



J. Niebauer, Salzburg

# Muskelhypothese der Herzinsuffizienz

## Antiinflammatorische Wirkung von körperlichem Training

Die wesentlichen Charakteristika der Herzinsuffizienz können in experimentellen Untersuchungen durch eine inflammatorische Zytokinaktivierung induziert werden. Die resultierenden pathologischen Befunde lassen sich durch körperliches Training zumindest teilweise korrigieren. Darüber hinaus kommt es auch zur Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose, sodass es unabdingbar ist, dem körperlichen Training unserer Patienten ein größeres Augenmerk zu schenken, dieses vermehrt zu empfehlen und uns für eine adäquate Infrastruktur einzusetzen, die die Patienten auch tatsächlich in die Lage versetzt, unsere Empfehlungen umzusetzen.

### Einleitung

Forschungsergebnisse der letzten 20 Jahre haben gezeigt, dass nahezu alle Merkmale der Herzinsuffizienz (HI) durch eine inflammatorische Zytokinaktivierung induziert werden können. So können Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 6 (IL-6) und Stickstoffmonoxid (NO) in experimentellen Modellen eine progressive linksventrikuläre Dysfunktion, linksventrikuläres Remodelling und Lungenödem verursachen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Zytokine sowohl für die Entstehung als auch für die Progression der chronischen Herzinsuffizienz mit verantwortlich sind. Untersuchungen mit akuter körperlicher Belastung bei Gesunden haben gezeigt, dass es zu einem Anstieg von Zytokinen und von oxidativem Stress kommt. Regelmäßiges Training hingegen macht dies nicht. Hier bleiben entweder einzelne Marker unverändert oder aber es verbessern sich diese gar, sodass auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene insgesamt eine Verbesserung für den Patienten erzielt wird, was zu einer Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme, einer besseren Lebensqualität, geringeren Morbidität und Hospitalisierung

führt. In einer randomisierten Studie sowie in einer Metaanalyse konnte als sekundärer Endpunkt eine Verringerung der Letalität gezeigt werden. Die prospektive Multicenterstudie HF-ACTION belegte eindeutig, dass körperliches Training bei Patienten mit NYHA II–IV auch in der weiten Anwendung in verschiedenen Ländern und unter unterschiedlichsten Rahmenbedingungen sicher ist. Darüber hinaus konnte nach Normalisierung für wesentliche Begleitdiagnosen, die den Schweregrad der Herzinsuffizienz charakterisieren, eine Reduktion sowohl hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität oder Krankenhauseinweisung als auch des Endpunkts kardiale Mortalität oder Krankenhauseinweisung dokumentiert werden. Insgesamt sind die Daten für körperliches Training bei chronischer Herzinsuffizienz derart überzeugend, dass dieses Therapeutikum in die Leitlinien aller namhaften Fachgesellschaften aufgenommen wurde und eine evidenzbasierte Medizin hierauf nicht mehr verzichten kann.

### Inflammatorische Zytokine

Mit Zytokinen wird eine Gruppe von Proteinmolekülen mit verhältnismäßig

geringem Molekulargewicht (~15–30kDa) bezeichnet, die von Zellen als Antwort auf eine Vielfalt von Stimuli sezerniert werden. Zytokine spielen in der Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz und anderer Erkrankungen eine wichtige Rolle. Erhöhte Konzentrationen des proinflammatorischen Zytokins TNF wurden bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gefunden, und dies korrelierte signifikant mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (Tab.).

Die chronische Herzinsuffizienz hat eine schlechte Prognose. Bei einigen Patienten kommt es zur kardialen Kachexie, ein auszehrendes Syndrom, das mit einer sehr hohen Mortalität einhergeht. Bei diesen Patienten wurden erhöhte TNF-Werte gemessen und diese stellen den stärksten Prädiktor für den vorausgegangenen Gewichtsverlust dar. Dies steht im Einklang mit tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen Skelettmuskelschwund und Apoptose durch TNF induziert wurden, was die beim Patienten beobachtete Korrelation erklärt.

Auch eine erhöhte Expression von TNF- $\alpha$  im Herzgewebe von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde nachgewiesen, was nahelegt, dass das dekompenzierte Herz ein potenzieller Produzent von

Entzündungsmediatoren ist. Es ist jedoch auch denkbar, dass es infolge eines reduzierten Herzzeitvolumens bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer generalisierten Hypoxie und Stimulation der TNF-Produktion kommt. Wenngleich auch insuffizientes Myokard in der Lage ist TNF zu produzieren, so gibt es keine Belege dafür, dass diese geringen Mengen zu gesteigerten systemisch messbaren Konzentrationen führen können. In eigenen Untersuchungen fanden sich bei kardial dekompensierten Patienten die höchsten Werte nicht im linken Ventrikel oder den Pulmonal-

arterien, sondern in den Portalvenen, was für einen intestinalen Ursprung spricht. Dennoch kann man es als gesichert ansehen, dass das von Myozyten produzierte TNF negativ inotrope Auswirkungen auf das Myokard hat und darüber hinaus nicht nur das linksventrikuläre Remodelling gefördert wird, sondern auch eine dilatative Kardiomyopathie induziert werden kann. Darüber hinaus gibt es einige Evidenz, dass der Darm als Quelle der Zytokinaktivierung dient. Wir haben in eigenen Untersuchungen gezeigt, dass bakterielles Endotoxin, also Lipopolysaccharide, zur immunologischen Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz beiträgt. Akute venöse Stauung könnte zu einer veränderten Darmpermeabilität für Bakterien und/oder Endotoxine und somit zum Übertritt dieser Stoffe in den Kreislauf führen. Dies könnte der Grund für die Aktivierung inflammatorischer Zytokine bei der chronischen Herzinsuffizienz mit der Folge einer gesteigerten TNF- $\alpha$ -Produktion sein. Tatsächlich finden sich bei Patienten mit einem hohen sCD14-Gehalt (hinweisend auf Endotoxin-Zell-Interaktion und Ablösung von CD14 von der Zellmembran) beträchtlich erhöhte Konzentrationen von TNF- $\alpha$ , s-TNF-R1, -2 und dem interzellulären Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1). Da das Ausmaß des Darmwandödems nicht

Training und Zytokine		
Variable	negative Effekte	chronisches körperliches Training
TNF- $\alpha$ $\uparrow$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• negativ inotrop</li> <li>• schlechtere NYHA-Klasse</li> <li>• Dekompensation</li> <li>• schlechtere Prognose</li> </ul>	$\updownarrow$
IL-6 $\uparrow$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• negativ inotrop</li> <li>• schlechtere NYHA-Klasse</li> <li>• schlechtere Prognose</li> </ul>	$\updownarrow$
IGF-1 $\downarrow$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoptose</li> <li>• Verlust von Muskelmasse/-kraft</li> <li>• schlechtere Prognose</li> </ul>	lokales IGF (Muskel) $\uparrow$ systemisches IGF $\updownarrow$
iNOS $\uparrow$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibiert aerobe Enzyme</li> <li>• Apoptose</li> <li>• erniedrigte maximale Sauerstoffaufnahme</li> </ul>	$\downarrow$

Niebauer J, Heart Failure Reviews 2008; 13: 39-49

Tab.: Körperliches Training und proinflammatorische Zytokine

direkt gemessen werden kann, haben wir Patienten mit akuter venöser Stauung und peripheren Ödemen untersucht, da Darmwandödeme, die eine veränderte Darmpermeabilität mit bakterieller (d.h. Endotoxin-) Translokation verursachen können, am ehesten bei mäßigen bis schweren peripheren Ödemen auftreten. Wie bereits erwähnt haben wir in einer anderen Studie die höchsten Endotoxinpiegel in den Portalvenen und nicht in den Pulmonalvenen oder gar dem linken Ventrikel gemessen. Wir konnten nachweisen, dass Endotoxinkonzentrationen und proinflammatorische Zytokine bei Patienten mit Herzinsuffizienz und peripheren Ödemen erhöht sind. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass bakterielles Endotoxin ein wichtiges Stimulans der immunologischen Aktivierung bei

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz darstellt. Als dritte Zytokinquelle konnte die Skelettmuskulatur identifiziert werden. Aufgrund dessen wurde die Muskelhypothese formuliert (Abb. 1), die postuliert, dass die Skelettmuskulatur nicht nur Symptome der Herzinsuffizienz, namentlich die Belastungsdyspnoe, verursacht, sondern auch eine neurohormonale Aktivierung induziert und zur Progression der Herzinsuffizienz führt.

### Körperliches Training

Aufgrund seiner Vielzahl an positiven Effekten kann körperliches Training tatsächlich als eine „Poly-Pill“ gesehen werden. Mittlerweile liegen auch überzeugende Metaanalysen, mono- und multizentrische Studien vor, die belegen, dass körperliches Training bei herzinsuffizienten Patienten nicht nur sicher ist, sondern sogar mit einer besseren Prognose einhergeht. Zahlreiche Studien konnten immer wieder überzeugend belegen, dass körperliches Training die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert, die sympathische und neurohormonale Aktivierung günstig beeinflusst, aber auch die periphere Hypoxie verbessert. Auch konnte mehrfach gezeigt werden, dass es durch Training zu einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion kommt. Auch kommt es zu einer Verbesserung des Kardinalsymptoms der Herzinsuffizienz, der Belastungsdyspnoe, und zu einer Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung um durchschnittlich 20%, was mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist. Es ist bekannt, dass sowohl beim Gesunden als auch beim Kranken akute körperliche Belastung zu einem passageren Anstieg von Zytokinen und Markern der endothelialen Schädigung wie VCAM, p-Selektin, proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und Interleukin 6, peripherer Hypoxie und freien Sauerstoffradikalen einhergeht. Der

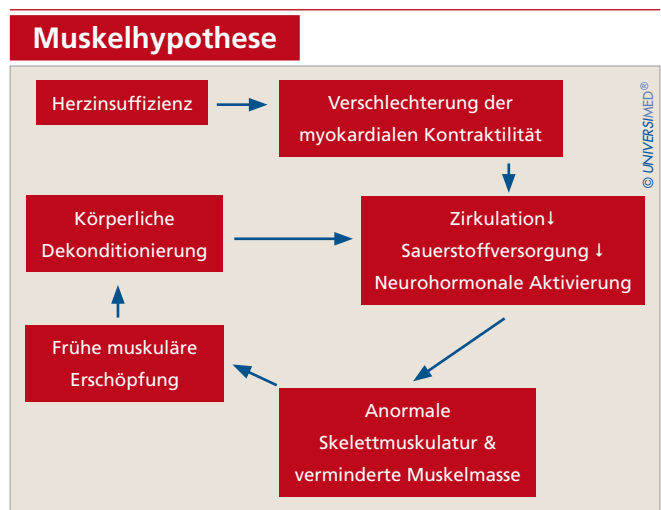


Abb. 1

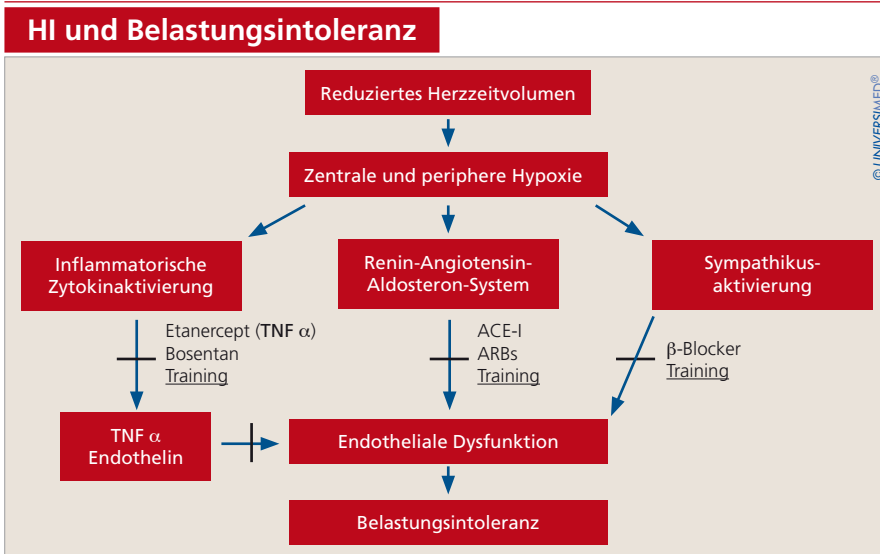


Abb. 2: Chronische Herzinsuffizienz: Belastungsintoleranz

Unterschied zwischen Gesunden und Kranken ist jedoch jener, dass diese Marker bei herzinsuffizienten Patienten bereits in Ruhe erhöht sind und durch chronisches körperliches Training nicht weiter ansteigen bzw. gar verbessert und teilweise auch normalisiert werden (Abb. 1 und 2).

### Einfluss des körperlichen Trainings auf die Skelettmuskulatur

Bei chronischer Herzinsuffizienz finden sich zahlreiche muskuläre Veränderungen. So kommt es zur Muskelatrophie und Umwandlung des Muskelfasertyps vom oxidativen Typ I zum glykolytischen Typ IIb. Auch kommt es zu einer Abnahme von Myosin-Heavy-Chain-Typ-I-Fasern, mitochondrialen Enzymen des oxidativen Fettstoffwechsels, Cytochrom-C-Oxidase und mitochondrialer Volumendichte. Alle diese Veränderungen können in unterschiedlichem Ausmaß durch körperliches Training positiv beeinflusst werden. Zytokine beeinflussen den muskulären Metabolismus und dessen Kraft durch vermehrte Expression von Adenosin-Triphosphat und Phospholamban aus dem sarkoplasmatischen Retikulum oder durch Expression der induzierbaren Isoform der Stickstoffmonoxidsynthetase (iNOS), welche durch IL-1-beta und TNF-alpha via Aktivierung von nukleärem Faktor kappa B induziert wird. Es konnte überzeugend gezeigt werden, dass die vermehrte Expression von iNOS durch körperliches Training normalisiert werden kann, was mit einer Abnahme von Nitrotyrosin einhergeht. In Zusammen-

schau der Daten erscheint es plausibel, dass es durch periphere Hypoperfusion und somit Hypoxie und vermehrtem oxidativen Stress zu einem proinflammatorischen Stimulus kommt, der o.g. Veränderungen induziert.

### Wachstumshormon und Insulin-like Growth Factor 1

Bei chronischer Herzinsuffizienz und hier vor allem bei kardialer Kachexie zeigt sich eine Art Wachstumshormonresistenz mit erhöhten Wachstumshormonspiegeln bei inadäquat normalem oder gar erniedrigtem IGF-I. Es ist auffällig, dass Patienten, die Muskelatrophie und verminderte Muskelkraft aufweisen, oftmals einen erniedrigten IGF-I haben, selbst nachdem für Muskelmasse statistisch korrigiert wurde. Körperliches Training verbessert die lokale IGF-I-Expression in der Skelettmuskulatur, was mit einer Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme korreliert.

### Endothelfunktion

Chronische Herzinsuffizienz führt aufgrund des erhöhten peripheren Widerstands zu einer Minderperfusion der Skelettmuskulatur. Dies geht mit einem Anstieg proinflammatorischer Marker und Zytokine einher. Körperliches Training steigert die Leistungsfähigkeit und die Endothelfunktion. Dies führt zu verbesserter Oxygenierung der Peripherie, einem Anstieg von NO aufgrund vermehrter Scherkräfte bei normalisiertem peripheren

Widerstand und besserem Blutfluss sowie geringerer Produktion von freien Sauerstoffradikalen. Auch verbessert dies die Expression der Superoxiddismutase durch die glatte Gefäßmuskulatur. Superoxiddismutase (SOD), Katalase (Cat) und Glutathionperoxidase (GPX) sind bei Herzinsuffizienz reduziert, währenddessen Nitrotyrosin erhöht ist. Dies wird durch körperliches Training korrigiert. In eigenen Untersuchungen fanden wir erhöhte Werte für Hypoxanthin, welches v.a. bei Hypoxie vermehrt anfällt. Körperliches Training konnte diese erhöhten Spiegel ebenfalls normalisieren.

### Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Eine Großzahl überzeugender Studien belegt die vielfachen positiven Effekte des körperlichen Trainings bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Infolgedessen ist eine Herzinsuffizienztherapie nur dann leitlinienkonform, wenn auch körperliches Training ausgeübt wird. Medikamente mit ähnlich überzeugender Wirkung, wie z.B. einer 20%igen Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, wären in jeder Apotheke vorrätig und würden umgehend verordnet werden. Bei körperlicher Aktivität sind wir in unseren Empfehlungen zu zögerlich und es fehlt darüber hinaus an geeigneter Infrastruktur für unsere Patienten. Es ist an der Zeit, dass wir Ärzte körperliches Training empfehlen und uns unnachgiebig dafür einsetzen, dass eine Infrastruktur aufgebaut wird, die die Patienten überhaupt erst in die Lage versetzt, unsere Empfehlungen tatsächlich umsetzen zu können.

Autor:

Prim. Univ.-Prof. DDr. Josef Niebauer  
 FA Innere Medizin/Kardiologie/Sportmedizin  
 Universitätsinstitut für präventive und  
 rehabilitative Sportmedizin  
 Institut für Sportmedizin des Landes Salzburg  
 Sportmedizin des Olympiazentrums Salzburg-Rif  
 Lindhofstraße 20, 5020 Salzburg  
 Tel.: 0662/44 82-4270  
 Fax: 0662/44 82-4274  
 E-Mail: j.niebauer@salk.at  
 www.salk.at/sportmedizin  
 kar100200