

4. Diskussion

4.1. Ausdauertraining und körperliche Leistungsfähigkeit bei Tumorpatienten

Die Empfehlung von Ruhe und körperlicher Schonung für Patienten mit chronischen Erkrankungen gehörte zu den durch die Tradition befestigten Grundsätzen der Inneren Medizin. Sie hatte sich auf einer empirischen Basis etabliert; jedoch haben im Laufe der vorherigen Dekade zahlreiche Studien den Wert der körperlichen Aktivität in der Rehabilitation und Behandlung chronischer Erkrankungen allmählich belegt. Dieser Kenntnis hatte sich bis vor kurzem in der Rehabilitation von Tumorpatienten nicht durchgesetzt: Vielerorts galt für sie noch die traditionelle Einstellung, körperliche Belastungen zu vermeiden. Dies führte zu einer Verzögerung der Wiederherstellung der Funktion und einer unnötigen Verlängerung des Rehabilitationsprozesses. In den oben aufgeführten Studien wurden zum ersten Mal die positiven Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms bei Patienten unmittelbar nach allogener und autologer Knochenmarktransplantation bzw. peripherer Stammzelltransplantation gezeigt. Unsere Befunde widerlegen die traditionellen Empfehlungen für Tumorpatienten in der Krebsnachsorge. Richtig dosierte körperliche Belastungen wie z.B. bei einem Ausdauertrainingsprogramm führen zu einer deutlichen Zunahme der Leistungsfähigkeit, einer Reduktion der chemotherapiebedingten Beschwerden, einer Stimmungsaufhellung und einer Abnahme der krankheits- und therapiebedingten Fatigue.

Besonders eindrucksvoll sind die Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms, das unmittelbar nach der Entlassung aus dem Krankenhaus begonnen wird^{105;106}. Bei Patienten nach autologer und allogener Knochenmark- bzw. peripherer Stammzelltransplantation beobachteten wir eine rasche und bedeutsame Zunahme der Leistungsfähigkeit innerhalb von wenigen Tagen. Manche Patienten, die vor dem Beginn des Trainings eine maximale Strecke von nur 160 m ohne Unterbrechung gehen konnten, waren nach Ende des Programms sechs Wochen später imstande, mehr als 3 Km durchgehend zurückzulegen. Diese Zunahme der Leistungsfähigkeit brachte für die Patienten einen eindeutigen Gewinn an Selbständigkeit und Lebensqualität mit sich.

Besonders Bedeutung messen wir der beobachteten anhaltenden Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei ca. 25% der Patienten zu, die nach der Entlassung aus dem Krankenhaus kein Ausdauertrainingsprogramm durchführten¹⁰⁵. Diese Patienten berichteten bei der Wiedervorstellung sieben Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus über persistierende Erschöpfung; wegen dieses Symptoms waren sie nicht imstande, die normalen, alltäglichen Aktivitäten wie Treppensteigen oder Einkaufen zu verrichten. In diesem Zusammenhang ist der Befund mehrerer Studien bemerkenswert, die bei ca. 30% der

Tumorpatienten nach abgeschlossener Chemotherapie eine anhaltende Erschöpfung gefunden haben³⁹⁸; dieser Befund deckt sich mit der Prävalenz von Fatigue, die wir in unserer Studie beobachteten.

Unsere Befunde untermauern die Notwendigkeit der Frührehabilitation für Patienten nach intensivierten Chemotherapien. Obwohl viele Patienten sich von der Behandlung nach einigen Wochen erholen, bleibt bei einem substantiellen Anteil der Patienten die Leistungsfähigkeit längerfristig eingeschränkt. Da die Patienten nicht imstande sind, die alltäglichen Aktivitäten wieder aufzunehmen, führt sie dieses Phänomen in einen Circulus vitiosus von Müdigkeit, Vermeidung von körperlicher Aktivität und weiterem Verlust an Funktion⁴⁷⁸. Unsere Studien zeigen, dass körperliche Aktivität einen erfolgreichen therapeutischen Ansatz gegen dieses Problem darstellt.

Die Befunde unserer Folgestudien haben gezeigt, dass ein Ausdauertrainingsprogramm unmittelbar nach Hochdosischemotherapie die chemotherapiebedingte Leistungseinbuße vermeiden kann. Ein tägliches Ausdauertraining im Liegen über 15 Minuten bei einer geringen Intensität reduziert den Verlust an maximaler Leistungsfähigkeit um 30%¹⁰⁶. Ein intensiveres Gehtrainings kann die Einschränkung der Leistungsfähigkeit noch weiter beheben. Bei Lymphom- und Leukämiepatienten, die unmittelbar nach der konventionellen bzw. Hochdosischemotherapie ein Trainingsprogramm starteten, waren Leistungsfähigkeit und Fatigue bei der Entlassung gegenüber der Aufnahme ins Krankenhaus nicht verändert. Bei einigen Patienten konnten wir in dieser Zeit sogar eine Zunahme der Leistungsfähigkeit feststellen. Zwar kann ein Ausdauertrainingsprogramm die negativen Effekt der Komplikationen und Nebenwirkungen der Chemotherapie (Anämie, Infekte, Mangelernährung wegen Mucositis) auf die Leistungsfähigkeit nicht beheben; unsere Befunde zeigen jedoch, dass es der Wirkung der ausgedehnten Bettruhe entgegenwirken und sie neutralisieren kann.

Bei der Durchführung der oben dargestellten Studien stellten wir einen deutlichen Unterschied in der Trainierbarkeit von Patienten nach autologer und allogener Transplantation fest. In dieser und späteren Studien beobachteten wir, dass bei den Patienten in der ersten Gruppe ein Training unmittelbar nach der Transplantation begonnen und über die gesamte Aplasiezeit ohne Komplikationen durchgeführt werden kann^{105;106;108;110}. Die Situation ist deutlich anders bei den allogenen transplantierten Patienten. Unabhängig von der Grunderkrankung und vom körperlichen Zustand vor der Konditionierung haben wir festgestellt, dass ein Trainingsprogramm in den ersten Wochen nach der Transplantation für die meisten Patienten nicht möglich ist. Zu diesem Zeitpunkt haben die Patienten meistens erhebliche Beschwerden, die sowohl auf die Therapie der Grunderkrankung als auch auf die notwendige Immunsuppression zurückzuführen sind. Aus diesem Grund empfiehlt sich für diese Patientengruppe die Aufnahme des Trainings erst nach

kompletter Regeneration der Hämatopoese.

Die Evaluation der Effekte eines Ausdauertrainings bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation erfolgte im Rahmen einer prospektiven, Phase II Studie. Dieses Studiendesign ermöglicht keine getrennte Evaluation des Effektes des Ausdauertrainings und der Zunahme der Leistungsfähigkeit als Folge der spontanen Erholung nach Abschluss der Therapie. Nach Entlassung aus der Knochenmarktransplantationseinheit ändern sich viele Aspekte der Behandlung (Aufhebung der diätetischen Restriktionen und der Isolierung, Reduktion der Immunsuppression) und des Patientenalltags (Wiederaufnahme des Familienleben, kurze Beurlaubungen), die auch deutliche psychische Veränderungen bewirken können. Aus diesem Grund sollte eine genaue Bestimmung der Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms auf die Leistungsfähigkeit und den psychischen Zustand von Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation bzw. peripherer Stammzelltransplantation im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie erfolgen. Die methodologischen Schwierigkeiten für die Durchführung einer solchen Studie sind jedoch aufgrund des deutlich reduzierten Allgemeinzustands vieler Patienten, der ausgeprägten Nebenwirkungen der myeloablativen Behandlung, der hohen Inzidenz von Komplikationen in der Zeit nach der Transplantation, der Unvorhersehbarkeit der Abstoßreaktionen (Graft versus Host Disease) und der zu erwartenden hohen Anzahl von Dropouts beträchtlich. Nur in Einzelfällen kann ein Training unmittelbar nach allogener Transplantation erfolgreich durchgeführt werden. Bei diesen Patienten stellten wir eine rasche und substantielle Besserung des Allgemeinzustandes und der Leistungsfähigkeit fest. Unserer Meinung nach sollte man aus diesem Grund anstreben, die allogenen transplantierten Patienten so schnell wie möglich in ein gezieltes Trainingsprogramm miteinzubeziehen.

4.2. Effekte der körperlichen Aktivität unmittelbar nach Chemotherapie

Unsere Befunde zeigen, dass die positiven Effekte eines Ausdauertrainingsprogramms bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen nicht auf eine Zunahme der Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind. Die Ergebnisse der oben dargestellten Studien deuten an, dass körperliche Aktivität auch die Hämatopoese von Patienten nach Chemotherapie günstig beeinflussen kann. Die Hämoglobinkonzentration von Patienten nach Hochdosischemotherapie und peripherer Blutstammzelltransplantation, die nach der Entlassung aus dem Krankenhaus an einem täglichen Ausdauertrainingsprogramm teilnahmen, war nach 7 Wochen im Durchschnitt 1 g/dl höher als bei Patienten in der Kontrollgruppe, die kein Training durchführte¹⁰⁵. Dieser Unterschied entspricht in etwa der Zunahme der Hämoglobinkonzentration bei Tumorpatienten nach Anwendung von Erythropoietin⁴. Die Effekte des Ausdauertrainings auf die

Hämatopoese waren noch eindrucksvoller, wenn es unmittelbar nach der Behandlung begonnen wurde. Bei Patienten nach Hochdosischemotherapie, die ein tägliches Ausdauertrainingsprogramm durchführten, war die notwendige Zeit für die Knochenmarksregeneration nach autologer Stammzelltransplantation (Tage bis zu einer Neutrophilenzahl von mehr als $0.5 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl von mehr als $50 \times 10^9/l$) signifikant kürzer als bei der Kontrollgruppe¹⁰⁶. Die Ursachen dieses Phänomens sind derzeit noch nicht geklärt worden. Körperliche Belastungen führen zu deutlichen morphologischen und funktionellen Veränderungen des Immunsystems³⁴³. Intensive Ausdauerbelastungen bewirken eine Zunahme der Anzahl polymorphnuklearer Zellen und eine vorübergehende Lymphozytose; diese Phänomene sind auf eine Rekrutierung von Leukozyten aus der Wand der Blutgefäße in das Blut zurückzuführen. Es ist jedoch noch nicht bekannt, welche Faktoren diese Aktivierung der Hämatopoese bewirken. Nach einer Ausdauerbelastung über 30 Minuten bei mittlerer Intensität konnten wir keine Zunahme der Konzentration der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokine GM-CSF, G-CSF, SCF, IL-6 und Erythropoetin feststellen (siehe oben).

Die Hämatopoese wird jedoch durch mehrere Faktoren reguliert. Möglicherweise lassen sich die Effekte der körperlichen Belastung auf die Dauer der Thrombopenie und Leukopenie und auf die Hämoglobinkonzentration bei Patienten nach Hochdosischemotherapie durch andere Mechanismen erklären. Ausdauerbelastungen resultieren in einer vermehrten Ausschüttung von Wachstumshormon, muskulärer Isoform des IGF-1, Schilddrüsen- und männlichen Sexualhormonen²¹⁸; all diese Mediatoren haben eine Wirkung auf die Erythrozytenproduktion. Ferner haben neue Studien gezeigt, dass körperliche Belastungen eine vermehrte Synthese des vascular endothelial growth factor, VEGF, in der arbeitenden Muskulatur bewirken^{185;186}. Vor kurzem wurde eine stimulierende Wirkung dieses Zytokins auf das Wachstum und die Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen beschrieben²⁰⁴. Neben dem Effekt der oben genannten Hormone könnte die belastungsinduziert erhöhte Konzentration von VEGF im Blut zu einer zusätzliche Stimulierung der Hämatopoese im Knochenmark führen.

Eine weitere, positive Wirkung der körperlichen Aktivität bei Tumorpatienten war die Reduktion der Intensität von Schmerzen. Bei Teilnehmern an einem Trainingsprogramm unmittelbar nach Hochdosischemotherapie und peripherer Stammzelltransplantation beobachteten wir eine geringere Ausprägung der Schmerzen gegenüber Kontrollen¹⁰⁶. Acht Patienten in der Trainingsgruppe (25 Prozent), aber nur ein Patient in der Kontrollgruppe (3 Prozent) benötigten keine Schmerzmittel während des stationären Aufenthaltes. Auch war die Anzahl von Patienten, die Opiate benötigten, in der Kontrollgruppe substantiell höher (10 Patienten, 27 Prozent) als in der Trainingsgruppe (4 Patienten, 12 Prozent). Die Hypoalgesie nach körperlichen Belastungen ist ein gut bekanntes Phänomen. In mehreren Studien wurde gezeigt,

dass körperliche Aktivität eine Erhöhung der Schmerzschwelle bewirkt. Als Ursache der Hypoalgesie nach körperlichen Belastung werden eine vermehrte Ausschüttung von Endorphinen und eine Aktivierung des Serotoninstoffwechsels im zentralen Nervensystem vorgeschlagen. Die genaue Wirkungsweise der körperlichen Belastungen auf die Schmerzempfindlichkeit ist jedoch nicht bekannt.

Diese Effekte der körperlichen Aktivität könnten eine Folge der motorischen Aktivierung sein. In einer Studie von Yao et al.⁴⁸⁷ wurde gezeigt, dass die direkte elektrische Stimulation des Nervus ischiadicus bei Ratten zu einer Erhöhung der Schmerzschwelle und einer Abnahme der Norepinephrinsynthese im zentralen Nervensystem führt. Beide Effekte wurden durch die Gabe von Naloxon aufgehoben. Aber diese Phänomene waren nicht ausschließlich auf eine aktivierte opioide Neurotransmission zurückzuführen: Auch die Gabe von Serotoninantagonisten resultierte in einer Blockierung dieser Effekte⁴⁸⁷. Dieser Befund weist darauf hin, dass mehrere Botenstoffe an der belastungsabhängigen Stimmungsaufhellung beteiligt sind. Sowohl bei Tiermodellen als auch beim Menschen supprimiert Naloxon die Hypoalgesie nach bestimmten, aber nicht allen, körperlichen Belastungen. Die direkte elektrische Stimulation eines Muskels verursacht eine Erhöhung der Schmerzschwelle; dieses Phänomen kann durch Naloxon inhibiert werden⁴⁸⁷. Es wurde postuliert worden, dass dieses Phänomen durch die Aktivierung der myelinisierten Faser A- δ oder der afferenten Faser der Gruppe III und die daraus resultierende Stimulation des opioiden Systems zustande kommt. Die analgetische Wirkung des Trainings fand jedoch bislang keine Anwendung in klinischen Situationen. Unsere Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, dass die belastungsbedingte Schmerzreduktion zu einer Abnahme des Gebrauchs von Schmerzmitteln bei Patienten führen kann.

4.3. Körperliche Aktivität, Stimmung und Depression

Bei Patienten nach Hochdosischemotherapie und peripherer Blutstammzelltransplantation, die ein tägliches Trainingsprogramm durchführten, waren die Intensität von Fatigue und die Vitalität zwischen der Aufnahme und der Entlassung aus dem Krankenhaus unverändert. Gleichzeitig stellten wir bei dieser Patientengruppe eine Reduktion der Angst, der Aggressivität, der Zwanghaftigkeit und der phobischen Symptome fest. Diese Effekte der körperlichen Aktivität waren unerwartet und führten zu einer Reduktion des gesamten psychischen Stresses bei den trainierten Patienten¹⁰⁶. Mehrere Faktoren können diesen Befund erklären. Die höhere körperliche Leistungsfähigkeit kann zu einer Zunahme der Selbständigkeit und Selbstachtung der Patienten führen; dadurch werden die soziale Interaktion und die gesellschaftliche Reintegration nach Abschluss der Behandlung vereinfacht. Das Training kann auch helfen, aggressive

Impulse, Ärger und Feindseligkeit zu reduzieren; ferner kann die körperliche Aktivität Patienten von ihren depressiven Gedanken ablenken. Zuletzt können auch Motivation, Erwartung und menschlicher Kontakt die Stimmung der Patienten positiv beeinflussen. Da die Patienten in der Kontrollgruppe kein vergleichbares Aktivitätsprogramm durchführten wie die trainierenden Patienten, ist es nicht möglich zu unterscheiden, ob und welche psychologischen Mechanismen den geringeren psychischen Stress der Patienten in der Trainingsgruppe verursachen.

Mehrere Hinweise deuten jedoch an, dass die positive Wirkung der körperlichen Aktivität auf den psychischen Zustand eine biochemische Grundlage hat. Die Ergebnisse der Studien über die Wirkung von Ausdauerbelastungen bei Depressionspatienten zeigen, dass bei selektierten Patienten diesen Kollektivs ein Ausdauertrainingsprogramm bereits nach wenigen Tagen zu einer deutlichen Beschwerdenreduktion führen kann (siehe oben). In unserer kontrollierten Studie waren die wichtigsten psychologischen Einflussfaktoren (Aufmerksamkeit, Erwartung, Motivation, menschlicher Kontakt) für die Trainings- und die Kontrollgruppe vergleichbar. Jedoch zeigte sich bei der Trainingsgruppe eine signifikant größere Reduktion der Depressionscores; aus diesem Grund sind exklusiv psychologische Faktoren als Erklärung der Wirkung des Ausdauertrainings auf die Depression nicht ausreichend.

Die Besserung der Stimmung nach körperlichen Belastungen kann durch mehrere Mechanismen entstehen. Körperliche Aktivität erzeugt Änderungen in der Konzentration biologisch aktiver Moleküle wie ACTH, Cortisol, Katecholamine und, bei intensiven ausgedehnten Belastungen, pro-inflammatorischer Zytokine^{151;218;247;343;386;387;412;444;473}, welche eine Wirkung auf den Affekt und die Stimmung haben bzw. in der Patophysiologie affektiver Störungen eine Rolle spielen.

Ein weiterer Mechanismus, welcher die psychischen Veränderungen bei den trainierten Patienten erklären kann, ist die Stimulation der Synthese bzw. Freisetzung von endogenen Opiaten im zentralen Nervensystem. Die Effekte körperlicher Belastungen auf die Schmerzempfindlichkeit wurden bereits diskutiert. Die vermehrte Aktivität des opioiden Neurotransmissionssystems hat jedoch weitere Auswirkungen. Opiate haben nicht nur eine analgetische, sondern auch eine euphorisierende Wirkung. Bei Läufern wurde nach intensiven, ausgedehnten körperlichen Belastungen eine Hypoalgesie gegenüber ischämieverursachten Schmerzen beobachtet²³⁶. Gleichzeitig berichteten die Teilnehmer an dieser Studie 30 Minuten nach Belastungsende über mehr Freude und Euphorie. Beide Phänomene konnten durch die Gabe von Naloxon supprimiert werden²³⁶.

Es gibt Hinweise, dass auch andere Botenstoffe eine Rolle für den Effekt von körperlichen Belastungen

auf die Stimmung spielen. Unter den vorgeschlagenen Neurotransmittern nimmt das Serotonin eine vorrangige Stellung ein. Einer Störung des Serotoninstoffwechsels wird derzeit eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von Depressionen zugesprochen⁴³⁵. Studien bei Nagern haben gezeigt, dass bereits eine einmalige, intensive Belastung zu deutlichen Veränderungen des Serotoninstoffwechsels im zentralen Nervensystem führt^{68;70}. Dieses Phänomen könnte auch die rasche Wirkung eines Ausdauertrainingsprogramms auf die Stimmung von Patienten mit endogener Depression erklären.

4.4. Kontraindikationen eines Ausdauertrainings

Wegen der Angst vor Überanstrengungen waren den Tumorpatienten körperliche Belastungen lange Zeit untersagt. Diese Befürchtungen haben sich jedoch als grundlos erwiesen. Es sind derzeit keine negativen Effekte des aeroben Trainings auf die Herzfunktion oder die Immunabwehr bekannt^{343;346}. Diese Befunde widerlegen die Einwände gegen die Anwendung körperlicher Aktivität in der Frührehabilitation von Tumorpatienten. Die Befürchtung, exzessive sportliche Belastungen könnten zu einer pathologischen Aktivierung des Immunsystems und damit zur Entwicklung von Neoplasien (v.a. Lymphomen oder Leukämien) führen²², ist mit dem aktuellen Wissenstand über die Entstehungsmechanismen von Hämatoblastosen nicht vereinbar. Somit ist die Angst vor intensiven körperlichen Belastungen wegen einer Erhöhung des Krebsrisikos wissenschaftlich unbegründet.

Körperliche Belastungen können jedoch in bestimmten klinischen Situationen (z.B. Infekte, Fieber, Knochenmetastasen an den unteren Extremitäten oder am Stammskelett mit der Gefahr einer Kompression des Spinalkanals, mangelhafter Ernährungszustand) kontraindiziert sein. Ferner ist ein Trainingsprogramm in manchen Situationen (Epilepsie, Erkrankungen des Bewegungsapparates, bestimmte kardiovaskuläre Krankheiten u.a.) nur bedingt möglich.

Ein Trainingsprogramm kann vor der vollständigen Rekonstitution der Hämatopoese begonnen werden. Um das Risiko von Blutungen zu verringern, sollten jedoch die Patienten erst in das Trainingsprogramm aufgenommen werden, nachdem die Thrombozyten eine Anzahl von $20 \times 10^9/l$ erreicht haben. Diese Werte liegen unterhalb der von anderen Autoren vorgeschlagenen Grenze für die Durchführung von körperlichem Training⁴⁷⁵; jedoch wurden bei den Teilnehmern an den oben beschriebenen Programmen keine trainingsbedingten Komplikationen wie Blutungen oder Infekte beobachtet. Unserer Ansicht nach stellt Anämie keine Kontraindikation für das aerobe Training dar: Unter unserer Betreuung haben bereits mehrere Patienten mit Hämoglobinkonzentrationen von weniger als 9 g/dl an einem Trainingsprogramm

ohne Komplikationen teilgenommen. Gleichzeitig befürworten unsere Ergebnisse die Teilnahme der Patienten nach Hochdosischemotherapie an einem Trainingsprogramm, obwohl ihre Blutwerte sich noch nicht im Normbereich befinden: wie bereits beschrieben, führt ein tägliches Ausdauertrainingsprogramm zu einer Aktivierung der Hämatopoese^{106;110}.