

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin
der Deutschen Sporthochschule Köln
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Einfluss körperlicher Belastung auf den Oxidativen Stress und die Antioxidative
Kapazität bei diabetischen und onkologischen Patienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der
Universität zu Köln

vorgelegt von
Katharina Knop
aus Lippstadt

Promoviert am 14. September 2011

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: Frau Professor Dr. rer. nat. Klara Brixius
2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Krone

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen. Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 28. Oktober 2010 _____

Erklärungen zum eigenen Anteil an der Dissertation

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente sind von mir mit Unterstützung von Frau Professor Dr. Brixius und der medizinisch-technischen Assistentin Frau Schmitz durchgeführt worden.

Die Krankengeschichten und die Nachuntersuchungen wurden gemeinsam mit Herrn Schwan und Herrn Bongartz von mir ausgewertet.

Die Fahrradergometrieuntersuchung der diabetischen Patienten wurde von mir und Frau Zoth durchgeführt.

Die Wanderungen der onkologischen Patienten wurden durch Herrn Schwan und Herrn Bongartz begleitet.

Danksagung

Ich danke Frau Professor Dr. Klara Brixius, die mich über die gesamten drei Jahre sehr gut betreut hat. Zudem danke ich Anke Schmitz, die mir alle Geräte erklärt hat und mir bei der Laborarbeit immer unterstützend zur Seite stand. Mein Dank gilt auch Lena, die mir bei der Erstellung der Grafiken hilfreiche Tips gegeben hat. Außerdem danke ich allen Probandinnen und Probanden für die Teilnahme an den Studien. Danken möchte ich auch Universitätsprofessor Dr. med. Wilhelm Bloch und Dr. Freerk Baumann für die Unterstützung meiner Arbeit. Ich danke auch Martin Bongartz und Ralf Schwan, die die Wanderungen begleitet haben.

Für meine lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Was ist Oxidativer Stress?	1
1.2	Bedeutung von Oxidativem Stress für Diabetes und Krebserkrankungen	8
1.3	Oxidativer Stress und körperliche Aktivität	11
1.4	Fragestellung	13
2	Methoden	15
2.1	Untersuchung zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf Oxidativen Stress beim nicht-insulinpflichtigen Typ 2-Diabetes	15
2.1.1	Patientenkollektiv	15
2.1.2	Trainingsintervention	16
2.2	Untersuchung zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf Oxidativen Stress und Antioxidative Kapazität beim Mammakarzinom	18
2.2.1	Patientinnen	18
2.2.2	Trainingsintervention	19
2.3	Untersuchung zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf Oxidativen Stress und Antioxidative Kapazität beim Prostatakarzinom	21
2.3.1	Patientenkollektiv	21
2.3.2	Trainingsintervention	21
2.4	Ermittlung des Body-Mass-Index (BMI)	24

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	II
2.5 Feldstufentest und Laktatbestimmung	25
2.6 Messung des Oxidativen Stresses und der Antioxidativen Kapazität	26
2.7 Statistik	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Oxidativer Stress bei nicht-insulinpflichtigen Typ-2- Diabetikern .	33
3.2 Onkologische Patienten	35
3.2.1 Veränderung des Body-Mass-Index (BMI)	35
3.2.2 Veränderung der körperlichen Fitness	36
3.2.3 Oxidativer Stress	37
3.2.4 Antioxidative Kapazität	39
3.2.5 Korrelationsrechnung und lineare Regression	41
4 Diskussion	43
4.1 Typ2-Diabetes, Oxidativer Stress und körperliche Aktivität	43
4.2 Onkologie, Oxidativer Stress und zwei unterschiedliche Wanderungen	50
4.3 Einschränkungen der Studie	57
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	58
5 Zusammenfassung	59
6 Literaturverzeichnis	61
7 Lebenslauf	73

1 Einleitung

1.1 Was ist Oxidativer Stress?

Sauerstoff ist einerseits unabdingbar Voraussetzung für das Leben auf Erden, andererseits kann er, an der Entstehung von Krankheit beteiligt, bis zu unserem Tod führen [64, 105]. In einem 70-jährigen Leben veratmet ein Mensch ca. 17 Tonnen Sauerstoff. Davon wird eine ganze Tonne Sauerstoff in reaktive Sauerstoffstufen umgewandelt [68]. Diese, auch als „freie Radikale“ bezeichneten, Stoffe sind z.T. Nebenprodukte des aeroben Stoffwechsels [65] und stehen im Mittelpunkt dieser Arbeit.

Freie Radikale entstehen in jedem normalen Zellstoffwechsel und besitzen die Fähigkeit, eigenständig zu existieren. Ihre äußere Elektronenhülle ist ungepaart gefüllt, so dass sie ein sog. „freies Elektron“ besitzen. Durch das Entziehen von Elektronen anderer Moleküle kann ihre Elektronenhülle aber vervollständigt werden. Dadurch werden die anderen Moleküle zu freien Radikalen, wodurch eine Kettenreaktion in Gang gesetzt wird [103]. Dieser Mechanismus macht freie Radikale zu hochreaktiven, chemisch instabilen und kurzlebigen Substanzen, die aufgrund reaktionsfreudiger Eigenschaft mit einer Vielzahl von Zellbestandteilen interagieren. Dazu gehören z.B. Membranlipide, Proteine und DNA. Durch die Reaktion mit reaktiven Sauerstoffstufen können die Zellbestandteile so beschädigt werden, dass es zum Zelltod kommt [59, 12]. Freie Radikale können auf diese Weise toxisch wirken und mutagene Schäden der DNA bewirken [105]. Außerdem werden freie Radikale auf Grund ihrer zytotoxischen Eigenschaften vom eigenen Immunsystem genutzt, indem sie bei inflammatorischen Prozessen von Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen sezerniert werden, um Bakterien und Parasiten zu bekämpfen [83, 87]. Die Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen durch aktivierte Granulozyten ist zugleich die Voraussetzung zur Abtötung verschiedener Mikroorganismen [101]. Zu einer vermehrten Radikalbildung kommt es u.a. durch Bestrahlungen (UV- und Gammastrahlung), Intoxikationen, Infektionen, Fieber, Immunreaktionen und Entzündungen. Hier steigen die radikalischen Reaktionen bis zum Faktor 100 an [68]. Im Leistungssport spielen reaktive Sau-

erstoffspezies als limitierender Faktor insofern eine Rolle, als sie die Sensitivität von Myofibrillen für Calcium herabsetzen und somit als endogene Mediatoren bei der Muskeler schöpfung wirken [76]. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass körperliche Aktivität aufgrund einer vermehrten intrazellulären ROS-Freisetzung zu einer Erhöhung der Calcium-Freisetzung am Muskel und einer verbesserten ATP-Gewinnung beitragen kann. Diese Mechanismen tragen dazu bei, die Muskelkontraktion zu unterstützen [75, 82, 99].

Freien Radikalen kommt also eine Schlüsselrolle in der Regulation einer Vielzahl von pathologischen aber auch physiologischen Prozessen zu [105].

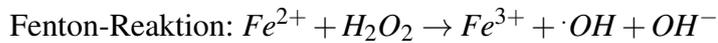
Der Entstehungsmechanismus reaktiver Sauerstoffspezies:

Oxidation ist die Reaktion chemischer Verbindungen mit Sauerstoff und ein Vorgang, bei dem chemische Elemente oder Verbindungen Elektronen abgeben. Dieser Prozess setzt voraus, dass ein anderer Stoff die abgegebenen Elektronen wieder aufnimmt, was als Reduktion bezeichnet wird. Beide Mechanismen werden als Redox-Reaktion zusammengefasst und finden u.a. während der aeroben Energiegewinnung in den Mitochondrien der Zellen statt. Im Rahmen dieser Redox-Reaktionen entsteht ein Großteil der freien Radikale [60]. 95 - 98% des aufgenommenen Sauerstoffs wird in den Mitochondrien vollständig zu Wasser reduziert. Das entstehende Wasser ist ein stabiles und demnach reaktionsträges Molekül, das ohne weitere Auswirkungen für den Stoffwechsel und die Zellen abtransportiert wird [60]. Bei etwa 2–5% des aufgenommenen Sauerstoffs kommt es jedoch während der Atmungskette in den Mitochondrien zu einer unvollständigen Reduktion, wodurch freie Radikale entstehen[27].

Reagieren freie Radikale mit Sauerstoff, entstehen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) [27]. Ausgehend vom Sauerstoffmolekül entsteht durch einen reduktiven 1-Elektron-Übergang das Superoxidanionradikal. Es stellt die erste aktivierte Sauerstoffstufe dar. Gefährlich sind vor allem die Folgeprodukte, die entstehen, wenn das Superoxidanionradikal nicht durch antioxidative Enzyme zu Wasser und Sauerstoff umgewandelt wird. Ein sehr wichtiges antioxidatives Enzym ist die Superoxid-Dismutase (SOD). Sie überführt Superoxidanionradikal normalerweise zu Wasserstoffperoxid. Wasserstoffperoxid wird dann vor allem durch Katalase zu Wasser und Sauerstoff umgewandelt. Diese Zersetzungsreaktion wird auch durch Mn^{2+} - oder andere Schwermetallionen, I^- und OH^- katalysiert. Findet der Abbau des H_2O_2 nicht statt, wird Wasserstoffperoxid jedoch zum Ausgangspunkt der Fenton-Reaktion (s.u.) und es kommt zur Reduktion von Wasserstoffperoxid durch reduziertes Eisen. Hierbei entstehen schädigende Folgeprodukte:

- Hydroxylradikal ($\cdot OH$)
- Hydroxylanion (OH^-)

- oxidiertes Eisen (Fe^{3+})



Diese Reaktion läuft auch in Anwesenheit von Cu^{2+} ab. Hydroxylradikale sind wegen ihrer sehr starken Oxidationskraft die reaktivsten aktivierten Sauerstoffstufen. Sie greifen alle biologischen Strukturen an und besitzen eine heftige Reaktivität. Sie haben selbst nur eine kurze Existenzzeit, so dass ihre Reichweite nur ca. 0,5 bis 1,8 nm beträgt. Hydroxylradikale wirken somit nur unmittelbar da zerstörerisch, wo sie entstehen. Deshalb gilt die DNA als bevorzugtes Target der durch Fenton-Reaktionen ausgelösten Schädigung. $\cdot OH$ -Radikale können dabei Elektronen von den Zucker- oder Baseneinheiten abstrahieren oder sich an ungesättigte Basen addieren [68, 105].

Neben der mitochondrialen Atmungskette sind auch verschiedene andere Prozesse für die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies verantwortlich. Die NADPH-Oxidase der neutrophilen Granulozyten synthetisiert reaktive Sauerstoffspezies, die in der Pathogenabwehr als direkt toxisches Agens wirken [23, 47]. Die membranassoziierte Xanthinoxidase stellt ein weiteres ROS-produzierendes Enzym dar. Sie befindet sich hauptsächlich in den Endothelzellen, wurde aber auch in anderen Zellen nachgewiesen [101]. Die während einer Ischämie mit nachfolgender Reoxygenierung gebildeten Sauerstoffradikale der Xanthinoxidase werden unter anderem für die anschließend auftretenden Endothelschäden verantwortlich gemacht [23]. Daneben enthalten auch zelleigene Peroxisomen eine Reihe von Enzymen, die vor allem H_2O_2 bilden. Das Cytochrom P-450 des endoplasmatischen Retikulums ist in der Lage, ROS zu bilden, indem es molekularen Sauerstoff reduziert [97].

Exogene Quellen für ROS sollen hier nur genannt werden: dazu gehören photochemischer Smog, Stickoxide, Ozon, Elektrosmog, toxische Schwermetalle, viele Umweltchemikalien, halogenierte Kohlenwasserstoffe, organische Lösungsmittel, Teerabkömmlinge, Kunststoffe, Xenobiotika im weitesten Sinne, UV Strahlung und ionisierende Strahlen natürlicher und künstlicher radioaktivierter Nuklide [68].

Antioxidantien und der Begriff „Oxidativer Stress“

Damit körpereigene Strukturen wie Nukleinsäuren der DNA und RNA, Proteine und besonders ungesättigte Fettsäuren der Membranlipide möglichst geringen Schaden nehmen, muss die Zelle sich selbst vor Angriffen freier Radikale schützen. Dies übernehmen Antioxidantien, denn sie können Elektronen abgeben, dadurch freie Radikale entgiften und sich selbst in einem Kreislauf von Reaktionen regenerieren [105]. Antioxidantien, auch „Radikalfänger“ genannt, sind unterschiedlich strukturierte Stoffe, die radikalische Reaktionen verhindern, bremsen oder behindern. Nach Ohlenschläger sollten Antioxidantien grundsätzlich vier Kriterien besitzen, damit sie präventiv wirken: 1) Sie sollten schneller mit Radikalen reagieren als andere Moleküle im Umfeld von radikalischen Reaktionen. 2) Sie sollten möglichst viel radikalische Energie in „unschädliche“ Wärme umwandeln, um mögliche Radikalketten-Reaktionen zu verlangsamen und zu terminieren. 3) Sie sollten in den wirksamen Dosierungen als „Scavenger“ für den menschlichen Organismus unschädlich, abbaubar und gut ausscheidbar sein und das bei einer großen therapeutischen Breite. 4) Sie sollten möglichst mit allen oder den meisten der gängigen Radikale und/oder reaktiven toxischen Substanzen reagieren können [68].

Man kann antioxidative Schutzmechanismen in enzymatische, endogene und nichtenzymatische, exogene Antioxidantien unterteilen. Eines der wichtigsten antioxidativen Enzyme ist die bereits erwähnte Superoxid-Dismutase, deren Funktion es ist, die Reaktion von Superoxidanion zu Wasserstoffperoxid und molekularem Sauerstoff zu steuern. Die Superoxid-Dismutase befindet sich im Zytosol oder Zellkern, sie kann aber auch als MnSOD im Mitochondrium vorkommen [47]. Die Eisen-abhängige Katalase, die Wasserstoffperoxid in Wasser und molekularem Sauerstoff zerlegt, wurde ebenfalls bereits erwähnt. Auch sie ist ein zentraler Baustein des körpereigenen Abwehrsystems zum Schutz vor Radikalschäden. Eine wichtige Funktion übernimmt die Glutathion-Peroxidase, denn sie kann mit Hilfe des Glutathions als Cofaktor Wasserstoffperoxid zu Wasser reduzieren. Das Glutathionsystem steht damit im Zentrum der komplexen, konzentrierten Aktion gegen aktivierte Sauerstoffstufen. Es schützt vor freien Radikalen und Erkrankun-

gen sowie Strahlenschäden. Bei der Entstehung von Krebserkrankungen nimmt das Gluthationsystem eine Schlüsselrolle ein. Als körpereigene Substanz reduziert Glutathion – als nichtenzymatische Antioxidans – Peroxide und ist somit neben seiner Funktion als Kofaktor der Glutathion-Peroxidase, multifunktionelle Basis aller vitalen Zell-Leistungen und damit laut Ohlenschläger die wichtigste Grundlage der Lebens-, Anpassungs- und Arbeitsfähigkeit jeder Zelle [68]. Zu den nichtenzymatischen Antioxidantien zählen vor allem Vitamine oder andere mit der Nahrung aufgenommene Substanzen. Vitamin C, Vitamin E, und Beta-Carotine übernehmen wichtige Aufgaben in der Abwehr von Radikalen. Unter dem Begriff Vitamin C werden die L-(+)-Ascorbinsäure und deren Derivate mit qualitativ identischer biologischer Wirkung zusammengefasst. Wichtigste Quelle für Vitamin C sind Kartoffeln, Gemüse und Obst [13]. Die Wirkung von Vitamin C ist vielseitig: es inaktiviert im Zytosol entstehende Radikale und hilft gleichzeitig bei der Regeneration des Vitamin E und des Glutathions. Bei hohen Plasmaspiegeln von Eisen oder Kupfer kann Vitamin C jedoch auch prooxidativ wirken, indem es die Metalle reduziert. Vitamin E (Alpha Tocopherol) ist Bestandteil aller biologischen Membranen. Die ergiebigste Quelle für Vitamin E sind Pflanzenkeime und –saaten, die daraus gewonnenen Öle und Produkte. Die wichtigste Funktion des Vitamin E ist, Membranlipide, Lipoproteine und Depotfette vor dem Abbau durch Lipidperoxidation zu schützen. Deshalb werden seit langem Fette und Öle zum Schutz vor Peroxidation mit Vitamin E angereichert. Wird eine mehrfach ungesättigte Fettsäure von einem Radikal angegriffen, so wird von der Methylgruppe zwischen zwei Doppelbindungen ein H-Atom abstrahiert und es entsteht ein hochreaktives Lipidradikal. Durch Addition von O_2 entsteht dann ein hochreaktives Lipidperoxidradikal, das wiederum mit einer weiteren Fettsäure in ein stabiles, unphysiologisches, aber zytotoxisches Lipidperoxid übergehen kann. So wird eine autokatalytische Kettenreaktion ausgelöst, die biologischen Membranen zerstören würde, wenn der Vorgang nicht unterbrochen würde. Vitamin E hat eine sehr hohe Affinität zu Lipidperoxidradikalen. Indem es ein H-Atom auf das Radikal überträgt, entsteht ein stabiles Lipidhydroperoxid und ein Vitamin-Radikal. Auf diese Weise wird die Kettenreaktion abgebrochen [13]. Es vermindert so die Entstehung der Lipidperoxidation. Bei dieser Reaktion wird es selbst reduziert, wodurch es ebenfalls prooxidativ wirken kann. Das entstehende Tocopherolra-

dikal kann aber durch Vitamin C oder Glutathion wieder in den ursprünglichen stabilen antioxidativen Zustand überführt werden [20]. Beta-Carotine stellen eine weitere wichtige Antioxi-danzengruppe dar. Vor allem der durch UV-Strahlung in der Haut entstehende Singulett-sauerstoff kann durch Reaktion mit Beta-Carotin in seinen Grundzustand zurückkehren. Es gibt Hinweise, dass eine hohe Zufuhr carotinreicher Gemüse wie Broccoli oder Nektarinen mit einer geringeren Krebs-morbidität einhergeht [13].

Unter „Oxidativem Stress“ versteht man ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung und dem Abbau von reaktiven Sauerstoffverbindungen [27]. Wenn die Schutzmaßnahmen der antioxidativen Enzyme bzw. exogenen Antioxidantien versagen oder wenn zu viele oder zeitlich zu lange reaktive Sauerstoffverbindungen und freie Radikale gebildet werden, dann werden wir nach Ohlenschläger „krank und vorzeitig alt“. Diese Inbalance zwischen dem Auftreten von reaktiven Sauerstoff-spezies, freien Radikalen, Radikalkettenreaktionen und den antioxidativen und anti-radikalischen Schutzmaßnahmen nennt man „Oxidativer Stress“ [68].

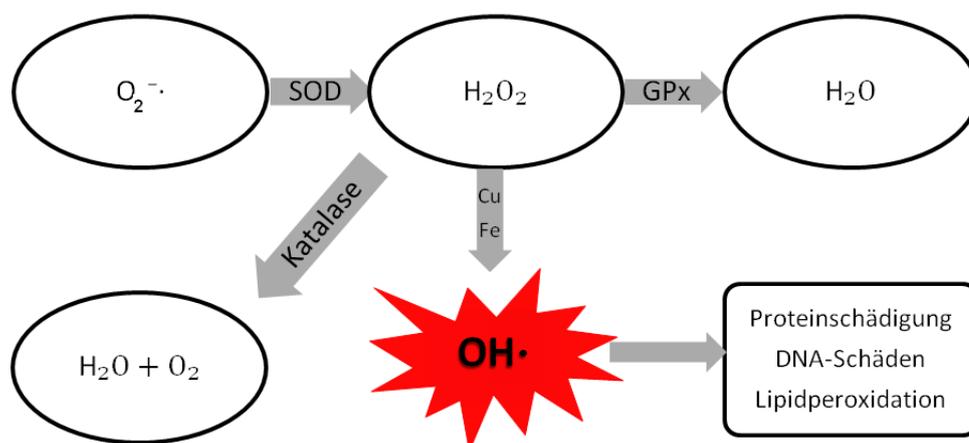


Abbildung 1: Entstehung, Entgiftung und Folgen von Oxidativem Stress

1.2 Bedeutung von Oxidativem Stress für Diabetes und Krebserkrankungen

Diabetes mellitus ist ein großes Gesundheitsproblem. Er gehört zu den häufigsten chronisch-progressiven Krankheiten weltweit. Pathophysiologisch besteht eine Kombination aus Insulinresistenz- und Insulinsekretionsstörung basierend auf hereditären und exogenen Faktoren [46]. Nach einer Erhebung waren im Jahr 2003 in der Bundesrepublik Deutschland 5,1 Millionen Menschen Diabetiker. Diese Zahl nimmt dramatisch zu. Nach Schätzung des Deutschen Diabetiker Bundes werden 2010 etwa 10 Millionen Diabetiker in der BRD leben [84]. Weltweit rechnet die World Health Organization (WHO) damit, dass bei ca. 220 Millionen Menschen ein Diabetes diagnostiziert wird [106]. Die überwiegende Mehrheit dieser Patienten leidet an Typ 2 Diabetes. Besonders die Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen und Manifestation der Arteriosklerose (koronare Herzkrankheit, zerebrale Verschlusskrankheit, periphere Verschlusskrankheit) führt zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität [107, 36].

Die weltweit wichtigste Todesursache ist die Krebserkrankung [38]. In Deutschland erkranken derzeit jährlich über 57.000 Frauen an Brustkrebs. Brustkrebs ist damit die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen und für 27,8 % aller Krebserkrankungsfälle bei Frauen verantwortlich [77]. Es werden derzeit jährlich über 58.000 Prostatakarzinome diagnostiziert. So ist die Prostata mit 25,4 % die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen beim Mann. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,1 % an dritter Stelle. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren [77].

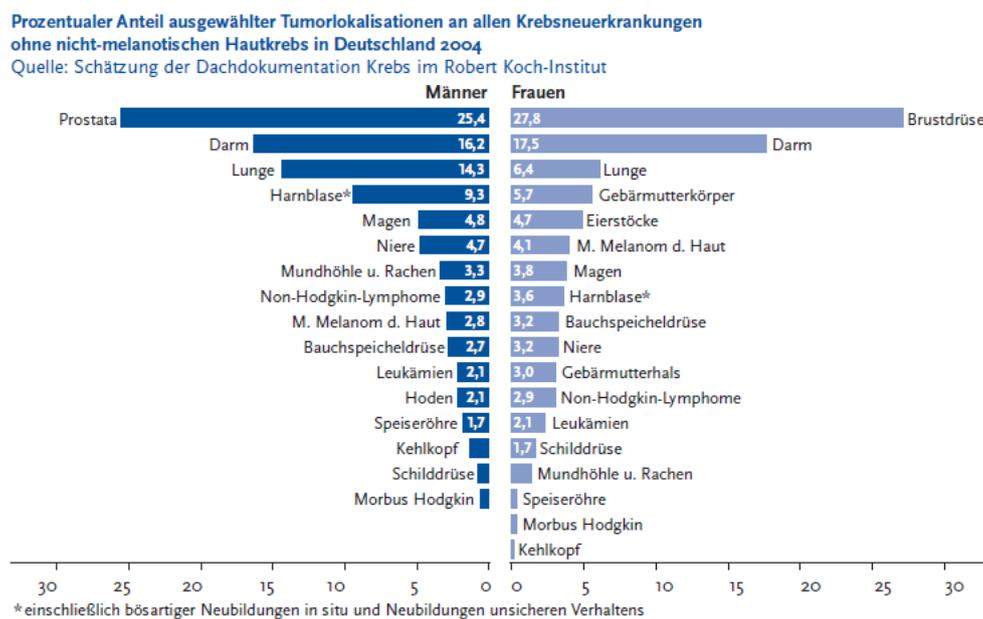


Abbildung 2: Bei Männern ist Prostatakrebs die häufigste Tumorerkrankung, bei Frauen ist die Brustdrüse am häufigsten betroffen [77].

Bei onkologischen Erkrankungen und Diabetes mellitus spielt der Oxidative Stress eine wichtige Rolle. Nach Bassenge besteht durch den schädigenden Einfluss reaktiver Sauerstoffverbindungen auf Nukleinsäuren, Zellmembranen und Proteine ein Zusammenhang zwischen Oxidativem Stress und diesen beiden Krankheitsbildern [10]. Dabei ist Oxidativer Stress nicht immer auslösendes Ereignis, sondern vor allem begleitender pathophysiologischer Faktor [105]. Nach Numsen Hail ist Oxidativer Stress einer der wesentlichen Voraussetzungen für die Entstehung von malignen Tumoren. Der Angriff auf die DNA verursacht eine Vielzahl von DNA-Schäden wie zum Beispiel DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche oder die Bildung von DNA-DNA Komplexen und gefährdet so die Unversehrtheit der genetischen Information. Nicht alle dieser Schäden können durch Reparatur beseitigt werden, so dass diese Schäden im Alter akkumulieren. Hier liegt ein Grund für das im Alter erhöhte Krebsrisiko [38, 15]. Neuere Studien zum Diabetes mellitus verdeutlichen den Zusammenhang zwischen der Stoffwechselstörung, kardiovaskulären Erkrankungen und Oxidativem Stress [36, 17]. Zentraler Auslöser für den Oxidativen Stress bei Diabetes ist die Hyperglykämie [105]. Offenbar ist dabei

nicht die stabile Hyperglykämie, sondern die akute Blutzuckerschwankung besonders schädlich [63]. Ebenso scheint eine fehlerhafte mitochondriale Atmungskette die Entstehung des Oxidativen Stresses bei Diabetikern zu verursachen. Bei der oxidativen Phosphorylierung werden Elektronen von den Carrier-Molekülen *NADH* und *FADH₂* auf Sauerstoffatome übertragen, um dabei ATP zu bilden. Das hier entstehende *O₂* wird bei Gesunden sofort detoxifiziert [105]. Unter hyperglykämischen Bedingungen kommt es aber zu einer Entkopplung dieses Vorgangs mit der Folge, dass *O₂* vermehrt aus den Mitochondrien austritt [17, 66]. Es werden zudem kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall mit oxidativem Stress in Verbindung gebracht [34]. Auch degenerative Leiden, Hirnschwund, Immunschwäche, Myopathien, Polyarthritiden, Lungenfibrose und Hepathopathien werden offenbar durch reaktive Sauerstoffverbindungen oder freie Radikale induziert, erzeugt und unterhalten [68]. Ein weiteres Beispiel für den negativen Einfluss von Oxidativen Stress ist die Endotheldysfunktion. Dabei führen freie Sauerstoffradikale zu einer deutlichen Reduktion der endothelvermittelten Vasodilatation. Diesem Vorgang kann nach verschiedenen Studien durch körperliches Training entgegengewirkt werden [92, 61].

1.3 Oxidativer Stress und körperliche Aktivität

In vielen Studien wurde gezeigt, dass es möglich ist, die Konzentration von freien Sauerstoffradikalen durch körperliches Training zu beeinflussen. Ob der Oxidative Stress durch das Training erhöht oder reduziert wird, ist dabei entscheidend von Art, Intensität und Dauer der Belastung abhängig [11] und Forschungsschwerpunkt vieler Studien. Auch unsere Pilotstudie geht dieser Frage auf den Grund.

Es kommt durch bestimmte körperliche Belastungsarten zu einer Reduktion der Konzentration freier Sauerstoffradikale. Außerdem konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass die Menge der Antioxidantien durch körperliche Beanspruchung erhöht wird. Unterschiedliche Sportarten scheinen dazu in der Lage zu sein [32, 89].

Ein Tierversuch bei Ratten kam zu dem Ergebnis, dass körperliche Belastung eine Reduktion des Oxidativen Stresses und eine Zunahme der Antioxidativen Kapazität bewirkt [81]. Auch der menschliche Organismus reagiert unter bestimmten Umständen auf physische Aktivität mit einer vermehrten Bildung antioxidativer Enzyme. Kontrollierte körperliche Übungen scheinen so in der Lage zu sein, Organe, insbesondere des kardiovaskulären Systems, vor Oxidativem Stress zu schützen [62]. Eine Untersuchung aus der Schweiz, an der 189 erwachsene weibliche und männliche Sportler teilnahmen, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass körperliche Belastung zu einem Anstieg der Antioxidativen Kapazität führt. Demzufolge induziert Sport Adaptationsvorgänge, die dazu führen, dass es zu einer Aktivitätssteigerung antioxidativer Enzyme kommt [58] und die Antioxidative Kapazität verbessert wird [18].

In anderen Untersuchungen konnte hingegen bewiesen werden, dass körperliche Arbeit mit vermehrtem Oxidativen Stress verbunden ist [97, 89]. Eine 2009 durchgeführte Studie untersuchte die Wirkung intensiver sportlicher Belastung. Der Oxidative Stress war bei männlichen trainierten Kajak- und Kanufahrern höher als bei Probanden einer Kontrollgruppe [96]. Extreme körperliche Belastung führt offenbar auch zu einer Reduktion der Antioxidativen Kapazität im Blut, wodurch eine Inbalance zwischen Oxidativem Stress und antioxidativen Schutzmechanismen

entsteht. Das zeigten Machefer et al. bereits 2004, indem sie bei 6 Marathonläufern nach dem "Marathon des Sables" eine Reduktion der Totalen Antioxidativen Kapazität feststellten [55]. Eine weitere Untersuchung Machefers, die drei Jahre später durchgeführt wurde, ergab, dass die Einnahme von Vitamin C, Vitamin E und Betakarotinen einen durch extreme körperliche Belastung induzierten Anstieg des Oxidativen Stresses vorbeugen kann. Wieder wurden Teilnehmer des "Marathon des Sables" untersucht. In der Kontrollgruppe (ohne Vitamineinnahme) kam es zu einem Anstieg der Marker für Lipidperoxidation (TBARS), während bei den Sportlern, die Vitamine einnahmen, kein Anstieg der TBARS stattfand [56].

Körperliche Belastung kann also auch zu einer Zunahme des Oxidativen Stresses führen [19] und eine Erniedrigung der Antioxidativen Kapazität bewirken. Wird durch körperliche Belastung neben der vermehrten Bildung freier Radikale aber auch die Hochregulation endogener antioxidativer Abwehrmechanismen stimuliert [16] oder wird durch Vitaminsubstitution das Antioxidative System gestärkt, kann ein erhöhter Oxidativer Stress abgefangen werden. Sind die Abwehrmechanismen so hoch, dass sie die Produktion der freien Radikale übersteigen, kommt es im Endeffekt zu einer positiven Wirkung, da der Anstieg des antioxidativen Abwehrsystems die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen ausgleicht. Überwiegt hingegen die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, weil die Konzentration der antioxidativen Enzyme nicht ansteigt oder sogar reduziert wird, kann man davon ausgehen, dass der Körper auf Dauer Schaden nimmt, weil er einem vermehrten Oxidativen Stress ausgesetzt ist.

Körperliche Aktivität kann demnach dann als positiv bewertet werden, wenn sie dazu führt, dass das Oxidative Gleichgewicht in Richtung der Antioxidativen Kapazität verschoben wird.

1.4 Fragestellung

Ein aktiver Lebensstil mit ausreichend Bewegung gewinnt zunehmend an Bedeutung. Es ist inzwischen bekannt, dass Bewegungsmangel einer der wesentlichen Ursachen für eine Reihe von Krankheiten ist. Sport konnte sich so zu einer etablierten, evidenzbasierten und leitlinienorientierten Behandlungsoption bei unterschiedlichen Erkrankungen entwickeln, denn zahlreiche epidemiologische Studien belegen die gesundheitsfördernde Wirkung von körperlicher Aktivität und Sport auf die physische und psychische Gesundheit [49]. Insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen werden regelmäßige, körperliche Bewegung und medikamentöse/interventionelle Therapieformen als zunehmend gleichwertige Optionen angesehen [39], da sportliche Aktivität zu einer deutlich verbesserten kardiovaskulären Prognose führt [85]. Auch bei Typ-2-Diabetikern stellen Bewegungsprogramme bereits einen festen Therapiearm dar.

Wir untersuchten deshalb bei onkologischen und diabetischen Patienten den Oxidativen Stress (gemessen in H_2O_2 -Konzentration) und die Antioxidative Kapazität (gemessen als Trolox-Äquivalent) vor und nach einer definierten sportlichen Belastung. Beide Krankheitsbilder zeichnen sich durch einen erhöhten Oxidativen Stress aus [105, 68]. Während bei Gesunden bereits gezeigt wurde, dass körperliche Belastung zu einem Anstieg der Antioxidativen Kapazität führen kann [18], gibt es zu den Veränderungen der Parameter (ROS, aoK) bei diesen beiden Krankheitsbildern nur vereinzelt Studien.

Folgende Fragen standen im Mittelpunkt:

- Kommt es bei nicht-insulinpflichtigen Typ 2-Diabetikern unter körperlicher Aktivität zu einer Veränderung des Oxidativen Stresses?
- Lässt sich durch Ausdauerbelastung bei Tumorpatienten (Mammakarzinom, Prostatakarzinom) eine Reduktion des Oxidativen Stresses erreichen?
- Wie wirken sich zwei unterschiedliche Belastungen (Wandern als moderates und Bergsteigen als extensives Ausdauertraining) auf Oxidativen Stress und Antioxidative Kapazität aus?
- Kann körperliche Belastung als zusätzliche Therapieoption in der Prävention von onkologischen Patienten empfohlen werden?

2 Methoden

2.1 Untersuchung zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf Oxidativen Stress beim nicht-insulinpflichtigen Typ 2-Diabetes

2.1.1 Patientenkollektiv

An der Untersuchung nahmen acht männliche nicht-insulinpflichtige Typ 2-Diabetiker (Alter 62 ± 4 , BMI 38 ± 5) teil. Für die Studie galten folgende Einschlusskriterien:

- männliches Geschlecht
- nicht - insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2
- Bodymaßindex über 30 kg/m^2
- sportliche Inaktivität

Die sportliche Inaktivität wurde so definiert, dass die Probanden bis zum Zeitpunkt der Studie weniger als 30 Minuten Sport pro Woche machten. Alle Probanden hatten einen manifesten nicht-insulinpflichtigen Diabetes Typ 2, vier von ihnen hatten zusätzlich einen arteriellen Hypertonus. Außerdem lag bei zwei Patienten eine Hyperlipidämie vor, während zwei weitere Gicht hatten. Alle Probanden der Untersuchung waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in ein dreimonatiges, zweimal pro Woche stattfindendes Ausdauerprogramm eingebunden. Der Test fand in der 5. Woche dieses Programms statt. Vor der Durchführung unserer Untersuchung wurde den Probanden gesagt, dass sie gefrühstückt haben sollten. Nach der Ankunft wurde die erste Messung des Oxidativen Stresses durchgeführt. Danach wurden die Probanden auf dem Fahrradergometer belastet (siehe Punkt 2.2.2). Nach Beendigung der Belastung wurde direkt die zweite Messung und nach einer 20-minütigen Pause die letzte Messung durchgeführt.

Diagnosen	Diabetes mellitus Typ 2 (8) Bluthochdruck(4) Hyperlipidämie (2) Gicht (2)
Alter	62,1±4,2
BMI	38,2±5
Medikamente	Metformin (2) ASS (2) Statin (1) Betablocker (2) Calciumantagonist (1) Sartan (1) Allopurinol (2)
Risikofaktoren	Nikotinabusus (3)

Abbildung 3: Patientencharakteristik der diabetischen Patienten

2.1.2 Trainingsintervention

Die Trainingsintervention bestand bei den nicht-insulinpflichtigen Typ-2 Diabetikern aus einer einmaligen moderaten Belastung auf dem Fahrradergometer. Die acht Diabetiker wurden auf dem Fahrradergometer Last-gesteuert belastet. Dies bedeutet, dass vor der Belastung mit Hilfe eines Belastungs-EKGs die individuelle Laktatgrenze (Last bei 2 mmol Laktat/l, siehe Abb. 4) jedes Patienten bestimmt wird, um damit die individuelle Trainingslast zu ermitteln. Abbildung 4 gibt die entsprechende Last (in Watt) und Herzfrequenz (in Schläge/min.) bei 2 mmolLaktat/l der Patienten wieder. Bei 2 mmol Laktat/l spricht man von der „aeroben Schwelle“. Der Energiebedarf des Körpers wird bis zu diesem Belastungszustand durch den aeroben Stoffwechsel gedeckt. Oberhalb dieser Schwelle kann die benötigte Energie nur durch zusätzliche Energiegewinnung aus dem anaerob-laktaziden Stoffwechselweg bereitgestellt werden. Deshalb kommt es zu einem Anstieg des Laktatpiegels. Bei Belastungsintensitäten unterhalb dieser Schwelle

bleibt der Laktatspiegel in der Nähe des Ruhewertes. Die Belastung wurde in vier Phasen aufgeteilt. In der ersten Phase, der Aufwärmphase, fuhren sie 2 Minuten 50 % der angestrebten Trainingslast. In der zweiten Phase wurde die Last um 6 Watt pro Minute gesteigert. Diese Phase dauerte 5 Minuten. Die darauf folgende Trainingsphase dauerte 35 Minuten. Am Ende folgte eine Erholungsphase von 3 Minuten. In dieser Phase wurde die Last innerhalb von 2 Minuten auf 1 Watt herabgesetzt. Die Konzentration der freien Sauerstoffradikale wurde insgesamt dreimal bestimmt. Die erste Messung wurde vor, die zweite direkt nach und die dritte Messung 20 Minuten nach der Belastung auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Die Blutproben wurden immer direkt im Anschluss an die Blutentnahme verarbeitet (zur Ermittlung des Oxidativen Stresses siehe Punkt 2.6).

	Watt (bei 2mmol Laktat)	HF (bei 2mmol Laktat)
1	59,4	93
2	50,0	78
3	78,1	111
4	16,7	100
5	80,0	70
6	92,9	126
7	108,3	111
8	58,6	95

Abbildung 4: Individuelle Watt-Zahl und Herzfrequenz, die bei 2 mmol Laktat/l erreicht wurde

2.2 Untersuchung zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf Oxidativen Stress und Antioxidative Kapazität beim Mammakarzinom

2.2.1 Patientinnen

An der Studie nahmen 12 Probandinnen, die an Mammakarzinom (Zeitpunkt der Erstdiagnose: vor 5 ± 3 Jahren, Alter 57 ± 8 Jahre, BMI 26 ± 4 , abgeschlossene Akuttherapie) erkrankt waren, teil. Für die Teilnahme an diesem Projekt wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Brustkrebserkrankt
- abgeschlossene Akuttherapie
- ärztliche Bedenkenlosigkeit (Orthopäde und Internist)
- Selbstständiger Rucksacktransport.

Ausschlusskriterium waren akute orthopädische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und akut somatische Beschwerden (Fieber, Infekt).

Diagnosen	Z.n. Mammakarzinom (12)
Erstdiagnose	vor 5 ± 3 Jahren
Therapie	OP+Strahlentherapie (1) OP+Strahlentherapie+Hormontherapie (3) OP+Chemotherapie+Bestrahlung+Hormontherapie(7) OP+Chemotherapie+Hormontherap (1)
Alter	46-69 Jahre; 57 ± 8 Jahre
BMI (vorher)	$26,2 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$
BMI (nachher)	$25,3 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$

Abbildung 5: Patientencharakteristik der Frauen mit Mammakarzinom

2.2.2 Trainingsintervention

Die 12 Frauen wanderten unter Anleitung von Sportwissenschaftlern 7 Wochen (41 Wandertage) den Jakobsweg. Sie legten insgesamt eine Strecke von 815 km und 10.350 Höhenmeter zurück. Es gab im Mittel 7 Erholungstage. Pro Tag legte jede Frau 17 km zurück. Es wurde den zwölf Frauen frei gestellt in kleinen Gruppen oder alleine zu gehen. Es war gestattet nach eigenem Ermessen Strecken auch mit dem öffentlichen Nahverkehr zu fahren oder einen Rucksacktransport zu nutzen. Die meiste Zeit sollte die Strecke jedoch selbstständig zu Fuß bewältigt und der Rucksack alleine getragen werden. Während der gesamten Wanderung waren die Teilnehmerinnen also auf sich gestellt, so dass der Weg von ca. 800 km selbstständig und aktiv bewältigt werden sollte. Aus sportwissenschaftlicher Sicht entsprach diese Wanderung einem moderaten Ausdauertraining (siehe hierzu auch Abbildung 6 und 7). Es wurden jeweils 50 µl Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen, um den Oxidativen Stress vor und nach der Wanderung zu bestimmen. Zusätzlich wurden bei ihnen die Antioxidative Kapazität und der BMI bestimmt. Ein Feldstufentest mit Laktatbestimmungen wurde durchgeführt, um Aussagen über die körperliche Fitness vor und nach den Wanderungen zu erhalten. Nach einer Erholungsphase von 12 Monaten wurden ROS-Konzentration und die Antioxidative Kapazität erneut bestimmt.

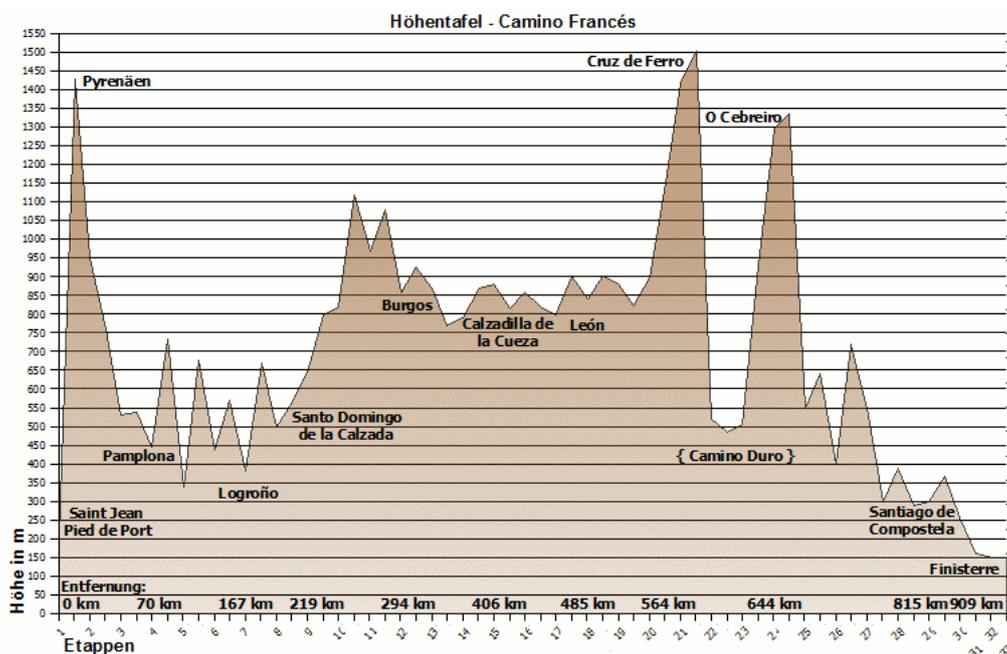


Abbildung 6: Höhenprofil des Jakobsweges [35]

Start und Ziel	St. Jean Pied de Port und Santiago de Compostela
Datum	2. April bis 21. Mai 2008
Streckenlänge (gesamt)	815 km (ohne Nebenrouten)
Höhenmeter (gesamt)	10 350 m
Wandertage (MW)	41
Erholungstage (MW)	7
Gewanderte km (MW)	680 km (Min:464km, Max: 831km)
Km pro Tag (MW)	17 km
Km (Verkehrsmittel)(MW)	135 km
Gewicht des Rucksacks (MW)	10,3 kg

Abbildung 7: Wanderroute und Streckencharakteristik des Jakobsweges

2.3 Untersuchung zum Einfluss von körperlicher Aktivität auf Oxidativen Stress und Antioxidative Kapazität beim Prostatakarzinom

2.3.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in die Untersuchung waren 6 Männer mit Prostatakarzinom (Zeitpunkt der Erstdiagnose: vor 3 ± 3 Jahren, Alter 67 ± 3 Jahre, BMI 25 ± 3). Sie sollten die Akuttherapie abgeschlossen haben. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie bei den Mammakarzinom-Patientinnen (s.o.).

Diagnose	Z.n Prostatakarzinom (6)
Erstdiagnose	Vor 3 ± 3 Jahren
Therapie	OP (3) OP mit Lymphadenektomie (1) OP mit Lymphadenektomie +Hormontherapie(1) Hyperthermie+Hormontherapie (1)
Alter	64-72 Jahre (Mittelwert $67,3 \pm 3$ Jahre)
BMI (vorher)	$25,42 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$
BMI (nachher)	$24,45 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$

Abbildung 8: Patientencharakteristik der Männer mit Prostatakarzinom

2.3.2 Trainingsintervention

Die 6 Männer wanderten 5 Wochen unter Begleitung von Sportwissenschaftlern von München nach Venedig und überquerten so einmal zu Fuß die Alpen. Insgesamt legten sie eine Strecke von 539 km und 20.000 Höhenmeter in Auf- und Abstieg zurück. Aus sportwissenschaftlicher Sicht entsprachen die intermittierenden Intensitäten der Belastbarkeit einem extensiven sowie intensiven Ausdauertraining. Abbildung 9 gibt die Wanderroute wieder. Es wurde, wie bei den Frauen mit Mammakarzinom, jeweils 20 μl Kapillarblut aus dem Ohrläppchen entnommen, um den Oxidativen Stress vor und nach der Wanderung zu bestimmen.

Auch bei den Männern mit Prostatakarzinom wurden die Antioxidative Kapazität und BMI bestimmt. Ein Feldstufentest mit Laktatbestimmungen wurde ebenfalls durchgeführt, um Aussagen über die körperliche Fitness vor und nach den Wanderungen zu erhalten. Nach einer Erholungsphase von 3 Monaten wurden ROS-Konzentration und die Antioxidative Kapazität erneut bestimmt.

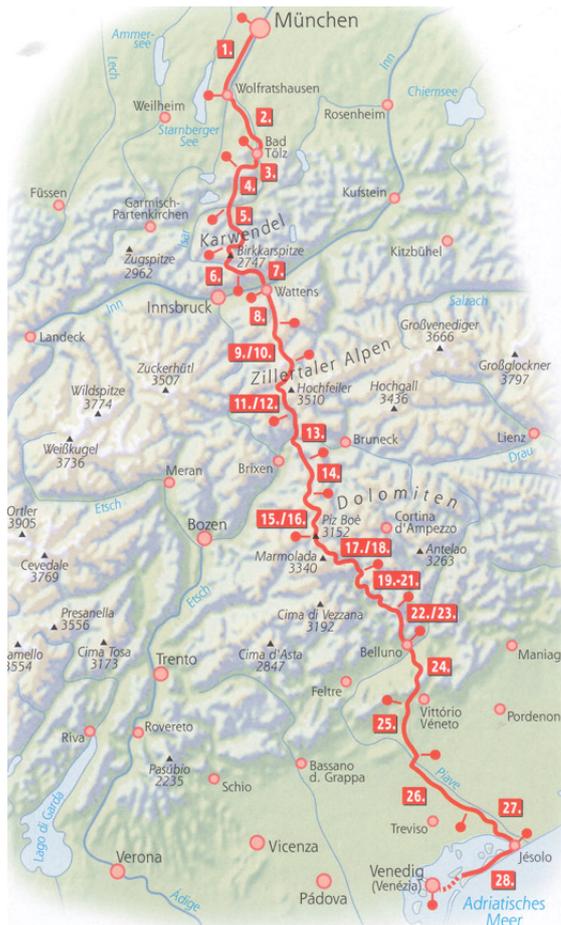


Abbildung 9: Wanderroute der Männer mit Prostatakarzinom [88]

Start und Ziel	München und Venedig
Datum	28.07.08 bis 29.08.08
Streckenlänge (gesamt)	539 km
Höhenmeter (gesamt)	20.000 m
Wandertage (MW)	23
Erholungstage (MW)	6
Gewanderte km (MW)	387 (Min: 262 km, Max: 510km)
Km pro Tag (MW)	17 km
Km (Verkehrsmittel) (MW)	keine Angaben
Rucksackgewicht (MW)	15,3 kg

Abbildung 10: Wanderroute und Streckencharakteristik der Alpenüberquerung

2.4 Ermittlung des Body-Mass-Index (BMI)

Zur Beurteilung des Körpergewichts wurde der BMI bestimmt. Dazu wurden Körpergröße (m) und Körpergewicht (kg) gemessen und mit Hilfe der Formel „ $\text{BMI} = \text{kg}/\text{m}^2$ “ das Körpergewicht auf die Körperoberfläche bezogen. In der vorliegenden Studie wurde das Körpergewicht mit einer geeichten, digitalen Körperwaage ermittelt. Die Körpergröße wurde mit einem an der Wand befestigten Maßband ermittelt.

2.5 Feldstufentest und Laktatbestimmung

Beide Gruppen wurden vor und nach der Belastung einem Feldstufentest mit Laktatbestimmungen unterzogen, um Aufschluss über den Einfluss der Wanderung auf die Belastbarkeit zu bekommen. Die Messung der Laktatkonzentration im Blut während des Tests ermöglicht eine relativ exakte Beurteilung des Beanspruchungsgrades auf jeder Stufe. Dazu wird zunächst überprüft, ob sich die „Leistung (m/s) bei 2 mmol/l Laktat“ verbessert hat. Anschließend folgt die Überprüfung der ermittelten Parameter Herzfrequenz, Laktatkonzentration und RPE-Wert aller Belastungsstufen. Die errechnete Leistung (m/s) bei einer definierten Laktatkonzentration von 2 mmol/l wird im Folgenden zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit herangezogen. Dieser Laktatbereich entspricht einer moderaten Belastung und ist daher gesundheitsphysiologisch von besonderer Bedeutung [42]. Zu Beginn des Tests wurden im Abstand von 50 Metern Pylonen aufgestellt und ein Akustischer Impulsgeber aktiviert. Mit jeder Belastungsstufe verringert sich das Zeitintervall zwischen den Signalen, wodurch die Intensität in Folge einer Geschwindigkeitszunahme gesteigert wird. Die Frequenz der akustischen Signale gibt dabei die Geschwindigkeit der Belastungsstufen vor. Nach Hollmann wurde eine Eingangsgeschwindigkeit von 1,2 m/s gewählt, die sich nach jeder Belastungsstufe um 0,2 m/s erhöhte. Die Belastungsdauer variierte dabei je nach Geschwindigkeit zwischen 5:30min und 3:30min. Zwischen den Belastungsstufen erfolgten in ca. 1-minütigen Pausen die Ermittlung der untersuchten Parameter Laktat und Herzfrequenz [42]. Für die Laktatbestimmung wurde Kapillarblut verwendet, das mit Hilfe einer 20 μ l Kapillare aus dem Ohr entnommen wurde. Die Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm „ergosoft“ der Firma „Ergoline“. Es wurde die Leistung (m/s) bei definierten Laktatwerten mit Hilfe einer Interpolationsrechnung ermittelt.

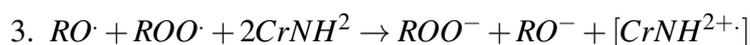
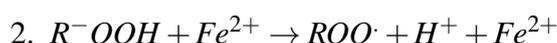
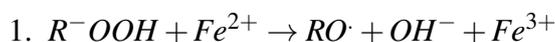
2.6 Messung des Oxidativen Stresses und der Antioxidativen Kapazität

Alle Messungen wurden mit dem Gerät FORMplus der Firma Incomat (Glashütten, Deutschland) durchgeführt. Grundsätzlich basiert dieses Fotometer auf monochromatischer Lichtabsorption, die die Farbveränderungen der Probe im Küvetten schacht misst. Das Messprinzip beruht auf dem Lambert-Beer-Gesetz, die Temperatur des Lesefachs muss bei $37 \pm 0,2$ °C liegen. Als Lichtquelle dient eine LED (Light Emitting Diode mit 505 nm). Der optische Weg beträgt 1 cm. Zusätzlich zu dem Fotometer verwendeten wir eine Zentrifuge Typ AD-12025 und Kontrollserum (AD-12028) vom selben Hersteller. Zur Durchführung der Untersuchung mit dem Fotometer muss zunächst der Küvetten schacht aufgewärmt werden. Dieses geschieht automatisch durch Einschalten des Geräts. Erst wenn die Temperatur von 37 °C erreicht ist, können Messungen durchgeführt werden.

Bestimmung des Oxidativen Stresses (Free Oxygen Radicals Test)

Prinzip der Messung des Oxidativen Stresses (FORT = Free Oxygen Radicals Test) ist ein kolorimetrischer Test. Er beruht auf der Fähigkeit von Übergangsmetallen wie Eisen, die Bildung von freien Radikalen aus Hydroperoxiden zu katalysieren (siehe Reaktion 1 und 2). Die Radikale werden von einem Aminoderivat CrNH^2 chemisch eingefangen. CrNH^2 reagiert mit Radikalarten und bildet eine farbige Radikalaktion aus. Diese ist bei 505 nm messbar (siehe Reaktion 3). Es besteht eine direkte Korrelation von Intensität der Farbe mit der Menge der Radikalverbindungen. Folglich kann man daraus die Menge des Oxidationsniveaus der analysierten Probe ableiten.

Reaktionen:



Für die Testung benötigt man zwei nasschemische gebrauchsfertige Reagenzien, die vom Hersteller vordosiert und in Aluminiumverpackung bereitgestellt werden. Zur Aufbewahrung muss eine Raumtemperatur von 15-30 °C eingehalten werden. Außerdem muss darauf geachtet werden, dass sie im Dunkeln gelagert werden und die Aluminiumverpackung verschlossen ist. Bei korrekter Aufbewahrung sind die Reagenzien bis zu einem Verfallsdatum, das auf dem Packungsetikett angegeben ist, stabil. Reagenz R1 enthält vordosiertes Chromogen in einer Einwegküvette. Es ist für das fotometrische Lesen geeignet. Reagenz R2, eine Einweg-Eppendorfmikrovette, enthält einen stabilisierten und vordosierten Puffer mit dem pH 4,8.

Vorbereitung und Durchführung der Messung

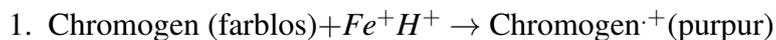
Als Probenmaterial diente Vollblut (Kapillarblut aus dem Ohrläppchen). Nachdem das Ohr massiert und mit Alkohol desinfiziert wurde, wurde mit Hilfe einer Fingerbeerlanzette die Stelle, der das Blut entnommen werden sollte, punktiert. Nach Entfernung des ersten Tropfens mit einem Purzellintupfer zur Vermeidung von Fehlmessungen (höherer Zellflüssigkeitsanteil) wurde der zweite Tropfen mit einer 20 ul-Kapillare entnommen. Die Kapillare wurde vollständig gefüllt und dann unverzüglich in die mit Reagenz gefüllte Mikrovette R2 gegeben. Mittels „up and down“-Bewegungen wurde die Mikrovette so lange geschwenkt, bis die Lösung im Inneren der Kapillare dieselbe Farbe aufweist wie die Flüssigkeit in der Mikrovette. Anschließend wurde der Inhalt der Mikrovette (ohne die Kapillare) in die Chromogenlyophilisat enthaltene Küvette R1 gegossen. Zur Auflösung des Chromogenlyophilisat wurde die Küvette R1 vorsichtig geschwenkt.

Dabei wurde darauf geachtet, dass die nicht gerippten Seiten unberührt blieben. Zur weiteren Bearbeitung der Blutprobe wurde die Küvette R1 eine Minute lang zentrifugiert. Direkt nach Beendigung des Zentrifugierens wurde die Probe vorsichtig entnommen (um Fingerabdrücke oder Verschmutzungen an den blanken Seiten zu vermeiden, wurde die Probe nur am Schraubverschluss gehalten) und in den Küvettenschacht des FORM Messgeräts gesetzt. Hier wurde immer darauf geachtet, dass die blanken Seiten nach vorne und hinten zeigen. Das Gerät führte dann automatisch zwei Messungen durch, die erste Messung nach 3 Minuten und die zweite Messung nach 6 Minuten. Zur Ergebnisinterpretation ist es wichtig zu wissen, dass die Messungen des FORT Tests gemäß einer linearen kinetischen Reaktion erfolgen. Das am Ende angezeigte Ergebnis ist die Differenz zwischen den beiden Lesungen. Diese gemessene kinetische Reaktion wird automatisch in konventionellen Einheiten (= FORT Einheiten) angegeben. Zusätzlich führt das FORMplus Gerät die äquivalenten Konzentrationen von H_2O_2 auf. Zum näheren Verständnis ist es wichtig, dass eine FORT Einheit ca. 7,6 mmol/l (oder 0,26 mg/l) H_2O_2 entsprechen. Als normal gelten Werte bis zu 2.3 mmol/l H_2O_2 [2, 26, 70].

Bestimmung der Antioxidativen Kapazität (Free Oxygen Radicals Defence)

Das Prinzip der Messung der Antioxidativen Kapazität (FORD Tests = Free Oxygen Radicals Defence) beruht auf der Bildung eines farbigen Radikals, das sich in Präsenz von oxidationshemmender Wirkung verringert. In saurer Umgebung (pH = 5,2) reagiert ein geeignetes Oxidanz (FeCl_3) mit einem farblosen Aminoderivat (Chromogen). Es bildet sich eine entsprechende Radikalaktion ($\text{Chromogen}^{\cdot+}$). In dieser Form ist die aminische Substanz stabil und farbig. Daher ist es möglich, eine fotometrische Messung mit 505 nm vorzunehmen (siehe Reaktion 1). In der danach hinzugefügten Probe (Kapillarblut des Probanden) sind oxidationshemmende Verbindungen (AOH) vorhanden. Sie verringern die aminische Reaktion und bewirken so das Verschwinden der Farbe der Lösung und zwar proportional zu ihrer Menge (siehe Reaktion 2).

Reaktionen:



Für den FORD-Test benötigt man vier nasschemische gebrauchsfertige Reagenzien. Reagenz S1, eine Einweg-Eppendorfmikrovette, enthält einen vordosierten Puffer. Reagenz S2 enthält stabilisierten und vordosierten Puffer mit pH 5,2. In der Einwegküvette C1 ist das fest vordosierte Chromogen enthalten. Dieses ist zur fotometrischen Lesung geeignet. Ein Glasbehälter S3 enthält das Oxidationsmittel (Phiole).

Vorbereitung und Durchführung der Messung

Die Durchführung des FORD-Tests wird in drei Phasen eingeteilt. Die erste Phase diente der Vorbereitung der Blutprobe. Die dafür notwendige Blutentnahme erfolgte wie die Blutentnahme zur Messung des Oxidativen Stresses (s.o.). Es wurden 50 μ l Blut entnommen. Die Kapillare wurde vollständig gefüllt und dann unverzüglich in die Mikrovette S1 gegeben. Diese wurde verschlossen und vorsichtig durch wiederholte Umkehrung geschwenkt. Im Anschluss wurde die Mikrovette S1 eine Minute zentrifugiert und anschließend vorsichtig entnommen und in den Mikrovettenhalter gesetzt. In der zweiten Phase wurde eine sog. Erstmessung durchgeführt. Sie diente der Absorption des Chromogens. Hierfür wurde zunächst der Inhalt der Mikrovette S2 (Puffer) in die Küvette C1 gegeben. Als nächstes wurden 50 μ l des Reagenz S3 (Oxidanz) mit einer Pipette zu der Küvette C1 hinzugeführt und einige Sekunden geschwenkt, um das Chromogen aufzulösen. Danach wurde die Küvette in den Küvettenschacht des FORMplus Geräts gegeben. Hier wurde darauf geachtet, dass die nicht gerippten Seiten unberührt blieben und nach vorne und hinten zeigten. Das Gerät führte nach 4 Minuten die erforderliche Erstmessung durch. Die dritte Phase beinhaltete die zweite Messung zur Absorption der Probe. Hierfür wurden 100 μ l des Serums aus der Mikrovette S1 in die Küvette C1 pipettiert. Es wurde darauf geachtet, dass mit der Pipette nicht die am Boden der Mikrovette abgesetzten Zellen berührt wurden. Nach mehrmaligen Schwenken der Küvette wurde diese unverzüglich in den Küvettenschacht des FORMplus Geräts eingesetzt. Da die Reaktion zwischen dem Chromogenradikal und den Antioxidantien der Probe sofort erfolgt, wurde darauf geachtet, dass die Küvette sofort nach Beifügung der Probe in den Küvettenschacht gegeben wurde. Nach zwei Minuten wurde das Messergebnis angezeigt. Zur Ergebnisinterpretation ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die Messung des FORD Tests auf dem Verschwinden der Farbe, was mit der Präsenz des Aminoradikals verbunden ist, beruht. Es finden daher zwei Messungen statt. Die erste Messung erfolgt 4 Minuten nach Einführung der aktivierten Küvette in den Küvettenschacht. Die zweite Messung erfolgt 2 Minuten nach dem Hinzufügen der Probe. Das Ergebnis ergibt sich aus der Differenz der zwei Lesungen. Die gemessene kinetische Reaktion wird automatisch in äquivalente Konzentrationen (mmol/l) von Trolox umgewandelt.

Trolox (6-Hydroxyl-2,5,7,8-Tetramethylchroman-2-Carboxylsäure) ist ein Derivat des Vitamin E und zellendurchlässig. Es besitzt bedeutenden oxidationshemmenden Eigenschaften. Für die Beurteilung der Ergebnisse wird der Referenzwert 1,07-1,53 mmol/l Trolox-Äquivalent herangezogen [70].

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „SPSS 2005 12.0“ der Firma SPSS Inc. (Chicago, USA). Mit Varianzanalysen und dem t-Test wurden Unterschiede der erhobenen Mittelwerte auf Signifikanzen geprüft. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p von $p \leq 0,05$ wird von einer signifikanten Entwicklung gesprochen. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Duncan -Test angewandt.

Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizient

Um die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Werten zu ermitteln, wurde der Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizient nach Pearson eingesetzt. Mit einer Korrelationsrechnung wird der Korrelationskoeffizient r errechnet, dessen Wert zwischen -1 und +1 liegen kann. Bei einem positiven Vorzeichen liegt ein proportionaler und bei negativem Vorzeichen ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang vor [31]. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse ist es möglich, die Art des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen x und y zu ermitteln. Zu diesem Zweck wird die Funktionsgleichung einer Regressionsgeraden berechnet, die sich möglichst eng an die Punkteschar der Wertepaare anpasst und anschließend in das Streudiagramm der Wertepaare eingezeichnet wird [31]. Durch die Anwendung dieses Verfahrens wird die Art des Zusammenhangs zwischen ROS-Konzentration und Antioxidativer Kapazität festgestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Oxidativer Stress bei nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern

Um zu untersuchen, wie sich körperliche Belastung auf dem Fahrradergometer auf die Konzentration von freien Sauerstoffradikalen bei nicht-insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern auswirkt, wurde dreimal die Konzentration an ROS im Blut bestimmt. Vor Belastung war die Konzentration an freien Radikalen im Vergleich zum Normwert ($\leq 2,30 \text{ mmol/l } H_2O_2$) erhöht ($2,41 \pm 0,27 \text{ mmol/l } H_2O_2$). Nach der Belastung auf dem Fahrradergometer wurde die Konzentration an freien Radikalen signifikant reduziert ($2,33 \pm 0,24 \text{ mmol/l } H_2O_2$). Die zwanzig-minütige Erholungszeit führte zu keiner weiteren Veränderung der H_2O_2 -Konzentration im Plasma ($2,32 \pm 0,36 \text{ mmol/l } H_2O_2$) (siehe Abb. 11).

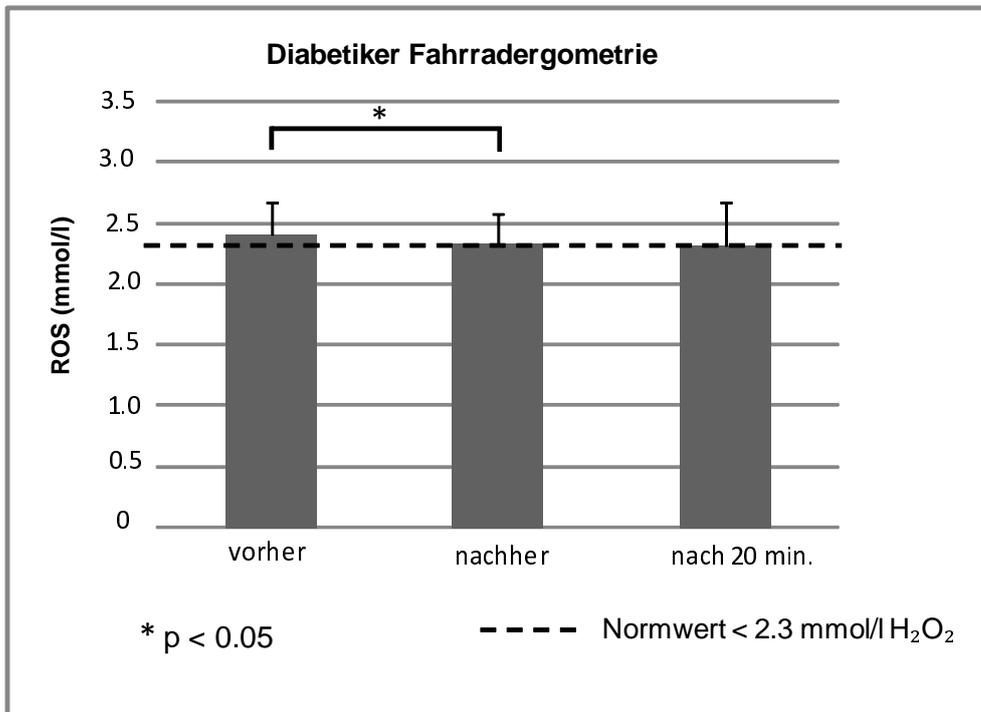


Abbildung 11: Veränderungen der H_2O_2 -Konzentration diabetischer Patienten im Rahmen der Belastung auf dem Fahrradergometer

3.2 Onkologische Patienten

3.2.1 Veränderung des Body-Mass-Index (BMI)

Um den Einfluss der Wanderungen auf die physische Lage der Krebspatientinnen und -patienten zu untersuchen, wurde der Body-Mass-Index (BMI) vor und nach den Wanderungen gemessen. In beiden Gruppen kam es nach der Wanderung zu einer signifikanten Reduktion des BMI (Männer: $25,4 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,5 \pm 2,4 \text{ kg/m}^2$, Frauen: $26,2 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ vs. $25,3 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$, p jeweils $< 0,05$).

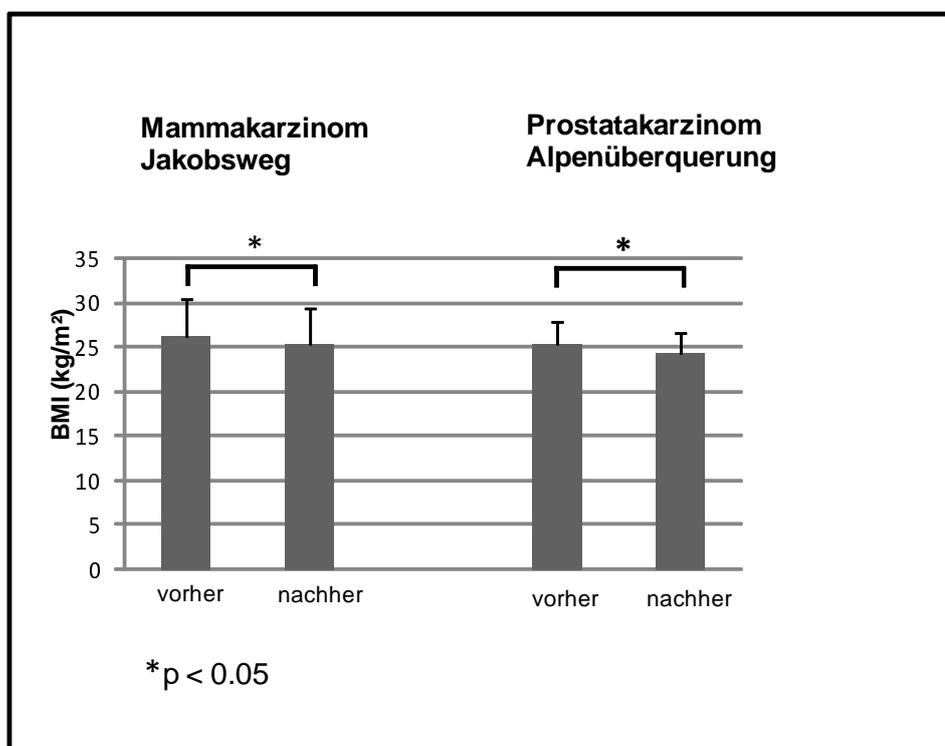


Abbildung 12: Höhe des Body Mass Index (BMI) der Frauen mit Mammakarzinom und der Männer mit Prostatakarzinom vor und nach der Wanderung. In beiden Gruppen wurde der BMI signifikant reduziert

3.2.2 Veränderung der körperlichen Fitness

Auskunft über den Einfluss der Wanderung auf die physische Lage der Krebspatientinnen und -patienten gibt die körperliche Fitness, die vor und nach den Wanderungen gemessen wurde. Die körperliche Fitness wurde in der Männergruppe nicht signifikant verbessert (Laufgeschwindigkeit bei 2 mmol Laktat, vorher: $2,08 \pm 0,13$ m/s, nachher: $2,48 \pm 0,99$ m/s). Auch bei den Frauen kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der Fitness (Laufgeschwindigkeit bei 2 mmol Laktat, vorher: $1,97 \pm 0,12$, nachher: $2,01 \pm 0,18$ m/s) (s. Abb.13).

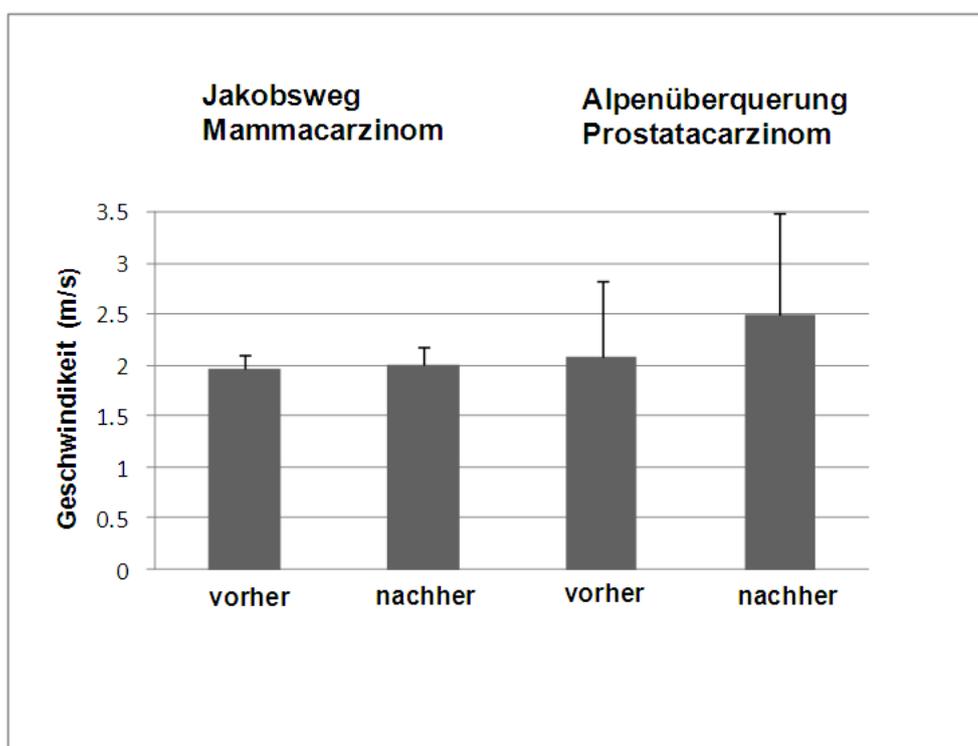


Abbildung 13: Darstellung der Fitness bei den Frauen mit Mammakarzinom vor und nach der Wanderung des Jakobswegs und bei den Männern mit Prostatakarzinom nach Überquerung der Alpen

3.2.3 Oxidativer Stress

Um zu untersuchen, inwieweit körperliche Aktivität zu Veränderungen der Konzentration an freien Sauerstoff-Radikalen im Blut führt, wurde die H_2O_2 -Konzentration im Plasma vor und nach den Wanderungen bestimmt (Abb. 14). Vor Belastung war der Oxidative Stress der Männer mit Prostatakarzinom signifikant niedriger als der Oxidative Stress der Frauen mit Mammakarzinom (Männer: $1,82 \pm 0,55$ mmol/l H_2O_2 , Frauen: $3,12 \pm 0,72$ mmol/l H_2O_2), deren Werte im Vergleich zum Normbereich ($\leq 2,3$ mmol/l H_2O_2) erhöht waren. Während bei den Männern unmittelbar im Anschluss an die Wanderung der Oxidative Stress signifikant im Vergleich zu vor der Wanderung erhöht war ($2,06 \pm 0,32$ mmol/l H_2O_2), traten bei den Brustkrebspatientinnen durch die Wanderung keine signifikanten Änderungen der Plasma-ROS-Konzentration auf ($2,78 \pm 0,71$ mmol/l H_2O_2). Eine weitere Messung des Oxidativen Stresses drei Monate im Anschluss an die Wanderung zeigte, dass bei den Männern der Oxidative Stress wieder signifikant abnahm (auf $1,72 \pm 0,40$ mmol/l). Bei den Frauen kam es auch im Anschluss an die Wanderung zu keiner signifikanten Veränderung ($3,07 \pm 0,38$ mmol/l H_2O_2).

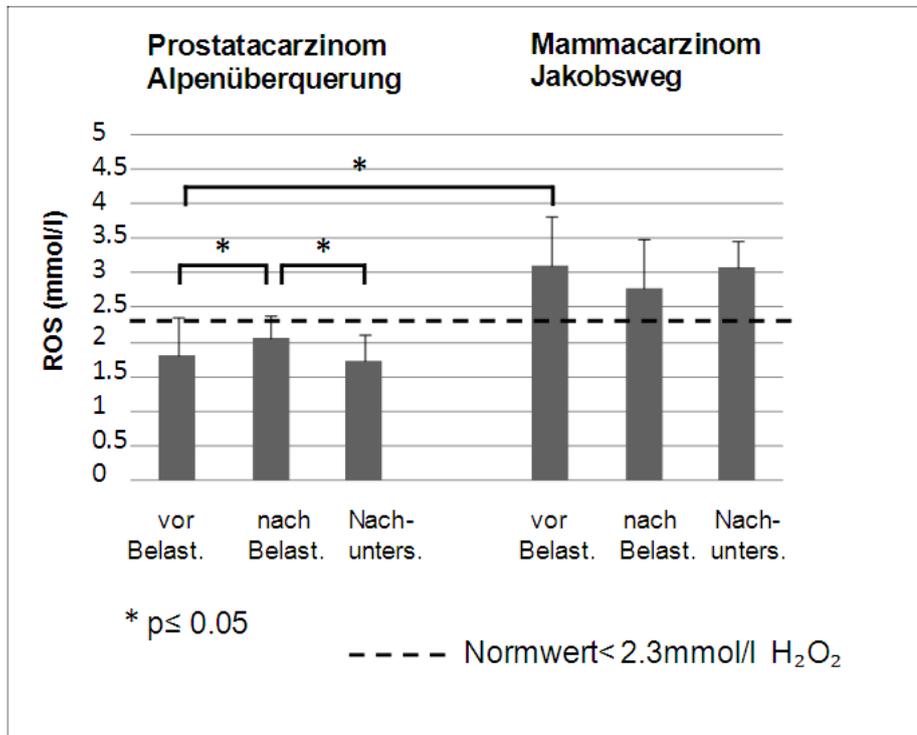


Abbildung 14: Veränderungen der H_2O_2 -Plasmakonzentration bei Prostatakarzinompatienten und Mammakarzinompatientinnen im Rahmen mehrwöchiger Wanderungen

3.2.4 Antioxidative Kapazität

Die Veränderungen der freien Radikale im Blut stehen im engen Zusammenhang mit der systemischen Antioxidativen Kapazität, daher untersuchten wir die Antioxidative Kapazität vor und nach der Wanderung. Abbildung 15 fasst die Daten zusammen. Die Basalwerte der Antioxidativen Kapazität waren bei den Männern signifikant niedriger als bei den Frauen (Männer: $0,69 \pm 0,61$ mmol/l, Frauen: $1,18 \pm 0,16$ mmol/l, Abb. 15) und lagen in dieser Gruppe zu Beginn der Studie unterhalb des Normbereiches (1,07-1,53 mmol/l Trolox-Äquivalent). Die Antioxidative Kapazität sank bei den Männern nach der Wanderung ab ($0,25 \pm 0,02$ mmol/l), nach dreimonatiger Regenerationssphase stieg sie signifikant in den Normbereich an ($1,23 \pm 0,36$ mmol/l). Bei den Frauen zeigt sich nach der Intervention ein signifikanter Anstieg der Antioxidativen Kapazität ($1,33 \pm 0,18$ mmol/l), der auch noch nach der Wanderung signifikant zunahm ($2,05 \pm 0,43$ mmol/l).

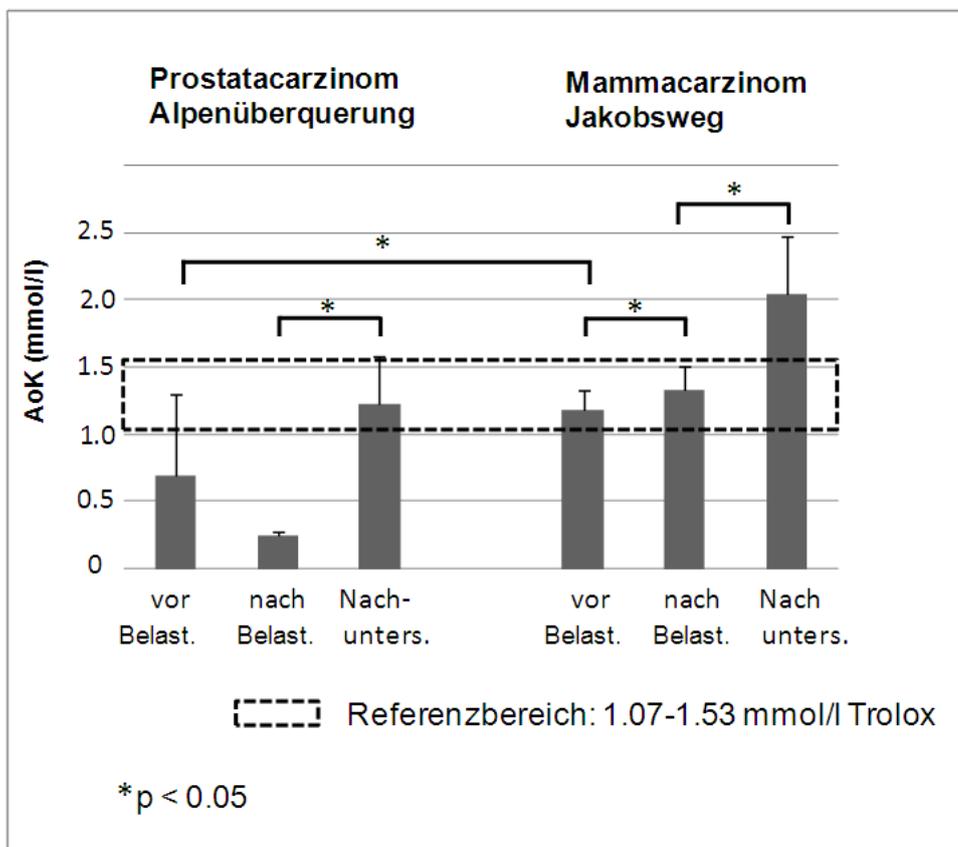


Abbildung 15: Höhe der Antioxidativen Kapazität der Prostatakarzinompatienten und Mammakarzinompatientinnen

3.2.5 Korrelationsrechnung und lineare Regression

Die Stärke des Zusammenhangs zwischen der H_2O_2 -Konzentration und der Antioxidativen Kapazität wird mittels einer Korrelationsrechnung festgestellt. Diese Berechnung basiert auf Wertepaaren, die aus ROS-Konzentration und dem Wert der Antioxidativen Kapazität gebildet werden. Die Art des Zusammenhangs wird in Form einer linearen Regressionsgeraden dargestellt und gibt an, ob die Verringerung der ROS-Konzentration mit einer Erhöhung der totalen Antioxidativen Kapazität verbunden ist [31].

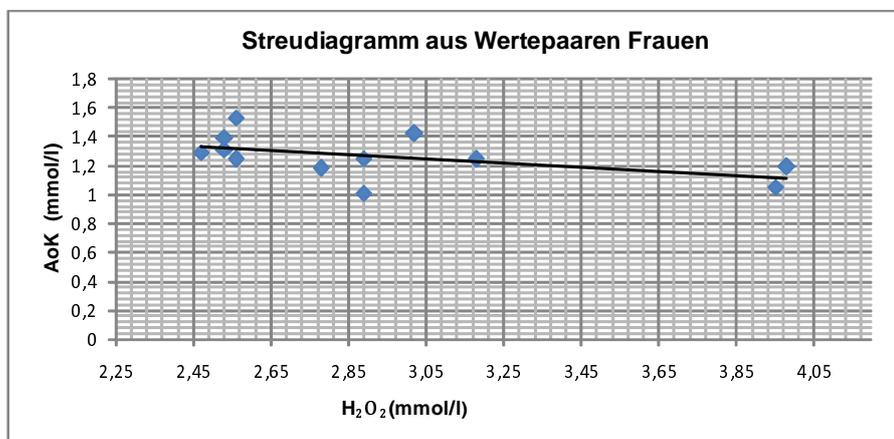


Abbildung 16: Streudiagramm aus Wertepaaren (H_2O_2 -Konzentration in mmol/l, aoK in mmol/l) und lineare Regressionsgerade ($n=12$). Produkt-Moment Korrelation nach Pearson bei den Frauen mit Mammakarzinom bei einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,510$

Der errechnete Korrelationskoeffizient $r = -0,510$ weist bei den Frauen mit Mammakarzinom auf einen mittleren, negativen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen hin. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,09$ weist der anschließende Signifikanztest keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Variablen nach. Auch bei den Männern mit Prostatakarzinom ergab die Korrelationsrechnung einen negativen Korrelationskoeffizienten ($r = -0,193$). Es liegt ein niedriger Zusammenhang vor. Die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,588$ zeigt auch hier keinen signifikanten Zusammenhang der Werte (ROS-Konzentration und aoK) an. Auf Grund der negativen Steigung der Regressionsgeraden, wird

eine negative Regression angedeutet. Innerhalb des Wertebereichs scheinen also hohe ROS-Konzentrationen mit niedrigen Totalen Antioxidativen Kapazitäten verbunden.

4 Diskussion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Pilotstudie muss berücksichtigt werden, dass es sich um ein sehr kleines und heterogenes Patientenkollektiv handelt, so dass Schlussfolgerungen nur eine begrenzte Aussagekraft haben. Trotzdem kann das Projekt eine richtungsweisende Bedeutung für zukünftige, größer angelegte Studien haben.

4.1 Typ2-Diabetes, Oxidativer Stress und körperliche Aktivität

In unserer Untersuchung führte die Fahrradergometrie bei den Typ-2-Diabetikern zu einer signifikanten Reduktion der H_2O_2 -Konzentration. In der anschließenden Erholungsphase kam es zu keiner weiteren Veränderung und die ROS-Konzentration blieb stabil unterhalb der Normgrenze. Die einmalige, moderate Belastung hatte bei den Typ-2-Diabetikern unserer Studie also eine positive Wirkung, weil durch sie der Oxidative Stress reduziert werden konnte.

Betrachtet man andere Untersuchungen zum Einfluss von körperlicher Belastung auf den Oxidativen Stress, so stellt man fest, dass es je nach Belastungsform und -intensität zu unterschiedlichen Veränderungen des Oxidativen Stresses kommt. Extreme körperliche Belastung führt zu einem Anstieg des Oxidativen Stresses. Dies zeigten Child et al. in einer 1998 durchgeführten Untersuchung an 17 männlichen trainierten Marathonläufern im Alter von 31 ± 4 . Nach einem Halbmarathon zeigte sich ein Anstieg der Konzentration von Malondiadehyd als Marker für Lipidperoxidation [21]. Ähnliche Aussagen lassen sich einer Studie aus dem Jahre 2009 entnehmen. Martarelli et al. untersuchten sechs gesunde Männer während einer 24 stündigen Mountainbiketour, um den Einfluss von körperlicher Höchstleistung auf Oxidativen Stress zu erfassen. Es kam zum Anstieg des ROS-Konzentration, die am Ende der Radtour auf 162 % des Ausgangswertes anstieg. Auch nach 72 Stunden waren die ROS-Levels erhöht [58]. Auch nach Zsolt

Radak führt akute Belastung zu einem Anstieg des Oxidativen Stresses. Ausgewogene, regelmäßige Bewegung habe die gegenteilige Wirkung und könne die Inzidenz von Oxidativer-Stress-assoziierten Krankheiten erniedrigen. Nach Radak erhöht eine bewegungsarme Lebensweise deshalb signifikant die Anfälligkeit des Körpers für Oxidativen Stress und Krankheit [74]. Die Wirkung regelmäßig durchgeführter Belastung untersuchten auch Lazarevic et al. Wie in unserer Pilotstudie handelte es sich bei den Probanden um adipöse Typ-2-Diabetiker. Sie wurden anhand von kardiovaskulären Risikofaktoren in eine „low-risk-“ und eine „high-risk-Gruppe“ eingeteilt und über einen Zeitraum von sechs Monaten regelmäßig trainiert. Nach einem halben Jahr kam es neben der Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren (BMI, Taillenumfang, Blutdruck, Blutzucker, Blutfette) zur Reduktion des Oxidativen Stresses, wobei die „low-risk-Gruppe“ stärker profitierte. Bei der Belastungsform handelte es sich um Aerobic [54]. Eine Untersuchung an 92 Patienten mit kardialen und rheumatischen Erkrankungen von Kullich et al. zeigt ebenfalls die Auswirkungen einer mehrwöchigen Rehabilitation auf den Oxidativen Stress von erkrankten Probanden. Durch Bewegungsmaßnahmen, die drei Wochen lang durchgeführt wurden, konnte das oxidative Risiko deutlich gesenkt werden. Gemessen wurden enzymimmunologisch Gesamtantioxidantienkapazität, Peroxide, oxidierte LDL-Antikörper, Peroxidase, Myeloperoxidase sowie Glutathiontransferase und hochsensitives CRP. Die stationäre Rehabilitation umfasste nicht nur körperliches Training, sondern auch eine spezielle Ernährung mit kalorienadaptierter Stoffwechselfdiät. Die Senkung des oxidativen Risikos war bei übergewichtigen Probanden ausgeprägter als bei normalgewichtigen Probanden [52]. Positive Auswirkungen von körperlicher Belastung auf den Krankheitsverlauf von Typ-2-Diabetikern entnehmen wir auch Tucker, der körperlicher Belastung den gleichen Stellenwert wie „Medizin“ zuschreibt. Insbesondere Typ 2-Diabetiker mit postprandialem Oxidativen Stress profitieren nach ihm von körperlicher Aktivität, weil durch sie der Oxidative Stress reduziert werde [100]. In einer Studie aus den USA untersuchten Wissenschaftler die Auswirkungen von regelmäßigen Aerobicübungen auf die Konzentration von freien Sauerstoffradikalen von Typ-2-Diabetikern. Die Studie umfasste 103 Probanden, die über 12 Monate trainiert wurden. Durch das regelmäßige Training kam es nicht nur zur Reduktion der Oxidativen Stress Marker, sondern gleichzeitig zu

verbesserten Blutzuckerwerten [67]. Die verbesserten Blutzuckerwerte kommen nach Tucker et al. dadurch zustande, dass physische Aktivität zu einer erhöhten GLUT 4 Translokation sowie einer erhöhten Insulin-Insulin-Rezeptorbindung führt, was beides eine Erniedrigung der Blutglukose-Konzentration zu Folge hat [100]. Eine von Gorden et al. durchgeführte prospektive, randomisierte Studie, an der 231 Typ 2-Diabetiker teilnahmen, verglich die unterschiedlichen Auswirkungen zweier Belastungsmethoden auf Oxidativen Stress und die Antioxidative Kapazität miteinander. Als Marker für den Oxidativen Stress wurde die Aktivität von Malondialdehyde (MDA), Proteinoxidation (POX) und Phospholipase A2 (PLA2) bestimmt. Marker für die Antioxidative Kapazität waren die Aktivität von Superoxiddismutase und Katalase. Die Diabetiker wurden in drei Gruppen aufgeteilt und 24 Wochen belastet. Während die eine Gruppe konventionelles „Physical Training“ (PT) absolvierte, wurde mit der anderen Gruppe „Hartha Yoga“ durchgeführt. Die dritte Gruppe diente als Kontrollgruppe. In beiden Sport-Gruppen reduzierte sich der Oxidative Stress und die Antioxidative Kapazität stieg. Interessanterweise kam es in der Yogagruppe zu einem stärkeren ROS-Abfall als in der PT-Gruppe. Auch der Anstieg der Antioxidativen Kapazität war hier noch deutlicher [32].

ROS↑	ROS↓
Mountainbike	Aerobic
Halbmarathon	Yoga
	Physical Training

Abb. 17: Auswirkung unterschiedlicher Belastungsformen auf die Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies

Eine der häufigsten assoziierten Erkrankungen des Typ-2 Diabetes ist die arterielle Hypertonie [36, 107]. Zugleich ist auch ein erhöhter Oxidativer Stress mit Entstehungsmechanismen der Hypertonie assoziiert [78]. Die arterielle Hypertonie selbst führt zur vermehrten Bildung von Superoxidantien im Endothel, in den Fibroblasten und in der Adventitia [25, 48]. Diesen Zusammenhang beschrieben Saito et al. 2008. Reaktive Sauerstoffspezies, freie Radikale, ein Anstieg der Superoxidanion-produktion und eine vermehrte Bildung von Peroxiden haben nach Saito bedeutenden Einfluss auf die Entstehung des Bluthochdrucks [80]. Ursache für die durch Oxidativen Stress vermittelte Entstehung einer arteriellen Hypertonie ist die durch freie Radikale reduzierte endothel-vermittelte Vasodilatation, die dadurch entsteht, dass freie Sauerstoffradikale Stickstoffmonoxid (NO) inaktivieren [68]. Die Bedeutung von NO bei der Entstehung von Bluthochdruck durch Sauerstoffradikale wurde in einer Studie von Rodrigo und seiner Arbeitsgruppe aus Chile untersucht. Es sollte herausgefunden werden, ob es möglich ist, durch exogene Antioxidantien (Vitamin C und E) den Blutdruck bei Probanden mit bestehender Hypertonie zu reduzieren. Rodrigo und seine Arbeitsgruppe zeigten in ihrer Studie zum ersten Mal eine spezifische Assoziation zwischen Oxidativem Stress und Blutdruck. Sie stützten ihre Studie auf zwei Grundgedanken: Zum einen führen Vitamin C und E zu einer Reduktion der NADPH-Oxidase, welche die Hauptquelle für ROS in der Gefäßwand ist. Gleichzeitig induzieren Vitamin C und E einen Anstieg der sog. eNOS, wodurch es zu einer vermehrten Bildung von NO kommt und die Gefäßwand vermehrt dilatieren kann. Beide Effekte sind mit einer Blutdrucksenkung assoziiert. Das Ergebnis dieser Studie war, dass die kombinierte orale Einnahme von Vitamin C und E eine signifikante Reduktion des Blutdrucks bewirkte, wodurch verdeutlicht wurde, dass es möglich ist, durch antioxidative Substanzen den Blutdruck zu erniedrigen [78].

Auch die Entstehung der Arteriosklerose beim Diabetes mellitus ist mit dem Vorhandensein von Sauerstoffradikalen und ihrer Wirkung auf NO assoziiert. Vor allem Superoxidanion ($\cdot O_2^-$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) sind für die Endotheldysfunktion beim Diabetes mellitus verantwortlich [9]. Durch Hyperglykämie kommt es zur Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette, wodurch vermehrt Superoxidanionen entstehen. Sie oxidieren endothelial generiertes Stickstoffmon-

oxid (NO) und verschlechtern so die Endothelfunktion erheblich. Außerdem dismutieren Superoxidanionen spontan oder katalytisch zu Wasserstoffperoxid, was auf Dauer endothelial akkumuliert und ebenfalls NO oxidiert. Aber nicht nur die Oxidation von NO, sondern auch die Synthese fortgeschrittener Glykolisierungsprodukte, die erhebliche proatherogene Eigenschaften aufweisen, wird durch Superoxidanionen gefördert. Gleichzeitig können proinflammatorische Proteine wie endotheliale Adhäsionsmoleküle durch Superoxidanionen aktiviert werden [9]. Neben Superoxidanionen haben auch Lipidperoxidationsprodukte eine Arteriosklerose fördernde Eigenschaft. Eine der initialen Schritte in der Entwicklung von arteriosklerotischen Plaques ist nämlich die spezifische Induktion von Monozyten-Endothelzell-Interaktionen. Diese wird durch Lipidperoxidationsprodukte verstärkt, welche vor allem im oxidierten LDL und in arteriosklerotischen Läsionen vorkommen. Sie aktivieren verschiedene Signaltransduktionsprodukte in Endothelzellen, so dass es zu Monozytenadhäsion kommen kann (101).

Freie Radikale und die durch sie verursachten oxidativen Prozesse sind daher maßgeblich an der Entstehung und an der Progredienz von Bluthochdruck und einer Endotheldysfunktion beteiligt [29].

Bei unserer Studie kam es direkt nach der Belastung zu einer Reduktion der H_2O_2 -Konzentration. Welche Mechanismen dazu führen, dass die freien Sauerstoffradikale nach körperlicher Belastung absinken, wird in einer von Cases et al. durchgeführten Studie deutlich. Nach Cases bewirkt vor allem der durch körperliche Belastung ausgelöste ROS-Anstieg in den Lymphozyten eine zelluläre Adaptation, indem es zu einem reaktionären Anstieg der Antioxidativen Kapazität kommt. Diese ist hoch genug, um der negativen Wirkung des Oxidativen Stresses entgegenzuwirken. In der Studie von Cases et al. wurden sowohl nicht-enzymatische als auch enzymatische Antioxidantien vor und nach einem Fahrradrennen gemessen. Verantwortlich für den Ausgleich des Oxidativen Stresses waren ein Anstieg von Vitamin E aus dem Plasma, SOD der Lymphozyten, sowie eine Konzentrationserhöhung der Isoenzyme CuZn-SOD und Mn-SOD [19]. Auch Tauler et al. stellten in einer 2006 durchgeführten Studie einen durch körperliche Belastung induzierten Anstieg von SOD und Glutathionperoxidase fest. Zusätzlich wiesen die Wissenschaftler um Tauler einen Anstieg nichtoxidativer Antioxidantien (plasma-

tisches und lymphozytäres Vitamin E) nach. Im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von Cases war bei Taulers Untersuchung der Anstieg der lymphozytären Antioxidativen Kapazität jedoch nicht ausreichend, um den ebenfalls durch die Belastung induzierten Oxidativen Stress zu reduzieren. Bei der Belastungsform handelte es sich in Taulers Studie um eine Mountainbiketour, die eine extrem hohe körperliche Beanspruchung darstellt und möglicherweise die ROS erhöhende Wirkung bedingen könnte [95].

Da wir bei unserer Studie nur die H_2O_2 -Konzentration gemessen haben, können wir keine Aussagen zu Konzentrationsveränderungen antioxidativer Substanzen treffen, aber auch bei den Typ 2-Diabetikern unserer Untersuchung ist es denkbar, dass ein Anstieg der enzymatischen oder nichtenzymatischen Antioxidantien (Vitamin E, Gluthationperoxidase oder Superoxiddismutase) für die kurzfristige Erniedrigung des Oxidativen Stresses verantwortlich ist. Diese Mechanismen scheinen offenbar schon während der Belastungsphase einzusetzen, denn direkt nach Beendigung des Fahrradergometertrainings war die H_2O_2 -Konzentration im Blut der Diabetikern unserer Studie signifikant erniedrigt. Schon Clarkson machte 1995 den Anstieg des Antioxidativen Systems für die ROS-reduzierende Wirkung von sportlicher Belastung verantwortlich. Allerdings verdeutlicht er, dass insbesondere kontinuierlich durchgeführte Belastung einen Adaptationsvorgang des Antioxidativen Systems hervorruft. Der "Wochenendsportler" habe gegenüber dem Athleten, der regelmäßig Sport treibt, ein geringer ausgebildetes Antioxidatives System, das unter Umständen nicht starkt genug sei, den durch Sport entstehenden Oxidativen Stress auszugleichen [22]. Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen. Im Einklang mit unserer Untersuchung stehen hingegen die Ergebnisse der Forschungsgruppe um Kostic. Sie stellte eine Erhöhung der Konzentration von Superoxiddismutase und Gluthationperoxidase schon nach einer einmaligen Belastung auf dem Fahrradergometer fest. In der Studie Kostics wurden ebenfalls Typ 2- Diabetiker untersucht. Nach Kostic bewirken vor allem in Muskulatur und Leber produzierte antioxidative Enzyme die Konzentrationszunahme der Antioxidativen Kapazität als Reaktion auf körperlicher Aktivität [50]. Auch Powers macht die Skelettmuskulatur für den Konzentrationsanstieg antioxidativer Enzyme nach sportlicher Aktivität verantwortlich und verdeutlicht, dass

körperliche Belastung vor allem einen Anstieg der Konzentration der SOD und GPX induziert [73].

In der hier vorgestellten Pilotstudie wurde der Einfluss einer einmaligen, moderaten Belastung auf den Oxidativen Stress von nicht-insulinpflichtigen Typ-2 Diabetikern untersucht und herausgefunden, dass diese den Oxidativen Stress reduzieren konnte. Erkenntnisse über den Einfluss akuter Belastung sowie regelmäßig durchgeführter moderater Belastung auf die Konzentration freier Sauerstoffradikale konnten aus anderen Studien gewonnen werden. Während akute Belastung und sportliche Höchstleistung (Mountebiketour, Halbmarathon) offenbar einen Anstieg der H_2O_2 -Konzentration induziert, kann ein moderates Trainingsprogramm den Oxidativen Stress bei Typ-2-Diabetikern reduzieren (Aerobic, Yoga). Ob die durch akute Belastung entstehenden Radikale gesundheitsschädlichen Oxidativen Stress auslösen oder ob ihre Bildung ein integrativer Teil der Redox-Regulation ist, ist aber noch ungeklärt, bei der Entstehung von „Muskelermüdung“ sind sie hingegen sicher beteiligt [104]. Fest steht, dass sich der menschliche Organismus auf wiederkehrende Belastung mit freien Radikalen einstellt, indem er die Aktivität antioxidativ wirkender Enzyme wie Superoxiddismutase und Katalase und die Menge endogener Radikalfänger wie Glutathion erhöht [30, 104, 24].

Der Zusammenhang zwischen Oxidativem Stress, Diabetes mellitus und vaskulären Folgeschäden (Hypertonie, Endotheldysfunktion) wurde in mehreren Studien dargelegt. Gezielte moderate Belastung könnte demnach dazu beitragen, die H_2O_2 -Konzentration bei Typ-2 Diabetikern zu verbessern und auf diese Weise die gefährlichen diabetes-assoziierte Folgeschäden zu reduzieren.

Verantwortlich für die ROS-senkende Wirkung von körperlicher Belastung scheint ein Konzentrationsanstieg der antioxidativen Enzyme zu sein. Dabei handelt es sich wahrscheinlich vorwiegend um Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase der Skelettmuskulatur. Bei unserer Studie bewirkte daher möglicherweise die enzymatische Aktivitätssteigerung antioxidativer Enzyme die Reduktion der H_2O_2 -Konzentration. Weitere Untersuchungen sind aber erforderlich, um diese Hypothese zu verifizieren.

4.2 Onkologie, Oxidativer Stress und zwei unterschiedliche Wanderungen

Regelmäßige körperliche Aktivität kann nach aktuellen Angaben der World Cancer Research Fund (WCRF) der Neubildung von bösartigen Tumoren vorbeugen [57]. Sport ist demnach - als einer von vielen Lebensstilfaktoren - mit einem geringeren Krebsrisiko assoziiert [90]. Die onkologischen Probanden unserer Studie wurden deshalb über einen Zeitraum von 5 bzw. 7 Wochen regelmäßig und ausdauernd belastet. In einer aktuellen populationsbasierten Kohortenstudie vom Karolinska – Institut Stockholm und der Harvard Medical School Boston wurde ebenfalls die Wirkung von körperlicher Aktivität untersucht, um herauszufinden, ob es möglich ist, die Entstehung von malignen Tumoren durch regelmäßige Bewegung zu verhindern. Diese primär präventive Wirkung von Bewegung analysierten Orsini et al. bei 40 708 Männern im Alter von 45 bis 79 Jahren, die von 1998 bis 2004 auf eine Korrelation zwischen Diagnosen und körperlicher Aktivität untersucht und mit einer körperlich inaktiven Gruppe verglichen wurden. Orsini et al. analysierten die Verbindung zwischen „totaler, täglichen, physischen Aktivität“ und dem Tod an Krebs. Nach dieser Studie ist 60-minütiges schnelles Gehen oder Fahrradfahren am Tag mit einer um 16 % verminderten Inzidenz aller Tumoren assoziiert. Eine halbe Stunde Bewegung am Tag korreliert mit einer Senkung der Krebsmortalität um 34 Prozent [69]. Auch nach der WCRF gilt, dass die Risikoreduktion von Tumoren umso höher ist, je mehr Bewegung stattfindet [57]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich durch Ausdauertraining die Leistungsfähigkeit und Müdigkeit von Tumorpatienten verbessern lassen, wie eine 2003 durchgeführte Untersuchung an Patienten nach einer Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation gezeigt hat. Interessanterweise führte das Ausdauertraining zusätzlich zu einer signifikanten Verkürzung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes [55].

In einer Pilotstudie, die gemeinsam von der Universitätsklinik und der Deutschen Sporthochschule Köln durchgeführt wurde, wurde die Wirkung von körperlicher Belastung auf hämatoonkologische Patienten mit Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie untersucht. Die Studie ergab, dass ein Fahrradergometertraining bei

submaximaler Belastung auch parallel zu einer Hochdosismotherapie gut verträglich ist und sogar die körperliche Belastbarkeit steigert [28]. Auf eine inverse Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und dem Entstehen eines Mammakarzinoms weist eine Kohortenstudie hin, an der 25 624 Frauen im Alter von 20 bis 54 Jahren teilnahmen. Von 1974 -1978 und von 1977 -1983 wurden Frauen anhand von Fragebögen über „bewegungsarme“- und „aktive“ Zeit untersucht. Thune et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Brustkrebsrisiko durch regelmäßige moderate Bewegung gesenkt werden kann. 4 Stunden Bewegung pro Woche senkte das Brustkrebsrisiko um 23 Prozent. Bei intensiver körperlicher Aktivität lag die Risikoreduktion sogar bei 47 Prozent [98]. Besonders für postmenopausale, hormonabhängig wachsende Tumoren gibt es eine hohe Evidenz für die primärpräventive Wirkung von sportlicher Belastung. Die Risikoreduktion liegt nach aktuellen Berichten der WCRF bei 20 bis 43 Prozent [57]. In einer 2008 veröffentlichten Studie wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen Lebensstil und postmenopausalem Brustkrebsrisiko erfasst. Hierfür wurden von 2002 bis 2005 3415 Frauen mit postmenopausalem Brustkrebs und 6569 Frauen einer Kontrollgruppe auf eine Verbindung zwischen physischer Aktivität (PA) und unterschiedlichen Brustkrebstypen analysiert. Für die körperlich aktivste Gruppe mit zwei Stunden Gehen und einer Stunde Fahrradfahren pro Tag ergab sich im Vergleich zu Frauen mit wenig Bewegung eine signifikante Brustkrebsrisikoreduktion um ein Drittel. Nach Schmidt sollten v.a. postmenopausale Frauen motiviert werden, sportlich aktiv zu werden, weil gerade bei ihnen eine effektive Risikoreduktion durch Bewegung erreicht werde [86].

Während diese Studien die Primärprävention von Tumorerkrankungen untersuchten, lag der Schwerpunkt unserer Studie auf der Tertiärprävention, denn alle Patienten unserer Studie waren bereits an Brustkrebs oder Prostatakrebs erkrankt. Die Wirkung von körperlicher Aktivität bei bereits durchgemachter Tumorerkrankung wurde auch in der Nurses' Health Study untersucht. Hier wurden 2987 Frauen mit der Diagnose Mammakarzinom bis zu 18 Jahre lang nachbeobachtet. Nur eine Stunde schnelles Gehen pro Woche verringerte das Rezidivrisiko um 20 Prozent. Bei zwei bis dreistündigem wöchentlichen Gehen verringerte sich das Risiko sogar um 40 und bei mehr als drei Stunden Gehen um 50 Prozent – allerdings nur

bei Frauen mit Östrogen-Rezeptor positiven Tumoren [43].

In unserer Studie haben wir die Parameter Oxidativer Stress und Antioxidative Kapazität untersucht, weil eine hohe Konzentration von H_2O_2 und eine niedrige Konzentration der Totalen Antioxidativen Kapazität mit Tumorentstehung assoziiert sind, denn eine verstärkte ROS-Bildung schädigt Nukleinsäuren, Zellmembranen und Proteine, wodurch ein unkontrollierbares Wachstum durch Zellvermehrung einsetzt [71]. Eine Senkung des Oxidativen Stresses könnte demnach ein Grund für die in vielen Studien gezeigte positive Wirkung von körperlicher Belastung bei onkologischen Erkrankungen sein. Der Vergleich der Basalwerte von Brustkrebspatientinnen und Männern mit Prostatakarzinom zeigt einen signifikanten Unterschied der ROS-Konzentration und der Antioxidativen Kapazität zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Der hohe ROS-Wert der Mammakarzinom-Patientinnen resultiert möglicherweise aus der Tatsache, dass nur Frauen in der Postmenopause an der Studie teilnahmen, bei denen es möglicherweise durch den Konzentrationsabfall von Östrogen zu einem Anstieg des Oxidativen Stresses kommt [91]. Hohe Östrogenspiegel führen hingegen zu einer Hochregulation von antioxidativen Genen [102, 41]. Hinzu kommt, dass der Oxidative Stress bei Frauen mit Brustkrebs gegenüber nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen erhöht ist [56]. Die Männer mit Prostatakarzinom weisen zu Beginn der Studie einen im Normbereich liegenden ROS-Wert auf. Dies steht im Gegensatz zu verschiedenen Studien, die zeigen, dass der Oxidative Stress bei Männern mit Prostatakarzinom erhöht ist [93]. Es wurde allerdings anhand der reduzierten Form des Gluthations gemessen und nicht anhand der gebildeten Peroxidmenge, wie in unserer Studie. Daher müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden.

In einer Studie aus dem Jahr 2002 wurde die Konzentration von Sauerstoffradikalen von jungen Männern und prämenopausalen Frauen verglichen und festgestellt, dass die Männer einem höheren Oxidativen Stress ausgesetzt sind als Frauen [45]. Im Einklang mit der Literatur steht der Befund, dass bei den Prostatakarzinompatienten die Antioxidative Kapazität unterhalb des Normbereiches liegt [93]. Bei den Mammakarzinompatientinnen lagen die Werte für die Antioxidative Kapazität im Normbereich. Ob dies bedeutet, dass das antioxidative System bei Brustkrebspatientinnen unverändert ist, oder ob es evtl. im Rahmen der Erkrankung zu Ver-

schiebungen in die antioxidativen Enzymkaskade kommt, muss weiter untersucht werden. Frauen weisen aufgrund einer höheren mitochondrialen SOD Aktivität einen bessern Schutz gegen ROS auf [94]. Bei den Frauen mit Mammakarzinom wurde die anfänglich hohe ROS-Konzentration durch die Wanderung des Jakobsweges gesenkt und die Totale Antioxidative Kapazität signifikant angehoben. Sie lag auch noch 3 Monate nach der Wanderung oberhalb des Grenzwertes. Auch in anderen Untersuchungen konnte die Beobachtung gemacht werden, dass körperliche Aktivität bei Frauen mit einer Reduktion des Oxidativen Stresses einhergeht. Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte sogar belegen, dass Sport (24 Wochen Aerobic) die ROS-Konzentration bei Frauen mit als auch ohne Hormonersatztherapie reduziert. Gemessen wurde der Oxidative Stress in Form der "plasma thio-barbituric acid reactive substances" (TBARS). An der Studie nahmen 48 Frauen (21 davon mit- und 27 ohne Hormonersatztherapie) teil [96]. Radak et al. führen den Anstieg der Antioxidativen Kapazität nach körperlicher Belastung auf eine vermehrte Bildung von Superoxid-Dismutase und Glutathion-Peroxidase zurück [74]. Ein Anstieg der Totalen Antioxidativen Kapazität nach Aerobic wurde auch von Rodriguez-Malave beobachtet [79]. Besonders Belastungsarten, bei denen es neben der physischen Anstrengung auch auf die körperliche und geistige Entspannung ankommt, haben die Eigenschaft, freie Radikale zu reduzieren und die Antioxidantien zu verbessern. In einer Studie aus Taiwan konnte gezeigt werden, dass Baduanjin, eine Qigongübung aus der traditionell chinesischen Medizin, zu deren Praxis Atem-, Körper- und Bewegungsübungen gehören, Auswirkungen auf Oxidativen Stress und antioxidative Enzyme hat. Untersucht wurden 31 Frauen mittleren Alters, die für 12 Wochen dreimal pro Woche ein standardisiertes Baduanjin-Programm absolvierten. Den Oxidativen Stress erfasste man mit Hilfe eines Spectrophotometers, um die Konzentration von Malondialdehyd (MDA) zu erfassen. Die aoK wurde in Form der Superoxiddismutase (SOD) gemessen. Ergänzend wurde ein Fragebogen verwendet, um die Veränderungen der Lebensqualität während der 12 Wochen auszuwerten. Bei den Probanden kam es zu einer Reduktion der MDA-Konzentration, einem signifikanten Anstieg der SOD-Level und zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Die Reduktion der Konzentration an MDA ordnen Hsu et al. dem Anstieg des antioxidativen Enzyms SOD zu [44]. Einen ähnlich beeindruckenden Effekt konnten Gordon et al.

für Yoga demonstrieren [32], das wie Qigong eine ganzheitlich orientierte Sportart ist. Grundauffassung des Yoga ist, dass „Körper, Atem und Geist eine Einheit bilden und aufeinander einwirken“ [37]. Möglicherweise haben die physische und geistige Entspannung bei sportlicher Beanspruchung, die diesen beiden Bewegungsarten gemein ist, eine ebenso wichtige Bedeutung wie die Anspannung. Dies wäre ein möglicher Grund, weshalb die Frauen, die den Jakobsweg wanderten, direkt nach der Wanderung einen Anstieg der aoK aufwiesen, während sich bei den Männern nach der schwierigeren Alpenüberquerung dieser Anstieg nicht nachweisen ließ. Ebenso scheint die Konzentration auf die Atmung während der körperlichen Übungen (Yoga und Qigong) einen positiven Effekt zu haben. Weitere Studien müssen diesbezüglich abgewartet werden. Ein Grund für die Abnahme des Oxidativen Stresses bei den Frauen unserer Studie könnte auch die Reduktion des Körpergewichts sein. Ähnlichen Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Abnahme des Oxidativen Stresses zeigte nämlich eine Studie bei übergewichtigen Kindern, bei denen durch Diät eine Reduktion des Oxidativen Stresses erreicht wurde [51].

Die Wanderung führte bei den Männern mit Prostatakarzinom hingegen unmittelbar zu einem signifikanten Anstieg der Radikale und zu einem Abfall der Antioxidativen Kapazität. Nach 3 Monaten waren diese Werte reversibel und es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Antioxidativen Kapazität. Auf akute, erschöpfende körperliche Belastung reagiert der Körper offenbar mit einem Anstieg des Oxidativen Stresses [11, 21, 33, 53, 74]. Auch in einer Studie von Panza et al. aus den USA wurde der Effekt von Sport auf den Oxidativen Stress untersucht. Die 14 Probanden dieser Studie absolvierten eine Woche lang Krafttraining, was zu einem Anstieg des Oxidativen Stresses führte. Vor und nach dem Training untersuchte man u.a. die Totale Antioxidative Kapazität (FRAP), GSH (=reduziertes Gluthation) und LH (Lipidhydroperoxide). Eine Hälfte der Probanden nahm während der Trainingsperiode täglich dreimal eine Tasse grünen Tee zu sich. In dieser Gruppe war es möglich, die Konzentration von LH zu reduzieren und die Konzentration der Totalen Antioxidativen Kapazität, sowie der GSH anzuheben. Panza et al. gehen nach dieser Studie davon aus, dass Grüner Tee durch Sport entstandenen Oxidativen Stress reduzieren kann. Diesen Effekt führen sie auf den Inhaltsstoff Polyphenol zurück [72]. Im Unterschied zu den Brustkrebspatientinnen war die Strecke der Prostatakarzinom-Patienten bergig und in der Höhe gelegen. Es gibt Hinweise darauf, dass der Aufenthalt in der Höhe mit einem Anstieg des Oxidativen Stresses einhergeht [40]. Ascensao et al. untersuchten den Oxidativen Stress während und nach eines 2x 45 minütigen Fußballspiels und stellten ebenfalls einen Anstieg der Konzentration von Sauerstoffradikalen fest. Die Konzentration der Antioxidativen Kapazität stieg ebenfalls während des Fußballspiels an und blieb auch in der Erholungsphase erhöht [97]. Ein Vergleich zu der Alpenüberquerung kann allerdings nicht gezogen werden, da es sich um eine andere Belastungsform handelt. Der verzögerte Anstieg der Antioxidativen Kapazität bei den Männern unserer Studie könnte bedeuten, dass eine Wanderung in Höhe eine größere physische Herausforderung für den Organismus darstellt, auf die der Organismus zunächst mit einer Zunahme der Oxidativen Stressbelastung reagiert. Langfristig kann diese Reaktion jedoch, wie die vorliegende Untersuchung andeutet, möglicherweise dazu beitragen, die Antioxidative Kapazität hochzuregulieren und somit den Organismus in Folge vor Oxidativem Stress schützen. Diese Hypothese muss jedoch in weiteren Untersuchungen untermauert werden.

Unter Berücksichtigung unserer Pilotstudie und anderer Studien kann festgehalten werden, dass sportliche Interventionsprogramme zu einer Erniedrigung der Konzentration an Sauerstoffradikalen und zu einem Anstieg der Totalen Antioxidativen Kapazität auch bei Prostatakarzinom-Patienten und Mammakarzinom-Patientinnen führen. Es kommt durch die Interventionsprogramme zu einer Hochregulation antioxidativer Mechanismen, was den Organismus nachhaltig vor den Folgeschäden von vermehrtem Oxidativen Stress schützen kann [97, 33]. Regelmäßige, nicht zu extreme körperliche Aktivität kann so einen überaus wichtigen Beitrag zur Gesundheit beitragen, der auch möglichen negativen Folgen eines temporär erhöhten Oxidativen Stresses deutlich überwiegt [30, 104]. Dieser Ansatz verdeutlicht, dass ein aktiver Lebensstil mit ausreichend Bewegung präventiven Charakter hat. Sportprogramme könnten in Zukunft Krebsvorsorge, aber auch die Nachbehandlung von Tumorerkrankungen positiv ergänzen [14, 33].

Die geringe Anzahl der Probanden dieser Pilotstudie beeinträchtigt trotzdem die Tragweite unserer Ergebnisse. Es bleibt deshalb vor allem zukünftigen Studien vorbehalten, herauszufinden, in welchem Ausmaß körperliche Belastung gesundheitsfördernd und krankheitspräventiv wirkt und welchen Einfluss Erholungsphasen bei körperlicher Aktivität auf den Oxidativen Stress haben.

4.3 Einschränkungen der Studie

Die von uns durchgeführten Studien sind durch die kleine Studienzahl, insbesondere bei den Männern mit Prostatakarzinom, statistisch limitiert. Auch sind die fehlenden Kontrollgruppen ein Grund zur sehr eingeschränkten Aussagekraft. Die drei unterschiedlichen Studiengruppen, die wir gebildet haben, machen einen Vergleich der Messdaten untereinander sicherlich fragwürdig. Auch innerhalb der Gruppen gab es eine große Vielfalt durch unterschiedliche Diagnosen, Alter und Fitnesszustand. Ein Problem bei unserer Studie war außerdem die unterschiedliche Belastungsart. Unsicherheitsfaktor zur Beurteilung der Studie stellt der Geschlechterunterschied zwischen den onkologischen Probanden dar. Bei den Frauen mit Mammakarzinom wurde der Rezeptorstatus nicht berücksichtigt, der, wie kürzlich gezeigt werden konnte, einen möglichen Einfluß auf die Wirksamkeit körperlicher Aktivität bei Brustkrebspatienten ausübt. Weitere potentielle Einflussgrößen auf Oxidativen Stress und die Antioxidative Kapazität, wie die Ernährung, haben wir leider nicht berücksichtigt. Bei den Männern mit Prostatakarzinom ist die Fallzahl von 6 sicherlich sehr klein, um größere Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Zur Messung des Oxidativen Stresses und der Antioxidativen Kapazität wurde das FORMplus Gerät verwendet, so dass die Hauptzielgrößen Oxidativer Stress und Antioxidative Kapazität ausschließlich im Plasma bestimmt wurden. Die Messung entsprechender Zielvariablen auf zellulärer Ebene wurde leider nicht durchgeführt. Bei einigen Messungen haben wir sehr niedrige Werte gemessen, die wir diskutiert haben. Neben den oben aufgeführten Gründen kann trotz konzentrierter und genauer Befolgung der Versuchsanleitung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass bei der Messung Fehler aufgetreten sind. Mögliche Fehlerquellen bei der Entnahme der Blutprobe könnte zum Beispiel das zu starke Drücken der Punktionsstelle gewesen sein, wodurch es zu Hämolyse gekommen sein kann. Außerdem kann es sein, dass das Volumen der Probe nicht immer korrekt war. Ursache hierfür kann die Bildung von Luftblasen sein, wodurch es zu niedrigeren Werten kommt. Das könnte neben den besprochenen Gründen auch eine Rolle bei den niedrigen aoK-Werten gespielt haben.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass Sport eine wichtige therapeutische Bedeutung in der Behandlung von onkologischen und diabetischen Erkrankungen hat. In Zukunft wäre es daher denkbar, dass körperlicher Belastung in der Behandlung diabetischer und auch onkologischer Patienten eine stärkere Bedeutung zukommt. Insbesondere ausgewogene und regelmäßig Bewegung hat sich als besonders wirksam erwiesen. Aber auch eine einmalige Belastung konnte schon eine positive Tendenz erkennen lassen. Die Ergründung der detaillierten Wirkung von Sport ist sicher noch in den Anfängen, daher bedarf es noch weiterer Studien, die die Auswirkungen von physischer Belastung auf den menschlichen Organismus näher untersuchen.

5 Zusammenfassung

Diabetische Erkrankungen sowie Krebserkrankungen mit den sich anschließenden Chemotherapien gehen mit einer starken oxidativen Stressbelastung einher. Es sollte untersucht werden, welche Auswirkungen körperliche Belastung auf den Oxidativen Stress und die Antioxidative Kapazität bei diabetischen (8 Männer, 62 ± 4 Jahre, BMI 38 ± 5) und onkologischen Patient/inn/en (12 Frauen mit Mammakarzinom, 57 ± 8 Jahre, BMI 26 ± 4 ; 6 Männer mit Prostatakarzinom, 67 ± 3 Jahre, BMI 25 ± 3) hat. Die Diabetiker wurden Last-gesteuert auf dem Fahrradergometer belastet (abhängig von der aeroben Schwelle). Jeweils vor der Belastung, direkt im Anschluss und nach einer Erholungsphase von 20 Minuten wurde die Konzentration an Sauerstoffradikalen (reactive oxygen species, ROS, FORT-Test) bestimmt. Die Konzentration an freien Radikalen wurde durch die Fahrradergometrie signifikant reduziert (von $2,41 \pm 0,27$ mM H_2O_2 auf $2,33 \pm 0,24$ mM H_2O_2). Die Erholungszeit führte zu keiner weiteren Veränderung der H_2O_2 -Konzentration im Plasma ($2,32 \pm 0,36$ mM H_2O_2). Die Frauen mit Mammakarzinom wanderten den Jakobsweg (680 km, in 7 Wochen); die Männer mit Prostatakarzinom überquerten die Alpen (367 km, 5 Wochen). Vor und nach der Wanderung sowie nach einer Regenerationsphase wurde im Kapillarblut die Konzentration an freien Sauerstoffradikalen (FORT-Test) und die Antioxidative Kapazität (aoK, FORD-Test) gemessen. Vor der Wanderung war bei den Männern die ROS-Konzentration ($1,82 \pm 0,55$ mM H_2O_2) und die aoK ($0,69 \pm 0,61$ mM Trolox-Äquivalent (Tro)) signifikant niedriger als bei den Frauen (ROS: $3,12 \pm 0,72$ mM H_2O_2 ; aoK: $1,18 \pm 0,16$ mM Tro). Bei den Frauen kam es durch die Intervention zu keiner ROS-Veränderung ($2,78 \pm 0,71$ mM H_2O_2), jedoch erhöhte sich signifikant die aoK ($1,33 \pm 0,18$ mM Tro), die auch nach der Regenerationsphase signifikant erhöht war ($2,05 \pm 0,43$ mM Tro). Bei den Männern kam es durch die Intervention zunächst zu einem signifikanten ROS-Anstieg auf $2,06 \pm 0,32$ mM H_2O_2 und einer Verminderung der aoK auf $0,25 \pm 0,02$ mM Tro. Nach der Regenerationsphase sank die ROS-Konzentration jedoch signifikant ab ($1,72 \pm 0,40$ mM H_2O_2) und die Antioxidative Kapazität erholte sich ($1,23 \pm 0,36$ mM Tro, $p < 0,05$). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein Lastgesteuertes Fahrradergometertraining die ROS-Konzentration bei nicht insulinpflichtigen

Typ-2-Diabetikern erniedrigt. Bei Frauen mit Mammakarzinom bewirkt mehrwöchiges Wandern einen direkten Anstieg der Antioxidativen Kapazität, der bei Männern mit Prostatakarzinom erst verzögert eintritt.

6 Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] Aguilo A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Cordova A, Pons A (2005). Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Phys Beh.* 84: 1-7
- [2] Alberti A (2000). The radical cation of N,N-diethyl-para-phenyldiamine: a possible indicator of oxidative stress in biological samples. *Res Chem Interme.* 26: 253-267
- [3] Amstad P, Peskin A, Shah G, Mirault ME, Moret R, Zbinden I, Cerrutti P (1991). The balance between Cu, Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. *Biochemistry.* 30(38): 9305-13
- [4] Anggard E. (1994). Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet.* 343(8907): 1199-1206
- [5] Ascensao A, Rebelo A, Oliveira EM, Pereira L, Magalhaes J (2008). Biochemical Impact of a soccer match-analysis of oxidative stress and muscle damage markers throughout recovery. *Clinical Biochemistry.* 41: 841-851
- [6] Attipoe S, Parc JY, Fenty N, Phares D, Brown M (2008). Oxidative Stress levels are reduced in postmenopausal woman with exercise training regardless of Hormone Replacement Therapy Status. *Journal of Woman and Aging.* 20(1,2): 31-45
- [7] Augustin U (2003). Auswirkungen eines Ausdauertrainings-Programmes auf die körperliche Leistungsfähigkeit und psychische Befindlichkeit von Tumorpatienten nach Hochdosis-Chemotherapie. Dissertation: Freiburg
- [8] Badid N, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Belbraouet S, Mokhtari N, Merzouk SA, Benhabib R, Hamzaoui D, Narce M (2009). Oxidant/Antioxidant

- Status, Lipids and Hormonal Profile in Overweight Women with Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* [Epub ahead of print]
- [9] Baldus S, Meinertz T (2006). Current Concept of diabetic atherogenesis; Aktuelle Kozepte der diabetischen Atherogenese. *Clinical Research in Cardiology* .95(1): 11-16
- [10] Bassenge E, Schneider HAT, Daiber A (2005). Oxidative stress and cardiovascular diseases. *Dtsch med Wochenschr.* 130(50): 2904-2909
- [11] Berg A, König D (2000). Oxidativer Stress und Sport. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.* 51(5): 177-178
- [12] Berlett BS, Stadtman ER (1997). Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress. *J Biol Chem.* 272(33): 20313-20316
- [13] Biesalski H, Grimm P (2004). *Taschenatlas der Ernährung, 3. erweiterte und aktualisierte Auflage.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- [14] Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW (1990). Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 263(15): 2047-2048
- [15] Bloch W (2004). Freie Radikale – Schlüsselrolle für die Gesundheit und das Altern. *Blickpunkt der Mann.* 3: 5-6
- [16] Bloomer RJ (2008). Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. *Advances in clinical chemistry.* 46: 1-50
- [17] Brownlee M (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 414(6865): 813-20
- [18] Carlsohn A, Rohn S, Bittmann F, Raila J, Mayer F, Schweigert FJ (2008). Exercise Increases the Plasma Antioxidant Capacity of Adolescent Athletes. *Ann Nutr Metab.* 53(2): 96-103

- [19] Cases N, Sureda A, Maestre I, Tauler P, Aguiló A, Córdova A, Roche E, Tur JA, Pons A (2006). Response of antioxidant defences to oxidative stress induced by prolonged exercise: antioxidant enzyme gene expression in lymphocytes. *Eur J Appl Physiol.* 98(3): 263-9
- [20] Chen H, Tappel AL (1995). Protection of vitamin E, selenium, trolox C, ascorbic acid palmitate, acetylcystein, coenzyme Q0, coenzyme Q10, beta-carotene, canthaxathin, and (+)-catechin against oxidative damage to rat blood and tissues in vivo. *Free Radical Biol Med.* 18(5): 949-53
- [21] Child RB, Wilkinson DM, Fallowfield JL, Donnelly AE (1998). Elevated serum antioxidant capacity and plasma malondialdehyde concentration in response to a simulated half-marathon run. *Med Sci Sports Exerc.* 11: 1603-7
- [22] Clarkson PM (1995). Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 35(1-2): 131-41
- [23] Cross AR, Henderson L, Jones OT, Delpiano MA, Hentschel J, Acker H (1990). Involvement of an NAD(P)H oxidase as a pO₂ sensor protein in the rat carotid body. *Biochem J.* 272: 743-747
- [24] Dekany M (2006). Antioxidant status of interval-trained athletes in various sports. *Int J Sports Med.* 27: 112-116.
- [25] Di Wang H, Hope S, Du Y, Quinn MT, Pagano PJ, Cohen RA (1999). Paracrine role of adventitial superoxide anion in mediating spontaneous tone of the isolated rat aorta in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 33: 1225-1232
- [26] Dobaganes MC, Velasco J (2002). Analysis of lipid hydroperoxides. *Eur J Lipid Sci Technol.* 104 420-428
- [27] Dröge W (2003). Oxidative Stress and Aging. *Adv Exp Med Biol.* 543: 191-200

- [28] Elter T, Baumann F, Stipanov M, Heuser E, Von Bergwelt-Baildon M, Bloch W, Hallek M, Baumann F (2009). Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing high-dose chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *International Journal of Hematology* 90(2): 199-204
- [29] Farah R, Shurtz-Swirski R, Lapin O (2008). Intensification of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes despite antihyperglycemic treatment. *Cardio Vascular Diabetology*. 7: 20
- [30] Finaud J, Lac G, Filaire E (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med*. 36: 327-358.
- [31] Fleischer H (1988). *Grundlagen der Statistik*. Schorndorf: Verlag Karl Hofmann
- [32] Gordon LA, Morrison EY, McGrowder DA, Young R, Fraser YTP, Zamora EM, Alexander-Lindo RL, Irving RR (2008). Effect of Exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 8: 21
- [33] Goto S, Naito H, Kaneko T, Chung HY, Radak Z (2007). Hormetic effect of regular exercise in aging: correlation with oxidative stress. *Appl Physiol Nutr Metab*. 32: 948-953
- [34] Gotto AM (2003). Antioxidants statins, and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 41: 1205-1210
- [35] Günes Yilmaz (2008): Buen Camino Peregrino http://jakobsweg.yigu.de/?page_id=8 (Zuletzt abgerufen am 01.12.2009)
- [36] Haffner SJ, Cassels H (2003). Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 115 (8): 6-11
- [37] Hagemüller E (2009). Yogaphilosophie in der Praxis. <http://www.yoga-mit-eva-hagenmueller.de/> (Zuletzt abgerufen am 3.12.2009)

- [38] Hail N Jr, Cortes M, Drake EN, Spallholz JE (2008). Cancer Chemoprevention: A radical perspective. *Free Radical Biology & Medicine* 45: 97-110
- [39] Hambrecht R (2004). Physical exercise as Treatment Strategy; Sport als Therapie. *Herz*. 29(4): 381-390
- [40] Heinicke I, Boehler A, Rechsteiner T, Bogdanova A, Jelkmann W, Hofer M, Rawlings P, Araneda OF, Behn C, Gassmann M, Heinicke K (2009). Moderate altitude but not additional endurance training increases markers of oxidative stress in exhaled breath condensate. *Eur J Appl Physiol*. 106: 599-604
- [41] Hernandez I, Delgado JL, Diaz J, Quesada T, Teruel MJ, Llanos MC, Carbonell LF (2000). 17 beta-estradiol prevents oxidative stress and decreases blood pressure in ovariectomized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 279(5): R1599-R1605
- [42] Hollmann W, Strüder H (2009). *Sportmedizin. Grundlagen für körperliche Arbeit, Training und Präventivmedizin*. 5. Aufl. Stuttgart: Schattauer-Verlag.
- [43] Holmes M, Chen W, Feskanich D, Kroenke C, Colditz G (2005). Physical Activity and Survival after Breast Cancer Diagnosis. *JAMA* 293: 2479–86.
- [44] Hsu MC, Wang TS, Liu YP, Liu CF (2008). Effects of Baduanjin exercise on oxidative stress and antioxidant status and improving quality of life among middle-aged women. *The American journal of Chinese medicine*. 36(5): 815-26
- [45] Ide T, Hiroyuki T, Noriko O, Shunji H, Nobuhiro S, Miyuki T, Hiroshi T, Akira T (2002). Greater oxidative Stress in healthy young men compared with premenopausal Woman. *Journal of the American Heart Association*. 22: 438-442
- [46] Jaursch-Hancke C (2007). Individual treatment of type 3 diabetes-from lifestyle modification to oral antidiabetics. *Notfall und Hausarztmedizin*. 33(3): 134-138

- [47] Karnovsky Morris J (1994). Cytochemistry and reactive oxygen species: a retrospective Biochemistry. 102: 15-27
- [48] Kerr S, Brosnan MJ, McIntyre M, Reid LJ, Dominiczak AF, Hamilton CA (1999). Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of endothelium. Hypertension 33: 1353-1358
- [49] Knoll M, Banzer W, Bös K (2006). Aktivität und physische Gesundheit In: Bös K, Brehm W. Handbuch Gesundheitssport. 2. überarbeitete Ausgabe. Schorndorf: Hofmannverlag, 82-102
- [50] Kostić N, Caparević Z, Marina D, Ilić S, Radojković J, Cosić Z, Bakić-Celić V (2009). Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II – impact of acute exercise. Vojnosanit Pregl. 66(6): 459-64
- [51] Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D, Berdowska I, Zielinski B, Noczynska A (2008). Advanced oxidation proteins products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior and following weight reduction. Clinical Biochemistry. 41: 943-949
- [52] Kullich W, Fagerer N, Rohrmoser R (2007). Übergewicht: Rehabilitation senkt das oxidative Risiko. Journal für Ernährungsmedizin 9(1): 6-12
- [53] Kyparos A, Salonikidis K, Nikolaidis MG, Kourdtas D (2007). Short duration exhaustive aerobic exercise induces oxidative stress: novel play-orientated volitional fatigue test. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. 47: 483-90
- [54] Lazarevic G, Antic S, Cvetkovic T, Djordjevic V, Vlahovic P, Stefanovic V (2008). Effects of regular exercise on cardiovascular risk factors profile and oxidative stress in obese type 2 diabetic patients in regard to SCORE risk. Acta cardiologica. 63: 485-491
- [55] Machefer G, Groussard C, Rannou-Bekono F, Zouhal H, Faure H, Vincent S, Cillard J, Gratas-Delamarche A (2004). Extreme running competition

- decreases blood antioxidant defense capacity. *J Arn Coll Nutr.* 23(4): 358-64
- [56] Machefer G, Groussard C, Vincent S, Zouhal H, Faure H, Cillard J, Radák Z, Gratas-Delamarche A (2007). Multivitamin-mineral supplementation prevents lipid peroxidation during "the Marathon des Sables". *J Arn Coll Nutr.* 26(2): 111-20
- [57] Marmot M, Atinmo T, Byers T, Chen J, Hirohata T, Jackson A, James WPT, Kolonel LN, Kumanyika S, Leitzmann C, Mann J, Powers HJ, Reddy KS, Riboli E, Rivera JA, Schatzkin A, Seidell JC, Shuker DE., Uauy R, Willett W, Zeisel SH (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Research report. WCRF/AICR Expert Report. American Institute for Cancer Research, Washington, USA.
- [58] Martarelli D, Pompei P (2009). Oxidative stress and antioxidant changes during a 24-hours mountain bike endurance exercise in master athletes. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 49(1): 122-7
- [59] McCord JM, Friedovich I (1978). The Biology and Pathology of Oxygen Radicals. *Ann Intern Med.* 89: 122-127
- [60] Menche N. (Hrsg.) (2003): *Biologie Anatomie Physiologie. Kompaktes Lehrbuch für die Pflegeberufe.* 5. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag
- [61] Miche E, Herrmann G, Nowak M, Witz U, Tietz M, Hürst M, Zoller B, Radzewitz A (2006). Effect of exercise training program on endothelial dysfunction in diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. *Clinic research in cardiology.* 95(1): 117-24
- [62] Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Streccioni V (2008). Antioxidant endogenous defense in a human model of physical stress. *Clinical and experimental hypertension.* 30(8): 776-84

- [63] Monnier L, Mas E, Ginet C (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*. 295(14): 1681-7
- [64] Montagnier L, Olivie R, Pasquier C (1998). *Oxidative Stress in Cancer, AIDS, and Neurodegenerative Disease*. New York: Marcel Dekker, inc.
- [65] Nelson D, Cox M. (2005): *Lehninger Biochemie*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag
- [66] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 404(6779): 787-90
- [67] Nojima H, Watanabe H, Yamane K, Kitahara Y, Sekikava Y, Yamamoto H, Yokoyama A, Inamizu T, Asahara T, Kohno N (2008). Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 57(2): 170-6
- [68] Ohlenschläger G (2000). *Freie Radikale, Oxidativer Stress und Antioxidantien: Krankheitsverursachende, präventive und reparative Prinzipien in lebenden Systemen*, 2. erweiterte Auflage. Köln: Reglin
- [69] Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A (2008). Association of Physical Activity with Cancer Incidence Mortality, and Survival: A Population-based Study of Men. *British Journal of Cancer*. 98: 1864–9
- [70] Palmieri B, Sblendorio (2007). Oxidative stress tests: overview on reliability and use Part II. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 11: 383-399
- [71] Pani G, Giannoni E, Galeotti T, Chiarugi P (2009). Redox-based escape mechanism from death: the cancer lesson. *Antioxid Redox Signal*. 11(11): 2791-2806
- [72] Panza VS, Wazlawik E, Ricardo Schütz G, Comin L, Hecht KC, da Silva EL (2008). Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. *Nutrition*. 24(5): 433-42

- [73] Powers SK, Lennon SL (1999). Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc.* 58(4): 1025-33.
- [74] Radak Z, Chung HY, Goto S (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology & Medicine.* 44: 153-159
- [75] Reid MB, Khawli FA, Moody MR (1993). Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. *J Appl Physiol.* 75: 1081-1087.
- [76] Reid Michael B (2008). Free Radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. *Free Radical Biology & Medicine.* 44: 169-179
- [77] Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2008). *Krebs in Deutschland 2003-2004 Häufigkeit und Trends.* 6. überarbeitete Auflage. Berlin
- [78] Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Bächler JP (2008). Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. *Clinical Science.* 114: 625-634
- [79] Rodriguez-Malaver AJ, Gonzalez D, Marquina R, Randon N, Reaers R (2008). Effect of aerobic exercise on uracil acid, Total antioxidant activity, oxidative stress, and human saliva. *Research in Sports Medicine.* 16: 128-137
- [80] Saito Y, Nakamura T, Kurabayashi M (2008). Oxidative stress and mild hypertension. *Nippon rinsho. Japanese journal of clinical medicine.* 66(8): 1525-9
- [81] Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara JE, Shirato K, Imaizumi K, Takahashi K, Ishida H, Ohno H (2009). Exercise training decreases expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. *Biochemical and biophysical research communications.* 379(2): 605-9

- [82] Sandström ME, Zhang SJ, Bruton J, Silva JP, Reid MB, Westerblad H, Katz A (2006). Role of reactive oxygen species in contraction-mediated glucose transport in mouse skeletal muscle. *J Physiol.* (575): 251-262.
- [83] Scandalios JG (1997). *Oxidative Stress and the molecular biology of antioxidant defenses*. North Carolina: Cold Spring Harbor Laboratory Press
- [84] Scherbaum WA, Landgraf R (Hrg.) (2002). *Epidemiologie u Verlauf des Diabetes in Deutschland. Evidnzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG*. Deutsche Diabetes-Gesellschaft
- [85] Schmermund A (2004). Cardiorespiratory Fitness. Importance of Exercise for Healthiness. *Herz.* 29(4): 365-372
- [86] Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E, Slinger T, Kropp S, Obi N, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2008). Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer: Effect Modification by Breast Cancer Subtypes and Effective Periods in Life. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*: 3402–10
- [87] Sen CK, Atalay M, Hanninen O (1994). Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *J Appl Physiol.* 77: 2177-2187
- [88] Sendelbach Kay: München – Venedig: Traumpfad über die Alpen <http://www.fernwege.de/d/muenchen-venedig/etappen/skizze/index.html> (Zuletzt abgerufen am 01.12.2009)
- [89] Shin Yun-A, Lee Jun-Hyoup, Song Wook, Jun Tae-Won (2008). Exercise training improves the antioxidant enzymes activity with no changes of telomere length. *Mechanisms of Aging and Development.* 129: 254-260
- [90] Siegmund-Schulze N (2009). Sport ist so wichtig wie ein Krebsmedikament. *Deutsches Ärzteblatt.* 106(10): 444-447
- [91] Signorelli SS, Neri S, Scacchitano S, Pino LD, Costa MP, Marchese G, Celotta G, Cassiba N, Pennisi G, Caschetto S (2006). Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile woman. *Maturitas.* 53(1): 77-82

- [92] Sonne MP, Scheede-Bergdahl C, Olsen DB, Hojbjerg L, Alibegovic A, Nielsen NB, Stallknecht B, Helge JW, Vaag A, Dela F (2007). Effects of physical training on endothel function and limb flow in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 32 (5): 956-41
- [93] Surapaneni KM, Venkata GR (2006). Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with carcinoma of prostate. *Indian J Physiol Pharmacol.* 50: 350-354
- [94] Sureda A, Ferrer MD, Tauler P, Tur Foseph A, Pons A (2008). Lymphocyte antioxidant response and H₂O₂ production after a swimming session: Gender differences. *Free Radical Biology & Medicine.* 42(4): 312-319
- [95] Tauler P, Sureda A, Cases N, Aguiló A, Rodríguez-Marroyo JA, Villa G, Tur JA, Pons A (2006). Increased lymphocyte antioxidant defences in response to exhaustive exercise do not prevent oxidative damage. *J Nutr Biochem.* 17(10):665-71
- [96] Teixeira V, Valente H, Casal S, Marques F, Moreira P (2009). Antioxidant status, oxidative stress, and damage in elite trained kayakers and canoeists and sedentary controls. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 19(5): 443-56
- [97] Thannickal VJ, und Fanburg BL (1995). Activation of an H₂O₂-generating NADH oxidase in human lung fibroblasts by transforming growth factor beta 1 *J Biol Chem,* 270: 30334-30338
- [98] Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M (1997). Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. *NEJM* 336: 1269–75
- [99] Toyoda T, Tanaka S, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Sato K, Fushiki T, Nakao K, Hayashi T (2006). Low-intensity contraction activates the alpha1-isoform of 5'-AMP-activated protein kinase in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 290 (3): E583-590
- [100] Tucker PS, Fisher-Wellman K, Bloomer RJ (2008). Can exercise minimize postprandial oxidative stress in patients with type 2 diabetes? *Current diabetes reviews.* 4(4):309-19

- [101] Ullrich V und Bachschmid M (2000). Superoxide as a messenger of endothelial function *Biochem Biophys Res Com.* 278: 1-8
- [102] Vina J, Borras C, Gambini J, Sastre J, Pallardo FV (2005). Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. *Sci Aging Knowledge Environ* pe 17
- [103] Voet D, Voet JG, Pratt CW (2002). Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung. In: Beck-Sickinger AG, Hahn U (Hrsg.): *Lehrbuch der Biochemie*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- [104] Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE (2005). Exercise-induced oxidative stress: mythos, realities and physiological relevance. *Sports Med.* 35: 1045-1062.
- [105] Wojta, J (2007). *Antioxidative und antiproliferative Therapie in der Kardiologie*. 1. Aufl. Bremen: Uni-Med. Verlag
- [106] Zimmer P, Alberti KG, Shaw J (2001). Global and societal implications of the diabetic epidemic. *Nature* 414: 782-7
- [107] Zimmer PZ, McCarty DJ, De Couren MP (1997). The global epidemiology of non insulin dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome *J Diabetes Complications.* 11(2): 60-68

7 **Lebenslauf**

Katharina Knop

- geboren am 21.09.1984 in Lippstadt als 5. Kind von Peter Knop und Ulrike Knop, geborene Fichtner
- 1990-1994 Grundschule Lipperbruch, Lippstadt
- 1994-2004 Ostendorfgymnasium Lippstadt
- April 2004 Abitur (Note:1,3)
- 2004- Medizinstudium an der Universität zu Köln
- 2006 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum), Fortsetzung des Studiums (klinischer Abschnitt)
- 02.-03.2007 Famulatur im St. Joseph-Krankenhaus Berlin (Abteilung für Innere Medizin, Nephrologie und Dialyse)
- 07.2007 Famulatur in der Deutsche Sporthochschule Köln (Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin)
- 09.2007 Famulatur in der Frauenklinik des Universitätsspital Basel, Schweiz (Gynäkologie, Geburtshilfe)
- 02.-03.2008 Praxisfamulatur in der Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe bei Dr. med. Kimberg, Windhoek, Namibia
- 02.-06.2010 1. Tertial des Praktischen Jahres: Ospedale Sant´Orsola (Universitätskrankenhaus) Bologna, Italien (Viszeralchirurgie, Unfallchirurgie)
- 06.-10.2010 2. Tertial des Praktischen Jahres: Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Kliniken der Stadt Köln (Pädiatrie)
- 10.2010-01.2011 3. Tertial des Praktischen Jahres: Krankenhaus Holweide, Kliniken der Stadt Köln, (Innere Medizin)