

M. Halle

Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Einfluss von körperlichem Training auf Morphologie und Funktion der Koronargefäße

Secondary prevention of coronary heart disease: Influence of physical exercise on morphology and function of coronary vessels

Medizinische Universitätsklinik TU München, Klinikum rechts der Isar, Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

Zusammenfassung

Lebensstilintervention spielt neben der pharmakologischen Therapie eine herausragende Rolle in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. So wird von den großen kardiologischen und sportmedizinischen Gesellschaften ein körperliches Training mäßiger Intensität mit primär dynamischer Belastung, im ischämie- bzw. symptomfreien Bereich empfohlen. Zusätzlich zur aktiven Lebensweise sollten 4-5 Trainingseinheiten pro Woche á 30-40 min durchgeführt werden. Dadurch kann die Endothelfunktion verbessert, die Progression der Koronarstenosen reduziert, und die myokardiale Perfusion verbessert werden. Dieses spiegelt sich in einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität wider. Aufgrund dieser Evidenz der positiven Wirkung körperlicher Aktivität in der Sekundärprävention sollte die Therapieoption der körperlichen Bewegung unbedingt in das „Disease Management“ kardiovaskulärer Erkrankungen integriert werden.

Schlüsselwörter: Sekundärprävention, Rehabilitation, Bewegungstherapie, koronare Herzerkrankung

Summary

Life-style intervention including physical exercise has been shown to be essential in secondary prevention of cardiovascular disease. The American Heart Association and American College of Sports Medicine propose daily 4 to 5 moderate-intensity exercise sessions of 30 to 40 min per week in addition to an active life-style in patients with coronary heart disease. This intervention has been shown to normalize endothelial function, retard progression of coronary stenosis and improve myocardial perfusion in coronary heart disease patients. Because of the multiple evidence for the benefit of exercise in secondary prevention of coronary disease, this therapeutic approach should be included in the disease management of every cardiovascular patient.

Key words: Secondary prevention, rehabilitation, physical activity, cardiovascular disease

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern von besonderem gesellschaftlichen, medizinischen und gesundheitspolitischem Interesse. Neben interventionellen und operativen Techniken sowie pharmakologischer Therapie spielt die Lebensstil-Intervention eine wichtige Rolle in der Prävention, Therapie und Rehabilitation dieser Erkrankungen (10,14,15,26). In diesem Sinne wird in der kardiovaskulären Sekundärprävention von den großen kardiologischen und sportmedizinischen Gesellschaften ein regelmäßiges, gezieltes körperliches Training von 4-5 Einheiten pro Woche á 30-45 Minuten bei mäßiger Intensität mit dynamischer Belastungsform im ischämie- und symptomfreien Herzfrequenzbereich zusätzlich zu einer

aktiven Lebensweise empfohlen (1,6). Hierdurch können kardiovaskuläre Risikofaktoren, Endothelfunktion, Koronarmorphologie und Myokardperfusion günstig beeinflusst werden, welches zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität führt (12,15,21,22). So kann durch alleinige Intensivierung der körperlichen Aktivität sowohl die Gesamt- wie auch KHK-Mortalität um 27% bzw. 31% reduziert werden. Im folgenden soll in Ergänzung zu der Darstellung zum Einfluss körperlicher Aktivität auf kardiovaskuläre Risikofaktoren der Einfluss von körperlichem Training auf funktionelle und morphologische Veränderungen der Koronargefäße wie Endothelfunktion, Plaquestabilität, Koronarstenosen und Myokardperfusion dargestellt werden.

Körperliches Training und Endothelfunktion

Als erste Manifestation und Frühstadium der Atherosklerose wird eine gestörte Gefäßfunktion, die sogenannte Endotheldysfunktion, angesehen, die das Vorstadium zum atherosklerotischen Plaque und Koronarstenosen bildet. Eine Endotheldysfunktion der Koronarien kann z.B. während der Koronarangiographie über eine Injektion von Acetylcholin in das Koronargefäß festgestellt werden. Bei normaler Funktion kommt es nach Injektion zu einer Dilatation des Gefäßes. Dieses wird über Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt, welches konsekutiv vom Endothel sezerniert wird und zu einer Relaxation der glatten Muskulatur und damit Dilatation des Gefäßes führt. Ist dieser Mechanismus wie bei atherosklerotischer Risikofaktorenkonstellation gestört, so zeigt sich nach Injektion eine pathologische Vasokonstriktion. Diese pathologische Reaktion kann durch körperliches Training positiv beeinflusst werden (7,18). So führt ein 4-wöchiges Training auf dem Fahrradergometer von täglich 10 min bei 80% der symptomlimitierten maximalen Herzfrequenz zu einer Normalisierung der Endotheldysfunktion bei Patienten mit KHK, während dieser Effekt für die Kontrollgruppe ausbleibt (9). Hier spielt die Induktion der endothelialen NO-Synthese durch erhöhten Fluss und Wandspannung während körperlicher Aktivität eine zentrale Rolle (7). Über diesen Effekt hinaus hat eine erhöhte Konzentration von NO am Endothel weitere positive Effekte auf die Atherogenese wie Reduktion der endothelialen Adhäsion und subendothelialen Migration von Makrophagen, verminderte Oxidation von Lipoproteinen, verminderte Schaumzellbildung und geringere Proliferation glatter Muskelzellen (Abb.1).

Körperliches Training und Koronarmorphologie

Neben der Verbesserung der Endothelfunktion hat körperliches Training in Kombination mit weiterer Lebensstilverbesserung auch günstige Effekte auf die Koronarmorphologie. Im Lifestyle Heart Trial von D. Ornish et al. zeigte sich an einem selektionierten Patientenkollektiv von 35 Personen (20 in der Interventionsgruppe), dass eine strikte vegetarische Diät mit einem Fettanteil <10% und ein regelmäßiges aerobes Training bei leichter bis moderater Intensität in Kombination mit Stresstherapie, Psychotherapie und Raucherentwöhnung bereits nach 1 Jahr zu einer 50%igen Reduktion der Koronarstenosen und nach 5 Jahren zur weiteren Verbesserung der Koronarmorphologie führt, während in der Kontrollgruppe eine signifikante Progression der Koronarstenosen von über 10% zu beobachten war (23,24). Ähnliche Ergebnisse konnten an einem größeren Patientenkollektiv in der Heidelberger Studie zum Einfluss von Bewegungstherapie in der Herzgruppe auf die Koronarmorphologie belegt werden. So konnte eine geringere Progression der Koronarstenosen nach 6 Jahren nur in der Gruppe beobachtet werden, die einem gezielten körperlichen Training auf dem Ergometer von täglich 30 min bei 75% der maximalen Herzfrequenz zusätzlich zu zweimal wöchentlicher Bewegung in der Herzgruppe von 45 min nachging (20). Zusätzlich wurde diesen Patienten eine American Heart Association III Diät mit reduzierten Fettanteil von <20%, Cholesterinanteil <200 mg/d und einem Quotienten aus ungesättigten zu gesättigten Fettsäuren (P/S-Quotient) von >1 empfohlen. Eine Regression des Stenosegrades wurde nur in der Interventionsgruppe beobachtet und kann dann erwartet werden, wenn der Gesamtkalorienverbrauch der körperlichen Bewegung bei ca. 1750 kcal/Woche liegt (20). Interessanterweise konnte zudem beobachtet werden, dass körperliches Training geringeren Ausmaßes (3x/Woche, 60% max. Sauerstoffaufnahme) die Koronarmorphologie oder Restenoserate nach PTCA bzw. Stentimplantation zwar nicht messbar beeinflusst, Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität allerdings trotzdem zu beobachten sind und mit einer Reduktion kardialer Ereignisse und Rehospitalisierungsrate einhergehen (2).

Diese klinischen Studien werden durch aktuelle tierexperimentelle Daten an hypercholesterinämischen Mäusen unterstützt. Diese genetisch veränderten Mäuse (Apolipoprotein E-Knock-out Mäuse) entwickeln

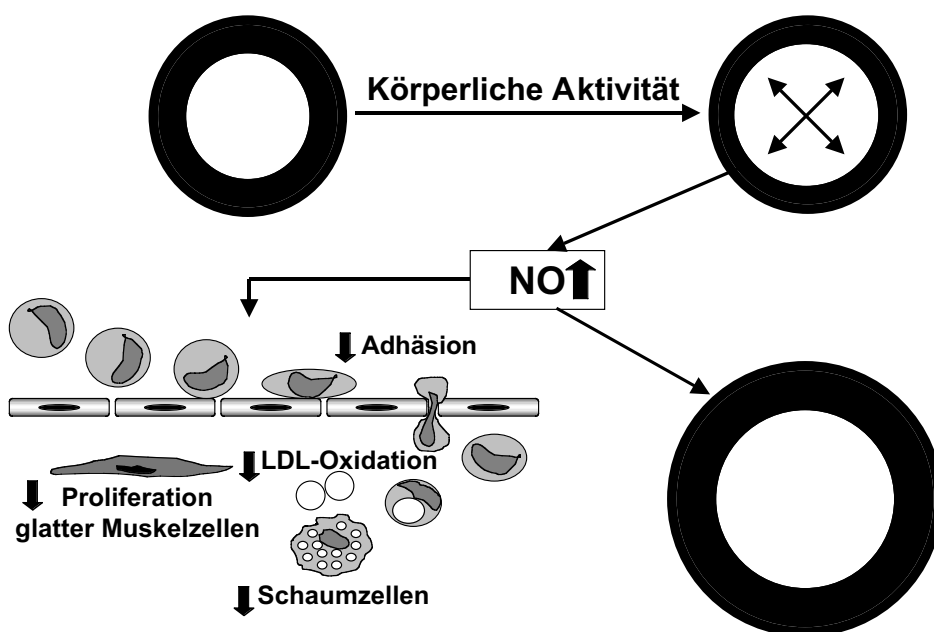


Abbildung 1: Einfluss von Stickstoffmonoxid (NO) auf die Endothelfunktion und Atherogenese

bei Serumcholesterinwerten um 400 mg/dl frühzeitig eine generalisierte Atherosklerose. Eigene Untersuchungen zeigen, dass ein tägliches Training von 60 Minuten über einen Zeitraum von 6 Wochen die Progression der Atherosklerose bei diesen Tieren günstig beeinflusst und eine signifikant geringere Intimahyperplasie sowie Lumeneinengung der Arteria carotis durch atherosklerotische Plaques in der Trainingsgruppe zu beobachten ist (25). Auch die Restenosierung nach Angioplastie und Stentimplantation kann durch körperliches Training reduziert werden (11). Diese Daten untermauern die klinischen Daten und zeigen, dass körperliches Training in zentrale Mechanismen der Atherogenese und des Gefäßremodeling eingreift. Diese Mechanismen weiter aufzuklären und gegenüber anderen Interventionsmaßnahmen wie Ernährung und pharmakologische Intervention abzugrenzen wird eine der zukünftigen Aufgaben der sportmedizinischen Forschung sein.

Körperliches Training und Plaquestabilität

Neben langfristigen Änderungen der Koronarmorphologie spielt die Stabilität von Koronarplaques klinisch eine weit aus entscheidendere Rolle (4,13,16). Die Bedeutung der körperlichen Aktivität und ihr Einfluss auf die Plaquestruktur bzw. Plaqueruptur ist allerdings bisher nur unzureichend untersucht worden. Einzig epidemiologische Studien zu akuter körperlicher Belastung als Auslöser eines akuten Myokardinfarktes bei klinisch Gesunden deuten darauf hin, dass das Risiko innerhalb der ersten Stunde nach Belastung um ein vielfaches höher ist als in den darauffolgenden Stunden (8,17). Hierbei wird die körperliche Belastung als signifikant angesehen, wenn sie über 5.5 MET liegt, also einer Intensität entspricht, die mehr als das fünffache des Grundumsatzes entspricht und mit „Schwitzen“ bzw. teilweise anaerobem Stoffwechsel einhergeht (Leistung als Metabolisches Äquivalent: MET=3,5 ml Sauerstoffaufnahme/kg Körpergewicht/min). Interessanterweise ist das Myokardinfarktrisiko nach körperlicher Belastung nur dann erhöht, wenn ähnliche Belastungsintensitäten im Alltag nicht vorkommen. Wird bereits einmal pro Woche eine vergleichbare Aktivität durchgeführt, sinkt die Inzidenz eines Myokardinfarktes für diese Personen im Zusammenhang mit körperlicher Belastung dramatisch. Die niedrigsten Werte werden für diejenigen beobachtet, die sich mehr als 4 mal pro Woche körperlich aktiv sind (17).

Dass körperliche Belastung den „Trigger“ zur Auslösung eines akuten Myokardinfarktes darstellen kann, ist möglicherweise durch den Einfluss auf Plaquemorphologie, -stabilität und -ruptur zu erklären. In histomorphologischen Schnitten von Koronarplaques zeigte sich, dass die Plaques, die während körperlicher Belastung rupturieren, eine andere Morphologie aufweisen als die, die während Ruhephasen aufbrechen (3). Ob körperliches Training einen stabilisierenden Effekt auf die Plaquemorphologie hat, bleibt hypothe-

tisch, könnte aber das reduzierte Risiko eines akuten Myokardinfarktes bei regelmäßiger Freizeitaktivität erklären. Für diese Mechanismen scheint aber eine deutlich geringere Belastungshäufigkeit als für die Beeinflussung der Endothelfunktion oder Regression von Koronarstenosen ausreichend zu sein.

Körperliches Training und Myokardperfusion

Verbesserungen der Endothelfunktion und Regression der Koronarsklerose durch körperliches Training führen zu einer verbesserten myokardialen Perfusion. So zeigt sich, dass durch regelmäßiges körperliches Training trotz zunehmender Belastung weniger ST-Strecken-Senkungen im EKG registriert werden konnten (5). Dieses konnte durch quantitative Untersuchungstechniken wie der 201Thallium-Szintigraphie oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die regionale Unterschiede in der Perfusion erkennen lassen, bestätigt werden. So kann ein intensives körperliches Training über zwölf Monate zu einer Größenreduktion des Perfusionsdefektes bei KHK-Patienten führen (27). Interessanterweise war dies nicht allein auf Patienten beschränkt, bei denen es zu einer Regression der Koronarstenosen kam. Der physiologische Mechanismus für diese Perfusionsverbesserung konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Obwohl verschiedene Hypothesen evaluiert werden, wird primär eine Verbesserung der Mikrozirkulation durch körperliches Training angenommen. Eine Verbesserung der Perfusion durch Kollateralenbildung konnte nicht gezeigt werden (19).

Fazit

Die hier ausgewählten Studien zeigen, dass Lebensstilintervention zu Verbesserungen der Endothelfunktion, Reduktion der Progression der Atherosklerose und Verbesserung der myokardialen Perfusion führen kann. Aufgrund dieser positiven Effekte sollte die Bewegungstherapie in Verbindung mit pharmakologischer und invasiv-operativer Therapie in das optimale „disease management“ jedes Patienten mit KHK integriert werden. Die Dosis körperlichen Trainings, die diese positiven Effekte induziert, ist allerdings relativ hoch und übersteigt die zweimalige Bewegungstherapie pro Woche in der ambulanten Herzgruppe um ein mehrfaches.

Viele Fragen bleiben aber noch unbeantwortet. Hier stehen insbesondere die Beeinflussung auf Plaquestabilität, Rhythmusstörungen und Inzidenz des plötzlichen Herztodes im Vordergrund. Es wird die Aufgabe der Sportmedizin in Zusammenarbeit mit der Kardiologie, der Sportwissenschaft, der Ernährungsmedizin und den Grundlagenwissenschaften sein, sich dieser Fragen anzunehmen. Aufgrund des zunehmenden Interesses der Öffentlichkeit sowie von nicht-sportmedizinischen Arbeitsgruppen für die Thematik der physiologischen und biochemischen Adaptationen an körperliches Training bietet sich die Chance, sportmedizinische Fragestellungen sowohl mit grundlagenwissenschaftlichen Methoden

wie auch klinischem Studiendesign zu beantworten. Hierdurch kann die Sportmedizin ihrem universitären Anspruch gerecht werden und internationale Reputation zurückzugewinnen. Die sportmedizinischen Abteilungen sollten sich hier gemeinsam engagieren; es ist höchste Zeit!

Literatur

- American College of Sports Medicine position stand. Exercise for patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc* 26 (1994) I-V.
- Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, Piva R, Georgiou D, Purcaro A: Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 37 (2001) 1891-1900.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R: Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 281 (1999) 921-926.
- Casscells W, Naghavi M, Willerson JT: Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 107 (2003) 2072-2075.
- Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO: Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* 64 (1981) 1116-1124.
- Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML: Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 94 (1996) 857-862.
- Gielen S, Schuler G, Hambrecht R: Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 103 (2001) E1-E6.
- Giri S, Thompson PD, Kiernan FJ, Clive J, Fram DB, Mitchel JF, Hirst JA, McKay RG, Waters DD: Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *JAMA* 282 (1999) 1731-1736.
- 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.
- Huonker M, Halle M, Frey I, Schmidt-Trucksass A, Sorichter S, Keul J, Berg A: Stellenwert von körperlicher Mehraktivität in der ambulanten kardiovaskulären Prävention. *Z Kardiol* 87 (1998) 881-890.
- Indolfi C, Torella D, Coppola C, Curcio A, Rodriguez F, Bilancio A, Leccia A, Arcucci O, Falco M, Leosco D, Chiariello M: Physical training increases eNOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. *Circ Res* 91 (2002) 1190-1197.
- Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S: Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library Issue* 1 (2003).
- Keriakes DJ: The Emperor's Clothes: In Search of the Vulnerable Plaque. *Circulation* 107 (2003) 2076-2077.
- Löllgen H: Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Vorbeugung durch körperliche Bewegung. *Dtsch Arztebl* 95 (1998) A1531-A1538.
- Löllgen H: Primärprävention kardialer Erkrankungen. *Dtsch Arztebl* 100 (2003) A987-A996.
- Maseri A, Fuster V: Is there a vulnerable plaque? *Circulation* 107 (2003) 2068-2071.
- Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE: Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 329 (1993) 1677-1683.
- Niebauer J, Cooke JP: Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 28 (1996) 1652-1660.
- Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, Hauer K, Velich T, von Hodenberg E, Schlierf G, Kubler W, Schuler G: Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76 (1995) 771-775.
- Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kubler W: Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 96 (1997) 2534-2541.
- O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 80 (1989) 234-244.
- Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 260 (1988) 945-950.
- Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 336 (1990) 129-133.
- Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 280 (1998) 2001-2007.
- Pynn M, Schäfer K, Konstantinides S, Halle M: Exercise training reduces neointimal growth and stabilizes vascular lesions after injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 109 (2004) 386-392.
- Schuler G, Hambrecht R: Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Die Rolle der Rehabilitation. *Dtsch Arztebl* 95 (1998) A1233-A1240.
- Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, Hauer K, Kubler W: Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992) 34-42.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle
Medizinische Universitätsklinik
Klinikum rechts der Isar
Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
Connollystr. 32
80809 München
halle@sport.med.tum.de
Tel.: 089/289 24430
Fax.: 089/289 24450