

C. Walther, R. Hambrecht

## Endotheliale Dysfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen: Einfluss von körperlicher Aktivität

### *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases - the influence of exercise training*

Klinik für Innere Medizin/Kardiologie - Herzzentrum GmbH, Universität Leipzig

#### Zusammenfassung

Regelmäßiges körperliches Training führt bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit regelmäßig durch Verbesserung der Myokardperfusion zu einer Abnahme der Angina-pectoris Symptomatik. Die hierfür verantwortlichen Pathomechanismen waren bisher unklar. Eine Regression der koronaren Atherosklerose und/oder eine Verbesserung der myokardialen Kollateralisierung sind mögliche Erklärungsansätze. In angiographisch kontrollierten Studien konnte jedoch auch nach Jahren weder eine Zunahme epikardialer Kollateralen in Ruhe, noch eine Netto Regression von Koronarstenosen durch körperliches Training oder multifaktoriellen Lebensstiländerungen mit Training als Teilkomponente nachgewiesen werden. Körperliches Training führt bereits kurzfristig zu einer vermehrten Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase und der extrazellulären Superoxiddismutase, die die frühzeitige Inaktivierung von NO durch freie Sauerstoffradikale abschwächt. Die veränderte Genexpression ist die Basis für die verbesserte endothelabhängige Vasodilatation koronarer Leitungs- und Widerstandsgefäße, die bereits nach wenigen Wochen körperlichen Trainings bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nachweisbar ist. Es erscheint somit denkbar, dass funktionelle Gefäßveränderungen bereits kurz nach Initiierung eines Trainingsprogramms eintreten und maßgeblich für die Verbesserung der klinischen Symptomatik verantwortlich sind. Anatomische Veränderungen wie z.B. eine Vergrößerung des myokardialen Kapillarbettes bzw. eine Verlangsamung der Progressionsrate des atherosklerotischen Grundprozesses nehmen hingegen wesentlich mehr Zeit in Anspruch.

**Schlüsselwörter:** Endotheliale Dysfunktion, Stickstoffmonoxid-Synthase, Oxidativer Stress

#### Einleitung

Körperliches Training ist seit langem ein fester Bestandteil der Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit, da durch gesteigerte körperliche Aktivität kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig beeinflusst und die funktionelle Leistungsfähigkeit der Patienten verbessert werden kann. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass körperliches Training zu einer Reduktion von ST-Strecken-Senkungen im Belastungs-EKG führt (10). Diese Befunde wurden in der Thallium-Myokardszintigraphie bestätigt. Eine bifaktorielle

#### Summary

Protagonists of exercise training in patients with coronary atherosclerosis have long faced the dilemma how to explain the improvement of myocardial perfusion. Regression of coronary atherosclerosis and collateral formation have long been favorite theories. However, angiographic techniques have so far failed to document any significant increase in coronary collaterals at rest. Although net regression of stenotic lesions may be achieved in high intensity exercise training, it is unlikely that it causes the significant improvement in myocardial perfusion which is seen much earlier than plaque regression. Keeping these limitations in mind, exercise training enhances myocardial perfusion by increasing both endothelial nitric oxide (NO) synthase and extracellular superoxide dismutase expression, which attenuates the premature breakdown of NO by free oxygen radicals. These increases in both local NO production and half-life improve endothelium-dependent vasodilation in response to flow or acetylcholine. It is reasonable to suppose that these functional changes occur rather rapidly after the initiation of an exercise training program - although no studies are available on their precise time course. Anatomic changes like augmentation of the capillary bed and slowing of the progression of coronary atherosclerosis will require more extended periods of training.

**Key words:** endothelial dysfunction, nitric oxide synthase, oxidative stress

Intervention aus Training und fettarmer Diät führte nach einem Jahr zu einer Abnahme reversibler myokardialer Perfusionsdefekte trotz vergleichsweise höherem myokardialen Sauerstoffverbrauchs (41). Diese Befunde lassen sich durch eine trainingsinduzierte Verbesserung der Myokardperfusion erklären. Eine Myokardischämie ist pathophysiologisch gesehen das Ergebnis aus 3 verschiedenen Mechanismen: Koronarstenose, Mikrozirkulationsstörung und rheologischen Veränderungen. Theoretisch können alle 3 Komponenten bei der stabilen koronaren Herzkrankheit durch körperliches Training günstig beeinflusst werden: Eine Regres-

sion von Koronarstenosen oder eine verbesserte Kollateralisierung könnten zu einer verbesserten Myokardperfusion beitragen; durch Korrektur der endothelialen Dysfunktion koronarer Leitungsbahnen könnte die dynamische Komponente einer Koronarstenose abgeschwächt werden. Körperliches Training könnte die Vasodilatationsfähigkeit koronarer Widerstandsgefäße und der Mikrozirkulation verbessern. Rheologie und Plättchenfunktion könnten durch körperliches Training günstig beeinflusst werden. Welche dieser Pathomechanismen tatsächlich für die verbesserte Myokardperfusion nach körperlichem Training verantwortlich sind, soll im Folgenden detailliert diskutiert werden.

### Regression der koronaren Atherosklerose

Über viele Jahre wurde die Hypothese favorisiert, dass durch regelmäßiges körperliches Training eine Regression der Koronarstenose erzielt werden kann. Die meisten Studien, die diese Hypothese systematisch untersuchten, benutzten eine bi- bzw. multifaktorielle Intervention bestehend aus Cholesterinreduktion, körperliches Training, Stressmanagement und Raucherentwöhnung.

Im Lifestyle Heart Trial wurde der Effekt einer strikten Lebensstiländerung mit vegetarischer Diät, Stressmanagement, Nikotinkarenz und 3 Stunden körperlichem Training pro Woche auf den Schweregrad der Koronarstenosen untersucht. Nach einem Jahr fand sich in der Interventionsgruppe eine Regression der Koronarstenosen von  $40\pm 17\%$  auf  $38\pm 17\%$  (32). Dieser Effekt war in der Koronarangiographie nach 5 Jahren noch verstärkt nachweisbar. Patienten der Interventionsgruppe hatten eine Regression der Koronarstenosen um durchschnittlich 3.1% (relativer Stenosediameter), wohingegen die Kontrollgruppe eine Progression von 11.8% aufwies (33). *Ornish* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Effekte der Lebensstiländerung auf die Koronargefäße mit einer Risikoreduktion für kardiale Ereignisse assoziiert waren. Im Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) wurden 300 Patienten mit koronarer Herzkrankheit randomisiert einer Kontrollgruppe mit ‚usual care‘ oder einer Interventionsgruppe zugeordnet. Die Intervention bestand aus einer fettarmen Diät, Lipidsenkertherapie und körperlichem Training. Im Studienzeitraum von 4 Jahren traten 25 kardiale Ereignisse in der Interventionsgruppe verglichen mit 44 in der Kontrollgruppe auf. Die Auswertung der jährlich durchgeführten Koronarangiographien erbrachte eine signifikante Abschwächung der Progressionsrate der KHK mit einer Abnahme des minimalen Lumendiameters von  $-0,024\pm 0,067$  mm/Jahr in der Interventionsgruppe im Vergleich zu  $-0,045\pm 0,073$  mm/Jahr in der Kontrollgruppe (20).

In der Heidelberger Regressionstudie konnte durch eine bifaktorielle Intervention bestehend aus einer fettarmen Diät und täglichem körperlichen Training ebenfalls die Progression der KHK verzögert werden (42). Insgesamt wurden 113 Patienten mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit in diese Studie eingeschlossen. Nach einem Jahr war der

minimale Stenosediameter in der Interventionsgruppe unverändert ( $0,0\pm 0,038$  mm), wohingegen in der Kontrollgruppe eine Abnahme des minimalen Stenosediameters dokumentiert wurde ( $-0,13\pm 0,045$  mm). Auch nach 6 Jahren war die Tendenz zur Progression der KHK in der Interventionsgruppe signifikant abgeschwächt (31). Zwischen der Änderung der Myokardperfusion und dem Verlauf der KHK bestand jedoch kein direkter Zusammenhang. Eine Verbesserung der Myokardperfusion war nicht auf Patienten mit Regression der KHK beschränkt, sondern konnte auch bei Patienten mit eindeutiger Progression der KHK nachgewiesen werden.

In einer retrospektiven Analyse zeigte sich, dass zum Erreichen einer Regression der KHK mindestens 2200 kcal/Woche (5–6 Stunden körperliches Training pro Woche auf mittlerem Intensitätsniveau) im Rahmen körperlicher Aktivitäten verbraucht werden mussten (18).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Intervention aus Cholesterinreduktion und körperlichem Training die Progression der koronaren Herzkrankheit abschwächen kann. Obwohl es schwierig ist, die Effekte von körperlichem Training von denen einer Lipidsenkung zu trennen, deuten multivariate Regressionsanalysen auf einen Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Ausmaß körperlichen Trainings und den Veränderungen an den Koronarstenosen hin. Es bleibt jedoch kritisch anzumerken, dass die in Studien gezeigten minimalen morphometrischen Veränderungen koronarer Läsionen kaum eine adäquate Erklärung für die substantielle Steigerung der Myokardperfusion mit eindeutiger Verbesserung der Angina pectoris Symptomatik durch körperliches Training liefert.

### Myokardiale Kollateralisierung

Die Frage, ob beim Menschen durch körperliches Training eine Verbesserung der myokardialen Kollateralisierung erreicht werden kann, ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen (16). Im Tierversuch konnte nach körperlichem Training eine verbesserte myokardiale Kollateralisierung nachgewiesen werden (4, 5, 38, 40). In einer prospektiv randomisierten Studie konnte bei symptomatischen Patienten mit angiographisch nachgewiesener KHK nach einjährigem körperlichen Training keine Verbesserung der epikardialen Kollateralen nachgewiesen werden. Es ist denkbar, dass die Koronarangiographie in Ruhe nicht sensitiv genug ist, um neue intramyokardial gelegene Kollateralen nachzuweisen. Belardinelli und Mitarbeiter zeigten in einer kleinen Subgruppe, dass bei 12 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie bereits ein 8-wöchiges körperliches Training ausreicht, um eine Zunahme myokardialer Kollateralen zu induzieren (3). Da es sich hierbei um den einzigen positiven Befund hinsichtlich Training und Ausbildung neuer myokardialer Kollateralen handelt, bleibt abzuwarten, ob durch neuere Techniken wie PET oder quantitative Koronarangiographie unter Belastung tatsächlich eine verbesserte myokardiale Kollateralisierung bestätigt werden kann.

## Körperliche Aktivität und endotheliale Dysfunktion

Das Endothel moduliert den Gefäßtonus durch die Produktion von vasodilatierenden und vasokonstriktorisches Substanzen. Unter diesen sind freie Radikale wie das Stickstoffmonoxid ( $\cdot\text{NO}$ ) und das Superoxid ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) am besten charakterisiert.  $\cdot\text{NO}$  wird durch die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (ecNOS) aus der basischen Aminosäure L-Arginin gebildet und führt über eine Erhöhung der cGMP in der glatten Gefäßmuskulatur zu einer Vasorelaxation. Neben den vasodilatierenden Eigenschaften hemmt  $\cdot\text{NO}$  die Plättchenadhäsion und -aggregation sowie Leukozytenadhäsion und wirkt antiproliferativ. Dieses Wirkprofil von  $\cdot\text{NO}$  ist ein wichtiger Bestandteil der endothelialen Schutzbarriere. Die chemische Stabilität von  $\cdot\text{NO}$  ist gering. In Anwesenheit von Sauerstoffradikalen ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) entsteht mit hoher Reaktionsgeschwindigkeit der potentiell toxische Metabolit Peroxynitrit ( $\text{ONOO}^{\cdot}$ ). Dieser Reaktionsschritt läuft 3-5 fache schneller ab als die Dismutierungsreaktion von  $\text{O}_2^{\cdot-}$  zu  $\text{H}_2\text{O}_2$  und Sauerstoff mit Hilfe der Superoxiddismutase (SOD) (30). Die Bilanz zwischen der Aktivität antioxidativer (z.B. SOD) und  $\text{O}_2^{\cdot-}$ -bildender Enzymsysteme beeinflusst den Anteil von biologisch aktivem  $\cdot\text{NO}$ . Unter dem Einfluss einer Hypertonie, Hypercholesterinämie, chronischem Nikotinabusus und neuroendokriner Stimulation (Angiotensin II) als Folge einer Herzinsuffizienz wird die Verfügbarkeit von biologisch aktivem  $\cdot\text{NO}$  erniedrigt. An diesem Prozess scheinen Imbalancen zwischen Substrat- (L-Arginin) und Kofaktor- (Tetrahydrobiopterin) Verfügbarkeit für die ecNOS-Aktivität sowie Expression der ecNOS, als auch vermehrte Inaktivierung von NO durch  $\text{O}_2^{\cdot-}$  beteiligt zu sein (Abb. 1).

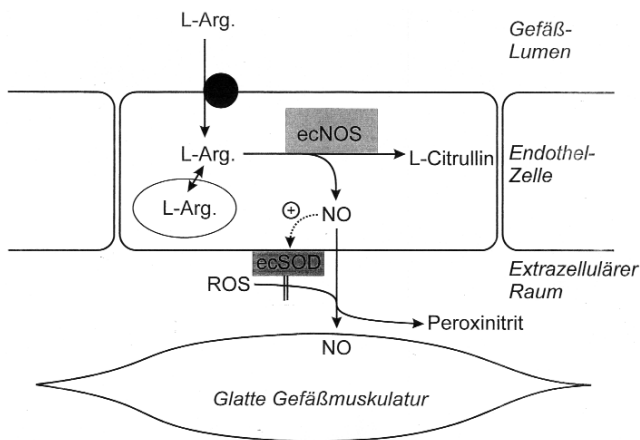


Abbildung 1: Zelluläre Mechanismen am Endothel. Aus der basischen Aminosäure L-Arginin (L-Arg.) wird mit Hilfe der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (ecNOS) unter Abspaltung von L-Citrullin Stickstoffmonoxid (NO) generiert. NO führt zu einer cGMP-abhängig zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, zum anderen reguliert es die Expression der extrazellulären Isoform der Superoxiddismutase (ecSOD). Die ecSOD verhindert durch Dismutierung freier Sauerstoffradikale (ROS: reactive oxygen species) die Bildung des zytotoxisch wirksamen Peroxynitrit.

Therapeutische Ziele zur Verbesserung der Endothelfunktion sind zum einen die Stimulation der ecNOS-Aktivität und

-Expression, zum anderen der antioxidative Schutz des  $\cdot\text{NO}$  vor Degradation. Der Nachweis einer vermehrten Produktion von freien Sauerstoffradikalen in Gefäßen bildet die Basis für den erfolgreichen Einsatz von Antioxidantien wie Vitamin C in tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen (21). Neuere Befunde deuten darauf hin, dass Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Angiotensin-Converting-Enzym- sowie HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einer Korrektur der Endotheldysfunktion führen (1, 28, 45).

In *in vitro* Studien konnte gezeigt werden, dass laminare Scherkräfte bei Endothelzellen zu einer vermehrten Expression der endothelialen NO-Synthase, der Cyclooxygenase-2 sowie der Superoxiddismutase führen (23, 27). Die lokale Expression von Angiotensin-Converting-Enzym hingegen wird durch Scherkräfte um bis zu 50% reduziert (37). Diese scherkräfte-induzierten Veränderungen sind potentiell atheroprotektiv. Der Nachweis einer vermehrten Aktivierung von Proteinkinase B (Akt) durch laminare Scherkräfte weist auf einen neuen Signaltransduktionsweg hin, der wesentlich zu scherkräfte-induzierten Veränderungen der endothelialen Morphologie und Funktion beizutragen scheint (6, 8). Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass Akt durch Phosphorylierung der ecNOS zu einer persistierenden, Kalzium-unabhängigen Enzymaktivierung führt (7). Dies könnte langfristig gesehen die Angiogenese positiv beeinflussen, da dem endothelialen NO bei der postnatalen Angiogenese eine wichtige Rolle zugeschrieben wird (35). Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Studien bekräftigt, die zeigen, dass sowohl Ischämie als auch VEGF-Applikationen bei ecNOS-knock-out-Mäusen eine deutlich abgeschwächte Neovaskulogenese verursachen als bei gesunden Tieren (29).

Die Aktivierung des Komplementsystems spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Komplementkomplexe sind in der Lage Endothelzellen zu aktivieren; dies wiederum triggert die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. Interleukin (IL)-6 oder IL-8. Darüber hinaus setzt das aktivierte Endothel nach Stimulation durch Komplement das „monocyte chemoattractant protein-1“ (MCP-1) frei, das kausal bei der Pathogenese atherosklerotischer Läsionen beteiligt ist. Laminare Scherkräfte hingegen führen zu einer Hochregulierung des Komplement-inhibierenden Glykoproteins Clusterin um mehr als 200% nach 6-stündigem „shear stress“ (46).

Die Zellkulturexperimente deuten darauf hin, dass intraluminale laminare Fluss (shear stress) ein wichtiges endogenes atheroprotektives Signal an den Endothelzellen darstellt. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung bekräftigt, dass sich atherosklerotische Veränderung präferentiell an Gefäßabschnitten mit niedrigen oder turbulenten Scherkräften manifestieren (14). Da es durch körperliche Aktivität theoretisch zu einer intermittierenden Erhöhung von Scherkräften am Endothel kommt, stellt sich die Frage, ob die in den Zellkulturexperimenten beobachteten potentiell atheroprotektiven Scherkräfte-induzierten Veränderungen *in vivo* auch durch körperliches Training verursacht werden können.

Im Tierversuch führt körperliches Training bereits nach wenigen Tagen zu einer Verbesserung der endothel-abhängigen koronaren Vasodilatationsfähigkeit sowie zu einer Steigerung der eNOS-Expression im Endothel der Aorta (43, 47). Es konnte ferner gezeigt werden, dass es bei eNOS-knockout Mäusen im Vergleich zu Wildtyp Mäusen unter Laufbandtraining zu keiner Hochregulation der vaskulären extrazellulären Super-oxididismutase (ecSOD), ein antioxidativ wirksames Scavengerenzym, kommt. Diese Beobachtung

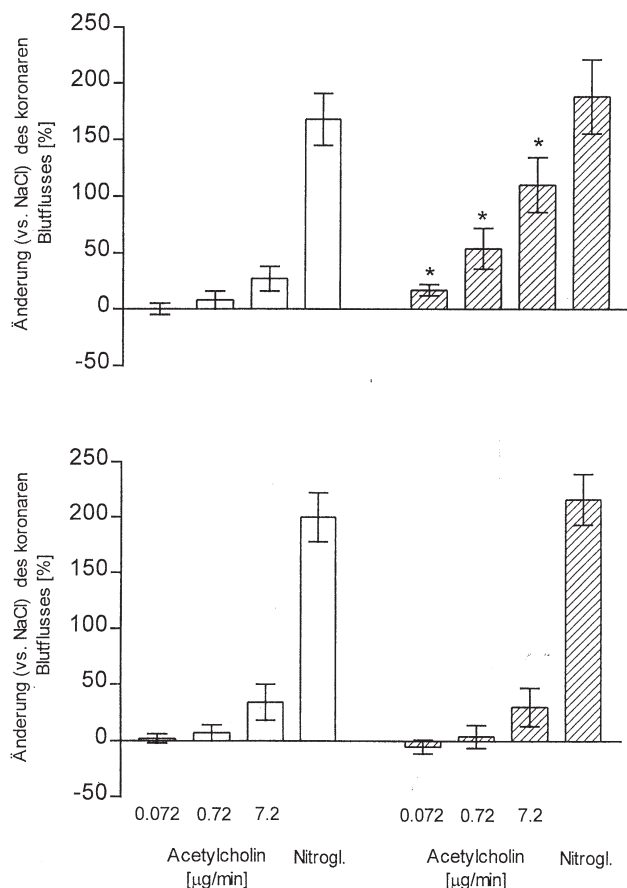


Abbildung 2: Einfluss von körperlichem Training auf die agonisten-vermittelte, endothelabhängige koronare Vasodilatationsfähigkeit. Nach 4-wöchigem körperlichem Training (obere Abbildung) kommt es im Vergleich zur Kontrollgruppe (untere Bildhälfte) zu einer deutlichen Steigerung des koronaren Blutflusses unter Stimulation des Endothels mit Acetylcholin (Beginn: offene Balken; 4 Wochen: schraffierte Balken). Die endothelunabhängige Vasodilatation unter Nitroglycerin bleibt hingegen unverändert. \*  $p < 0,01$  vs. Kontrollgruppe.

legt die Vermutung nahe, dass die Expression von ecSOD Stickstoffmonoxid-abhängig reguliert wird (13).

In einer kürzlich am Herzzentrum Leipzig durchgeführten Studie wurde der Effekt eines intensiven körperlichen Trainings auf die endothelabhängige Vasodilatationsfähigkeit epikardialer Leitungsbahnen und koronarer Widerstandsgefäße bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Diese Patienten wiesen eine Koronarstenose auf, weshalb sie eine PTCA erhielten. In der gleichen Sitzung wurde an einem benachbarten Koronargefäß, das keine hämodynamisch relevante Stenose aufwies (maximal 50%-ige Lumeneinengung), eine invasive Bestimmung der Endothelfunktion durchgeführt. Bereits nach 4 Wochen zeigte sich ei-

ne deutliche Abschwächung der zuvor paradoxen Vasokonstriktion epikardialer Leitungsbahnen auf Acetylcholin. Auch die koronare Blutflussgeschwindigkeit unter Acetylcholin, mit deren Hilfe die endothelabhängige Vasodilatationsfähigkeit koronarer Widerstandsgefäße geschätzt werden kann, war nach körperlichem Training signifikant angestiegen. Der koronare Blutfluss, ein Produkt aus Gefäßdiameter und Blutflussgeschwindigkeit, war demzufolge nach körperlichem Training unter Acetylcholininfusion deutlich verbessert (Abb. 2). Die endothelunabhängige Vasodilatationsfähigkeit, die mit Nitroglycerin überprüft wurde, blieb hingegen unverändert. Diese Befunde deuten darauf hin, dass körperliches Training bei Patienten mit koronarer Atherosklerose über eine Korrektur der manifesten Endotheldysfunktion zu einer Verbesserung der Myokardperfusion führt (2).

Die Frage, ob körperliches Training bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit über eine vermehrte Exposition der eNOS im Endothel oder über eine Verminderung des oxidativen Stresses bzw. über synergistische Effekte gefäßprotektiv wirkt, bleibt unbeantwortet.

## Einfluss von körperlichem Training auf endotheliale Dysfunktion bei chronischer Herzinsuffizienz

Eine ausgeprägte Endotheldysfunktion mit eingeschränkter Dilatationsfähigkeit peripherer Gefäße leistet insbesondere unter körperlicher Belastung über eine reduzierte Muskelperfusion einen Beitrag für die frühzeitige muskuläre Erschöpfung herzinsuffizienter Patienten. In einer kürzlich publizierten Studie konnten wir zeigen, dass körperliches Training auch bei Patienten mit stabiler CHF - wahrscheinlich über intermittierende Erhöhung von Scherkräften - zu einer Korrektur der Endotheldysfunktion mit deutlicher Verbesserung der endothel-abhängigen Vasodilatationsfähigkeit von Muskelarteriolen der Skelettmuskulatur führt. Sowohl die agonisten-induzierte endothelabhängige Steigerung des peripheren Blutflusses als auch der inhibierende Effekt durch L-NMMA (N-Monomethyl-L-Arginin) war nach 6 Monaten in der Trainingsgruppe um +203% (von  $152 \pm 79$  auf  $461 \pm 104$  ml/min;  $p < 0,05$  vs. Kontrolle) bzw. +174% (von  $-46 \pm 25$  auf  $-126 \pm 19$  ml/min;  $p < 0,05$  vs. Kontrolle) verbessert. Eine Korrelation zwischen Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatationsfähigkeit und funktioneller Leistungsfähigkeit ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ) deutet ferner auf eine kausale Verknüpfung zwischen Korrektur der peripheren Endothelfunktion peripherer Widerstandsgefäße der Skelettmuskulatur zum einen und Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit zum anderen hin (15). In einer weiteren Studie an Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz konnte ferner nachgewiesen werden, dass lokales Unterarmtraining sowie eine orale Supplementierung mit L-Arginin, dem Präkursor von Stickstoffmonoxid, eine vergleichbare Verbesserung der Endothelfunktion verursacht. Eine Kombinationstherapie beider Interventionen führte sogar zu einem additiven Effekt

am Endothel. Diese Befunde deuten darauf hin, dass körperliches Training und L-Arginin an unterschiedlichen Stellen in den L-Arginin-Stickstoffmonoxid-Stoffwechsel eingreifen. Es wird davon ausgegangen, dass L-Arginin seine positiven Effekte auf das Endothel weniger der Rolle als Präkursor als viel eher seinen antioxidativen Eigenschaften bzw. der Fähigkeit einer kompetitiven Verdrängung von asymmetrischem Dimethyl-Arginin (ADMA), einem endogenen Inhibitor der eNOS, zu verdanken hat (17).

## Koronare Widerstandsgefäße und Mikrozirkulation

Koronararterien mit einem internen Gefäßdurchmesser von < 300 µm stellen eine wichtige Komponente für den koronaren Gefäßwiderstand dar. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass cGMP-abhängige Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid oder Nitrate bevorzugt an proximalen Leitungsbahnen zu einer Vasodilatation führen. Die Vasomotion koronarer Widerstandsgefäße hingegen wird maßgeblich durch lokale Metabolite gesteuert (39). Adenosin, welches beim Abbau von Adenosintriphosphat entsteht, ist unter allen metabolischen Parametern der klinisch für die koronare Mikrozirkulation bedeutsamste Faktor. Körperliches Training führt bei Hunden zu einer eindeutigen Verbesserung der Empfindlichkeit koronarer Widerstandsgefäße gegenüber Adenosin (25, 26) und zu einer erhöhten adenosin-induzierten Gefäßpermeabilität (22, 34). Langzeittraining induziert aber nicht nur funktionelle sondern auch

kroozirkulation durch Adenosininfusion überprüft. Ein hochdosiertes körperliches Training über 4 Wochen resultierte in einer signifikanten Zunahme der koronaren Flussreserve um durchschnittlich 29% (Abb. 3). Dieses Ergebnis deutet auf ei-

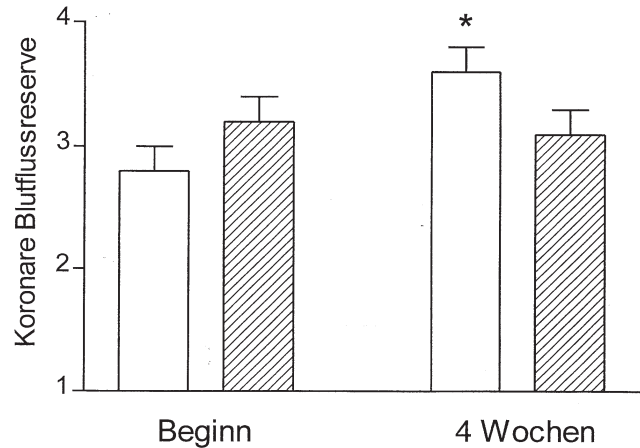


Abbildung 3: Einfluss von körperlichem Training auf die koronare Blutflussreserve. Trainingsgruppe (offene Balken); Kontrollgruppe (schraffierte Balken). \* p < 0,01 vs. Kontrollgruppe.

ne verbesserte Sensitivität der koronaren Mikrozirkulation auf Adenosin hin (19).

## Rheologie und Plättchenfunktion

Körperliche Aktivität geht bei gesunden Probanden wie auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit einher mit einer Abnahme der Blutviskosität (24) und Korrektur rheologischer Parameter (12). Akute Belastungsspitzen hingegen können zumindest bei Untrainierten über eine Erhöhung von Thrombozytenzahl und -aktivität thrombogene Nebenwirkungen entfalten (36). Chronisches Training wirkt diesen akuten Effekten von körperlicher Belastung auf die Thrombozytenfunktion jedoch entgegen (48). Körperliches Training entfaltet zusätzlich durch Reduktion verschiedener Gerinnungsfaktoren antikoagulatorische Eigenschaften (9,44). Zusammenfassend betrachtet führt körperliches Langzeittraining bei koronarer Herzkrankheit zu einer Nettoerhöhung des thrombogenen Risikos. Ob die verbesserten Fließeigenschaften des Blutes auch einen Beitrag für die gesteigerte Myokardperfusion leistet, lässt sich bisher nur vermuten (Abb. 4).

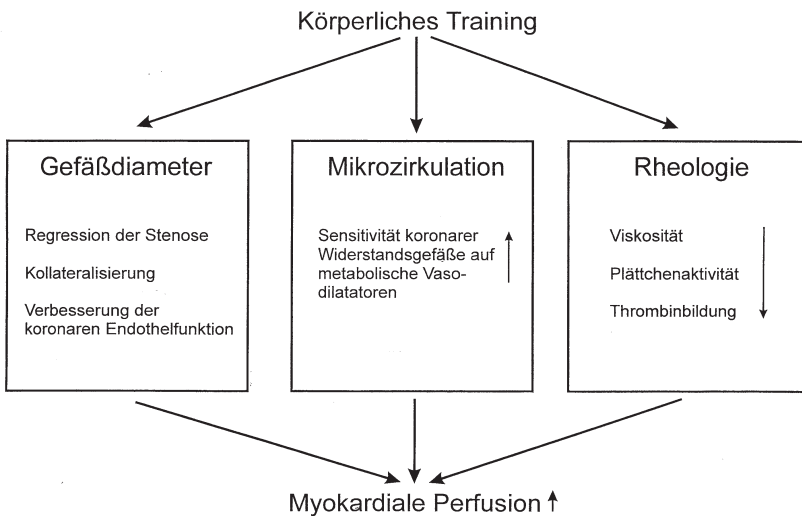


Abbildung 4: Körperliches Training als multifaktorielle Intervention zur Verbesserung der koronaren Perfusion.

morphologische Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation. White und Mitarbeiter konnten im Tierversuch zeigen, dass körperliches Training die Querschnittsfläche des Gefäßbettes nach 16 Wochen um 37% vergrößert (11). Dies hatte eine Abnahme des Gefäßwiderstandes und Zunahme der maximalen Flussreserve zur Folge.

In unserer bereits erwähnten klinischen Studie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde die Funktion der Mi-

## Schlussfolgerungen

Befürworter von körperlichem Training bei koronarer Herzkrankheit konnten über lange Zeit das Phänomen einer verbesserten Myokardperfusion pathophysiologisch nicht adäquat erklären. Regression der koronaren Atherosklerose und Verbesserung der myokardialen Kollateralisierung waren

mögliche Erklärungsansätze. In angiographisch kontrollierten Studien konnte jedoch weder eine Zunahme epikardialer Kollateralen in Ruhe, noch eine Regression von Koronarstenosen durch körperliches Training oder multifaktoriellen Lebensstiländerungen mit Training als Teilkomponente nachgewiesen werden. Obwohl eine Regression der Koronarstenose durch konsequentes Ausdauertraining langfristig durchaus erreichbar ist, erklärt dieser Mechanismus nicht die kurzfristige Verbesserung der Myokardperfusion mit Abnahme der Angina pectoris Symptomatik bei fast allen Patienten. Körperliches Training führt bereits nach wenigen Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der endothelabhängigen Dilatation epikardialer Gefäße und zu einer Steigerung der Sensitivität koronarer Widerstandsgefäße auf Adenosin. Es erscheint somit denkbar, dass funktionelle Gefäßveränderungen bereits kurz nach Initiierung eines Trainingsprogramms eintreten; anatomische Veränderungen wie z.B. eine Vergrößerung des myokardialen Kapillarbettes bzw. eine Verlangsamung der Progressionsrate des atherosklerotischen Grundprozesses nehmen jedoch wesentlich mehr Zeit in Anspruch.

## Literatur

1. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, Selwyn AP: Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 95 (1997) 324-328.
2. Beg AA, Baltimore D: An essential role for NF- $\kappa$ B in preventing TNF- $\alpha$ -induced cell death. *Science* 274 (1996) 782-784.
3. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A: Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 97 (1998) 553-561.
4. Bloor CM, White FC, Sanders TM: Effects of exercise on collateral development in myocardial ischemia in pigs. *J Appl Physiol* 56 (1984) 656-665.
5. Cohen MV, Yipintsoi T, Scheuer J: Coronary collateral stimulation by exercise in dogs with stenotic coronary arteries. *J Appl Physiol* 52 (1982) 664-671.
6. Dimmeler S, Assmus B, Hermann C, Haendeler J, Zeiher A: Fluid Shear Stress Stimulates Phosphorylation of Akt in Human Endothelial Cells. *Circ Res* 83 (1998) 334-341.
7. Dimmeler S, Fleming I, Isslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM: Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 399 (1999) 601-605.
8. Dimmeler S, Zeiher A: Akt Takes Center Stage in Angiogenesis Signaling. *Circ Res* 86 (2000) 4-5.
9. Drygas WK: Changes in blood platelet function, coagulation, and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive, and prolonged exercise. *Int J Sports Med* 9 (1988) 67-72.
10. Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO: Effects of 12 months of intensive exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* 64 (1981) 1116-1121.
11. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, Hill JA, Kerensky RA, Conti CR, Pepine CJ: Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the coronary artery in patients with coronary artery disease; endothelial function revisited. *Circulation* 89 (1994) 45-51.
12. Ernst E: Influence of regular physical activity on blood rheology. *Eur Heart J* 8 (1987) 59-62.
13. Fukui T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG: Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 105 (2000) 1631-1639.
14. Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN: Cell Adhesion in Vascular Biology ( Biomechanical Activation : an Emerging Paradigm in Endothelial Adhesion Biology). *J Clin Invest* 99 (1997) 1809-1813.
15. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98 (1998) 2709-2715.
16. Hambrecht R, Gielen S, Schuler G: Exercise and coronary endothelial function. *N Engl J Med* 343 (2000) 147-148.
17. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G: Correction of Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Additional Effects of Exercise Training and Oral L-Arginine Supplementation. *J Am Coll Cardiol* 35 (2000) 706-713.
18. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger Ch, Grunze M, Kälberer B, Hauer K, Schlierf G, Kübler W, Schuler G: Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 22 (1993) 468-477.
19. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 342 (2000) 454-460.
20. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko R, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farquhar JW: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89 (1994) 975-990.
21. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H: Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 97 (1998) 363-368.
22. Huxley VH, Williams DA, Meyer DJ, Jr., Laughlin MH: Altered basal and adenosine-mediated protein flux from coronary arterioles isolated from exercise-trained pigs. *Acta Physiol Scand* 160 (1997) 315-325.
23. Inoue N, Ramasamy S, Fukui T, Nerem RM, Harrison DG: Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 79 (1996) 32-37.
24. Koenig W, Sund M, Döring A, Ernst E: Leisure-time physical activity but not work-related physical activity is associated with decreased plasma viscosity. *Circulation* 95 (1997) 335-341.
25. Laughlin MH: Endothelium-mediated control of coronary vascular tone after chronic exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) 1135-1144.
26. Laughlin MH, McAllister RM: Exercise training-induced coronary vascular adaptation. *J Appl Physiol* 73 (1994) 2209-2225.
27. Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 282 (1999) 2035-2042.
28. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neil BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Lüscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard ACG, Pepine CJ, Pitt B: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. *Circulation* 94 (1996) 258-265.
29. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, Kearney M, Chen D, Symes JF, Fishman MC, Huang PL, Isner JM: Nitric Oxide Synthase Modulates Angiogenesis in Response to Tissue Ischemia. *J Clin Invest* 101 (1998) 2567-2578.
30. Münzel T, Heitzer T, Harrison DG: The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. *Herz* 22 (1997) 158-172.
31. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kübler W: Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 96 (1997) 2534-2541.
32. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeide RL, Brand RJ, Gould KL: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease. *Lancet* 336 (1990) 129-133.
33. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeide RL, Hogeboom C, Brand RJ: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 280 (1998) 2001-2007.
34. Overholser KA, Laughlin MH, Bhatte MJ: Exercise training-induced increase in coronary transport capacity. *Med Sci Sports Exerc* 26 (1994) 1239-1244.

35. *Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa WC*: Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 100 (1997) 3131-3139.
36. *Prisco D, Francalani I, Filippini M, Hagi M*: Physical exercise and hemostasis. *Int J Clin Lab Res* 24 (1994) 125-131.
37. *Rieder MJ, Carmona R, Krieger JE, Pritchard KA, Greene AS*: Suppression of angiotensin-converting enzyme expression and activity by shear stress. *Circ Res* 80 (1997) 312-319.
38. *Roth DM, Maruoka Y, Rogers J, White FC, Longhurst JC, Bloor CM*: Development of coronary collateral circulation in left circumflex Ameroid-occluded swine myocardium. *Am J Physiol* 253 (1987) H1279-H1288.
39. *Rubio R, Berne RM*: Regulation of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 18 (1975) 105-122.
40. *Scheel KW, Ingram LA, Wilson JL*: Effects of exercise on coronary collateral vasculature of beagles with and without coronary occlusion. *Circ Res* 48 (1981) 523-530.
41. *Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, Hauer K, Kübler W*: Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regime of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992) 34-42.
42. *Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Ho-berg E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, Kübler W*: Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 86 (1992) 1-11.
43. *Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH*: Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 74 (1994) 349-353.
44. *Suzuki T, Yamauchi K, Yamada Y, Furumichi T, Furui H, Tsuzuki J, Hayashi H, Sotobata I, Saito H*: Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 15 (1992) 358-364.
45. *Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Tally JD, Stillbower ME, Kosinski AS, Zhang J, Bocuzzi JJ, Cedarholm JC, Alexander RW*: Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in Patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 332 (1995) 481-487.
46. *Urbich C, Fritzenwanger M, Zeiher A, Dimmeler S*: Laminar shear stress upregulates the complement-inhibitory protein clusterin. A novel potent defense mechanism against complement-induced endothelial cell activation. *Circulation* 101 (2000) 352-355.
47. *Wang J, Wolin MS, Hintze T*: Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary arteries in conscious dogs. *Circ Res* 73 (1993) 829-838.
48. *Wang JS, Jen CJ, Chen HI*: Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 (1995) 1668-1674.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Hambrecht  
 Universität Leipzig – Herzzentrum GmbH  
 Klinik für Innere Medizin/Kardiologie  
 Russenstr. 19, 04289 Leipzig  
 Fax: 0341/865-1461  
 e-mail: hamr@medizin.uni-leipzig.de

## LacQuiro

Effizienz in  
 Laktatanalyse und  
 Trainingsplanung

Die effizienteste Art für professionelle Laktatmessungen und Berechnungen der aerob/anaeroben Schwelle sowie der fixen Schwellen (1 bis 9 mmol/l). Auf Grundlage der gewonnenen Ergebnisse erstellt LacQuiro automatisch individuelle Trainingspläne für alle gängigen Ausdauersportarten. LacQuiro ist erhältlich als Vollversion für die kommerzielle Nutzung sowie als günstige Vereinsversion.

Die professionelle

# Software zur Laktatanalyse

und automatischen

# Trainingsplanung

[www.lacquiro.de](http://www.lacquiro.de)

oder 0049-951 / 29 71 96 50

Christoph Stromer Dipl. Inform. (FH) Distelbergweg 4 D-96135 Stegaurach