

Mara Knapper

Dr. med.

## **Einfluss körperlichen Trainings auf hämatologische, immunologische und klinische Verlaufparameter nach allogener Stammzelltransplantation**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Dr. med. T. Luft

**Ziel** dieser Arbeit war es herauszufinden, welchen Einfluss eine Sport- und Bewegungsintervention bei Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, auf **hämatologische Parameter** (Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl, Rekonstitutionszeit der Thrombozyten, Anzahl benötigter Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und Chimärismus), **immunologische Parameter** (Leukozyten, Rekonstitutionszeit der Granulozyten, Gesamt-Lymphozyten, T-Zellen und ihre Subpopulationen, B-Zellen, Natürliche Killer-Zellen und Immunglobulin G) und **klinische Verlaufparameter** (stationäre Aufenthaltsdauer, CRP, Serumkreatinin und den Bedarf an Immunsuppressiva) hat. Hierzu wurde ein Teilbereich eines Projekts des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim und der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V. ausgewertet. Das Projekt war als multizentrische, prospektive, randomisierte und kontrollierte Interventionsstudie angelegt. Aus den Abteilungen Innere Medizin V der Universität Heidelberg und dem Zentrum für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden wurden zur Baseline 108 Patienten rekrutiert und unter Berücksichtigung ihrer Grunderkrankung, ihres Geschlechts und Alters in eine Kontroll- und eine Experimentalgruppe randomisiert. In der **Experimentalgruppe** wurde zusätzlich zur üblichen Standardbehandlung ein kombiniertes Kraft-/Ausdauertraining durchgeführt. Die Teilnehmer der **Kontrollgruppe** erhielten die übliche Standardtherapie und Sozialkontakt mit dem Studienpersonal, aber keine Trainingsintervention.

Bei den **hämatologischen Parametern** konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden. Die Hämoglobinkonzentration zeigte während des stationären Aufenthaltes die Tendenz, dass die Experimentalgruppe mit etwas weniger verabreichten Erythrozytenkonzentraten die Hämoglobinkonzentration besser aufrechterhalten konnte als die Kontrollgruppe. 6 Monate nach HSCT zeigten sich signifikante Korrelationen der Hämoglobinkonzentration mit der Kraft- und Ausdauerleistung. Hierbei blieb fraglich, ob die bessere körperliche Fitness das höhere Hämoglobin bedingte, oder ob aufgrund des höheren Hämoglobins eine bessere Leistungsfähigkeit möglich war. Bei den Thrombozytenzahlen zeigten sich zu den Messzeitpunkten keine Gruppenunterschiede. Allerdings ergaben sich auch hier signifikante Korrelationen zum Katamnesezeitpunkt mit den Kraft- und Ausdauerparametern. Außerdem zeigte die Experimentalgruppe einen tendenziell geringeren Bedarf an Thrombozytenkonzentrate im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auf die Entwicklung des Chimärismus hatte das Training in dieser Studie keinen Einfluss. Bezüglich der **immunologischen Parameter** bestanden ebenfalls zu keinem Messzeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede. Die Leukozyten zeigten die Tendenz bei der stationären Entlassung in der Experimentalgruppe höher zu sein, zu den anderen Messzeitpunkten waren

keine deutlichen Gruppenunterschiede ersichtlich. Die Durchflusszytometrien wurden erst nach Abschluss der Interventionen durchgeführt, so dass sich in ihren Ergebnissen lediglich Langzeiteffekte des Trainings zeigen könnten. In der Auswertung konnten keine signifikanten Effekte gefunden werden. In den entsprechenden graphischen Darstellungen waren Gruppenunterschiede sichtbar. Insbesondere bei den relativen NK-Zell-Werten (prozentualer Anteil der NK-Zellen an den Gesamtymphozyten) zeigte sich die Tendenz, dass die Experimentalgruppe höhere Werte aufwies als die Kontrollgruppe, was 350 Tage nach HSCT am deutlichsten wurde ( $p = .077$ ). Nach aktuellem Forschungsstand ist die NK-Zell-Aktivität das einzige beständige Differenzierungsmerkmal zwischen dem Immunsystem eines Sportlers und dem eines Nicht-Sportlers. In der Annahme, dass die Patienten der Experimentalgruppe auch nach Abschluss der Interventionen weiterhin körperlich aktiv waren, wäre es durchaus denkbar, dass die höheren NK-Zell-Anteile aus einem aktiveren Lebensstil resultierten. Beim Immunglobulin G zeigte sich ein deutlicher Trend, dass die Experimentalgruppe bis zum Tag +230 höhere Immunglobulin G-Spiegel entwickelte als die Kontrollgruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz. Ergebnisse bisheriger Studien waren diesbezüglich inhomogen. Man kann vermuten, dass die körperliche Aktivität in dieser Studie erhöhend auf den Immunglobulin G-Spiegel gewirkt hat.

Auch bei den **klinischen Verlaufsparemtern** fielen die Ergebnisse statistisch nicht signifikant aus. Die stationäre Aufenthaltsdauer war in der Experimentalgruppe etwas kürzer als in der Kontrollgruppe. Eine bessere Allgemeinverfassung und ein höherer Fitnessgrad könnten hierzu beigetragen haben. Das Körpergewicht lag, vor allem gegen Studienende, in der Experimentalgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise konnte das Training den Verlust an Muskelmasse reduzieren und den Wiederaufbau fördern. An CRP-Werten wurden jeweils die höchsten gemessenen Werte jedes Patienten in einem Studienabschnitt herangezogen. In der letzten Studienphase, nach Abschluss der Intervention, zeigten sich in der Experimentalgruppe höhere CRP-Peaks. Nach bisherigen Studien könnte man durch regelmäßige körperliche Aktivität eher eine Reduktion des CRP-Spiegels vermuten. Auf die hier ausgewerteten CRP-Spitzen schien das Training keinen Einfluss gehabt zu haben. Bezüglich der Serumkreatinin-Werte wurden sowohl die Mittelwerte pro Studienabschnitt als auch die entsprechenden, einzelnen Serumkreatinin-Peaks ausgewertet. Bei beiden Auswertungen zeigte sich, dass die Werte der Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten über denen der Experimentalgruppe lagen. Da das Serumkreatinin mit der Muskelmasse korreliert, wäre in der Experimentalgruppe eher ein höheres Serumkreatinin zu erwarten. Manche Autoren haben beschrieben, dass körperliches Training Nebenwirkungen von Ciclosporin, wie Nephrotoxizität, reduzieren kann. Möglicherweise hängt dieses Erkenntnis mit den deutlich niedrigeren Serumkreatinin-Spiegeln der Experimentalgruppe zusammen.

Diese Studie konnte bezüglich hämatologischer, immunologischer und anderer klinischer Verlaufsparemter keine eindeutigen Effekte eines körperlichen Trainings bei allogenen stammzelltransplantierten Patienten zeigen, weder positive noch negative.

Das Training unterstützte möglicherweise die hämatologische und immunologische Rekonstitution, insbesondere die NK-Zell-Zahlen, und konnte eventuell die nephrotoxische Nebenwirkung des Ciclosporins reduzieren.