

Annette Künkele

Dr. med.

Evaluation eines Behandlungsansatzes gegen Tumorkachexie – Einsatz von Krafttraining und N-Acetylcystein

Geboren am 16.09.1980 in Pforzheim

Reifeprüfung am 27.06.2000 in Pforzheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 2000/2001 bis WS 2006/2007

Physikum am 06.09.2002 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 22.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie in Zusammenarbeit mit dem DKFZ

Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. R. Kinscherf

Tumorkachexie und insbesondere Muskelschwund haben Einfluss auf Toleranz und Wirkung der Chemotherapie, Überlebenszeit der Patienten und sind zudem für Kraftverlust und Aktivitätsminderung verantwortlich. Eine wirksame Therapie zum Muskelaufbau bei Tumorkachexiepatienten fehlt bisher. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Krafttrainingsintervention bei zwei Populationen zu evaluieren:

- a) bei gesunden Probanden hinsichtlich der Effekte auf Kraft und Muskelmasse, sowie Veränderungen Kachexie-relevanter Zytokine (TNF- α , IL-6). Dieser Studienteil war designed als randomisierte Placebo-kontrollierte Interventionsstudie während eines 8-wöchigen isokinetischen Krafttrainings;
- b) bei kachektischen Tumorpatienten hinsichtlich Durchführbarkeit und Effekt auf Kraft und Muskelmasse.

Probanden/Patienten und Methoden: Teilnehmer der Studie waren a) gesunde Probanden und b) kachektische Krebspatienten, die bestimmte Einschlusskriterien (s. Material und Methodik) erfüllen mussten.

Die Intervention bestand aus einem 8-wöchigen Krafttraining von Kniestreckern und -beugern in Form von Sitzungen (2x / Woche) an einem isokinetischen Trainingsgerät. Das an diesem Gerät durchgeführte Training sollte die isokinetische und isometrische Maximalkraft steigern, den Muskelquerschnitt vergrößern und die VO₂max erhöhen. Der Kontrollgruppe wurde zusätzlich das Antioxidanz N-Acetylcystein (NAC; 1,8 g/d) bzw. ein Placebo verabreicht, um zu untersuchen, ob oxidativer Stress - als negative Begleiterscheinung bei Training bzw. als zusätzliches Risiko für Krebspatienten – durch NAC vermindert werden kann. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob NAC den Trainingserfolg, die Plasma-Konzentration von TNF- α (als proteolytischen Faktor der Kachexie) bzw. die NK-Zell Aktivität beeinflusst.

In der Pilotstudie wurden Kachexiepatienten ins Training eingeschlossen und die Daten der gesunden Probanden und der kachektischen Tumorpatienten miteinander verglichen.

Ergebnisse:

1) Muskelmasse, Kraft und Training

Wir konnten erstmals zeigen, dass das durchgeführte Krafttraining bei Kachexiepatienten sowohl die Kraft als auch die aerobe Kapazität (VO₂max) – die vor Beginn der Studie gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedriger waren – erhöhte. Da Kraft und VO₂max eine große Rolle in Hinblick auf Mobilität, Selbstständigkeit und Lebensqualität bei Kachexiepatienten spielen, kann

die durchgeführte Trainingsintervention diesbezüglich als äußerst erfolgversprechend angesehen werden.

2) Bezüglich Veränderungen proinflammatorischer bzw. prooxidativer Marker fanden wir bei a) Kachexiepatienten und b) Trainingsintervention folgendes:

Unsere Daten deuten auf keine ursächliche Beteiligung der Zytokine TNF- α und IL-6 an der Kachexie hin. Ferner fanden wir, dass die gewählte Trainingsintervention bei Kachexiepatienten die Plasma TNF- α - und -IL-6-Konzentrationen nicht veränderte. Des Weiteren waren bei den Tumorpatienten die Plasma OxLDL- und -Thiol-Spiegel - als Indikatoren eines oxidativen Stresses - nicht signifikant höher als bei den gesunden Probanden. Krafttraining führte innerhalb der Kontrollgruppe zu einer Erhöhung der Plasma OxLDL-Konzentrationen, besonders bei der Verumgruppe. Auch die Plasma ICAM-1-Spiegel waren a priori bei den Kachexiepatienten nicht signifikant höher als bei den gesunden Probanden. Bei letzteren führte Krafttraining zu einer Senkung der Plasma ICAM-1-Konzentrationen. Die NK-Zell Aktivität war bei den Tumorpatienten vor Intervention signifikant niedriger als bei den gesunden Kontrollpersonen und wurde bei Kachexiepatienten durch das Krafttraining erhöht. Die NK-Zell Aktivität wurde durch die Trainingsintervention bei gesunden Probanden nur nach NAC-Einnahme gesenkt. NAC-Gabe hat in Verbindung mit Krafttraining bei gesunden Probanden keinen zusätzlichen Einfluss auf den Kraftzuwachs oder die untersuchten Zytokine TNF- α und IL-6.

3) Aerobe Kapazität

Wir fanden signifikant negative Korrelationen zwischen den VO₂max/Körpergewicht-Quotienten und den Plasma TNF- α -, -IL-6-, -ICAM-Spiegeln sowie eine signifikant positive Korrelation zwischen den VO₂max/Körpergewicht-Quotienten und der Aktivität der NK-Zellen.

Schlussfolgerung: Unsere Studie zeigt erstmals, dass die gewählte Krafttrainingsintervention bei Kachexiepatienten:

- a) zu deutlichen Verbesserungen der mit der Kachexie einhergehenden, die Lebensqualität verringernden, Parameter wie Kraft und VO₂max führt. Mit dieser Maßnahme scheint der katabole, proteolytische Abbauprozess der Muskulatur kachektischer Patienten durch Training positiv beeinflussbar zu sein;
- b) die mit Kachexie assoziierten proinflammatorischen und prooxidativen Veränderungen durch Krafttraining nicht verschlechtert, sondern teilweise sogar verbessert;
- c) die Funktion des Immunsystems steigert.

Unsere Ergebnisse machen große Hoffnung, dass das neuartige Konzept „Krafttraining bei Kachexiepatienten“ die Lebensqualität, Mobilität und möglicherweise Mortalität bei Kachexiepatienten positiv beeinflusst. Zukünftiges Ziel sollte deshalb sein, dass Sport bei Tumorerkrankungen genauso ein fester Bestandteil der Therapie wird, wie er es derzeit bei KHK- oder AVK-Patienten bereits ist.