

Unsere Forschung

Bewegung gegen Muskelabbau bei Herzschwäche Wilhelm P. Winterstein-Preis 2012

Die Herzschwäche (Herzinsuffizienz) ist eine ernste Krankheit, die im fortgeschrittenen Stadium zu starken Beschwerden bei den Patienten führt und deren Leben bedroht. Allein in Deutschland wurden im Jahr 2009 über 363 000 Patienten mit einer Herzschwäche in ein Krankenhaus eingeliefert; rund 49 000 starben an einer Herzschwäche. Luftnot unter körperlicher Belastung und rasche Ermüdbarkeit sind typische Merkmale dieser Krankheit.

Zu den Ursachen der Leistungseinschränkung bei fortgeschrittener chronischer Herzschwäche zählen neben der verminderten Pumpleistung der linken Herzkammer auch Veränderungen im Skelettmuskel, deren Folge ein Abbau von Muskelmasse (*Skelettmuskelatrophie*) und Gewichtsverlust sein können. Neue Erkenntnisse über die Skelettmuskelatrophie bei Herzschwäche sind wichtig für die Entwicklung neuer Therapien zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit Herzschwäche. Der Ablauf des Skelettmuskelschwunds ist daher Gegenstand einer Forschungsarbeit des Kardiologen PD Dr. med. Stephan Gielen, stellvertretender Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III/ Kardiologie am Universitätsklinikum Halle (Saale). Diese Forschungsarbeit ist von der Deutschen Herzstiftung mit dem Wilhelm P. Winterstein-Preis in Höhe von 10 000 Euro ausgezeichnet worden. Das Gutachtergremium, zusammengesetzt aus dem Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Stiftung für Herzforschung, Tochterorganisation der Deutschen Herzstiftung, gab von insgesamt 16 Arbeiten der Studie aus Halle die höchste Bewertung.

„Die Arbeit liefert die wesentliche Erkenntnis, dass sich der Skelettmuskelschwund – er schränkt die körperliche Belastbarkeit von



PD Dr. med. Stephan Gielen überwacht eine Patientin beim Belastungs-EKG.

Herzschwächepatienten zusätzlich ein – durch körperliches Training günstig beeinflussen lässt“, sagte Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Herzstiftung, über die Forschung von Stephan Gielen. Die Arbeit von Gielen, S., et al., *Exercise Training Attenuates MuRF-1 Expression in the Skeletal Muscle of Patients with Chronic Heart Failure Independent of Age: The Randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Catabolism Study*, wurde inzwischen in der international renommierten Fachzeitschrift *Circulation* (2012) publiziert.

Neue Erkenntnisse für die Herzinsuffizienzforschung

Der Ablauf des Skelettmuskelschwunds bei chronischer Herzschwäche auf molekularer Ebene und seine Beeinflussung durch den Alterungsprozess sind PD Dr. Gielen zufolge noch immer weitgehend unbekannt, „obwohl Erkenntnisse auf dem Gebiet eine große Bedeutung für unser Vorgehen in der Therapie der Herzschwäche haben“, wie er betont. Denn: „Der Skelettmuskelschwund schränkt die körperliche Belastbarkeit zusätzlich ein und ist damit oft ein Grund für Pflegebedürftigkeit bei älteren Patienten mit chronischer Herzschwäche.“ 120 Teilnehmer nahmen an der Studie teil: 60 Patienten mit chronischer Herzschwäche und 60 Gesunde. Um altersabhängige Effekte zu untersuchen, wurden zwei Altersgruppen gewählt: Teilnehmer 55 Jahre oder jünger und Teilnehmer 65 Jahre oder älter. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Die eine Gruppe unterzog sich vier Wochen lang einem überwachten Ausdauertrainingsprogramm, die andere Gruppe erhielt die bei Herzschwäche übliche Therapie.

Wie wird der Muskelabbau ausgelöst?

PD Dr. Gielen und Kollegen untersuchten ganz bestimmte stoffwechselbedingte Abbauprozesse von Muskeleiweißen, die für den Skelettmuskelabbau bei Herzschwäche verantwortlich sind. Dabei haben sie erstmals die Aktivierung des entscheidenden Abbauwegs für Muskeleiweiße, des sogenannten Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS), in Gewebeproben aus dem Oberschenkelmuskel von Herzschwächepatienten und gesunden Teilnehmern der Studie gemessen. Bemerkenswert ist, dass bei Herzschwächepatienten unabhängig vom Alter eine Aktivierung des UPS im Skelettmuskel gefunden werden konnte. Zudem war das Schlüsselenzym MuRF-1 in den Gewebeproben deutlich vermehrt nachweisbar. Es dient dazu, defekte Proteine in der Zelle zu markieren, die dann im Proteasom, das wie eine Art „Mülltonne“ für angegriffene Proteine funktioniert, abgebaut werden. Durch ein 4-wöchiges Ausdauertraining wurde die Menge von MuRF-1 im Skelettmuskel bei Herzschwächepatienten wieder auf normale Werte reduziert.



Der Wilhelm P. Winterstein-Preis wurde auf der Mitgliederversammlung der Deutschen Herzstiftung an PD Dr. med. Stephan Gielen mit Frau verliehen. Links das Stifterehepaar Wilhelm P. und Ursula Winterstein, in der Mitte Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Vorsitzender der Deutschen Herzstiftung.

Das Fazit der Studie: Körperliches Ausdauertraining verbessert effektiv die körperliche Leistungsfähigkeit bei chronischer Herzschwäche unabhängig vom Alter und blockiert die Ubiquitin-Proteasom-Aktivierung. Die erstmalige Bestimmung dieses molekularen Aktivierungswegs für den durch Herzschwäche bedingten Skelettmuskelschwund eröffnet vielversprechende Perspektiven für die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien zur Vorbeugung von Muskelabbau bei chronischer Herzschwäche. (wi)

Der Wilhelm P. Winterstein-Preis der Deutschen Herzstiftung wird alljährlich für eine wissenschaftlich herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bevorzugt aus einem patientennahen Forschungsbereich, vergeben. Wilhelm P. Winterstein und seine Frau Ursula sind seit 15 Jahren die Stifter dieses Wissenschaftspreises.

Auf Spurensuche: Herz-Kreislauf-Risiken bei Kindern

Wenn ein Erwachsener am Herzen erkrankt, kann die Ursache dafür schon in der Kindheit liegen. Bereits im Kindesalter können sich Gefäße verdicken und verhärten (Arteriosklerose). Am häufigsten tritt die Arteriosklerose als KHK (koronare Herzkrankheit) in den Herzkranzgefäßen auf. Hauptursachen sind in der Kindheit und ebenfalls im Erwachsenenalter Bewegungsmangel, falsche Ernährung (zu viele Kalorien, zu viel Fett, zu viel Zucker) und Rauchen. Die koronare Herzkrankheit ist eine schleichende Erkrankung, die im schlimmsten Fall zu Herzinfarkt und Herzschwäche führen kann. „Um diese Risiken in der Bevölkerung so früh wie möglich zu vermeiden, wollen wir unsere Anstrengungen auf die Vorbeugung schon im Kindesalter ausrichten“, betont Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Herzstiftung.

Um Herz-Kreislauf-Risiken bei Kindern und Jugendlichen genauer zu erforschen, fördert die Herzstiftung das Projekt zur Erstellung von Referenzwerten für die Pulsgeschwindigkeit im Kindes- und Jugendalter der AG Prävention der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) mit 80 000 Euro. „Mittels eines oszillometrischen Geräts, Mobil-O-

Graph, messen wir am Oberarm die Pulswellengeschwindigkeit, die in Zusammenhang mit der Gefäßelastizität steht. Zusätzlich wird der zentrale Blutdruck (in der Aorta) gemessen. Für das Kindesalter liegen hierzu noch keine Referenzwerte vor, die jedoch für ein frühes Risikoscreening notwendig sind“, erläutert Dr. med. Julia Elmenhorst, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Lehrstuhls für Präventive Pädiatrie der Technischen Universität München (TUM). So können sonst invasiv im Katheterlabor gemessene Werte im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung erfasst werden.

Das Projekt wird vom Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie der TUM gemeinsam mit PD Dr. med. Robert Dalla Pozza von der Abteilung für Kinderkardiologie am Klinikum Großhadern in München sowie dem Göttinger niedergelassenen Kinderkardiologen Dr. med. Martin Hulpke-Wette durchgeführt. In diese Studie sollen rund 1 000 Schulkinder eingeschlossen werden.

Darüber hinaus unterstützt die Deutsche Herzstiftung mit 114 000 Euro die Studie *Get fit – stay healthy (Werde fit – bleib gesund)* der TUM unter Leitung von Prof. Dr. med. Renate Oberhoffer. „Ziel der Studie ist es, arterielle Gefäß-

veränderungen mittels Ultraschall zu erkennen und die Auswirkungen eines speziellen Bewegungsprogramms zu untersuchen“, erklärt Birgit Böhm, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Lehrstuhls für Präventive Pädiatrie der TUM. „Hierbei stehen die Zusammenhänge zwischen der bildgebenden Gefäßdiagnostik und körperlicher Fitness und Bewegungsaktivität im Vordergrund.“

In dem Bewegungsprogramm wurde den Schülern von Aquafitness (Bewegungsübungen im Wasser), über Rope Skipping (sportliche Form des Seilspringens) bis zu kleinen Ball- und Mannschaftsspielen eine Reihe von Möglichkeiten geboten, sich an verschiedenen Sportarten auszuprobieren. Denn neben der Verbesserung der Fitness sollen sie motiviert werden, sich mehr zu bewegen. Zugleich erfuhren die Kinder in einer Ernährungsschulung, was eine gesunde Ernährung ausmacht und wie wichtig ein gesundes Frühstück ist.

Vorsorge verbessern helfen

Im Kern geht es den Wissenschaftlern bei beiden Projekten um die Fragen: Wie können arteriosklerotische Gefäßveränderungen frühzeitig erkannt werden? Welche Rolle spielen dabei Fitness, körperliche Aktivität und Ernährung? Was können Eltern und Kinder tun, um das Risiko einer Erkrankung zu senken?

Mit Hilfe von Aktivitätsaufnehmern (Accelerometer) kann die Dauer und Intensität der körperlichen Aktivität der teilnehmenden Kinder sichtbar gemacht werden. Es fällt auf, dass die Kinder, insbesondere die Mädchen, leichte körperliche Aktivität bevorzugen und die für Herz-Kreislauf-Gesundheit so wichtige intensivere Bewegung vermeiden.

Durch die Gefäßdiagnostik mittels Ultraschall konnte gezeigt werden, dass bei den eher inaktiven Kindern die Elastizität der Halsschlagader funktionell gestört sein kann. Die negative Auswirkung von Bewegungsmangel auf das Gefäßsystem kann also bereits in diesem frühen Lebensabschnitt festgestellt werden. Durch



Untersuchung der körperlichen Fitness durch Dr. rer. nat. Jan Müller.

das Bewegungsprogramm soll gezeigt werden, welchen Einfluss regelmäßiger Sport bzw. eine Steigerung der Bewegungsaktivität auf die Gefäßgesundheit hat.

„Im interdisziplinären Team setzen wir uns gemeinsam mit der Deutschen Herzstiftung dafür ein, neuartige nicht-invasive Diagnostik im Kindesalter zu etablieren, frühes Risikoscreening durchzuführen und Bewegungsprogramme für Mädchen und Jungen zu erstellen, umzusetzen und zu evaluieren“, erläutert Prof. Dr. med. Renate Oberhoffer. Insbesondere erhoffen sich der Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie der TUM, die DGPK und die Deutsche Herzstiftung, dass Referenzwerte aus den Untersuchungen abgeleitet werden können und die nicht-invasive schmerzfreie Gefäßdiagnostik Eingang in Vorsorgeuntersuchungen im Kindes- und Jugendalter findet.

(koe/aln)