

T. Schulz, H. Lötzerich, C. Peters, B. Niemeier, K. Schüle, G. Uhlenbruck, H. Michna

Der Einfluß moderaten Ausdauertrainings in der Rehabilitation von Brustkrebspatientinnen

The effects of a moderate exercise training in the rehabilitation of breast cancer patients

Les effets des exercices modérés dans la réhabilitation des patientes cancéreuses du sein

Im Rahmen der Rehabilitation von Brustkrebspatientinnen ist Sport ins Blickfeld des Interesses gerückt. Bei den von uns untersuchten Brustkrebspatientinnen konnte durch moderate körperliche Belastung eine Restabilisierung des durch die „first line“-Therapie supprimierten Immunsystems, im speziellen eine erhöhte Aktivierung von krebskompetenten Abwehrzellen, erzielt werden. Gleichzeitig waren eine Verbesserung psychologischer Parameter wie Lebenszufriedenheit und die Abnahme körperlicher Beschwerden zu verzeichnen. Die aufgezeigten Ergebnisse sprechen für den Einsatz von moderatem Sport in der Rehabilitation von Mammakarzinompatientinnen.

For the purpose of the rehabilitation of breast cancer patients sports has raised a lot of interest lately. In our investigation with breast cancer patients doing a moderate exercise training we could achieve a re-stabilisation of the immune system suppressed by the „first line“ therapy, and especially an increased activation of those defensive cells which are competent for the destruction of cancer cells. At the same time, we could secure an amelioration of psychological parameters, as e.g. satisfaction of life, as well as a decrease of physiological complaints. The results here presented thus support the carrying out of a moderate exercise training in the rehabilitation of breast cancer patients.

Dans ces derniers temps, faire du sport durant la réhabilitation des patientes cancéreuses du sein est avancé de plus en plus dans le centre d'intérêt. Dans l'examen présenté ici, des patientes cancéreuses du sein exécutant des exercices physiques persévérants et modérés ont montré une restabilisation de leur système immunitaire supprimé par la „first line“-thérapie. Ces exercices ont particulièrement produit une activation aug-

mentée des défenses immunitaires contre le cancer. En même temps on pouvait noter et une amélioration des paramètres psychologiques, comme par exemple de la joie de vivre, et un déclin des peines physiologiques. Les résultats obtenus parlent donc en faveur de l'application des exercices modérés dans la réhabilitation des patientes cancéreuses du sein.

Einleitung

Unstrittig ist, daß die intensiven wissenschaftlichen Erfolge im Bereich der immunologischen und medizinischen Forschung seit der Jahrhundertwende zu sichtbaren Veränderungen der Todesursachenstatistik geführt haben. Mittlerweile stehen in der Mortalitätsstatistik der BRD Krankheiten des Kreislaufsystems mit 48,5 Prozent vor den Krebserkrankungen (24,1 Prozent). Ein Blick auf die Todesfälle im Alter zwischen 15 und 65 Jahren zeigt hingegen, daß der Tod durch maligne Tumoren vor anderen Sterbefällen an der Spitze steht. Die erste Position der Krebstodesursache nimmt bei Frauen das Mammakarzinom mit knapp 18 Prozent ein. Auch hier sind oftmals jüngere Frauen im Alter zwischen 15 und 45 Jahren mit bösartigen Neubildungen in der Brustdrüse betroffen [1].

Obwohl in den letzten 20 Jahren eine Vielzahl von Erkenntnissen über Krebs gewonnen wurde, so daß die Frage, wie Krebs entsteht, schon lange kein Rätsel mehr ist, bleiben gesicherte Therapiekonzepte bei einer Vielzahl von Tumoren noch aus. So kann die moderne Krebstherapie zwar eine Progression in der Gesamtheilungsrate erzielen, jedoch liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate im Schnitt noch immer unter 50 Prozent, und auch nach dieser Zeitspanne sterben noch viele Patienten an ihrer Krebserkrankung. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach weiteren allgemein präventiven und rehabilitativen Strategien, um

auf der einen Seite eine eventuelle Protektion vor einer Karzinogenese zu bieten oder um auf der anderen Seite das Risiko des Auftretens eines Rezidivs bzw. von Metastasen zu verhindern. Ziel solcher Strategien sollte zusätzlich sein, eine zumindest mögliche Lebenszeitverlängerung durch die Verbesserung der Lebensqualität auch lebenswert zu gestalten. Aufgrund solcher Überlegungen und vielfältiger Untersuchungen ist Sport zunehmend als Therapiemaßnahme in das Blickfeld des Interesses gerückt.

Suppression des Immunsystems

Auch wenn die Ursachen einer Krebserkrankung multifaktoriell sind, kann das Immunsystem als wichtigster Abwehrmechanismus prospektive Krebszellen bekämpfen und eliminieren. Bei ca. 350 Milliarden Zellteilungen pro Tag ist die Möglichkeit einer malignen Entartung jederzeit gegeben [2]. Doch nur ein unterdrücktes oder geschädigtes Immunsystem erlaubt einer bösartigen Zelle durch die Maschen der Immunabwehr zu schlüpfen (sog. „sneaking through“). Deshalb sollte im Rahmen einer Rehabilitation von Krebspatienten ein wichtiger Ansatzpunkt eine Aktivierung des angeschlagenen Immunsystems sein. Dies ist gerade vor dem Hintergrund des immunologischen Status der Krebspatienten sinnvoll, der gleich durch mehrere Faktoren geschwächt wird: Durch die Diagnose Krebs kommt es über die psychoneuroimmunologischen Verbindungen zu einer Suppression der Immunfunktionen auf zellulärer Ebene. Besonders betroffen sind die Abwehrfähigkeit von Makrophagen, natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), T-Lymphozyten und T-Helferzellen [3]. In konzertierten Aktionen bzw. auch als einzelne Kräfte stellen diese Zellen elementare Anteile des immunologischen Schutzes gegen entartete Zellen dar. Deshalb wurde nicht umsonst von der Bun-

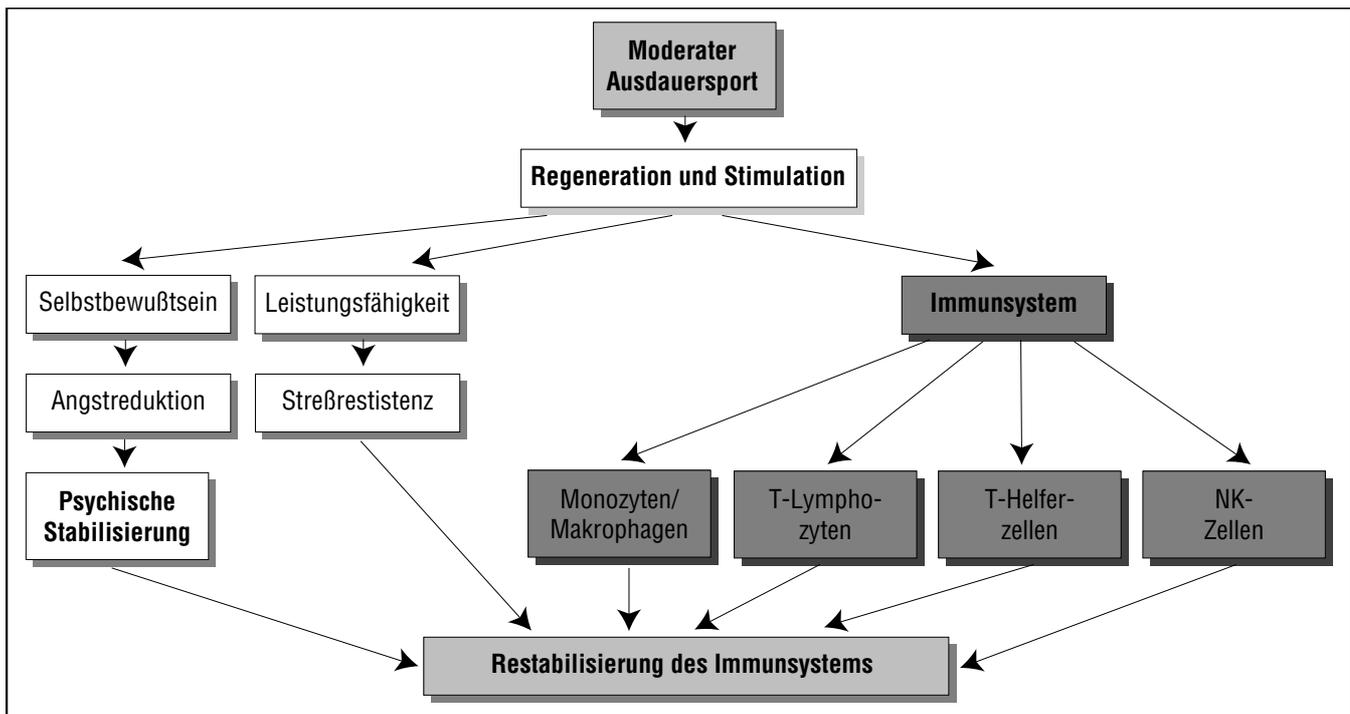


Abb. 1 Einfluß von moderaten Ausdauerbelastungen auf psychoneuroimmunologische Parameter [5].

des ärztlichen Diskussions angeregt, inwieweit der Patient über die genaue Diagnose überhaupt aufgeklärt werden soll. Ein weiterer Belastungsfaktor für das Immunsystem stellen die onkologischen Therapiemaßnahmen Operation, Bestrahlung und Chemotherapie dar, bei denen auch immer Abwehrzellen in Mitleidenschaft gezogen werden.

Forschung

Das Institut für Experimentelle Morphologie an der Deutschen Sporthochschule Köln hat in Kooperation mit dem Institut Immunbiologie der Universität Köln und der Rehabilitationsklinik Porta Westfalica in Bad Oeynhausen aufgrund solcher Überlegungen zur Stabilisierung des Immunsystems eine erste Pilotstudie über moderates Ausdauertraining mit Brustkrebspatientinnen gestartet. Die gedanklichen Ursprünge dieser Studie basierten auf wissenschaftlichen Untersuchungen, bei denen der Einfluß von körperlicher Aktivität auf das Immunsystem von Tieren und Menschen getestet wurde. Dabei zeigte sich, daß auf der einen Seite Hochleistungssport oftmals eine suppressive Wirkung auf das Immunsystem aufweist, was wiederum eine erhöhte Infektanfälligkeit der untersuchten Sportler gerade in Phasen mit hoher physischer und vor allem psychischer Belastung erklärt [4]. Auf der anderen Seite aber führten moderate körperliche bzw. sportliche Belastungen zu einer Verbesserung des Immunstatus [5].

Die Stärkung des Immunsystems spiegelt sich in der gesteigerten Mobilisie-

rung und der erhöhten zytotoxischen Aktivität von NK-Zellen wider. Gerade die NK-Zellen spielen innerhalb der sogenannten immuno surveillance gegen neoplastische Zellen eine führende Rolle. Zusätzlich konnte in eigenen Studien eine Aktivierung des Monozyten-Makrophagensystems nachgewiesen werden [6]. Die aktivierten Makrophagen wiesen eine verstärkte Translation von hydrolytischen lysosomalen Enzymen, einen erhöhten Energiestoffwechsel und eine gesteigerte Rate der unspezifischen Phagozytose auf. Untersuchungen mit tumortragenden Tieren zeigten ebenfalls nach einem sportlichen Training positive Auswirkungen. Bei einem folgenden Versuch unseres Institutes konnte wieder speziell für NK-Zellen und Makrophagen eine gesteigerte Tumortoxizität aufgezeigt werden [7], ein Ergebnis, das im engen Zusammenhang mit einer verbesserten Krebsabwehr steht. Der direkte Einfluß auf das Tumorwachstum wurde in einer weiteren Arbeit untersucht, wobei die körperliche Belastung der Tiere zu einer Verzögerung des Tumorwachstums bis hin zur kompletten Tumorregression führte [8]. Zusätzlich konnte auch eine verminderte Anzahl von Metastasen nachgewiesen werden; in diesem Zusammenhang ist die Erkenntnis zu sehen, daß gerade die unkontrollierte Ausbreitung der Tochtergeschwulste für den tödlichen Verlauf der Krebserkrankung verantwortlich ist.

Moderater Ausdauersport zeigt aber nicht nur direkte Einflüsse auf das Immunsystem, sondern wirkt auch indirekt über eine psychische Komponente, die

im Fachgebiet der Psychoneuroimmunologie untersucht wird. Positive psychologische Streßsituationen (Eustreß), wie sie auch im Sport erlebt werden, führen über verbesserte Streßresistenz und Angstreduktion ebenfalls zu immunstimulierenden Prozessen (Abb. 1) [9]. Die beschriebenen positiven Korrelationen zwischen immunologischen und psychologischen Parametern konnten wir auch in einer Studie mit Colonkrebspatienten, die ein fünfwöchiges moderates Ausdauertraining absolvierten, nachweisen [10].

Moderates Ausdauertraining mit Brustkrebspatientinnen

Basierend auf dem Wissen aus den vorgestellten Arbeiten wurde das weltweit erstmalige Projekt gestartet, den Einfluß eines moderaten Ausdauertrainings auf Immunsystem und Psyche bei Mammakarzinompatientinnen zu untersuchen.

An der Studie nahmen 49 Brustkrebspatientinnen mit den Tumorstadien T₁₋₂, N₀₋₁ und M₀ teil. Die Frauen wurden in eine Kontrollgruppe (N = 25) und eine Trainingsgruppe (N = 24) unterteilt; sowohl vom Altersdurchschnitt her als auch bei den anthropometrischen Maßen gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Das zweigeteilte Studiendesign sah eine erste Trainingsphase über sechs Wochen im Rahmen einer Nachsorgekur vor und eine zweite anschließende sechsmonatige Trainingsphase an der Deutschen Sporthochschule in Köln. Um das

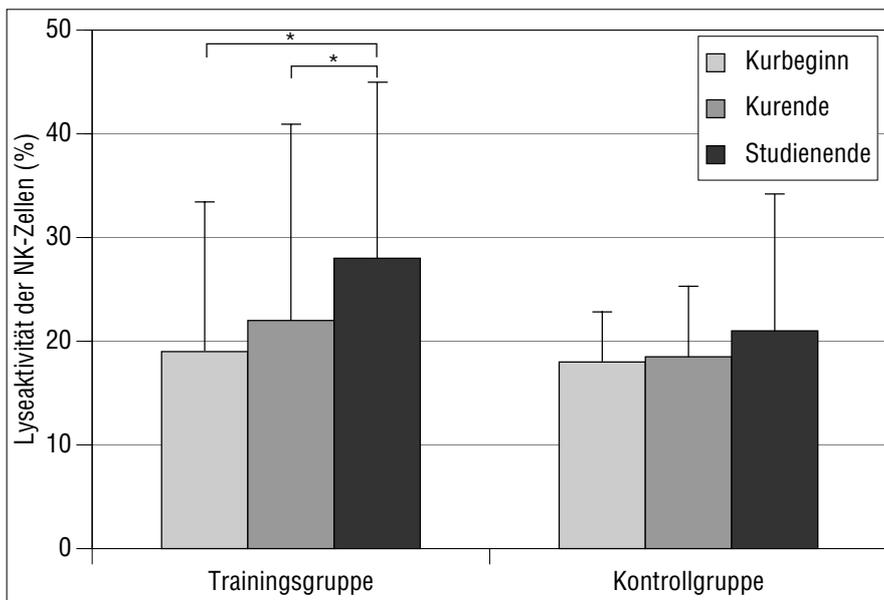


Abb. 2 Ergebnisse der NK-Zellaktivität in Prozent gegenüber K-562 Tumorzellen für die Trainings- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Kurbeginn, Kurende und Studienende.
* Statistisch signifikanter Unterschied mit $p \leq 0,05$

moderate Ausdauertraining zu standardisieren, trainierten die Frauen auf Fahrradergometern mit einer individuell ermittelten Pulsfrequenz nach einer Formel von Lagerstroem [11].

Während der Kur erfolgte das Training werktäglich über eine Dauer von ca. 30 Minuten. Das anschließende ambulante Ausdauertraining wurde zwei- bis dreimal pro Woche ausgeführt, wobei mindestens eine halbe Stunde die Fahrradarbeit geleistet werden sollte. Um Veränderungen auf immunologischer und psychischer Ebene zu analysieren, fanden drei Meßzeitpunkte statt: zum Kurbeginn, nach Kurende und nach Abschluß des ambulanten Trainings.

Neben quantitativen Veränderungen der einzelnen Leukozyten und der Lymphozytensubpopulationen wurde besonderes Augenmerk auf qualitative Auswirkungen auf die für die Krebsabwehr wichtigen Immunzellen gelegt. Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (CD2+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+) erfolgte mittels der Durchflußzytometrie. Dafür wurden die Lymphozyten mit fluoreszierenden monoklonalen Antikörpern markiert. Für die Bestimmung der Phagozytoseaktivität wurden sowohl Monozyten als auch Granulozyten aus venösem heparinisierten Blut isoliert.

Den Monozyten wurden sowohl Neuraminidase-behandelte Schaferythrozyten als auch mit Anti-D-beladene humane Erythrozyten zur Phagozytose angeboten, den Granulozyten markierte Mikrokokken. Unter dem Mikroskop wurde die Phagozytoseaktivität der einzelnen Zellen sowie der Zellen insgesamt ausgezählt. Für die Zytotoxizitätsbestimmung

der NK-Zellen wurde der klassische Chrom-Release-Test verwandt.

Insgesamt traten nur geringe zahlenmäßige Unterschiede bei den Blutzellen zu den drei Meßzeitpunkten in den Gruppen auf. Jedoch war eine signifikante Funktionsverbesserung der wichtigen NK-Zellen, Monozyten und Granulozyten in der Trainingsgruppe nach dem moderaten Ausdauertraining zu verzeichnen. Während sich bei den NK-Zellen die Fähigkeit, angebotene K-562 Tumorzellen zu lysieren, erhöhte (Abb. 2), stieg bei den Monozyten (Abb. 3) und Granulozyten (Abb. 4) die Phagozytosefähigkeit

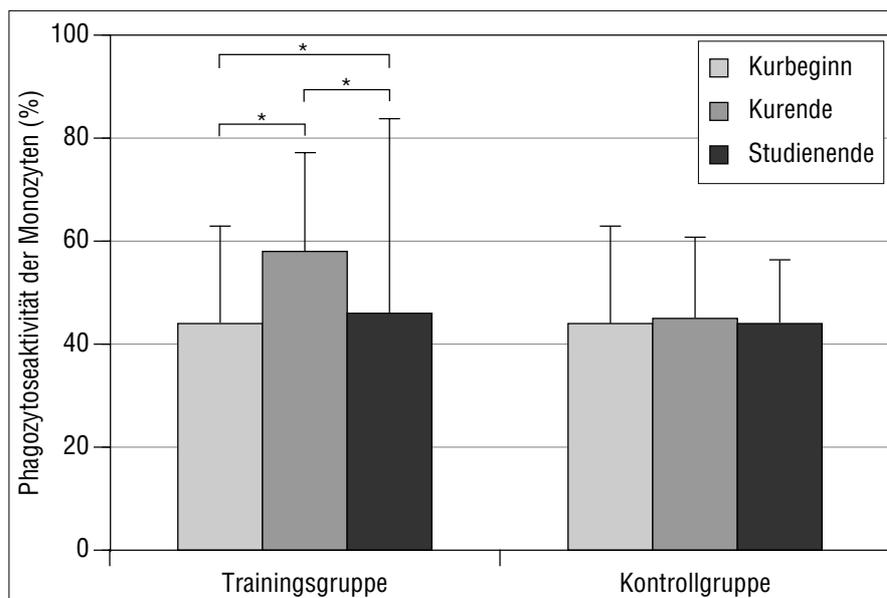


Abb. 3 Ergebnisse der Phagozytoseaktivität der Monozyten in Prozent gegenüber mit Neuraminidase behandelten Schaferythrozyten für die Trainings- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Kurbeginn, Kurende und Studienende.

* Statistisch signifikanter Unterschied mit $p \leq 0,5$

gegenüber den spezifischen Targets an. Die Zytotoxizität der NK-Zellen bei den trainierten Tumorpatientinnen entsprach am Ende der Studie Vergleichswerten von gesunden Probanden, welche eine 30 bis 35 prozentige NK-Zytotoxizität gegenüber K-562 Tumorzellen erzielen.

Auch die mit Hilfe der Fragebögen (Freiburger-Persönlichkeitsinventar, EZ-Fragebogen nach Nitsch) ermittelten psychologischen Parameter zeigten einen positiven Verlauf in der Trainingsgruppe innerhalb der Kur, der sich in einer verbesserten Lebenszufriedenheit und einer wahrgenommenen Reduzierung der körperlichen Beschwerden äußert. Zu dem Meßzeitpunkt „Studienende“ reduzierte sich die Lebenszufriedenheit wieder auf den Stand der Werte vor der Kur. Eine mögliche Ursache für diesen Rückgang könnte in der erneuten Einbindung in das Alltagsleben und der damit verbundenen Reduktion des Ausdauertrainings zu finden sein, das in dieser Phase nur noch 2,2 mal wöchentlich und nicht mehr fünfmal wöchentlich wie in der Kur absolviert wurde. Dieser Erklärungsansatz wird durch den positiven Zusammenhang von Trainingshäufigkeit und Lebenszufriedenheit ($r = 0,64$) gestützt.

Die aufgezeigten Ergebnisse bestätigen die bereits in anderen Untersuchungen aufgezeigten Aktivierungen der NK-Zellen sowie des Monozyten/Makrophagensystems auch für Brustkrebspatientinnen. Darüber hinaus spiegeln sie die enge Beziehung zwischen Immunsystem und Psyche wider und zeigen, wie moderate körperliche Aktivitäten positiv in das komplexe psychoneuroimmunologische Netzwerk eingreifen können.

Relevanz

Nachdem eine erste Krebsnachsorgegruppe schon im Jahre 1981 in Köln gegründet wurde, gibt es mittlerweile in Deutschland mehr als 500 solcher Einrichtungen mit größtenteils Teilnehmerinnen, insbesondere Frauen nach einer Brustkrebskrankung. Standen früher noch psychosoziale Gesichtspunkte im Vordergrund, wird heute auch moderater Ausdauersport, gerade basierend auf der beschriebenen Untersuchung, als Maßnahme aufgegriffen. Zu den positiven immunologischen und psychologischen Effekten des moderaten Ausdauertrainings kommen bei Mammakarzinompatientinnen bedeutende anatomisch-funktionelle Wirkungen hinzu. Gezielte gymnastische und mobilisierende Übungen kompensieren krankheits- und therapiebedingte Defizite, so z. B. die durch Mastektomie eingeschränkte Beweglichkeit des Schultergürtels [12]. Die mit Hilfe des Ausdauertrainings erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit führt bei den Patientinnen zum Gefühl der Fitneß und trägt damit zur Verbesserung der Lebensqualität bei. Zusätzlich darf die wichtige Komponente des Trainierens in der Gruppe und der damit verbundenen sozialen Interaktionen nicht vergessen werden.

Eckdaten für den Einsatz von Ausdauersport in der Rehabilitation von Brustkrebspatientinnen

Aufgrund der von uns gewonnenen Erkenntnisse und des Studiums der Fachliteratur stellen die folgenden Gesichtspunkte Eckdaten für eine durch moderaten Ausdauersport begleitete Rehabilitation von Brustkrebspatientinnen dar:

- Sport als Rehabilitationsmaßnahme sollte sofort nach der Akutklinik in der Nachsorgeklinik in Form einer Anschluß-Heil-Behandlung beginnen, wobei positive Bewegungserlebnisse zu einem weiteren „Sporttreiben“ nach der Kur motivieren sollten.
- Die Trainingspulsfrequenz für ein moderates Ausdauertraining sollte in Anlehnung aus Erfahrungen mit Herzsportgruppen nach der Formel $THF = RF + ((220 - LA) - RF) \cdot 0,6$ von Lagerstroem berechnet werden (THF: Trainingsherzfrequenz, RF: Ruheherzfrequenz; LA: Lebensalter).
- Die Belastungsfähigkeit und -dauer sollte zwei- bis dreimal wöchentlich jeweils 30 bis 45 Minuten betragen.
- Das Krebsnachsorgetraining sollte in einer speziellen Gruppe von einem erfahrenen Diplomsporthelehrer oder

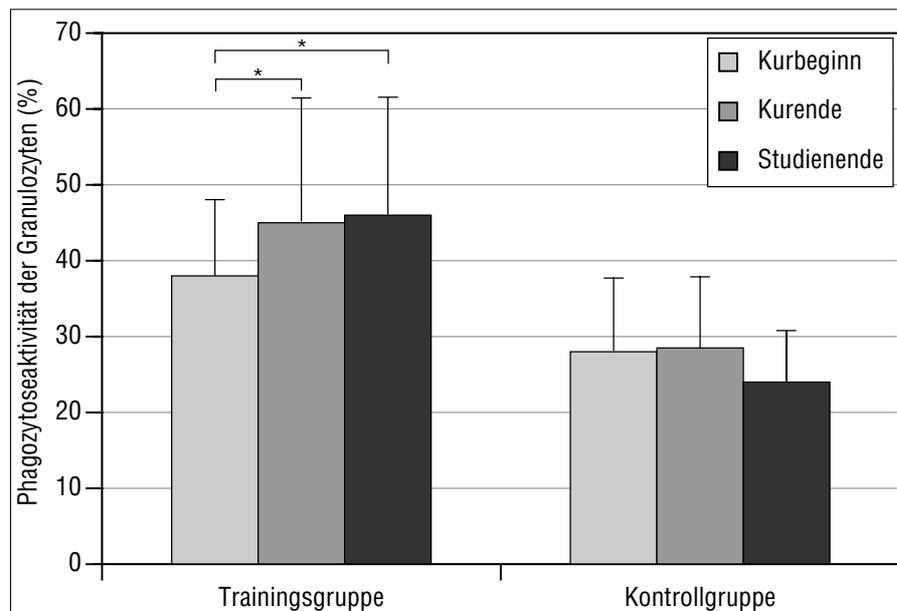


Abb. 4 Ergebnisse der Phagozytoseaktivität der Granulozyten in Prozent gegenüber *Micrococcus lysodeikticus* für die Trainings- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Kurbeginn, Kurende und Studienende.

* Statistisch signifikanter Unterschied mit $p \leq 0,05$

Übungsleiter in Kooperation mit einem betreuenden Arzt durchgeführt werden.

- Das Training sollte auch Anleitung zu einem individuellen „Home-Training“ unter Miteinbeziehung von Freunden und Angehörigen bieten.
- Das Training sollte zu einer Reintegration in Sportgruppen und -arten führen, die vor der Krebstherapie besucht wurden.

Zusammenfassung

Moderates Ausdauertraining als therapeutische Maßnahme in der Rehabilitation von Brustkrebspatientinnen vermag auf der Basis der vorgestellten positiven Untersuchungsergebnisse den psychischen Schrecken vor der tödlichen Erkrankung Krebs zu nehmen und somit den Lebensmut und die Lebensqualität der Patientinnen zu steigern. Außerdem wird durch die körperliche Aktivität das supprimierte Immunsystem, vor allem die für die Eliminierung der Krebszellen wichtigen Abwehrzellen, wieder gestärkt.

Anschrift für die Verfasser:

Dipl.-Sportl. T. Schulz
Institut für Experimentelle Morphologie
Deutsche Sporthochschule Köln
50927 Köln

Literatur:

- [1] Bundesminister für Gesundheit: Daten des Gesundheitswesens – Ausgabe 1997. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit, Band 91, Baden Baden, Nomos 1997
- [2] Folkman, J.: Die Gefäßversorgung von Tu-

moren. In: Schirrmacher, V. (Hrsg.), Krebs-Tumoren, Zellen, Gene, 1. Auflage, Heidelberg, Spektrum der Wissenschaft, 1986

- [3] Shavit, Y., F.C. Martin: Opiates, stress and immunity: animal studies, *Ann Beh Med* 9/87, 11-15
- [4] Peters, E.M.: Exercise and upper respiratory tract infections: A review. *SA J Sports Med*
- [5] Lötzerich, H., C. Peters, I. Ledvina, H.J. Appell, G. Uhlenbruck: Ausdauersport als natürliche Immunstimulans in der Krebsnachsorge. *Ärztzeitschr. Naturheilverfahren* 32/91, 571-576
- [6] Fehr, H.G., H. Lötzerich, H. Michna: Human macrophage function and physical exercise: phagocytic and histochemical studies, *Eur J Appl Physiol* 58/89, 613-617
- [7] Jäpel, M., H. Lötzerich, H.J. Appell: Physical exercise may improve macrophage phagocytic activity of tumor bearing mice, *in vivo* 6/92, 215-218
- [8] Whittall, K.s., W.S. parkhouse: Exercise during adolescence and its effects on mammary gland development, proliferation, and nithrosomethylurea (NMU) induced tumorigenesis in rats, *Breast Cancer Res Treat* 37/96, 21-27
- [9] Schedlowski, M., U. Tewes (Hrsg.): Psychoneuroimmunologie. Heidelberg, Berlin, Oxford, Spektrum Akademischer Verlag, 1996
- [10] Lötzerich, H., C. Peters, T. Schulz, H. Höchemer, B. Niemeier: Influence of physical activity on the immune system and mood of colon cancer patients, *Int J Sports Med* 19/97, 36
- [11] Lagerstroem, D.: Grundlagen der Sporttherapie bei koronarer Herzkrankheit, Köln, Echo, 1987
- [12] Schüle, K., S. Trimborn: Rehabilitation nach Mammakarzinom, München, Pflaum 1985