

## 1. Einführung

Regelmäßige körperliche Aktivität gehört zu den allgemein akzeptierten medizinischen Empfehlungen für die Prävention der so genannten Zivilisationskrankheiten wie Adipositas, koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus Typ II. Der Effekt dieser Maßnahme kommt durch verschiedene Mechanismen, unter anderem durch eine Verbesserung der Endothelfunktion<sup>21;153;191</sup> und des Glukosestoffwechsels<sup>99</sup> sowie durch Veränderungen der Aktivität des vegetativen Systems<sup>245;357</sup> und der Verteilung von Cholesterinsubfraktionen<sup>189</sup> zustande.

Während die Anwendung von körperlicher Aktivität als Maßnahme für die Gesundheitsförderung und -erhaltung für gesunde Menschen allgemein akzeptiert, lautet die Empfehlung für Patienten mit chronischen Erkrankungen sehr häufig Ruhe, Schonung und das Vermeiden von körperlicher Anstrengung. Diese Einstellung hat eine lange Tradition in der Medizin. Bereits vor mehr als 2000 Jahren empfahl Hippokrates kranken Menschen Ruhe und Schonung, um Beschwerden zu lindern. Es dauerte eine lange Zeit, bis diese durch die Tradition fest verankerte Einstellung in Frage gestellt wurde. In bestimmten Situationen, vor allem bei akuten und entzündlichen bzw. fieberhaften Krankheiten, können körperliche Belastungen zu einer Zunahme der Beschwerden wie Schmerz und Unwohlsein führen und sind deswegen kontraindiziert. Die Situation ist jedoch anders bei Patienten mit chronischen Erkrankungen. Ausgedehnte Bettruhe war eine etablierte und akzeptierte Indikation für Patienten nach Myokardinfarkt, bis mehrere Studien in den sechziger Jahren die positiven Effekte vom regelmäßigen Ausdauersport auf das allgemeine Wohlbefinden und auf den Krankheitsverlauf bei diesen Patienten zeigten. Mittlerweile haben die Befunde zahlreicher Studien auf die negativen Auswirkungen der körperlichen Ruhe bei Patienten mit chronischen Erkrankungen hingewiesen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse belegen sogar eine negative Wirkung der ausgedehnten Bettruhe bei Erkrankungen wie Bandscheibenprolaps, akuter viraler Hepatitis, Hypertonus und Proteinurie bei der Schwangerschaft und nach Interventionen wie Lumbalpunktion, Katheterisierung der Herzgefäße, Spinalanästhesie und Radikulographie<sup>8</sup>.

## 1.1. Chronische Erkrankungen, Bewegungsmangel und Dekonditionierung

Eine forcierte Bettruhe über mehrere Tage wirkt sich negativ auf die Funktion verschiedener Organe und Systeme aus. Der Bewegungsmangel verursacht eine katabole Stoffwechsellage, die mit einem ausgeprägten Verlust an Muskelmasse, vor allem bei den gewichttragenden Strukturen und den Haltemuskeln, einhergeht. Mittels bildgebender Verfahren (Ultraschall und Magnetresonanztomographie) konnte bei gesunden Probanden nach 3 bis 4 Wochen Bettruhe eine Reduktion der Dicke des Muskelquerschnitts an der unteren Extremität von zwischen 4% und 10% festgestellt werden; es wurden jedoch keine substantiellen Veränderungen der Arm- und Schultermuskeldurchschnitte beobachtet<sup>1;35</sup>.

Der Bewegungsmangel resultiert nicht nur in anatomischen, sondern auch in funktionellen Veränderungen. Bei Ratten verursacht die muskuläre Inaktivität nach kurzer Zeit eine Transformation vom langsamen zu schnellen Phänotyp im myofibrillären- und Zytosolkompartiment der Faser der Haltemuskeln<sup>37</sup>. Auch bei gesunden Menschen wurde nach ausgedehnter Bettruhe eine deutliche Reduktion der Dichte der Mitochondrien und der Konzentration oxidativer Enzyme in der Muskulatur beobachtet<sup>133</sup>.

Als Folge des Mangels an Zugkräften auf die Knochen und Gelenke kommt es bei anhaltender Inaktivität auch zu schwerwiegenden ossären Veränderungen. Nach 20 Tagen Bettruhe wurde bei gesunden Probanden eine deutliche Abnahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und der metacarpalen Knochen festgestellt<sup>147</sup>. In einer Studie in der ehemaligen Sowjetunion wurde die Auswirkung von Bettruhe über 120 Tage auf die Knochenstruktur bei 20 Probanden untersucht. Am Anfang und am Ende der Studie wurde ein Knochenbiopsat aus dem Beckenkamm entnommen. Die Bettruhe führte zu einer Zunahme der osteoklastischen Aktivität; daraus resultierte ein ausgeprägter Verlust an Knochenmasse<sup>449</sup>. In einer kontrollierten Studie nahm innerhalb von 90 Tagen die Knochendichte (gemessen mittels einer Röntgendensitometrie) von Bettlägerigen um ca. 8% ab<sup>489</sup>. Diese Veränderungen gingen mit einer Abnahme der Konzentration von 1,25-dihydroxy-Vitamin D im Serum und einer Zunahme des Hydroxyprolin/Kreatinin-Verhältnisses, des Kalziums und Phosphats im Urin<sup>489</sup>, der biochemischen Marker für

Knochenresorption Hydroxyprolin, Deoxypyridinolin und Telopeptide<sup>446</sup> und der Marker des Stoffwechsels des Bindegewebes<sup>442</sup> einher.

Auch die Stoffwechsellage verändert sich aufgrund des Bewegungsmangels. Bereits nach einer Woche Bettruhe kommt es zu einer verschlechterten Glukosetoleranz und einem erhöhten Blutspiegel von Leptin<sup>38</sup> und zu einer Zunahme der Produktion von Schilddrüsenhormonen<sup>488</sup>. Nach einer 20-tägigen Bettlägerigkeit wurde bei gesunden Probanden eine reduzierte Insulinsensitivität sowie eine höhere Konzentration von Triglyceriden und very low density Lipoproteinen (VLDL) und eine niedrigere Konzentration von high-density Lipoproteinen (HDL) und Apolipoprotein A1 im Blut festgestellt<sup>484;485</sup>.

Diese funktionellen und morphologischen Veränderungen resultieren in einem deutlichen Verlust an Leistungsfähigkeit. Die reduzierte Belastbarkeit nach forcierter Immobilität wurde in mehreren Studien belegt. Die Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme nach einer Bettruhe von 10 Tagen lag bei ca. 8%<sup>81;225</sup>. Nach 42 Tagen beträgt die Reduktion der maximalen Sauerstoffaufnahme mehr als 16%<sup>133</sup>.

Gleichzeitig ist bereits nach wenigen Tagen Bettruhe eine Einschränkung der kardialen Funktion festzustellen; dieses Phänomen wird noch deutlicher, wenn die Probanden in der tiefen Kopflage ruhen. Bei 12 gesunden Menschen wurde nach 10 Tagen Bettruhe echokardiographisch eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens von 16% festgestellt. Dabei nahm die maximale Sauerstoffaufnahme bei einer Belastung im Liegen ca. 6% und bei Belastungen in der aufrechten Haltung ca. 15% ab. Die Autoren führten diesen Unterschied auf eine vaskulärbedingte kardiale Unterfüllung zurück und schlossen damit eine bewegungsmangelbedingte linksventrikuläre Dysfunktion aus<sup>225</sup>. Eine weitere Studie lieferte jedoch Hinweise auf eine intrinsische Einschränkung der kardialen Funktion als Folge des Bewegungsmangels. Vor und nach einer zweiwöchigen Bettruhe wurden Messungen des pulmonalkapillaren Verschlussdrucks (PCWP) und echokardiographische Bestimmungen des Schlagvolumens (SV), des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) und der linksventrikulären Muskelmasse, und des Plasmavolumens mittels Evans blue durchgeführt. Die Bettruhe führte zu einer Abnahme des

Plasmavolumens von 17%, des basalen PCWP von 18%, des Schlagvolumens von 12%, des linksventrikulären enddiastolischen Volumens von 16% und der kardialen Muskelmasse von ca. 5%<sup>270</sup>. Diese Befunde wurden von anderen Arbeitsgruppen bestätigt<sup>424;490</sup>. Die kardialen Anpassungen bei Dekonditionierung haben auch ein hormonelles Korrelat. Im Rahmen der forcierten Bettruhe sind eine Zunahme der plasmatischen Reninaktivität sowie des Angiotensin II und des Aldosterons beschrieben worden<sup>201</sup>. Dieser Mechanismus diene zu einer Aufrechterhaltung des Blutdrucks durch eine Zunahme des Plasmavolumens und des peripheren Widerstandes.

Die forcierte Bettruhe hat nicht nur negative Effekte auf die Leistungsfähigkeit. Der psychische Stress, der mit dem Bewegungsmangel einhergeht, bewirkt bei gesunden Menschen eine deutliche seelische Belastung. In der Tat führte bei gesunden Probanden eine forcierte 20-tägige Bettruhe zu einer Zunahme der Depressions- und der neurotischen Symptome<sup>232;233</sup>.

Gezielte Muskelarbeit kann vielen Effekten der forcierten Bettruhe entgegenwirken<sup>19</sup>. In einer kontrollierten, randomisierten Studie betrug der Verlust an Muskelmasse nach 19 Tagen Bettruhe in der tiefen Kopflage mehr als 10%; bei Probanden, die während dieser Zeit ein isometrisches oder isotonisches Training durchführten, blieb die Muskelmasse konstant<sup>126</sup>. Auch die Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme<sup>180;241;421</sup> und der Verlust an Knochenmasse<sup>491</sup> kann durch gezielte Muskelaktivität verringert werden. Die Befunde einer randomisierten Studie deuten an, dass richtig dosierte körperliche Belastungen sogar bei Bettruhe in der tiefen Kopflage eine Zunahme der Muskelmasse bewirken können<sup>154</sup>.

Die positive Wirkung der körperlichen Aktivität auf die Muskelmasse, die kardiale Funktion, die hormonellen regulativen Prozesse und den gesamten Stoffwechsel bei Gesunden sind in zahlreichen Veröffentlichungen dokumentiert worden. Diese Effekte könnten therapeutisch in der Behandlung und Rehabilitation bei chronischen Erkrankungen angesetzt werden. Für mehrere Krankheitsbilder liegt bereits der Wirksamkeitsbeweis über die Effekte von regelmäßiger körperlicher Aktivität vor.

In dieser Arbeit werden die neuen Anwendungen der körperlichen Aktivität als Behandlung chronischer Erkrankungen und die Arbeit des Autors im Bereich der Bewegungstherapie vorgestellt.

## **1.2. Die molekularen Grundlagen des Muskelabbaus**

Es wird geschätzt, dass bei einem 70 kg schweren, gesunden Erwachsenen täglich ca. 250 g Eiweiß de novo synthetisiert werden<sup>376</sup>. In diesem Zeitraum wird eine äquivalente Proteinmasse abgebaut. Der schnelle Proteinumbau ermöglicht eine rasche Adaptation an neue physiologische Bedingungen. Ein klassisches Beispiel dieses Mechanismus ist die Degradation der Enzyme der Glukogenogenese in der Leber beim Fasten und ihre erneute Synthese nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit. Die Erhaltung des Gleichgewichtes zwischen Eiweißsynthese und -abbau ist wesentlich für die Homöostase.

Die körperlichen Strukturen reagieren auf Reize mit Veränderungen: sie ermöglichen eine Aufrechterhaltung der Funktion und resultieren in einer höheren Belastbarkeit. Die Anpassungsmechanismen unterscheiden sich je nach Art der Belastung, der ein Gewebe ausgesetzt wird. Die wichtigsten Reize für die Anpassung der Strukturen des Halte- und Bewegungsapparats sind die mechanischen Kräfte, die bei Bewegungen entstehen. Ein mechanischer Stress verursacht eine Deformation des Zytoskeletts und der extrazellulären Matrix; diese Veränderungen werden von bestimmten Zellen als Signal für Veränderungen der Proteinsynthese und für die Produktion von Transduktionsmolekülen interpretiert<sup>418</sup>. Einige der Transduktoren der mechanischen Signale sind bereits charakterisiert worden; dazu gehören z.B. die dehnungsabhängigen  $Ca^{++}$ -Kanäle in der Muskelmembran<sup>169</sup> und das Calcineurin (CaN)<sup>401</sup>. Mehrere Zelltypen, unter anderen die Osteozyten, Endothelzellen und Fibroblasten, reagieren auf mechanische Stimuli mit einer Zunahme der RNS-Synthese und Transduktion<sup>202;419</sup>, die letztendlich zu Veränderungen der Gewebestruktur führen.

Die Anpassung der Muskulatur an die wechselnden Anforderungen erfolgt durch verschiedene Mechanismen. Die Skelettmuskulatur ist tatsächlich einem ständigen Umbau unterzogen; die

Muskelproteine werden im Durchschnitt alle 10 Tage durch neue ersetzt<sup>426</sup>. Dieser Umbau ist eine Anpassung vor allem an den mechanischen Stress, der bei Muskelaktivität entsteht. Dehnung und Kontraktion der Muskelfaser aktiviert die Expression von Gruppen von Genen, welche Muskelmasse und -zusammensetzung determinieren. Im Fötus wurden vier Faktoren charakterisiert (die so genannten myogenic regulatory factors, MRF: MyoD, Myogenin, MRF-4 und myf-5), welche die Expression muskelspezifischer Gene induzieren<sup>121</sup>. Ihre Funktion bei der Anpassung der Muskulatur beim erwachsenen Menschen ist jedoch noch nicht vollständig geklärt worden<sup>121;461</sup>. Möglicherweise ist ihre Produktion nicht nur vom Verhältnis zwischen Belastungen und Aktivitätsmangel, sondern auch vom Muskeltyp abhängig<sup>277</sup>.

Andere Mediatoren der muskulären Anpassung sind eindeutig charakterisiert worden. Wiederholte Muskelkontraktionen führen zu einer deutlichen Zunahme der Immunreaktivität vom Insulin growth factor Typ I (IGF-I) innerhalb der Muskelfaser<sup>20;347;483</sup>. Der erhöhte IGF-I-Blutspiegel, der nach intensiver körperlicher Aktivität beobachtet wird, ist vor allem auf die vermehrte muskuläre Sezernierung dieses Faktors zurückzuführen<sup>45</sup>. Zwei Isoformen von IGF-I sind in der Muskulatur isoliert worden<sup>486</sup>. Die erste von ihnen ist identisch mit dem hepatischen IGF-I. Die zweite oder muskuläre Isoform des IGF-I, auch mechano growth factor (MGF) genannt, ist nicht glykosiliert, hat eine kürzere Halbwertszeit und bindet sich wahrscheinlich an andere Rezeptoren als die hepatische Isoform des IGF-I<sup>300</sup>. Diese Eigenschaften lassen vermuten, dass sie eine autokrine/parakrine Funktion besitzt<sup>169</sup>. Auch die passive Dehnung der immobilisierten Muskulatur induziert eine Zunahme der Expression von IGF-I mRNA und des gesamten RNS-Inhalts innerhalb der einzelnen Muskelfaser<sup>276</sup>. Durch die Wirkung von IGF-I führen die Belastungen mittelfristig zu einer Zunahme des Quotienten langsame/schnelle Muskelfasern und der gesamten Masse des betroffenen Muskels.

Auch die Synthese anderer Mediatoren wird von der Muskelaktivität bzw. vom Bewegungsmangel beeinflusst. Muskelarbeit aktiviert die Expression von Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA<sup>185;186</sup>. Dieser Wachstumsfaktor stimuliert die lokale Angiogenese; durch seine Wirkung erklärt sich die vermehrte Kapillarisation in der Muskulatur trainierter Menschen. Ähnliche Effekte hat die Muskelarbeit auf die Expression von Genen, welche mitochondriale und sarkoplasmische

Enzyme kodieren<sup>288;323</sup>.

Die Expression der Gene, welche einen Phänotyp kodieren, ist reguliert durch den mechanischen Stress. Die langsamen oxidativen, mitochondrienreichen Typ I Muskelfasern werden bei wiederholten langsamen isotonischen Kontraktionen aktiv. Die Rekrutierung der schnell kontrahierenden Muskelfasern vom Typ II erfolgt, wenn eine stärkere bzw. rasche Kontraktion notwendig ist. Unterschiedliche Belastungen führen dementsprechend zur Kontraktion verschiedener Muskelfasern und damit zur Aktivierung verschiedener Gene. Es gibt Hinweise darauf, dass ursprünglich alle Muskelfasern einen schnellen Phänotyp zeigen; erst nach mehrmaliger Belastung bzw. Dehnung der Faser findet eine Aktivierung der Expression der Gene des langsamen Phänotyps und eine Inaktivierung der Gene des schnellen Myosins statt<sup>170</sup>.

Ebenso wie mechanische Reize zu einer Aktivierung der Eiweißsynthese und einer Zunahme der Muskelmasse führen, resultiert der Mangel an Stimuli, wie oben erwähnt, in einem raschen Muskelabbau. Bei Immobilität, Denervation oder Schwerelosigkeit ist die Beanspruchung der Muskulatur deutlich reduziert oder abwesend. In diesen Situationen werden Stoffwechselfvorgänge aktiviert, die zu einem Muskelkatabolismus führen. Der akute Eiweißverlust bei Aktivitätsmangel ist vor allem Folge der verminderten Synthese und der erhöhten Degradation myofibrillärer Proteine<sup>323</sup>. Die Muskelatrophie entsteht als Folge von Veränderungen in der Transkriptionsrate der mRNA für spezifische Regulatoren der Proteolyse und der Eiweißsynthese<sup>148</sup>. Diese Mechanismen werden bei verminderter Beanspruchung der Muskulatur bereits nach wenigen Stunden aktiviert. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass der Abbau von Aktin (gekennzeichnet durch eine Zunahme der Konzentration von 3-Methyl-Histidin) unmittelbar nach der Denervation beginnt und in den darauf folgenden Tagen kontinuierlich zunimmt<sup>149</sup>.

Die frühe Freisetzung von Myofilamenten aus den Sarkomeren wird durch das Kalzium/Calpain-System reguliert<sup>203</sup>. Der weitere Abbau der freien Filamente findet dann über das Ubiquitin/Proteasom-System, einem nicht lysosomalen, ATP-abhängigen Prozeß, statt. Dieses System ist vor allem für den Abbau von kurzlebigen und regulatorischen Proteinen zuständig<sup>385;427</sup>; es spielt beim inaktivitätsbedingten Muskelabbau eine vorrangige Rolle<sup>315;335</sup>. Über das

Ubiquitin/Proteasom-System werden die Proteine kovalent mit dem kleinen Kofaktor Ubiquitin verbunden. Das Carboxyl-Ende des Ubiquitins wird dann durch das Enzym E1 in einen Thiol-Ester umgewandelt und zu den E2-Proteinen transportiert. Die Carboxyl-Gruppe bindet sich mittels einer Ligase (E3) mit den  $\epsilon$ -Aminogruppen des Lysins an das Protein-Substrat. Die Konjugationsreaktionen werden wiederholt, bis sich eine Kette von 5 oder mehr Ubiquitinmoleküle plus Proteinsubstrat gebildet hat. Die so veränderten Proteine werden dann von einem proteolytischen Komplex, das 26S-Proteasom, in einer Reaktion mit ATP-Verbrauch abgebaut. Mehrere Hormone und Zytokine (u.a. Glukokortikoide, Entzündungsmediatoren wie TNF- $\alpha$  und Interleukin 6 und Produkte von Tumorzellen wie der Proteolyse inducing factor, PIF,  $\beta$ -Rezeptorenblocker und Interleukin 15) beeinflussen die Aktivität dieses Systems <sup>16;53;275;313;362;400;434;436</sup>.

Die Muskelstrukturen werden jedoch bei Inaktivität in verschiedenem Maße abgebaut. In Tiermodellen verursacht die Schwerelosigkeit einen überproportionalen Abbau von kontraktilem Eiweiß gegenüber anderen zellulären Proteinen und einen übermäßigen Verlust an Aktin im Vergleich zu Myosin. Dadurch kommt es zu einem Kraftverlust und einer Zunahme der maximalen Muskelkontraktionsgeschwindigkeit. Gleichzeitig führt die Immobilisation zu einer beträchtlichen Reduktion der Expression von Genen, welche Enzyme der aeroben Energieproduktion kodieren (ATPase 6, Cytochrome c Oxidase, NADH Dehydrogenase und Proteinphosphatase 1)<sup>403</sup>; währenddessen nimmt die Transkription von Kreatinkinase-mRNS und Glycerinaldehyd-3-Phosphatdehydrogenase mRNS und die Synthese der schnellen Isoform des schwerkettigen Myosins zu<sup>90;135</sup>. In den langsam kontrahierenden Muskeln findet eine Up-Regulation der schnellen Isoform des schwerkettigen Myosins und eine vermehrte Expression der mRNS der schnellen Calcium-Pumpe statt, welche eine erhöhte Calcium-abhängige Aktivität von ATPase und die höhere Geschwindigkeit der Muskelkontraktion bewirken. Als Folge dieser Veränderungen verschiebt sich die Muskelstruktur von einem aeroben zu einem anaeroben Aktivitätsmuster<sup>96</sup>.

Zwei Studien zeigen auf eindrucksvolle Weise, dass diese Umbaumechanismen sich durch geeignete muskuläre Aktivität ausschalten lassen. In einem Tiermodell führte die passive Mobilisierung der vorher denervierten Pfotenmuskulatur zu einer Reduktion der Atrophie durch eine Aktivierung der Satellitenzellen und Freisetzung von MyoD-Protein und Myogenin<sup>121</sup>. Auch



beim Menschen resultierte ein passives Training nach Spinalverletzung in einer signifikanten Zunahme der mRNA-Expression vom schwerkettigen Myosin Typ IIa and IIx bei gleichzeitiger Reduktion der Expression von Ubiquitin und der Enzyme E2 und 20S<sup>472</sup>.

In den folgenden Abschnitten werden die Effekte der Inaktivität und ausgedehnten Ruhe sowie die Wirkung von regelmäßigen körperlichen Belastungen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen dargestellt.