

## 2. Körperliche Aktivität bei chronischen Erkrankungen

### 2.1. Körperliche Aktivität und Herzinsuffizienz

Die Empfehlung von Ruhe und Vermeidung von körperlichen Anstrengungen als Therapie für die Patienten mit Einschränkungen der linksventrikulären Funktion hat eine lange Tradition und findet sich in den meisten Lehrbüchern. Dieser Ratschlag hat ein empirisches Fundament: Patienten mit Herzinsuffizienz haben bei körperlichen Belastungen Beschwerden wie Tachykardie, Dyspnoe und frühzeitige muskuläre Ermüdung; durch Ruhe und körperliche Schonung vermeiden sie die Entstehung dieser Symptome.

Als pathogenetischer Mechanismus der Belastungsintoleranz bei chronischer Linksherzinsuffizienz wurde lange Zeit die fehlende Anpassung des Herzminutenvolumens an den erhöhten Bedarf bei körperlicher Anstrengung angenommen. Jedoch fanden mehrere klinische Studien keine Korrelation zwischen der Schwere der Pumpleistungsreduktion und der Einschränkung der Leistungsfähigkeit<sup>130;145;213</sup>. Andererseits ist eine Verbesserung der Belastungsintoleranz trotz unveränderter linksventrikulärer Pumpleistung möglich<sup>295</sup>. Diese Befunde weisen auf eine Rolle der Muskulatur in der Genese der eingeschränkten Belastbarkeit bei Patienten mit chronischem Herzversagen hin.

Diese Muskeldysfunktion wurde in mehreren Studien belegt. Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion wurde gegenüber Gesunden eine frühe lokale Ermüdung auch in den kleinen Muskelgruppen der Hand<sup>49</sup> sowie einen Verlust an Muskelmasse<sup>200;290</sup> und Muskelkraft<sup>78</sup> festgestellt. Dieser Unterschied bestand noch, nachdem die Ergebnisse für die Muskelfläche korrigiert wurden<sup>200</sup>. Als Korrelat dieser Befunde wurden mehrere morphologische und funktionelle Veränderungen gefunden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde eine Transformation der Muskelfaser vom langsamen Typ I zum schnellen Typ II festgestellt. Der Ausmaß der Veränderungen korrelierte sowohl mit der Reduktion der maximalen Leistungsfähigkeit als auch mit der Einschränkung der kardialen Funktion<sup>373</sup>. Auch das Verteilungsmuster der schweren Myosinketten (MHC 1, langsame aerobe Isoform bzw. MHC2a,

schnelle oxidative, und MHC2b, schnelle glykolytische Isoform) in der peripheren Muskulatur zeigt sich vom Ausmaß der linksventrikulärer Dysfunktion abhängig<sup>416;448</sup>.

In der Muskulatur von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurden auch zahlreiche metabolische Veränderungen beobachtet. Eine Magnetresonanztomographie mit Phosphor-31 zeigte bei diesen Patienten eine erhöhte Phosphatkonzentration sowie ein geringerer pH-Wert in Ruhe. Gleichzeitig zeigten sich bei den Patienten unter Belastung ein schnellerer lokaler pH-Abfall und eine langsamere Phosphokreatin-Resynthese als bei Gesunden<sup>3;295-297;360;445</sup>. Neben Störungen des Skelettmuskelmetabolismus finden sich bei diesen Patienten ultrastrukturelle Veränderungen der Skelettmuskelzelle mit Verminderung der für die oxidative Phosphorylierung verantwortlichen mitochondrialen Binnenstrukturen<sup>116</sup> und eine Reduktion der Dichte des Kapillarnetzes<sup>481</sup>.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde auch ein erhöhter peripherer Widerstand und eine verminderte Ausdehnungsfähigkeit der peripheren Gefäße festgestellt<sup>115;116</sup>. Als Ursache dieser Veränderung werden mehrere Faktoren vermutet, unter anderem der erhöhte Sympathikotonus, Wasser- und Salzeinlagerungen in der Gefäßwand sowie eine intrinsische Störung der endothelabhängigen Vasodilatation<sup>115</sup>. In der Muskulatur von Patienten mit Herzversagen ist die Konzentration von iNOS (inducible nitric oxid synthase) erhöht<sup>190</sup>. Dieser Befund weist auf eine gestörte NO-Synthese und damit auf einen Defekt der Vasodilatation unter Belastung hin<sup>190</sup> und wird als Folge der chronisch eingeschränkten lokalen Muskeloxigenierung interpretiert<sup>23</sup>. In der Tat wurde gezeigt, dass bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Aktivierung größerer Muskelmassen zu einer substantiellen Reduktion der lokalen Durchblutung und Sauerstoffaufnahme führt<sup>283</sup>. Wie oben erwähnt könnte dieses Phänomen aufgrund einer gestörten Synthese von NO<sup>190</sup> sowie einer fehlgesteuerten Produktion von Endothelin-1 unter Belastung zustande kommen<sup>140;231;291;402</sup>.

Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz befinden sich häufig in einer katabolischen Stoffwechsellage. Mehrere Faktoren können zu dieser Situation beitragen. Neben einem erniedrigten Dehydroepiandrosteron-Plasmaspiegel und einer peripheren Insulinresistenz<sup>12</sup> ist bei

diesen Patienten der Plasmaspiegel von Katecholaminen erhöht<sup>267</sup>. Die anhaltende sympathische Stimulation verursacht einerseits eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität, die mit dem Ausmaß der Einschränkung der Leistungsfähigkeit korreliert<sup>350</sup>, andererseits kann sie zu einer weiteren Verschlechterung der katabolischen Stoffwechsellage durch Aktivierung des Immunsystems führen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde eine höhere Konzentration von löslichem TNF-Rezeptor (sTNFR-1 und sTNFR-2) festgestellt; es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Konzentration dieser Faktoren und der maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. dem Body-Mass-Index<sup>13</sup>. Die Ursache der anhaltenden Aktivierung des Immunsystems ist nicht bekannt. Einigen Autoren führen sie auf die Präsenz bakterieller Endotoxine aus dem Darm und auf eine Sezernierung inflammatorischer Zytokine aus dem Myokard zurück<sup>328;361</sup>. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass dieser Immunaktivierung eine neurohumorale Disbalance mit einem erhöhten Sympatikonotus und einer anhaltenden Stimulation des Immunsystems, vor allem mit einer vermehrten Sezernierung von IL-6, zugrunde liegt<sup>322</sup>. Die Interaktion zwischen dem sympathischen und dem Immunsystem wird durch das Vorhandensein von  $\beta$ -Adrenorezeptoren auf der Zellmembran von Lymphozyten (T, B, und NK-Zellen), Makrophagen und Neutrophilen belegt<sup>281</sup>.  $\beta$ -Rezeptoren stehen in Verbindung mit dem zellulären System der Adenylzyklase, welches die Entstehung von cAMP als second messenger reguliert<sup>54</sup>. Bei Patienten mit chronischem Herzversagen ist die Synthese von cAMP nach  $\beta$ -Stimulation gehemmt und die inhibitorischen Effekte von cAMP auf die Lymphozytenaktivierung sind aufgehoben. Diese Veränderungen könnten zu einer nicht regulierten, erhöhten Produktion und Freisetzung entzündlicher Zytokine führen. In der Tat bewirkt die Gabe von  $\beta$ -adrenergischen Substanzen deutliche Veränderungen der Immunfunktion. Bei Ratten führt Isoproterenol-Gabe zu einer Abnahme der Mitogen-induzierten Lymphozytenproliferation und der Anzahl zirkulierender und splenischer Lymphozyten<sup>325</sup>; nach subkutaner Gabe von Epinephrin nimmt die Konzentration von CD3+ und CD4+ T-Zellen ab und die Zahl von NK-Zellen zu<sup>374</sup>. Diese Effekte sind auch unter physiologischen Bedingungen zu beobachten: Die belastungsbedingte Produktion von Katecholaminen führt bei Gesunden zu einer deutlichen Zunahme der Anzahl der T-Suppressor- und zytotoxischen Lymphozyten und einer Depression der Concanavalin-A-induzierten Expression des IL-2 Rezeptors<sup>324</sup>.  $\beta$ -Blocker bewirken eine Wiederherstellung der inhibitorischen Wirkung von cAMP auf die Lymphozytenfunktion<sup>462</sup>. Mittlerweile wurde belegt, dass die Behandlung mit  $\beta$ -Blockern

bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der zellulären Immunität und der T-Zell-Funktion führt; diese Veränderungen korrelieren mit der Zunahme der linksventrikulären Funktion<sup>287</sup>.

Obwohl die körperliche Aktivität seit den sechziger Jahren eine feste Rolle als Therapie der koronaren Herzkrankheit innehat, stieß die Einführung dieser Maßnahme für Patienten mit Herzinsuffizienz auf Widerstand. Erste Untersuchungen schienen die Befürchtung, körperliche Aktivität könnte zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz führen, zu bestätigen. In der Tat wurde bei Patienten mit chronischem Herzversagen nach körperlicher Belastung eine deutliche Zunahme der Konzentrationen von atrialem natriuretischem Peptid (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), Aldosteron, Renin, Arginin-Vasopressin, Angiotensin II, Epinephrin und Norepinephrin festgestellt<sup>75;95;231;262;267;298;404</sup>. Die Ausprägung der belastungsbedingten Zunahme der Konzentration von ANP korrelierte mit der Schwere der Einschränkung der linksventrikulären Funktion<sup>75</sup>. Die mittel- und langfristigen Effekte der belastungsinduzierten Zunahme der Konzentration vasoaktiver Hormone und Mediatoren waren jedoch nicht bekannt. Es wurde befürchtet, dass diese Veränderung auf Dauer zu einer erhöhten Vor- und Nachlast und damit zu einer weiteren Verschlechterung des Gesamtstatus führen könnte. In den letzten Jahren haben jedoch mehrere Studien die positiven Effekte eines Trainingsprogramms bei Patienten mit chronischem Herzversagen gezeigt. Diese Effekte sind teilweise auf eine Anpassung der Muskulatur und eine Rückbildung der negativen Auswirkungen der Herzinsuffizienz zurückzuführen<sup>195</sup>. In einer randomisierten, cross-over Studie konnte mittels Magnetresonanztomographie bei 12 Patienten mit stabiler chronischer ischämischer Herzinsuffizienz nach 8 Wochen Training eine substantielle Korrektur der eingeschränkten oxidativen Kapazität der Muskel gezeigt werden<sup>3</sup>. Bis auf eine Ausnahme<sup>284</sup> konnte dieser Befund von mehreren Studien bestätigt werden<sup>172;184;352;439;439;440;465</sup>. Bei diesen Patienten führte körperliches Training über mehrere Monate zu einer Zunahme der Mitochondriendichte<sup>25;193</sup> und zu einer vermehrten Anzahl der überwiegend oxidativ arbeitenden Typ I Muskelfasern bei gleichzeitiger Reduktion der hauptsächlich glykolytisch arbeitenden Typ II Muskelfasern. Die Änderung der oxidativen Kapazität des Skelettmuskels zeigte in mehreren Studien eine enge Korrelation zur Änderung der maximalen Sauerstoffaufnahme<sup>192;193;195</sup>. Auch das Training einzelner Muskelgruppen führt zu einer lokalen Besserung der

oxidativen Kapazität und geringeren Abnahme des intrazellulären pH nach Belastung<sup>331</sup>.

Diese Phänomene führen zu einer deutlichen Besserung des gesamten Zustandes der Herzpatienten. Körperliches Training resultiert bei dieser Patientengruppe in eine Zunahme der Leistungsfähigkeit und der Ausdauer<sup>25;123;158;172;194;195;243;250;286;352;437;439;441;464</sup>, der Lebensqualität<sup>243;250;333;356;437-439;439;468</sup> und der Muskelkraft<sup>172;286;352</sup>. Die durchschnittliche Zunahme der maximalen Leistungsfähigkeit nach einem Trainingsprogramm (gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme) lag in mehreren Studien bei 2 ml/kg/min<sup>197</sup>.

Die verbesserte Muskelfunktion und Sauerstoffversorgung der Muskulatur resultieren in einem verminderten Sympatikotonus. Mehrere Studien belegten nach einem Trainingsprogramm eine Abnahme des Plasma-Katecholaminspiegels in Ruhe und unter submaximaler Belastung, eine Steigerung der Herzfrequenzvariabilität und eine Verbesserung der Baroreflex-Sensibilität<sup>80;246;437;440</sup>.

Eine wichtige Frage bezüglich der Effekte eines Trainingsprogramms bei Herzpatienten war die Auswirkung der körperlichen Belastung auf die linksventrikuläre Funktion. Die ersten Studien über die Effekte von Trainingsprogrammen bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität bei den Teilnehmern, es wurde jedoch keine Veränderungen der Herzfunktion beobachtet. Spätere Untersuchungen haben bei dieser Patientengruppe eine verbesserte Pumpleistung nach einem Trainingsprogramm festgestellt<sup>118;123</sup>. Bisher wurden in fünf randomisierten Studien die Effekte von körperlichem Training auf hämodynamische Parameter invasiv überprüft<sup>118;194;196;237;417</sup>. In vier von ihnen<sup>118;194;196;417</sup> wurde nach einem Trainingsprogramm eine Steigerung des maximalen Herzminutenvolumens bzw. der linksventrikulären Ejektionsfraktion ohne Veränderung des pulmonalarteriellen oder des pulmonalen kapillaren Verschlussdrucks beobachtet. In der fünften Studie wurde keine Veränderung der Pumpleistung festgestellt<sup>237</sup>. Diese Diskrepanz ist möglicherweise auf die kurze Dauer des Trainingsprogramms (vier Wochen) bei dieser letzten Untersuchung zurückzuführen. Sowohl die Abnahme der Herzfrequenz als auch die Größenreduktion des linken Ventrikels können als wichtiges Indiz dafür gewertet werden, dass durch körperliches Training keine weitere

Dilatation des insuffizienten Herzens als Folge einer Überlastung ausgelöst wird. Mögliche Mechanismen dieser günstigen Anpassung sind eine Abnahme des peripheren Widerstandes bzw. eine Zunahme der linksventrikulären Kontraktilität<sup>197</sup>. Sie würden zu einer verminderten Utilisation des Frank-Starling-Mechanismus führen und damit eine Größenreduktion des linken Ventrikels verursachen. In einer derzeit laufenden randomisierten Trainingsstudie werden an einem großen Patientenkollektiv die Effekte eines Trainingsprogramms auf zentrale und periphere hämodynamische Parameter bestimmt. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass körperliches Training zu einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes, einer Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens und einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers sowohl in Ruhe als auch bei maximaler Belastung führt<sup>197</sup>.

Auch weitere positive Effekte der körperlichen Aktivität wurden beobachtet. Mehrere Studien zeigten eine Korrektur der Endotheldysfunktion von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach einem Ausdauertrainingsprogramm<sup>242;392;457</sup>. Ausdauerbelastungen können offensichtlich sogar die Entstehung der Endotheldysfunktion hemmen: In einem Tiermodell führte Ausdauertraining bei Hunden mit durch Overpacing provozierte akuter linksventrikulärer Dekompensation zu einer Erhaltung der Endothelfunktion und der hämodynamischen Funktion in Ruhe<sup>458</sup>. Ein möglicher Mechanismus für die Erhaltung und Regeneration der endothelialen Funktion ist die wiederholte Zunahme der Flußgeschwindigkeit ("shear stress") unter körperlicher Belastung<sup>309</sup>. Durch die Beschleunigung des Blutflusses nehmen die auf das Endothel einwirkenden Scherkräfte zu, wodurch die Produktion von NO stimuliert und eine flußbedingte Vasodilatation erreicht wird. In der Tat verbessert regelmäßiges körperliches Training bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowohl die basale Expression der endothelialen Stickstoffoxyd-synthase und damit die Synthese von Stickstoffoxid, als auch die Stimulierbarkeit der Endothelzelle mittels Acetylcholin in den peripheren Widerstandsgefäßen des Beins<sup>191</sup>. Dies resultiert in eine Reduktion des gesamten peripheren Widerstands<sup>194</sup>. Gleichzeitig kann körperliche Aktivität zu einer erhöhten lokalen Expression des VEGF-Gens und damit zu einer vermehrten Angiogenese und Zunahme der Kapillarisation in der belasteten Muskulatur führen<sup>184;430</sup>.

Auch ältere Patienten<sup>175</sup> sowie Patienten mit einer ausgeprägten Einschränkung der Leistungs-

fähigkeit können an einem Trainingsprogramm teilnehmen. Anstelle längerer Belastungen nach der Dauerethode können diese Patienten ein Intervalltraining durchführen. Diese Trainingsform resultiert in einer deutlichen Zunahme der Leistungsfähigkeit durch erhöhte muskuläre Beanspruchung ohne größere Belastung für das Herz<sup>306;307</sup>. Mit Hilfe dieser Trainingsform sind positive Ergebnisse bei Belastungsintensitäten zwischen 40 und 80% der maximalen Leistungsfähigkeit erreicht worden<sup>305</sup>.

Die Effekte des Trainings sind jedoch spezifisch und beziehen sich nur auf die Strukturen und Organe, die belastet werden. Achtzehn Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz konnten nach einem 8-wöchigen Training der Atemmuskulatur einen deutlich höheren maximalen inspiratorischen Munddruck erzeugen; die körperliche Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität blieben jedoch unverändert<sup>239</sup>. Ein Krafttraining bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II-III resultiert in einer lokalen Zunahme der Muskelkraft, die maximale Sauerstoffaufnahme, die Herzfrequenzvariabilität und die Lebensqualität bleiben unverändert<sup>77;239</sup>. Jedoch kann auch ein lokales, passives Training zu deutlichen positiven Effekten führen. Die elektrische Stimulation der Musculus quadriceps cruralis und der Unterschenkelmuskulatur mit niedrigfrequentem Strom bei Patienten mit chronischem, kompensiertem Herzversagen führte nach 5 Wochen zu einer Zunahme der lokalen Muskelkraft, der maximalen Gehstrecke, der Belastbarkeit und des Muskelvolumens<sup>285</sup>.

Die Effekte der körperlichen Aktivität bilden sich jedoch nach Absetzen des Trainings zurück. Die Evaluation der Trainingseffekte ein halbes Jahr nach einem viermonatigen Trainingsprogramm zeigte einen Rückgang der Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und der Aktivität der Teilnehmer<sup>469</sup>.

Die oben genannten Studien zeigten mehrere positive Aspekte der körperlichen Trainingsprogramme für Patienten mit Herzinsuffizienz. Das Training führt zu einer Zunahme der Lebensqualität, der Belastbarkeit, der maximalen Leistungsfähigkeit und zu einer Normalisierung des veränderten hormonellen Status. Bei selektionierten Patienten kann das Training auch eine Zunahme der Pumpfunktion und der linksventrikulären Ejektionsfraktion bewirken. Die wichtige

Frage über den Einfluß der körperlichen Aktivität auf die Überlebenszeit und die Komplikationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist noch nicht beantwortet worden. Jedoch zeigte eine neulich veröffentlichte Studie mit 110 Patienten nach einem follow-up von 12 Monaten bei einer Trainingsgruppe eine geringere Mortalität und eine geringere Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen wegen Dekompensation der Herzinsuffizienz gegenüber Patienten, die nicht trainiert hatten<sup>24</sup>. Unseren Wissens beschäftigen sich derzeit weitere prospektive Studien mit dieser wichtigen Frage.

## 2.2. Körperliche Aktivität und chronische obstruktive Lungenerkrankungen

Der Verlust an alveolärer Fläche, die Zunahme des Widerstands der Atemwege und die Veränderungen des Verhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion verursachen bei Patienten mit chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) eine Einschränkung der Blutoxygenierung. Als Folge entstehen bei körperlicher Belastung Symptome wie Dyspnoe und reduzierte Leistungsfähigkeit. Durch Anwendung von Bronchodilatoren und Kortikoiden können die obstruktiven Lungenerkrankungen häufig erfolgreich behandelt werden, bei sehr ausgeprägter COPD sind die therapeutischen Möglichkeiten jedoch begrenzt. Die kontinuierliche Sauerstoffgabe ermöglicht eine erhöhte Belastbarkeit, bessere Lebensqualität und längere Überlebenszeit bei hypoxemischen Patienten. Diese Therapie ist jedoch symptomatisch, denn die krankheitsbedingten strukturellen Veränderungen der Lunge lassen sich nicht zurückbilden. Chirurgische Verfahren wie die Lungenvolumenreduktion führen zu einer verbesserten Atmungsmechanik und einem geringeren Energieverbrauch. Dies resultiert in eine Zunahme der Belastbarkeit und der Lebensqualität<sup>84;89</sup>. Diese Therapie ist jedoch längerfristig den konservativen medikamentösen Behandlungen nicht überlegen<sup>210</sup>. Aufgrund des Mangels an erfolgreichen Anwendungen wird die Suche nach Behandlungsmöglichkeiten für diese Patientengruppe fortgesetzt.

Bei sehr ausgeprägter Einschränkung der Lungenfunktion stellt die Lungentransplantation eine therapeutische Möglichkeit dar. Durch dieses Verfahren bessern sich die ventilatorischen Parameter der Patienten. Diese Maßnahme sollte damit hypothetisch zu einer deutlichen Zunahme der Belastbarkeit führen. Trotzdem wird häufig bei Patienten nach Lungentransplantation eine Persistenz der Belastungsintoleranz beobachtet<sup>15</sup>. Dieses Phänomen deutet an, dass die Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit COPD teilweise auf periphere Veränderungen zurückzuführen ist.

Über die zentrale Rolle der muskulären Störungen im symptomatischen Komplex der COPD liegen zahlreiche Belege vor<sup>60;61</sup>. Die Veränderungen betreffen vor allem die muskulären Energiebereitstellungsmechanismen. In mehreren Studien wurde in Muskelbiopsien von COPD-Patienten gegenüber gesunden Probanden eine geringere Konzentration der Enzyme des Krebszyklus und eine verminderte Konzentration von Enzymen der Elektronentransportkette in den Mitochondrien festgestellt<sup>134;235;260;292</sup>. Diese Eigenschaften sind charakteristisch für Muskeln mit

eingeschränkter oxidativer Kapazität. In der Tat wurde in den Muskeln von COPD-Patienten mittels einer Magnetresonanztomographie eine starke pH-Senkung bereits bei geringfügigen Belastungen festgestellt<sup>292</sup>. Bei dieser Patientengruppe beginnt die Lactatakkumulation bereits bei einer sehr geringen Belastungsintensität<sup>82</sup>. Als Ursache der muskulären Veränderungen werden die anhaltende Hypoxie und die chronische Hypercapnie angesehen<sup>134;222;234</sup>.

Wie im Falle der Patienten mit chronischem Herzversagen führen diese funktionellen Anpassungen mittelfristig zu strukturellen Veränderungen der Muskulatur. Bei COPD-Patienten wurde bioptisch eine geringere Fraktion der Typ I Muskelfasern, eine höhere Fraktion der Isoform Typ IIb der schwerer Myosinkette<sup>371</sup> sowie ein geringerer Querschnitt der Muskelfasern<sup>234</sup> und eine geringere Dichte des Kapillarnetzes<sup>238</sup> festgestellt. Ferner wurde bei COPD-Patienten ein ausgeprägter Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft gegenüber Gesunden beobachtet<sup>31;173</sup>. Verschiedene Faktoren können diese Veränderungen verursachen. Obwohl die jahrelange Behandlung mit niedrigdosierten Kortikoiden zu einer Myopathie führen kann, gibt es Hinweise darauf, dass der Verlust an Muskelmasse eine metabolische Ursache hat. Mehrere Studien haben bei Patienten mit COPD eine reduzierte Konzentration von Testosteron und Wachstumshormon festgestellt<sup>61;390;391</sup>. Die Genese dieser hormonellen Veränderungen ist nicht klar; sie werden teilweise auf die Effekte der chronischen Hypoxie zurückgeführt. Durch Anabolikagabe lassen sich die muskulären Veränderungen teilweise korrigieren, trotzdem bleibt die Einschränkung der Leistungsfähigkeit bestehen<sup>132</sup>.

Die Einführung von Trainingsprogrammen für Patienten mit COPD war durch die Tatsache erschwert, dass die morphologischen Veränderungen der Lunge sich durch körperliche Aktivität nicht korrigieren lassen; aus diesem Grund versprach man sich keine großen therapeutischen Erfolge. In der Tat zeigten erste Studien über die Effekte von körperlicher Aktivität bei COPD-Patienten keine Besserung der Lungenfunktionsparameter<sup>370</sup>. Weitere Studien über die Effekte eines Trainingsprogramms für die Atemmuskulatur zeigten wohl eine Besserung der Funktion der trainierten Muskelgruppen<sup>27</sup>; teilweise hatte diese Therapie jedoch keine Auswirkung auf die für den Patienten relevanten Aspekte wie Belastbarkeit oder Lebensqualität<sup>9;33;76;330</sup>. Anhand dieser Informationen bestehen Zweifel über die Nutzbarkeit eines Rehabilitationsprogramms, das ausschließlich aus Atemgymnastik besteht<sup>261</sup>.

Spätere Studien evaluierten die Effekte der körperlichen Aktivität vor allem auf die körperliche Leistungsfähigkeit. Diese Untersuchungen zeigten die Vorteile eines Ausdauertrainings gegenüber Übungen für die Atemmuskulatur<sup>282</sup>; sie belegten auch eine deutliche Zunahme der Belastbarkeit, eine Reduktion der Symptome und eine Besserung der Lebensqualität bei Patienten mit COPD<sup>26;32;34;51;59;62-64;79;83;87;119;131;375;395;455</sup>. Die Zunahme der Leistungsfähigkeit ist vor allem auf eine Besserung der Muskelfunktion und auf die Wiederherstellung einer aeroben Energielieferung durch eine Zunahme der Konzentration oxidativer Enzyme in der Muskulatur zurückzuführen<sup>289</sup>.

Auch positive Effekte eines Trainingsprogramms auf die Stimmung, den psychischen Zustand und die kognitive Leistung von COPD-Patienten sind beschrieben worden<sup>127;129;467;480</sup>. Zuletzt wurde als Effekt des körperlichen Trainings eine Reduktion der Häufigkeit von Inanspruchnahme von medizinischen Therapien und eine Zunahme der Lebensqualität gezeigt<sup>61;66</sup>.

Die zahlreichen Daten über die Effekte von Trainingsprogrammen bei COPD-Patienten ermöglichen mittlerweile eine differenzierte Aussage bezüglich der Gestaltung des Trainings bei verschiedenen Patientengruppen. Bei einer leichten bis mittleren Einschränkung der FEV1 von bis circa 60% des Normwertes sind das kardiovaskuläre System und die Muskelfunktion und nicht die Lungenfunktion die limitierenden Faktoren der maximalen Leistungsfähigkeit. Diese Patientengruppe kann von einem Ausdauertraining bei einer relativ hohen Intensität deutlich profitieren<sup>157</sup>. Es wurde in der Tat gezeigt, dass bei Lungenpatienten ein Training bei einer Intensität über 70% der maximalen Leistungsfähigkeit zu einer höheren Zunahme der Belastbarkeit und der respiratorischen Anpassung führt als Training bei niedrigeren Intensitäten<sup>174</sup>.

Patienten mit einer schwereren ventilatorischen Einschränkung entsprechend einem FEV1 von 40%-60% entwickeln häufig eine Hypercapnie während körperlicher Belastung. Bei diesen Patienten sollte die Rehabilitation aus einem Programm zur Besserung der Mobilität, aus Atem- und Entspannungsübungen sowie aus Kräftigung der Atemmuskulatur bestehen. Trotz der funktionellen Einschränkung sind bei diesen Patienten nach einem Trainingsprogramm deutliche positive Effekte auf die Leistungsfähigkeit festgestellt worden<sup>144</sup>. Bei Patienten mit sehr ausgeprägten Diffusionseinschränkungen bzw. starken Störungen des Diffusion-Perfusions-Verhältnisses, bei denen während Belastung eine Hypoxämie eintreten kann, sind eine passive Mobilisierung sowie ein aktives körperliches Training mit Hilfe einer kontinuierlichen Sauerstoff-

gabe hilfreich. Diese Maßnahme ermöglicht wohl ein Training, jedoch bringt sie möglicherweise keine zusätzliche Besserung der Leistungsfähigkeit<sup>365</sup>. Bei besonders schwachen Patienten (wie zum Beispiel unmittelbar nach einer Exazerbation der Erkrankung) kann ein leichteres Trainingsprogramm mehrmals am Tag stattfinden<sup>248;263</sup>.

Positive Effekte sind durch einzelne Trainingsmethoden sowie durch eine Kombination verschiedener Trainingsformen (Kraft- und Ausdauertraining) erzielt worden<sup>157</sup>. Einige Daten weisen darauf hin, dass Training bei einer relativ hohen Belastungsintensität günstigere Wirkungen auf die Leistungsfähigkeit hat als ein wenig intensives Programm<sup>342;355;355</sup>. Die positiven Effekte der körperlichen Aktivität sind auch eine lange Zeit nach Abschluß der Rehabilitation feststellbar. In mehreren Studien hatten Patienten noch Monate nach der Teilnahme an einem Rehabilitationsprogramm eine deutlich höhere Leistungsfähigkeit als vor dem Training<sup>395;422;463;466</sup>. Dies ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass die höhere Leistungsfähigkeit nach einem Trainingsprogramm den Patienten ermöglicht, sich häufiger und intensiver zu belasten, so dass die Muskelfunktion erhalten bzw. weiter verbessert wird.

### **2.3. Körperliche Aktivität und chronisches Nierenversagen**

Die chronische Niereninsuffizienz geht häufig mit einer ausgeprägten Einschränkung der Leistungsfähigkeit einher. Dieses Problem ist sehr verbreitert: bei einer Stichprobe von 2.481 Nierenpatienten waren nur 60% von ihnen in der Lage, die normalen alltäglichen Aktivitäten durchzuführen<sup>187</sup>. Diese Einschränkung ist vor allem auf eine Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit zurückzuführen. Eine systematische Untersuchung an über 200 chronisch Nierenkranken fand eine progressive Abnahme der Leistungsfähigkeit bei zunehmender Kreatininkonzentration. Bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin zwischen 2,8 und 4 mg/dl war die durchschnittliche maximale Leistungsfähigkeit ca. 40 Prozent geringer als bei gleichaltrigen Gesunden<sup>241</sup>. Auch bei Patienten nach Nierentransplantation wurde dieses Defizit beobachtet: Untersuchungen zu Folge haben sie einen Verlust an Leistungsfähigkeit von ca. 30 Prozent gegenüber Gesunden. Die Leistungsfähigkeit der Patienten nach Nierentransplantation ist geringer als die von chronischen Nierenpatienten mit vergleichbaren Kreatininwerten<sup>244;308;366</sup>. Auch bei Kindern wurde eine Abnahme der Leistungsfähigkeit festgestellt, die mit dem Ausmaß

der Niereninsuffizienz korreliert<sup>443</sup>.

Die Genese dieses Problems ist multifaktoriell. Eine sehr häufige Ursache der Leistungseinbuße bei Nierenversagen ist die Anämie wegen mangelhafter Produktion von Erythropoetin und die daraus resultierende Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme. Durch die Substitutionstherapie mit rekombinantem humanen Erythropoetin kann die körperliche Leistungsfähigkeit von chronischen Nierenkranken, bei denen eine schwere Anämie besteht, spürbar verbessert werden. Dennoch bleiben deutliche Leistungsunterschiede im Vergleich zu den Gesunden bestehen<sup>52</sup>.

Eine der wichtigsten Ursachen der Leistungseinbuße bei Nierenpatienten ist der veränderte Proteinstoffwechsel bei der Urämie. Aufgrund der eingeschränkten Ausscheidung von Harnstoff und Phosphat und der fehlerhaften Säure-Basis-Regulation entsteht bei der Urämie eine metabolische Azidose. Dieses Phänomen bewirkt per se eine Reduktion der maximalen Leistungsfähigkeit, denn die unter Belastung auftretende Lactatazidose kann aufgrund der eingeschränkten Pufferkapazität nicht vollständig kompensiert werden. Ferner stimuliert die Azidose die Proteinolyse durch eine Aktivierung der Degradation der Aminosäure und des Ubiquitin/Proteasom-Systems. Bei Patienten mit urämischer Myopathie stellte man fest eine vermehrte Transkription von Genen fest, welche die Komponenten des Ubiquitin/Proteasom-Systems kodieren; als aktivierende Signale wurden die Azidose, die verminderte Wirkung von Insulin und die erhöhte Konzentration von Tumor Nekrose Faktor (TNF) und anderen entzündlichen Zytokinen festgestellt<sup>312;314;316;351</sup>. Durch diese Mechanismen entsteht ein erheblicher Verlust an Muskelmasse<sup>128;310;311</sup>. Letztlich verursacht die Niereninsuffizienz eine charakteristische Muskelzelldegeneration, die als urämische Myopathie bezeichnet wird. Sie ist ein ausschlaggebender Faktor für die Einschränkung der Leistungsfähigkeit: In der Tat korreliert bei Patienten mit chronischem Nierenversagen die maximale Leistungsfähigkeit mit der Muskelkraft, jedoch nicht mit der Hämoglobinkonzentration oder der gesamten Hämoglobinmasse<sup>102</sup>. Morphologisch ist die urämische Myopathie durch eine Reduktion des Querschnitts der anaeroben Typ II-Muskelfasern mit Verminderung der Faserquerschnittsfläche und Vermehrung der Sarkolemmkerne charakterisiert. Bei einem Teil der Patienten findet sich zusätzlich eine Hypertrophie der aeroben Typ-I-Fasern<sup>251</sup>. Bei Kindern mit terminaler Niereninsuffizienz konnte bioptisch eine Atrophie, Fettinfiltration, Glykogenepletion und Proliferation der Mitochondrien in der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden<sup>112</sup>. Mit Hilfe der 31-Phosphat-Magnetresonanzspektroskopie wurde

festgestellt, dass im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz neben den morphologischen auch funktionelle Veränderungen im Muskelzellstoffwechsel auftreten. In der Muskulatur von dialysepflichtigen Patienten zeigte sich bei Belastung eine schnellere Ermüdung und eine größere Reduktion des Verhältnisses Phosphokreatin/(Phosphokreatin + inorganisches Phosphat) und des pH-Wertes als bei Belastung als Patienten nach Nierentransplantation. Diese Phänomene sind wahrscheinlich auf eine Einschränkung der oxidativen Kapazität des Muskels zurückzuführen<sup>122;320</sup>.

Eine weitere, wichtige Ursache der Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei Nierenpatienten ist der Bewegungsmangel. Dialysepflichtige verbringen während der Behandlung jährlich zwischen 600 und 1.000 Stunden im Bett. Die forcierte Inaktivität trägt wesentlich zum Leistungsverlust bei.

Erste Studien über die Effekte eines Trainingsprogramms bei Patienten mit Niereninsuffizienz fanden Ende der Siebziger Jahre statt. Mittlerweile haben zahlreiche Studien die positiven Effekte regelmäßiger, körperlicher Aktivität mittlerer Intensität bei diesen Patienten gezeigt. Hinsichtlich der Wirkungen von verschiedenen Trainingsprogrammen auf die Leistungsfähigkeit von Patienten mit chronischem Nierenversagen liegen für die Hämodialysepatienten bisher die umfangreichsten Erfahrungen vor.

Körperliche Aktivität über mehrere Wochen führt bei Patienten mit dialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz zu einer deutlichen Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Muskelkraft, zu einer Besserung des psychischen Zustandes und einer Reduktion der Depression und Angst<sup>98 44;55-58;159;162;178;252</sup>. Dieser Effekt ist noch mehrere Monate nach Abschluß des Trainings vorhanden<sup>56</sup>. Die Anpassung der Muskelfunktion an das Training ist bei dieser Patientengruppe eindrucksvoll. Nach einem 6-monatigen Training wurde bioptisch eine Rückbildung der Atrophie der Muskelfasern, eine Zunahme der Typ-II-Fasern um 51% und des Faserquerschnitts um 29% sowie eine Zunahme der Mitochondrienzahl und der Kapillarisation<sup>251</sup> und der Konzentration oxidativer Enzyme<sup>321</sup> festgestellt. Ein isokinetisches Krafttraining kann bei diesen Patienten die Glukokortikoid-induzierte Muskelatrophie mindern<sup>220;221</sup>. Das Training kann auch während der Dialyse durchgeführt werden. Diese Anwendung führt zu einer deutlichen Zunahme der maximalen Leistungsfähigkeit; gleichzeitig lassen sich die Blutdruckwerte der Patienten besser einstellen<sup>341</sup>.

Diese positive Nebenwirkung der Bewegungstherapie wurde auch bei anderen Studien beobachtet. Körperliche Aktivität übt bei Nierenpatienten deutliche Effekte auf das kardiovaskuläre System aus. Eine wichtige Wirkung regelmäßigen Trainings bei Niereninsuffizienz ist die Senkung des Blutdrucks. In einigen Fällen ist durch diesen Effekt sogar eine Reduktion der antihypertensiven Medikation möglich<sup>44;188</sup>. Positive Effekte auf die Myokardkontraktilität sind nach einem Ausdauertrainingsprogramm über 6 Monate beschrieben worden<sup>98</sup>.

Auch weitere Risikofaktoren für die Atherosklerose und koronare Herzkrankheit werden durch das körperliche Training positiv beeinflusst. Ein Ausdauertraining über ein Jahr führte bei dialysepflichtigen Patienten zu einer Reduktion der Trygliceride im Blut, des Gesamtcholesterins und der Insulinkonzentration, und zu einer Zunahme des HDL-Cholesterins<sup>161;163</sup>. Bei Patienten, die nicht trainiert hatten, verschlechterten sich während dieser Zeit sämtliche Risikofaktoren<sup>160;162</sup>. Für diese Wirkung sind offensichtlich eine bestimmte Belastungsintensität und Trainingsdauer erforderlich: Nach 12 Wochen Training bzw. nach einem Trainingsprogramm bei geringer Intensität konnte keine Veränderung des Lipidprofils festgestellt werden<sup>272;406</sup>. Diese positiven Änderungen bilden sich zurück, nachdem die Patienten aufhören zu trainieren<sup>164</sup>.

Ein weiterer Befund der Studien über die Effekte von körperlicher Aktivität bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Zunahme des Hämatokrits trotz eingeschränkter Erythropoietinproduktion. Nach 14 Monaten Ausdauer- und Krafttraining wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine substantielle Zunahme der Hämoglobinkonzentration beobachtet<sup>188</sup>. Dieser Befund konnte später in anderen Studien reproduziert werden<sup>136;162, 159</sup>. Es ist jedoch nicht klar, über welche Mediatoren die Stimulation der Hämatopoese bei den Nierenpatienten erfolgt, denn eine vermehrte Produktion von Erythropoetin in dieser Patientengruppe ist aufgrund der Schädigung des Nierenparenchyms nicht möglich. Möglicherweise wird dieser Effekt der körperlichen Aktivität durch eine vermehrte Sezernierung von Wachstumshormon sowie von muskulärem IGF-1 oder andere Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF) vermittelt.

Hypothetisch bleibt die Rolle der körperlichen Aktivität auf die Osteopathie von Nierenpatienten. Neue Untersuchungen weisen auf den günstigen Einfluß von Sport auf die Entwicklung und den Verlauf einer Osteoporose hin<sup>14</sup>. Es erscheint deshalb sinnvoll, die Effekte eines körperlichen

Trainings auf den Verlauf der renalen Osteopathie zu überprüfen.

## **2.4. Körperliche Aktivität und neoplastische Erkrankungen**

Trotz der zahlreichen Erfahrungen über die Anwendung von körperlicher Aktivität in der Rehabilitation von Patienten mit chronischen Krankheiten wie Herzinsuffizienz, chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen und Niereninsuffizienz sind die ersten Studien über die Effekte von Sportprogrammen bei Tumorpatienten erst vor kurzer Zeit durchgeführt worden. Diese Verzögerung ist teilweise auf die Komplexität des Forschungsfeldes zurückzuführen: Der Begriff "Krebs" faßt mehr als 100 Krankheiten mit verschiedenen Entstehungsmechanismen, Verläufen und Prognosen zusammen. Aus diesem Grund ist eine Evaluation der Effekte der körperlichen Aktivität bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen besonders schwierig.

Die Studien über Krebs und Sport haben sich auf drei Themenbereiche bezogen, nämlich die Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und Krebsrisiko, die Effekte einer Bewegungstherapie als unterstützende Maßnahme während und unmittelbar nach der Krebsbehandlung, und die Entwicklung und Anwendung von Sportprogrammen für die Rehabilitation von Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen. Im Folgenden werden diese Themenkomplexe erörtert.

### **2.4.1. Körperliche Aktivität und Krebsrisiko**

In zahlreichen epidemiologischen Studien wurde der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Krebsrisiko beim Menschen evaluiert. In der Erwartung, regelmäßige körperliche Betätigung könnte die Inzidenz von Tumorerkrankungen verringern, wurde in mehreren Untersuchungen die Korrelation zwischen der Häufigkeit und Intensität der körperlichen Aktivität bzw. Marker der Aktivität wie wöchentlicher Kalorienverbrauch und die Inzidenz/Prävalenz von Krebs untersucht. Die methodologischen Probleme, welche bei der Durchführung von Untersuchungen über dieses Thema entstehen, sind jedoch erheblich. Als besonders schwierig hat sich die Erfassung der körperlichen Aktivität erwiesen. In retrospektiven und Case-Control-Studien erfolgt diese Evaluation anhand von Fragebögen; um das Ausmaß der täglichen körperlichen Aktivität zu erfassen, werden die Teilnehmer über die Intensität und Häufigkeit der Ausübung von Sport und über ihre alltäglichen Tätigkeiten befragt. Für viele Menschen ist jedoch eine genaue Angabe über die Dauer, die Intensität und die Häufigkeit der körperlichen Aktivitäten

in der Vergangenheit nach mehreren Jahren nicht möglich.

Eine eventuelle Assoziation zwischen Teilnahme an Sport bzw. aktivem Lebensstil und geringerem Krebsrisiko kann durch andere Variablen verfälscht sein. Sportlich aktive Menschen legen häufig Wert auf mehrere Faktoren, die als gesundheitsfördernd gelten. So könnten eine fettarme Diät, ein höherer Anteil von Obst und Gemüse in der Nahrung, ein niedrigeres Körperfettgehalt, ein geringerer Nikotinabusus oder Alkoholkonsum u.a. ein reduziertes Krebsrisiko erklären.

Angesichts dieser methodologischen Probleme erscheint die Diskrepanz in den Befunden der Studien über Krebsrisiko und Teilnahme an Sport bzw. aktivem Lebensstil nicht überraschend. Im Falle des Mammakarzinoms fand man bei 22 Studien über das Risiko von Brustkrebs in dreizehn Studien eine Risikoreduktion, in zwei Studien ein erhöhtes Risiko und in sieben Studien keinen Unterschied zwischen aktiven und inaktiven Frauen<sup>104</sup>. Die Befunde prospektiver Studien, die im Vergleich zu Case-Control-Studien eine viel genauere Evaluation des Ausmaßes der Teilnahme an Sport und der körperlichen Aktivität im Alltag ermöglichen, zeigen eine noch deutlichere Diskrepanz: Zwei Studien weisen auf eine protektive Wirkung von körperlicher Aktivität hin<sup>146;431</sup>, zwei zeigten keinen Unterschied zwischen aktiven und wenig aktiven Frauen<sup>7;338</sup>, eine Studie zeigte einen Schutzeffekt nur bei prämenopausalen Frauen<sup>354</sup> und eine weitere wies ein erhöhtes Risiko bei Freizeitsportlerinnen auf<sup>113</sup>.

Diese Inhomogenität der Befunde hat mehrere Gründe: Einige Studien haben keine zusätzlichen Risikofaktoren (wie z.B. Parität, Körpergewicht und Diät) berücksichtigt. Andere Studien unterscheiden nicht zwischen prä- und postmenopausalen Frauen oder lassen den Hormonrezeptorenstatus des Karzinoms außer Acht; wie erwähnt wirkt sich die körperliche Aktivität möglicherweise nicht allgemein, sondern nur bei bestimmten Subgruppen von Frauen protektiv aus. Zuletzt waren in den verschiedenen Studien die Befunde bezüglich der Korrelation zwischen Intensität bzw. Häufigkeit der körperlichen Belastungen und der Risikoreduktion nicht übereinstimmend.

Ähnliche Probleme ergeben sich bei Studien über den Zusammenhang von Colonkarzinom und sportlicher Aktivität. Häufig fehlen bei diesen Untersuchungen Daten über die Ernährungsgewohnheiten bzw. den Alkoholkonsum der Teilnehmer. Auch die Erfassung der körperlichen

Aktivität über einen sehr ausgedehnten Zeitraum erfolgt meistens durch eine einmalige Befragung. Diese methodologischen Probleme schränken die Aussagekraft mehrerer Studien ein. Trotzdem zeigt die Mehrheit der Untersuchungen eine Risikoreduktion des Colonkarzinoms, jedoch nicht des Rektumkarzinoms, bei aktiven Menschen<sup>206</sup>.

Studien über die Effekte von Sport auf das Risiko anderer maligner Erkrankungen haben auch teilweise widersprüchliche Resultate ergeben. In einer großen prospektiven Studie fanden Lee et al. eine signifikante negative Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und dem Risiko von Bronchialkarzinom bei Männern<sup>266</sup>. Dieser Befund wurde zwar in einer weiteren prospektiven Studie reproduziert; jedoch konnte diese Untersuchung keine ähnliche Assoziation bei Frauen finden<sup>433</sup>. Eine retrospektive Studie bestätigte die Risikoreduktion von Bronchialkarzinom bei aktiven Männern<sup>7</sup>, eine weitere Untersuchung zeigte jedoch eine erhöhte Prävalenz von Bronchialkarzinom bei aktiven Frauen<sup>354</sup>. Beim Prostatakarzinom zeigten zwei große prospektive Studien eine Risikoreduktion bei Männern mit einem hohen Energieverbrauch im Beruf und in der Freizeit; eine dritte prospektive Studie fand jedoch keine Assoziation zwischen Aktivität und Inzidenz dieser Entität<sup>265;271;432</sup>. Auch bei anderen neoplastischen Erkrankungen (Ovarialkarzinom<sup>36;85;354</sup> und Pankreaskarzinom<sup>265</sup>) liegen Daten über mögliche Risikoveränderungen bei aktiven Menschen vor. Aufgrund der geringen Anzahl von Studien und der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse ist eine Aussage bezüglich einer möglichen Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und Krankheitsrisiko bei diesen Entitäten derzeit nicht möglich.

#### **2.4.2. Körperliche Aktivität als behandlungsbegleitende Maßnahme**

Die Krebsbehandlung wird häufig von ausgeprägten Nebenwirkungen wie Anämie, Immunsuppression, Mucositis, Durchfall, Müdigkeit u.a. begleitet, die eine starke Reduktion des Allgemeinzustandes der Patienten verursachen. Einige Untersuchungen zeigen, dass ein Trainingsprogramm während und unmittelbar nach der Behandlung die Intensität und Häufigkeit der Nebenwirkungen verringert.

Die ersten Studien über die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms bei Tumorpatienten nach abgeschlossener Behandlung fanden 1988 statt. In einer Pilot- und in zwei darauffolgenden

Untersuchungen zeigten MacVicar, Winningham, et al, die positiven Effekte eines Trainingsprogramms bei Mammakarzinompatientinnen während adjuvanter Chemotherapie. Gegenüber einer Kontrollgruppe, die nicht trainierte, und einer Placebogruppe, die ein Programm bestehend aus Dehnungs- und Entspannungsübungen durchführte, zeigte sich bei der Ausdauertrainingsgruppe eine Zunahme der Leistungsfähigkeit, eine Reduktion der Übelkeit, eine geringere Zunahme des Körperfettanteils und eine Besserung des Allgemeinzustands<sup>280;474;476;477</sup>. Vor allem bezüglich der Zunahme der Leistungsfähigkeit schränkten jedoch methodologische Unzulänglichkeiten die Aussagekraft dieser Studien ein. Bei der Abschlußuntersuchung hatten die Patientinnen in der Trainingsgruppe signifikant höhere Herzfrequenzen bei Maximalbelastung; dies weist darauf hin, dass die besseren Ergebnisse der Belastungstests bei dieser Gruppe durch eine stärkere Motivation und entsprechend höhere Anstrengung zustande kamen. Aus diesem Grund ist es schwer, die Effekte des Trainingsprogramms auf die maximale Leistungsfähigkeit der Patientinnen zu beurteilen.

Mock et al. evaluierten in zwei Studien die Effekte eines Gehtrainingsprogramms bei verschiedenen Gruppen von Patientinnen. An der ersten, einer randomisierten Studie, nahmen 46 Frauen während einer Strahlentherapie für ein Mammakarzinom im frühen Stadium teil. Patientinnen in der Trainingsgruppe führten ein nichtstrukturiertes, selbstreguliertes Gehtraining dreimal pro Woche durch. Die Kontrollgruppe erhielt keine spezielle Behandlung. Nach 6 Wochen wurden bei den Patientinnen in der Trainingsgruppe geringere Scores für körperliche Erschöpfung und psychischen Stress und weniger Schlafstörungen festgestellt als in der Kontrollgruppe<sup>318</sup>. Eine weitere Studie bei einem kleinen Kollektiv von Mammakarzinompatientinnen während konventioneller Chemotherapie zeigte, dass ein nicht strukturiertes Gehtraining positive Effekte auf die psychosoziale Anpassung, die Leistungsfähigkeit, das Selbstwertgefühl und das Körperbild hat<sup>317</sup>.

Diese Studien lieferten erste Hinweise über die positiven Effekte eines Ausdauertrainings bei Tumorpatienten. Sie konzentrierten sich jedoch auf eine Patientengruppe (Mammakarzinompatientinnen im frühen Krankheitsstadium) und untersuchten nur kleine Patientenkollektive. Trotzdem weisen diese Befunde auf eine potentielle Rolle der körperlichen Aktivität als begleitende Maßnahme der Krebsbehandlung hin.

Spätere Untersuchungen evaluierten die Wirkung von körperlicher Aktivität bei anderen Patientengruppen. In einer prospektiven Studie mit 25 Patienten nach Knochenmarktransplantation untersuchten Courneya et al. die Häufigkeit und Intensität der körperlichen Aktivität während des stationären Krankenhausaufenthaltes. Sie fanden eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit und Intensität der körperlichen Betätigung und verschiedenen Indikatoren von Lebensqualität wie psychisches Wohlbefinden, Depression, Angst und Aufenthaltsdauer<sup>86</sup>. In einer weiteren Studie der selben Arbeitsgruppe absolvierten Mammakarzinompatientinnen am Anfang der Chemotherapie ein Ausdauertrainingsprogramm zu Hause. Endpunkte der Studie war die Ausprägung der körperlichen und psychischen Beschwerden. Die Autoren fanden eine geringere Ausprägung von Müdigkeit bei Patientinnen, die häufig trainierten, als bei passiveren Patientinnen<sup>384</sup>. Eine prospektive Studie evaluierte die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms auf die Leistungsfähigkeit, den psychischen Zustand und einzelne Indikatoren der Immunfunktion von 24 Mammakarzinompatientinnen. Das Training wurde zwei bis dreimal pro Woche über sieben Monate absolvierten. Nach 5 Wochen konnte eine Zunahme der Lebenszufriedenheit beobachtet werden; diese Besserung zeigte eine enge Korrelation mit der Häufigkeit der körperlichen Aktivität. Die Konzentration von CD56+ Zellen (Natural Killer-Zellen) blieb während der Studie konstant, die cytotoxische Aktivität pro Zelle war am Ende der Untersuchung jedoch erhöht<sup>348</sup>. Diese drei Studien hatten jedoch dieselbe methodologische Schwäche: Anhand des Studiendesigns kann man nicht unterscheiden, ob die häufigere Teilnahme am Training Effekt oder Folge einer besseren körperlichen Verfassung war. Die Behauptung, Ausdauertraining führt zu einer Reduktion der Müdigkeit, ist genauso plausibel wie die, dass Patientinnen mit weniger ausgeprägter Müdigkeit eher dazu bereit sind, häufig zu trainieren.

Andere Untersuchungen deuten an, dass regelmäßige körperliche Aktivität während der Behandlung möglicherweise weitere positive Effekte hat. In einem Tierexperiment führten Ausdauerbelastungen unmittelbar nach Gabe von Anthrazyklinen zu einer Reduktion der Kardiotoxizität des Medikaments<sup>240</sup>. Bei einzelnen Patienten haben wir weitere mögliche Auswirkungen einer Bewegungstherapie während der Chemotherapie beobachten können. Einige Patienten, die an einem Ausdauertrainingsprogramm während der ambulanten Chemotherapie teilnahmen, haben uns über eine deutlich bessere Verträglichkeit der Behandlung und eine substantielle Reduktion der Nebenwirkungen, vor allem der Emesis und Übelkeit, berichtet. Eine allgemeine Aussage über die Unbedenklichkeit eines Trainingsprogramms während

einer mehrwöchigen Chemotherapie im Rahmen von z.B. Lymphomerkrankungen ist jedoch anhand der wenigen vorhandenen Daten derzeit verfrüht.

### **2.4.3. Die chronische Fatigue bei Tumorpatienten**

Untersuchungen im Bereich der Lebensqualität von Tumorpatienten zeigten ein Problem, das trotz seiner Häufigkeit und Ausprägung jahrelang verkannt blieb: Die körperliche und physische Erschöpfung als Begleiterscheinung der Krankheit und ihrer Behandlung. Die englische Bezeichnung "fatigue"(aus dem Lateinischen fatigatio, Erschöpfung) als Benennung eines Zustands ausgeprägter körperlicher und psychischer Müdigkeit bei Tumorpatienten hat sich mittlerweile auch im deutschen Sprachraum etabliert.

Das wissenschaftliche Interesse an diesem Problem ist erst vor wenigen Jahren entstanden. Die alltägliche klinische Erfahrung zeigte Fatigue als eine häufige Begleiterscheinung der Tumorerkrankung. Systematische Untersuchungen über die Häufigkeit und Intensität dieses Symptoms in verschiedenen Patientengruppen fanden jedoch erst zu einem viel späteren Zeitpunkt als bei anderen Beschwerden statt. Die Forschung im Bereich der Palliativmedizin konzentrierte sich jahrelang auf andere Probleme, vor allem auf die Verbesserung der Schmerzkontrolle. Neue Untersuchungen belegen jedoch, dass Schmerz für die Tumorpatienten nicht immer das am meisten belastende Symptom ist. Eine Studie zeigte deutlich die Kluft zwischen den Empfindungen der Patienten und den Sorgen der behandelnden Ärzten: Während 61% der Onkologen bei den von ihnen behandelten Patienten Schmerz als ein schwereres Problem einschätzten als Erschöpfung, war für die 61 % der Patienten dieses letzere Symptom eine deutlich schlimmere Belastung als Schmerz. Ferner hielten nur 27% der Onkologen eine Therapie der Fatigue für erforderlich, obwohl mehr als 75% der Patienten erheblich unter diesem Symptom litten<sup>454</sup>. In einer Untersuchung bei 576 Tumorpatienten wurden diese Befunde bestätigt: In dieser Studie hielten die Patienten Fatigue für eine erheblich größere Belastung als andere, vom Arzt häufiger beachtete Beschwerden wie Schmerz, Dyspnoe und Nausea<sup>410</sup>. Ähnliche Befunde ergab eine spätere Studie, in der 60% der Patienten Fatigue als das belastendeste Symptom, gefolgt von Nausea (22%), Depression (10%) und Schmerz(6%) feststellten. Die Fatigue brachte für die Patienten schwere finanzielle Folgen: 75% der Betroffenen und 40% der Verwandten hatten aufgrund der Fatigue ihre Erwerbstätigkeit wechseln müssen<sup>91</sup>.

Systematische Erhebungen in verschiedenen Gruppen von Tumorpatienten haben eine hohe Prävalenz von Fatigue ergeben<sup>10;11;18;30;41;100;137;138;177;198;212;214;227-229;302;372;396-398;407-409</sup>. Tatsächlich stellt die krankheits- und therapiebedingte Müdigkeit die häufigste Beschwerde der Tumorpatienten während und unmittelbar nach der Behandlung dar. In einigen Fällen, vor allem bei Patienten nach intensivierten Behandlungsregimen (Hochdosischemotherapie, Ganzkörperbestrahlung) kann die Fatigue eine extreme Ausprägung erreichen. Bei diesen Patienten schränkt die Erschöpfung die Arbeits- und Freizeitaktivitäten häufig so stark ein, dass eine Wiederaufnahme des normalen Alltagslebens nach der Entlassung verzögert und erschwert wird. Alltägliche Tätigkeiten wie Treppensteigen oder sogar Spaziergehen werden häufig zu erschöpfenden Belastungen. Die Fatigue wirkt sich negativ auf den psychischen Zustand der Betroffenen aus: Mehrere Studien zeigen eine enge Korrelation zwischen Ermüdung, körperlichen Beschwerden und affektiven Störungen bei Tumorpatienten<sup>212;215;274;410;452;453;478</sup>.

Neben der hohen Prävalenz bei den verschiedenen Gruppen von Patienten ist die Persistenz eine weitere, typische Eigenschaft des Problems der tumorbedingten Fatigue<sup>30;39;100;249</sup>. Unabhängig von der Art der Erkrankung und noch mehrere Jahre nach Abschluß der Behandlung geben zwischen einem und zwei Dritteln der onkologischen Patienten eine gegenüber der Zeit vor der Krankheit nicht völlig wiederhergestellte, unbefriedigende Leistungsfähigkeit an<sup>398</sup>. Die sozialen und finanziellen Folgen dieses Problems können verheerend sein: Aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes ist noch ein Jahr nach der Knochenmarktransplantation mehr als ein Drittel der Patienten nicht imstande, Erwerbstätigkeiten nachzugehen<sup>423</sup>. Die Müdigkeit kann Konsequenzen für den weiteren Verlauf der Behandlung haben: Sie stellt einen dosislimitierenden Faktor mancher biologischer Therapien (z.B. mit Interferon) dar<sup>65</sup>. Gleichzeitig ist eine stark reduzierte Leistungsfähigkeit eine relative Kontraindikation für eine Dosisintensivierung (wie z.B. Hochdosistherapie)<sup>65</sup>.

Die Ursache der Fatigue bei Tumorpatienten ist derzeit weitgehend unbekannt. Untersuchungen über dieses Thema werden durch die Tatsache erschwert, dass dieses Symptom 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 (dem Verlust an Leistungsfähigkeit) und einem subjektiven (der 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 erklären sich die unterschiedlichen Ergebnisse von objektiven und subjektiven Evaluationen der Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. In der Tat zeigte sich eine substantielle Diskrepanz bei der Einschätzung des funktionellen Status (Karnofsky-Index) von Tumorpatienten seitens des Krankenhauspersonals und der Patienten selbst<sup>226</sup>.

Die Ätiologie von Fatigue bei Tumorpatienten ist vielfältig; sie kann als Folge von psychologischen, sozialen und organischen Faktoren entstehen<sup>478</sup>. Bei Krebspatienten kann ausgeprägte Müdigkeit zum Beispiel Manifestation einer affektiven Störung sein.

Mehrere Studien haben eine enge Korrelation zwischen Depression und Fatigue bei Tumorpatienten gezeigt<sup>5;48;273;334;409;453</sup>. Es ist jedoch nicht klar, ob das eingeschränkte Leistungsvermögen Ursache oder Folge der depressiven Symptomatik ist. Wie eine Studie über die Entstehung von Fatigue bei Patienten während Strahlentherapie zeigte, sind die Zusammenhänge zwischen Fatigue und Depression häufig nicht eindeutig. Anhand von Fragebögen wurde die Ausprägung der Müdigkeit und der depressiven Symptome bei Tumorpatienten während der Bestrahlung untersucht. Im Verlauf der Therapie wurde eine Zunahme der Fatigue bei gleichzeitiger Reduktion der Depression beobachtet; neun Monate nach Ende der Bestrahlung blieben die Depression-Indexes konstant, während die Fatigue weiter abnahm<sup>396;397</sup>.

Trotz der engen Korrelation zwischen Depression und Erschöpfung weist die klinische Erfahrung darauf hin, dass es sich bei der Fatigue der Tumorpatienten um eine eigene Entität und nicht um eine Manifestation von Depression handelt. Viele Tumorpatienten mit ausgeprägter Fatigue erfüllen nicht die Kriterien einer depressiven Erkrankung, vor allem bezüglich der motivationalen, kognitiven und emotionalen Störungen. Ferner hat eine kontrollierte, randomisierte Studie gezeigt, dass Paroxetin, ein Antidepressivum, wohl eine Reduktion der depressiven Symptome aber keine Besserung der Fatigue bei Tumorpatienten bewirkt<sup>301</sup>.

Obwohl die Ursachen der anhaltenden Fatigue bei Tumorpatienten noch nicht bekannt sind, weisen mehrere Befunde auf eine organische Genese des Problems hin. Zwei Studien haben Belege erbracht, dass die Tumorerkrankungen mit einer spezifischen Einschränkung der neuromuskulären Funktion einhergehen können. Bei Männern mit Prostatakrebs wurde nach einer Radiotherapie eine signifikante Abnahme der Ausdauer und der neuromuskulären Effizienz verschiedener Muskelgruppen beobachtet. Obwohl keine objektiven Daten über die Ursache dieser Einschränkung der Muskelfunktion geliefert wurden, vermuten die Autoren, dass die Freisetzung freier Radikale sowie eine vermehrte Produktion von TNF- $\alpha$  als Folge der zellulären Apoptose zu einer diffusen, systemischen Zellschädigung führen könnte. Dadurch lasse sich die Myopathie erklären<sup>319</sup>. In einer weiteren Studie wurde bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinomen ein signifikanter Verlust an Maximalkraft und Muskelerlasschlagungsgeschwindigkeit und eine schnellere lokale muskuläre Ermüdung als bei gesunden Kontrollpersonen festgestellt. Auch in diesem Fall vermuteten die Autoren eine vermehrte Sezernierung von Zytokinen im Rahmen einer chronischen entzündlichen Reaktion als Ursache der Muskelschwäche<sup>47</sup>.

Letztlich kann Fatigue während der Tumorbehandlung aufgrund mehrerer biochemischer Veränderungen (Anämie, vermehrter Eiweißkatabolismus, Störungen im Wasser- und Elektrolytenhaushalt, Mangelernährung wegen Durchfall und eingeschränkter Nahrungsaufnahme bei Mucositis) auftreten. Gleichzeitig können mehrere Pharmaka (Antihistaminika, Opiate, Muskelrelaxantia) Müdigkeit verursachen. Eine vermehrte Sezernierung proinflammatorischer Zytokine im Rahmen der Erkrankung kann zu einer chronischen Entzündungsreaktion und damit zur Fatigue führen. Vor einiger Zeit wurde als Ursache der Fatigue bei männlichen Patienten ein Testosteronmangel als Folge einer chemotherapiebedingten Schädigung der Leydig-Zellen vorgeschlagen<sup>223</sup>; neue Studien haben jedoch bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien nach konventioneller bzw. Hochdosischemotherapie keinen Zusammenhang zwischen Hodendysfunktion und Fatigue gefunden<sup>224;224;249</sup>.

Mehrere Befunde weisen auf eine Einschränkung der Muskelfunktion bzw. eine Störung der muskulären Energiebereitstellungsmechanismen als Ursache der Fatigue hin. In der Tat wurde in der Muskulatur von Tumorpatienten eine deutlich höhere Konzentration von Ubiquitin- und 20S Proteasom-mRNA als bei gesunden Kontrollen festgestellt<sup>470</sup>.

Des Weiteren verursachen die Tumorerkrankung und ihre Behandlung anatomische und funktionelle Veränderungen, aus denen eine Einschränkung der Sauerstoffversorgung der Muskelzellen resultiert. Häufige Folgen der Tumorerkrankung und ihrer Behandlung sind die Anämie, die Myopathie nach Immunsuppression mit Cyclosporin oder hochdosierten Kortikoiden, die Einschränkung der linksventrikulären Funktion wegen Myokarditis oder Kardiotoxizität (z.B. von Anthrazyklinen oder hochdosierter Cyclophosphamid), und der Verlust an Lungenvolumen wegen raumfordernder Prozesse, Fibrose (wie z.B. nach Bestrahlung) oder Resektionen. Diese Faktoren können die Sauerstofflieferung zu den Muskelzellen limitieren und damit die maximale Sauerstoffaufnahme deutlich reduzieren. Wie Studien bei gesunden Probanden zeigen, kann die ausgedehnte Bettruhe während des Krankenhausaufenthaltes zu einem weiteren Muskelabbau und damit zu einer zusätzlichen Leistungseinbuße von bis zu 30% führen<sup>143;179;225;270</sup>. Aufgrund dieser Einschränkung der Leistungsfähigkeit werden für die Patienten nach Abschluss der Behandlung normale alltägliche Aktivitäten so anstrengend, dass sie nicht mehr imstande sind, sie zu bewältigen. Bei Tumorkranken mit chronischer Erschöpfung wurden bereits bei geringen Belastungen (Gehen bei einer Geschwindigkeit von 5 km/h) Herzfrequenzen von 150/min und mehr und Laktatkonzentrationen von über 2,5 mmol/l festgestellt<sup>107</sup>. Bei diesen Patienten konnten kardiale und pulmonale Dysfunktionen ausgeschlossen werden; andere häufige Ursachen von Fatigue wie z.B. Anämie, psychiatrische Erkrankungen, chronischer Schmerz und Nebenwirkung von Medikamenten waren nicht vorhanden. Damit ist bei diesen Patienten eine Störung der Energiebereitstellungsmechanismen in der Muskulatur die wahrscheinlichste Ursache der eingeschränkten Leistungsfähigkeit.

#### **2.4.4. Therapiekonzepte für die Fatigue bei Tumorkranken**

Die Entwicklung therapeutischer Ansätze für die Behandlung von Fatigue war aufgrund der mangelnden Kenntnisse über ihre Entstehungsmechanismen und Ausprägung und über die Risikopopulationen erschwert. Verschiedene Medikamente (Megestrol, Anabolika, Hydrazin, Glukokortikoide) können die Müdigkeit und Appetitlosigkeit von Tumorkranken mit krankheitsbedingter Kachexie verringern<sup>152;353</sup>. Bei Patienten in Remission brachten jedoch Versuche, die Intensität der Fatigue pharmakologisch zu reduzieren, keine anhaltenden oder substantiellen Erfolge.

In der Annahme, bei der Fatigue handelt es sich um ein überwiegendes psychisches Phänomen, wurde in zwei Studien die Wirkung einer Psychotherapie als Behandlung der krebsbedingten Erschöpfung untersucht. In der ersten Studie wurden 100 zu einer von zwei Gruppen (individuelle Psychotherapie oder Kontrolle) randomisiert. Die Psychotherapie streckte sich über 10 Wochen (während der sechswöchigen Bestrahlung und über vier weitere Wochen) und wurde einmal wöchentlich durchgeführt. Während die Intensität der Fatigue bei den Patienten in der Kontrollgruppe sich über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant hielt, nahm vier Wochen nach Abschluß der Strahlentherapie die Fatigue der Tumorpatienten in der Psychotherapiegruppe signifikant ab<sup>141</sup>. In einer weiteren Studie reproduzierte dieselbe Arbeitsgruppe diese Befunde. Achtundvierzig Patienten wurden einer von zwei Gruppen, Intervention oder Kontrolle, zugewiesen. Die Patienten in der Interventionsgruppe nahmen an einer wöchentlichen, 90-minütigen Gruppenpsychotherapie teil; die Behandlung streckte sich über 10 Wochen (während der sechswöchigen Bestrahlung und über vier weitere Wochen). Patienten in der Kontrollgruppe bekamen keine Psychotherapie. Nach vier Wochen konnte bei den Patienten in der Psychotherapiegruppe eine klinisch nicht relevante Reduktion der körperlichen Beschwerden (u.a. Fatigue) gezeigt werden. Bei den Patienten in der Kontrollgruppe wurde keine Besserung beobachtet<sup>142</sup>.

Das Fehlen wirksamer Therapien führte zu einem therapeutischen Nihilismus: Die Erschöpfung und die reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit wurden als unvermeidliche Folge der Erkrankung und ihrer Behandlung und damit als nicht therapiefähig angenommen. In einer Studie empfahlen die meisten Ärzte (40%) ihren Patienten keine Behandlung für die Fatigue, die zweithäufigste Empfehlung war körperliche Ruhe (37%)<sup>92</sup>. Diese negative Einstellung wird auch von vielen Patienten mitgeteilt: Bei einer multizentrischen Studie sahen fast die Hälfte der Patienten die Fatigue als unvermeidliche Erscheinung im Rahmen der Tumorerkrankung und als nicht therapierbar an<sup>410</sup>.

Angesichts der fehlenden therapeutischen Möglichkeiten wurde den Patienten als Maßnahme gegen die Erschöpfung häufig empfohlen, die körperliche Aktivität weitgehend zu reduzieren, Anstrengungen zu vermeiden und die alltäglichen Tätigkeiten zu überlassen. Jedoch kann das Ergebnis dieser Maßnahmen paradox sein. Die Reduktion der körperlichen Aktivität auf ein Minimum resultiert in Bewegungsmangel. Wie bereits dargestellt, bewirkt dieser Bewegungsmangel einen starken Muskelabbau; demzufolge werden die normalen Aktivitäten für die Patienten

immer anstrengender<sup>478</sup>. Es entsteht ein circulus vitiosus: verminderte körperliche Aktivität aufgrund der niedrigen Belastbarkeit und raschen Erschöpfbarkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit durch Bewegungsmangel<sup>103</sup>.

Ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen erscheint damit für die erfolgreiche Behandlung der Erschöpfung bei Tumorpatienten ein neuer Ansatz erforderlich, nämlich nicht Ruhe, sondern richtig dosierte körperliche Aktivität. Entscheidend ist dafür die richtige Wahl der Belastungsintensität: Um einen Leistungszuwachs zu erzielen, muss der Belastungsreiz eine bestimmte Schwelle überschreiten. Jedoch bleibt die Intensität des Reizes bei passiven (wie Balneotherapie oder Massage) oder sehr ausgedehnten aktiven Behandlungen (z.B. langen Spaziergängen) deutlich unterhalb dieser Schwelle. Auch die spontane Alltagsaktivität erreicht die notwendige Intensität nicht: die von den Patienten gewählte Gehgeschwindigkeit entspricht in der Regel einer Intensität von nur 30 bis 50% der maximalen Leistungsfähigkeit<sup>459</sup>. Seit mehr als zehn Jahren werden in mehreren Bundesländern Sportgruppen für Patienten in der Krebsnachsorge angeboten. Die Teilnehmer an diesen Gruppen (überwiegend Frauen nach Mammakarzinom) führen sportliche Übungen bei niedriger bis mittlerer Intensität durch. Ziele der Übungen sind eine Verbesserung einzelner eingeschränkter Funktionen (z.B. Bewegung des Armes nach radikaler Mastektomie) sowie „eine physische, psychische und soziale Stabilisierung“<sup>4381</sup>. Jedoch wird durch diese Anwendungen nur eine geringe Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit erreicht; aus diesem Grund sind sie nicht geeignet, um der Erschöpfung bei Patienten mit z.B. hämatologischen Neoplasien oder nach Knochenmarktransplantation entgegenzuwirken. Des Weiteren sind diese Sportgruppen überwiegend für Frauen nach Mammakarzinom in kompletter Remission konzipiert; es gibt derzeit keine ähnlichen Initiativen für männliche Patienten bzw. Patienten mit anderen onkologischen Erkrankungen (z.B. hämatologischen Neoplasien, Zustand nach Knochenmarktransplantation).

#### **2.4.5. Ausdauertraining als Behandlung der krebsbedingten Fatigue**

Wenn die Fatigue auf eine krankheits- und therapiebedingte Abnahme der Leistungsfähigkeit zurückzuführen ist, könnten Anwendungen wie z.B. Ausdauertraining, welche zu einer Verbesserung der maximalen Leistungsfähigkeit führen, eine kausale Therapie der Müdigkeit bei Tumorpatienten darstellen. Einen neuen Ansatz in der Behandlung der krankheitsbedingten Leistungseinbuße stellt das

aerobe Training dar. Der Begriff „aerob“ bezeichnet körperliche Aktivitäten, die drei Voraussetzungen erfüllen:

- Große Muskelgruppen werden rhythmisch bewegt,
- die Belastungsintensität muß zwischen 70 und 80% der maximalen Belastbarkeit liegen, so dass die muskuläre Energiebereitstellung weitgehend über den aeroben Stoffwechsel erfolgen kann und trotzdem einen genügend starken Reiz darstellt, und
- die Belastung erstreckt sich über eine ausgedehnte Zeit.

Wie bereits oben erörtert, ist Ausdauertraining fester Bestandteil der Rehabilitationsprogramme für Patienten mit verschiedenen chronischen Erkrankungen. Diese Therapieform war jedoch für die onkologischen Patienten bis vor kurzer Zeit nicht allgemein akzeptiert. Die Unsicherheit von Patienten und Ärzten und ihre Angst vor Überanstrengungen stellten ein schwer zu überwindendes Hindernis für eine frühzeitige und erfolgreiche Rehabilitation dar. Bis vor kurzem erfolgte vor allem in den ersten Wochen nach Ende der Tumorbehandlung keine systematische Anwendung von Trainingsprogrammen in der stationären Rehabilitation und ambulanten Nachsorge von Tumorpatienten.

Im dritten Teil dieser Arbeit werden die eigenen Studien über die Effekte körperlicher Aktivität bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen während und nach Chemotherapie dargestellt.

## 2.5. Körperliche Aktivität und psychiatrische Erkrankungen

### 2.5.1. Körperliche Aktivität und Psyche

Menschen, die Sport treiben, berichten häufig über eine Besserung der Stimmung und ein Gefühl psychischer Entspannung nach körperlicher Aktivität. Diese anekdotischen Informationen wurden durch mehrere Studien bestätigt<sup>50;368</sup>. Aufgrund dieser Befunde entwickelte sich ein reges Interesse an den möglichen Wirkungsweisen der körperlichen Aktivität auf die Psyche. Experimentelle Studien evaluierten die akuten und mittelfristigen Effekte von körperlichen Belastungen auf den Stoffwechsel mehrerer Botenstoffe wie Serotonin, Dopamin, gamma-Aminobuttersäure, endogene Opiate und Katecholamine. Die methodologischen Schwierigkeiten, welche diese Art von Untersuchungen zu bewältigen haben, sind jedoch erheblich.

Die invasive, direkte Untersuchung von Veränderungen in der zerebralen Konzentration von Botenstoffen nach körperlicher Belastung beim Menschen ist aus ethischen Gründen nicht möglich. Die Bestimmung der Konzentration von Neurotransmittern im Liquor mittels einer Lumbalpunktion ergibt auch methodologische Probleme. Die Monoaminen im Liquor stammen nicht nur aus dem Zerebrum, sondern auch aus dem Rückenmark; gleichzeitig stellt der Spinalkanal physiologisch ein "Cul-de-sac" dar, so dass die Konzentration von Monoaminen im Liquor die akuten, kurzfristigen Veränderungen in der Aufnahme und Synthese von Botenstoffen im Gehirn nicht widerspiegelt. Der Mangel an Korrelation zwischen den Veränderungen in der Konzentration von Tryptophan, 5-Hydroxiindolacetilsäure und Homovainillinsäure im Gehirn und im Liquor wurde bereits belegt<sup>74</sup>.

Für die Bestimmung von belastungsinduzierten Veränderungen im Stoffwechsel von Neurotransmittern sind zwei methodologische Ansätze besonders geeignet. Die erste ist die Anwendung von bildgebenden Verfahren nach Gabe von markierten Neurotransmittervorläufern. Dieser Ansatz könnte eine Alternative darstellen, um belastungsbedingte Veränderungen in der Aufnahme und im Stoffwechsel von Substraten indirekt zu bestimmen und daraus Rückschlüsse über die Effekte körperlicher Aktivität auf die verschiedenen Neurotransmissionssysteme zu ziehen<sup>124;337;379;456</sup>. Entsprechende Verfahren sind bereits in der Erprobung und werden in der Zukunft genauere Kenntnisse über die Auswirkungen verschiedener körperlicher Belastungen auf die Neurotransmissionssysteme im zentralen Nervensystem ermöglichen.

Die zweite Methode, um die belastungsinduzierte Veränderung in der Konzentration von Neurotransmittern zu evaluieren, stellen die Untersuchungen an Tiermodellen dar. Bei dieser Vorgehensweise sind jedoch verschiedene methodologische Probleme zu bewältigen. Da eine Erfassung der Stimmung und des psychischen Zustands bei Tieren nur bedingt möglich ist, bleibt die Assoziation zwischen einer veränderten Konzentration von Neurotransmittern und Veränderungen in der Gefühlslage unbekannt. Gleichzeitig lassen sich die Befunde bei Tiermodellen bezüglich der Wirkung von körperlichen Belastungen auf die Aktivität verschiedener Neurotransmissionssysteme nur teilweise auf den Menschen übertragen. Trotz dieser methodologischen Probleme haben zahlreiche Untersuchungen die Effekte körperlicher Belastungen auf die Konzentration von Neurotransmittern im zentralen Nervensystem evaluiert. Die Befunde weisen auf eine deutliche Wirkung der körperlichen Aktivität auf die monoaminerge Neurotransmission hin<sup>303</sup>. Die zum Zeitpunkt der Studien vorhandenen Analysemethoden ermöglichten häufig keine differenzierte Evaluation der Effekte von Belastungen auf die Aktivität der einzelnen Neurotransmissionssysteme, sondern nur eine Betrachtung der Veränderung in der Konzentration von Molekülen mit Neurotransmitteraktivität in bestimmten Gehirnarealen. Dieser Mangel konnte nach der Einführung der Mikrodialysemethoden teilweise behoben werden.

## **2.5.2. Körperliche Aktivität und die Neurotransmissionssysteme**

### **Noradrenalin:**

Noradrenalin war die erste Substanz, die als Neurotransmitter identifiziert wurde. Aufgrund der ubiquitären Lokalisation der noradrenergen Neuronen im Gehirn und ihrer verbindenden Funktion zwischen mehreren zerebralen Nuclei wird dieser Substanz eine zentrale Rolle in der Regulation der neuronalen Prozesse zugeschrieben. Die Mehrheit der noradrenergen Neurone befindet sich im Locus coeruleus im Pons. Aus diesem Zentrum stammen Projektionen im Cortex, Hippocampus, Thalamus und Hypothalamus, Amigdal, Kleinhirn und Rückenmark. Weitere Projektionen üben eine inhibitorische Wirkung auf die serotonergen Neuronen im dorsalen Raphe der Medulla oblongata aus. Noradrenalin reguliert mehrere biologischen Funktionen, unter anderem die Produktion und Freisetzung von Hypophysenhormonen, die kardiovaskuläre Reaktion bei körperlicher Belastung, den Schlaf und die Analgesie. Eine Störung der Aktivität des noradrenergen Systems wird in Verbindung mit Depressionen und Angststörungen gebracht.

Die Veränderungen in der Aktivität dieses Systems während und nach körperlicher Aktivität sind Gegenstand zahlreicher Studien gewesen. Es ist bekannt, dass die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin im Blut bei körperlicher Belastung deutlich zunimmt; dieses Phänomen ist jedoch auf eine vermehrte Freisetzung von Noradrenalin aus den autonomen neuromuskulären Terminalen und aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks zurückzuführen<sup>247;412</sup>.

Mehrere Untersuchungen haben die Veränderungen der zentralen noradrenergen Neurotransmission nach körperlicher Aktivität evaluiert. Nach einer einmaligen Belastung nimmt die Konzentration von Noradrenalin im Kortex zu<sup>259</sup>. Das Maß dieser Zunahme hing vom Trainingszustand der Versuchstiere ab: Bei trainierten Ratten war die Zunahme der NoradrenalinKonzentration deutlich weniger ausgeprägt als bei untrainierten<sup>339;340</sup>. Weitere Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass regelmäßige körperliche Belastungen zu einer Zunahme von Noradrenalin im Striatum<sup>40</sup>, in mehreren Arealen des Hypothalamus<sup>111;369</sup>, im frontalen Cortex, im Hippocampus, im Pons, in der Medulla und im Rückenmark<sup>120</sup> führen. Diese lokale Zunahme der NoradrenalinKonzentration korreliert jedoch nicht mit den Veränderungen des Noradrenalinblutspiegels<sup>339</sup>. Die erhöhte Konzentration von Noradrenalin wird mit einer Aktivierung des zerebralen Belohnungssystems in Verbindung gebracht<sup>219</sup>; die funktionelle Bedeutung dieses Phänomens ist jedoch noch nicht geklärt worden.

### **Serotonin:**

Die serotonergen Neurone sind in den Raphenkernen des Mittelhirns lokalisiert. Die deszendierenden Projektionen stammen aus pontomedullären Zellengruppen der Raphe-Kerne (Nuclei raphes magnus, centralis superior, raphes obscurus und raphes pallidus) sowie aus kleineren serotonergen Zellengruppen in der rostralen und ventrolateralen Medulla. Mehrere Studien haben über deutliche Veränderungen in der Konzentration von Serotonin im zentralen Nervensystem nach körperlichen Belastungen berichtet<sup>2;29;46;67;70;74;101;171;216;460</sup>. Bereits kurze, einmalige körperliche Belastungen bewirken deutliche Effekte auf das serotonerge System<sup>40;69;74</sup>. Dieses Phänomen ist wahrscheinlich ein Nebeneffekt des erhöhten Energieverbrauches während körperlicher Belastungen. Die muskuläre Aktivität bewirkt eine Aktivierung der Lipolyse und damit eine vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren in die Blutbahn. Die freien Fettsäuren konkurrieren mit der Aminosäure Tryptophan um die Bindung an die Albuminrezeptoren; aus diesem Grund nimmt bei zeitlich ausgedehnten körperlichen

Belastungen die Konzentration von freiem Tryptophan im Blut zu. Als Ergebnis des erhöhten Diffusionsgradienten und der höheren relativen Konzentration von Tryptophan gegenüber anderen Aminosäuren ist der Tryptophanfluß durch die Blut-Hirn-Schranke erhöht, so dass dem Gehirn mehr Tryptophan für die Synthese von Serotonin zur Verfügung steht. Es wurde postuliert, dass die erhöhte Konzentration von Tryptophan zu einer Aktivierung der Hydroxilierung und Decarboxylierung des Tryptophans und damit zu einer höheren Konzentration von Serotonin in bestimmten Gehirnarealen führt. Diese Hypothese wurde bereits durch Tierexperimente bestätigt<sup>71;72;74</sup>. Auch beim Menschen liegen Daten über die belastungsinduzierte Veränderung in der Konzentration von Tryptophan vor. Nach einer ausgedehnten extremen körperlichen Belastung (Teilnahme an einem Mehrfach-Triathlon über 23 Stunden) war das freie Tryptophan im Blut um 74% erhöht<sup>268</sup>. Durch Gabe von Kohlenhydratgetränken unmittelbar und während der Belastung kann der Tryptophanfluß ins Gehirn vermindert werden<sup>93</sup>; dieses Phänomen läßt sich durch die als Folge des erhöhten Glukoseangebots verminderte Aktivierung des Fettstoffwechsels erklären.

Das vermehrte Tryptophanangebot erklärt jedoch nur teilweise die Veränderungen des belastungsbedingten Serotoninstoffwechsels. Bei Ratten führt eine Ausdauerbelastung zu einer deutlichen Zunahme der Konzentration von Tryptophan im Mittelhirn, Striatum und Hippocampus. Trotz des erhöhten Tryptophanspiegels ist die Konzentration von Serotonin in den genannten Arealen nicht erhöht. Bei i.v. Gabe von Tryptophan nimmt die Konzentration der Aminosäure im ZNS deutlich zu; das Pattern der Aktivierung der Serotonin-Synthese ist jedoch nicht identisch mit dem nach Ausdauerbelastungen beobachteten<sup>73</sup>.

Die Zunahme der Konzentration von Serotonin im Gehirn wird als eine Ursache der Ermüdung bei körperlicher Belastung angesehen<sup>327</sup>. Tatsächlich ist nach der Gabe von Paroxetin, einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer und von Quipazinedimaleat, einen Serotoninagonisten, die Zeit bis zur Erschöpfung substantiell verkürzt, während die Gabe von LY 53857, ein 5-HT-Antagonist, die Zeit bis zur Erschöpfung um ca. 30% verlängert<sup>17;413</sup>.

Die Effekte der körperlichen Aktivität auf die serotonerge Neurotransmission im zentralen Nervensystem sind jedoch nicht eindeutig geklärt worden: Die Daten z.B. über die Wirkung einer einzigen Belastung auf die Dichte von 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren sind widersprüchlich<sup>70;73</sup>.

Körperliche Aktivität zeigt auch Wirkung auf den Serotoninstoffwechsel außerhalb des zentralen Nervensystems. Bei Trainierten ist die Dichte der Serotoninrezeptoren auf den Thrombozyten höher als bei Untrainierten. Ein moderates Ausdauertraining über 3 Wochen führt zu einer Zunahme des 5-HT-Transporters und des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors an der Thrombozytenmembran. Im Gegensatz dazu findet sich bei Übertraining eine Abnahme der Dichte der thrombozytären 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren<sup>411;414;460</sup>. Es ist jedoch nicht klar, ob beim Menschen diese Veränderungen einen Korrelat im zentralen Nervensystem haben.

### **Dopamin:**

Dopamin befindet sich in einigen peripheren Synapsen und in mehreren zentralen Neuronengruppen (u.a. in der Substantia nigra, im Mittelhirn und im Hypothalamus). Nach einer einmaligen Belastung steigt die Konzentration dieses Neurotransmitters bzw. von Dopaminstoffwechselprodukten im Stammhirn und Hypothalamus<sup>17;125;211</sup>. Diese Veränderungen sind 24 Stunden nach Belastung nicht mehr nachweisbar. Die Befunde bezüglich der belastungsbedingten Veränderungen in der Konzentration von Dopamin im Frontalhirn und Corpus striatum sind widersprüchlich. Eine Evaluation der belastungsbedingten Veränderungen des Dopaminstoffwechsels mittels Positronenemissionstomographie (PET) mit [11C]Raclopride konnte nach einer submaximalen Laufbelastung keine Veränderung in der Aktivität von Dopamin im Striatum von trainierten Menschen zeigen<sup>456</sup>. Bei einer Bestimmung von Dopamin und seiner Metabolite Dihydroxyphenylacetylensäure (DOPAC) und Homovanillinsäure mittels Mikrodialyse konnte während der Belastung eine Zunahme des Dopaminturnovers belegt werden; es konnte sogar ein Zusammenhang zwischen der Laufgeschwindigkeit und der Konzentration der Stoffwechselprodukte DOPAC und Homovanillinsäure nachgewiesen werden<sup>205</sup>.

Die Daten über die Veränderungen des dopaminergen Systems nach mehreren Belastungen sind widersprüchlich. Erste Studien fanden nach einem mehrwöchigen Ausdauertrainingsprogramm keine Änderung in der Konzentration von Dopamin<sup>369</sup> und eine signifikante Zunahme der Dopaminkonzentration zusammen mit einer Reduktion der Dichte von Dopaminrezeptoren im Zerebrum<sup>94</sup>. In anderen Untersuchungen wurde bei Ratten nach einem sechsmonatigen Ausdauertraining eine substantiell erhöhte Dichte von Dopaminrezeptoren D<sub>2</sub> im Striatum beobachtet<sup>156;278</sup>. Weitere Studien bestätigten

diese letzten Befunde und zeigten, dass Ausdauerbelastungen den altersbedingten Verlust an Dopaminrezeptoren in der Substantia nigra und im Corpus striatum verringern<sup>279</sup>. Studien bei Menschen zeigten die klinische Relevanz dieser Veränderungen in der Aktivität des dopaminergen Systems: Ein Trainingsprogramm über 16 Wochen bewirkte bei Patienten mit Morbus Parkinson eine deutliche Besserung der Stimmung und eine Reduktion der krankheitsbedingten Beschwerden und der Diskinesien<sup>363</sup>, Symptome, die auf eine verminderte Produktion von Dopamin in der Substantia nigra zurückgeführt werden. Die belastungsbedingten Veränderungen in der Konzentration von Dopamin im zentralen Nervensystem könnten auch die Ursache einer weiteren klinisch relevanten Wirkung des Ausdauersports sein: Die erhöhte Konzentration von Dopamin im Mittelhirn könnte durch eine vermehrte Aktivierung des D2-Rezeptors in einer Reduktion der sympathischen Aktivität resultieren. Dadurch ließe sich die Blutdrucksenkung erklären, die bei Hypertonikern nach einem Ausdauertrainingsprogramm beobachtet wird<sup>6</sup>.

### **Gamma-Aminobuttersäure:**

Wenige Studien haben die belastungsbedingten Veränderungen im GABA-ergen Neurotransmissionssystem untersucht. Ihre Ergebnisse sind widersprüchlich. Nach akuten Belastungen zeigten sich sowohl keine Veränderung<sup>304</sup> als auch eine Reduktion<sup>72;182</sup> und eine Zunahme der Konzentration von GABA<sup>257</sup> und der Dichte von Neurotransmittern<sup>428</sup> in verschiedenen Gehirnanlagen. Neben der Zunahme der dopaminergen Aktivität im Mittelhirn wird der veränderten Aktivität des GABA-ergen Systems eine Rolle bei der trainingsbedingten Blutdrucksenkung bei Hypertonikern zugeschrieben<sup>257</sup>. In der Tat führt die Injektion des GABA-Syntheseinhibitors 3-Mercaptopropionilsäure im caudalen Hypothalamus von trainierten, spontan hypertensiven Ratten zu einer substantiellen Zunahme des Blutdrucks und der Herzfrequenz<sup>256</sup>.

### **Glutamat:**

Glutamat befindet sich in Neuronen des Kleinhirns und des Rückenmarks und besitzt eine exzitatorische Wirkung. Körperliche Belastungen führen zu einer Zunahme der Glutamatkonzentration in der rostralen ventrolateralen Medulla<sup>67;182</sup> und im Striatum.<sup>304</sup> Die funktionelle Bedeutung dieser

Veränderungen ist jedoch nicht klar; es wird vermutet, dass sie eine Rolle in der Modulation der kardiovaskulären Funktion bei körperlicher Belastung spielen<sup>230</sup>. Andere Autoren betrachten die Zunahme der Glutaminkonzentration im Cortex, Striatum und Cerebellum als eine metabolische Anpassung an die Belastung und als Hinweis auf eine Aktivierung des Ammoniakabbaus<sup>182</sup>.

### **Das opioide System:**

Opiatrezeptoren befinden sich nicht nur in verschiedenen Arealen im des zentralen Nervensystems, sondern auch in Strukturen des Herzkreislauf- und des peripheren sympathischen Systems. Es sind drei Familien von opioiden Molekülen mit Neurotransmitteraktivität charakterisiert worden. Die Dynorphine (A, B und Neoendorphin) beeinflussen die dopaminerge Neurotransmission durch Aktivierung der kappa-Rezeptoren im Striatum und in der Substantia nigra. Die pentapeptiden Enkephaline (Metionin-Enkephalin und Leucin-Enkephalin) sind in verschiedenen neuronalen Gruppen (u.a. Globus pallidus, Thalamus und Caudatum) charakterisiert worden. Diese Mediatoren scheinen eine Rolle in der Regulation der autonomen Kontrolle der Organdurchblutung zu spielen. Sie stammen aus größeren Peptiden (pro-Enkephaline), welche in den Neuronen in die aktive Form gespalten werden. Die Familie der Endorphine besteht aus verschiedenen Formen von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Endorphinen. Das Endorphin-System ist an der Regulation des Blutdrucks und der Körpertemperatur sowie der Schmerzempfindung mitbeteiligt. Endorphinerge Neuronen befinden sich in der mittleren Eminenz des Hypothalamus und innervieren einen großen Teil des Hypothalamus und des Mittelhirns und rostrale Teile der Medulla oblongata.  $\beta$ -Endorphin ist ein Polypeptid und der prinzipielle Neurotransmitter in mehreren Neuronengruppen (Hypothalamus, Amygdala, Thalamus und Locus coeruleus).

Die belastungsinduzierte Zunahme der Blutkonzentration von  $\beta$ -Endorphin ist ein in sportmedizinischen Kreisen viel zitiertes Phänomen<sup>255;387;388</sup>. In der Laienliteratur werden ihm verschiedene Effekte wie Hypoalgesie und Euphorie („runner's high“) zugeschrieben, die angeblich während intensiver körperlicher Belastungen auftreten. In der Tat erhöht körperliche Aktivität die Schmerzschwelle bei Gesunden<sup>117</sup>; es ist jedoch nicht klar, ob dieser Effekt auf die Wirkung von peripher freigesetzten  $\beta$ -Endorphinen zurückzuführen ist. Die Zunahme der  $\beta$ -Endorphinkonzentration im Blut korreliert nicht mit der Veränderung der Schmerzwahrnehmung<sup>117</sup>. Ferner hebt der Opiatantagonist Naloxon die analgetischen Effekte der körperlichen Belastungen nur partiell auf<sup>117;236</sup>. Als wahrscheinlichere

Ursachen der Effekte von körperlichen Belastungen auf die Stimmung und die Schmerzwahrnehmung werden derzeit eine Aktivierung der opioden Neurotransmission im limbischen System und eine vermehrte Aktivität des serotonergen Systems postuliert.

Die belastungsbedingten Veränderungen in der Konzentration von  $\beta$ -Endorphin sind Gegenstand zahlreicher Studien gewesen. Die Reaktion auf Belastung ist jedoch nicht konstant. Häufig wurden sehr starke intra- und interindividuelle Schwankungen in der Konzentration von  $\beta$ -Endorphin nach Belastung beobachtet. Aus diesem Grund sind die Befunde häufig nicht reproduzierbar<sup>393;451</sup>. Die Mehrzahl der Studien zeigte jedoch, dass für eine Zunahme der  $\beta$ -Endorphinaktivität im Blut eine bestimmte Belastungsintensität überschritten werden muß. Nach anhaltenden Belastungen von mehr als 70% der maximalen Sauerstoffaufnahme fanden mehrere Gruppen eine substantielle Zunahme des  $\beta$ -Endorphinspiegels<sup>165;168 43;97;166;167</sup>. Ausdauerbelastungen bei geringerer Intensität und Kraftbelastungen verursachen keine Veränderung der  $\beta$ -Endorphinkonzentration im Blut. Nur nach häufig wiederholten Kraftbelastungen mittlerer Intensität, die mit einer Zunahme der Laktatkonzentration einhergehen, sind höhere  $\beta$ -Endorphinspiegel gemessen worden<sup>254;299;349</sup>. Dieses Phänomen hängt möglicherweise mit der Energiebereitstellung bei Belastung zusammen.

Die belastungsbedingte Zunahme der  $\beta$ -Endorphinkonzentration im Blut ist wahrscheinlich eher ein Epiphänomen der Aktivierung der Energiebereitstellungsmechanismen als ein Zeichen der Veränderung der opioden Aktivität im zentralen Nervensystem. Im vorderen Teil der Hypophyse findet eine von der Neurotransmission unabhängige Endorphinproduktion statt. An dieser Stelle entsteht  $\beta$ -Endorphin zusammen mit ACTH aus der Spaltung eines Vorgängers (Proopiomelanocortin). Alle Situationen, welche mit einer Senkung des Blutzuckerspiegels einhergehen und eine vermehrte Sezernierung von ACTH bewirken, führen zwangsläufig zu einer gleichzeitigen Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin in die Blutbahn<sup>183</sup>. Deswegen wird bei allen körperlichen Belastungen, die zu einem erhöhten Glukoseverbrauch führen, eine begleitende Erhöhung des  $\beta$ -Endorphins beobachtet<sup>43;207;208</sup>. Dieses Phänomen wird jedoch von keiner Veränderung der  $\beta$ -Endorphinkonzentration im zentralen Nervensystem begleitet<sup>367</sup>. Ferner ist die Annahme, die Erhöhung der peripheren Konzentration von  $\beta$ -Endorphin führe zu einer Aktivierung der zentralen opioden Neurotransmission, nicht gerechtfertigt, denn unter normalen Bedingungen ist die Blut-Hirn-Schranke für Peptide nicht durchgängig. In der Tat wurde bei einem Tiermodell gezeigt, dass Stress zu einer Zunahme der  $\beta$ -Endorphin-Konzentration im Blut, aber nicht im zentralen Nervensystem führt<sup>429</sup>. Anhand dieser Tatsachen erklären sich die widersprüchlichen Befunde von Studien über die Veränderungen in der Konzentration von  $\beta$ -Endorphinen im Liquor und zentralen Nervensystem von Ratten nach körperlicher Belastung<sup>217;359;429</sup>.

Zwei Studien zeigen, dass die Mechanismen, welche zu einer vermehrten  $\beta$ -Endorphinkonzentration bei Belastung führen, einer Anpassung unterliegen können. Nach einem Trainingsprogramm war die Zunahme der  $\beta$ -Endorphinkonzentration im Blut nach akuten Belastungen deutlich reduziert<sup>209;450</sup>. Vermutlich ist diese Anpassung auf eine Reduktion des metabolischen Stresses und damit eine geringere ACTH-Sezernierung bei Trainierten zurückzuführen.

Neue Befunde haben jedoch allen theoretischen Spekulationen über die Effekte körperlicher Belastung auf die Freisetzung endogener Opiate die Grundlage entzogen. Vor kurzem wurde gezeigt, dass die erhöhte  $\beta$ -Endorphin-Aktivität nach körperlicher Belastung in der Tat nicht auf eine höhere Konzentration dieses Peptids, sondern auf eine Zunahme der verwandten Substanz  $\beta$ -Lipotrophin zurückzuführen ist<sup>199;382</sup>. Anhand dieser Befunde scheint die Annahme, dass bestimmte Effekte der körperlichen Aktivität wie z.B. Euphorie in kausalem Zusammenhang mit einer belastungsbedingten Zunahme der Blutkonzentration von  $\beta$ -Endorphin stehen, fraglich. Offen ist jedoch die Frage der Effekte körperlicher Belastungen auf die zentralen opioiden Systeme.

### **2.5.3. Körperliche Aktivität bei psychiatrischen Erkrankungen**

Mehrere Studien haben die positiven Effekte der körperlichen Aktivität auf die Stimmung und den psychischen Zustand von Patienten mit koronarer Herzkrankheit<sup>258</sup>, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung<sup>127;332;364;480</sup> und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz<sup>55;57;159;252;471</sup> gezeigt. Auch in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen finden seit mehreren Jahren verschiedene Formen der Bewegungstherapie Anwendung.

Die ersten Berichte über eine positive Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Stimmung von Depressionspatienten stammen aus den siebziger Jahren<sup>181</sup>. In einer randomisierten Studien wurde die Wirkung von Psychotherapie und körperlicher Aktivität auf die Stimmung bei 28 Depressionspatienten untersucht. Nach 12 Wochen nahmen bei allen Gruppen die Depressionscores ab. In den darauf folgenden Jahren wurden in zahlreichen Studien die Effekte von regelmäßiger körperlicher Aktivität und einmaligen Belastungen bei psychiatrischen Patienten untersucht. Jedoch sind die vorliegenden Daten ungenügend, um die verbreitete Annahme, Sport sei eine wirksame Anwendung für Depressionspatienten, zu rechtfertigen.

Zwar fanden zwei Metaanalysen heraus, dass die körperliche Aktivität als Therapie für die Depression vergleichbar wirksam ist wie eine Psychotherapie und effektiver als andere Verhaltenstherapien<sup>88;329</sup>. Jedoch fand eine vor kurzem erschienene weitere Metaanalyse über die Effekte von Sport bei Depressionspatienten keine klare Evidenz über Wirksamkeit von körperlicher Aktivität als Therapie der Depression<sup>264</sup>. Dies war vor allem auf die methodologischen Mängel der vorliegenden Studien zurückzuführen. Von insgesamt 72 Artikeln über das Thema, die berücksichtigt wurden, waren 29 Zusammenfassungen oder Kommentare und 15 berichteten über

experimentelle, nicht randomisierte kontrollierte Studien. Die restlichen zwölf Studien hatten weitere Schwächen: In drei wurden Patienten mit anderen psychiatrischen Diagnosen miteinbezogen, in fünf wurde die Schwere der Depression vor und nach der Bewegungstherapie nicht erfaßt, und vier Studien verglichen verschiedene Belastungsformen gegeneinander, hatten jedoch keine Kontrollgruppe ohne Training. Anhand der restlichen 14 Studien war für die Autoren keine Aussage über die Wirkung von körperlicher Aktivität bei Patienten mit Depressionen möglich <sup>264</sup>.

Die Studien über die Effekte von körperlicher Aktivität bei Depressionspatienten zeigen häufig weitere methodologische Schwächen. Ein allgemeines Problem der Untersuchungen ist der Mangel an Informationen über die psychiatrische Diagnose der Teilnehmer nach etablierten Kriterien (z.B. anhand der Richtlinien des Manuals der American Psychiatric Association, DSM IV<sup>425</sup>). Weiterhin gibt es oft keine Informationen über die Art, Intensität oder Häufigkeit der Trainingsprogramme, die als therapeutische Intervention benutzt wurden. Eine große Anzahl von Studien überprüfte die Effekte der körperlichen Aktivität auf die Stimmungslage von gesunden Probanden und nicht bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen. Ferner wurden die Trainingsprogramme gleichzeitig mit pharmakologischer Therapie oder Psychotherapie durchgeführt, so dass es nicht möglich ist, die Effekte der verschiedenen Interventionen voneinander zu trennen. Bei den randomisierten Studien erhielten die Patienten in der Kontrollgruppe keine Placebobehandlung; es ist damit nicht möglich, den Einfluß der psychosozialen Komponente der Sportprogramme (Aufmerksamkeit, Ablenkung, psychosoziale Unterstützung) auf die Ergebnisse zu evaluieren. Zuletzt war ein häufiges Problem vieler Studien die große Anzahl von Dropouts, welche eine Interpretation der Befunde weiter erschwert<sup>114;139;269;293;294;294;389;405;447</sup>.

Neuerlich haben zwei sorgfältig durchgeführte Studien deutliche Hinweise über die Effekte von körperlicher Aktivität bei Depressionspatienten geliefert. In der Ersten führten die Teilnehmer, ältere Patienten mit mittelschweren bis schweren depressiven Symptomen, ein Krafttraining über 10 Wochen durch; diese Intervention bewirkte eine größere Reduktion der Depressionsscores als Placebo<sup>394</sup>. Die zweite Studie verglich die Effekte eines Ausdauertrainings mit der Wirkung von Antidepressiva. Die Teilnehmer (insgesamt 156 Patienten älter als 50 Jahre) wurden in eine von drei Gruppen randomisiert. Die Patienten in der ersten Gruppe erhielten das Antidepressivum Sertralin in Standarddosierung, die Patienten in der zweiten Gruppe führten ein Ausdauertraining durch. Bei den Patienten in der dritten Gruppe bestand die Behandlung aus einer Kombination von beiden. Nach 16 Wochen war die Reduktion in den Depression-Scores gleich für alle Gruppen; die Patienten in der Sertralin-Gruppe sprachen jedoch schneller auf die Behandlung an. Diese Studien zeigen, dass körperliche Aktivität eine komplementäre Therapie für die Behandlung von Depressionen sein kann<sup>42</sup>.