion negativ beeinflusst wird (49). Auch die Durchführung eines fünfmonatigen Trainingsprogramms bei Dialysepatienten führt zu einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit, ohne medizinische Komplikationen zur Folge zu haben (68).

Verschiedene Mechanismen können im Rahmen eines körperlichen Trainings zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion beitragen. Eine akute körperliche Belastung führt zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit vermehrter Expression der Angiotensinogen- und Angiotensin-converting-Enzym-mRNA sowie erhöhter Sekretion des Angiotensin II (64). Dies resultiert in einer Vasokonstriktion der Nierenarterien, einer verminderten renalen Perfusion und einer Umverteilung des Blutvolumens zugunsten der arbeitenden Skelettmuskulatur. Unter extremen Bedingungen kann diese renale Minderperfusion zu einer Störung der Nierenfunktion führen.

Da Kreatin, die Vorstufe des Kreatinins, in der Leber gebildet wird, könnte sich der niedrigere Kreatininwert in der Trainingsgruppe theoretisch durch eine Einschränkung der Leberfunktion begründen.

Des Weiteren lässt sich eine positive Korrelation zwischen Serumkreatinin und Muskelmasse herstellen (86), da es sich bei Kreatinin um ein Abbauprodukt des Kreatins handelt, welches zu 90% im Skelettmuskel vorkommt. Daher haben Männer im Schnitt höhere Kreatininwerte als Frauen. Weil die Patienten hinsichtlich des Geschlechts gleichmäßig über beide Gruppen verteilt sind, kann eine Verzerrung diesbezüglich aber weitestgehend ausgeschlossen werden. Da einerseits Kreatinin in Folge eines Abbaus von Muskulatur vermehrt an das zirkulierende Blut abgegeben wird, ließen sich die erhöhten Kreatininwerte der Kontrollgruppe mit einem vermehrten Muskelabbau auf Grund der Inaktivität erklären. Dem widerspricht jedoch, dass eine höhere Muskelmasse mit höheren Kreatininwerten korreliert, während bei Muskelatrophie die Kreatininwerte erniedrigt sind. Demzufolge müssten die Kreatininwerte der Kontrollgruppe unterhalb derer der Trainingsgruppe liegen. Es sind also weitere Studien nötig, um den Zusammenhang zwischen Muskelmasse, Muskelauf- bzw. -abbau und dem Kreatininwert zu untersuchen. Einschränkung kommt in der aktuellen Studie hinzu, dass keinerlei Informationen über den Aus-

gangstrainingszustand, die Muskelmasse und die Nierenfunktion der Patienten vor Beginn der Hochdosischemotherapie vorliegen.

Bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien kann es aus verschiedenen Gründen auch zu Störungen der Leberfunktion kommen. Bei einem Teil der Patienten lässt sich eine Hepatomegalie nachweisen. Diese kann auf einer vermehrten extramedullären Blutbildung oder der Infiltration durch maligne bzw. entzündliche Zellen beruhen. Die wohl häufigste Ursache für Leberfunktionsstörungen ist in diesem Zusammenhang jedoch die Durchführung einer Chemotherapie. Zahlreiche Zytostatika gelten als hepatotoxisch. Zu ihnen gehören Alkylantien wie Melphalan und Cyclophosphamid, Nitroseharnstoffverbindungen wie BCNU, Topoisomerasehemmer wie Etoposid oder Platinkomplexverbindungen wie zum Beispiel Cisplatin (58). Weitere Medikamente, die zu Leberschädigungen führen können, sind Antibiotika wie Tetrazykline oder Sulfonamide, Glucocorticoide, Antidepressiva, Neuroleptika, Allopurinol oder Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol. In der Folge kann es zur Steatose, Cholestase, Nekrosen der Hepatozyten oder zu Hepatitiden kommen.

Erhöhungen der Leberwerte Bilirubin, der Transaminasen oder der Alkalischen Phosphatase können verschiedene Ursachen haben. Dazu gehören akute oder chronische Hepatitiden, Störungen des Gallenabflusses z.B. durch Konkrementen oder Tumoren und verschiedene Medikamente. Zur Erhöhung der Bilirubinkonzentration kann es außerdem durch Leberzirrhose, Hämolyse oder hereditäre Transport- und Stoffwechselstörungen des Bilirubins kommen. Erhöhte Transaminasen sind Zeichen einer Permeabilitätsstörung der Hepatozyten. Die ALAT (GPT) stammt aus dem Zytoplasma der Hepatozyten, die ASAT (GOT) aus Zytoplasma und Mitochondrien von Hepatozyten, Herzmuskelzellen und Muskelzellen. Zu Erhöhungen dieser Werte kommt es, neben den zuvor erwähnten Ursachen, auch durch toxische Leberschädigungen oder akute rechtskardiale Leberstauung. Eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase findet sich neben Leber- und Gallenwegserkrankungen auch bei Knochenmetastasen.

Aufgrund der bei Krebspatienten ohnehin erhöhten Anfälligkeit für Leberfunktionsstörungen sollte man darauf achten, diese durch ein Sportprogramm nicht zusätzlich zu erhöhen. An Teilnehmern eines 24-Stunden-Marathons ließ sich im Anschluss an die Belastung eine Erhöhung des Gesamt- und direkten Bilirubins, der Transaminasen und der Alkalischen Phosphatase nachweisen (101). Dabei ist die Bilirubinerhöhung mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Lyse der Erythrozyten infolge mechanischer Faktoren zurückzuführen.

Untersuchungen der Hepatozyten von Ratten zeigten eine zunehmende Leberzellschädigung mit steigender Trainingsintensität (59). Dies könnte unter anderem auf eine Reduktion des hepatischen Blutflusses im Rahmen der körperlichen Belastung zurückzuführen sein (83). In der Folge kommt es zu einer Hypoxie der Hepatozyten mit nachfolgender Zellschädigung bis hin zur Nekrose. Dabei korreliert das Ausmaß der Zellschädigung nicht mit einem Anstieg der hepatischen Laborparameter. Umso wichtiger ist es, insbesondere bei Krebspatienten, die Trainingsintensität individuell dem aktuellen Zustand des Patienten anzupassen.

Bezüglich der hepatischen Parameter Bilirubin und Alkalische Phosphatase zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Transaminasen waren jedoch in der Trainingsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise lässt sich das durch die im Vorfeld beschriebene Schädigung der Hepatozyten durch das Training erklären. Allerdings kann eine Verzerrung der Daten durch eine zwischen den Gruppen differierende Einnahme verschiedener hepatotoxischer Medikamente nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte in zukünftigen Studien besonderes Augenmerk auf eine eventuelle Einnahme derartiger Medikamente gelegt werden. Des Weiteren sollten klinische Zeichen einer Leberfunktionsstörung, wie beispielsweise die Ausbildung von Ödemen, Aszitis oder eines Ikterus in die Beurteilung der Leberfunktion einbezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass bei moderatem Training an Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Zustand nach Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation eine geringgradige Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht auszuschließen ist.

Sowohl eine Chemotherapie als auch eine Bestrahlung können negative Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem haben. Insbesondere Antrazykline wie Doxorubicin führen zu kardiotoxischen Nebenwirkungen, wie beispielsweise der Entwicklung einer Kardiomyopathie oder einer kongestiven Herzinsuffizienz (37). Die Bestrahlung zuvor herzgesunder Patienten mit M. Hodgkin kann in der Ausbildung einer KHK oder in Perikarderkrankungen wie einer restriktiven Perikarditis resultieren (81). In der aktuellen Studie entwickelte ein Patient der Trainingsgruppe eine Perikarditis. Dieser Patient erhielt zuvor Cyclophosphamid in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung.

Eine Untersuchung an Ratten konnte aufzeigen, dass sich durch körperliches Training die kardiotoxischen Nebenwirkungen des Zytostatikums Doxorubicin signifikant reduzieren lassen. Sowohl die Doxorubicin-induzierte linksventrikuläre Dysfunktion als auch apoptotische Prozesse

werden durch ein während der Antrazyklengabe durchgeführtes Sportprogramm signifikant abgemildert (22).

Keiner der Patienten der Trainingsgruppe entwickelte Herzrhythmusstörungen im Verlauf des stationären Aufenthalts. Dies ist mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf den Ausschluss von Patienten mit vorbestehenden kardialen Erkrankungen zurückzuführen. Eine Studie an Ratten konnte nachweisen, dass körperliches Training in Folge einer erhöhten Adenosinfreisetzung kardioprotektiv bezüglich der Entstehung von Tachyarrhythmien wirkt (23).

Daher lässt sich schlussfolgern, dass ein Trainingsprogramm nach Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation bei Ausschluss von Patienten mit kardiologischen Vorerkrankungen und Einhalten von Trainingspausen bei Vorliegen von Infektionszeichen keine kardialen Komplikationen zur Folge hat.

Viele Patienten assoziieren mit der Diagnose Krebs das Auftreten starker Schmerzen. In einer Studie an Krebspatienten im Palliativstadium klagten 68% von ihnen über eine Schmerzsymptomatik (88). Unter Langzeitüberlebenden mit Mamma-, Prostata- oder kolorektalen Karzinomen berichten 31% über Schmerzen (28).

Zum einen können diese durch den Tumor selbst verursacht werden, z.B. durch primäre Knochentumoren oder ossäre Metastasen, die im weiteren Verlauf auch zu Frakturen führen können. Aber auch Druck auf umliegende Nerven oder die Tumordinfiltration von Nervengewebe kann Schmerzen zur Folge haben. Des Weiteren kann der so genannte Kapselschmerz, d.h. ein Dehnungsreiz der Kapsel bei Primärtumoren oder Metastasierung, beispielsweise der Leber, Beschwerden auslösen. Therapeutische Maßnahmen wie die Chemotherapie, Bestrahlung oder eine Operation können ebenso wie die im Rahmen der Immunsuppression auftretende Mukositis mit Schmerzen verbunden sein.

Auch unter den Patienten der aktuellen Studie traten häufig Schmerzen auf. Dabei zeigten sich in der Kontrollgruppe häufiger hochgradige Schmerzen als in der Trainingsgruppe, dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz.

Die Beurteilung der Schmerzintensität erfolgte in dieser Studie weitestgehend anhand der verabreichten Analgetika. Da jedoch Krebspatienten häufig nicht in ausreichendem Maße über ihre Schmerzsymptomatik berichten und oftmals nicht adäquat schmerztherapeutisch behandelt werden (11), sind Verzerrungen der Ergebnisse nicht auszuschließen. Daher ist es in zukünftigen

Studien sinnvoll, das Auftreten und die Intensität von Schmerzen zusätzlich mit Hilfe eines durch den Patienten auszufüllenden Fragebogens zu erfassen.

Unter Patienten mit soliden Tumoren und Zustand nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation kann ein aerobes Trainingsprogramm zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität führen (29). Auch in einer Untersuchung von Adamsen und Kollegen hat körperliches Training bei Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen, eine signifikante Schmerzreduktion zur Folge (2).

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den Einfluss verschiedener Trainingsprogramme wie z.B. eines Ergometer- versus Laufbandtrainings oder eines Ausdauer- versus Krafttrainings auf den klinischen Verlauf von Patienten mit hämatologischen Neoplasien nach Hochdosischemotherapie zu untersuchen. Dadurch kann die für diese Patientengruppe schonendste und dennoch effektive Sportart ermittelt werden. Auch die körperliche Aktivität der Patienten vor Beginn der Chemotherapie sollte berücksichtigt werden. Möglicherweise verläuft bei Patienten, die bereits in der Vergangenheit Sport getrieben haben, die Genesung von vorneherein schneller bzw. das Trainingsprogramm wirkt sich anders auf sie als auf völlig untrainierte Patienten aus. Des Weiteren könnte in zukünftigen Studien erwogen werden, auch Patienten mit medikamentös gut eingestelltem Diabetes mellitus, Epilepsie oder stabiler chronischer Herzinsuffizienz zum Training zuzulassen, da auch sie unter adäquater ärztlicher Kontrolle sicherlich von einem Trainingsprogramm profitieren können.

Da körperliches Training zu einer vermehrten Bildung von Vascular endothelial growth factor (VEGF) führt (46), welches die lokale Angiogenese stimuliert, kann eine erhöhte Kapillarisation im Bereich von Tumoren und damit eine Förderung des Tumorwachstums durch den Sport nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere in diesem Bereich sind daher weitere Studien nötig.

Außerdem sind weitere längerfristige Studien erforderlich, um zu erfahren, ob sich das Sportprogramm bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien lediglich günstig auf den akuten Verlauf auswirkt oder ob es darüber hinaus auch die Überlebenszeit erhöhen kann.