

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

AUSWIRKUNGEN VON AUSDAUER- UND KRAFTSPORT AUF DAS IMMUNSYSTEM,
ADIPOZYTOKINE UND ZIRKULIERENDE TUMORZELLEN BEI
BRUSTKREBSPATIENTINNEN WÄHREND DER CHEMOTHERAPIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

LISA MARIE HARLOFF, geb. KELLER
aus Wismar

Kiel 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Mundhenke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Fritz Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.12.2017

gez.: PD Dr. med. Ibrahim Alkatout

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Sport während Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen.....	1
1.2 Einflüsse des Trainings auf biomedizinische Parameter.....	4
1.2.1 Einflüsse auf das Immunsystem.....	5
1.2.2 Einflüsse auf zirkulierende Tumorzellen.....	7
1.2.3 Einflüsse auf Adipozytokine.....	8
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Gegenstand der Untersuchung und Untersuchungsmaterial.....	11
2.2 Untersuchungshergang und –ablauf.....	12
2.2.1 Krafttraining.....	14
2.2.2 Ausdauertraining.....	15
2.2.3 Immunparameter.....	15
2.2.4 Zirkulierende Tumorzellen.....	16
2.2.5 Adipozytokine.....	19
2.3 Statistische Berechnungen.....	20
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Immunparameter.....	25
3.1.1 CD3.....	25
3.1.2 CD4.....	26
3.1.3 CD8.....	27
3.1.4 CD19.....	28
3.1.5 CD16/56.....	29

Inhaltsverzeichnis

3.1.6	$\gamma\delta$	30
3.1.7	V δ 2	31
3.1.8	V δ 1	32
3.1.9	$\alpha\beta$	33
3.2	Zirkulierende Tumorzellen	34
3.3	Adipozytokine.....	36
3.3.1	Leptin	36
3.3.2	Adiponektin	36
4	Diskussion.....	38
4.1	Ergebnisdiskussion	38
4.2	Methodenkritik.....	41
4.3	Einordnung und Schlussfolgerung.....	42
5	Zusammenfassung.....	45
	Literaturverzeichnis	IX
	Anhang.....	XVI
	Eidesstattliche Erklärung	XXVIII
	Danksagung	XXIX
	Lebenslauf.....	XXX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Verhältnis von sportlicher Betätigung und Gewichtsabnahme sowie Einfluss auf Immunsystem und Adipozytokine (Garcia und Thomson 2014)	4
Abbildung 2. Übersicht der $\gamma\delta$ -Zell-Funktionen (Vantourout und Hayday 2013)	6
Abbildung 3. Interventionsschema der BbC-Studie.....	13
Abbildung 4. Zirkulierende Tumorzelle im mikroskopischen Bild. S. Hamann, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe UKSH Campus Kiel.....	18
Abbildung 5. Überblick der Methoden zur Anreicherung zirkulierender Tumorzellen aus dem peripheren Blut (Pantel und Alix-Panabières 2010a).	19
Abbildung 6. Graphische Auswertung: Veränderung der Zellzahl der CD3-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.	26
Abbildung 7. Graphische Auswertung: Veränderung der Zellzahl der CD4-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.	27
Abbildung 8. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der CD8-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....	28
Abbildung 9. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der CD19-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....	29
Abbildung 10. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der CD16/ 56-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....	30
Abbildung 11. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der $\gamma\delta$ (I)-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....	31

Abbildung 12. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der V δ 2-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....32

Abbildung 13. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der V δ 1-Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....33

Abbildung 14. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der $\alpha\beta$ -Zellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....34

Abbildung 15. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der Zirkulierenden Tumorzellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie. Darstellung der Tumorzellen mit außerhalb des Streubereichs liegendem Messwert („Statistischer Ausreißer“).....35

Abbildung 16. Graphische Auswertung: Veränderung der absoluten Zellzahl der Zirkulierenden Tumorzellen innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie. Darstellung der Tumorzellen ohne außerhalb des Streubereichs liegenden Messwert („Statistischer Ausreißer“).....35

Abbildung 17. Graphische Auswertung: Veränderung der Leptinwerte innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....36

Abbildung 18. Graphische Auswertung: Veränderung der Adiponektinwerte innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.....37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Darstellung der anthropometrischen Patientendaten der BbC-Studie (I).23

Tabelle 2. Darstellung der anthropometrischen Patientendaten der BbC-Studie (II).23

Tabelle 3. Darstellung der diagnostischen Patientendaten der BbC-Studie.24

Abkürzungsverzeichnis

Adipo R1/2	Adiponektinrezeptor 1/2
BD-Multitest-6-color-TBNK	6-farbiges Reagenz zur Detektion von B-, T- und Natürlichen Killerzellen in der direkten Immunfluoreszenz der Firma Becton, Dickinson and Company
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
bspw.	beispielsweise
ca.	circa
CA	California
CAU	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
CCC	Comprehensive Cancer Center
CRF	Cancer Related Fatigue
CTC	Zirkulierende Tumorzellen
d2	Aufmerksamkeits-Belastungstest
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DTC	Disseminierte Tumorzellen
Dr. med.	Doctor medicinae
Dr. phil.	Doctor philosophiae
Dr. rer. nat.	Doctor rerum naturalium
EC-D	Epirubicin/ Cyclophosphamid/ Docetaxel
EC-P	Epirubicin/ Cyclophosphamid/ Paclitaxel
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGFR	Epidermal Growth Factor
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Essay
EORTC QLQ BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Breast Cancer Quality of life Questionnaire
EORTC QLQ C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer: Core Quality of Life Questionnaire
EpCam	Epithelial Cell Adhesion Molecule
ER IRS	Estrogene Receptor Immune Reactive Score
et al.	et alii/ aliae/ alia: und andere

Abkürzungsverzeichnis

FACS	Fluorescence-activated Cell Sorting
FCS/ PBS	Fetales Kälberserum in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung
FEC	5-FU/ Epirubicin/ Cyclophosphamid
FiZ	Fitness-Zentrum des Vereins für Freizeit- und Gesundheitssport an der Universität Kiel e.V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h1RM	Hypothetischer One-Repetition Maximum Test
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
Her 2 neu	Huma Epidermal Growth Factor 2
IBM SPSS	Statistik- und Analysesoftware der Firma IBM
IGF	Insulin-like Growth Factor
Il-10	Interleukin-10
M.A.	Master of Arts
MCF-7	Michigan-Cancer-Forundation-7, eine 1970 angelegte Brustkrebszelllinie
MDA MB 468/ 231	zwei 1977 angelegte Brustkrebszelllinien
MFI 20	Multidimensional Fatigue Inventory
MIC	Metastasis Initiating Cells
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
MW	Mittelwert
NBET	Nicht-brusterhaltende Therapie
NIBSC	National Institute for Biological Standards and Control
NYHA	New York Heart Association
ObRI	Ob-Rezeptor (Leptin)
POD	Peroxidase
POMC	Proopiomelanocortin
PR IRS	Progesterone Receptor Immune Reaction Score
Prof.	Professor
PWC	Physical Working Capacity
RPE	Rating of Perceived Exertion
rpm	rounds per minute
S.	Seite(n)
SD	Standard of Deviation
SW 480	Name eines γ -Interferon

Abkürzungsverzeichnis

t _{1/2}	Zeitpunkt 1/2
TAC	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid
TNM	Tumorklassifikation maligner Tumore hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Metastasen (M)
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
US	United States
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

1.1 Sport während Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen

Brustkrebs stellt aktuell mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich die am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland dar (Zentrum für Krebsregisterdaten 2015). In der Behandlung der Brustkrebskrankung findet am häufigsten die adjuvante Therapie Verwendung. Diese beinhaltet diejenigen Therapiekonzepte, die mit kurativer Intention nach einer Operation an der Brustdrüse zum Einsatz kommen. Bei einer neoadjuvanten Therapie vereint werden die medikamentösen Therapien z.T. vor einer geplanten Operation durchgeführt. Die Systemtherapie lässt sich wiederum in die Untergruppen Hormontherapie und Chemotherapie aufteilen. Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, stehen dabei im Mittelpunkt dieser Arbeit.

In den letzten Jahren hat sich die Bewegungstherapie zunehmend als bedeutender Therapiepeiler im Rahmen der Rehabilitation nach einer Brustkrebskrankung etabliert. Sie wird dabei als übergeordnetes Spektrum aller Verfahren gesehen, die Bewegung als Therapie einsetzen (z.B. Tanztherapie und Sporttherapie). Therapiert werden hierbei sowohl psychische als auch physische Defizite. Sporttherapie versteht sich als Teil der Bewegungstherapie, die im Gegensatz zur Physiotherapie einen ganzheitlichen Ansatz der Rehabilitation verfolgt. Hierbei nimmt auch die psychosoziale Komponente, z.B. bei gemeinsamen Wanderungen, eine zentrale Rolle ein, weshalb die Sporttherapie oft in Gruppen durchgeführt wird (Baumann 2008). Baumann et al. definieren fünf Hauptziele des Rehabilitationssports am Wohnort: Psychosoziale Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung, Spaß und Freude an der Bewegung, Verbesserung noch vorhandener Funktionseinschränkungen, Verbesserung der allgemeinen Fitness und Hinführung zu Freizeitaktivitäten (Baumann 2008). Bei Krebserkrankungen werden im Besonderen als Hauptziele auf physischer Ebene die Verminderung der Bewegungseinschränkung nach operativen Eingriffen, der Erhalt bzw. die Verbesserung der Alltagsbewegungen sowie der allgemeinen Fitness, die Anregung des Herz-Kreislaufsystems und des Immunsystems, die Minderung des Fatigue-Syndroms, die Reduktion von Schmerzen sowie die Senkung des (Brust-)krebsrezidivrisikos genannt (Baumann 2008). Fatigue wird dabei definiert als ein persistierendes, subjektiv empfundenes Gefühl von physischer, emotionaler und/ oder kognitiver Müdigkeit oder Erschöpfung in Zusammenhang mit einer Krebserkrankung oder einer Krebstherapie, welches in keinem Zusammenhang mit

Einleitung

zuvor erlebter körperlicher Aktivität steht und mit der Beeinträchtigung alltäglicher Fähigkeiten einhergeht (Berger et al. 2015). Als die am häufigsten auftretenden Parameter der genannten Fatigue werden Müdigkeit, Energieverlust, Erschöpfung und beeinträchtigte körperliche Aktivität bei Krebspatientinnen angegeben, wobei das gemeinsame Auftreten von Müdigkeit und Erschöpfung als Cancer-related Fatigue (CRF) bezeichnet wird (Horneber et al. 2012).

Die genannte Optimierung der Immunparameter, die Anregung des Herz-Kreislaufsystems durch Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter sowie die Veränderung der tumorspezifischen Zellen stehen im Mittelpunkt dieser Arbeit.

Es konnte bereits in verschiedenen Studien belegt werden, dass Sport einen positiven Effekt auf krankheits- und chemotherapiebedingte Symptome ausübt, darunter physikalische Parameter wie verminderte Muskelkraft und Ausdauer durch eine Herabsetzung der gewohnten Sauerstoffversorgung der Muskulatur, verminderte Knochendichte, ein herabgesetztes Bewegungsausmaß des Armes und des Schulterbereiches, Flush (plötzlich auftretende Gesichtsröte) und Lymphödeme. Psychosoziale Aspekte stellten wiederum Depression, Angst, reduziertes Selbstwertgefühl und -bewusstsein dar (Baumann et al. 2013).

So konnte schon 1988 in einer Studie mit 42 Brustkrebspatientinnen gezeigt werden, dass sich moderates Ausdauertraining auf dem Ergometer positiv auf die Reduktion der Nebenwirkung „Übelkeit“ während der Chemotherapie auswirkt (Winningham 1988).

Während in den Studien der letzten Jahre jedoch durch die einfachere Umsetzbarkeit und Belastungssteuerung (Baumann 2008) überwiegend Ausdauertraining im Mittelpunkt stand, blieb das Krafttraining oft durch erschwerte Reproduzierbarkeit unterrepräsentiert (Schmidt et al. 2012). Ausdauer wird hierbei definiert als „Fähigkeit, eine gegebene Leistung über einen möglichst langen Zeitraum durchhalten zu können“ (Hollmann und Hettinger 2000), während Krafttraining im Sinne eines Muskelaufbaus dazu dient, einen willkürlichen Widerstand über einen längeren Zeitraum aufbauen zu können (Hollmann und Hettinger 2000).

Courneya et al. konnten in der START Studie in einem Vergleich zwischen Aerobictraining und Krafttraining den positiven Einfluss beider Sportarten auf Selbstbewusstsein und die Erhaltung der Fitness nachweisen, während Krafttraining im Einzelnen noch zusätzlich die Muskelkraft erhöhte (Courneya et al. 2007).

Eine spanische Studie konnte mittels supervidierten Aerobic-, Dehnungs- und Kraftübungen den positiven Effekt auf Fatigue und Lebensqualität vor Kurzem erneut belegen (Meneses-Echávez et al. 2015).

Einleitung

Es bleibt die Frage bestehen, welche dieser Sportarten in welchem Ausmaß bezüglich der Reduktion der Chemotherapie Nebenwirkungen unter supervidierten Anleitungen und genauen Trainingsempfehlungen zukünftig zu empfehlen sein wird. Daran knüpft diese Arbeit, basierend auf der „Bewegung bei Chemotherapie“ (BbC)- Studie, mittels Messung der Parameter zu Beginn der Chemotherapie und nach einer zwölfwöchigen Trainingseinheit an.

Die Nullhypothesen zu Beginn der Studie lauteten jeweils:

H_0^{1a} . Moderates körperliches Krafttraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich nicht positiv auf Immunparameter aus.

H_0^{1b} . Moderates körperliches Ausdauertraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich nicht positiv auf Immunparameter aus.

H_0^{2a} . Moderates körperliches Krafttraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich nicht positiv auf zirkulierende Tumorzellen aus.

H_0^{2b} . Moderates körperliches Ausdauertraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich nicht positiv auf zirkulierende Tumorzellen aus.

H_0^{3a} . Moderates körperliches Krafttraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich nicht positiv auf Adipozytokine aus.

H_0^{3b} . Moderates körperliches Ausdauertraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich nicht positiv auf Adipozytokine aus.

Die jeweiligen Alternativhypothesen lauteten:

H_A^{1a} . Moderates körperliches Krafttraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich positiv auf Immunparameter aus.

H_A^{1b} . Moderates körperliches Ausdauertraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich positiv auf Immunparameter aus.

H_A^{2a} . Moderates körperliches Krafttraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich positiv auf zirkulierende Tumorzellen aus.

Einleitung

H_A^{2b}. Moderates körperliches Ausdauertraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich positiv auf zirkulierende Tumorzellen aus.

H_A^{3a}. Moderates körperliches Krafttraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich positiv auf Adipozytokine aus.

H_A^{3b}. Moderates körperliches Ausdauertraining während der Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen wirkt sich positiv auf Adipozytokine aus.

Die Beantwortung der Frage, in wieweit körperliches Kraft- und Ausdauertraining Einfluss auf die oben genannten laborchemischen Parameter ausübt, ist primäres Ziel dieser Arbeit.

1.2 Einflüsse des Trainings auf biomedizinische Parameter

Bei bis zu einem Drittel aller Brust- sowie Darm-, Endometrium-, Ösophagus (Adenokarzinom)- und Nierenzellkarzinome wurde ein Zusammenhang mit Übergewicht und ungenügender körperlicher Aktivität deklariert (Vainio und Bianchin, I. F. International Agency for Research on Cancer 2002). Demzufolge kann das Überleben und die Sterblichkeit von körperlichem Training direkt positiv beeinflusst werden (Lahart et al. 2015). Bislang ungeklärt bleibt die Frage, ob diese Effekte durch Veränderungen im Immunsystem, im Fettmetabolismus oder durch Veränderungen der zirkulierenden Tumorzellen verursacht werden. Chemotherapie wirkt sich zudem negativ auf diese Biomarker aus und verstärkt demzufolge den oben beschriebenen Zusammenhang.

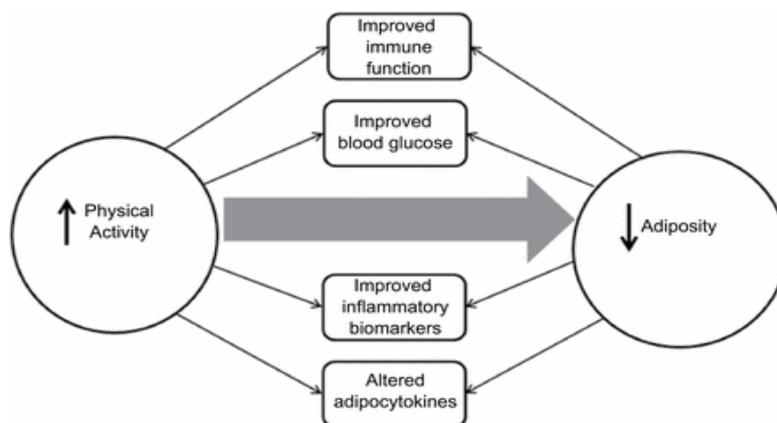


Abbildung 1. Verhältnis von sportlicher Betätigung und Gewichtsabnahme sowie Einfluss auf Immunsystem und Adipozytokine (Garcia und Thomson 2014)

So beschreiben Garcia und Thompson den positiven Effekt einer erhöhten physikalischen Aktivität und demzufolge eines niedrigen Körpergewichts auf das Immunsystem und den Blutzuckergehalt, jedoch auch eine Zunahme der Entzündungsparameter und Veränderung der Adipozytokine als Fettstoffwechselfparameter.

Daher hat sich diese Studie das Ziel gesetzt, unten aufgeführte Biomarker als primäre Endpunkte zu definieren und deren Veränderungen unter Bewegungstherapie zu erfassen, um gezielt individuelle sporttherapeutische Trainingsempfehlungen für die Zukunft geben zu können.

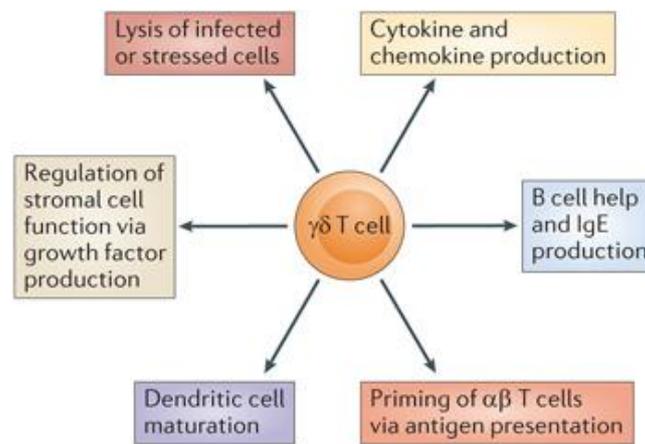
1.2.1 Einflüsse auf das Immunsystem

Zahlreiche Studien weisen bereits auf einen Zusammenhang zwischen moderatem Training und der Immunfunktion hin, wobei sowohl das spezifische bzw. erworbene (z.B. Lymphozyten) als auch das unspezifische bzw. angeborene (z.B. NK-Zellen) Immunsystem beteiligt sind. Zu betonen ist hier jedoch, dass ausschließlich moderates Training einen positiven Effekt auf das Immunsystem erzielte, während extremer Sport, beispielsweise ein Marathonlauf, sich bislang immunsuppressiv auswirkte (auch bezeichnet als Inverted J Hypothesis, umgekehrter Spazierstockeffekt, Begriff aus der Ökonomie) (Ulrich et al. 2012; Fairey et al. 2002). Dies ist auf eine Erhöhung zunächst der Akut-Phase-Proteine, darauffolgend der Lymphozyten und Monozyten kurz nach einer aktiven Trainingseinheit mit nachfolgender Depression der Werte (Lymphopenie) zurückzuführen (Baum und Liesen 1998).

In Studien konnten daher positive Effekte eines moderaten Ausdauertrainings, nach beendeter Chirurgie, Radiotherapie oder Chemotherapie, auf die NK-Zellen-Zytotoxizität und die -lymphozytenproliferation gezeigt werden (Fairey et al. 2005; Krüger et al. 2016).

Ebenso konnten durch bspw. Hinzugabe von spezifischen phosphorylierenden Antikörpern oder Stickstoff-haltigen Bisphosphonaten in Studien (Oberg et al. 2014b; Kobayashi et al. 2007) die zytotoxischen Effekte der $\gamma\delta$ -Zellen auf Tumorzellen des duktales Adenokarzinoms des Pankreas bzw. des Nierenzellkarzinoms untersucht und bewiesen werden. Die $\gamma\delta$ -Zellen finden sich neben den überwiegenden $\alpha\beta$ - Zellen als eine Untergruppe der T-Lymphozyten zu etwa 5 % im peripheren Blut, stellen aber größtenteils Marker von Schleimhautepithel (Kabelitz et al. 2013) dar. Sie nehmen als unkonventionelle T-Zellen durch das Fehlen einer spezifischen MHC-Markierung diverse Funktionen als Zytokine wahr. In ihrer Funktion als antigenpräsentierende Zellen können sie unbekannte Antigene auf Tumorzellen erkennen und sie den $\alpha\beta$ - T-Zellen präsentieren, während sie in ihrer

zytotoxischen Funktion, angeregt durch eine bakterielle Besiedlung oder durch das Vorhandensein von Tumorzellen, eine Expansion von $V\gamma 2V\delta 2$ -T-Zellen verursachen. Diese Zellen produzieren wiederum durch den Kontakt mit Isopentenylpyrophosphaten als Zwischenprodukt des Mevalonatweges in der Steroidsynthese der Bakterien (Himoudi et al. 2012) proinflammatorische Zytokine und Chemokine, um so die infizierte Zellen direkt abzutöten, bzw. sie erneut $\alpha\beta$ -Zellen zu präsentieren (Morita et al. 2007). Eine krebshemmende Wirkung ist bereits bei nicht soliden Karzinomen, wie beispielsweise dem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, von Wilhelm et al. beschrieben (Wilhelm et al. 2003).



Nature Reviews | Immunology

Abbildung 2. Übersicht der $\gamma\delta$ -Zell-Funktionen (Vantourout und Hayday 2013)

$V\delta 1$ - und $V\delta 2$ -Zellen stellen jeweils Untergruppen der $\gamma\delta$ -Zellen dar; die Mehrheit der sich im peripheren Blut befindlichen Zellen, die $\alpha\beta$ -Zellen, spalten sich wiederum in die Rezeptorunterformen CD4 und CD8 auf.

Weiterhin wurde eine krebsunabhängige, jedoch altersabhängige Komponente der $\gamma\delta$ -Zellen beschrieben, hier zeigte sich eine Zunahme von $V\delta 1$ -T-Zellen bei älteren Patienten, während die $V\delta 2$ -Zellen abnahmen (Oberg et al. 2014b). Bisher konnten jedoch noch keine konkreten Aussagen über spezielle Therapieempfehlungen gewonnen werden, um das Immunsystem mithilfe von markierten $\gamma\delta$ -Zellen, speziell unter Chemotherapie, zu stärken. Weiterhin besteht die Frage, in wie fern das Immunsystem unter sportlicher Betätigung während einer Chemotherapie stimuliert werden kann. An diesem Ziel setzt die „BbC“-Studie an.

Neben den oben genannten verschiedenen T-Lymphozyten finden sich auch B-Lymphozyten als Teil des spezifischen, erworbenen Immunsystems im peripheren Blut. Im Rahmen der immunologischen Untersuchungen ließen sich die verschiedenen Oberflächenstrukturen der Leukozyten (Cluster of Differentiation), mittels FACS-Analyse extrahieren: CD45 als Marker aller Leukozyten, CD19 als Marker der Lymphozyten und CD3 als Marker aller T-Zellen, wiederum unterteilbar in CD4 (T-Helfer-Zellen), CD8 (zytotoxische Zellen), sowie CD 16/56 als Marker der Natürlichen Killerzellen aus dem angeborenen, unspezifischen Immunsystem. In früheren Studien konnte bereits CD4 als Hauptgruppe im brustkrebserkrankten Gewebe identifiziert und mit einer reduzierten Überlebensrate assoziiert werden (Coventry et al. 2015; Daniel et al. 2003), während CD3/ CD8 ein antikarzinogener Effekt nachgewiesen wurde (Engin et al. 2013). CD4, CD8 und CD45 zeigten sich im Brustkrebsgewebe im Gegensatz zu normalem Brustgewebe regelhaft erhöht (Coventry et al. 2015).

Weiterhin wurde im Rahmen moderaten Ausdauersports die Zunahme verschiedenster Immunparameter wie Natürlicher Killerzellen und damit einhergehend eine erhöhte protektive Funktion beschrieben (Hoffinan-Goetz 1998).

Die Erfassung der Veränderungen dieser Immunparameter im Rahmen der sportlichen Betätigung unter Chemotherapie liegt ebenfalls im Fokus dieser Arbeit.

1.2.2 Einflüsse auf zirkulierende Tumorzellen

Zirkulierende Tumorzellen stellen vom Primarius losgelöste, im Blut zirkulierende Zellen mit der Gefahr der Einnistung in ein anderes Gewebe (Metastasierung) dar, die als wichtiger Marker für ein progressionsfreies Überleben nach einer therapierten (metastasierten) Krebserkrankung (Cristofanilli et al. 2004), bzw. als Indikator für einen Krankheitsprogress gelten. Erstmalig wurden sie durch Ashworth im Jahr 1869 beschrieben (Ashworth 1869). Ihre Präsenz gilt als Hinweis für einen Rückfall oder eine mögliche Metastasierung der Krebserkrankung, sie können allerdings auch in frühen Stadien einer Erkrankung auftreten, ohne dass bereits Metastasen vorliegen (Dawood und Cristofanilli 2015), und eine Prognoseabschätzung unter Chemotherapie sowie ein Therapiemonitoring erlauben. Demzufolge deutet ihr Verschwinden bzw. ihre Reduktion auf den Erfolg einer Therapie hin. Dies gilt bislang in der adjuvanten und palliativen (Brustkrebs-) Situation als bewiesen (Hauch et al. 2007). Cristofanilli et al. konnten belegen, dass der Nachweis von über 5 zirkulierenden Tumorzellen in 7,5 ml peripheren Blut mit einer deutlich erniedrigten Prognose einhergeht (Cristofanilli et al. 2004). Die Erforschung der zirkulierenden Tumorzellen ist deshalb von so großer Relevanz, weil ca. 90% der Patienten nicht an den Folgen des

Einleitung

Primärtumors versterben, sondern an dessen Metastasierung (Pantel und Alix-Panabières 2010b).

Zur Anreicherung der zirkulierenden (CTC) und disseminierten (DTC) Tumorzellen stehen aktuell verschiedene Techniken zur Verfügung, wie die Anreicherung aus dem Knochenmark (Müller 2007) oder aus dem peripheren Blut. Die Anreicherung aus dem peripheren Blut, die auch in dieser Studie verwendet wurde, stellt hierbei die für die Patientinnen schmerzärmste und am wenigsten aufwendigste Methode dar.

Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und zirkulierenden Tumorzellen ist bislang nur ungenügend erforscht. Die Frage, in wie weit Sport und welche Art der Sporttherapie im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahmen zur Reduktion der zirkulierenden Tumorzellen beitragen, wird in der vorliegenden Arbeit untersucht.

1.2.3 Einflüsse auf Adipozytokine

Übergewicht gilt als entscheidender Risikofaktor für Brustkrebs, ebenso eine Zunahme des IGF (Booth et al. 2015; Prieto-Hontoria et al. 2011). So wird eine Zunahme des freien Östradiols im Serum bei erhöhtem BMI als eine Ursache der Krebsentstehung angesehen.

Den in Adipozyten enthaltenen Adipozytokinen wurde bereits eine endokrinologische Funktion nachgewiesen (Lang und Ratke 2009). Das Adipozytokin Adiponektin wirkt antientzündlich und antiatherogen und stellt somit eine entscheidende Komponente in der Therapie und laborchemischen Detektion der Koronaren Herzerkrankung dar. Da die Produktion bei leeren Fettspeichern erhöht wird, korreliert es invers mit dem Grad der Adipositas, während wiederum hohe Leptinwerte mit prognostisch schlechteren Ergebnissen assoziiert sind (Ouchi et al. 2011).

In diversen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Adipositas und Adipozytokinen und ein damit einhergehendes Risiko der Entstehung von Entzündungskaskaden, kardiovaskulären Folgeerkrankungen und der karzinogenen Entwicklung diskutiert (Lang und Ratke 2009; Gelsinger et al. 2010): Nach der von Rudolf Virchow beschriebenen Entzündungskaskade (Virchow 1880) werden durch chronische Inflammation, induziert durch einen erhöhten Fettgewebsgehalt des Körpers, sowohl Tumorentstehung als auch Tumorprogression beeinflusst. Von Fenton et al. wurde ein inhibitorischer Effekt des Adipozytokins auf leptininduzierte karzinogene Effekte beschrieben (Fenton et al. 2008). Wiederum wiesen Lang und Ratke bei alleiniger Betrachtung sowohl von Leptin als auch

Adiponektin krebsinduzierende Effekte nach, während im Zusammenspiel beider Peptidhormone diese Effekte negiert wurden (Lang und Ratke 2009). Nach Lang und Ratke ergibt sich demnach erst durch das Mischbild aller beteiligten Adipozytokine der Grad der karzinogenen bzw. antikarzinogenen Entwicklung. Eine erhöhte Rezeptorexpression von Leptin-zugehörigen Genen zeigte sich insbesondere in Brust- und Darmkrebszellen.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die prominentesten Vertreter der Adipozytokine, Leptin und Adiponektin, im Zusammenhang mit sportlicher Betätigung.

Das Proteohormon Leptin, von welchem man eine Schlüsselrolle in der Reduzierung des Körpergewichts annimmt, wurde 1994 als das Produkt des *ob*-Gens identifiziert (Zhang et al. 1994). Das hauptsächlich in den Fettzellen produzierte Leptin bewirkt nach Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke im Hypothalamus (Ahima et al. 1996) eine Reduzierung der Nahrungsaufnahme und wirkt somit einer Gewichtszunahme entgegen. Der Einfluss des Leptins an der Hypophyse ergibt sich durch den supprimierenden Effekt auf das Neuropeptid Y, welches wiederum einerseits an der Regulation der endokrinen Achsen beteiligt ist, andererseits als Appetitanreger gilt (Schwartz und Seeley 1997), sowie die agonisierende Wirkung auf die POMC-Cascade (Prieto-Hontoria et al. 2011; Ahima et al. 1996).

Insulin wird als ein wichtiger Einflussfaktor im Rahmen der Leptinexpression und als Indikator einer Diabetes-mellitus-Typ-2-Erkrankung angenommen (MacDougald et al. 1995): Insulinmangel bewirkt demnach eine Herunterregulation der Leptinexpression, während Insulinzufuhr eine verstärkte Expression hervorruft. Die aussagekräftigste Variable zur Bestimmung der zirkulierenden Leptinkonzentration ist die Körperfettmasse (Frederich et al. 1995). Der bei stark adipösen Menschen vorhandene erhöhte Leptinspiegel deutet, analog zur Insulinresistenz beim Diabetes mellitus, auf eine Leptinresistenz hin, weshalb Leptin demnach nicht bei starker Adipositas als Appetitzügler eingesetzt werden kann (Caro et al. 1996).

Es ist zudem eine Induktion von VEGF und einer damit einhergehenden gesteigerten Angiogenese, EGFR sowie IGF durch Leptin bekannt. Außerdem bedingt Leptin eine gesteigerte Freisetzung von Östradiol im Serum sowie Steigerung der Aromatase. Durch diese folglich erhöhte endokrine Aktivität und die oben erwähnten gesteigerten Wachstumsfaktoren hat die erhöhte Expression eine direkt und indirekt krebsinduzierende Wirkung zur Folge (Lang und Ratke 2009, Catalano et al. 2003).

Adiponektin stellt ein gewebespezifisches Protein dar und spielt als Produkt des Fettgewebes eine entscheidende Rolle in der Entwicklung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen (Gelsinger et al. 2010). Man unterscheidet bei weißem Fettgewebe, das im Gegensatz zum wärmeerzeugenden braunen Fettgewebe als

Einleitung

Speicherfett dient, zwischen subkutanen und abdominellen (viszeralen) Depots; besonders letzteres stellt einen entscheidenden Faktor in der Entstehung der Insulinresistenz und des Metabolischen Syndroms dar (Bjorntorp 1990). Bei Adipositas führt eine Überladung der Adipozyten im viszeralen Fettgewebe, Überladung des Organismus mit Triglyceriden und eine Hypertrophie der Adipozyten (Gelsinger et al. 2010) zu einer konsekutiv verringerten Expression von Adiponektin, was wiederum zu einer gesteigerten Sekretion von chemotaktisch wirksamen Makrophagen, C-reaktivem Protein und Zytokinen wie IL-10 beiträgt (Wolf et al. 2004). Dies begünstigt sowohl die Entstehung von Atherosklerose als auch von inflammatorischen Prozessen. Bei übergewichtigen Patienten zeigt sich demzufolge ein niedriger Adiponektinspiegel und eine Negativkorrelation zum BMI.

Auch ein Zusammenhang von Adiponektin und Krebsentstehung wurde, wie oben erwähnt, in mehreren Studien bereits beschrieben, hier liegt jedoch der Fokus auf einem geringeren Überleben vor allem nach HCC-Erkrankungen (Ye et al. 2015) bei stark erhöhten Adiponektinwerten. In Bezug auf Brustkrebs zeigt sich die aktuelle Datenlage widersprüchlich, ein erhöhter Adiponektinwert zum Zeitpunkt der Diagnose konnte lediglich in einer Studie einen Hinweis auf eine schlechtere Prognose liefern (Lee et al. 2014; Ye et al. 2015)

Obwohl zusammenfassend hohe Leptinwerte einen karzinogenen Effekt aufweisen, scheint Adiponektin mit den leptininduzierten Prozessen zu interferieren und einen antikarzinogenen Einfluss auszuüben (Coughlin und Smith 2015). Der entsprechende Rezeptorantagonist konnte vor Kurzem identifiziert werden (Otvos et al. 2015), weshalb hier ein zukünftiger Pfeiler in der Krebstherapie gefunden zu sein scheint.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Fragestellung nachgegangen, in wieweit sportliche Aktivität einen Einfluss auf die Veränderung des Adiponektin- und Leptinhaushaltes ausübt und langfristig -mittels Kraft- und/ oder Ausdauersport- zu einer Reduktion der Nebenwirkungen während der Chemotherapie beigetragen werden kann.

2 Material und Methoden

Die oben aufgeworfenen Fragen wurden im Rahmen der klinischen Studie „Bewegungstherapie bei Chemotherapie“ (BbC) während eines 12-wöchigen Sporttrainings unter sportwissenschaftlicher Betreuung bei laufender Chemotherapie an 81 Patientinnen untersucht.

2.1 Gegenstand der Untersuchung und Untersuchungsmaterial

Die Studie aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH Kiel sowie der beteiligten Zentren Krebszentrum Nord CCC und dem Institut für Sportwissenschaft des UKSH, Abteilung Sportmedizin, fand unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Christoph Mundhenke und Herrn Dr. phil. Thorsten Schmidt statt und stellte hierbei eine prospektive, kontrollierte und randomisierte Sport-Interventionsstudie dar.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Muskelkraft in Nm, die Ausdauer in Watt/ kg KG, das persönliche Wohlbefinden während des Ausdauerstresstests gemäß der Borg-Skala (Borg 1970) die mittels der Fragebögen EORTC QLQ C30, EORTC QLQ BR23, MFI 20 und d2 errechnete Lebensqualität und Konzentrationsfähigkeit, die ermittelten Immunparameter CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, $\delta\gamma$, $\alpha\beta$, $V\delta 1$, $V\delta 2$, Adiponektin- und Leptin als Parameter des Fettstoffwechsels sowie die ausgezählten zirkulierenden Tumorzellen, jeweils ermittelt zu den Zeitpunkten t1, das heißt vor Beginn des Trainings, und t2, also nach Beendigung der 12- wöchigen Trainingseinheit.

Einschlusskriterien stellten Brustkrebspatientinnen nach Lumpektomie oder Mastektomie sowie Patientinnen unter (neo-) adjuvanter Chemotherapie mit alleiniger diagnostischer Biopsie der Sentinellymphknoten, ohne vollständige Dissektion der Axilla, dar. Es wurden Patientinnen der UICC Stadien I-III (Union Internationale Contre Le Cancer 2010) rekrutiert. Ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren sowie ein BMI zwischen 18 und 39,9 kg/ m² stellten weitere Einschlusskriterien dar (World Health Organization 2000).

Ausschlusskriterien beinhalteten akute Infektionskrankheiten, schwerwiegende kardiale Erkrankungen, z.B. NYHA III, einen Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten vor Randomisierung, eine schwere pulmonale Globalinsuffizienz, eine Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30% bei einem Kreatininwert > 3 mg/ dl, schwerwiegende neurologische

Störungen, eine geplante Strahlentherapie während der Sportintervention sowie eine eingeschränkte Gehstrecke oder fehlende Geh- und Standfestigkeit.

2.2 Untersuchungshergang und –ablauf

Das Studiendesign wurde 2011 unter der Projektnummer A157/ 11 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian Albrechts Universität zu Kiel nach der Deklaration von Helsinki geprüft und positiv bewertet.

Die Auswahl und anschließende Befragung der Probandinnen der Tumorstadien I-III (nach UICC) erfolgte für die BbC-Studie in der interdisziplinären Tumorkonferenz „Tumorboard“ der Frauenklinik des UKSH Campus Kiel. Die Patientinnen wurden einfach und nicht eingeschränkt 1:1:1 vor Beginn ihrer Chemotherapie randomisiert und einer der drei Gruppen „Kraft“, „Ausdauer“ oder „Kontrolle“ zugeteilt. Alle Patientinnen erteilten nach erfolgter Aufklärung schriftlich ihre Genehmigung zur Teilnahme an der Studie und Veröffentlichung der ermittelten anonymisierten Daten.

Die Erfassung von Alter, BMI, Nodalstatus, Grading und Hormonrezeptorstatus erfolgte nach Krankenakteneinsicht. Das pathologische Grading bezieht sich hierbei auf die klassische TNM- Stadieneinteilung von G1= gut differenzierte Zellen bis G3= niedrig differenzierte Zellen. Der Zeitpunkt der Gradingbestimmung bezieht sich bei den adjuvanten Patientinnen auf den Zeitpunkt nach der Operation, bei den neoadjuvanten Patientinnen auf den Zeitpunkt der Stanzbiopsie nach Diagnosestellung. Beide Zeitpunkte stellen den Eintrittspunkt in die Studie dar.

Die Patientinnen wurden weiterhin jeweils zu Beginn der Studienteilnahme nach Menopausalstatus, der Anzahl der Kinder, Raucheranamnese, ihrer gynäkologischen Eigenanamnese und ihrer bisherigen sportlichen Aktivität befragt. Letzteres diente der ungefähren Einschätzung der sportlichen Entwicklung innerhalb der Studie und wurde grob nach einem Ampelsystem in die Kategorien 1= wenig/ gar kein Sport in den letzten 10 Jahren, 2= regelmäßige Sporteinheiten in den letzten 10 Jahren und 3= fast tägliche, rege Teilnahme an sportlichen Aktivitäten in den letzten 10 Jahren unterteilt. Die Einteilung fand durch die Autorin nach vorheriger Befragung der Patientinnen (in der Klinik bzw. telefonisch) statt. In acht Fällen konnte keine Auskunft diesbezüglich dokumentiert und demzufolge in der Statistik nicht erfasst werden.

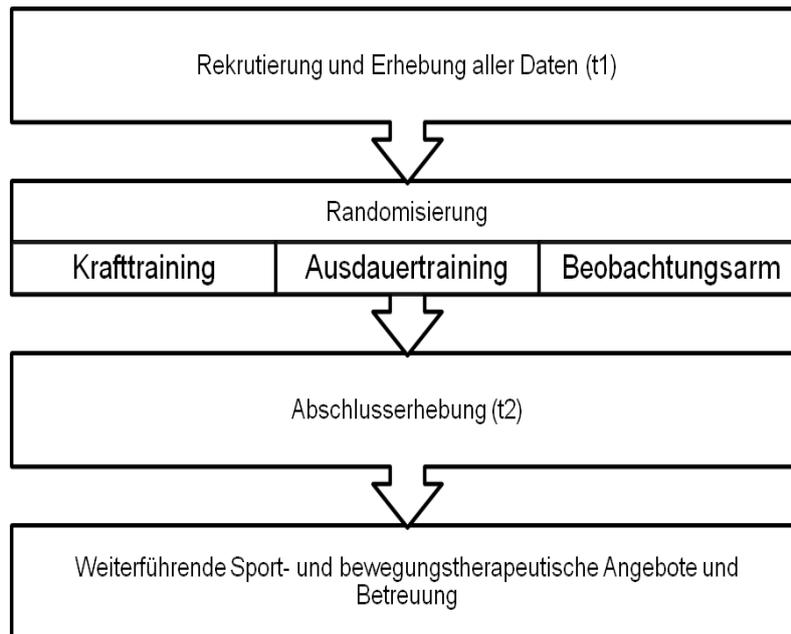


Abbildung 3. Interventionsschema der BbC-Studie.

In Frage kamen dabei Patientinnen, bei denen eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie aufgrund einer Brustkrebserkrankung indiziert war und die für körperliche Aktivität zugänglich waren. Die ärztliche Aufklärung bezüglich des Studiendesigns erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Christoph Mundhenke, Frau Dr. med. Birte Summa und Frau Dr. med. Lea Sanders aus der Frauenklinik des UKSH Kiel. Die Trainingseinheiten der Kraftgruppe fokussierten sich dabei unter professioneller Aufsicht auf eine Muskelstärkung und Kraftzuwachs, die der Ausdauergruppe auf eine Stärkung der Ausdauer. Die Kontrollgruppe wurde angeleitet, in der Häuslichkeit mögliche eigene physiotherapeutische Übungen durchzuführen, jedoch wurde bei dieser Gruppe von einer allgemein geringen sportlichen Aktivität während der Chemotherapie ausgegangen.

Am ersten Tag der Studienteilnahme und gleichzeitigem Chemotherapiebeginn erfolgte dienstags auf den jeweiligen Chemotherapie-Stationen 1 und 10 die Blutabnahme bezüglich der Adipozytokin-, Immunparameter- und Tumorzellauswertung. Ebenso wurden die EORTC QLQ C30-, EORTC QLQ BR23- und MFI 20 -Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität verteilt; die Ergebnisse sind nicht Bestandteile dieser Arbeit. Im Durchschnitt zwei bis drei Tage später erfolgte die erste Untersuchung zum Zeitpunkt t1 bezüglich vorhandener Kraft und Ausdauer im Institut für Sportwissenschaft der CAU Kiel. Es wurden außerdem die anthropometrischen Daten Größe, Gewicht, sowie die kardiopulmonalen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz erfasst, zusätzlich wurde die aerobe Ausdauerfähigkeit mittels

PWC (Physical Working Capacity) 150 nach WHO-Standard dokumentiert (Gauß 2013). Die Kraftmessung erfolgte mittels eines Isometrischen Maximaltests ohne spezielles Erwärmen im Rahmen der Dynamographie und mithilfe des Computerprogramms „Diagnos Professional Diagnos 2000“, hierbei wurden speziell die Knieextensoren, -flexoren sowie die Brust-, Rücken- und Handkraft gemessen (Gauß 2013). Zur Ermittlung des individuellen Trainingsgewichts folgte die anschließende Testung mittels hypothetischem One-Repetition-Maximum-Test (h1RM) (Gauß 2013; Giessing et al. 2014) am Trainingsgerät der "Life Fitness Circuit Series". Im Anschluss erfolgte ein d2- Konzentrationstest, die Ergebnisse dieses Tests sind nicht Mittelpunkt dieser Arbeit.

Jeweils montags und mittwochs fand im FiZ beziehungsweise im Institut für Sportwissenschaft an den darauffolgenden 12 Wochen eine einstündige Sparteinheit für die Interventionsgruppen „Kraft“ und „Ausdauer“ statt.

2.2.1 Krafttraining

Den Patientinnen der Kraftgruppe wurde zu Beginn der 12-wöchigen Trainingseinheit der h1RM-Maximaltest demonstriert, um den individuellen 50%-Wert der hypothetischen Maximalkraft errechnen zu können (Giessing et al. 2014). Dieser stellt den Ausgangswert für jede der zehn, den gesamten Bewegungsapparat beanspruchenden Zirkeltrainings-Übungen im FiZ von der „Circuit Serie“ der Firma LifeFitness dar: Squat (Kniebeuge-training), Leg-Extension (Knieextension), Seated Leg Curl (Knieflexion), Lat Pulldown (Lastziehen), Shoulder Press (Schulterpresse), Chest Press (Brustpresse), Seated Row (Rudern), Triceps Press (Oberarmextension), Biceps Curl (Oberarmflexion) und Crunch (Bauchmuskeltraining) (Gauß 2013). Im Anschluss an die sportwissenschaftliche Anleitung an den Geräten standen den Patientinnen die Trainingsgeräte für etwa 30 - 40 Minuten zur freien Verfügung. Nach subjektiver Einteilung mithilfe der RPE-Borgskala (Borg 1970) lautete die Trainingsempfehlung, jeweils mindestens 20 Wiederholungen einer Geräteübung auf Stufe „mittelschwer“ (entspricht RPE-Skala 14-16) auszuführen. Diese Einteilung wurde von den Patientinnen jeweils schriftlich festgehalten, um eine Übersicht über ihre Übungen im Verlauf der 12 Wochen zu erhalten und ihren Fortschritt zu visualisieren. Bei starker körperlicher Erschöpfung im Rahmen der Chemotherapieebenenwirkungen wurde den Patientinnen empfohlen, das Trainingsgewicht der subjektiv empfundenen Anstrengung anzupassen (Gauß 2013). Nach Beendigung der Einheit fand zur Sensibilisierung des Körpergefühls und Stärkung der Gruppenzusammengehörigkeit ein Gymnastikkreis statt,

bestehend aus Übungen für die Rücken- und Brustmuskulatur sowie Ganzkörperstreckübungen unter sportwissenschaftlicher Leitung (Gauß 2013).

2.2.2 Ausdauertraining

Die Patientinnen der Ausdauergruppe führten zwei Mal wöchentlich ein Spinning-Training mit Musikbegleitung im Institut für Sportwissenschaften der Universität Kiel durch. Auch hier sollten die Patientinnen zum fünfminütigen Erwärmen auf den Standfahrrädern die subjektiv empfundene Stufe „leicht anstrengend“ der Borg-Skala wählen. Im Anschluss wurde, basierend auf der Trainingsmethode „Dauertraining mit Tempowechsel“, bei einem Belastungsempfinden von 50-70% der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit ohne Pause auf den Spinningrädern Fahrrad gefahren, wobei in bestimmten Abständen das Tempo oder der Fahrwiderstand für 30 Sekunden erhöht wurde (Gauß 2013). Zum Ende der Trainingseinheit fanden auch hier alle Teilnehmerinnen zu einem sportwissenschaftlich geleiteten Gymnastikkurs zusammen.

2.2.3 Immunparameter

Die Ermittlung der absoluten Zellzahl der Lymphozytenpopulationen erfolgte im Rahmen der klassischen FACS (Fluorescence- activated cell sorting)-Analyse als einer Unterform der Durchflusszytometrie (Fulwyler 1965) im Immunologischen Institut des UKSH Campus Kiel. Am Beispiel von Pankreaskarzinompatientenblut wurde bereits die Vorgehensweise zur Detektion der $\gamma\delta$ - Zellen beschrieben (Oberg et al. 2014b; Oberg et al. 2014a), diese Methode wurde mithilfe des BD Multitest 6-color TBNK (M6T) mit BD Trucount™ Beads BD Biosciences, San Jose, CA, US, auch in unserer Studie eingesetzt. Es wurden 50 μ l antikoaguliertes Vollblut in EDTA-Röhrchen mit 2-5 μ l des zuvor titrierten monoklonalen Antikörpers in BD Trumount™ (12 x 75 mm) Röhrchen gemischt und anschließend inkubiert. Die BD Trumount™ Röhrchen wiederum beinhalten gefriergetrocknete Pellets, die sich nach Hinzugabe von Flüssigkeit auflösen und fluoreszierenden Beads freigeben. Außerdem wurden 200 μ l eines BD Lyse Puffers zum Lysieren der roten Blutkörperchen hinzugegeben. Diese Mischung wurde mit dem Flusszytometer (BD FACSCanto™ clinical software) anschließend aufgetrennt. Um zwischen Lymphozyten und Beads von Granulozyten und Monozyten unterscheiden zu können, wurde ein Marker auf CD 45-positive Zellen bzw. Beads gesetzt, um CD 45- Expressionen zu erkennen. Die Ratio der Zahlen in dem markierten Bead wurde mit der absoluten Anzahl der originalen Beads aus dem Röhrchen

verglichen. Die absolute Zellzahl (absolute counts) innerhalb der CD 45 -Zellen wurde anschließend wie folgt errechnet:

$$\text{Zellen/ } \mu\text{l Vollblut} = [(\text{Zielzellzahlen}) / (\text{Ratio der gezählten Bead Events in einem Pellet})] / 50 \mu\text{l}$$

Der Begriff „Bead“ bezieht sich hierbei auf die definierte Anzahl der gezählten Granulationen im Röhrchen.

2.2.4 Zirkulierende Tumorzellen

Gemeinsam sind allen Methoden der Tumorzellanreicherungen aus dem peripheren Blut vier Säulen: Ausmaß und Format der Membranfilterapparaturen, Dichtezentrifugation, die Expression von Zelloberflächenmarkern (bspw. EpCam zur Positivselektion) und invasive Eigenschaften (Adhärenz und Invasion von färbendem Material auf menschlichen roten Blutkörperchen) (Pantel und Alix-Panabières 2010a). In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode nach Griwatz und Brandt verwendet (Griwatz et al. 1995). Die jeweils verwendeten Materialien und Geräte zur Tumorzellanreicherung und deren Hersteller sind im Anhang zu finden (siehe Tabelle 1).

Zur Isolierung der Tumorzellen aus dem peripheren Blut wurden den Probandinnen jeweils 5-30 ml (entspricht ein bis zwei Röhrchen) EDTA-Blut an den Zeitpunkten t1 und t2 entnommen und diese zunächst bei Raumtemperatur gelagert. Durch eine Dichtegradientenzentrifugation werden die gesuchten Tumorzellen von Körperzellen anderen Ursprungs getrennt und erschienen im zentrifugierten Volumen als sichtbare, isolierte Bande.

Für jede Probe wurde zuvor ein 15 ml- Zentrifugenröhrchen mindestens 2 Stunden lang mit einer 1%-iger FCS/PBS Lösung bei Raumtemperatur inkubiert, um spätere unspezifische Oberflächenbindungen zu vermeiden. Dieses musste anschließend wieder entfernt werden, um stattdessen 3 ml PolymorphPrep hinzugeben zu können, welches wiederum mit 3 ml NycoPrep überschichtet wurde. Dabei galt es, den pH- Wert der Dichtemedien zuvor auf pH 7,4 einzustellen. Daraufhin wurde dieser Gradient mit 5 ml EDTA-Blut überschichtet und bei 450 g zentrifugiert. Hierbei musste die Zentrifuge sowohl langsam gestartet als auch beendet werden. Nach der durchlaufenen Zentrifugation konnte nun die oberste, sich absetzende Schicht, das plättchenreiche Blutplasma, entnommen werden, um im Anschluss die darunter

liegende Schicht inklusive zirkulierenden Tumorzellen und der Monozytenfraktion vorsichtig mittels einer Pipettenspitze und einer Pipettierhilfe abpipettieren und in ein separates Röhrchen zu überführen. Diesem jeweiligen Volumen entsprechend, wurde daraufhin das gleiche Volumen eine 8%-igen PFA/PBS-Lösung tropfenweise unter leichtem Schütteln hinzugegeben und für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, bis sie erneut für zehn Minuten bei 200 g zentrifugiert wurden. Nach Abschluss des Vorgangs wurde der Überstand abgenommen, das Zellpellet in 30 ml PBS-Puffer resuspendiert und bis zur anschließenden Zellzahlermittlung bei 4 °C gelagert.

Nach Homogenisierung und mehrmaligem Pipettieren wurden dem Zellpellet nun 10 µl entnommen und mit 10 µl Trypanblaulösung in dem Well einer 96 Well Platte mithilfe einer Pipette gemischt. Diese Trypanblaulösung war zuvor mittels Mischen von 400 mg Trypanblau in 100 ml PBS erstellt worden. Daraufhin wurden 10 µl dieses Zellpellet-Trypanblau-Gemisches auf das Neugebauer Zählnetz übertragen, um hier unter Berücksichtigung des Volumens der jeweils ausgezählten Quadrate und der 1:1-Verdünnung der Zellpellets mit Trypanblau die Zellzahl pro µl zu ermitteln. Da Trypanblau zudem bei apoptotischen Zellen aufgrund einer versehrten Zellmembran in das Lumen eindringt und es blau erscheinen lässt, ließ sich unter dem Mikroskop daher gleichzeitig auch eine Aussage über die Vitalität der Tumorzellen treffen. Die Gesamtzahl der Zellen pro Volumen wurde nach folgender Formel im Anschluss errechnet:

$$\text{Gesamtzahl der Zellen} = \frac{\text{Anzahl der gezählten Zellen}}{2 * 10^4 * \text{Volumen der Suspension (ml)}}$$

Nach der Ermittlung der Zellzahl wurde mittels Dreisatz berechnet, in wieviel µl Zellpellet 800.000 Zellen enthalten waren; entsprechend konnte daraufhin die Verdünnungen (Zellpellet / PBS) angesetzt werden. Das Gesamtvolumen der Verdünnungen betrug jeweils 8 ml.

Für die Herstellung der Cytospins wurden nach erneuter Homogenisierung mittels Vortexen und mehrmaligen Pipettieren der Lösungen 6 ml/ 600.000 Zellen in die Aufsätze der Zytospinzentrifuge überführt. Der Zentrifugationsgang wurde auf jeweils 8 Minuten bei 1000 Umdrehungen/ Minute eingestellt. Nach dem Vorgang musste die oberste Schicht erneut abpipettiert und in die Autoklavierbox verworfen werden, damit die Zellen auf dem

Objektträger über Nacht luftgetrocknet werden konnten. Am nächsten Tag konnten sie daraufhin direkt gefärbt werden oder bei -20°C bis zur Färbung gelagert werden.

Zur Vorbereitung der Cytospin-Doppelfärbung wurden die Präparate nun in mit 0,2% Tween 20/ PBS-Lösung für 10 Minuten rehydriert. Daraufhin wurde Tris-EDTA Lösung mit einem pH von 9,0 aufgekocht und die Präparate in dieser Lösung 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Es erfolgte ein anschließendes fünfminütiges Spülen mit Leitungswasser, danach dreimaliges Waschen mit Waschpuffer für jeweils zwei Minuten und die Inkubation für 5 Minuten in einem neuen Pufferbad. Anschließend erfolgte die eigentliche Doppelfärbung nach den Protokollen des Envision™ G2 Doublestain Kit, welches ein hochsensitives Visualisierungskit zur simultanen Detektion zwei verschiedener Antigene aus derselben Zellprobe darstellt. Dazu wurden die Antikörper Pancytokeratin A45 B/ B3, Substrat DAB, welches den Tumorzellenrand bräunlich anfärbt, sowie EpCam Clone 9C4, Substrat Permanent Red, welches den Tumorzellenrand rötlich anfärbt, verwendet. Beides benötigt jeweils eine Einwirkzeit von zehn Minuten. Die Gegenfärbung erfolgte mit Hämalaun für vier Minuten; die Konservierung mittels Aqua mount fand im Anschluss statt und stellte die Voraussetzung für eine manuelle Auszählung der Zellen unter Immersionsöl in 1000-facher Vergrößerung im mikroskopischen Bild dar.

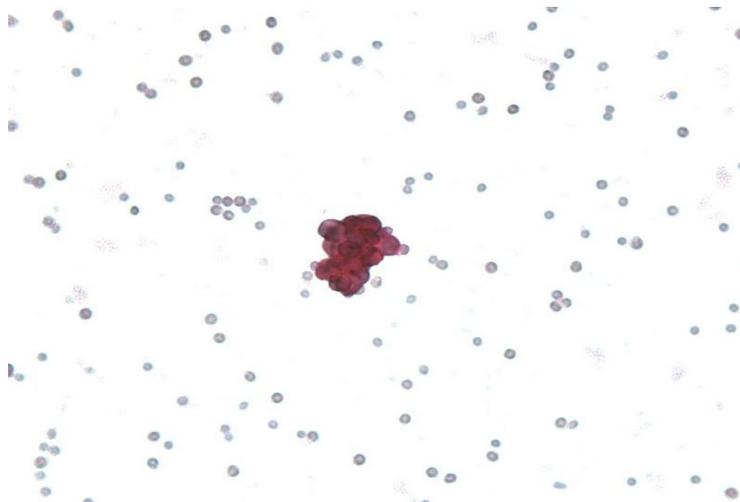


Abbildung 4. Zirkulierende Tumorzelle im mikroskopischen Bild. S. Hamann, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe UKSH Campus Kiel

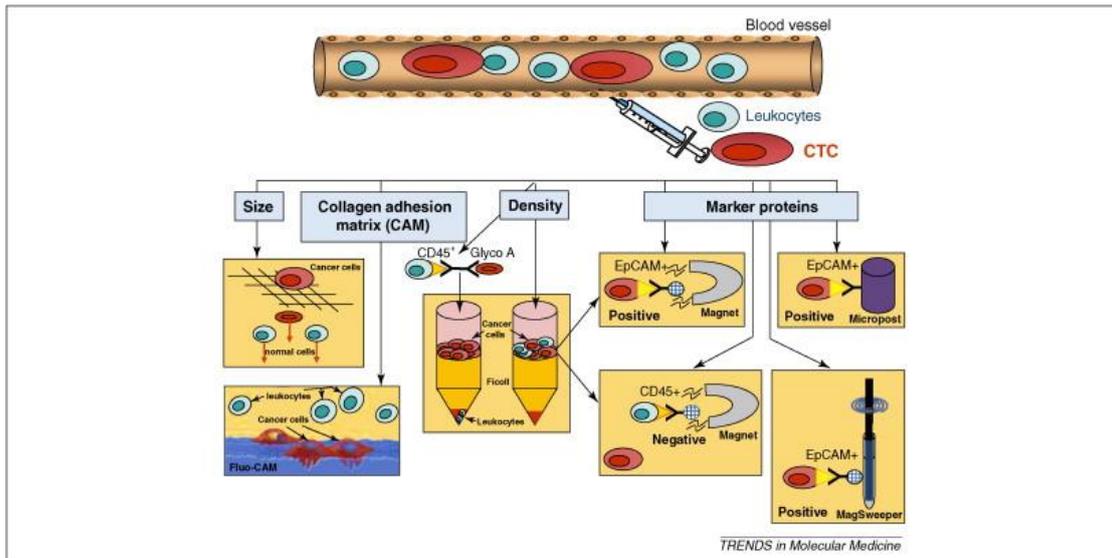


Abbildung 5. Überblick der Methoden zur Anreicherung zirkulierender Tumorzellen aus dem peripheren Blut (Pantel und Alix-Panabières 2010a).

2.2.5 Adipozytokine

2.2.5.1 Leptin

Die quantitative Bestimmung von humanem Leptin erfolgte mit der Radioimmunoassaytestpackung mit Streptavidin-beschichteten Röhrcchen „LEP-R44“ von mediagnost®, Reutlingen, Deutschland. Dieses verwendete zunächst einen polyklonalen Antikörper mit hoher spezifischer Affinität für Leptin, im Anschluss wurde die Separation mittels biotinylierten Sekundärantikörper mit Bindungsspezifität für den Primärantikörper initiiert. Die Standards und der ¹²⁵I-Tracer wurden aus rekombinantem Leptin hergestellt (mediagnost 2014). Weiterhin enthielt das fertige Kit noch Testpuffer und eine Kontrolle. Eine detaillierte Packungsinhaltsangabe findet sich im Anhang (siehe Tabelle 2). Der Standard der WHO wird unter Code 97/ 594 (43) vom NIBSC, Hertfordshire, Großbritannien, beschrieben.

In der Testpackung nicht enthalten waren Mikropipetten und Mehrkanal-Pipetten mit auswechselbaren Einmalspritzen, ein Vortexmischgerät, ein Gamma-Zähler und ein Schüttler. Das Vortexmischgerät diente zur Rekonstitution der lyophilisierten Komponenten in den Reagenzien, nachdem diese 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert wurden, der Gammazähler zum Zählen der Aktivität aller Röhrcchen. Diese wurden vom Medizinischen Versorgungszentrum Dr. Eberhard und Partner Dortmund, Deutschland, gestellt, welches die Analysen der Leptin- und Adiponektinwerte für die Frauenklinik am UKSH durchführte. Die

zuvor entnommenen Blutproben der Kieler Patientinnen wurden in heparinisierten EDTA-Röhrchen nach Dortmund verschickt.

2.2.5.2 Adiponektin

Die in der Frauenklinik des UKSH mittels peripherer Venenpunktion entnommenen Serumproben (Mindestmenge pro Patientin 10 µl) wurden ins Medizinische Versorgungszentrum Dr. Eberhard und Partner, Dortmund, Deutschland, zur Enzymimmunoassaybestimmung verbracht.

Die quantitative Bestimmung von humanem Adiponektin im menschlichen Serum wurde mit der Enzymimmunoassaytestpackung „hE09“ von mediagnost®, Reutlingen, Deutschland, durchgeführt. Eine detaillierte Inhaltsangabe der Testpackung ist im Anhang aufgelistet zu finden (siehe Tabelle 3). Das hier verwendete ELISA-Verfahren diente als sog. Sandwichassay unter Verwendung zweier spezifischer hochaffiner Antikörper (mediagnost 2015). Der Antikörper 1 befand sich an die Mikrotiterplatte gekoppelt und band das Adiponektin aus der ersten Probe. Anschließend band hieran der zweite Antikörper, was zu einer Substratreaktion mit Farbumschlag führte. Die Intensität dieser Färbung verhielt sich proportional zum Adiponektingehalt der Proben (mediagnost 2015). Alle Komponenten des Kits wurden vor Gebrauch auf Raumtemperatur gebracht. Daraufhin wurden die Standards und Kontrollseren mit dem Verdünnungspuffer zunächst im gleichen Verhältnis (1:310) verdünnt und anschließend rekonstituiert. Die Messungen wurden im Anschluss in Doppelbestimmung durchgeführt. Hinterher wurden die Inkubationen bei 350 rpm geschüttelt, abgesaugt und gewaschen.

2.3 Statistische Berechnungen

Die statistischen Berechnungen erfolgten mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 22 und Microsoft Office Excel 2007. Die Daten wurden der Übersicht halber in Microsoft Office Word 2007 zusammenfassend dargestellt.

Die Daten der Patientinnen wurden zunächst in Microsoft Office Excel übertragen. Anschließend fand in SPSS mittels der deskriptiven Statistiken die Errechnung und Darstellung des Mittelwertes, des kleinsten Wertes (Minimum), des größten Wertes (Maximum) und die Standardabweichung SD eines jeden Immun-, Fett- oder Tumorzellwertes statt. Dies erfolgte sowohl zu Beginn des Trainings zum Zeitpunkt t1 als

auch zum Ende der drei Monate zum Zeitpunkt t2 in Zuordnung zur jeweiligen Gruppe „Kraft“, „Ausdauer“ oder „Kontrolle“. Durch einen T- Test von gepaarten Stichproben ließen sich die Veränderungen von t1 zu t2 *innerhalb* der jeweiligen Gruppen errechnen. Hierzu wurde der Datensatz jeweils in drei verschiedene Gruppen „Kraft“, „Ausdauer“ und „Kontrolle“ aufgeteilt, um den T-Test errechnen zu können.

Zur Bestimmung der Signifikanz p einer Veränderung innerhalb der Gruppen durch den T- Test als auch *zwischen* den Gruppen zur besseren Vergleichbarkeit mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA = Univariat) und dem Post- hoc- Test (Scheffé- Prozedur) in SPSS wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Das Univariat zur Berechnung einer möglichen Signifikanz im Vergleich der drei Gruppen berechnete sich aus der Differenz t2- t1. Ebenfalls wurde im Anschluss an die ANOVA- Rechnung ein Test auf Homogenität der Varianzen durchgeführt sowie die Schätzung der Effektgröße Eta.

Daraufhin wurden die errechneten Daten in Microsoft Office Excel 2007 graphisch aufgearbeitet und in Säulendiagrammen mit Mittelwerten und Standardabweichungen beider Zeitpunkte t1 und t2 dargestellt.

3 Ergebnisse

In dem Zeitraum zwischen Februar 2012 und Oktober 2013 wurden insgesamt 81 von 100 Patientinnen rekrutiert, die sogenannte „intention to treat“ Gruppe, von denen jedoch im Laufe der drei Monate mit Trainingseinheiten 15 Frauen aus der Studie ausschieden. Dies geschah aufgrund geringer Teilnahme am Sport durch bspw. zu starke Nebenwirkungen der Chemotherapie, Rücknahme der Genehmigung zur Teilnahme an der Studie oder persönlichen Gründen. Schließlich fanden sich nach Betrachtung des Patientenkollektivs „per protocol“ in der Kraftgruppe 21 Frauen, in der Ausdauergruppe 20 Frauen und in der Kontrollgruppe 25 Frauen. Männer mit der Diagnose Brustkrebs konnten aufgrund ungenügender Vergleichbarkeit nicht in dieser Studie erfasst werden. Es wurden demnach insgesamt 57 adjuvant therapierte Mammakarzinompatientinnen sowie 9 neoadjuvant therapierte Patientinnen für die Studie rekrutiert.

Am häufigsten wurden Patientinnen mit duktalem Karzinom der rechten Mamma rekrutiert (31), am zweithäufigsten Patientinnen mit duktalem Mammakarzinom der linken Mamma (22), dann folgten die Patientinnen mit lobulärem Karzinom der rechten Mamma (8) und die Patientinnen mit lobulärem Karzinom der linken Mamma (2). Weiterhin konnten Mischbilder festgestellt werden: Es fanden sich duktale Karzinome mit lobulärem Wuchs in 3 Fällen sowie 2 invasive atypische medulläre Karzinome, jeweils links und rechts. In diese Zählung mit einberechnet sind das Auftreten mehrerer Karzinomarten an einer Patientin in drei Fällen. Bei insgesamt vier Patientinnen (einmal in der Ausdauergruppe und dreimal in der Kontrollgruppe) wurden zwei Gradingangaben dokumentiert, da in diesen Fällen eine zweifache Brustkrebsdiagnose vorlag. In allen drei Gruppen fanden sich gleichwertig verteilt Tumorgrößen von yT0 bis T3 sowie Nodalstatus von N0 bis N3a.

	n	Alter (MW +/- SD)	BMI (MW +/- SD) t1	Gewicht t1	Gewicht t2	Chemotherapie- form 1: adjuvant 2: neoadjuvant
Krafttraining	21	54,10 +/-	25,1 +/-	73,52 +/-	75,31 +/-	1: 18

Ergebnisse

		13,61	4,9	15,83	16,29	2: 3
Ausdauertraining	20	56,35 +/- 10,41	25,7 +/- 4,3	72,38 +/- 12,35	73,02 +/- 12,69	1: 19 2: 1
Kontrollgruppe	25	53,16 +/- 11,16	25,8 +/- 5,3	76,69 +/- 15,56	76,77 +/- 15,78	1: 20 2: 5

Tabelle 1. Darstellung der anthropometrischen Patientendaten der BbC-Studie (I).

	Menopausalstatus 1: prämenopausal 2: postmenopausal 3: perimenopausal	Parität (MW +/- SD)	Raucher 1: nein 2: ja 3: gelegentlich 4: früher ja	Allgemeine Sportlichkeit 1: nicht/ wenig 2: mittel 3: viel
Krafttraining	1: 9 2: 12 3: 0	1,1 +/- 1,0	1: 18 2: 3 3: 0 4: 0	1: 6 2: 7 3: 6 k.A.: 2
Ausdauertraining	1: 7 2: 12 3: 1	1,5 +/- 1,5	1: 11 2: 6 3: 1 4: 2	1: 11 2: 6 3: 1 k.A.: 2
Kontrollgruppe	1: 14 2: 11 3: 0	1,1 +/- 1,0	1: 17 2: 7 3: 0 4: 1	1: 7 2: 13 3: 1 k.A.: 4

Tabelle 2. Darstellung der anthropometrischen Patientendaten der BbC-Studie (II).

	Grading	ER IRS (MW +/- SD)	PR IRS (MW +/- SD)	Her2neu
Krafttraining	1: 3 2: 12 3: 7	9,6 +/- 4,3	7,3 +/- 4,6	0: 10 1: 5 2: 1

Ergebnisse

				3: 5
Ausdauertraining	1: 3 2: 8 3: 8 k.A.: 1	9,4 +/- 4,1	7,3 +/- 4,4	0: 12 1: 3 2: 2 3: 1 k.A.: 1
Kontrollgruppe	1: 6 2: 12 3: 8 k.A.: 2	8,8 +/- 4,2	7,8 +/- 4,2	0: 12 1: 6 2: 4 3: 3

Tabelle 3. Darstellung der diagnostischen Patientendaten der BbC-Studie.

Die Verteilung der Chemotherapieschemata gliederte sich unter den Probandinnen wie folgt: am häufigsten (bei insgesamt 40 Patientinnen) wurde in allen drei Interventionsgruppen eine Chemotherapie mit Epirubicin-Cyclophosphamid/ Paclitaxel (EC-P-Schema) durchgeführt, am zweithäufigsten (11 Patientinnen) eine Chemotherapie mit Epirubicin-Cyclophosphamid/ Docetaxel (EC-D-Schema), am dritthäufigsten fanden sich die Kombinationstherapie Docetaxel/Cyclophosphamid (6 Patientinnen) und Kombinationstherapien mit 5-FU-Epirubicin-Cyclophosphamid (FEC-Schema)/ Docetaxel (5 Patientinnen). Drei Patientinnen erhielten eine 5-FU-Epirubicin-Cyclophosphamid-Monotherapie, eine Patientin wurde nach dem TAC-Schema (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) therapiert.

Unter den adjuvant therapierten Patientinnen fanden sich in der Kraftgruppe 12 Probandinnen mit brusterhaltender Therapie (BET), 2 mit nicht-brusterhaltender Therapie (NBET) und vier Frauen mit nicht-brusterhaltender Therapie und anschließender Rekonstruktion. In der Ausdauergruppe gliederte sich die operative Therapie wie folgt: 14 mal BET, 3 mal NBET, 2 mal Rekonstruktion; in der Kontrollgruppe 15 mal BET, 5 mal NBET und kein Fall mit anschließender Brustrekonstruktion.

Im Mittel fanden sich in der Kraftgruppe Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren, in der Ausdauergruppe von 56 Jahren und in der Kontrollgruppe zeigten sich die Patientinnen mit 53 Jahren im Mittel am jüngsten. Dies spiegelt sich auch im Menopausalstatus wider: Während in den Kraft- und Ausdauergruppen die Postmenopause (postmenopausal 12:9 prämenopausal in der Kraftgruppe und postmenopausal 12:7

Ergebnisse

prämenopausal in der Ausdauergruppe) überwog, fanden sich in der Kontrollgruppe überwiegend prämenopausale Frauen (prämenopausal 14:11 postmenopausal).

Der BMI stellte sich zum Zeitpunkt t1 mit rund 25,8 kg/ m² in der Kontrollgruppe am höchsten dar, in allen drei Interventionsgruppen zeigte sich im Mittel jedoch Präadipositas (durchschnittlicher BMI von 25,1 kg/ m² in der Kraftgruppe, 25,7 kg/ m² in der Ausdauergruppe und 25,8 kg/ m² in der Kontrollgruppe). In allen drei Gruppen ließ sich nach der Intervention eine Gewichtszunahme verzeichnen, am stärksten in der Kraftgruppe (1,02 % im Mittel), am geringsten in der Kontrollgruppe (0,01% im Mittel).

Besonders in der Kraftgruppe waren Frauen zu finden, die fast täglich und regelmäßig Sport trieben (7 von 21 Patientinnen), während in der Kontrollgruppe die Patientinnen, die immerhin regelmäßig Sport zuvor getrieben hatten, überwogen (13 von 25 Patientinnen). Lediglich in der Ausdauergruppe fanden sich die Patientinnen in der Mehrzahl, die zuvor kaum oder gar keinen Sport getrieben hatten (11 von 20 Patientinnen).

In der Kontrollgruppe fanden sich die meisten Patientinnen (5) mit neoadjuvanter Therapie und demnach weniger schwerwiegenden körperlichen Einschränkungen durch die vorherige Operation.

In der Ausdauer- und Kontrollgruppe fanden sich außerdem die meisten aktiven Raucher (6 von 20 bzw. 7 von 25 Patientinnen im Vergleich zu 3 von 21 Patientinnen in der Kraftgruppe).

Die meisten Kinder hatten Frauen aus der Ausdauergruppe geboren (im Durchschnitt 1,5 Kinder im Vergleich zu durchschnittlich 1,1 Kindern in den beiden anderen Gruppen).

Der Progesteronrezeptor zeigte sich in der Ausdauergruppe am höchsten (im Durchschnitt bei 7,8 +/- 4,2), der Östrogenrezeptor invers dazu in der Kraftgruppe am höchsten (9,6 +/- 4,3).

3.1 Immunparameter

In diesem Abschnitt sind nur die graphischen Darstellungen der Parameterveränderungen erfasst. Die Auflistung der einzelnen Ergebnisse sind im Anhang ersichtlich.

3.1.1 CD3

In der vorliegenden Graphik lässt sich die Veränderung der absolut gemessenen T-Zellen (markiert durch CD3) als Teil des spezifischen, erworbenen Immunsystems vom Zeitpunkt

Ergebnisse

des Chemotherapie- und Sportbeginns bis zum Ende der 12-wöchigen Trainingseinheit nachvollziehen. Die größte Reduktion der Zellen fand sich in der Ausdauergruppe, die geringste in der Kraftgruppe. Der Mittelwert in der Kraftgruppe zum Zeitpunkt t1 ließ sich bei 1252,82 +/- 422,86 gezählten Zellen/ µl Vollblut einordnen und lag bei Zeitpunkt t2 bei 1010,81 +/- 484,96 Zellen/ µl. Jedoch zeigte sich schon bei Beginn der Studie ein deutlicher Unterschied in der T-Zell-Verteilung, da die Ausdauergruppe im Vergleich zur Kraft- und Kontrollgruppe bereits vor Sportbeginn mit einem Durchschnittswert von 1153,4 +/- 365,05 Zellen/ µl die niedrigste Zellzahl vorzuweisen hatte.

Eine signifikante Reduktion unter die Signifikanzgrenze $p = 0,05$ zwischen beiden Zeitpunkten t1 und t2 ließ sich in der Ausdauer- und der Kontrollgruppe finden, eine Signifikanz der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen fand sich nicht ($p = 0,61$).

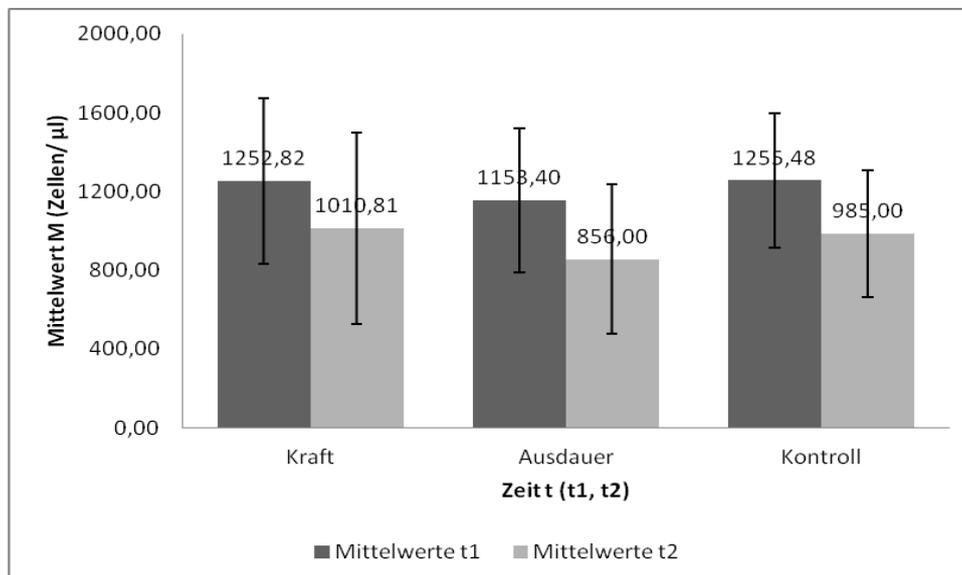


Abbildung 6. Graphische Auswertung: Veränderung der CD3-Zellen/ µl innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.2 CD4

In beiden Interventionsgruppen zeigte sich durch die körperliche Betätigung eine höhergradige Reduktion der T-Helfer-Zellen als in der Kontrollgruppe (31,97% Reduktion in der Kraft- bzw. 35,14% in der Ausdauergruppe im Gegensatz zu 29,17% Reduktion in der Kontrollgruppe). In allen drei Gruppen ließen sich signifikante Veränderungen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 nachweisen, zwischen den Gruppen betrug der errechnete Signifikanzvergleich $p = 0,8$.

Ergebnisse

In den Interventionsgruppen fand sich zu beiden Zeitpunkten ein deutlich breiteres Spektrum und eine größere Verteilung der Werte als in der Kontrollgruppe: Das Minimum in der Ausdauergruppe zum Zeitpunkt t1 betrug beispielsweise 353 Zellen/ μl Vollblut, das Maximum 1725 Zellen/ μl , während das Minimum in der Kraftgruppe zum Zeitpunkt t2 bei 260 Zellen/ μl und das Maximum bei 1008 Zellen/ μl lag. Dagegen fand sich im Mittel in der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 eine Spannbreite von 666 Zellen/ μl und zu Zeitpunkt t2 lediglich eine Spannbreite von 527 Zellen/ μl .

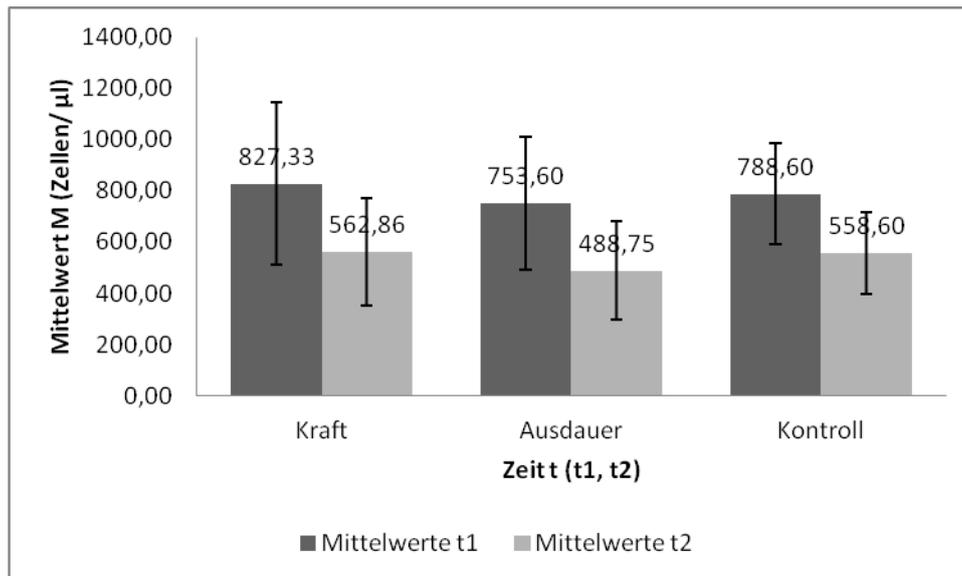


Abbildung 7. Graphische Auswertung: Veränderung der CD4-Zellen/ μl innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.3 CD8

Auch bei den zytotoxischen T-Zellen, die durch den Cluster CD8 markiert werden, fand sich in der Auswertung vor allem in den Interventionsgruppen eine Reduktion der Zellen, in der Ausdauergruppe sogar signifikant. Im Signifikanzvergleich der drei Gruppen untereinander errechnete sich eine Veränderung zum Ergebniszeitpunkt mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse von $p= 0,41$. Wiederum zeigte sich die größte Zellminderung in der Ausdauergruppe (im Schnitt Reduktion um 16,90 % im Gegensatz zu 10,94 % in der Kraft- und 4,01 % in der Kontrollgruppe).

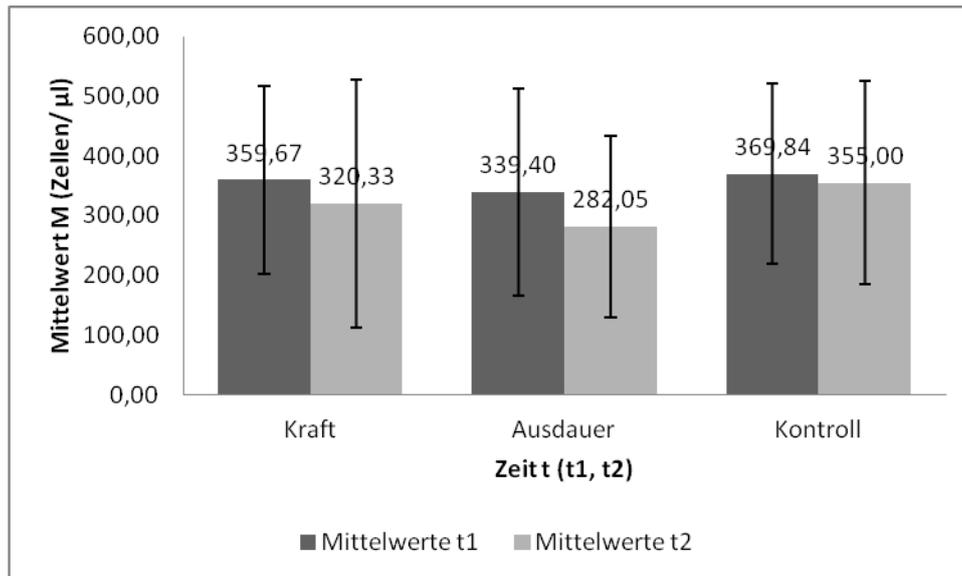


Abbildung 8. Graphische Auswertung: Veränderung der CD8-Zellen/ µl innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.4 CD19

In allen drei Gruppen sanken die B-Zellen des spezifischen Immunsystems, die durch den Cluster CD19 markiert werden, signifikant. Die geringste Reduktion fand sich jedoch in der Ausdauergruppe (im Mittel um 92,59% im Vergleich zu 86,60% in der Kraft- und 88,76% in der Kontrollgruppe). Diesmal zeigte sich vor allem zum Zeitpunkt t2 in der Ausdauergruppe eine deutlich geringere Spannweite zwischen dem kleinsten und dem größten gemessenen Wert (die Standardabweichung betrug hier 11,07 Zellen/ µl). Die Signifikanzbestimmung zwischen den Gruppen belief sich auf $p = 0,97$.

Ergebnisse

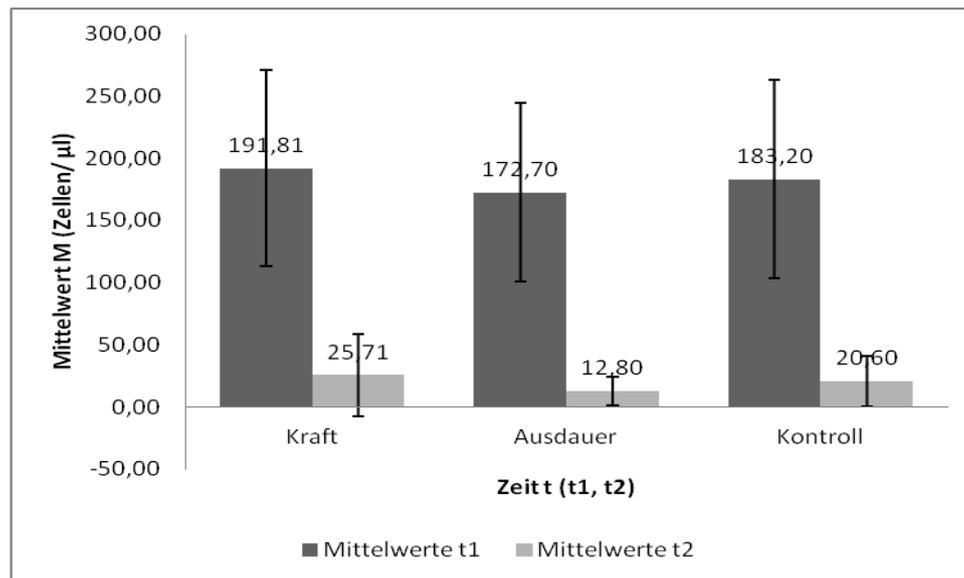


Abbildung 9. Graphische Auswertung: Veränderung der CD19-Zellen/ µl innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.5 CD16/56

Eine deutliche Reduktion unter Chemotherapie zeigte sich auch im Bereich der natürlichen Killerzellen, markiert durch CD 16/56. Signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten fanden sich hierbei sowohl in der Ausdauer- als auch in der Kontrollgruppe. In der Tendenz zeigte die Kontrollgruppe die geringste Reduktion, die gemessenen Werte lagen zum Zeitpunkt t1 bei 188,76+/- 79,3 Zellen/ µl, zum Zeitpunkt t2 bei 152,16+/- 99,2 Zellen/ µl. Dies ergibt eine Reduktion um 19,39%. Die geringsten absoluten Mittelwerte fanden sich in der Ausdauergruppe zum Zeitpunkt t2 (109,3+/- 42,3 Zellen/ µl im Vergleich zu 177,48 Zellen/ µl in der Kraft- und 152,16 Zellen/ µl in der Kontrollgruppe). Auch hier ist demnach von einer geringeren Spannweite zwischen Minimum und Maximum zum Zeitpunkt t2 auszugehen. Die Signifikanzbestimmung im Vergleich der drei Gruppen untereinander lag bei $p=0,43$.

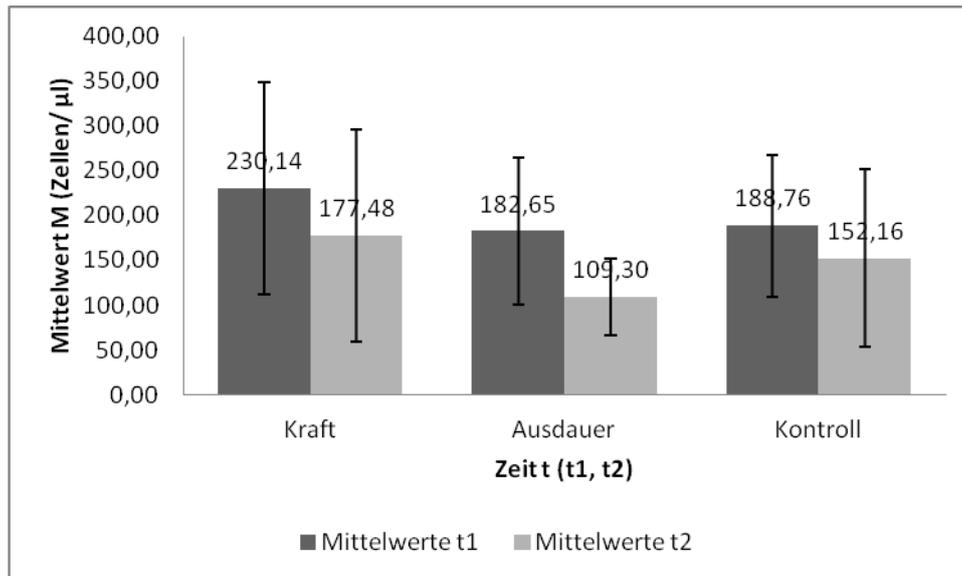


Abbildung 10. Graphische Auswertung: Veränderung der CD16/ 56-Zellen/ µl innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.6 $\gamma\delta$

Hier zeigte sich in der Kraftgruppe ein minimaler Anstieg bzw. in weiteren Vergleichsrechnungen ($\gamma\delta$ (II/III) die am wenigsten ausgeprägte Reduzierung der Zellzahl/ µl der $\gamma\delta$ (I)-Zellen (von 42,67 +/- 25,96 Zellen/ µl auf 43,05 +/- 29,74 Zellen/ µl im Schnitt). Im Vergleich zur Ausdauergruppe zeigte sich in der Kontrollgruppe erneut tendenziell die stärkste Reduzierung der Zellen (um 14,94% Reduktion im Gegensatz zu 16,17% Reduktion in der Ausdauergruppe und einem leichten Anstieg der Werte um 0,88% in der Kraftgruppe). Auch hier fand sich in der Kraftgruppe zu beiden Messzeitpunkten die geringste Spannweite der gemessenen Werte (25,96 Zellen/ µl zum Zeitpunkt t1 und 29,74 Zellen/ µl zum Zeitpunkt t2). Eine Signifikanz der Veränderungen, sowohl zwischen den Messzeitpunkten t1 und t2 als auch in der Vergleichsrechnung zwischen der Gruppen, ließ sich nicht erzielen. Der errechnete Signifikanzvergleichswert zwischen den Gruppen, das sogenannte Univariat, lag hier bei $p=0,72$.

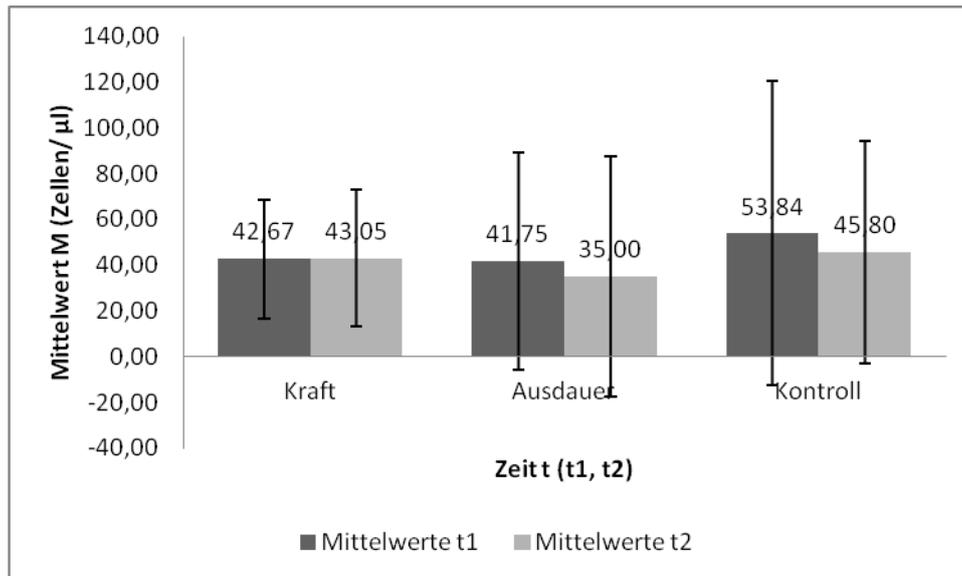


Abbildung 11. Graphische Auswertung: Veränderung der $\gamma\delta$ (I)-Zellen/ μ l innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.7 V δ 2

Der V δ 2-Rezeptor wird von den gamma-delta-Zellen exprimiert und zeigt deren Vorhandensein an.

Die Bestimmung möglicher Signifikanzen der Gruppen untereinander errechnete sich auf einen Wert über der Signifikanzgrenze $p= 0,05$ und lag bei $p= 0,51$. Signifikante Veränderungen der V δ 2-Zellen innerhalb der 12 Wochen fanden sich ebenfalls nicht, jedoch ließen sich Tendenzen erkennen: Passend zur zeitlichen Entwicklung der $\gamma\delta$ -Zellen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe die beiden Interventionsgruppen im gleichen Maße tendenziell die geringste Reduktion des Rezeptors. So fielen die Zellen in der Kraftgruppe im Schnitt um 2,84% und in der Ausdauergruppe um 3,55% im Vergleich zu 17,69% in der Kontrollgruppe. Die geringste Spannweite des kleinsten und größten gemessenen Wertes fand sich in der Kraftgruppe, die größte zum Zeitpunkt t2 in der Ausdauergruppe (das Maximum betrug hier 238 Zellen/ μ l Vollblut im Gegensatz zu 118 Zellen/ μ l in der Kontrollgruppe und 93 Zellen/ μ l in der Kraftgruppe).

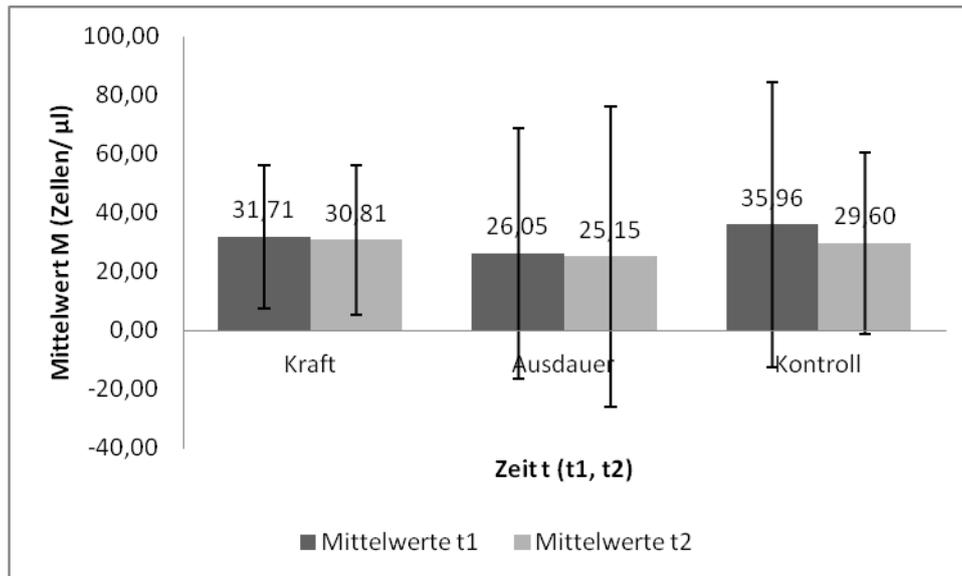


Abbildung 12. Graphische Auswertung: Veränderung der Vδ2-Zellen/ μl innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.8 Vδ1

Der Vδ1-Rezeptor wird ebenfalls von den γδ-Zellen exprimiert und stellt einen Marker für Stressmoleküle dar.

Die geringste Reduktion der Zellen nach Intervention fand sich in der Kontrollgruppe, hier sank der Wert der gemessenen Zellen/ μl um durchschnittlich 9,34% im Vergleich zu 28,32% in der Ausdauer- und 12,17% in der Kontrollgruppe. In der Kraftgruppe wiederum lag die geringste Spannweite der gemessenen Werte sowohl zum Zeitpunkt t1 (7,74 Zellen/ μl) als auch zum Zeitpunkt t2 (8,46 Zellen/ μl) vor. Das in allen Gruppen gemessene Minimum betrug jeweils 1 bis 3 Zellen/ μl und ist daher als gleichwertig anzunehmen, während die gemessenen Maximalwerte erhebliche Schwankungen aufwiesen: so lag in der Kraftgruppe das Maximum an t1 bei 33,0 Zellen/ μl, in der Ausdauergruppe bei 117,0 Zellen/ μl.

Eine Signifikanz im Vergleich der drei Gruppen untereinander ließ sich hier nicht erzielen, das errechnete Univariat lag auch hier bei $p=0,51$ und demnach über der Signifikanzgrenze $p=0,05$.

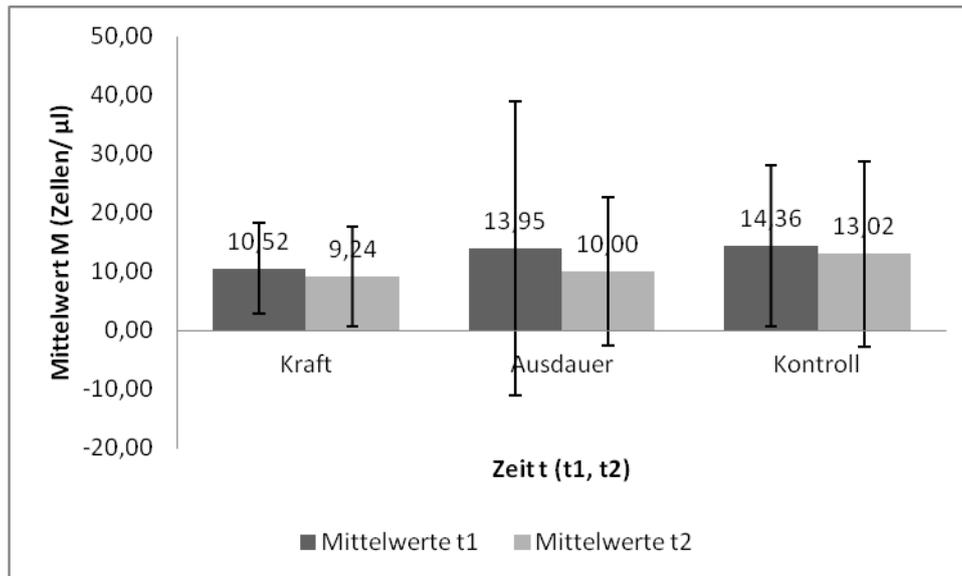


Abbildung 13. Graphische Auswertung: Veränderung der V δ 1-Zellen/ μ l innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.1.9 $\alpha\beta$

Der alphabeta-Rezeptor zeigte in der Kraftgruppe nach Intervention die geringste Zellreduktion, hier ließ sich ein prozentualer Rückgang von 19,87% im Vergleich zu 26,22% in der Ausdauer- und 21,86% in der Kontrollgruppe) verzeichnen. In der Kraftgruppe fand sich zu beiden Zeitpunkten eine größere Spannbreite der erfassten Werte und dadurch eine erhöhte Standardabweichung (2552 Zellen/ μ l zum Zeitpunkt t2) im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen (1776 Zellen/ μ l zum Zeitpunkt t2 in der Ausdauer- und 683 Zellen/ μ l zum Zeitpunkt t2 in der Kontrollgruppe). Jeweils zu beiden Zeitpunkten waren in der Ausdauergruppe die geringsten absoluten Werte ersichtlich. In allen drei Gruppen reduzierten sich die Werte signifikant. Die Signifikanzbestimmung der Gruppen untereinander nach Intervention mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse ergab einen nicht signifikanten Wert von $p=0,91$.

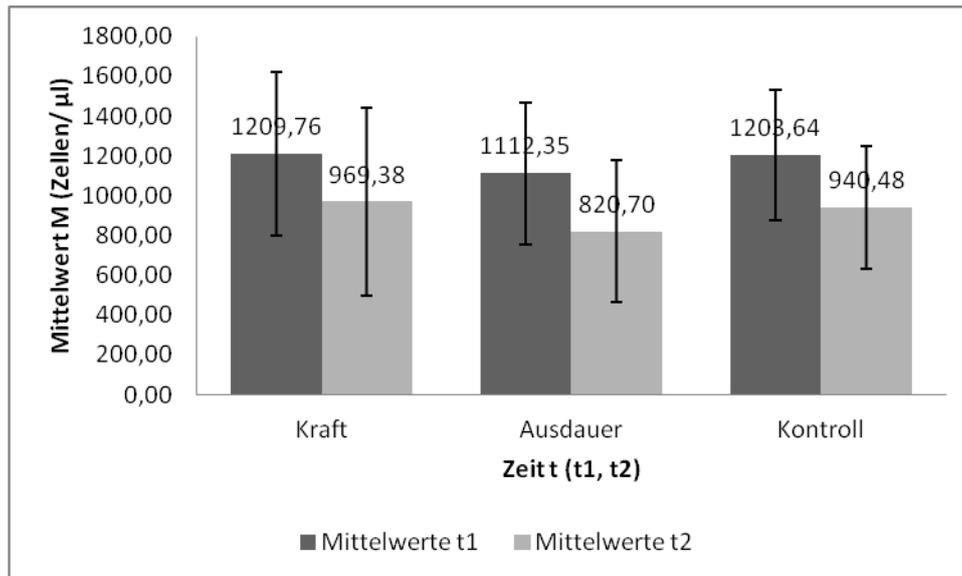


Abbildung 14. Graphische Auswertung: Veränderung der $\alpha\beta$ -Zellen/ μl innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.2 Zirkulierende Tumorzellen

Die zirkulierenden Tumorzellen sanken sowohl in der Rechnung mit einmaligem sogenannten „Ausreißer“ von 10 Tumorzellen in der Ausdauergruppe, als auch in der Rechnung ohne „Ausreißer“ am stärksten in der Ausdauergruppe, in letzterer sogar signifikant. Hier sank der Wert um durchschnittlich 85% der registrierten Tumorzellen pro 5 ml Blutprobe. In der Kraftgruppe ließ sich die geringste Zellreduktion verzeichnen. Die Zellzahl sank hier um 65,63% in beiden Rechnungen. Die größte Spannbreite und somit Standardabweichung ließ sich ohne Einbeziehung des nicht in die Messreihe passenden Werts von 10 Tumorzellen pro 5 ml Blutprobe in der Kontrollgruppe verzeichnen. Insgesamt fanden sich im gesamten Patientinnenkollektiv 15 Tumorzellzahlreduktionen und 4 Erhöhungen der Zellzahl von t1 zu t2. In zwei Fällen zeigte sich zu beiden Zeitpunkten eine konstante Zellzahl. In den restlichen Fällen ließen sich weder zum Zeitpunkt t1 noch zum Zeitpunkt t2 zirkulierende Tumorzellen nachweisen.

Die errechnete Signifikanzbestimmung zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander nach der 12-wöchigen Intervention lag bei einem nicht signifikanten Wert von $p=0,4$ ohne bzw. $p=0,85$ mit Einbeziehung des außerhalb des Streubereichs liegenden Wertes, des sogenannten „Ausreißers“.

Ergebnisse

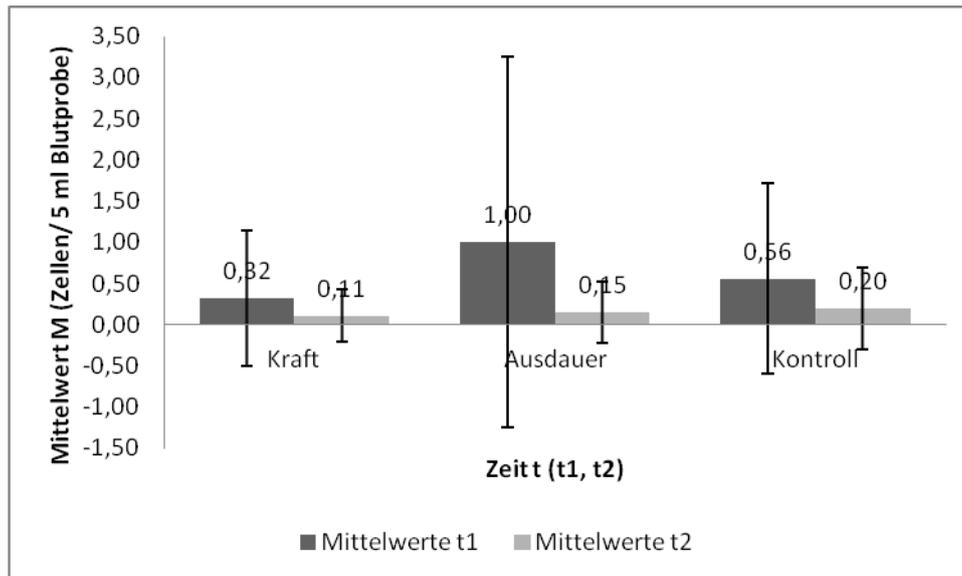


Abbildung 15. Graphische Auswertung: Veränderung der Zirkulierenden Tumorzellen/ 5ml Blutprobe innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie. Darstellung der Tumorzellen mit außerhalb des Streubereichs liegendem Messwert („Statistischer Ausreißer“)

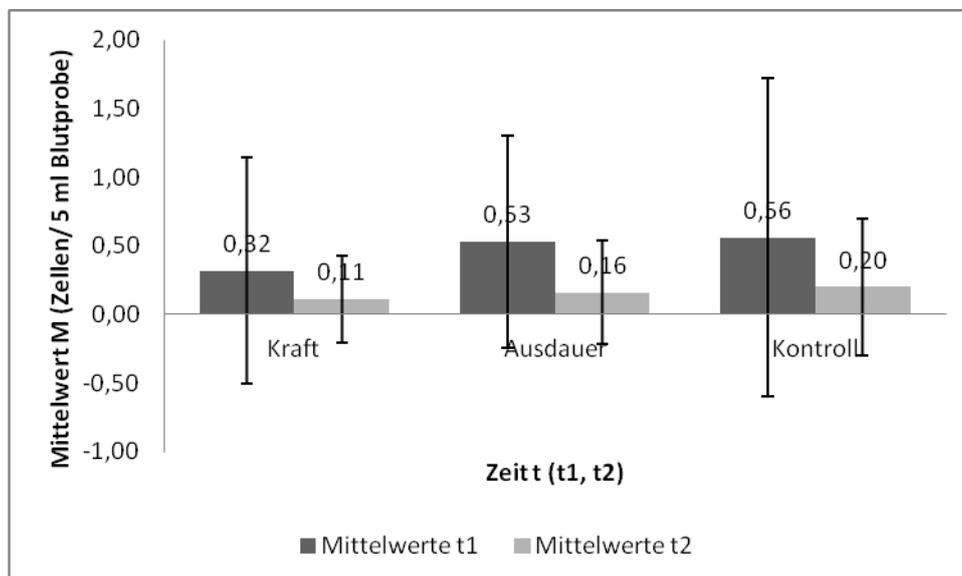


Abbildung 16. Graphische Auswertung: Veränderung der Zirkulierenden Tumorzellen/ 5 ml Blutprobe innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie. Darstellung der Tumorzellen ohne außerhalb des Streubereichs liegenden Messwert („Statistischer Ausreißer“)

3.3 Adipozytokine

3.3.1 Leptin

Die Ausdauergruppe wies zum Zeitpunkt t2 tendenziell die niedrigsten Leptinwerte und somit den durchschnittlich niedrigsten Körperfettgehalt auf im Vergleich zu den anderen Gruppen. Hier ließ sich durch körperliche Betätigung eine Reduktion um 4,71% erzielen. In der Kontrollgruppe zeigte sich ebenfalls eine nicht signifikante Reduktion; in der Kraftgruppe ließ sich eine Zunahme des Leptinwertes um 3,15% verzeichnen. Die größte Standardabweichung fand sich zu beiden Messzeitpunkten in der Kontrollgruppe. Es errechnete sich eine Signifikanzbestimmung zur Vergleichbarkeit der drei Gruppen von $p=0,75$.

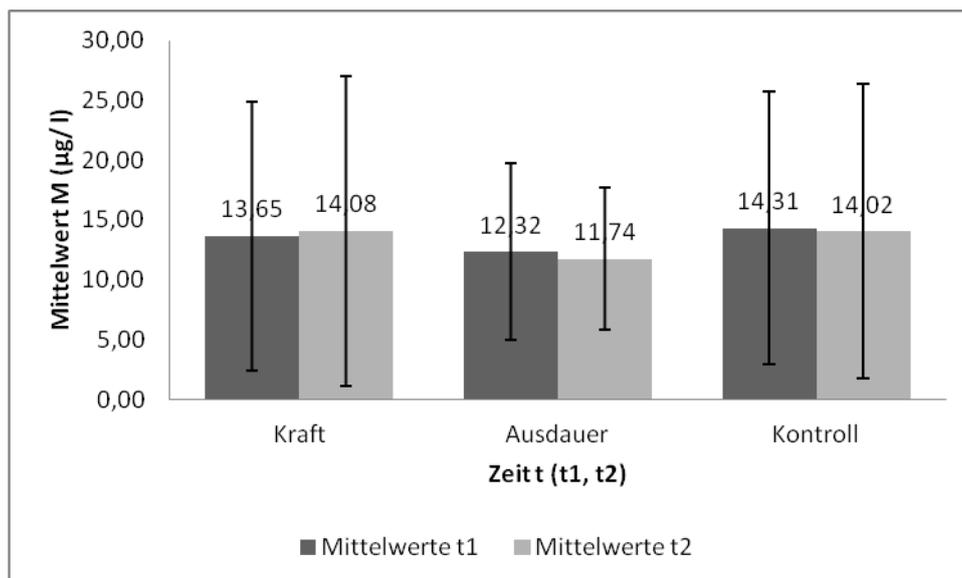


Abbildung 17. Graphische Auswertung: Veränderung der Leptinwerte in $\mu\text{g/l}$ innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

3.3.2 Adiponektin

Die geringste Reduktion der Adipozytokine war nach 12-wöchiger körperlicher Betätigung in der Kontrollgruppe zu beobachten, während in den beiden Interventionsgruppen eine signifikante Reduktion ($p=0,01$) ersichtlich war. Die größte Reduktion ließ sich dabei in der

Ergebnisse

Ausdauergruppe verzeichnen (26,14% im Vergleich zu 20,85% in der Kraft- und 14,49% in der Kontrollgruppe). In der Kraftgruppe fanden sich zum Zeitpunkt t2 im Mittel die niedrigsten Adiponektinzahlen (8,05 +/- 4,66 µg/ ml im Vergleich zu 8,11 +/- 4,22 µg/ ml in der Ausdauer- und 9,44 +/- 5,01 µg/ ml in der Kontrollgruppe). Die Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander berechnete sich auf $p= 0,52$, sodass auch hier die Signifikanzgrenze von $p= 0,05$ nicht unterschritten wurde und damit die Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander gering ausfiel.

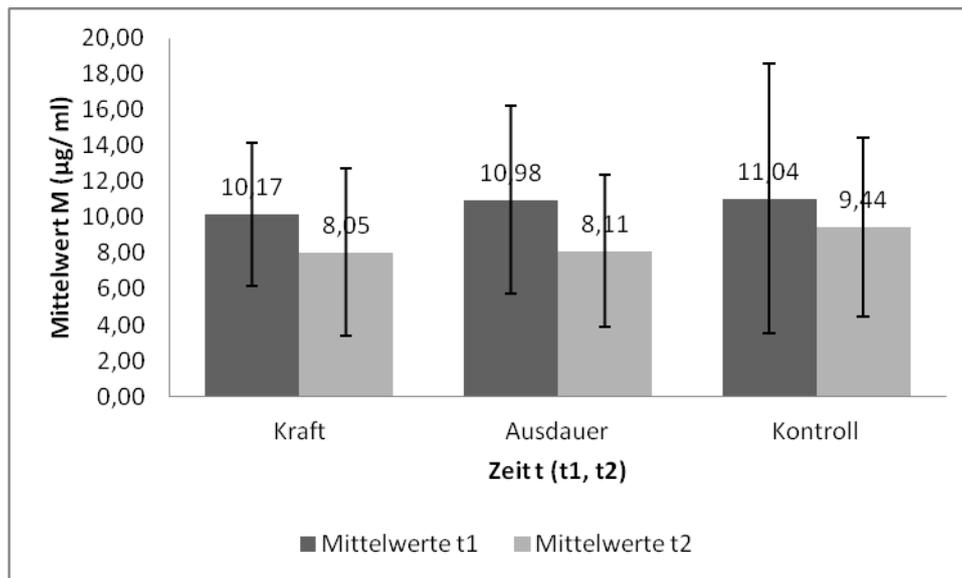


Abbildung 18. Graphische Auswertung: Veränderung der Adiponektinwerte in µg/ ml innerhalb der drei Gruppen von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 vor und nach der Sportintervention während der Chemotherapie.

Hinsichtlich der Adiponektinauswertung wies die Kontrollgruppe zu beiden Messzeitpunkten die größte Spannweite auf (7,51 µg/ ml im Gegensatz zu 4,01 µg/ ml in der Kraft- und 5,26 µg/ ml in der Ausdauergruppe zum ersten Messzeitpunkt sowie 5,01 µg/ ml im Gegensatz zu 4,66 µg/ ml in der Kraft- und 4,24 µg/ ml in der Ausdauergruppe zum zweiten Messzeitpunkt).

4 Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

Nach zwölfwöchigem Ausdauer- bzw. Kraftsport unter Chemotherapie bei Brustkrebs wurden die Patientinnen bezüglich relevanter Veränderungen der Immunparameter, der zirkulierenden Tumorzellen und der Peptidhormone Adiponektin und Leptin untersucht. Dabei konnte in beiden Interventionsgruppen eine deutliche Reduktion der zirkulierenden Tumorzellen nachgewiesen werden, besonders in der Ausdauergruppe ließ sich hier eine signifikante Zellzahlreduktion erzielen. Durch die körperliche Betätigung zeigte sich zudem ein geringere Reduktion der spezifischen sowie unspezifischen Immunparameter als in der Kontrollgruppe. Die Adiponektinwerte zeigten sich durchweg zum Zeitpunkt t2 reduziert, die Leptinwerte stellten sich in der Ausdauergruppe nach Intervention erniedrigt dar.

In der oben aufgeführten graphischen Darstellung lässt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Zellzahl der im peripheren Blut vorhandenen zirkulierenden Tumorzellen erkennen. So konnte in beiden Interventionsgruppen eine signifikante Reduktion der CTC im Gegensatz zur Kontrollgruppe erzielt und die anfängliche Alternativhypothese somit bestätigt werden.

Bei einer Patientin der Ausdauergruppe fand sich zum Zeitpunkt t1 ein einmalig hoher Tumorzellwert von 10 Zellen pro Blutprobe. Hierbei handelte es sich um ein Korrelat granulozytenähnlicher Zellen, die sich zwar direkt Epcam-positiv darstellten, eine eindeutige Zuordnung zur Klassifikation „Zirkulierende Tumorzelle“ aufgrund ihrer membranösen Erscheinung im Zytoplasma jedoch nur bedingt zuließen. Daher findet sich in der Ergebnisdarstellung sowohl eine Rechnung mit diesem sogenannten statistischen „Ausreißer“ als auch ohne.

Das Ergebnis liefert Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen sportlicher Aktivität und der Zellzahlreduktion und demzufolge auf den positiven Einfluss der Bewegungstherapie auf den Krankheitsprozess. Vor allem der Ausdauersport rückt dabei als supportive Krebstherapie in den Fokus: Hier ließ sich im Durchschnitt eine Reduktion der Tumorzellen von 69,81% erzielen, während sich die Reduktion in der Kraftgruppe auf 65,63% und die in der Ausdauergruppe auf 64,29% belief. Dennoch ist, bedingt durch einen in der Kraftgruppe deutlich niedrigeren Ausgangswert als in den beiden anderen Gruppen, die Vergleichbarkeit erschwert. Eine Reduktion von einer bereits erhöhten Ausgangstumorzellzahl zum Zeitpunkt t1 (wie in der Ausdauer- und Kontrollgruppe) scheint daher, bedingt durch eine erhöhte

Trefferwahrscheinlichkeit in der Blutprobe, einfacher erfassbar als eine Reduktion von einem bereits deutlich niedrigeren Ausgangswert (wie in der Kraftgruppe). Eine Aussage über eine Überlegenheit des Ausdauersports gegenüber des Kraftsports allein durch die zufällige Randomisierung der Patientinnen zum Zeitpunkt t1 wäre daher voreilig getroffen. Beide Interventionsgruppen sind der Kontrollgruppe hinsichtlich der Tumorzellreduktion überlegen, was den Vorteil der allgemeinen sportlichen Aktivität unter Chemotherapie unterstreicht. Eine erneute Testung in größeren Patientenkollektiven stellt hier eine zukünftige Option zur detaillierten Erfassung der Unterschiede in den Interventionsgruppen dar.

Die oben aufgeführten Daten zeigen außerdem eine deutliche Reduktion der Adiponektine. Da hohe Adiponektinwerte Hinweise auf eine hohe Insulinsensitivität, zB. in Adipozyten, geben, lässt dies bei nun deutlich erniedrigten Adiponektinwerten in beiden Interventionsgruppen und erhöhten Leptinwerten in der Kraftgruppe zum Zeitpunkt t2 eine erniedrigte Insulinsensitivität vermuten. Die Leptin/ Adiponektin-Ratio stellt dabei ein entscheidendes Messinstrument zur Bestimmung der Insulinresistenz dar (Finucane et al. 2009). Im Zusammenspiel beider Peptidhormone wirkt Adiponektin vasoprotektiv und antiinflammatorisch und korreliert invers mit dem Adipositasgrad, während hohe Leptinwerte eine karzinogene Entwicklung begünstigen können (Lang und Ratke 2009).

Die anfänglich aufgestellte Alternativhypothese, dass sich eine vermehrte körperliche Betätigung während der Chemotherapie positiv auf im peripheren Blut gemessene Adipozytokine auswirkt, wurde somit zunächst widerlegt. Da sich die größte Standardabweichung und somit Spannweite in beiden Rechnungen in der Kontrollgruppe fand, ist auch kein falsch negatives Ergebnis zu vermuten. Martinez-Gomez et al. zeigten auf, dass beide Adipozytokine invers mit dem Grad der körperlichen Fitness korrelieren (Martinez-Gomez et al. 2012). Spezieller Fokus lag hier jedoch auf einer Gewichtsreduktion. Diese wurde in der „BbC“- Studie nicht erzielt, es zeigte sich sogar eine Gewichtszunahme unter Chemotherapie trotz körperlicher Betätigung. In den beiden Interventionsgruppen, vor allem aber in der Kraftgruppe, ließ sich dabei die größte Gewichtszunahme verzeichnen, möglicherweise bedingt durch vermehrten Muskulaturaufbau zu Trainingsbeginn. Dies stellt eine Erklärung für die ausbleibende Steigerung der Adiponektine und ausbleibende Reduktion der Leptine nach Kraftintervention dar. Bouassida et al. deklarierten zudem, dass eine Reduktion der Leptinwerte nur nach längerem vorherigem körperlichen Training erzielt werden könne (Bouassida et al. 2008). In zukünftigen Studien ist gegebenenfalls eine Testung über einen längeren Zeitraum bei zuvoriger Selektion nach bereits trainierten und nicht trainierten Patienten sinnvoll.

Der positive, antiinflammatorische Einfluss von Adiponektin wurde bereits durch Lang und Ratke beschrieben (Lang und Ratke 2009). Hohe Leptinwerte bei adipösen Patienten (mit der Tendenz zur Leptinresistenz) unterhalten dagegen eine proinflammatorische Kaskade mit der Gefahr der Entwicklung chronischer Erkrankungen (Ikuni et al. 2008). Ein (seltener, genetisch bedingter) Leptinmangel ist allerdings ebenso mit einer beeinträchtigten Funktion sowohl des spezifischen als auch des unspezifischen Immunsystems assoziiert und induziert durch Steigerung des oxidativen Stresses sowohl inflammatorische als auch karzinogene Kaskaden (Guzik et al. 2007). Durch sportliche Aktivität erzielte niedrigere Leptin- und erhöhte Adiponektinwerte scheinen demnach ideal, um chronisch-entzündliche und gegebenenfalls karzinogene Entwicklungen zu verhindern.

Die Frage, in wieweit Parameter des spezifischen Immunsystems nicht nur durch Adipozytokine, sondern auch durch körperliche Betätigung während einer Chemotherapie beeinflusst werden können, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Moderate sportliche Betätigung kann eine Verbesserung des Immunsystems erzielen, während eine Chemotherapie zur Reduktion des Immunsystems beiträgt. Die anfänglich aufgestellte Alternativhypothese, dass Sport während der Chemotherapie einer stärkeren Reduktion des Immunsystems vorbeugt und somit positive Effekte auf die Infektabwehr bewirkt, konnte größtenteils bestätigt werden. So zeigten sich die B-Lymphozyten, markiert durch CD19, vor allem in der Ausdauergruppe am geringsten reduziert, während die T-Zellen, markiert durch CD3, zum Zeitpunkt t2 vor allem in der Kraftgruppe am wenigsten gesunken waren. Die $\gamma\delta$ -Zellen waren in der Kraftgruppe nach Intervention diskret gestiegen. Anane et al. beschrieben eine deutliche Steigerung der Lymphozyten im Allgemeinen, der natürlichen Killerzellen, der $\gamma\delta$ -Zellen, der CD8- und CD4-Zellen sowie der B-Zellen kurze Zeit nach moderater bzw. intensiver körperlicher Betätigung (Anane et al. 2009). Unter Chemotherapie lässt sich generell im Rahmen der Blutbildveränderungen eine Leukopenie verzeichnen. Denkert et al. konnten belegen, dass das Vorhandensein Tumor-assoziiertes Lymphozyten vor Beginn einer Therapie (im Tumorgewebe) die Wirkung einer neoadjuvanten Chemotherapie verstärken kann (Denkert et al. 2009). Die Schlussfolgerung, dass eine geringere Reduktion der Immunparameter nach Intervention einen größeren Therapieerfolg verspricht, liegt also nahe.

In der Kraftgruppe zeigte sich demnach die geringste Reduktion der erfassten Immunparameter zum Zeitpunkt t2, speziell im Bereich der CD3-, $\gamma\delta$ -, $\alpha\beta$ - Zellen. Bei den $\gamma\delta$ -Zellen ließ sich nach Intervention sogar eine diskrete Erhöhung der Parameter verzeichnen. Dies lässt Rückschlüsse auf eine gesteigerte Rekrutierung der $\gamma\delta$ -Zellen durch

sportliche Aktivität, speziell durch Kraftsport, zu. Der vermehrte Bedarf an zytotoxischen sowie antigenpräsentierenden Zellen und der damit einhergehenden erhöhten Rekrutierung von CD4- und CD8-Zellen (Paul und Lal 2016) korreliert mit dem erhöhten Auftreten von Leptin und den erniedrigten Adiponektinwerten nach Intervention. Unter sportlicher Betätigung während der Chemotherapie setzt sich das Immunsystem vermehrt mit den Tumorzellen auseinander. Dies könnte neben einer geringeren Infektionsgefahr für ein vermehrtes Ansprechen der Chemotherapie unter sportlicher Betätigung sprechen.

4.2 Methodenkritik

Für die BbC- Studie wurden Patientinnen mit gemischten sportlichen Vorerfahrungen rekrutiert. Vor allem in der Kontroll- und Kraftgruppe fanden sich viele Patientinnen, die oft und regelmäßig zuvor Sport getrieben hatten, während sich in der Ausdauergruppe Patientinnen fanden, die wenig oder keine körperliche Betätigung gewohnt waren. Dies spiegelt sich in einem durchschnittlich erhöhten BMI in der Ausdauergruppe sowie der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt t1 wider (in letzterer jedoch auch mit größerer Spannweite). Zum Zeitpunkt t2 konnten nur wenige Patientinnen beider Interventionsgruppen eine Gewichtsreduktion vorweisen, die meisten Probandinnen hatten an Gewicht während der Chemotherapie zugenommen.

Nicht erfasst wurde in der BbC-Studie das Essverhalten der Patientinnen unter Chemotherapie, sodass ein verändertes Essverhalten als Erklärung für die fehlende Gewichtsreduktion nicht überprüft werden konnte. Außerdem wurden in der Studie unterschiedliche Chemotherapieformen (mit unterschiedlichen Nebenwirkungen), sowie Patientinnen mit Tumoren unterschiedlicher TNM- und Gradingstadien eingeschlossen. Dadurch wurde die Vergleichbarkeit zusätzlich erschwert.

Da in der Kontrollgruppe zudem die meisten Patientinnen mit neoadjuvanten Therapieformen zu finden waren, ist hier von einer geringeren Einschränkung durch Operationsnarben und demnach einem stabilerem Allgemeinzustand auszugehen.

In Bezug auf die Auswertung der zirkulierenden Tumorzellen aus dem peripheren Blut wurde von Cristofanilli eine Hochrisiko-Grenze von >5 Zellen pro 7,5 ml Blutprobe festgelegt. Eine erschwerte Vergleichbarkeit besteht in der vorliegenden Studie durch Verwendung von nur 5 ml Blut zur Detektion der Zellen. Lediglich von einer Patientin in der Ausdauergruppe wurde in der 5 ml-Blutprobe die Grenze von 5 CTC überschritten, die restlichen Patientinnen

zeigten Werte bis maximal 4 mikroskopisch sichtbaren Zellen. Bei den meisten Patientinnen konnten keine zirkulierenden Tumorzellen nachgewiesen werden.

Obwohl der Knochenmarkstatus als unabhängiger Prognosefaktor (Wiedswang et al. 2003) allein durch die größere Menge des gewonnenen Materials eine deutlich höhere Prognoseabschätzung als die alleinige Vollblutprobe erlaubt, stellt die periphere Blutentnahme die für die Patientinnen schmerzärmste und vor allem einfacher reproduzierbarere Methode dar. Eine Erhebung des Knochenmarkstatus zu Beginn einer Therapie hat sich daher bislang noch nicht in Studien mit größerem Kollektiv etablieren können. Auch in der vorliegenden Studie wurde die periphere Blutentnahme bevorzugt, wenn auch eine geringere Detektionswahrscheinlichkeit vorlag.

Ein weiterer Einflussfaktor stellt möglicherweise die fehlende Kontrolle der sportlichen Aktivität dar: So stellte es sich vor allem in der Kontrollgruppe als kompliziert dar, die eigentliche sportliche Aktivität der Patientinnen zu überprüfen und ob über die physiotherapeutischen Übungen hinaus, z.B. unbewusst durch tägliches Fahrradfahren, eine sportliche Intervention erfolgte. Eine Vergleichbarkeit wurde zusätzlich durch die Anwendung der Borg-Skala in der Übungsgruppe erschwert, da jede Patientin nach einer individuell bestimmten Belastungsgrenze trainierte. Prozentual ließ sich dennoch eine Aussage zur Fitnesssteigerung treffen.

Weitere mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse sind auf den Blutentnahmezeitpunkt zurück zu führen: Da die Bewegungstherapie jeweils montags und mittwochs stattfand, konnte die Blutentnahme erst zum nächsten Chemotherapiezyklus am darauffolgenden Dienstag erfolgen. Es bleibt offen, in wieweit im Laufe der dazwischen liegenden Tage eine Veränderung der entnommenen Blutparameter erfolgen konnte.

Außerdem tragen fehlende Laborwerte durch fehlerhafte Auswertungen zu einer möglichen Verfälschung der errechneten Ergebnisse bei. Eine zusätzliche Erfassung der Insulinwerte zum Zeitpunkt t1 und t2 hätte die Interpretation der Adipozytokinergebnisse stützen können. Durch fehlende Blutentnahmen, konnte hierfür keine verwendbaren Daten geliefert werden.

4.3 Einordnung und Schlussfolgerung

In diversen Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass zirkulierende Tumorzellen im peripheren Blut schon in frühen Stadien eine Prognoseabschätzung erlauben (Janni et al. 2013). So beschrieben Aktas et al. ein mögliches Therapiemonitoring durch Identifizierung

einzelner Untergruppen der zirkulierenden Tumorzellen, wie beispielsweise die metastasis initiating cells (MIC), und somit Anwendung gezielter Therapieoptionen, wie dem HER1/2-Tyrosinkinasehemmer Lapatinib (Aktas et al. 2011, laufende DETECT III-Studie, Ulm). Dieses Wissen könnte zukünftig die Möglichkeit eines schnellen und frühzeitigen Therapiewechsels im Falle eines Versagens der Ersttherapie bieten (Cristofanilli et al. 2004). Dies kann durch die Erkenntnis, eine positive Beeinflussung der gesamten Übergruppe der zirkulierenden Tumorzellen durch körperliche Betätigung zu bewirken, ergänzt werden. Hierzu fanden sich bislang nur wenige Hinweise in der aktuellen Datenlage. So zeigt die deutliche Reduktion der Tumorzellen in den beiden Interventionsgruppen unserer Studie nicht nur wie bisher bekannt eine zusätzliche Option zur Prognoseabschätzung und zum Therapiemonitoring auf, sondern stellt außerdem eine Therapieergänzungsoption neben den klassischen Therapiepfadern dar. Von Bedeutung für zukünftige weiterführende Studien dürfte dabei auch die Aufspaltung der Tumorzellen in die einzelnen Untergruppen, wie z.B. die MIC, sein. In der vorliegenden Arbeit, beruhend auf der BbC-Studie, erfolgte die Registrierung der Tumorzellen zunächst durch Dichte zentrifugation, Anreicherung mit Oberflächenmarkern mittels EpCam, Gegenfärbung, Konservierung und anschließender Darstellung im mikroskopischen Bild. Dieses Vorgehen erlaubte lediglich eine visuelle Darstellung einer Tumorzelle ohne Zuordnung zu einer speziellen Untergruppe.

Da in der vorliegenden Arbeit die größte Zellzahlreduktion in dem Patientinnenkollektiv der Ausdauergruppe zu verzeichnen war, lässt dies den Ausdauersport als supportive Maßnahme während der Chemotherapie in den Fokus rücken. In zukünftigen Studien sollte dabei eine einheitliche (Chemo-)therapieform Anwendung finden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen. In dieser Studie ließ sich dagegen eine Kombination aus diversen Chemotherapien, sowie adjuvanter und neoadjuvanter Therapieformen finden. Zugleich wurden für diese Studie Patientinnen unterschiedlicher TNM-Stadien und unterschiedlicher Gradingstadien rekrutiert, was die Vergleichbarkeit zusätzlich erschwerte.

Wie vorbeschrieben, sollte in zukünftigen Studien u.a. über ein detaillierteres Schema zur Erfassung der allgemeinen Sportlichkeit bis zum Diagnosezeitpunkt diskutiert werden, um eine genaue Aussage in Bezug auf die Veränderung der Adipozytokine treffen zu können. Die Adipozytokine stellen einen guten Messparameter zur Detektion einer Entzündungsreaktion bzw. des Rückgangs des inflammatorischen und karzinogenen Geschehens dar und sollten auch zukünftig im Rahmen des Therapiemonitorings „Sport während einer Chemotherapie eingesetzt werden.

Diskussion

Eine geringere Reduktion bzw. Steigerung der Immunparameter, speziell der $\gamma\delta$ -T-Zellen, durch moderaten Kraftsport eröffnet zudem neue Perspektiven für die zukünftige Immuntherapie in der Krebsbehandlung. Die Zellen registrieren und töten nicht nur die Originaltumorzellen, sondern auch eine große Anzahl an verwandten bzw. -durch Verwendung der gleichen Liganden- mit dem Originaltumor assoziierte Tumoren (Kabelitz et al. 2007). Die mögliche Beeinflussung durch Phosphoantigene und Bisphosphonate eröffnet neue Möglichkeiten zur Therapie solider und hämatologischer Tumoren (Kabelitz et al. 2007). Ein gezielter Einsatz in der Brustkrebstherapie in Kombination mit Chemotherapie und speziell unter Sporttherapie sollte jedoch noch in weiteren zukünftigen Studien erforscht und diskutiert werden.

Zusammenfassend stellt die Sport- und Bewegungstherapie eine bedeutende zusätzliche Therapieoption neben der Chemotherapie dar, welche in weiteren Studien verifiziert werden sollte. So konnte ein möglicher Einfluss des Kraftsports auf die Stärkung des Immunsystems unter Chemotherapie sowie eine Beeinflussung der zirkulierenden Tumorzellen vor allem durch moderaten Ausdauersport nachgewiesen werden, weshalb eine Kombination beider Sportarten empfehlenswert ist. In Studien mit größeren Kollektiven gilt es zukünftig, den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Beeinflussung der hier untersuchten biomedizinischen Parameter mit signifikanteren Berechnungen zu erfassen, unsere Daten zu bestätigen und dann konkrete Konsequenzen für die zukünftige Brustkrebstherapie daraus zu folgern.

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat sich die Bewegungstherapie als zusätzlicher Therapiefelder während einer Chemotherapie bei Krebserkrankungen etabliert. Positive Effekte sowohl eines moderaten Ausdauer- als auch Kraftsports auf die Lebensqualität, die allgemeine körperliche Fitness, die Nebenwirkungen einer Chemotherapie sowie verschiedene biomedizinische Parameter bei soliden und hämatologischen Tumoren konnten bereits in vielen Studien nachgewiesen werden. Bislang fehlten jedoch Studien, aus denen konkrete Trainings- und Therapieempfehlungen in der Vor- und Nachsorge der Krebstherapie abgeleitet werden können. Mithilfe eines Methodenvergleichs zwischen eines Kraft- sowie eines Ausdauertrainings sowie einer Standardtherapie ohne Intervention knüpfte die „Bewegung bei Chemotherapie“- Studie der Frauenklinik des UKSH Kiel, die Grundlage dieser Arbeit ist, an dieses Vorhaben an. So konnten von Februar 2012 bis Oktober 2013 insgesamt 21 Frauen für die Kraftgruppe, 20 Frauen für die Ausdauergruppe und 25 Frauen für die Kontrollgruppe mit der Diagnose Brustkrebs rekrutiert werden. Zweimal wöchentlich für insgesamt drei Monate nach Beginn der Chemotherapie nahmen die Patientinnen an einem sportwissenschaftlich supervidiertem Kraft- und Ausdauertraining in Kleingruppen teil. Jeweils vor Beginn der Intervention und nach 12 Wochen erfolgten Kontrollen der zirkulierenden Tumorzellen, der Adipozytokine und spezieller Immunparameter aus dem peripheren Blut. Die Tumorzellanreicherung zur Aufarbeitung der zirkulierenden Tumorzellen wurde mittels Dichtezentrifugation und Anreicherung spezieller Oberflächenmarker durchgeführt, während die Immunparameter mithilfe einer FACS-Analyse errechnet wurden. Die Bestimmung der Peptidhormone Adiponektin und Leptin als Vertreter der Adipozytokingruppe erfolgte durch Enzymimmunoassay- bzw. Radioimmunoassay-Verfahren. Im Anschluss wurden die Ergebnisse statistisch ausgewertet und graphisch dargestellt. Während die Adipozytokine durch den zwölfwöchigen Sport nicht positiv beeinflusst werden konnten, zeigte sich eine deutlich geringere Reduktion der zirkulierenden Tumorzellen und der Immunparameter in den beiden Interventionsgruppen als in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf einen positiven Effekt sowohl von Ausdauer- als auch Kraftsport während einer Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen zu: So kann das Immunsystem durch Steigerung antiinflammatorischer Prozesse optimiert und ein besseres Ansprechen einer Chemotherapie erzielt werden. Ein Therapiemonitoring kann durch Erfassung der zirkulierenden Tumorzellen vor und nach einer Therapie erfolgen. Zukünftige Studien können diese Erkenntnisse durch gezieltere Sporttherapieempfehlungen mittels Kombination von Ausdauer- und Kraftsport während einer Chemotherapie ergänzen.

Literaturverzeichnis

- Ahima, R. S.; Prabakaran, D.; Mantzoros, C.; Qu, D.; Lowell, B.; Maratos-Flier, E.; Flier, J. S. (1996): Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. In: *Nat.* 382 (6588), 250–252
- Aktas, B.; Müller, V.; Tewes, M. et al. (2011): Comparison of estrogen and progesterone receptor status of circulating tumor cells and the primary tumor in metastatic breast cancer patients. In: *Gynecol Oncol* (122), 356-60
- Anane, L.H.; Edwards, K.M.; Burns, V.E.; Drayson, M.T.; Riddell, N.E.; van Zanten, J.J.; Wallace, G.R.; Mills, P.J.; Bosch, J.A. (2009): Mobilization of gammadelta T lymphocytes in response to psychological stress, exercise, and beta-agonist infusion. In: *Brain Behav Immun.* 23 (6), 823-9
- Ashworth, T.R. (1869): A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. In: *Aust. Med. J.* 14, 146–149
- Baum, M.; Liesen, H. (1998): Sport und Immunsystem. In: *Dtsch Arztebl* 95 (10), A-538/ B-438/ C-411
- Baumann, F. T. (2008): *Bewegungstherapie und Sport bei Krebs: Leitfaden für die Praxis; mit 22 Tabellen.* Dt. Ärzte-Verlag. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=F9aD7FXiMZoC>
- Baumann, F.T.; Bloch, W.; Weissen, A.; Brockhaus, M.; Beulertz, J.; Zimmer, P. et al. (2013): Physical activity in breast cancer patients during medical treatment and in the aftercare - a review. In: *Breast care (Basel, Switzerland)* 8 (5), 330–334
- Berger, A.M.; Mooney, K.; Alvarez-Perez, A.; Breitbart, W.S.; Carpenter, K.M.; Cella, D. et al. (2015): Cancer-related fatigue, Version 2.2015. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 13 (8), 1012–1039
- Bjorntorp, P. (1990): "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. In: *Arterioscl. Throm. Vas.* 10 (4), 493–496
- Booth, A.; Magnuson, A.; Fouts, J.; Foster, M. (2015): Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. In: *Hormone molecular biology and clinical investigation* 21 (1), 57–74
- Borg, G. (1970): Perceived exertion as an indicator of somatic stress. In: *Scand J Rehabil Med* 2 (2), 92–98

- Bouassida, A.; Chamari, K.; Zaouali, M.; Feki, Y.; Zbidi, A.; Tabka, Z. (2010): Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. In: *Br J Sports Med* 44(9), 620–630
- Catalano, S.; Marsico, S.; Giordano, C.; et al. (2003): Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. In: *J Biol Chem* 278(31), 28668–28676
- Caro, J. F.; Kolaczynski, J. W.; Nyce, M. R.; Ohannesian, J. P.; Opentanova, I.; Goldman, W. H. et al. (1996): Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. In: *Lancet* 348 (9021), 159–161
- Coughlin, S.S.; Smith, S.A. (2015): The insulin-like growth factor axis, adipokines, physical activity, and obesity in relation to breast cancer incidence and recurrence. In: *Cancer and clinical oncology* 4 (2), 24–31
- Courneya, K.S.; Segal, R.J.; Mackey, J.R.; Gelmon, K.; Reid, R.D.; Friedenreich, C.M. et al. (2007): Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. In: *J Clin Oncol* 25 (28), 4396–4404
- Coventry, B.J.; Weightman, M.J.; Bradley, J.; Skinner, J.M. (2015): Immune profiling in human breast cancer using high-sensitivity detection and analysis techniques. In: *JRSM Open* 6 (9). 2054270415603909-1-2054270415603909-12
- Cristofanilli, M.; Budd, G.T.; Ellis, M.J.; Stopeck, A.; Matera, J.; Miller, M. C. et al. (2004): Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. In: *N Engl J Med* 351 (8), 781–791
- Daniel, D.; Meyer-Morse, N.; Bergsland, E.K.; Dehne, K.; Coussens, L.M.; Hanahan, D. (2003): Immune enhancement of skin carcinogenesis by CD4+ T cells. In: *J Exp Med* 197 (8), 1017–1028
- Dawood S., Cristofanilli M. (2015): Using circulating tumor cells to guide therapy in breast cancer: could this replace biopsies? In: *Pharmacogenomics* 16 (7): 669-672
- Denkert, C.; von Minckwitz, G. et al (2009): Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. In: *J Clin Oncol* 33 (9), 983–991
- Dieli-Conwright, C. M.; Orozco, B.Z. (2015): Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. In: *Breast Cancer : Targets and Therapy* 7, 353–362
- Engin, H.; Bilir, C.; Tekin, I.O. (2013): Prognostic significance of peripheral blood flow cytometry parameters in patients with non-metastatic breast cancer. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 14 (12), 7645–7649

- Fairey, A.S.; Courneya, K.S.; Field, C.J.; Bell, G.J.; Jones, L.W.; Mackey, J.R. (2005): Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. In: *J Appl Physiol* 98 (4), 1534–1540
- Fairey, A.S.; Courneya, K.S.; Field, C.J.; Mackey, J.R. (2002): Physical exercise and immune system function in cancer survivors. In: *Cancer* 94 (2), 539–551
- Fenton, J.I.; Birmingham, J.M.; Hursting, S.D.; Hord, N.G. (2008): Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in *Apc Min/+* colon epithelial cells. In: *Int J Cancer*. (122), 2437–2445
- Finucane, F.M.; Luan, J.; Wareham, N.J.; Sharp, S.J.; O’Rahilly, S.; Balkau, B.; Flyvbjerg, A.; Walker, M.; Højlund, K.; Nolan, J.J. (2009): Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. In: *Diabetologia* 52(11), 2345–2349
- Frederich, R. C.; Hamann, A.; Anderson, S.; Lollmann, B.; Lowell, B. B.; Flier, J. S. (1995): Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. In: *Nat Med* 1 (12), 1311–1314
- Fulwyler, M. J. (1965): Electronic separation of biological cells by volume. In: *Science* (New York, N.Y.) 150 (3698), 910–911
- Garcia, D.O.; Thomson, C.A. (2014): Physical activity and cancer survivorship. In: *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 29 (6), 768–779
- Gauß, G. (2013): Auswirkungen verschiedener Bewegungs-Interventionen auf physische, psychische und psychosoziale Komponenten bei Mamma-Carcinom-Patientinnen während der Chemotherapie - ein Vergleich. Master-Arbeit im Ein-Fach Bachelorstudiengang, Fach Sportwissenschaft, Sportwissenschaftliches Institut Universität Kiel, 58-63
- Gelsing, C.; Tschoner, A.; Kaser, S.; Ebenbichler, C.F. (2010): Adipokine update – neue Moleküle, neue Funktionen. In: *Wien Med Wochenschr* 160 (15-16), 377–390
- Giessing, J.; Fisher, J.; Steele, J.; Rothe, F.; Raubold, K.; Eichmann, B. (2014): The effects of low volume resistance training with and without advanced techniques in trained participants. In: *J Sports Med Phys Fitness* 56 (3), 249-258
- Griwatz, C.; Bandt, B.; Assmann, G.; Zanker, K. S. (1995): An immunological enrichment method for epithelial cells from peripheral blood. In: *J Immunol Methods* 183 (2), 251–265
- Guzik, T.J.; Mangalat, D.; Korbout, R. (2006): Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? In: *J Physiol Pharmacol*. (57) 505–528

- Hauch, S.; Zimmermann, S.; Lankiewicz, S.; Zieglschmid, V.; Bocher, O.; Albert, W.H. (2007): The clinical significance of circulating tumour cells in breast cancer and colorectal cancer patients. In: *Anticancer Res* 27 (3A), 1337–1341
- Himoudi, N.; Morgenstern, D.A.; Yan, M.; Vernay, B.; Saraiva, L.; Wu, Y. et al. (2012): Human $\gamma\delta$ T lymphocytes are licensed for professional antigen presentation by interaction with opsonized target cells. In: *J Immunol* 188 (4), 1708–1716
- Hoffinan-Goetz, L. (1998): Influence of physical activity and exercise on innate immunity. In: *Nutr Rev* 56 (1), 126-130
- Hollmann, W.; Hettinger, T. (2000): *Sportmedizin. Grundlagen für Arbeit, Training und Präventivmedizin*; 4. Auflage, Schattauer. 262
- Horneber, M.; Fischer, I.; Dimeo, F.; Ruffer, J.U.; Weis, J. (2012): Cancer-related fatigue: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. In: *Dtsch Arztebl international* 109 (9), 161-171
- Ibrahim, E.M.; Al-Foheidi, M.E.; Al-Mansour, M.M.; Kazkaz, G.A. (2014): The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. In: *Breast Cancer Res Treat.* 148 (3), 467-476
- Ilikuni, N.; Lam, Q.L.; Lu, L.; Matarese, G.; La Cava, A. (2008): Leptin and inflammation. In: *Curr Immunol Rev.* 4(2), 70-79
- Janni, W.J. (2013): A pooled analysis of the prognostic relevance of circulating tumor cells in early breast cancer, Cancer Therapy and research Center at UT Health Science Center – San Antonio Breast Cancer Symposium - Cancer Therapy.
- Janni, W.J. (seit 2012): DETECT III-Studie: A multicenter, phase III study to compare standard therapy +/- Lapatinib in HER2-ve MBC-patients with HER2+ve CTCs (DETECT III).
- Kabelitz, D.; Peters, C.; Wesch, D.; Oberg, H.-H. (2013): Regulatory functions of $\gamma\delta$ T cells. In: *International immunopharmacology* 16 (3), 382–387
- Kabelitz, D.; Wesch, D.; He, W. (2007): Perspectives of $\gamma\delta$ T cells in tumor immunology. In: *Cancer Res* January 67 (1), 5–8
- Kobayashi, H.; Tanaka, Y.; Yagi, J.; Osaka, Y.; Nakazawa, H.; Uchiyama, T. et al. (2007): Safety profile and anti-tumor effects of adoptive immunotherapy using gamma-delta T cells against advanced renal cell carcinoma: a pilot study. In: *Cancer Immunol Immunother: CII* 56 (4), 469–476

Krüger K.; Moreen, F.-C.; Pilat, C.(2016): The immunomodulatory effects of physical activity. In: *Curr Pharm Des* 22 (24), 3730-3748

Lahart, I.M.; Metsios, G.S.; Nevill, A.M.; Carmichael, A.R. (2015): Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. In: *Acta Oncol* 54 (5), 635–654

Lang, K.; Ratke, J. (2009): Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. In: *Cell Communication and Signaling* 7 (1), 27

Lee, S.-A.; Sung, H.; Han, W.; Noh, D.-Y.; Ahn, S.-H.; Kang, D. (2014): Serum adiponectin but not leptin at diagnosis as a predictor of breast cancer survival. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 15 (15), 6137–6143

MacDougald, O. A.; Hwang, C. S.; Fan, H.; Lane, M. D. (1995): Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 92 (20), 9034–9037

Martinez-Gomez, D.; Eisenmann, J.C.; Gomez-Martinez, S.; Veses, A.; Romeo, J.; Veiga, O.L. et al. (2012): Associations of physical activity and fitness with adipocytokines in adolescents: the AFINOS Study. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 22 (3): 252–259

mediagnost (2014): hLeptin-RIA -CT- LEP-R44. Radioimmunoassay mit beschichteten Röhrchen für die quantitative Bestimmung von humanem Leptin. Hg. v. mediagnost.

mediagnost (2015): Adiponektin ELISA hE09. Enzymimmunoassay für die quantitative Bestimmung von humanem Adiponektin. Hg. v. mediagnost.

Meneses-Echávez, J.F.; González-Jiménez, E.; Ramírez-Vélez, R. (2015): Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. In: *Journal of physiotherapy* 61 (1), 3–9

Morita, C.T.; Jin, C.; Sarikonda, G.; Wang, H. (2007): Nonpeptide antigens, presentation mechanisms, and immunological memory of human V γ 2V δ 2 T cells: discriminating friend from foe through the recognition of prenyl pyrophosphate antigens. In: *Immunol Rev* 215, 59–76

Müller, R.M. (2007): Phänotypische Charakterisierung disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Mammakarzinompatientinnen. Med. Diss., München, 5

Oberg, H.-H.; Kellner, C.; Peipp, M.; Sebens, S.; Adam-Klages, S.; Gramatzki, M. et al. (2014a): Monitoring Circulating $\gamma\delta$ T Cells in Cancer Patients to Optimize $\gamma\delta$ T Cell-Based Immunotherapy. In: *Frontiers in immunology* 5, 643

- Oberg, H.-H.; Peipp, M.; Kellner, C.; Sebens, S.; Krause, S.; Petrick, D. et al. (2014b): Novel bispecific antibodies increase $\gamma\delta$ T-cell cytotoxicity against pancreatic cancer cells. In: *Cancer Res* 74 (5), 1349–1360
- Otvos, L.J.R.; Kovalszky, I.; Olah, J.; Coroniti, R.; Knappe, D.; Nollmann, F.I. et al. (2015): Optimization of adiponectin-derived peptides for inhibition of cancer cell growth and signaling. In: *Biopolymers* 104 (3), 156–166
- Ouchi, N.; Parker, J.L.; Lugus, J.J.; Walsh, K. (2011): Adipokines in inflammation and metabolic disease. In: *Nat Rev Immunol.* 11 (2), 85-97
- Pantel, K.; Alix-Panabières, C. (2010a): Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. In: *Trends in Molecular Medicine* 16 (9), 398–406
- Pantel, K.; Alix-Panabières, C. (2010b): Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. In: *Trends in Molecular Medicine* 16 (9), 398–406
- Paul, S.; Lal, G. (2016): Regulatory and effector functions of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells and their therapeutic potential in adoptive cellular therapy for cancer. In: *Int J Cancer* 139 (5), 976-985
- Prieto-Hontoria, P.L.; Pérez-Matute, P.; Fernández-Galilea, M.; Bustos, M.; Martínez, J. A.; Moreno-Aliaga, M.J. (2011): Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: A molecular nutrition approach. *Bioenergetics of Cancer*. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1807 (6), 664–678
- Schmidt, T.; Weisser, B.; Jonat, W.; Baumann, F.T., Mundhenke, C. (2012): Gentle Strength Training in Rehabilitation of Breast Cancer Patients Compared to Conventional Therapy. In: *Anticancer Res* 32 (8), 3229–3233
- Schüle, K.; Deimel, H. (1984): Sports and exercise therapy in rehabilitation- an empirical survey of requirements for sport teachers. In: *Offentl Gesundheitswes.* (46(12)), 603–607
- Schwartz, M.W.; Seeley, R.J. (1997): The New Biology of Body Weight Regulation. In: *J Am Diet Assoc* 97 (1), 54–58
- Shimada, K.; Miyazaki, T.; Daida, H.(2004): Adiponectin and atherosclerotic disease. In: *Clin Chim Acta.* 344 (1-2), 1-12
- Ulrich, C.M.; Wiskemann, J.; Steindorf, K. (2012): Physiologische und molekulare Mechanismen der Wirkung von körperlicher Aktivität auf das Krebsrisiko und den Verlauf einer Krebserkrankung. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55 (1), 3–9

Union Internationale Contre Le Cancer (2010): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Deutsche Übersetzung. Hg.: Wittekind, C.; Meyer, H.-J. 7. Aufl. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Vainio, H.; Bianchin, I.F.; International Agency for Research on Cancer (Hg.) (2002): Handbooks of Cancer Prevention. International Agency for Research on Cancer.

Vantourout, P.; Hayday, A. (2013): Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. In: Nature Rev Immunol 13, 88-100

Virchow, R. (1880): Krankheitswesen und Krankheitsursachen. In: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 79 (1); 1-19

Wiedswang, G.; Borgen, E.; Kåresen, R.; Kvalheim, G.; Nesland, J.M.; Qvist, H.; Schlichting, E.; Sauer, T.; Janbu, J.; Harbitz, T.; Naume, B. (2003): Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. In: J Clin Oncol 21 (18), 3469-3478

Wilhelm, M.; Kunzmann, V.; Eckstein, S.; Reimer, P.; Weissinger, F.; Ruediger T., et al. (2003): $\gamma\delta$ T cells for immune therapy of patients with lymphoid malignancies. In: Blood (102), 200–206

Winningham M.L. (1988): The effect of aerobic exercise on patient reports of nausea. In: Oncol Nurs Forum 15 (4), 447–450

Wolf, A.M.; Wolf, D.; Rumpold, H.; Enrich, B.; Tilg, H. (2004): Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. In: Biochem Biophys Res Commun 323 (2), 630–635

World Health Organisation (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva.

Ye, J.; Liang, Z.; Liang, Q.; Zhang, J.; Mao, S.; Liang, R. (2015): Adiponectin is associated with poor prognosis in carcinoma patients: evidence from a meta-analysis. In: Lipids in Health and Disease, 14

Zentrum für Krebsregisterdaten (2015): Mammacarcinom. Hg. v. Robert-Koch-Institut. Online: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.

Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J. M. (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. In: Nature 372 (6505), 425–432

Anhang

1. Überblick der verwendeten Geräte und Materialien (mit Herstellerangaben) zur Tumorzellanreicherung.

VERWENDETE GERÄTE	HERSTELLER
Zentrifuge Dichtegradientenzentrifugation	ROTINA 48 RC von Hettich Zentrifugen
pH-Meter	Knick 766 Calimatic
Pipetten, 100-1000 ml	Eppendorf Reference
Pipettierhilfe	Eppendorf Reference
Falcontube, 15 ml	SARSTEDT
Cytospinzentrifuge	ROTOFIX 32 von Hettich Zentrifugen
Vortexer	MS1 Minishaker IKA®
Filterkarten 100 St. für 8 ml Zytokammern	Hettich Zentrifugen
Filterkartenaufsätze 100-1000 ml	BIOSPHERE® Filter Tips von SARSTEDT
Objektträgerfassung	Nr. 1662 von Hettich Zentrifugen
Mikroskop	Axio Lab. A1 von Carl Zeiss
Neugebauer Zählkammer (Haemocytometer)	Neubauer
VERWENDETE MATERIALIEN	
1% FCS/PBS-Lösung	
1% FCS/PBS-Lösung	
PolymorphPrep (Dichte: 1,113 g/ml, Osmolarität: 460 mOsm, pH 7,4)	
NycoPrep (Dichte: 1,068 g/ml, Osmolarität: 335 mOsm, pH 7,4)	
PBS-Puffer	
Trypanblaulösung	
Primäre Antikörper: A45B/B3 Pancytokeratin , EpCam Clone 9C4, Biolegend Cat: 324202	
Sekundärer Antikörper / Entwicklung: Envision™ G 2 Doublestain System Code K 5361	
Tris-EDTA Puffer pH 9,0	
Tween 20	
Dako S3022	
Hämalaun	
Aqua mount	

2. Inhalt der Testpackung hLeptin-RIA-CT-LEP-R44 (mediagnost 2014).

1)	Röhrchen T, 125 Stück, beschichtet mit Streptavidin
2)	STD F-L Standards F-L, gebrauchsfertig, 750 µl, enthalten rekombinantes humanes Leptin. Die Standardkurve deckt einen Bereich von 1 - 64 ng/ml (1;2;4;8;16;32 und 64 ng/ml) Leptin ab. Für den Assay werden jeweils 25 µl pro Röhrchen eingesetzt.
3)	Testpuffer A, gebrauchsfertig, 125 ml, zur Rekonstitution von R, S, C, N
4)	Spezifischer Antikörper S, lyophilisiert, 7 ml, Rekonstituieren in 7 ml A
5)	Fang-Antikörper R, lyophilisiert, 7 ml, biotinyliertes Anti-Kaninchen-IgG. Rekonstituieren in 7 ml A
6)	Tracer C, lyophilisiert, 13 ml, 2,25 µCi bzw. > 83 kBq. in 13 ml A rekonstituieren, rot gefärbt
7)	Kontrolle N, lyophilisiert, 750 µl, in 750 µl A rekonstituieren. Soll-Konzentration auf dem Zertifikat +/- 2 SD.

3. Inhalt der Testpackung Adiponektin ELISA hE09 (mediagnost 2015).

1)	Mikrotiterplatte, 8 x 12 Vertiefungen, gebrauchsfertig, beschichtet mit Maus-anti-Adiponektin-Antikörper. Die Vertiefungen sind einzeln abbrechbar
2)	Standards, 5 x 750 µl, lyophilisiert (natives humanes Adiponektin), die Konzentrationen sind auf den Etiketten und auf dem Qualitätszertifikat in ng/ml angegeben.
3)	Kontrollserum 1, 1 x 500 µl, lyophilisiert (humanes Serum), die Konzentration ist auf dem Qualitätszertifikat in ng/ml angegeben
4)	Kontrollserum 2, 1 x 500 µl, lyophilisiert (humanes Serum), die Konzentration ist auf dem Qualitätszertifikat in ng/ml angegeben
5)	Antikörper-POD-Konjugat, 1 x 12 ml, gebrauchsfertig, Maus-anti-

	hAdiponektin-Antikörper biotinyliert+ Streptavidin Peroxidase-Konjugat
6)	Verdünnungspuffer, 1 x 125 ml, gebrauchsfertig
7)	Waschpuffer, 1 x 50 ml, 20-fach konzentrierte Lösung
8)	Substrat, 1 x 12 ml, gebrauchsfertig, Meerrettich-Peroxidase (POD)-, Substrat, stabilisiertes Tetramethylbenzin
9)	Stopplösung, 1 x 12 ml gebrauchsfertig, 0,2 M Schwefelsäure
10)	Abdeckfolie für die Mikrotiterplatte

4. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten CD3-Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	1252,82	578,00	2639,00	422,86	1010,81	371,00	2248,00	484,96
<i>Ausdauer</i>	1153,40	556,00	1917,00	365,05	856,00	313,00	1636,00	379,00
<i>Kontroll</i>	1255,48	689,00	1950,00	340,32	985,00	504,00	1789,00	323,98

5. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten CD4-Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	827,33	353,00	1725,00	317,86	562,86	260,00	1008,00	210,31
<i>Ausdauer</i>	753,60	365,00	1303,00	259,90	488,75	186,00	1009,00	192,85
<i>Kontroll</i>	788,60	454,00	1120,00	199,43	558,60	334,00	861,00	159,44

6. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten CD8-Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	359,67	144,00	752,00	156,92	320,33	90,00	895,00	208,24
<i>Ausdauer</i>	339,40	180,00	798,00	173,98	282,05	124,00	740,00	152,28
<i>Kontroll</i>	369,84	141,00	744,00	150,37	355,00	79,00	788,00	170,71

7. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten CD19-Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	191,81	88,00	369,00	78,78	25,71	2,00	123,00	33,09
<i>Ausdauer</i>	172,70	54,00	322,00	71,83	12,80	2,00	42,00	11,07
<i>Kontroll</i>	183,20	66,00	359,00	79,71	20,60	1,00	71,00	20,08

8. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten CD16/56-Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	230,14	90,00	592,00	118,26	177,48	54,00	574,00	118,05
<i>Ausdauer</i>	182,65	26,00	400,00	82,44	109,30	42,00	180,00	42,30
<i>Kontroll</i>	188,76	57,00	382,00	79,30	152,16	38,00	521,00	99,20

Anhang

9. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten $\gamma\delta$ -Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	42,67	13,00	101,00	25,96	43,05	6,00	120,00	29,74
<i>Ausdauer</i>	41,75	4,00	205,00	47,66	35,00	5,00	248,00	52,45
<i>Kontroll</i>	53,84	10,00	321,00	66,48	45,80	9,00	231,00	48,65

10. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten $V\delta 2$ -Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwerte</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	31,71	6,00	86,00	24,34	30,81	3,00	93,00	25,51
<i>Ausdauer</i>	26,05	2,00	196,00	42,63	25,15	3,00	238,00	51,04
<i>Kontroll</i>	35,96	3,00	200,00	48,38	29,60	3,00	118,00	30,82

11. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten $V\delta 1$ -Werte (in Zellen/ μ l) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwerte</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwerte</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	10,52	3,00	33,00	7,74	9,24	2,00	30,00	8,46
<i>Ausdauer</i>	13,95	2,00	117,00	25,08	10,00	1,00	60,00	12,60
<i>Kontroll</i>	14,36	3,00	61,00	13,73	13,02	2,00	67,00	15,77

12. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten $\alpha\beta$ -Werte (in Zellen/ μl) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	1209,76	553,00	2552,00	411,78	969,38	364,00	2152,00	473,59
<i>Ausdauer</i>	1112,35	547,00	1776,00	355,27	820,70	290,00	1610,00	358,57
<i>Kontroll</i>	1203,64	683,00	1930,00	328,85	940,48	497,00	1693,00	308,83

13. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten zirkulierenden Tumorzellen/ 5 ml Blutprobe aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie. Darstellung mit statistischem „Ausreißer“.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	0,32	0,00	3,00	0,82	0,11	0,00	1,00	0,32
<i>Ausdauer</i>	1,00	0,00	10,00	2,25	0,15	0,00	1,00	0,37
<i>Kontroll</i>	0,56	0,00	4,00	1,16	0,20	0,00	2,00	0,50

14. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten zirkulierenden Tumorzellen/ 5 ml Blutprobe aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie. Darstellung ohne statistischen „Ausreißer“.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	0,32	0,00	3,00	0,82	0,11	0,00	1,00	0,32
<i>Ausdauer</i>	0,53	0,00	2,00	0,77	0,16	0,00	1,00	0,38
<i>Kontroll</i>	0,56	0,00	4,00	1,16	0,20	0,00	2,00	0,50

15. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten Leptinwerte (in $\mu\text{g/l}$) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	13,65	1,00	39,00	11,23	14,08	1,00	44,00	12,96
<i>Ausdauer</i>	12,32	4,00	28,00	7,37	11,74	3,00	22,00	5,93
<i>Kontroll</i>	14,31	2,00	42,00	11,40	14,02	2,00	53,00	12,31

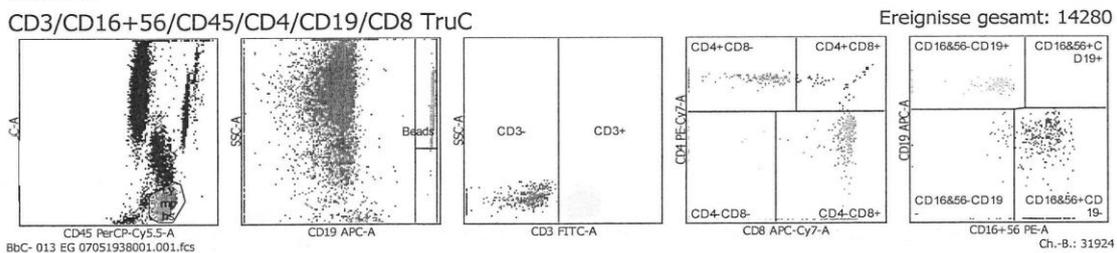
16. Tabellarische Darstellung der gemessenen und errechneten Adiponektinwerte (in $\mu\text{g/ml}$) aller drei Gruppen jeweils zum Zeitpunkt t1 und t2 vor und nach Sportintervention während der Chemotherapie.

	t1				t2			
	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Kraft</i>	10,17	3,00	17,00	4,01	8,05	2,00	19,00	4,66
<i>Ausdauer</i>	10,98	3,00	28,00	5,26	8,11	2,00	21,00	4,24
<i>Kontroll</i>	11,04	2,00	38,00	7,51	9,44	2,00	20,00	5,01

Anhang

17. Beispiel eines Ergebnisses einer einzelnen FACS-Analyse zur Ermittlung der Immunparameter.

BbC- 013 EG(zyklus 5)		
BbC- 013 EG 07051938		28 08 2012
Leiter:	Satz:	6 Color TBNK + TruC
	Erfasst:	8/28/2012 11:53:03 AM
	Analysiert:	8/28/2012 11:53:03 AM
	TruC-Ch.-B.:	16821
	Mikropartikel/Sediment:	49703
	Status:	OK
	Bediener:	Kyoung-Ae Yoo-Ott
	Prüfer:	
	Ergebnisse:	28082012.csv
Column #1:	Column #2:	Column #3:
BD FACSCanto 1		BD FACSCanto v.2.1.2316.27824



Parameter	Percent	Value/AbsCnt
Lymph Events		2507
Bead Events		1792
CD3+	80.65	1121.65
CD3+CD8+	19.70	274.03
CD3+CD4+	60.43	840.40
CD3+CD4+CD8+	1.91	26.63
CD16+CD56+	13.76	191.38
CD19+	4.19	58.25
CD45+		1390.69
4/8 Ratio		3.07

OS-Meldungen
 T-Summe ist: 0.52
 Lympho-Summe bei 98.60
 4/8-Verhältnis ist 3.07

Anmerkungen

18. UICC-Stadien des Mammkarzinoms.

<u>Stadium</u>	<u>I</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1A	T1mic, T1	N0	M0
Stadium 1B	T0, T1mic, T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0, T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	nicht relevant	N3	M0
Stadium IV	nicht relevant	nicht relevant	M1

(International Union Against Cancer 2010)

19. Einteilung des Body Mass Index nach WHO.

<u>Kategorie</u>	<u>BMI</u>
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	≥ 25,0
Präadipositas	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

(World Health Organisation 2000)

20. Votum der Ethikkommission (AZ: A 157/ 11)

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**



ETHIK-KOMMISSION

Universitäts-Kinderklinik · Schwannenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Christoph Mundhenke
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 24
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel
Telefon 04 31 / 500-24 191
Telefax 04 31 / 500-24 195
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum:

7.12.2011

Zeitschrift vom 23.1.2017

AZ.: A 157/11 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Implementierung und Evaluation sporttherapeutischer Trainingsmethoden bei Brustkrebspatientinnen während der Chemotherapie**
Anschreiben an EK mit Studienplan, Patienteninformation, Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Sport- und Bewegungstherapieinterventionsstudie, Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Verwendung von Blut und personenbezogenen Daten – überarbeitete Versionen mit Schreiben vom 5.12.2011

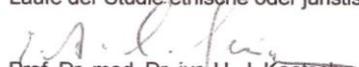
Antragsteller und Studienleitung: **Prof. Dr. med. C. Mundhenke, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel**
Dr. phil. Thomas Schmidt, Sportwissenschaftler, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel

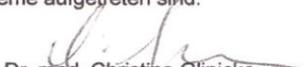
Datum des Erstantrages: **06.09.11 (Eingang 12.09.2011)/ 21.9.2011**
Datum des überarb. Antrages: **05.12.2011 (Eingang 06.12.2011)**

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen. Es wird darauf hingewiesen, dass künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.


Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christjane Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die diese Studie im Umlaufverfahren beurteilt haben:

Frau Prof. Dr. med. R. Fölster-Holst (Dermatologie)

Prof. Dr. med. N. Frey (Innere Medizin und Kardiologie)

Prof. Dr. med. E. Henze (Nuklearmedizin)

Prof. Dr. med. Dr. jur. H.-J. Kaatsch (Rechtsmedizin)

Prof. Dr. med. H.M. Mehdorn (Neurochirurgie)

Frau PD Dr. med. S. Nikolaus (Innere Medizin)

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. I. Cascorbi (Klinische Pharmakologie)

Prof. Dr. med. M. Schrappe (Pädiatrie)

Frau Dr. M. Schwinge (Pröpstin i.R.)

Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, alle Ausführungen, die anderen Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, kenntlich gemacht sind und die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Fassung noch nicht Bestandteil einer Studien- oder Prüfungsleistung war.

Kiel, den 25. 01. 2017

Lisa Marie Harloff

Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christoph Mundhenke, Leitender Oberarzt in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Kiel, und meinem Betreuer Herrn Dr. phil. Thorsten Schmidt, Leiter der Sport- und Bewegungstherapie am UKSH Kiel. Nur durch ihre Geduld, ihre Zeit und ihr regelmäßiges Feedback über insgesamt fünf Jahre hinweg ist diese Arbeit entstanden.

Frau Sigrid Hamann und Herr Frank Rösel, medizinisch-technische Assistenten in der Frauenklinik des UKSH Kiel, haben mir jederzeit wertvolle Tipps sowie Hilfe und Rückhalt gegeben, sei es im Zentrallabor beim Zentrifugieren der Tumorzellen oder im Onkologischen Labor, oft auch nach Arbeitsschluss. Vielen Dank dafür.

Mein Dank gebührt außerdem Frau Prof. Dr. rer. nat. Sabine Adam sowie Frau Prof. Dr. rer. nat. Daniela Wesch aus dem Institut für Immunologie des UKSH Kiel. Sie hatten die Ruhe und Geduld, mit mir alle Fragen, die Immunologie betreffend, zu besprechen und sich meiner Probleme anzunehmen.

Bei den Pflegekräften und Ärzten der Station 11 und 1 der Frauenklinik im UKSH Kiel, die mir immer hilfsbereit alle Patientenakten und Arbeitsplätze zur Verfügung stellten, möchte ich mich ebenso bedanken wie bei Frau Bärbel Schütt und Frau Silke Kaßner aus der Studiendokumentation, Frau Dipl.-Psych. Juliane Dürkop, Psychologin der Frauenklinik am UKSH Kiel und Frau Dr. Marianne Antoine vom MVZ Dr. Eberhard & Partner in Dortmund, die mir bezüglich der Adipozytokinauswertung zur Seite stand. Dem Zentrallabor des UKSH Kiel unter Leitung von Prof. Dr. med. Ralf Junker bin ich dankbar für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes sowie der benötigten Geräte und Materialien.

Außerdem danke ich Frau Gabriele Gauß und Herrn Arne Falk für ihre vielen SPSS- Tipps und Hilfestellungen.

Ein herzliches Dankeschön gilt besonders allen Patientinnen dieser Studie, die bereitwillig alle meine Fragen beantwortet haben, auch unter den für sie persönlich schwierigsten Umständen.

Zuletzt geht mein besonderer Dank an meine Familie und Freunde, die mich immer unterstützt haben. Mit ihrer Hilfe, Motivation und ihrem Zuspruch gelang die Erstellung dieser Dissertation.

Lebenslauf

Lebenslauf

Akademische Ausbildung

Studium

10/ 2008 - 06/ 2015 Studium der Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
06. April 2011 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10. April 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15./ 16. Juni 2015 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17. Juni 2015 Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

05/ 2014 - 09/ 2014 Chirurgische Klinik Städtisches Krankenhaus Kiel
09/ 2014 - 12/ 2014 1. und 3. Medizinische Klinik (Kardiologie, Gastroenterologie)
Städtisches Krankenhaus Kiel
12/ 2014 - 04/ 2015 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie UKSH
Campus Kiel

Beruf

seit 09/ 2015 Facharztweiterbildung Innere Medizin

Nebentätigkeiten

01/ 2011 - 06/ 2011 Studentische Hilfskraft während des Präparierkurses, Anatomisches Institut Kiel

Bisherige Veröffentlichungen

Mundhenke, C.; Weisser, B.; Keller, L.; Sanders, L.; Summa, B.; Duerkop, J. et al. (2012): Abstract OT3-2-01: Influence of strength and endurance training on selected physical and psychological parameters and on immune system, metabolism and circulating tumor cells during adjuvant chemotherapy. In: *Cancer Res* 72 (24 Supplement), OT3-2-01-OT3-2-01.

Publiziert am 15. Dezember 2012

Mundhenke, C.; Weisser, B.; Jonat, W.; Dürkop, J.; Keller, L.; Falk, A.; Schmidt, T. (2015): Abstract P5-21-04: Clinical intervention trial with physical activity during chemotherapy for primary breast cancer: Different effects of endurance and resistance training on physical fitness and quality of life. In: *Cancer Res* 75 (9 Supplement), P5-21-04-P5-21-04.

Publiziert am 01. Mai 2015